

Universidade de Brasília  
Instituto de Química

# **“Estudo da Reação de Passerini em Solventes Alternativos”**

**Sayuri Cristina Santos Takada**

Dissertação de Mestrado

Orientador: Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade

Brasília  
Dezembro/2006

***Dedico este trabalho à minha querida família  
meus pais, Maria Regina e Mário,  
à minha irmã Izumi***

## **Agradecimentos**

A Deus pela saúde e perseverança.

Aos meus pais, minha irmã e minha avó Valdete, pelo amor, educação e dedicação, que tornaram possível a chegada até aqui.

Ao professor Carlos Kleber pelos ensinamentos, pela excelente orientação e pela paciência.

Ao Bianchi, pelo carinho, compreensão e incentivo durante esta jornada.

Aos meus amigos: Denise, Flávia, Guilherme, Juliana, Lígia, Luana, Otilie, Rafael, Ricardo, Roblêdo, e Wender. Por toda alegria.

Aos membros do LAPREN, professor Paulo Suarez, Valério e Melquizedequi, pelo fornecimento do líquido iônico.

Aos funcionários do Departamento de Química, em especial ao Júnior, Vênis, Inocência, Teles, Beto e ao Sr. Wilson pelos espectros de RNM  $^1\text{H}$  de 90 MHz e infravermelho.

À professora Inês Resck, Viviane, Lígia e Rafael pelos espectros de RNM  $^1\text{H}$  e RNM  $^{13}\text{C}$  de 300 MHz.

## **Resumo**

A reação de Passerini (P-3CR) foi primeiramente descrita em 1921 e é uma clássica reação multicomponente entre ácidos carboxílicos, compostos carbonilados e isocianetos, que fornece  $\alpha$ -aciloxicarboxamidas em uma etapa, conduzindo a interessantes compostos peptidomiméticos, com grande potencial bioativo, além de oferecer uma maneira barata e rápida de gerar bibliotecas de diferentes compostos.

Para evitar solventes orgânicos altamente tóxicos e voláteis na reação de Passerini, líquidos iônicos [bmim]PF<sub>6</sub> (hexafluoroborato de butil-3-metilimidazólio) e [bbim]BF<sub>4</sub> (tetrafluoroborato de butil-3-metilimidazólio) e o polímero PEG (polietileno glicol) foram utilizados como solventes alternativos foi examinado neste estudo. Atualmente, PEG e líquidos iônicos possuem uma grande demanda como solventes em reações orgânicas, constituindo-se como uma alternativa viável em química verde.

Os produtos foram obtidos em bons rendimentos e os solventes alternativos foram reciclados por vários ciclos sem que houvesse perda da sua eficiência. As reações foram mais rápidas e os rendimentos foram mais altos em PEG.

**Abstract**

The Passerini three component reaction (P-3CR), first described in 1921, is a multicomponent reaction between carboxylic acids, oxo compounds and C-isocyanides that provides  $\alpha$ -acyloxycarboxamides in one step leading to interesting peptidomimetic compounds, which are potentially bioactive and offer an inexpensive and rapid way to generate compound libraries.

In order to avoid highly toxic organic solvents in the Passerini reaction, the use of the ionic liquid [bmim]PF<sub>6</sub> and polyethylene glycol (PEG) as alternative solvents was examined in this study. Ionic liquids and PEG are becoming very popular as solvents in organic reactions nowadays and constitute environmentally friendly options for volatile organic solvents.

The products were obtained in good yields and the alternative solvents were recycled many times without losing their efficiency. The reactions were faster and the yields were higher in PEG.

## Produção Científica

Artigos completos publicados em periódicos:

- ANDRADE, C. K. Z.; TAKADA, S. C. S.; RODRIGUES, J. P.; ALVES, L. M.; *Synlett* **2004**, 12, 2135.

Título: Molecular sieves in ionic liquids as an efficient and recyclable medium for the synthesis of imines.

- ANDRADE, C. K. Z.; TAKADA, S. C. S.; SUAREZ, P. A. Z.; ALVES, M. B.; *Synlett* **2006**, 10, 1539.

Título: Revisiting the Passerini reaction under eco-friendly reaction media.

Resumos publicados em anais de congressos:

-11<sup>o</sup> Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2005, Canela.

ANDRADE, C. K. Z.; TAKADA, S. C. S.; *11<sup>o</sup> Brazilian Meeting on Organic Synthesis book of Abstracts* **2005**, 216.

Título: Passerini reaction in Ionic Liquids.

-230<sup>th</sup> American Chemical Society National Meeting, 2006, Atlanta.

ANDRADE, C. K. Z.; TAKADA, S. C. S.; SUAREZ, P. A. Z.; SOARES, V. C. D.; *Abstracts of the 230th American Chemical Society National Meeting* **2006**.

Título: Green reaction media for the Passerini reaction.

-29<sup>a</sup> Reunião Anual da SBQ, 2006, Águas de Lindóia.

ANDRADE, C. K. Z.; TAKADA, S. C. S.; MATOS, R. A. F.; *Livro de resumo da 29a Reunião Anual da SBQ* **2006**.

Título: Reação de Passerini em solventes alternativos.

**Lista de Abreviaturas e Acrônimos**

[bbim]BF <sub>4</sub>	tetrafluoroborato de 1,3-di- <i>n</i> -butil-imidazólio
[bmim]BF <sub>4</sub>	tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazólio
[bmim]PF <sub>6</sub>	hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazólio
[C <sub>6</sub> mim][NTf <sub>2</sub> ]	1-hexil-3-metilimidazol bis(trifluorometanossulfonil)amida
[emim]BF <sub>4</sub>	tetrafluoroborato de 1-etil-3-metilimidazólio
CG	cromatografia gasosa
HPLC	cromatografia líquida de alta performance
IV	infravermelho
J	constante de acoplamento
LDA	diisopropilamida de lítio
LI	líquido iônico
P-3CR	reação de Passerini de três componentes
PEG	polietileno glicol
RMC	reação multicomponente
RMN <sup>13</sup> C	ressonância nuclear magnética de carbono 13
RMN <sup>1</sup> H	ressonância nuclear magnética de hidrogênio
THF	tetraidrofurano
TMSCN	cianeto de trimetil silano
VOCs	volatile organic compounds
U-4CR	reação de Ugi quatro componentes
X	fração molar
δ	deslocamento químico em ppm

**Índice**

1. Introdução	1
1.1. Reação de Passerini	1
1.1.1. Reações de Passerini assimétricas	10
1.1.2. Aplicações da reação de Passerini em síntese orgânica	15
1.2. Líquidos iônicos	23
1.2.1. Síntese de Líquidos iônicos	26
1.2.2. Propriedades Físicas dos Líquidos iônicos	27
1.2.3. Aplicações dos líquidos iônicos	29
1.2.4. Líquidos iônicos em reações orgânicas	30
1.3. Polietileno glicol (PEG)	35
1.3.1. Aplicação de PEG em reações orgânicas	38
2. Objetivos	44
3. Resultados e Discussão	45
3.1. Síntese dos líquidos iônicos	46
3.2. Síntese do isocianeto de benzila	53
3.3. Reações de Passerini em [bmim]PF <sub>6</sub>	58
3.4. Estudo das reações de Passerini em PEG	68
3.5. Testes de reciclagem dos solventes alternativos	71
4. Conclusão	76
5. Parte Experimental	77
5.1. Reagentes e solventes	77
5.2. Métodos cromatográficos	77
5.3. Métodos analíticos	78
5.4. Nomenclatura	78
5.5. Procedimentos	78
5.5.1. Síntese do líquido iônico [bmim]PF <sub>6</sub>	78
5.5.2. Síntese do líquido iônico [bbim]BF <sub>4</sub>	81
5.5.3. Síntese do isocianeto de benzila	81
5.5.4. Procedimento geral para preparação das α-aciloxicarboxamidas	83
6. Bibliografia	88
7. Anexos	93



## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1.</b> Propriedades de LIs com nitrila incorporada à cadeia lateral.	28
<b>Tabela 2.</b> Propriedades físicas de alguns polímeros de polietileno glicol.	37
<b>Tabela 3.</b> Reação de Passerini em diferentes condições reacionais.	56
<b>Tabela 4.</b> Dados do RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do [bmim]Cl.	59
<b>Tabela 5.</b> Dados de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do [bmim]PF <sub>6</sub> .	60
<b>Tabela 6.</b> Dados do RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do [bbim]Br.	62
<b>Tabela 7.</b> Dados de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do [bbim] BF <sub>4</sub> .	63
<b>Tabela 8.</b> Dados de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da benzilformamida.	65
<b>Tabela 9.</b> Dados de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da benzilformamida.	66
<b>Tabela 10.</b> Dados de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do isocianeto de benzila.	67
<b>Tabela 11.</b> Dados de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do isocianeto de benzila.	68
<b>Tabela 12.</b> Reações de Passerini em [bmim]PF <sub>6</sub> .	70
<b>Tabela 13.</b> Dados de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>38</b> .	72
<b>Tabela 14.</b> Dados de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>38</b> .	73
<b>Tabela 15.</b> Dados de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>40</b> .	74
<b>Tabela 16.</b> Dados de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>42</b> .	75
<b>Tabela 17.</b> Dados de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>47</b> .	77
<b>Tabela 18.</b> Deslocamentos $\delta_{\text{H}}$ de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) dos compostos <b>38</b> a <b>47</b> .	77
<b>Tabela 19.</b> Deslocamentos $\delta_{\text{C}}$ de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) dos compostos <b>38</b> a <b>47</b> .	78
<b>Tabela 20.</b> bandas de deformação axial C=O em espectros de infravermelho para os compostos 38 a 47.	78
<b>Tabela 21.</b> Preços de alguns isocianetos da empresa Sigma-Aldrich.	79
<b>Tabela 22.</b> Reações de Passerini em PEG.	81
<b>Tabela 23.</b> Reciclagem do PEG e do [bbim]BF <sub>4</sub> .	82
<b>Tabela 24.</b> Dados de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>48</b> .	84
<b>Tabela 25.</b> Dados de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) composto <b>48</b> .	85
<b>Tabela 26.</b> Reação de Passerini em [bmim]BF <sub>4</sub> .	86

## Índice de Figuras

<b>Figura 1.</b> 1-CR: uma simples reação convergente; 2-CR: reação com dois componentes; 6-CR.	1
<b>Figura 2.</b> Clássicas, onde são necessárias várias etapas para se chegar ao produto desejado.	2
<b>Figura 3.</b> Analogia entre os orbitais moleculares do isocianeto e da nitrila.	6
<b>Figura 4.</b> Exemplos de ocorrência natural de isocianetos.	7
<b>Figura 5.</b> Estruturas dos líquidos iônicos [bmim]PF <sub>6</sub> e [bbim]BF <sub>4</sub> e do PEG 400.	23
<b>Figura 6.</b> Cátions e ânions mais utilizados na preparação de LIs.	24
<b>Figura 7.</b> Rota mais utilizada na síntese de LIs.	26
<b>Figura 8.</b> Poliéteres.	36
<b>Figura 9.</b> Obtenção do hidrogel de PEG.	43
<b>Figura 10.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do [bmim]Cl.	58
<b>Figura 11.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do [bmim]PF <sub>6</sub> .	60
<b>Figura 12.</b> Espectro de infravermelho do [bmim]PF <sub>6</sub> .	61
<b>Figura 13.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do [bbim]Br.	62
<b>Figura 14.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do [bbim]BF <sub>4</sub> .	63
<b>Figura 15.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) da benzilformamida.	64
<b>Figura 16.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C (75,46 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) da benzilformamida.	65
<b>Figura 17.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do isocianeto de benzila.	67
<b>Figura 18.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C (75,46 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do isocianeto de benzila.	68
<b>Figura 19.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>38</b> .	71
<b>Figura 20.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C (75,46 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>38</b> .	72
<b>Figura 21.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>40</b> .	74
<b>Figura 22.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>42</b> .	75
<b>Figura 23.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>47</b> .	76
<b>Figura 24.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>48</b> .	83
<b>Figura 25.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C (75,46 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>48</b> .	84

## Índice de Esquemas

<b>Esquema 1.</b> Reação de Passerini.	3
<b>Esquema 2.</b> A primeira obtenção de um isocianeto.	4
<b>Esquema 3.</b> Desidratação de uma formamida, proposta por Ugi, em 1959.	5
<b>Esquema 4.</b> Conversão de um álcool terciário a um isocianeto terciário.	5
<b>Esquema 5.</b> Ação de um nucleófilo e de um eletrófilo em uma molécula.	6
<b>Esquema 6.</b> Compostos obtidos a partir de isocianetos: formamidina (13) iminoéter (14) e 2,3-diiminoxetano (15).	8
<b>Esquema 7.</b> Mecanismo sugerido para a reação de Passerini.	9
<b>Esquema 8.</b> Síntese de peptídeos $\alpha$ -metilfluorados via reação de Passerini.	9
<b>Esquema 9.</b> Variações da reação de Passerini.	10
<b>Esquema 10.</b> Reação de Passerini assimétrica com isocianeto quiral.	11
<b>Esquema 11.</b> Síntese do fragmento da azinomicina.	11
<b>Esquema 12.</b> Reação de Passerini diastereosseletiva com aldeído quiral, GP= grupo protetor.	12
<b>Esquema 13.</b> Reação de Passerini assimétrica com ácido quiral.	12
<b>Esquema 14.</b> Reação de Passerini diastereosseletiva com aldeídos e isocianetos quirais.	13
<b>Esquema 15.</b> Reação de Passerini enantiosseletiva.	14
<b>Esquema 16.</b> P-3CR enantiosseletiva com catalisador quiral.	14
<b>Esquema 17.</b> P-3CR seguida de uma Diels-Alder intramolecular.	15
<b>Esquema 18.</b> Síntese <i>one-pot</i> do glicopeptídeo <b>31</b> .	16
<b>Esquema 19.</b> Síntese combinatória de inibidores enzimáticos peptídeomiméticos.	17
<b>Esquema 20.</b> Hidrogel com polissacarídeo em sua estrutura.	18
<b>Esquema 21.</b> Síntese da bestatina.	19
<b>Esquema 22.</b> Síntese dos inibidores de proteases Euristatinas A e B, reação de Passerini.	20
<b>Esquema 23.</b> Uma nova classe de inibidores de HIV proteases	21
<b>Esquema 24.</b> Líquido iônico de cloreto de alquilpiridínio.	24

<b>Esquema 25.</b> Síntese do cloroaluminato de 1-etil-2-metil-imidazólio.	25
<b>Esquema 26.</b> Síntese do $\beta$ -Lilial e do $\alpha$ -Lilial em LI.	31
<b>Esquema 27.</b> Esterificação do <i>tert</i> -butanol pelo anidrido acético em LI.	32
<b>Esquema 28.</b> Síntese de iminas em LI	32
<b>Esquema 29.</b> Reação de Diels-Alder realizada em [bmim]PF <sub>6</sub> .	33
<b>Esquema 30.</b> Reação de Diels-Alder com seletividade <i>endo</i> realizada em LI.	33
<b>Esquema 31.</b> Acilação de Friedel–Crafts de indóis em LI.	34
<b>Esquema 32.</b> Substituição eletrofílica em indol com aldeídos/cetonas.	34
<b>Esquema 33.</b> Substituição eletrofílica em indol com iminas.	35
<b>Esquema 34.</b> Adição de Michael assimétrica em LI quiral.	35
<b>Esquema 35.</b> Alilações feitas em PEG.	39
<b>Esquema 36.</b> Acoplamento cruzado de Suzuki, feito em PEG e acelerado em microondas.	40
<b>Esquema 37.</b> Reação de Baylis-Hillman em PEG.	41
<b>Esquema 38.</b> Reação aldólica assimétrica com sistema catalítico PEG+L-prolina.	41
<b>Esquema 39.</b> Rota sintética proposta por Bieniarz para o sevoflurano.	42
<b>Esquema 40.</b> Preparação do [bmim]PF <sub>6</sub> .	57
<b>Esquema 41.</b> Síntese do tetrafluoroborato de 1,3-di-n-butylimidazólio.	61
<b>Esquema 42.</b> Síntese da benzilformamida.	62
<b>Esquema 43.</b> Desidratação da benzilformamida com tetrabrometo de carbono, trifenilfosfina e trietilamina.	66
<b>Esquema 44.</b> Desidratação da formamida ( <b>36</b> ) com trietilamina e oxiclureto de fósforo.	66
<b>Esquema 45.</b> Reações de Passerini mal sucedidas com 1H-benzotriazol-1-ilmetilisocianeto.	79

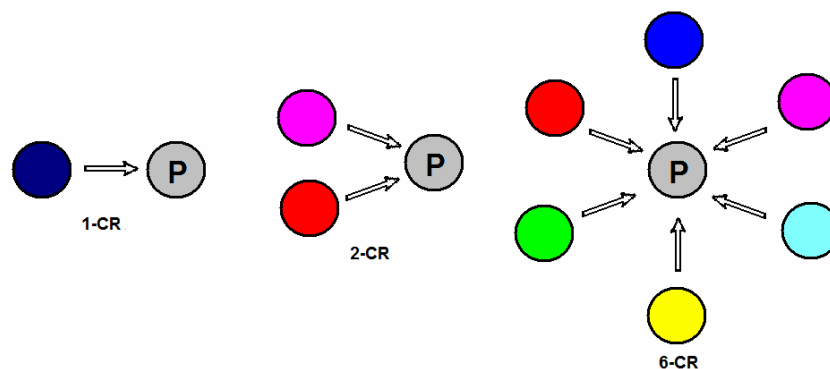
# ***Introdução***

*“A paciência é amarga, mas seus frutos são doces.”  
(Jean-Jacques Rousseau)*

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Reação de Passerini

As reações multicomponentes (RMCs) são reações em que três ou mais elementos de partida se unem para formar um novo produto que incorpora basicamente todos os átomos dos reagentes.<sup>1</sup> Isto permite que esta reação se encaixe perfeitamente no conceito de economia de átomos,<sup>2</sup> associando procedimentos sintéticos simples a uma minimização na formação de subprodutos. Como consequência, este processo diminui os custos e a duração das reações e, também, representa um eficiente processo *one-pot* de construir moléculas complexas. Por estas razões as, RMCs (Figura 1) são ferramentas superiores para a síntese orgânica quando comparadas às habituais reações químicas clássicas (Figura 2), em que só um ou dois materiais de partida são unidos para a formação do produto, seguindo os princípios da química verde.<sup>3</sup>

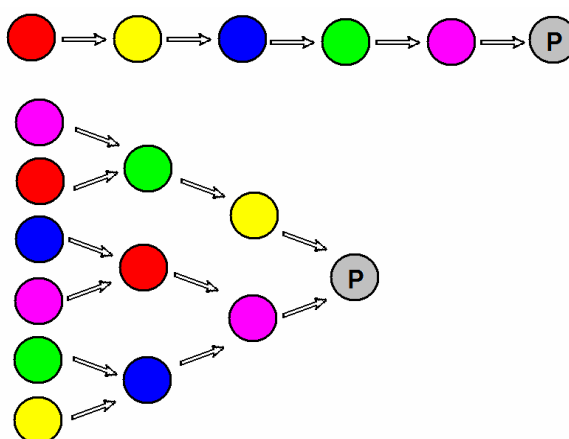


**Figura 1.** 1-CR: uma simples reação convergente; 2-CR: reação com dois componentes; 6-CR: uma reação com seis componentes que são convertidos em um único produto.

<sup>1</sup> a) Ramón, D. J., Yus, M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602. b) Ugi, I.; *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 187. c) Bienaymé, H., Hulme, C., Odon, G., Schmitt, D.J.; *Phys.Chem.* **2000**, *6*, 3321. d) Hulme, C.; Gore, V.; *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51.

<sup>2</sup> a) Trost, B. M.; *Science* **1991**, *254*, 1471. b) Trost, B. M.; *Angew. Chem. Int., Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259.

<sup>3</sup> Anastas, P.; Warner, J.; *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: New York, 1998.



**Figura 2.** Reações clássicas, onde são necessárias várias etapas para se chegar ao produto desejado.

As RMCs não devem ser confundidas com as reações dominó, *tandem*, cascata ou *zipper*, pois nestas reações dois reagentes formam um intermediário, o qual é capturado pela adição sucessiva de um novo reagente, para, enfim a formação do produto; ou seja, as reações subsequêntes são conseqüências da nova funcionalidade criada na etapa precedente. A RMC não converte simultaneamente os seus componentes em um único passo, pois ocorre a formação de intermediários até a formação do produto, mas os materiais de partida são suficientes para gerar o produto final, sem a necessidade de adição de novos reagentes.

Muitos processos químicos são chamados de reações *one-pot* porque os reagentes são diretamente convertidos, sem alteração no meio reacional, ou seja, sem a adição de novos substratos. Assim, o termo “reação multicomponente *one-pot*” só tem significado se o seu produto contém pelo menos duas novas ligações atômicas. Portanto, as RMCs fazem parte dessa classe de reações.<sup>4</sup>

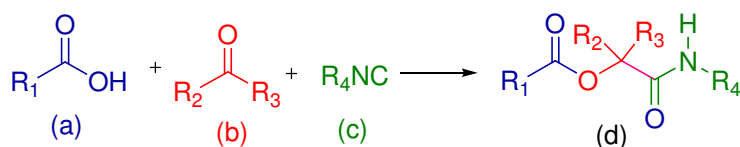
As rotas sintéticas convencionais, com várias etapas, exigem quantidades crescentes de trabalho que, usualmente, produzem baixos rendimentos globais do produto. Quanto maior o número de etapas, mais elaborações são necessárias, porque a cada etapa é preciso isolar e purificar o

<sup>4</sup> Tietze, L. F.; *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115.

produto intermediário, resultando em uma grande perda de massa do produto final, o que diminui a eficiência do processo.

As RMCs apresentam várias vantagens em relação às reações tradicionais. Os materiais de partida são comercialmente disponíveis ou facilmente preparados.<sup>5</sup> São perfeitas para serem usadas estrategicamente na química combinatorial por formarem facilmente amplas bibliotecas de compostos, em pouco tempo e com muita variedade estrutural.<sup>6</sup>

Em 1921, Mário Passerini<sup>7</sup> obteve uma reação *one-pot* entre três componentes, um ácido carboxílico (a), um aldeído ou cetona (b), e um isocianeto (c), resultando em uma  $\alpha$ -aciloxicarboxamida (d) (Esquema 1).<sup>8</sup> Desde então, foi nomeada como reação de Passerini, um importante membro de um grupo de reações conhecidas como reações multicomponentes baseadas em isocianetos e é intensamente empregada na síntese orgânica, sendo tema de inúmeros artigos.



**Esquema 1.** Reação de Passerini.

Este grupo de compostos, as  $\alpha$ -aciloxicarboxamidas, está presente em várias estruturas de compostos naturais, como os depsipeptídeos que possuem atividade farmacológica.<sup>8a</sup> Além disso, a reação de P-3CR (Reação de Passerini três Componentes) pode conduzir a interessantes produtos com possível bioatividade peptidomimética e oferece um modo barato e rápido para gerar extensas bibliotecas de compostos.<sup>9</sup>

Dentre os reagentes que compõem a reação de Passerini, o mais singular de todos é o isocianeto. Formalmente conhecido como isonitrila, este composto é estudado há mais de um século e meio.

<sup>5</sup> Ugi, I.; Wener, B.; Dömling, A.; *Molecules* **2003**, *8*, 53.

<sup>6</sup> Kern, O.; Motherwell, W. B.; *Chem. Commun.* **2003**, *24*, 2988.

<sup>7</sup> Passerini, M.; *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *5*, 126.

<sup>8</sup> a) Dömling, A.; Ugi, I.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3169. b) Zhu, J. P.; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *7*, 113.

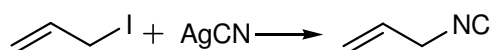
<sup>9</sup> a) Ugi, I.; Heck, S. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2001**, *4*, 1. b) Ulaczyk-Lesanko, A.; Hala, I. D. G.; *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 266.



Esse grupo funcional possui uma peculiaridade muito especial: é a única classe de compostos orgânicos estáveis com o carbono divalente, diferentemente dos carbenos, cuja vida útil é extremamente curta, na maioria dos casos. Em reações exotérmicas, o C<sup>II</sup> é oxidado a C<sup>IV</sup>, semelhantemente ao monóxido de carbono. Esta propriedade foi descoberta por Nef,<sup>10</sup> em 1892. Essa rara reatividade difere os isocianetos dos demais grupos funcionais.

O grupo isocianeto foi descoberto, em 1859, quando alguns cientistas tentavam preparar cianetos de alquila a partir de iodetos de alquila e cianetos de prata<sup>11</sup> (Esquema 2).

Inesperadamente, era obtida uma mistura de cianetos de alquila com uma grande quantidade de uma substância desconhecida e com um odor empestoso. Assim a reação era deixada de lado.



**Esquema 2.** A primeira obtenção de um isocianeto<sup>11</sup>.

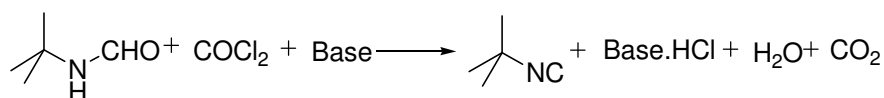
Infelizmente, a química do isocianeto foi esquecida durante um século, pois todos os métodos eficientes atuais de obtenção ainda não existiam. Somente em 1958, os isocianetos se tornaram mais disponíveis com a desidratação das *N*-formamidas.<sup>12</sup> É o método mais prático, barato e rápido pois os reagentes fazem parte do dia-a-dia de um laboratório de orgânica (Esquema 3). Várias bases podem ser utilizadas, tais como piridina, trietilamina, diisopropilamina, terc-butóxido de potássio, quinolina e outras. Da mesma forma, vários agentes desidratantes podem ser utilizados: cloreto de oxalila, fosgênio, oxiclreto de fósforo e cloreto de tosila.<sup>13</sup>

<sup>10</sup> Nef, J. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, 270, 267.

<sup>11</sup> Lieke, W. *Justus Liebigs Ann.* **1859**, 112, 316.

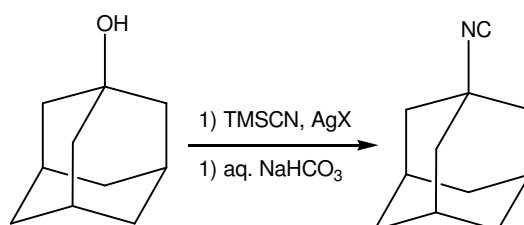
<sup>12</sup> Hoffman, P.; Gokel, G.; Marquarding, D; Ugi, I.; *Isonitrile Chemistry*, 1<sup>a</sup>ed., Academic Press: New York, 1971.

<sup>13</sup> Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386



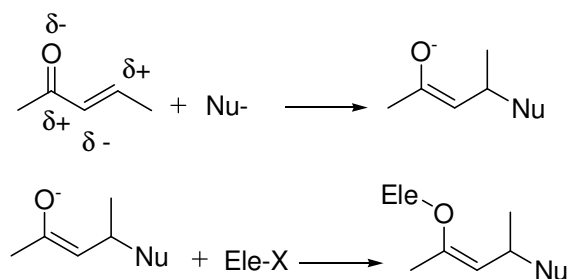
**Esquema 3.** Desidratação de uma formamida, proposta por Ugi<sup>13</sup>, em 1959.

Porém, a preparação de isocianetos terciários apresenta algumas dificuldades, pois condições muito severas são exigidas para a formação de formamidas a partir de aminas terciárias, e esse processo não oferece bons rendimentos. No entanto, Kitano e colaboradores reportaram uma maneira versátil de converter álcoois terciários a isocianetos, utilizando sal de prata e TMSCN (Esquema 4).<sup>14</sup>



**Esquema 4.** Conversão de um álcool terciário a um isocianeto terciário.

De acordo com o modelo de distribuição de cargas alternadas em um grupo funcional descrito por Lapworth,<sup>15</sup> a maioria dos outros grupos funcionais orgânicos reage como nucleófilos ou eletrófilos (Esquema 5), utilizando centros diferentes da molécula. Entretanto, o grupo isocianeto age como eletrófilo e nucleófilo no mesmo átomo de carbono, sendo a adição- $\alpha$  proporcionada pela divalência do carbono, a propriedade mais importante para a química sintética.

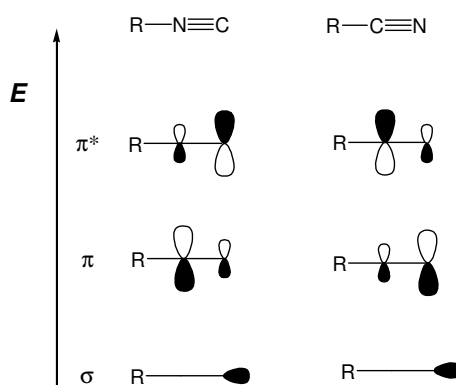


**Esquema 5.** Ação de um nucleófilo e de um eletrófilo em uma molécula.

<sup>14</sup> Kitano, Y.; Chiba, K.; Tada, M.; *Synthesis* **2001**, 437.

<sup>15</sup> Lapworth, A.; *J. Chem. Soc.* **1921**, 120, 543.

Esta peculiaridade pode ser explicada pela analogia dos orbitais de fronteira entre os grupos nitrila e isocianeto. O coeficiente do orbital  $\pi^*$  do átomo de carbono do isocianeto é maior do que coeficiente do orbital  $\pi^*$  do átomo de nitrogênio da nitrila, conduzindo o ataque nucleofílico ao átomo de carbono. Os eletrófilos reagem com o orbital  $\sigma$  do HOMO e no isocianeto ele se encontra no C. Por esses dois motivos o átomo de C do isocianeto age como nucleófilo e eletrófilo ao mesmo tempo. Por sua vez, as nitrilas são atacadas por nucleófilos no átomo de C (orbital  $\pi^*$  com maior coeficiente) e por eletrófilos no átomo de N (orbital  $\pi$  com maior coeficiente)<sup>8</sup> (Figura 3).

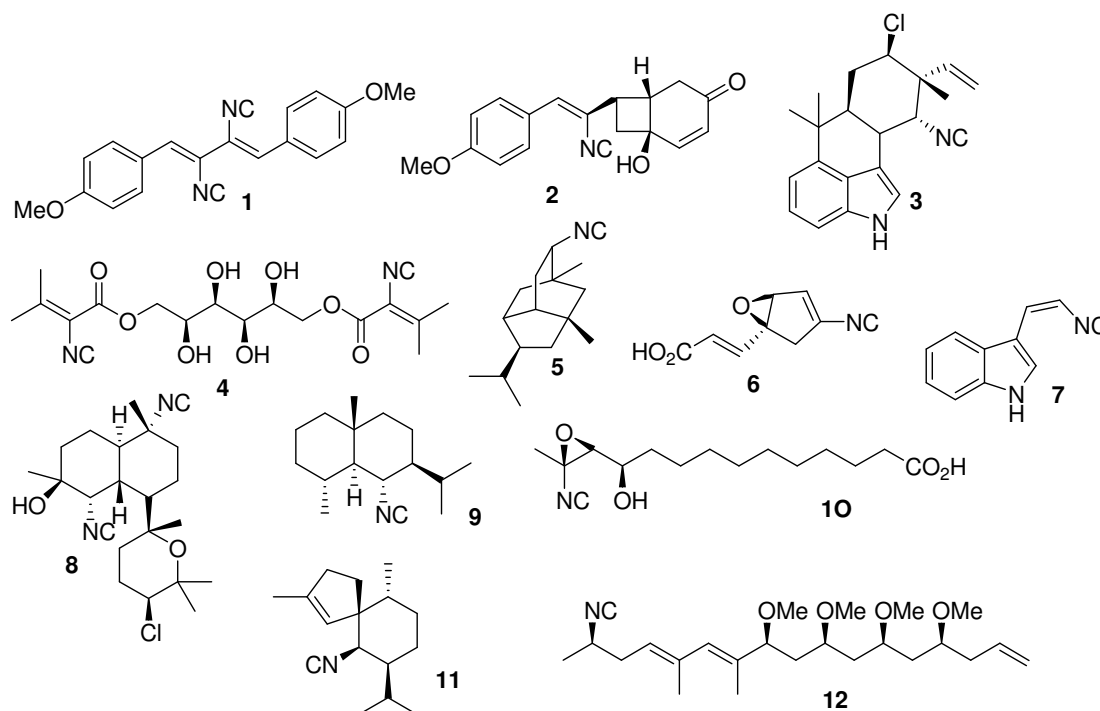


**Figura 3.** Analogia entre os orbitais moleculares do isocianeto e da nitrila.

Centenas de isocianetos são encontrados em produtos naturais, a maioria em espécies marinhas (Figura 4). Muitos desses apresentam atividades antibióticas, fungicida e inseticida com baixa toxicidade para mamíferos.<sup>16</sup> Di e triisocianetos são ótimos antibióticos porque sua atividade não encontra resistência mesmo após centenas de gerações.<sup>17</sup>

<sup>16</sup> Scheuer, P. J.; *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 433.

<sup>17</sup> Hagedorn, I.; Tönjes, H.; *Pharmazie* **1956**, *11*, 409.



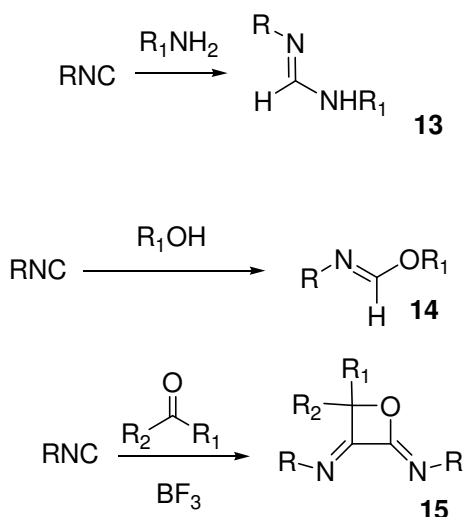
**Figura 4.** Exemplos de ocorrência natural de isocianetos: os antibióticos xantocilina (1), leptocilina (2), e hapadolina A (3), antimicótico, antibiótico e antihipertensivo, respectivamente; A-32390 (4); Isocianopupukeana (5) extraído do fungo *Pyrenochaeta spaeropsidales*; composto extraído de *Phyllidia varia* (6); B371 (7); antimalárico kalihinolina A (8); acentelina-1 (9); aerocianidina (10); axisonitrila-3 (11) e mirabilena isonitrila A (12).

Atualmente, boa parte das RMCs baseadas em isocianetos está relacionada às clássicas reações de Passerini e de Ugi. Realmente, muitas das RMCs modernas foram construídas a partir desses dois modelos combinados a outros tipos de reações.

O uso de isocianetos não está restrito somente às RMCs, mas também às clássicas seqüências sintéticas, pois sua estrutura e alta reatividade facilitam a preparação de inúmeras classes de compostos<sup>18</sup> (Esquema 6).

O potencial dos isocianetos ainda precisa ser mais explorado, devido à diversidade estrutural proporcionada e à facilidade para formar produtos diversificados e funcionalizados tanto em RMCs como em reações clássicas.

<sup>18</sup> <http://www.priaton.de/Isocyanides.PDF>, acessado em Junho de 2005.



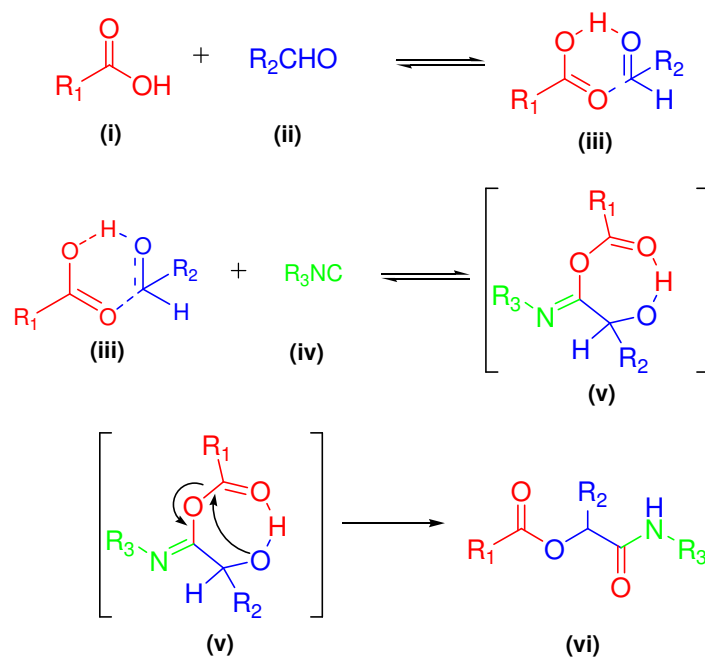
**Esquema 6.** Compostos obtidos a partir de isocianetos: formamidina (13) iminoéter (14) e 2,3-diiminoxetano (15).

O mecanismo para a reação de Passerini é discutido até os dias de hoje e investigações cinéticas e preparativas conduziram a diferentes sugestões mecanísticas.<sup>19</sup> Observou-se que a reação de Passerini é acelerada em solventes apróticos, indicando um mecanismo não-iônico.<sup>20</sup>

A proposta mais plausível para o mecanismo concorda com os dados experimentais. Nesta proposta, há a formação de um aduto (iii) entre o ácido carboxílico (i) e o composto carbonilado (ii), seguida de uma adição- $\alpha$  do C eletrofílico da carbonila e do O nucleofílico (iii) do ácido carboxílico ao C do isocianeto (iv), com a formação de um intermediário cíclico (v) envolvendo os três reagentes. O aduto- $\alpha$ , que não pode ser isolado, rearranja-se em uma transacilação intramolecular (v), formando uma  $\alpha$ -aciloxicarboxamida (vi) estável o bastante para ser isolada (Esquema 7).

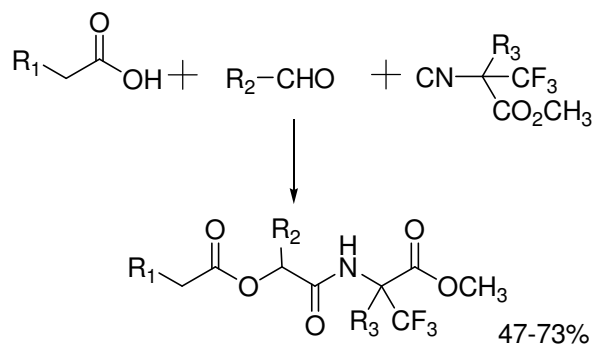
<sup>19</sup> Hoffman, P.; Gokel, G.; Marquarding, D; Ugi, I.; *Isonitrile Chemistry*, 1<sup>a</sup>ed., Academic Press:New York, 1971. p 136.

<sup>20</sup> a) Baker, R. H.; Stanonis, D. ;*J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 699. b) Ugi, I.; Meyr, R.; *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2229.



**Esquema 7.** Mecanismo sugerido para a reação de Passerini.

A reação de Passerini é conduzida em altas concentrações dos materiais de partida e à temperatura ambiente. São raras as limitações dos componentes desta reação. Até mesmo compostos perfluorinados reagem facilmente, como, por exemplo, a incorporação de  $\alpha$ -fluoroalquilas de peptídeos ao nitrogênio terminal via reação de Passerini (Esquema 8).<sup>21</sup>



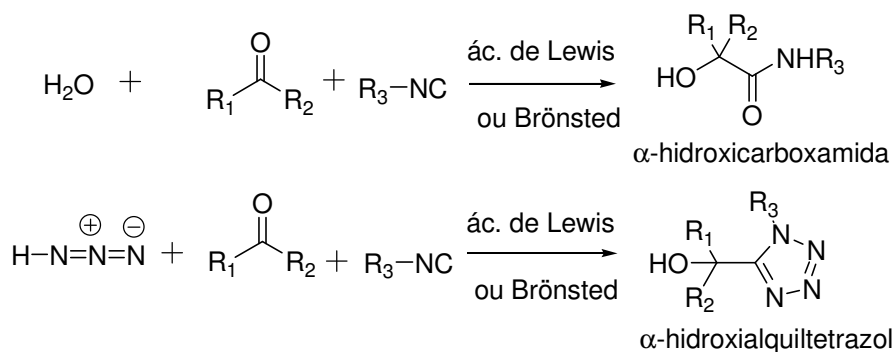
**Esquema 8.** Síntese de peptídeos  $\alpha$ -metilfluorados via reação de Passerini.

Existem diferentes variações da reação de Passerini. Por exemplo, quando a água é utilizada como componente nucleofílico da reação, em lugar do ácido carboxílico, sob catálise ácida, o produto é uma  $\alpha$ -hidroxicarboxamida.

<sup>21</sup> Burger, K.; Mfitzel, K.; Hollweck, W.; Kokseh, B.; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5919.

Para obtenção de  $\alpha$ -hidroalquiltetrazóis, o ácido carboxílico é substituído pelo ácido hidrazóico e combinado com o isocianeto e uma cetona ou um aldeído. Esta reação também é catalisada por condições ácidas (Esquema 9).<sup>22</sup>

Algumas reações multicomponentes assimétricas envolvem a preparação de reagentes quirais para adição simultânea de três ou mais componentes.



**Esquema 9.** Variações da reação de Passerini.

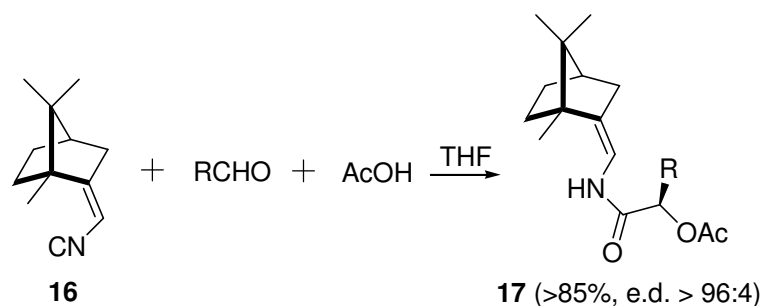
### 1.1.1. Reações de Passerini assimétricas

A elaboração e o controle de centros estereogênicos são de grande importância para a indústria farmacêutica e agrícola porque para estas áreas é imprescindível obter o controle na produção de todos os isômeros das moléculas-alvo.

Boa parte das P-3CRs assimétricas foram realizadas variando os compostos quirais. Utilizando um isocianeto com um carbono assimétrico derivado da cânfora **16** (Esquema 10), foi possível alcançar um excelente resultado, quando combinado a um aldeído alifático. Esta alta seletividade é explicada pelo mecanismo proposto, onde há uma interação do hidrogênio do ácido carboxílico com o oxigênio da carbonila do aldeído, fazendo com que este aduto formado fique mais propenso à adição nucleofílica do isocianeto. O rearranjo intramolecular final gera o composto **17**.<sup>23</sup>

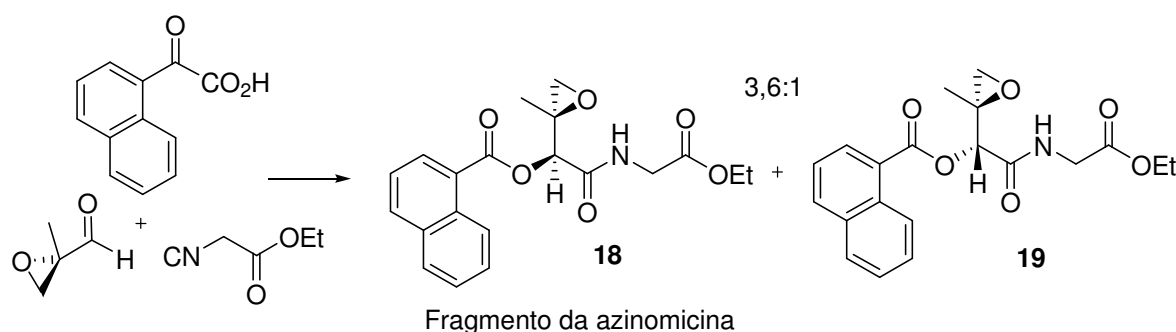
<sup>22</sup> a) McFarland, J. W.; *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2179. b) Kurti, L.; Czakó, B.; *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, 1<sup>a</sup>ed, Elsevier Academic Press:New York, 2005, p 330.

<sup>23</sup> Bock, H.; Ugi, I.; *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 385.



**Esquema 10.** Reação de Passerini assimétrica com isocianeto quiral.

Aldeídos quirais  $\alpha$ -funcionalizados não apresentam bons resultados se comparados ao exemplo acima, porém o uso do 2-metilglicidil combinado ao isocianoacetato de etila e ao ácido 1-naftóico, para a preparação do fragmento que compõe o antibiótico azinomicina,<sup>24</sup> apresenta uma relação diastereosseletiva de 3,6:1 em favor do fragmento da azinomicina. Este antibiótico é utilizado no tratamento de uma grande variedade de tumores cancerígenos.<sup>25</sup>



**Esquema 11.** Síntese do fragmento da azinomicina.

Um outro estudo foi realizado utilizando  $\alpha$ -aminoaldeídos derivados de aminoácidos naturais (Esquema 12).<sup>26</sup> Os resultados se mostraram bastante homogêneos, independente dos demais reagentes (ácidos carboxílicos e isocianetos). A cadeia lateral dos aminoácidos pouco influenciou na seletividade diastereoisomérica e esta estratégia foi aplicada na síntese em fase sólida de diferentes oligopeptídeos com isocianetos suportados em resina

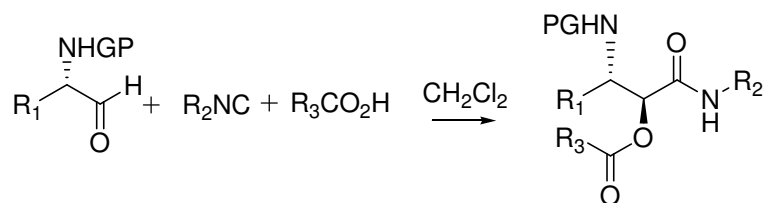
<sup>24</sup> Moran, E. J.; Armstrong, R. W.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3807.

<sup>25</sup> Hodgkinson, T. J.; Shipman, M.; *Tetrahedron* **2001**, 57, 4467.

<sup>26</sup> Banfi, L.; Guanti, G.; Riva, R.; *Chem. Commun.* **2000**, 985.

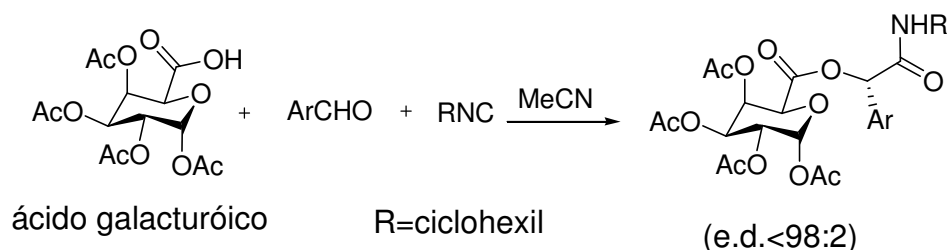


e um aldeído derivado da fenilalanina. A diastereosseletividade não é satisfatória e esta reação é feita em solução.<sup>27</sup>



**Esquema 12.** Reação de Passerini diastereosseletiva com aldeído quiral, GP= grupo protetor.

Dentre os diferentes ácidos quirais empregados na reação, o ácido galacturónico apresentou a melhor seletividade (Esquema 13).<sup>28</sup> A reação funcionou muito bem com aldeídos aromáticos e isocianetos alifáticos (mesmo para variações funcionalizadas). No entanto, a diastereosseletividade desaparece quando é utilizado um isocianeto aromático.



**Esquema 13.** Reação de Passerini assimétrica com ácido quiral.

A combinação de dois reagentes quirais naturais ( $\alpha$ -aminoaldeídos e  $\alpha$ -aminoácidos) também foi analisada para a síntese inibidores da serina proteases.<sup>29</sup> A combinação mais freqüentemente utilizada é entre aldeídos e isocianetos quirais. A reação entre (*S*)-alaninal, ácido benzóico e o isocianeto obtido a partir da desidratação do éster (*S*)-*N*-formileucínico é a principal etapa da síntese da eurstatina.<sup>30</sup> Um bom rendimento foi alcançado, porém com baixa diastereosseletividade. Os autores atribuíram esta baixa proporção às vigorosas condições reacionais. Este fato foi contornado com a substituição do ácido benzóico pelo ácido trifluoroacético, na presença de um excesso de

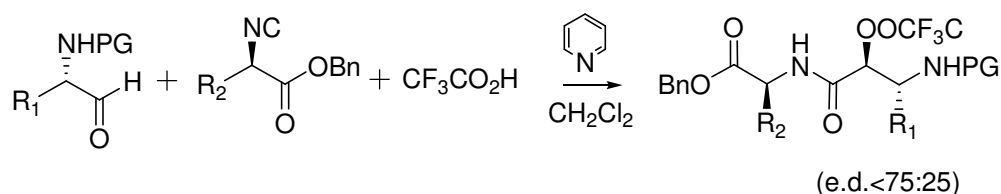
<sup>27</sup> Basso, A.; Banfi, L.; Riva, R.; Piaggio, P.; Guanti, G.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2367.

<sup>28</sup> Nooy, A. E. J.; Masci, G.; Crescenzi, V.; *Macromolecules* **1999**, *32*, 1318.

<sup>29</sup> Banfi, L.; Guanti, G.; Riva, R.; Basso, A.; Calcagno, E.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4067.

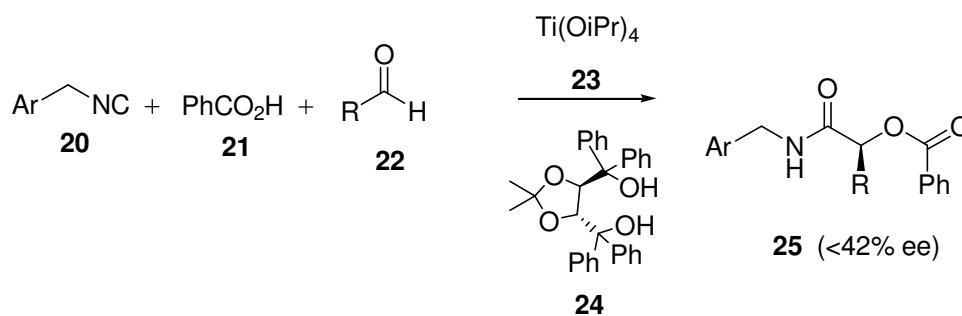
<sup>30</sup> Schmidt, U.; Weinbrenner, S.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1003.

piridina, aumentando significativamente a diastereosseletividade (Esquema 14).<sup>31</sup>



**Esquema 14.** Reação de Passerini diastereosseletiva com aldeídos e isocianetos quirais.

Atualmente, existem poucos exemplos de reação de Passerini enantiosseletiva, e as metodologias empregadas estão longe de serem ideais (Esquema 15). Entretanto, é um começo para encorajar a busca de novos sistemas catalíticos. Entre 16 sais de diferentes metais e 12 ligantes quirais testados, o melhor sistema catalítico encontrado foi a combinação de um equivalente de tetraisopróxido de titânio e um equivalente de Taddol [(4*S*,5*S*)-4,5-bis(difenilhidroximetil)-2,2-dimetildioxolano] **24**.<sup>32</sup> Como esperado, a diminuição da quantidade dos catalisadores resultou na diminuição do excesso enantiomérico do produto.



**Esquema 15.** Reação de Passerini enantiosseletiva.

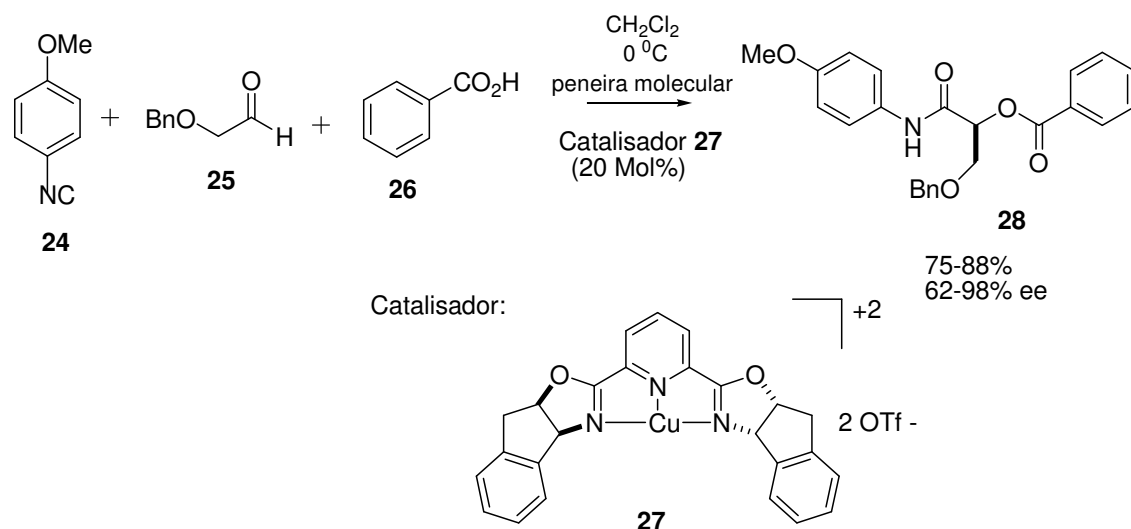
Um exemplo com melhor desempenho do controle estereoquímico da P-3CR assimétrica foi descrito por Schreiber e colaboradores,<sup>33</sup> utilizando um complexo de indano pybox de Cu(II). Foram descritos 16 exemplos com rendimentos de 75 a 98% e com excessos enantioméricos variando entre 62 a

<sup>31</sup> Semple, J. E.; Owens, T. D.; Nguyen, K.; Levy, O. E.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2769.

<sup>32</sup> Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 92.

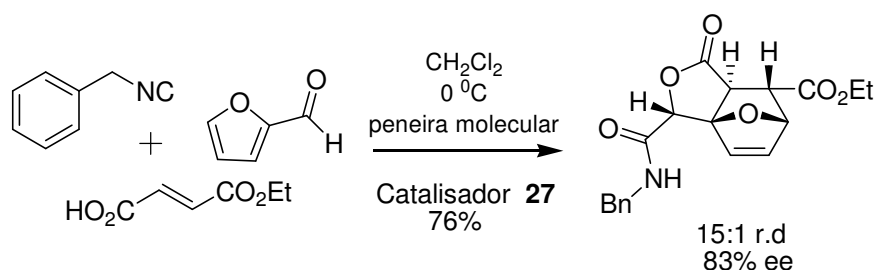
<sup>33</sup> Andreana, P. R.; Liu, C. C.; Schreiber, S. L.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4231.

98%. Porém, nenhuma ou muito baixa enantiosseletividade era observada com aldeídos sem o segundo heteroátomo para a coordenação, o que não ocorre com o benziloxiacetaldeído **25** (Esquema 16). Para que uma alta seletividade enantiomérica seja obtida, é necessário que o meio reacional seja extremamente anidro, pois a presença de água desativa o ácido de Lewis, hidratando o Cu(II) e fazendo com que este perca a sua capacidade de coordenação com os heteroátomos.



**Esquema 16.** P-3CR enantiossetiva com catalisador quiral.

Para confirmar o potencial deste catalisador, foi testada uma P-3CR seguida de uma Diels-Alder intramolecular. Uma lactona tricíclica (Esquema 17) foi obtida em bom rendimento, além de altos excessos enantiomérico e diastereoisomérico.

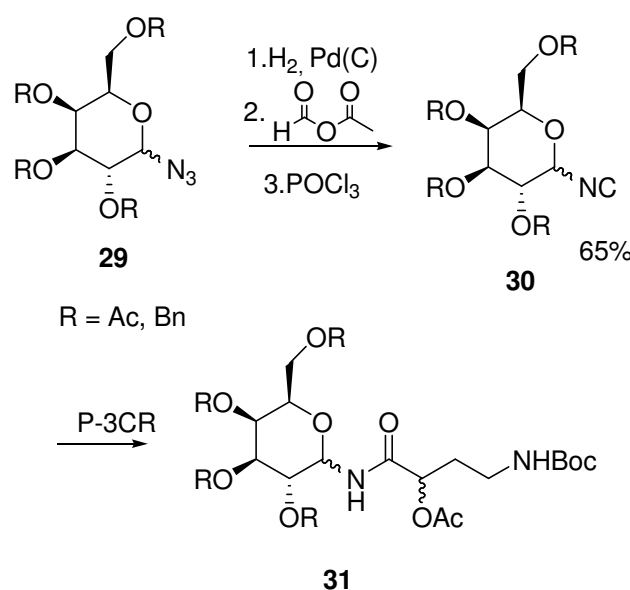


**Esquema 17.** P-3CR seguida de uma Diels-Alder intramolecular.

### 1.1.2. Aplicações da reação de Passerini em síntese orgânica.

As  $\alpha$ -acilcarboxilamidas freqüentemente ocorrem em muitos produtos naturais e também em compostos biologicamente ativos. Assim, a P-3CR é uma importante ferramenta para a síntese de intermediários versáteis na construção de moléculas com potencial atividade farmacológica e de fármacos já existentes.

Tendo o glicosil isocianeto (**30**) como componente isocianídico da reação, a síntese *one-pot* de diferentes glicopeptídeos (**31**), que por sua vez é muito complexa, é facilmente atingida. Mesmo levando em consideração a síntese em duas etapas da azida de *C*-isocianoglicol (**29**), a obtenção do composto via P-3CR (**31**) é a mais rápida e versátil síntese descrita até hoje na literatura (Esquema 18).<sup>34</sup> Este glicopeptídeo é um oligopeptídeo que tem em sua estrutura uma unidade carboidrato covalentemente ligada. Um importante representante dos glicoconjugados (moléculas que contêm uma ou mais unidades de açúcares em sua composição) é o colágeno, um componente estrutural do tecido conectivo, tendões, cartilagens, ligamentos e pele.

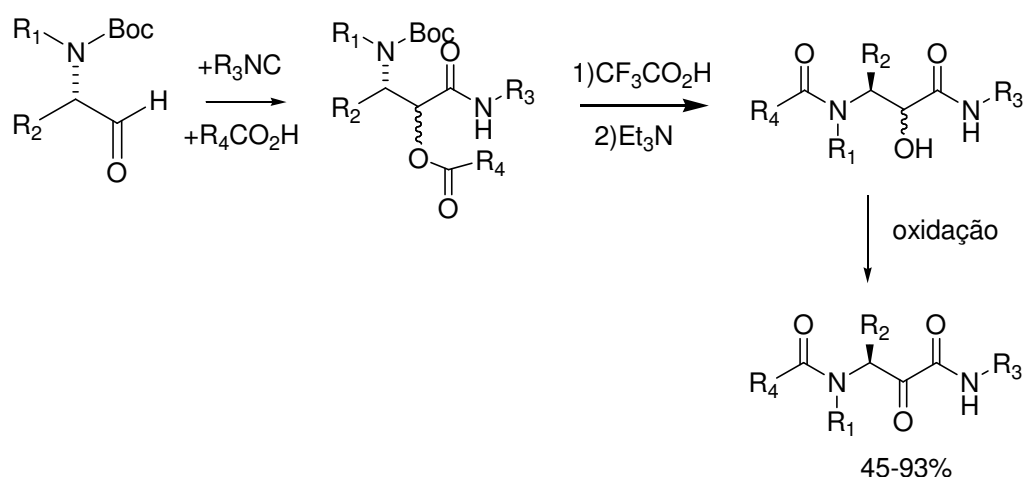


**Esquema 18.** Síntese *one-pot* do glicopeptídeo **31**.

Utilizando  $\alpha$ -aminoaldeídos *N*-BOC protegidos e variando os tipos de isocianetos e de ácidos carboxílicos, é possível construir uma vasta biblioteca

<sup>34</sup> a) Ziegler, T.; Schlömer, C.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8397. b) Ziegler, T.; Schlömer, R.; Koch, C.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5957.

de inibidores enzimáticos, do tipo oligopeptídeos, em apenas três etapas. A primeira etapa consiste em uma P-3CR clássica que resulta em uma  $\alpha$ -acilcarboxamida *N*-BOC protegida, seguida da desproteção do átomo de N e do rearranjo do grupo acila, gerando um peptídeomimético  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -aminoácido. Por conseguinte, uma simples oxidação é realizada para obter um oligopeptídeo  $\alpha$ -oxo- $\beta$ -aminoácido. Esta estratégia reacional que envolve uma reação de Passerini, desproteção da amina e migração da acila ficou conhecida como PADAM (*Passerini reaction/amine deprotection/acylmigration*). Na síntese combinatorial dessa classe de peptídeos miméticos, a permutação de seis *N*-Boc- $\alpha$ -aminoaldeídos, seis isocianetos e dez ácidos carboxílicos gera 360 possíveis combinações, ou seja, 360 novas moléculas bioativas candidatas a se tornarem um fármaco comercial<sup>26</sup> (Esquema 19).



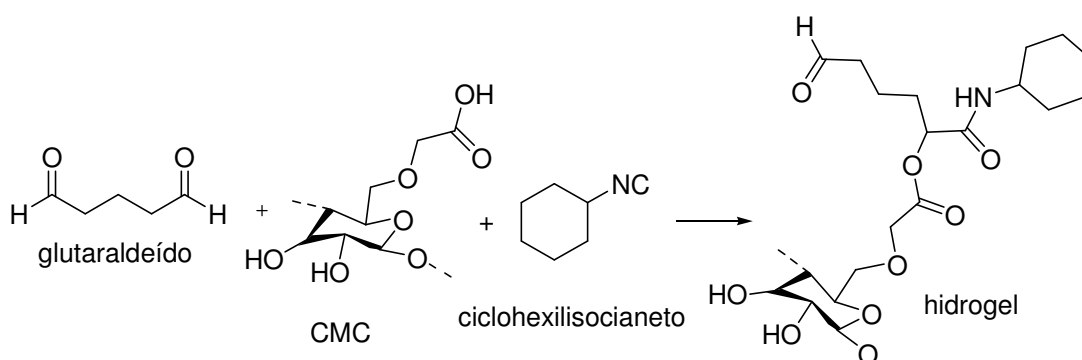
**Esquema 19.** Síntese combinatoria de inibidores enzimáticos peptídeomiméticos.

Hidrogel é amplamente utilizado na medicina para fabricação de lentes de contato e medicamentos que liberam lentamente e continuamente o fármaco no corpo humano (*patches*), tais como anticoncepcionais, relaxantes musculares e adesivos utilizados em tratamentos contra o tabagismo, em que doses de nicotina são liberadas lenta e continuamente ao organismo.<sup>35</sup> Um método simples e rápido para sintetizar hidrogéis com polissacarídeo em sua

<sup>35</sup> Kissel, T.; Li, Y.; Unger, F.; *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2002**, *54*, 99.

estrutura (Esquema 20), foi descrito por Nooy e colaboradores, tendo como etapa chave uma reação de Passerini.<sup>28</sup> O uso do polímero, carboximetil celulose (CMC) como componente ácido da reação possibilitou a formação da cadeia polimérica do hidrogel.

Com esta metodologia, hidrogéis completamente transparentes e biodegradáveis foram obtidos, pois com a inserção de um polissacarídeo em sua estrutura, esta molécula se torna suscetível de decomposição por microorganismos.



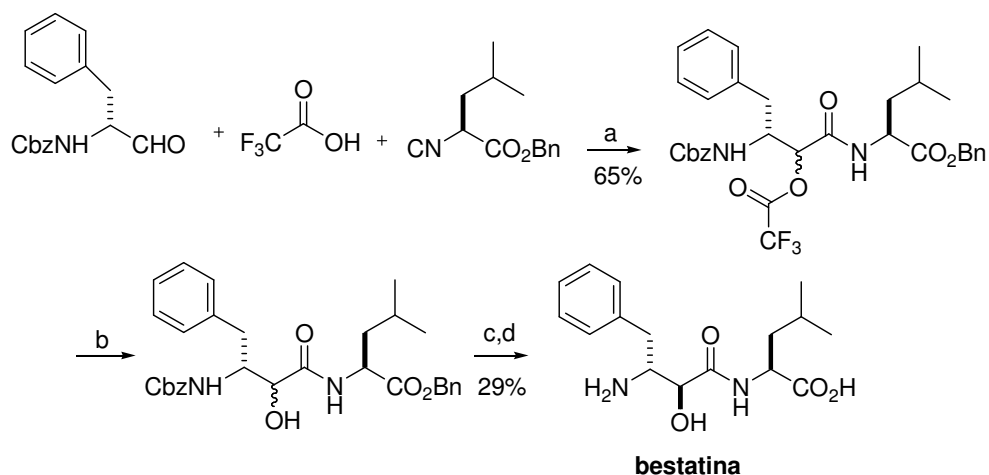
**Esquema 20.** Hidrogel com polissacarídeo em sua estrutura.

Os ácidos  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -aminóicos e suas variações em forma de amidas e cetonas são estruturas encontradas em inúmeros fármacos e produtos naturais biologicamente ativos.<sup>36</sup> A bestatina é um membro da crescente família dos ácidos  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -aminóicos e esta, por sua vez, é isolada do fungo *Streptomyces olivoreticuli* e se apresenta como um potente inibidor da aminopeptidase B. Estudos clínicos demonstraram a sua habilidade no tratamento do câncer por sua capacidade de aumentar a atividade citotóxica de agentes que combatem o tumor<sup>37</sup> e inibem a degradação e a invasão de organismos extracelulares, assim como a carga viral do HIV, auxiliando no tratamento da AIDS.<sup>38</sup> Semple e colaboradores<sup>31</sup> desenvolveram uma nova estratégia para a síntese da bestatina via P-3CR (Esquema 21).

<sup>36</sup> Semple, J. E.; *Abstracts of Papers, 219<sup>th</sup> National Meeting of the American Chemical Society*, San Francisco, CA, March 26-30, **2000**; American Chemical Society: Washington, DC, 2000; ORGN.667.

<sup>37</sup> Pearson, W. H.; Hines, J. V. J.; *Org. Chem.* **1989**, *54*, 4235.

<sup>38</sup> Stamper, C. C.; Bienvenue, D. L.; Bennett, B.; Ringe, D.; Petsko G. A.; Holz, R. C.; *Biochemistry* **2004**, *43*, 9620.



**Esquema 21.** Síntese da bestatina. Reagentes e condições: a) 2 eq. de ácido trifluoroacético, 4 eq. de piridina,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$  à t.a.; b) tratamento com solução de bicarbonato de sódio ou purificação cromatográfica em coluna flash com sílica gel, 65% (1,5:1); c)  $\text{H}_2$ , Pd/C; d) separação por HPLC.

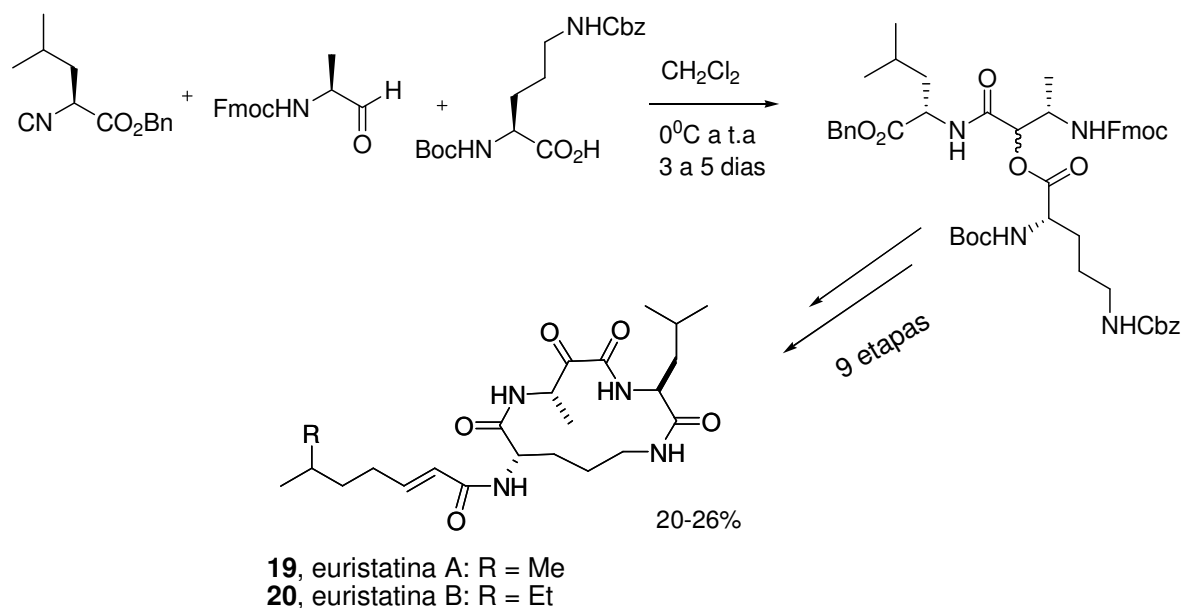
Euristatina A (**32**) e B (**33**) (Esquema 22) são potentes inibidores da protease serina proil endopeptidase, também são representantes da crescente família de macrociclos derivados de pentapeptídeos e são isolados de *Streptomyces eurythermus* R353-21.<sup>39</sup> Em 2001, Owens e seu grupo de pesquisa desenvolveram a síntese total e concisa deste produto natural, tendo como etapa chave uma P-3CR.<sup>40</sup> Esta classe de compostos naturais é importante para a descoberta de novas drogas inibidoras enzimáticas.<sup>41</sup>

É de extrema significância para a indústria farmacêutica descobrir novos inibidores enzimáticos altamente potentes e seletivos, para que a droga seja mais eficaz e especializada.

<sup>39</sup> Owens, T. D.; Araldi, G. L.; Nutt, R. F.; Semple, J. E.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6271.

<sup>40</sup> Owens, T. D.; Semple, J. E.; *Org. Lett.* **2001**, *21*, 3301.

<sup>41</sup> Wasserman, H. H.; Petersen, A. K.; Xia, M.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6771.



**Esquema 22.** Síntese dos inibidores de proteases Euristatins A e B, via reação de Passerini.

Poucas doenças receberam tanta atenção em tão pouco tempo como a AIDS (acquired immunodeficiency Syndrome). A descoberta do HIV (human immunodeficiency virus) como o agente causador da doença foi rapidamente seguida pela identificação das proteínas essenciais para o ciclo de vida do vírus. A determinação de alta-resolução da estrutura por raio-x da proteína do HIV abriu a porta para o desenvolvimento de inibidores enzimáticos (HIV-PI). Uma dessas enzimas, a 1-HIV protease, que pertence à família das aspartil proteases, tem papel crucial no processamento e na maturação deste vírus.

Os cientistas do laboratório Merck reportaram uma síntese rápida e enantiosseletiva de um fragmento do Crixivan® (indinavir), droga que faz parte do coquetel anti-HIV, utilizando uma U-4CR em escala industrial e diminuindo o número de etapas da síntese inicial (20 etapas).<sup>42</sup> Indinavir inibe de forma competitiva a protease, impedindo a clivagem das poliproteínas precursoras necessárias à maturação dos viriões.

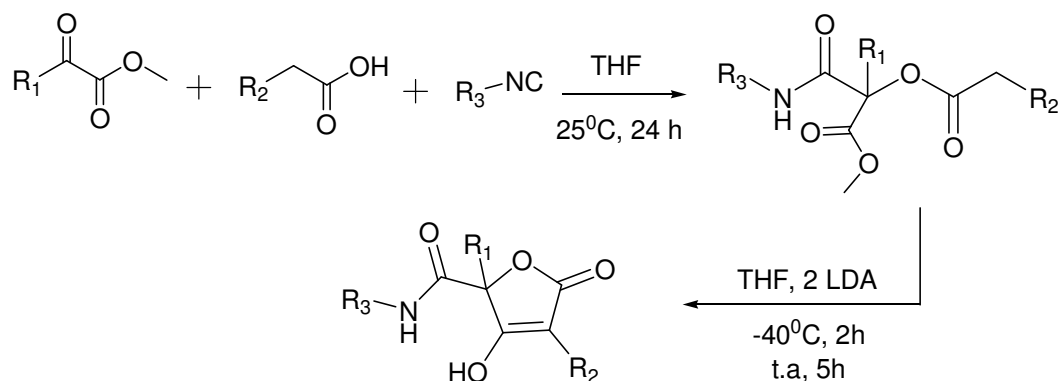
Recentemente, foi divulgada a síntese e o estudo de atividade biológica de um nova classe de HIV-PI, obtida através de uma rota inédita com somente duas etapas, combinando uma clássica P-3CR seguida de uma condensação de Dieckmann catalisada por base para o fechamento do anel de cinco

<sup>42</sup> Rossen, K.; Sager, J.; DiMichele, L. M.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3183.



membros. Ambas as reações podem ser realizadas *one-pot* ou separadamente (Esquema 23).<sup>43</sup>

Esta rota representa muito bem a versatilidade e a convergência da P-3CR: enquanto os fármacos consagrados são sintetizados em 15 ou mais etapas lineares, este inibidor de protease é feito em somente duas reações, com a construção de uma vasta biblioteca que pode acompanhar a rápida mutação do vírus.



**Esquema 23.** Uma nova classe de inibidores de HIV proteases, resultantes de uma P-3CR seguida de uma condensação de Dieckmann.

A P-3CR é de grande importância para a química sintética e seu potencial ainda precisa ser explorado, pois oferece uma elevada diversidade estrutural, proporciona a síntese de moléculas complexas em poucas etapas, o número de etapas é reduzido quando comparado às sínteses seqüenciais e as reações são de fácil convergência. Todos estes atributos resultam em economia de átomos; diminuição da quantidade de resíduos; aumento nos rendimentos dos produtos; uso de matérias-primas mais simples e a diminuição de tempo e de custos.

Esta RMC é sem dúvida um avanço para a química combinatória, pois possibilita a formação de grandes bibliotecas de compostos em pouco tempo. O uso de três compostos diferentes possibilita uma janela para a descoberta de

<sup>43</sup> Yehia, N. A. M.; Antuch, W.; Beck, B.; Hess, S.; Schauer-Vukasinovic, V.; Almstetter, M.; Furer, P.; Herdtweck, E.; Dömling, A.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3121.

variações da reação de Passerini, enriquecendo ainda mais o número de RMCs.

No contexto da química verde, a redução e a substituição de solventes orgânicos é uma importante meta. Um solvente verde deve ter como características desejáveis um alto ponto de ebulição, baixa pressão de vapor, ser não-tóxico e reciclável. O conjunto desses fatores tende a diminuir as possibilidades de se obterem compostos ou uma classe de compostos que possam ser chamados de solventes verdes.

Contudo, as pesquisas desenvolvidas por vários grupos do mundo inteiro sugerem algumas alternativas para os solventes orgânicos, tais como: água, fluidos supercríticos, líquidos iônicos, polietileno glicol (PEG 400, MM= 400Da) e solventes perfluorinados.<sup>44</sup> Estes solventes são conhecidos como solventes verdes ou alternativos e também apresentam vantagens, tais como o fácil isolamento de produtos e reciclagem de catalisadores, preços acessíveis, com exceção dos líquidos iônicos, e potencial para realizar reações que não possuem bom desempenho em solventes orgânicos tradicionais.

Minimizar o uso de solventes voláteis na reação de Passerini é o objetivo desse trabalho e para isso foram utilizados o polietileno glicol (PEG 400 MM = 400Da) e os líquidos iônicos (LIs) [bmim]PF<sub>6</sub> e [bbim]BF<sub>4</sub> como solventes alternativos para a reação de Passerini (Figura 5). Hoje em dia, a manipulação de líquidos iônicos como solventes em reações orgânicas é muito comum e tem se apresentado como uma opção ecologicamente correta aos solventes orgânicos voláteis.<sup>45</sup>

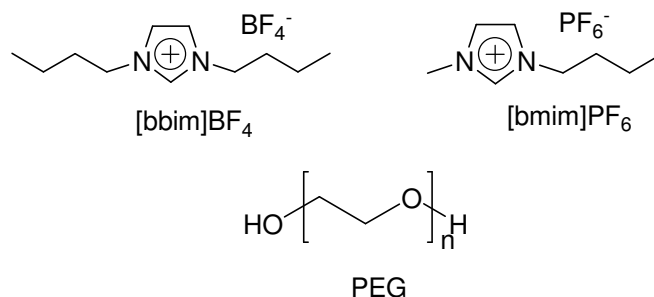
Similarmente, o PEG, um polímero linear formado a partir da polimerização do óxido de etileno, é um meio reacional barato e termicamente estável, além de reciclável. Além dos benefícios ambientais, este tipo de substituição apresenta também uma diminuição no impacto econômico graças à diminuição de gastos com o armazenamento e tratamento de resíduos.<sup>46</sup>

---

<sup>44</sup> Andrade, C. K. Z.; Alves, L. M.; *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 195.

<sup>45</sup> a) Dupont, J.; Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z.; *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667. b) Zhao, H.; Malhotra, S. V.; *Aldrichimica Acta* **2002**, *35*, 75. d) Wasserscheid, P.; Welton, T.; *Ionic Liquids in Synthesis*; 1<sup>a</sup> ed., Weinheim: Hardcover, 2003. e) Baudequin, C.; Baudouxa, J.; Levillainb, J.; Caharda, D.; Gaumont, A.; Plaquevent, J.; *Tetrahedron Asy.* **2003**, *14*, 3081. f) Jain, N.; Kumar, A.; Chauhan, S.; Chauhan, S.M.S.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1015.

<sup>46</sup> Prado, A. G. S.; *Quím. Nova* **2003**, *26*, 738.



**Figura 5.** Estruturas dos líquidos iônicos [bmim]PF<sub>6</sub> e [bbim]BF<sub>4</sub> e do PEG 400.

Alguns aspectos dos solventes utilizados neste trabalho (líquidos iônicos e polietileno glicol) serão abordados em seguida.

## 1.2. Líquidos iônicos

Líquidos iônicos (LIs) também são denominados sais fundidos e são definidos como líquidos eletrolíticos constituídos apenas de íons.<sup>45</sup> O termo líquido iônico normalmente é usado para referir-se a um sal que existe em estado líquido.<sup>47</sup> Entretanto, a definição de líquido iônico é diferente da definição clássica de sais fundidos.<sup>48</sup> Sais fundidos possuem alto ponto de fusão, são altamente viscosos e corrosivos.<sup>49</sup> Já os líquidos iônicos possuem, geralmente, ponto de fusão menor que 100°C e são menos viscosos.

Líquidos iônicos ou sais fundidos são mais bem definidos como compostos líquidos que apresentam estrutura iônico-covalente.<sup>46</sup> Desta maneira, este conceito envolve compostos inorgânicos (NaCl, p.f. = 801°C), compostos orgânicos ([emim]BF<sub>4</sub>, p.f.= 12°C), misturas eutéticas de sais inorgânicos (LiCl/KCl (6:4), p.f.= 352°C) e organominerais (Et<sub>3</sub>NH<sub>4</sub>Cl/CuCl<sub>2</sub> (1:1), p. f. = 25°C).

A nomenclatura de líquidos iônicos é semelhante à de sais iônicos convencionais, onde se abrevia somente a espécie catiônica. Assim, o líquido iônico [bmim]BF<sub>4</sub> representa o tetrafluoroborato de butil-3-metil-imidazólio. Os líquidos iônicos mais utilizados são aqueles que apresentam o cátion 1,3-

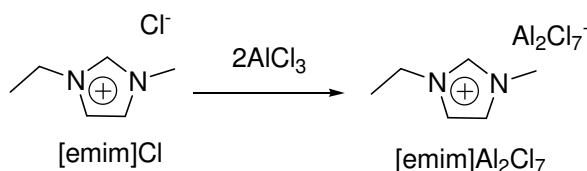
<sup>47</sup> Zhao, H.; Malhotra, S. V.; *Aldrichimica Acta* **2002**, 35, 75

<sup>48</sup> Welton, T.; *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2071.

<sup>49</sup> Sheldon, R.; *Chem. Commun.* **2001**, 2399.



com o cátion imidazólio é amplamente utilizada e encontra aplicações em baterias, solventes para análise espectroscópica de compostos metálicos,<sup>53</sup> na eletroquímica<sup>54</sup> e como solventes e catalisadores ácidos para reações orgânicas.<sup>55</sup>



**Esquema 25.** Síntese do cloroaluminato de 1-etil-2-metil-imidazólio.

Os primeiros sais de imidazólio estáveis ao ar e umidade foram descritos por Wilkes e colaboradores,<sup>56</sup> no início dos anos 1990, e são baseados em ânions de tetrafluoroborato ( $\text{BF}_4^-$ ) e de hexafluorofosfato ( $\text{PF}_6^-$ ). Estes líquidos iônicos tornaram-se muito populares devido à grande variação de suas propriedades físico-químicas com a natureza do ânion e dos substituintes alquila do anel imidazólio.

Os LIs despertam grande interesse por suas propriedades: estabilidade química e térmica, ampla janela eletroquímica, alta condutividade iônica, são líquidos à temperatura ambiente, podem ser utilizados como catalisadores e, ainda, são recicláveis.<sup>45</sup> Por isso, os LIs têm sido a classe de solventes alternativos mais explorados em reações orgânicas, porém possuem um preço elevado comparado com solventes orgânicos tradicionais. O fato de serem recicláveis compensa em parte seu alto preço, porém já existem novos líquidos iônicos que são mais baratos, mas o custo ainda não é comparável com os solventes orgânicos tradicionais.<sup>57</sup>

### 1.2.1. Síntese de Líquidos iônicos

Há vários processos para a preparação de LIs, mas até hoje a metodologia mais comumente utilizada é a metátese de sais de cátions

<sup>53</sup> Hussey, C. L. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1763.

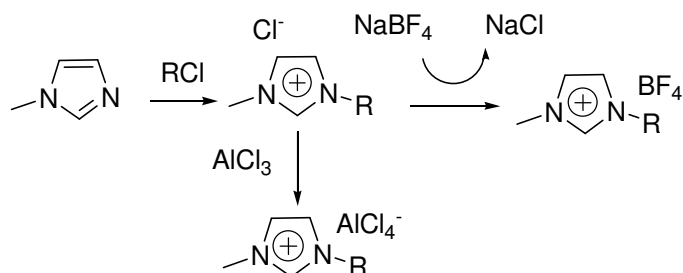
<sup>54</sup> Lipsztajn, M.; Osteryoung, R.A.; *J. Electrochem. Soc.* **1983**, 2245.

<sup>55</sup> Earle, M. J.; McCormac, P. B.; Seddon, K. R.; *Chem. Commun.* **1998**, 2245.

<sup>56</sup> Wilkes, J. S.; Zaworotko, M. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 965.

<sup>57</sup> Renner, R.; *Environ. Sci. Technol.* **2001**, *35*, 410.

orgânicos ou sais de amônio com sais contendo o ânion desejado e também é possível reagir esses sais com ácidos de Lewis (Figura 7).



**Figura 7.** Rota mais utilizada na síntese de LIs.

Nos líquidos iônicos preparados por metátese, ocorre uma simples troca de ânion entre o líquido iônico preparado com um sal de haleto e o sal contendo o novo ânion. Alguns exemplos de líquidos iônicos preparados por metátese são os tetrafluoroborato e hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazólio ( $[bmim]BF_4$  e  $[bmim]PF_6$ ).<sup>58</sup>

Os líquidos iônicos mais conhecidos preparados com a adição de um ácido de Lewis são os organoaluminatos. Estes líquidos iônicos são facilmente preparados pela mistura de sais de amônio, especialmente haletos de *N*-alquilpiridínio e 1,3-dialquilimidazólio.

Esses sais com cloreto de alumínio produzem LIs cujas propriedades físico-químicas dependem da fração molar ( $X$ ) de cloreto de alumínio utilizada. Convencionalmente, quando  $X = 0,5$  a mistura é dita como neutra,  $X > 0,5$  é ácida e apresenta uma quantidade maior do ácido de Lewis, e  $X < 0,5$  é básica e apresenta uma quantidade maior do ânion.<sup>45</sup>

Os organoaluminatos são extremamente instáveis ao ar e à água e de difícil manuseio. Por estes motivos, muitos substratos orgânicos e compostos organometálicos não são quimicamente inertes e suas aplicações como agentes imobilizantes em catálise bifásica são limitadas. No entanto, devido às propriedades apresentadas por estes, típicas de ácidos de Lewis, eles vêm

<sup>58</sup> Suarez, P. A. Z.; Einloft, S.; Dullius, J. E. L.; Souza, R. F.; Dupont, J.; *J. Chim. Phys.* **1998**, *95*, 1626.

sendo amplamente utilizados em reações orgânicas como Diels-Alder,<sup>59</sup> polimerização de olefinas,<sup>60</sup> Friedel-Crafts<sup>61</sup> e acoplamento de Suzuki.<sup>62</sup>

## 1.2.2. Propriedades Físicas dos Líquidos Iônicos

As propriedades características de cada LI, são definidas pela escolha do cátion e do ânion que o compõem. A quantidade de diferentes Lis sintetizados descritos na literatura é cada vez maior, devido a essa diversidade de variações. Essa descrição é muito bem detalhada na dissertação de mestrado da aluna Luana Magalhães Alves.<sup>63</sup>

### - Viscosidade

Os líquidos iônicos geralmente são mais viscosos que os solventes orgânicos tradicionais, o que várias vezes é uma desvantagem no seu uso como solventes. Na maior parte dos casos, a viscosidade aumenta juntamente com o tamanho das cadeias laterais do cátion e a contribuição dos ânions é irregular e bastante difícil de prever. Empiricamente, pode-se estabelecer para os ânions a seguinte ordem de viscosidade para um mesmo cátion<sup>64</sup> :  
 $\text{Cl}^- > \text{PF}_6^- > \text{BF}_4^- \sim \text{NO}_3^- > \text{NTf}_2^-$ .

### - Solubilidade

A solubilidade dos líquidos iônicos em água é controlada pela natureza dos grupos substituintes. O aumento do tamanho da cadeia do grupo alquila diminui a solubilidade, aumentando a hidrofobicidade do cátion.<sup>65</sup> Além disso, as propriedades físicas e químicas podem ser mudadas drasticamente pela escolha do ânion.

Para exemplificar o efeito dos ânions e dos cátions na solubilidade dos líquidos iônicos em diferentes solventes, um estudo foi realizado por Zhao e

<sup>59</sup> Fischer, T.; Sethi, A.; Welton, T.; Woolf, J.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 793.

<sup>60</sup> Cartin, R. T.; Wilkes, J. S.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1990**, *63*, 125.

<sup>61</sup> Yeung, K. S.; Farkas, M. E.; Qiu, Z.; Yang, Z.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5793.

<sup>62</sup> Corma, A.; García, H.; Leyva, A.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8553.

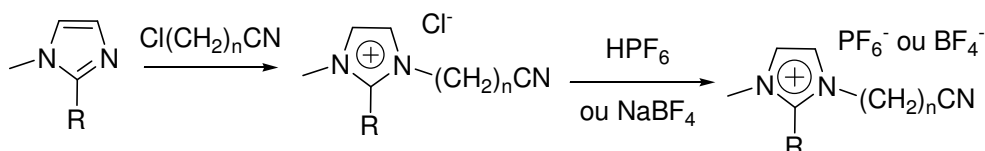
<sup>63</sup> Alves, L. M.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade de Brasília, Brasil, 2005.

<sup>64</sup> Olivier-Bourbigou, H.; Magna, L.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *182*, 419.

<sup>65</sup> Brennecke, J. F.; Maginn, E.J.; *Alche J.* **2001**, *47*, 2384.

colaboradores.<sup>66</sup> Eles sintetizaram LIs com diferentes comprimentos de cadeias laterais do cátion imidazólio, e também com três diferentes ânions. Foram comparadas as propriedades físicas entre os diferentes LIs (Tabela 1).

**Tabela 1.** Propriedades de LIs com nitrila incorporada à cadeia lateral.



LI	$\rho$ (g/mL)	Visc.(mPa/s)	Solubilidade em solventes comuns				
			H <sub>2</sub> O	Et <sub>2</sub> O	EtOH	Acetona	Hexano
[C <sub>2</sub> CNmim]BF <sub>4</sub>	2,15	65,5	Solúvel	Insolúvel	Solúvel	Solúvel	Insolúvel
[C <sub>3</sub> CNmim]BF <sub>4</sub>	1,87	230	Solúvel	Insolúvel	Insolúvel	Solúvel	Insolúvel
[C <sub>4</sub> CNmim]BF <sub>4</sub>	1,71	552,9	Solúvel*	Insolúvel	Insolúvel	Solúvel	Insolúvel
[C <sub>4</sub> CNmim]Cl	1,61	5222	Solúvel	Insolúvel	Solúvel	Insolúvel	Insolúvel
[C <sub>4</sub> CNmim]PF <sub>6</sub>	1,99	2181	Solúvel*	Insolúvel	Insolúvel	Solúvel	Insolúvel
[C <sub>4</sub> Nmim]PF <sub>6</sub>	1,37	320,3	Solúvel	Insolúvel	Solúvel	Solúvel	Insolúvel
[C <sub>4</sub> Nmim]BF <sub>4</sub>	1,14	115,2	Solúvel	Insolúvel	Insolúvel	Solúvel	Insolúvel

\*Parcialmente solúvel

É possível observar que independente do comprimento da cadeia lateral e do ânion todos os LIs são solúveis em água e insolúveis em éter etílico. Apenas a mudança do ânion do LI [C<sub>4</sub>CNmim]BF<sub>4</sub> para o LI [C<sub>4</sub>CNmim]Cl o torna solúvel em etanol e insolúvel em acetona.

### - Ponto de Fusão

LIs que possuem haletos como ânions tendem a aumentar o ponto de fusão mais do que quando ânions volumosos são usados.<sup>67</sup> Os outros fatores que influenciam no ponto de fusão são: a distribuição de cargas nos íons, a capacidade de fazer ligação de hidrogênio ou interação de van der Waals e a simetria de íons.

<sup>66</sup> Zhao, D.; Fei, Z.; Scopelliti, R.; Dyson, P. J.; *Inorg.Chem.* **2004**, *43*, 2197.

<sup>67</sup> Brennecke, J. F.; Maginn, E. J.; *Alche J.* **2001**, *47*, 2384



### 1.2.3. Aplicações dos líquidos iônicos

Os LIs apresentam várias propriedades que os tornam úteis:

- Solvente em cromatografia gasosa: Armstrong e seus colaboradores<sup>68</sup> foram os primeiros a reportar o uso de LIs como fase estacionária em CG. Foi observado que a viscosidade e o poder umectante (*wetting ability*) do [bmim]PF<sub>6</sub> e do [bmim]BF<sub>4</sub> formam um conjunto ideal para análise de vários compostos em CG.

- Dispositivos eletrolíticos como células solares fotoelétricas, capacitores paralelos, semicondutores, eletrólitos, células combustíveis e eletroposição de metais e ligas metálicas,<sup>69</sup> pois exibem uma ampla janela eletroquímica, alta condutividade, uma ampla janela de operações de temperatura e baixa constante dielétrica.<sup>70</sup>

- Os LIs apresentam um alto desempenho como lubrificantes por causa de sua estabilidade térmica, alta polaridade à temperatura ambiente, não inflamabilidade, baixo ponto de fusão e pouca volatilidade. A sua miscibilidade tanto em água quanto em solventes orgânicos também pode ser explorada no uso como aditivos para lubrificantes.<sup>71</sup>

Para a química orgânica, a aplicação mais importante é como solvente em reações, pois a possibilidade de substituir solventes orgânicos voláteis por solventes alternativos em reações químicas é muito promissora para novas tecnologias ditas “verdes”.

Os LIs oferecem um meio não coordenativo, mas altamente solvatante em que vários compostos orgânicos e inorgânicos são solúveis. Apresentam baixas pressões de vapor (baixa volatilidade) e são reutilizáveis. Para facilitar a reação, o LI já pode conter em sua composição um ácido de Lewis, ou um catalisador e até mesmo um indutor quiral.<sup>46</sup>

Um solvente ideal é termicamente estável, não inflamável, não volátil, reciclável, de fácil obtenção e barato. Alguns LIs se encaixam nestes requisitos e a maioria das reações orgânicas empregam líquidos iônicos contendo o

<sup>68</sup> Armstrong, D. W.; He, L.; Liu, Y.S.; *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 3873

<sup>69</sup> a) Lee, J. J.; Mo, Y.; Scherson, D. A.; Miller, B.; Wheeler, K. A.; *J. Electrochem. Soc.* **2001**, *148*, C799. b) Endres, F.; El Albedin, S.; *Z. Chem. Commun.* **2002**, 2972.

<sup>70</sup> Pandey, S.; *Anal. Chim. Acta* **2006**, *556*, 38.

<sup>71</sup> Jiménez, A. E.; Bermúdez, M. D.; Carrion, F. J.; Martínez-Nicolás, G.; *Wear* **2006**, *261*, 347.

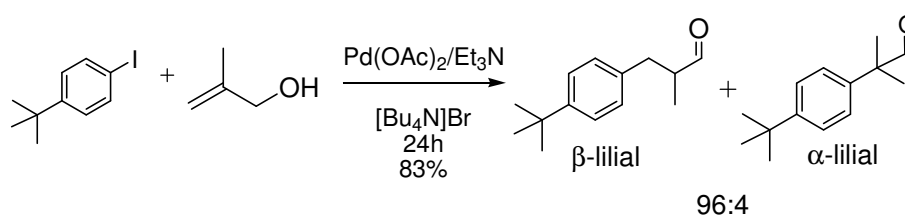
cátion 1,3 dialquilimidazólio. Porém, o uso de líquidos iônicos como solvente também apresenta algumas desvantagens, porque são muito viscosos, fato que dificulta a agitação e a homogeneização no meio reacional e torna lenta a dissolução de algumas substâncias sólidas. Além disso, apresentam um maior custo em relação aos solventes orgânicos e sua toxicidade é pouco conhecida.

#### 1.2.4. Líquidos iônicos em reações orgânicas

Nesta seção serão apresentadas alguns exemplos de utilização de LIs como solventes em reações orgânicas.

A formação da ligação C-C proporcionada pela reação de Heck é de extrema importância à síntese orgânica e é vastamente utilizada na indústria.<sup>72</sup> Beletskaya e Cheprakov reportaram a reação entre 2-metil-prop-2-en-1-ol com variados haletos de arila, utilizando Pd(OAc)<sub>2</sub> e Pd/C e o LI brometo de tetrabutilamônio ([Bu<sub>4</sub>N]Br).<sup>73</sup>

Em especial, pode-se citar a formação do 3-(4-*terc*-butilfenil)-2-metilpropanal, o Lilial® (β-lilial), fragrância industrial do lírio-do-campo e que também é um intermediário na produção do Corbel® (fenpropimorph), um fungicida biodegradável, obtido na proporção de 96:4 em favor do β-lilial. Toneladas de ambos os produtos são produzidas anualmente, por uma rota sintética de várias etapas, utilizando solventes voláteis.<sup>74</sup> Este acoplamento de Heck em LI é uma eficiente e rápida maneira de sintetizar o Lilial® (Esquema 26). O sistema foi reutilizado em cinco ciclos, sem perdas.



**Esquema 26.** Síntese do β-Lilial e do α-Lilial em LI.

<sup>72</sup> Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V.; Chem. Rev. **2000**, 100 3009.

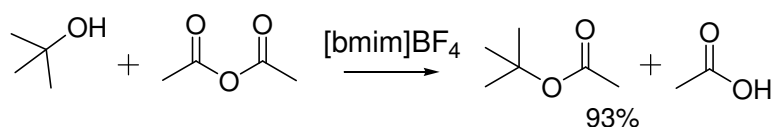
<sup>73</sup> Forsyth, S. A.; Gunaratne, N. H. Q.; Hardacre, C.; McKeown, A., Rooney, D. W.; Seddon, K. R.; J. Mol. Cat.: A: Chem. **2005**, 231, 61.

<sup>74</sup> Easter, J. R. W. M.; Carpenter, M. S. US Patent **1956**, 875, 131.

A esterificação de álcoois com ácidos carboxílicos catalisada por ácido já é bastante conhecida. Ésteres de álcoois terciários são muito úteis na confecção de defensivos agrícolas, tintas, solventes e de intermediários em muitas rotas sintéticas.

Entretanto, a obtenção de ésteres a partir de álcoois terciários em condições ácidas é um processo difícil, pois estes álcoois sofrem facilmente desidratação. Temos como exemplo a síntese em meio ácido do éster *terc*-butílico em que, mesmo em temperatura ambiente, ocorre uma desidratação do produto para *iso*-butileno.<sup>75</sup>

A síntese altamente seletiva de acetatos de álcoois terciários utilizando anidrido acético e sem adição de um catalisador ácido foi realizada em [bmim]BF<sub>4</sub>, um LI neutro, como solvente (Esquema 27). Esta reação apresentou 99% de seletividade do éster e 93% de conversão de álcool quanto realizada em [bmim]BF<sub>4</sub>.



**Esquema 27.** Esterificação do *terc*-butanol pelo anidrido acético em LI.

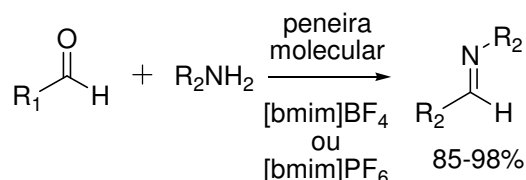
Iminas ou base de Schiff são importantes intermediários na síntese orgânica.<sup>76</sup> Várias iminas foram facilmente obtidas em nosso grupo de pesquisa, inicialmente com baixos rendimentos, substituindo solventes orgânicos voláteis (VOCs, *volatile organic compounds*) por LIs.<sup>77</sup>

A reação entre aldeídos e aminas foi realizada em temperatura ambiente e o LI foi reutilizado com sucesso em até cinco ciclos, sem perda da eficiência (Esquema 28). Para garantir a total formação das iminas, peneiras moleculares foram adicionadas ao sistema a fim de aprisionar a água produzida durante o processo, o que levou a um aumento de rendimento. Os produtos foram isolados do LIs de maneira muito prática por uma simples extração com éter etílico, geralmente obtendo os produtos em 90% de pureza.

<sup>75</sup> Duan, Z.; Gu, Y.; Deng, Y.; *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2006**, *46*, 70.

<sup>76</sup> Bloch, R.; *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407.

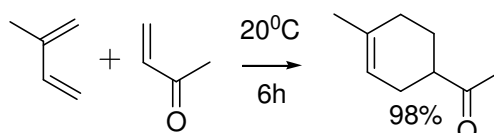
<sup>77</sup> Andrade, C. K. Z.; Takada, S. C. S.; Magalhães, L. A.; Rodrigues, J. P.; Suarez, P. A. Z.; Brandão, R. F.; Soares, V. C. D.; *Synlett* **2004**, 2135.



**Esquema 28.** Síntese de iminas em LI .

A reação de Diels-Alderé de grande importância para a química orgânica, pois esta adição concertada entre um dieno e um dienófilo fornece produtos muito úteis para a síntese de moléculas.<sup>78</sup> Várias reações de Diels-Alder necessitam de condições severas para que ocorram e os meios geralmente utilizados nessa reação são: água, surfactantes, alta pressão, amidas de lítio, nitratos de alquilamônio e na década passada, a mistura de perclorato de lítio com éter etílico foi muito utilizada por diminuir o tempo de reação e aumentar a seletividade.<sup>79</sup>

O uso de LIs (Esquema 29) apresentou excelentes resultados para essa reação, pois possuem uma larga janela de temperatura (40<sup>0</sup> a 200<sup>0</sup> C), são resistentes à alta pressão, não sofrem oxidação, não explodem, são recicláveis, podem ser utilizados em conjunto com ácidos de Lewis e são bem tolerantes a impurezas.

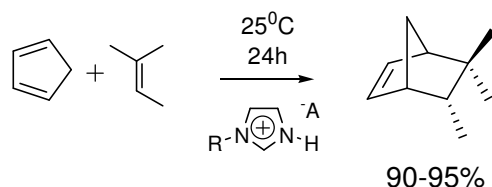


**Esquema 29.** Reação de Diels-Alder realizada em [bmim]PF<sub>6</sub>.

<sup>78</sup> Kagan, H. B.; Riant, O.; *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1007.

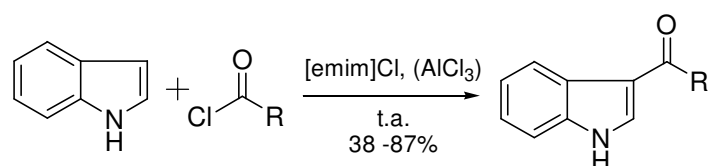
<sup>79</sup> a) Grieco, P. A.; Nunes, J. J.; Gaul, M. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4595. b) Takao, K.; Munakata, R.; Tadano K. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4779. c) Kumar, A. *Chem. Rev.*, **2001**, 101, 1.

Uma boa conversão e seletividade *endo/exo* foram demonstradas na reação entre o ciclopentadieno e o 2-metil-2-buteno utilizando-se LIs imidazólicos tanto como solvente alternativo quanto ácido de Brønsted para catalisar a reação (esquema 30).<sup>80</sup>



**Esquema 30.** Reação de Diels-Alder com seletividade *endo* realizada em LI.

Núcleos indólicos são facilmente encontrados em moléculas com atividade farmacológica, por esta razão a acilação de Friedel–Crafts em indóis<sup>81</sup> é muito importante. Bons resultados foram alcançados para a acilação da posição C<sub>3</sub> do indol em LIs (Esquema 31).



**Esquema 31.** Acilação de Friedel–Crafts de indóis em LI.

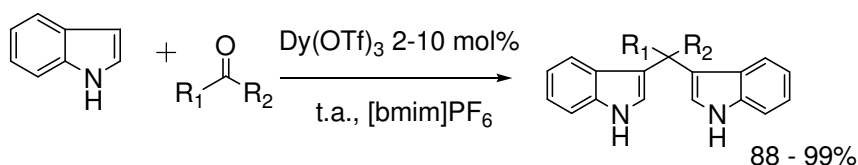
Um outro método de se funcionalizar o anel indólico na posição C<sub>3</sub> é fazer uma substituição eletrofílica utilizando compostos carbonilados (aldeídos e cetonas) ou iminas, com o catalisador triflato de disprósio (Dy(OTf)<sub>3</sub>), suportado em LI.<sup>82</sup> Dentre os vários LIs testados, o [bmim]PF<sub>6</sub> proporcionou os maiores rendimentos para os compostos carbonílicos (Esquema 32), porém [bupy]PF<sub>6</sub> gerou o melhor meio reacional para iminas (Esquema 33). Sem a presença destes catalisadores as reações não ocorreram. Os bisindóis foram facilmente obtidos à temperatura ambiente e de maneira mais rápida do que

<sup>80</sup> Janus, E.; Goc-Maciejewska, I.; Łozynskib, M.; Pernakb, J.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4079.

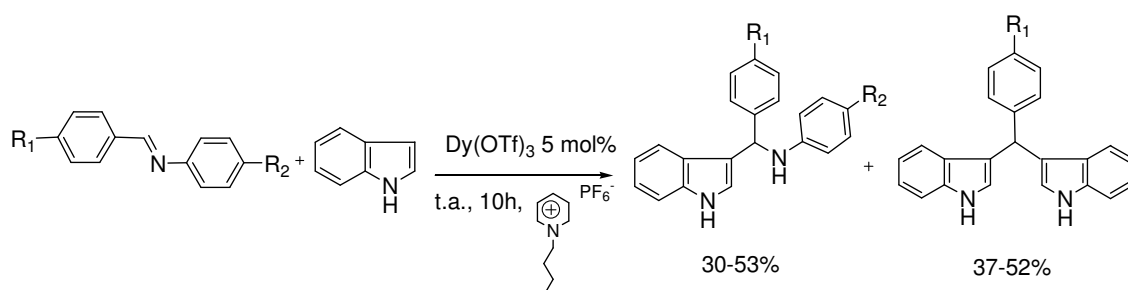
<sup>81</sup> Yeung, K.; Farkas, M. E.; Qiu, Z.; Yang, Z.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5793.

<sup>82</sup> Mi, X.; Luo, S.; H, J.; Cheng, J.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4567.

quando realizados em meio aquoso. Produtos secundários foram formados nas reações com iminas.



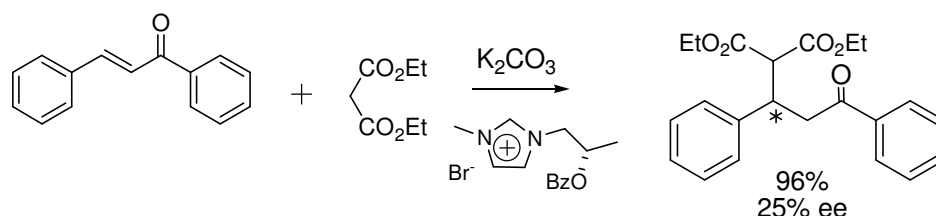
**Esquema 32.** Substituição eletrofílica em indol com aldeídos/cetonas.



**Esquema 33.** Substituição eletrofílica em indol com iminas.

LIIs são muito atrativos quando consideramos o seu potencial como agente quiral, incluindo síntese assimétrica e resolução óptica de racematos. Há publicações com a síntese e propriedades dos líquidos iônicos quirais, mas são poucas as que descrevem sua aplicação em reações orgânicas.

Um exemplo descrito é o uso de um LI imidazólio quiral e sua aplicação em uma adição de Michael enantiosseletiva do dietilmalonato a 1,3-difenil-prop-2-en-1-ona (Esquema 34).<sup>83</sup> No entanto, embora o excesso enantiomérico seja moderado, o resultado deste estudo ajuda muito na compreensão do uso de LIIs quirais em induções assimétricas.



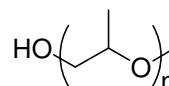
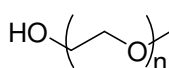
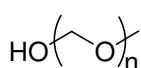
**Esquema 34.** Adição de Michael assimétrica em LI quiral.

<sup>83</sup> Wang, Z.; Wang, Q.; Zhang, Y.; Bao, W.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4657.

Os LIs são ótimos substitutos aos VOCs (volatile organic compounds). Um grande desafio é aproveitar todas as vantagens que o LI pode proporcionar em uma reação, utilizá-lo como solvente e catalisador para o meio reacional, desenvolver um método eficiente de separação do produto e ainda reutilizar o LI. Ainda há uma infinidade de possibilidades para se desenvolver na química dos LIs.

### 1.3. Polietileno glicol (PEG)

Polímeros suporte são utilizados na química orgânica há algum tempo. Nos últimos anos, estes vêm ganhando atenção especial por serem ótimos substitutos aos VOCs, por serem baratos e possuírem baixa inflamabilidade e toxicidade, diminuindo, assim, o risco ao meio ambiente (Figura 8).



Óxido de polimetileno

Polietileno glicol

Óxido de polipropileno

**Figura 8.** Poliéteres.

Polietileno glicol (PEG), poli(óxido de etileno) (PEO), poli(oxietileno) (POE) e polioxirano são nomes que se referem ao polímero formado pela polimerização do óxido de etileno. Este polímero está disponível dentro de uma variedade de pesos moleculares de 200 até 10.000 Daltons. O peso molecular defini o seu estado físico, à temperatura ambiente. Os polímeros com pesos moleculares menores do que 600 Daltons são líquidos viscosos incolores, solúveis em água e higroscópicos. Polímeros com o peso molecular maior que 600 e menor que 800 Daltons se encontram na consistência de graxa ou cera, já os polímeros com pesos moleculares maiores que 800 Daltons são sólidos brancos <sup>84</sup> (Tabela 2).<sup>85</sup>

<sup>84</sup> Haimov, A.; Neumann, R.; *Chem. Commun.* **2002**, 876.

<sup>85</sup> Catálogo Fluka 2004/20005.

**Tabela 2.** Propriedades físicas de alguns polímeros de polietileno glicol.

Poietileno glicol	Massa (Da)	Ponto de fusão (°C)	Viscosidade mPa.s (°C)	Densidade g/ml
PEG 200	190-210	-55 a -40	60	1,124
PEG 400	380-400	4 a 5	120	1,467
PEG 600	570-630	17 a 22	150-190	1,12
PEG 900*	850-950	32 a 36	-	-
PEG 1000*	950-1050	37 a 40	-	-
PEG 2000*	1.900-2.200	50 a 53	-	-
PEG 3000*	2.700-3.300	56 a 59	-	-
PEG 8000*	7.000-9.000	61 a 64	-	-
PEG 10000*	8.500-11.500	62 a 65	-	-
PEG 20000*	16.000-24.000	63 a 66	-	-

\*Sólido

Por convenção, PEG indica o polímero de peso molecular menor que 20.000 Daltons; POE e polioxirano são nomes dados aos polímeros com pesos moleculares maiores que 20.000 Daltons.<sup>86</sup> Ambos possuem diferentes propriedades e aplicações que variam de acordo com o tamanho de sua cadeia. Somente o termo PEG será utilizado neste trabalho, pois estará se referindo aos poliéteres com o peso molecular entre 400 e 20.000 Daltons. A designação numérica dos PEGs normalmente se refere ao peso molecular, como por exemplo PEG 400. O PEG é aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) e está na lista de compostos reconhecidos como seguros GRAS, (*generally recognized as safe*).<sup>87</sup>

Felizmente, nunca foi encontrado uma grande soma de poliéteres poluindo o meio ambiente, o que leva a concluir que estes polímeros são totalmente metabolizados por microorganismos e estes são capazes de despolimerizar e oxidar estes poliéteres.<sup>88</sup> Em especial, o PEG 400 é metabolizado por dois tipos de bactérias; aeróbicas (*Pelobacter venetianus*)<sup>89</sup> e anaeróbicas (*Desulfovibrio desulfuricans*).<sup>90</sup>

O PEG é comumente utilizado em biotecnologias e na medicina, pois este polímero é biocompatível com o organismo humano, servindo de veículo para fármacos e ferramenta para diagnósticos. O PEG é atóxico e é utilizado

<sup>86</sup> Oehme, G.; Herrmann, B. W. A.; *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, 1<sup>a</sup>., Wiley-VCH:Weinheim, 2002, p. 835.

<sup>87</sup> Herold, D. A.; Keil, K.; Bruns, D. E.; *Biochem. Pharmacol.* **1989**, *38*, 73.

<sup>88</sup> Kawai, F.; *Appl. Microbiol. Biotechnol* **2002**, *58*, 30.

<sup>89</sup> Frings, J.; Schramm, E.; Schink, B.; *Appl. Environ. Microbiol.* **1992**, *58*, 2164

<sup>90</sup> Dwyer, D. F.; Tiedje, J. M.; *Appl. Environ. Microbiol.* **1986**, *52*, 852.



em uma variedade de produtos. É o princípio ativo de vários laxantes como, por exemplo, produtos contendo macrogol (Muvinalax<sup>®91</sup>, Movicol<sup>®</sup> e MiraLax<sup>®</sup>)<sup>92</sup> e também em solução com eletrólitos (PEG-ELS) é utilizado há muitos anos como solução para lavagem intestinal visando a facilitar os procedimentos diagnósticos ou cirurgias intestinais.<sup>93</sup> Serve de base para cremes hidratantes para a pele com o nome de cetomacrogol<sup>94</sup> e lubrificantes sexuais, freqüentemente combinados com glicerina. Geralmente é acoplado a proteínas ou enzimas sintéticas para formação de biofármacos.<sup>95</sup>

O PEG permite a lenta liberação da biomolécula na corrente sanguínea, prolonga a ação do efeito medicinal, permite um maior intervalo entre as dosagens e diminui os efeitos colaterais. Um exemplo desse tipo de biofármaco é a associação do PEG com a reprodução sintética do interferon (proteína naturalmente produzida em nossos organismos em células do sistema imunológico), utilizado no tratamento da hepatite C.<sup>96</sup>

O PEG é aplicado em muitos produtos industrializados, tais como dispersantes em pasta de dente, para manter a mistura saliva-pasta de dente uniforme durante a escovação. O PEG é utilizado em tintas à base de água, fibras têxteis, lubrificantes solúveis em água para moldes de borracha, ceras de polimento, na indústria de cerâmicas e em fase polar estacionária de cromatografia gasosa.<sup>97</sup>

O PEG é um polímero muito versátil e seu uso como solvente em reações orgânicas é relativamente recente. Entre os solventes alternativos, ele é o menos popular mesmo sendo muito mais barato e comercialmente disponível. Entretanto, suas propriedades não são tão facilmente moldáveis como as dos LIs.

---

<sup>91</sup> [http://www.libbs.com.br/hot\\_sites/constipacao\\_intestinal/muvinlax.asp](http://www.libbs.com.br/hot_sites/constipacao_intestinal/muvinlax.asp), acessado em Junho de 2006.

<sup>92</sup> Chaussade, S. J.; *Gastroenterol. Hepatol.* **1999**, *31*, 242.

<sup>93</sup> Dipalma, J. A.; *Gastroenterology* **1994**, *86*, 856.

<sup>94</sup> Eccleston, G. M.; *J Pharm Pharm.* **1977**, *29*, 157.

<sup>95</sup> Revista de Manguinhos, **2005**, *24*, [http://www.fiocruz.br/ccs/revista/n08\\_dez05/pdfs/pags24-27%20-%20biofarmacos.pdf](http://www.fiocruz.br/ccs/revista/n08_dez05/pdfs/pags24-27%20-%20biofarmacos.pdf), acessado em Julho de 2006.

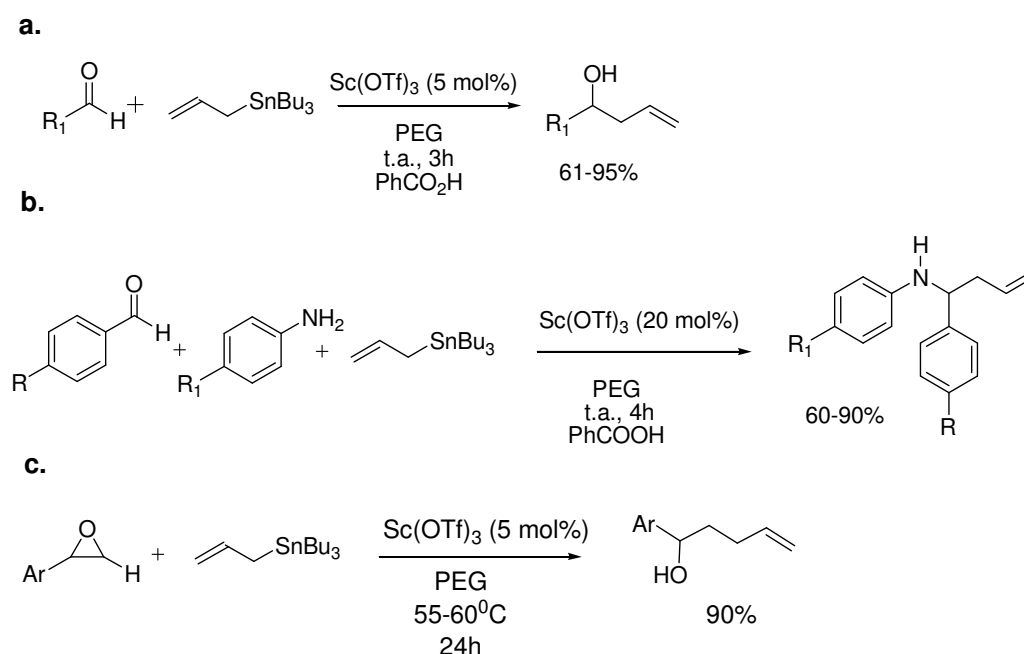
<sup>96</sup> Wantanabe, Y.; *Nature Immunology* **2004**, *5*, 1193.

<sup>97</sup> Graham, N. B., Zulfiqar, M., Nwachuku, N.E.; Rashid, A. *Polymer* **1990**, *31*, 909.

### 1.3.1. Aplicação de PEG em reações orgânicas

A alilação de aldeídos e de iminas catalisada por ácidos de Lewis representa um importante método de formação de ligações carbono-carbono.<sup>98</sup> Choudary e colaboradores<sup>99</sup> utilizaram triflato de escândio (5 mol%) como catalisador na alilação de aldeídos, iminas e na abertura de anéis de epóxidos obtendo os respectivos álcoois homoalílicos (Esquema 35a), aminas homoalílicas (Esquema 35b) e álcoois bis homoalílicos (Esquema 35c).

Todas as reações foram realizadas em PEG. O sistema catalítico triflato de escândio-PEG tem sua atividade potencializada, quando comparado com a mesma reação realizada em meio aquoso. Em condições similares, a adição da água diminui a acidez do ácido de Lewis, retardando a alilação. Além disso, o sistema aquoso só pode ser reutilizado duas vezes.



**Esquema 35.** Alilações feitas em PEG.

Como catalisador auxiliar, foi adicionado um equivalente de ácido benzóico nas alilações de aldeídos e nas sínteses *one-pot* das iminas

<sup>98</sup> Andrade, C. K. Z. Azevedo, N. R.; Oliveira, G. R.; *Synthesis* **2002**, 928.

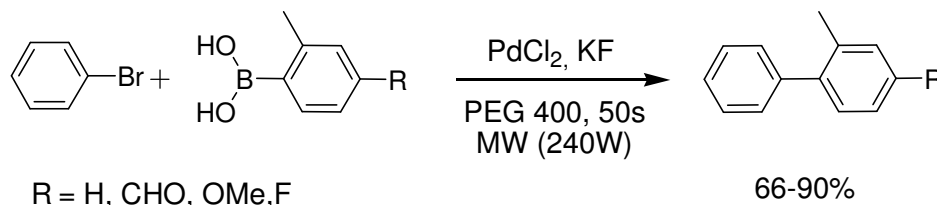
<sup>99</sup> Choudary, B. M.; Jyothi, K.; Madhi, S.; Kantam, M. L.; *Synlett* **2004**, 231.

homoalilicas. Como resultado, os tempos reacionais diminuíram e o sistema catalítico triflato de escândio-PEG pôde ser reutilizado por mais 8 ciclos.

Na síntese dos álcoois bis homoalilicos a partir de epóxidos terminais, a regioquímica foi bem controlada durante a abertura do anel oxirano (Esquema 35c).

Namboodiri e Varma<sup>100</sup> prepararam várias biarilas substituídas com ácidos borônicos aromáticos e brometos aromáticos (Esquema 36). Este acoplamento cruzado de Suzuki foi realizado em PEG 400 e acelerado por meio de microondas. Em apenas alguns segundos os produtos foram obtidos. A reação também se completou em 15 minutos quando feita sob banho de óleo a 100°C.

Fluoreto de potássio é a base mais indicada para esta reação porque qualquer outra base precisa de água para ser dissolvida, o que dificultará a solubilização do brometo orgânico, como também aumentará a possibilidade de condensação entre os ácidos borônicos. O sistema foi reciclado por três vezes mantendo bons rendimentos.

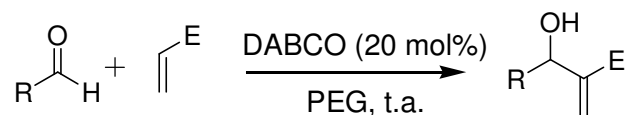


**Esquema 36.** Acoplamento cruzado de Suzuki, feito em PEG e acelerado em microondas.

Chandrasekhar e colaboradores<sup>101</sup> demonstraram o bom uso do PEG como meio rápido e reciclável para a reação de Baylis-Hillman (Esquema 37). Como catalisador da reação, fez-se uso de DABCO (20 mol%), que pela primeira vez foi reutilizado neste tipo de reação. Os rendimentos mantiveram-se constantes durante quatro ciclos.

<sup>100</sup> Namboodiri, V. V.; Varma, R.S.; *Green Chem.* **2001**, 3,146.

<sup>101</sup> Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, C.; Saritha, B.; Sultana, S. S.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5865.



R= H, alquila, arila

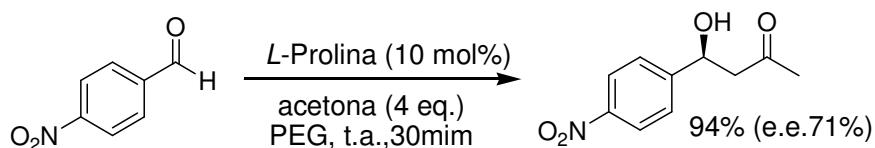
E= CO<sub>2</sub>Et, CO<sub>2</sub>Me, CN e C(O)CH<sub>3</sub>

### Esquema 37. Reação de Baylis-Hillman em PEG.

Compostos β-hidróxi carbonílicos são importantes intermediários na síntese orgânica e o meio mais eficiente de se obter esses compostos é via reação aldólica. Catalisadores quirais auxiliam na obtenção de produtos enantiomericamente puros e a *L*-prolina tem ganhado muita atenção neste aspecto, pois é uma excelente alternativa aos indutores quirais que possuem metal, uma vez que a prolina é um aminoácido natural.

O PEG 400 foi utilizado como solvente na reação aldólica assimétrica entre aldeídos aromáticos e cetonas, juntamente com a *L*-prolina como indutor quiral e os adutos aldólicos foram obtidos em bons rendimentos e enantiosseletividades moderadas.<sup>102</sup> Rendimentos satisfatórios (90 e 65%) são obtidos com o uso de aldeídos alifáticos (isobutiraldeído e ciclohexanal), em bons excessos enantioméricos, (71 e 84%, respectivamente) e com tempos reacionais de 120 a 180 min.

Para testar a reciclagem do sistema catalítico PEG+*L*-prolina, foi realizada 10 vezes a reação entre *p*-nitrobenzaldeído e acetona (Esquema 38) no mesmo meio. Não houve perda no rendimento e o desempenho enantiomérico permaneceu em 64-71%, em dez repetições.



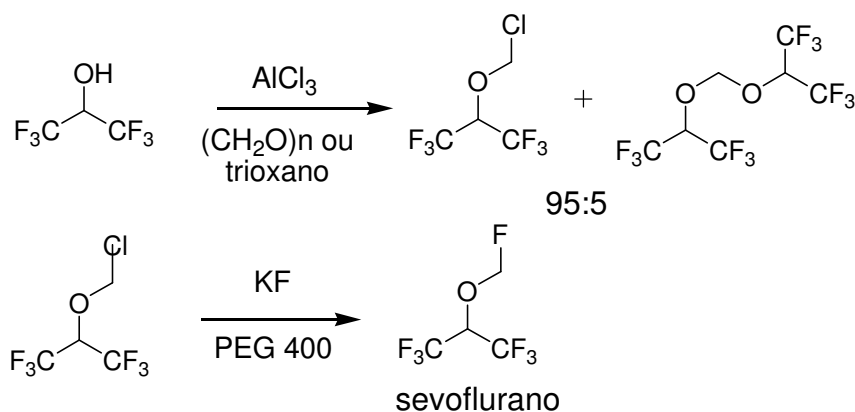
### Esquema 38. Reação aldólica assimétrica com sistema catalítico PEG+*L*-prolina.

Sevoflurano [1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(fluorometoxi)propano], vendido como Ultane®, é o anestésico inalável mais importante e é utilizado em

<sup>102</sup> Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, C. H.; Reddy, N. R.; Sultana, S. S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4581.

cirurgias que requerem anestesia geral.<sup>103</sup> Este anestésico combina as qualidades mais desejadas em um anestésico inalável: causa pouca irritação às vias respiratórias, é metabolizado lentamente e eliminado rapidamente pelo organismo, induz suavemente ao estado narcótico e a recuperação do paciente é rápida e segura.

A nova rota sintética proposta por Bieniarz e colaboradores foi realizada em duas etapas.<sup>104</sup> A primeira etapa consiste na clorometilação do hexafluoropropanol com tricloreto de alumínio e trioxano. A segunda etapa envolve a troca do átomo de cloro por um átomo de flúor via fluoreto de potássio em PEG 400 (Esquema 39). O sevoflurano é destilado diretamente da reação com 99,95% de pureza e com rendimento global de 65-70%. Esta nova metodologia é uma alternativa menos nociva e apresenta rendimentos maiores quando comparada ao método clássico em que se utiliza o hexafluoropropanol em paraformaldeído e ácido clorídrico gasoso. Além do rendimento reacional ser muito baixo, uma complexa mistura de poliacetais é formada.



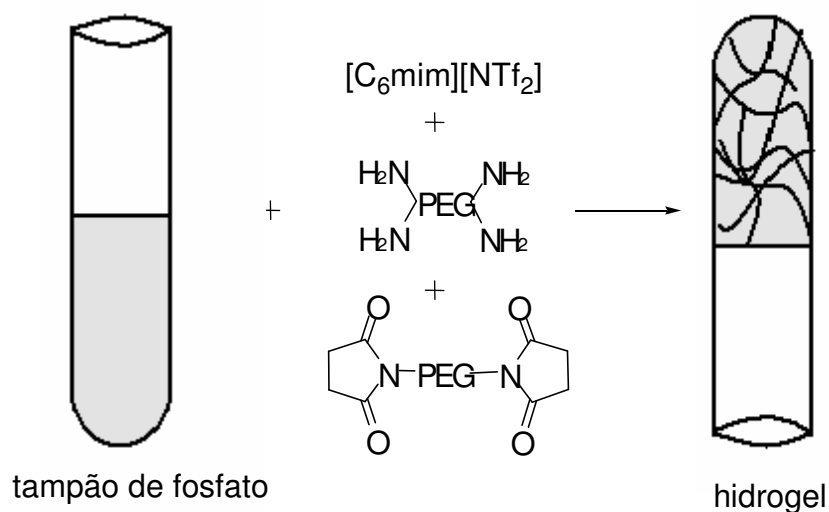
**Esquema 39.** Rota sintética descrita por Bieniarz<sup>104</sup> para o sevoflurano.

Como já visto anteriormente, hidrogéis orgânicos possuem várias aplicações biológicas.<sup>35</sup> O PEG foi empregado como matriz para a preparação de um polietinoglicol hidrogel, que é constituído de monômeros de PEG acoplados com duas aminas ou succinimidilpropila em cada extremidade (Figura 9). A adição de uma solução tampão de fosfato controla a consistência do gel à medida que o pH é ajustado. Os LIs são uns dos poucos líquidos que

<sup>103</sup> M. Scheller, J.; Bufler, H.; Schmeck, Kochs, E.; Franke C.; *Anesthesiology*, **1997**, *86*, 118.

<sup>104</sup> Bieniarz, C.; Behme, C.; Ramakrishna, K.; *J. Fluor. Chem.* **2000**, *106*, 99.

possuem a capacidade de conduzir corrente elétrica. Unindo a habilidade do PEG em formar gel e a ampla janela eletroquímica dos LIs, Rogers e colaboradores desenvolveram um gel que conduz corrente, composto de PEG e o líquido iônico 1-hexil-3-metilimidazólio bis(trifluorometanossulfonil)amida ( $[\text{C}_6\text{mim}][\text{NTf}_2]$ ).<sup>105</sup> Este gel é capaz de conduzir até  $2,14 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-1}$ , enquanto os monômeros de PEG sozinhos não conduzem nenhuma corrente elétrica.



**Figura 9.** Obtenção do hidrogel de PEG.

<sup>105</sup>Klingshirn, M. A.; Spear, S. K.; Subramanian, R.; Holbrey, J. D.; Huddleston, J. G.; Rogers, R. D.; *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 3091.

# ***Objetivos***

*“Nada na vida deve ser temido: deve ser compreendido.”  
(Marie Curie)*

## **2. Objetivos**

O objetivo deste trabalho é o estudo metodológico do comportamento da reação de Passerini, tendo como meio racional PEG 400 e os líquidos iônicos [bmim]PF<sub>6</sub> (hexafluorofosfato de 1-butil-3-metil-imidazólio) e [bbim]BF<sub>4</sub> (tetrafluorborato de 1-butil-3-metil-imidazólio), a fim de minimizar o uso de solventes voláteis. Para o maior aproveitamento dos meios, a reciclabilidade do PEG 400 e do [bmim]BF<sub>4</sub> foi testada.



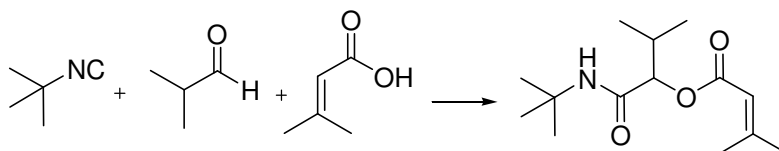
# ***Resultados e Discussão***

*“O ignorante afirma, o sábio duvida, o sensato reflete.”*

*(Aristóteles)*

### 3. Resultados e Discussão

A idéia inicial de se trabalhar com a reação de Passerini foi baseada no trabalho de Pirrung e colaboradores, onde esta reação foi realizada em água e, ainda, catalisada com a adição de glicose e cloreto de lítio (Tabela 3).<sup>106</sup>



**Tabela 3.** Reação de Passerini em diferentes condições reacionais.

<b>Solvente</b>	<b>Tempo (h)</b>	<b>Temp. (°C)</b>	<b>Conversão (%)</b>	<b>Rend. (%)</b>
<b>MeOH</b>	-	-	-	-
<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	18	25	50	45
<b>H<sub>2</sub>O</b>	3,5	25	100	95
<b>solução de LiCl</b> <b>2,5 M</b>	0,3	25	100	95
<b>solução de LiCl</b> <b>1,0 M</b>	0,8	25	100	95
<b>solução de glicose 1,0 M</b>	0,8	25	100	95
<b>solução de glicose 0,5 M</b>	2	25	100	94
<b>H<sub>2</sub>O</b>	2	4	100	93
<b>H<sub>2</sub>O</b>	5	50	100	91

Observa-se na Tabela 3 que a reação não ocorre em MeOH e que em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o tempo reacional é elevado e o rendimento não é satisfatório. Já em água, os rendimentos são ótimos, com total conversão, e rapidamente a reação se completa. A velocidade reacional é incrementada com a adição de glicose e cloreto de lítio como catalisadores.

Com o intuito de examinar o efeito hidrofóbico de solutos iônicos ou não-iônicos, a reação de Passerini foi testada em soluções aquosas de LiCl e glicose. Em altas concentrações de LiCl, a reação se deu tão rapidamente que

<sup>106</sup> Pirrung, M.C.; Sarma, K.D.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 444.

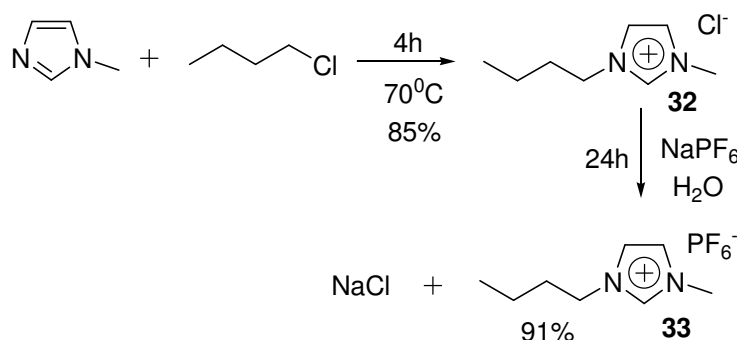
a velocidade reacional não pôde ser medida. Em concentrações menores de LiCl, não se observou a mesma eficácia, porém houve uma aceleração reacional em comparação com água pura. O mesmo foi observado para concentrações maiores de glicose.

O efeito da temperatura da água também foi examinado. A 4<sup>o</sup>C, o rendimento aumentou e o tempo de reação diminuiu. Entretanto, à temperatura de 50<sup>o</sup>C, o rendimento diminuiu e o tempo de reação aumentou. Esse fato já era esperado, uma vez que a conversão do átomo de carbono divalente C<sup>II</sup> em átomo de carbono tetravalente C<sup>IV</sup> é uma reação exotérmica.<sup>13</sup>

O isocianeto de benzila e os líquidos iônicos [bmim]PF<sub>6</sub> e [bbim]BF<sub>4</sub> foram sintetizados para que o estudo fosse realizado. As sínteses estão relatadas a seguir.

### 3.1. Síntese dos líquidos iônicos

Com o objetivo de estudar a Reação de Passerini em solventes alternativos, primeiramente foi utilizado o líquido iônico [bmim]PF<sub>6</sub>, sintetizado no Laboratório de Processamento de Recursos Naturais (LAPREN), do IQ/UnB. O processo utilizado para a preparação do [bmim]PF<sub>6</sub> é descrito de forma sucinta no (Esquema 40).<sup>107</sup>

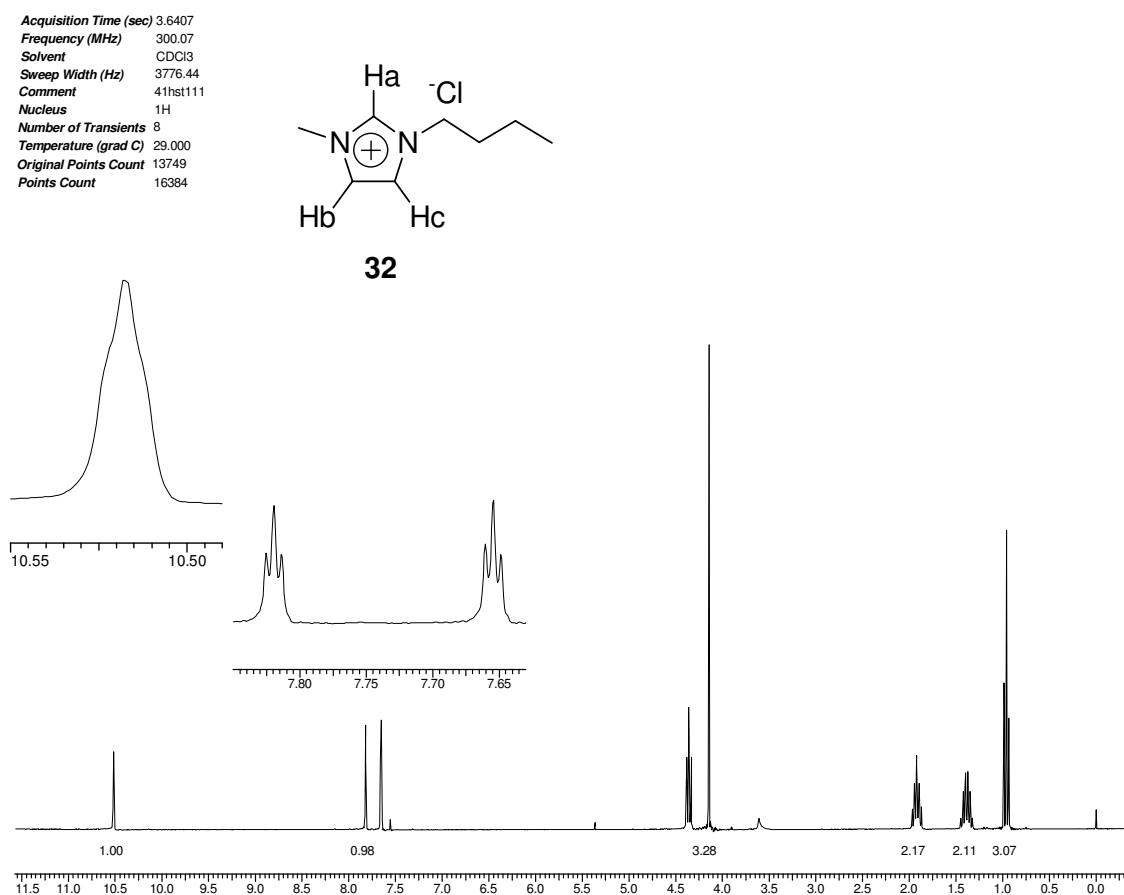


#### Esquema 40. Preparação do [bmim]PF<sub>6</sub>.

A primeira etapa para a síntese do [bmim]PF<sub>6</sub> é a alquilação do *N*-metilimidazol com cloreto de butila em 0,4 eq. de excesso, gerando o [bmim]Cl (**32**), um sólido branco, extremamente higroscópico, que precisa ser mantido sob atmosfera inerte. É feita, então uma troca iônica com hexafluorofosfato de sódio, obtendo-se por fim o [bmim]PF<sub>6</sub> (**33**).

<sup>107</sup> Suarez, P. A. Z.; Dullius, J. E. L.; Einloft, S.; de Souza, R. F.; Dupont, J.; *J. Chim. Phys.* **1998**, *95*, 1626.

Sua formação é evidenciada pelo espectro de RMN  $^1\text{H}$ , onde se observam quatro picos na região entre 0,96 a 4,36 ppm que caracterizam a nova cadeia butílica lateral. O simpleto largo em 10,52 ppm é atribuído ao Ha, onde se observa o alto valor de deslocamento químico devido à carga positiva sobre o anel imidazólico, aliado à vizinhança dos dois átomos de nitrogênio. (Figura 10 e Tabela 4).



**Figura 10.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do [bmim]Cl.

A ampliação da Figura 10 mostra dois hidrogênios (**Hb e Hc**) do anel imidazólico. De acordo com os dados da literatura, em 7,82 ppm, o sinal do hidrogênio **Hb**, que está mais próximo à metila do anel imidazólico. Já em 7,65 ppm o possível sinal é o do **Hc**, que está mais próximo da cadeia butílica. Ambos se apresentam como tripletos, o que sugere um acoplamento à longa distância com o hidrogênio **Ha** que está entre os dois nitrogênios de anel imidazólico.

**Tabela 4.** Dados do RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do [bmim]Cl.

$\delta_{\text{H}}$	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J's Hz
0,96	3	triplete	$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	7,8
1,38	2	sexteto	$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	7,6
1,98	2	quinteto	$\text{CH}_2\text{-CH}_2$	7,3
4,14	3	simpleto	$\text{N-CH}_3$	-
4,36	2	triplete	$\text{N-CH}_2$	7,3
7,65	1	triplete	$\text{CH=CHc}$	1,8
7,82	1	triplete	$\text{CHb=CH}$	1,8
10,52	1	simpleto largo	$\text{N-CHa-N}$	-

Para a segunda etapa da obtenção do [bmim]PF<sub>6</sub> (**33**) foi realizada uma troca iônica com hexafluorofosfato de sódio, resultando em um líquido transparente, bastante higroscópico.

A maior evidência da formação do [bmim]PF<sub>6</sub> é o deslocamento para 8,36 ppm do hidrogênio que se encontra entre os nitrogênios do anel imidazólico (Figura 11 e Tabela 5), o que demonstra a menor interação do íon PF<sub>6</sub><sup>-</sup> com este hidrogênio, quando comparado ao íon Cl<sup>-</sup> (deslocamento de 10,52 ppm para o mesmo hidrogênio do [bmim]Cl). A presença do íon PF<sub>6</sub><sup>-</sup> também é demonstrada no espectro de infravermelho, onde é observada em 834,9 cm<sup>-1</sup> uma banda referente à deformação axial da ligação entre os átomos de fósforo e flúor (Figura 12).

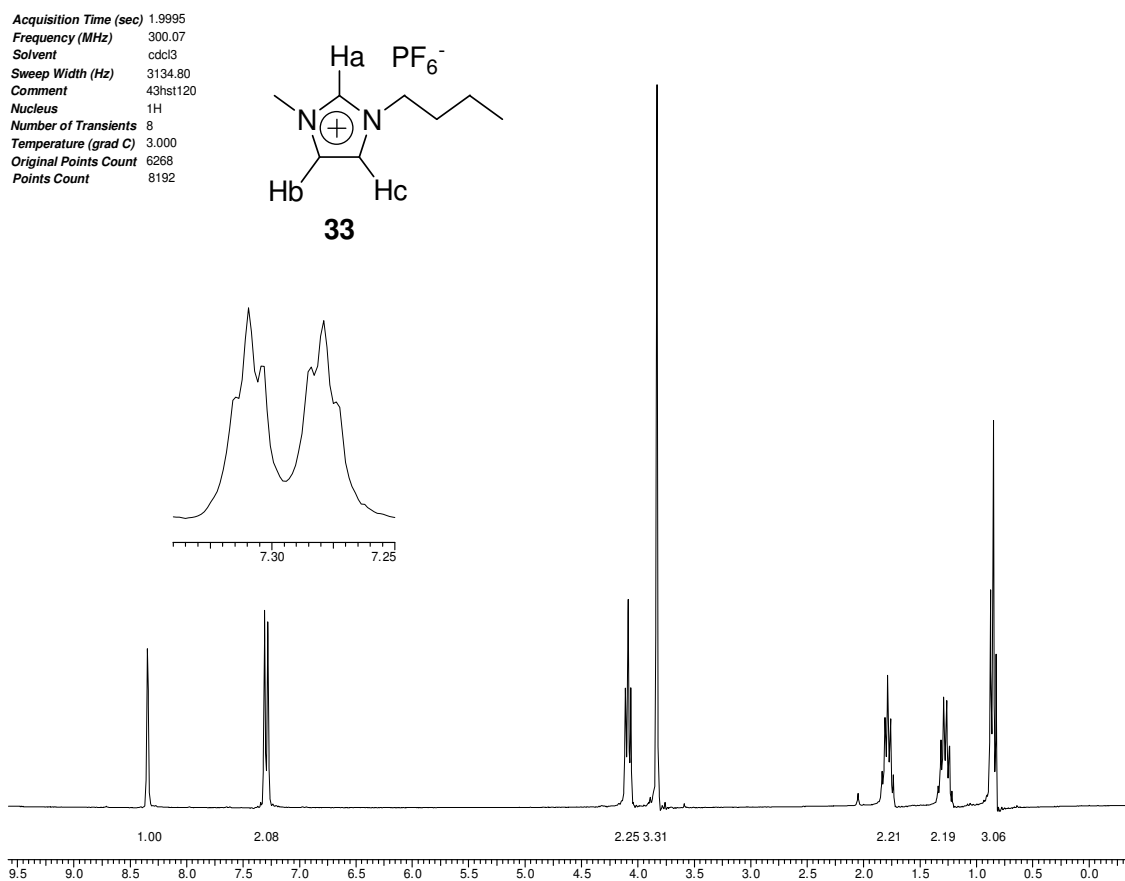
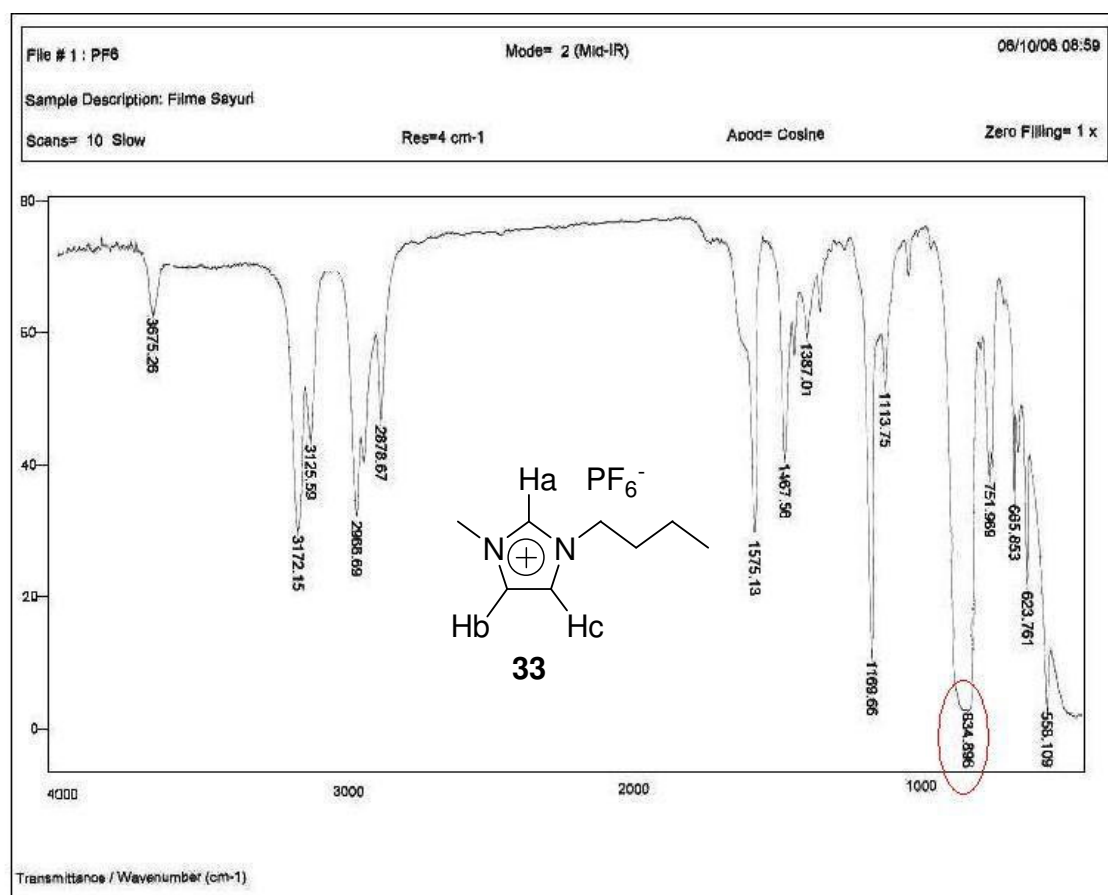


Figura 11. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do [bmim]PF<sub>6</sub>.

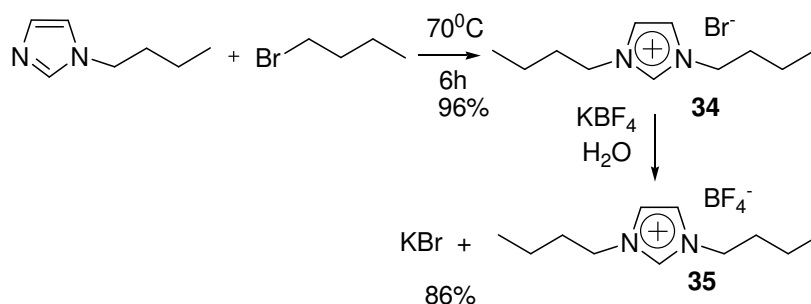
Tabela 5. Dados de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do [bmim]PF<sub>6</sub>.

$\delta_H$	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J's Hz
0,85	3	tripleto	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	7,3
1,27	2	sexteto	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	7,7
1,79	2	quinteto	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	7,3
3,83	3	simpleto	N-CH <sub>3</sub>	-
4,06	2	tripleto	N-CH <sub>2</sub>	7,3
7,28	1	tripleto	CH <sub>b</sub> =CH <sub>c</sub>	1,6
7,31	1	tripleto	CH <sub>b</sub> =CH <sub>c</sub>	1,6
8,35	1	simpleto	N-CH <sub>a</sub> -N	-



**Figura 12.** Espectro de infravermelho do [bmim]PF<sub>6</sub>.

Para o estudo de reciclagem dos solventes alternativos, que será discutido adiante, foi necessária a síntese do LI em nosso laboratório. Optou-se pelo [bmim]BF<sub>4</sub> (Esquema 41)<sup>108</sup> porque este é um LI mais robusto. Sua preparação simples não requer atmosfera inerte durante todo o processo, condição esta necessária na síntese do [bmim]PF<sub>6</sub>.



**Esquema 41.** Síntese do tetrafluoroborato de 1,3-di-n-butilimidazólio.

<sup>108</sup>Palimkar, S.S.; Siddiqui, S.A.; Daniel, T.; Lahoti, R.J.; Srinivasan, K.V.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9371.

O [bbim]Br (**34**) é um líquido incolor e não é tão higroscópico quanto o [bmim]Cl e o [bmim]PF<sub>6</sub> (**35**), por isso a sua manipulação é mais fácil. Este LI é produto da alquilação do *N*-butil-imidazol com brometo de butila. Pelo espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz), observa-se a formação do produto (Figura 13 e Tabela 6).

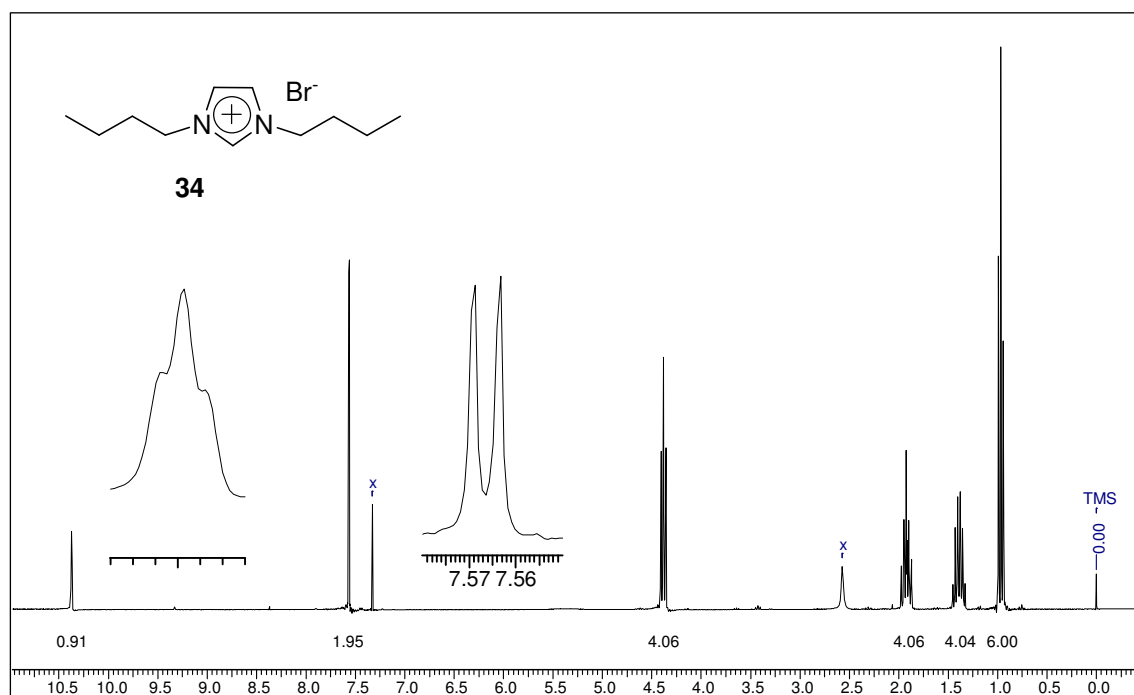


Figura 13. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do [bbim]Br.

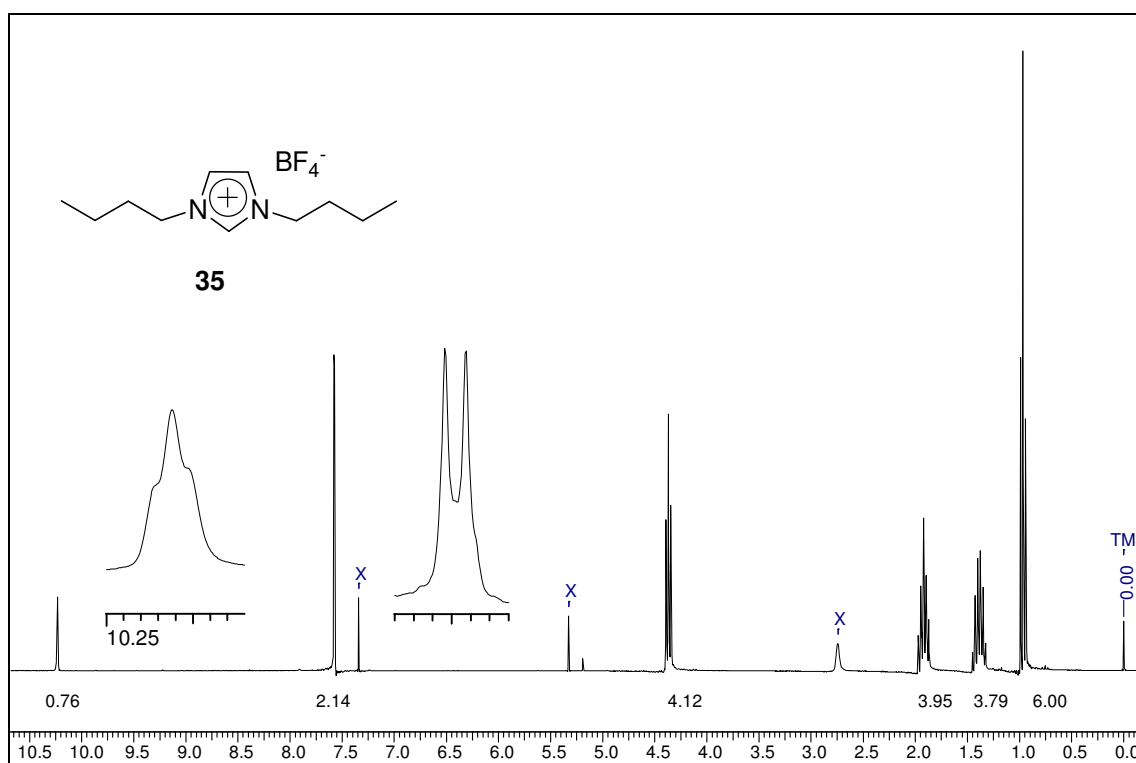
Tabela 6. Dados do RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do [bbim]Br.

$\delta_H$	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J's Hz
0,96	6	triplete	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	7,5
1,42	4	sexteto	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	7,5
1,91	4	quinteto	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	7,5
4,38	4	triplete	N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	7,3
7,56	2	duplete	CH=CH	1,4
10,37	1	triplete	N-CH-N	1,4

Para a síntese do LI desejado, [bbim]BF<sub>4</sub>, mais uma vez foi realizada uma troca iônica. Desta vez não se observaram muitas mudanças no espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz), ou seja, o deslocamento do hidrogênio que fica entre os



nitrogênios não foi muito modificado pela presença do íon  $\text{BF}_4^-$  (Figura 14 e Tabela 7).



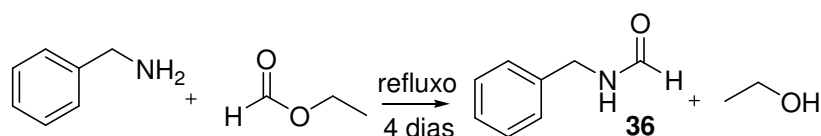
**Figura 14.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do [bbim] $\text{BF}_4$ .

**Tabela 7.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do [bbim]  $\text{BF}_4$ .

$\delta_H$	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J's Hz
0,94	6	triplete	$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	7,3
1,39	4	sexteto	$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	7,5
1,87	4	quinteto	$\text{CH}_2\text{-CH}_2$	7,5
4,37	4	triplete	$\text{CH}_2\text{-CH}_2$	7,4
7,58	2	duplete	$\text{CH=CH}$	1,8
10,23	1	triplete	$\text{N-CH-N}$	1,8

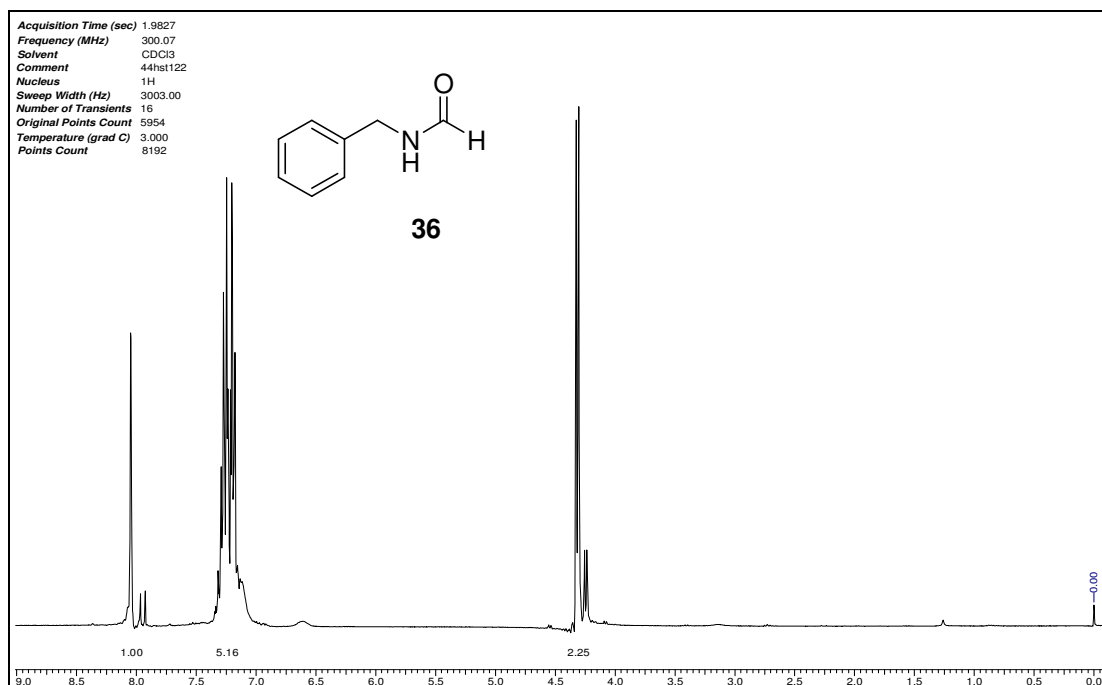
### 3.2. Síntese do isocianeto de benzila

Para a síntese do isocianeto de benzila, optamos pelo método mais utilizado, via desidratação da formamida da benzilamina. A benzilformamida (**36**) foi obtida por refluxo da benzilamina em formiato de etila por quatro dias com rendimento de 97% (Esquema 42).<sup>109</sup>



**Esquema 42.** Síntese da benzilformamida.

A formação do produto foi observada no espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz) pelo simpleto em de 8,05 ppm, referente ao hidrogênio ligado à carbonila da amida e um simpleto largo em 6,61 ppm, característico de H-N de amida (Figura 15 e Tabela 8).



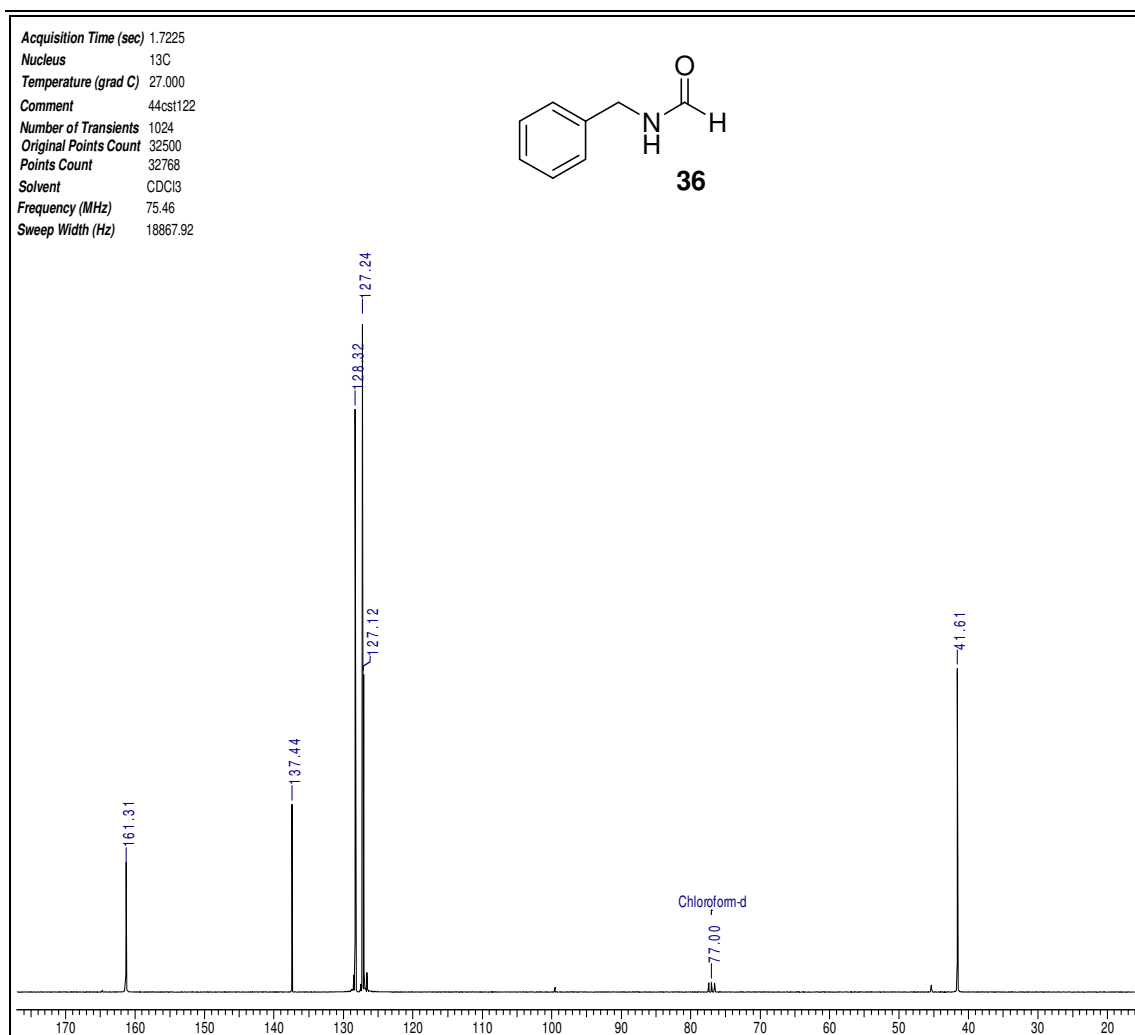
**Figura 15.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da benzilformamida.

<sup>109</sup> Prosperi, D.; Ronchi, S.; Lay, L.; Rencurosi, A.; Russo, G.; *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 395.

**Tabela 8.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da benzilformamida.

$\delta_{\text{H}}$	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J's
4,32	2	duplete	$-\text{CH}_2-\text{N}$	6,2
7,18-7,32	5	multiplete	aromáticos	-
8,05	1	simpleto	$\text{O}=\text{C}-\text{H}$	-

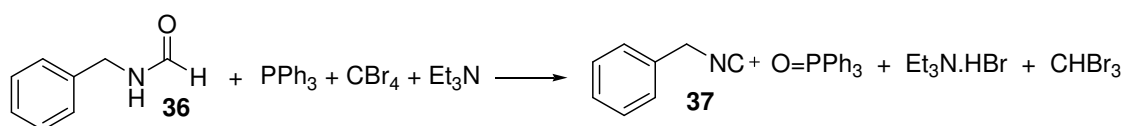
No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , observa-se um pico em 41,7 ppm referente ao C benzílico ligado ao N. Sem a presença deste átomo o pico seria menos deslocado, por volta de 30 ppm. Em 161,3 ppm, observa-se o pico do C da carbonila, que também evidencia a formação da benzilformamida (Figura 16 e Tabela 9).

**Figura 16.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da benzilformamida.

**Tabela 9.** Dados de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da benzilformamida.

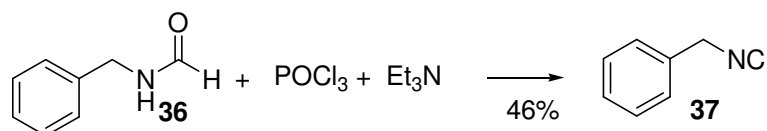
$\delta_c$	Número de carbonos	Carbono correspondente
41,6	1	$\text{CH}_2$
127,1	2	aromáticos
127,2	2	aromáticos
128,3	1	aromático
137,4	1	aromático
161,3	1	$\text{C}=\text{O}$

Com a benzilformamida em mãos, partimos para a síntese do isocianeto de benzila (**37**) desidratando a formamida com tetrabrometo de carbono, trifenilfosfina e trietilamina.<sup>109</sup> Todos os passos descritos no artigo foram seguidos com sucesso, porém, durante a coluna cromatográfica, não foi possível separar o óxido de trifenilfosfina do isocianeto desejado (Esquema 43).



**Esquema 43.** Desidratação da benzilformamida com tetrabrometo de carbono, trifenilfosfina e trietilamina.

Após várias tentativas de se obter o produto puro, optou-se por outro método de desidratação, agora com trietilamina e oxiclreto de fósforo (Esquema 44).<sup>110</sup>



**Esquema 44.** Desidratação da formamida (**36**) com trietilamina e oxiclreto de fósforo.

<sup>110</sup> Hoogenboom, B.E.; Oldenzel, O.H.; van Leusen, A. M.; *Org. Synth.* **1988**, *6*, 987.

O sucesso da reação foi evidenciado pelos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , que diferem por completo dos espectros da benzilformamida. No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do isocianeto de benzila, o hidrogênio ligado à carbonila da benzilformamida não mais aparece. É, então, formado um sinal triplicado relativo os hidrogênios benzílicos do isocianeto em 4,64 ppm, causado pelo acoplamento do  $\text{CH}_2$  com o  $^{15}\text{N}$ , proporcionado pela distribuição altamente simétrica dos elétrons do grupo vizinho NC. Também se observa um multipletto referente aos hidrogênios aromáticos (Figura 17 e Tabela 10).

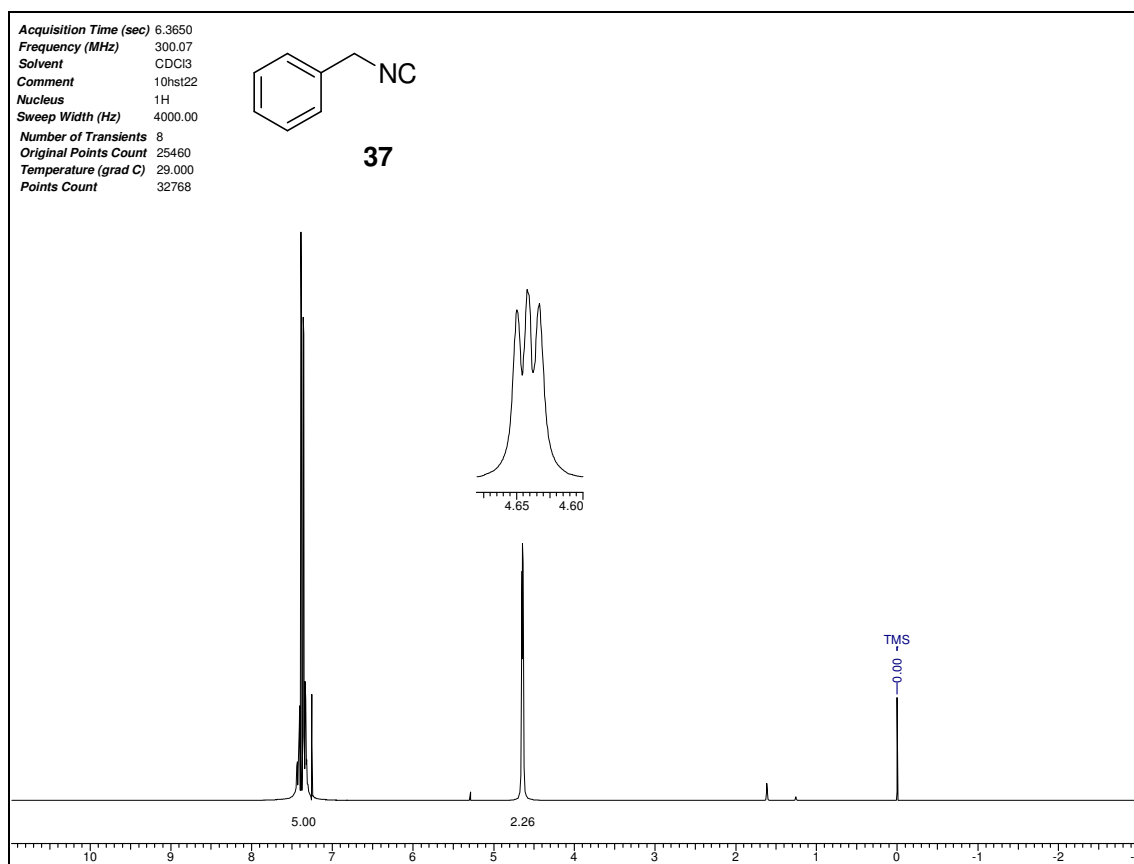


Figura 17. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do isocianeto de benzila.

Tabela 10. Dados de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do isocianeto de benzila.

$\delta_{\text{H}}$	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes
4,64	2	multipletto	$\text{CH}_2\text{-NC}$
7,30-7,45	5	multipletto	aromáticos

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz) mostra, em 157,3 ppm, o pico referente ao carbono do isocianeto e em 45,2 ppm o pico referente ao carbono benzílico. Na ampliação, observa-se que ambos os picos tornam-se tripletos devido ao acoplamento  $^{15}\text{N}$  -  $^{13}\text{C}$  (Figura 18 e Tabela 11).

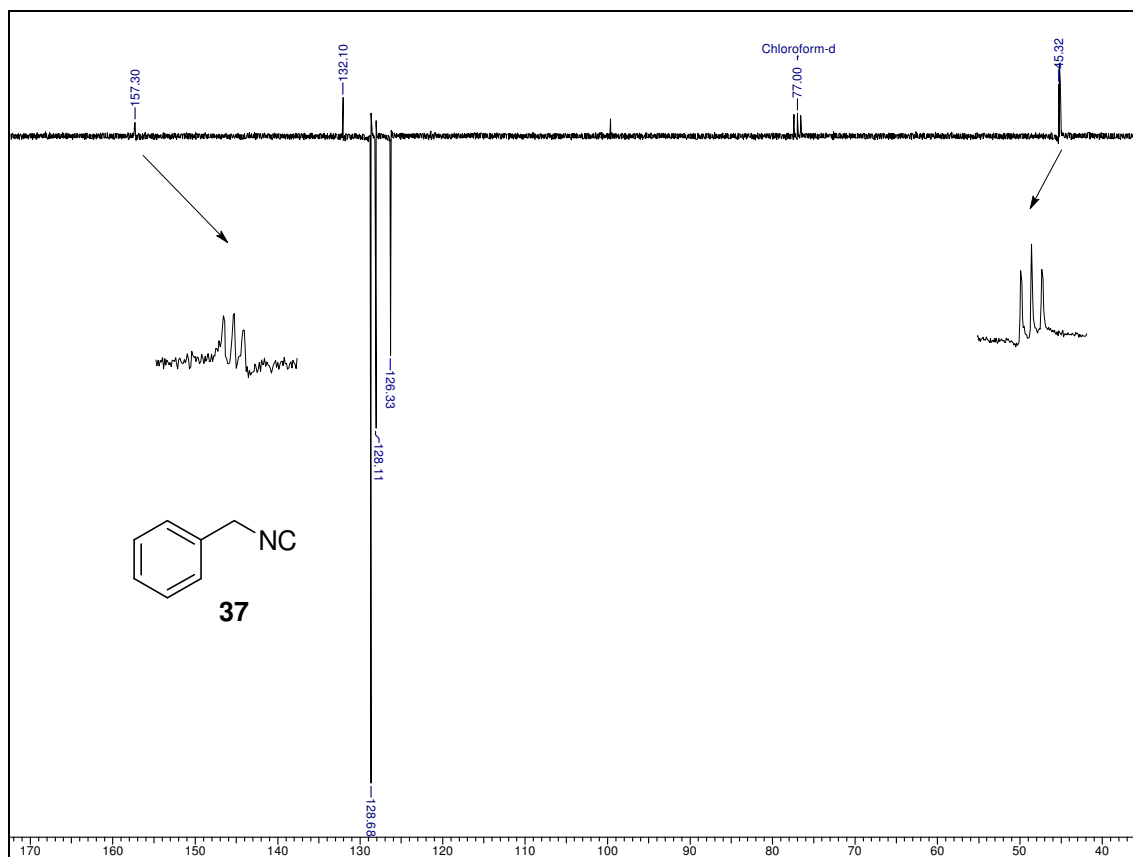


Figura 18. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do isocianeto de benzila.

Tabela 11. Dados de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do isocianeto de benzila.

$\delta_c$	Número de carbonos	Carbono correspondente
45,2	1	$\text{CH}_2$
126,3	2	aromáticos
128,1	2	aromáticos
128,7	1	aromáticos
132,1	1	aromáticos
157,3	1	$\text{N}\equiv\text{C}$

### 3.3. Reações de Passerini em [bmim]PF<sub>6</sub>

No primeiro estudo, as reações de Passerini foram feitas no LI [bmim]PF<sub>6</sub>. O procedimento geral utilizado para a síntese das  $\alpha$ -aciloxicarboxamidas consiste em misturar os três reagentes em quantidades equimolares (1 mmol), em 2 a 3mL de [bmim]PF<sub>6</sub>, e manter sob agitação à temperatura ambiente até que os materiais de partida não sejam detectados em cromatografia em camada delgada.

A extração do produto foi realizada com éter etílico (3 x 5 mL), por simples decantação. As fases orgânicas foram combinadas e concentradas. O produto foi purificado por coluna cromatográfica (30% de acetato de etila em hexano). Todos os produtos são sólidos brancos, amorfos e de alta pureza (>90% por análise de RMN H<sup>1</sup>). Os resultados são apresentados na Tabela 12.

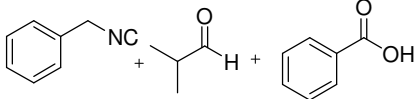
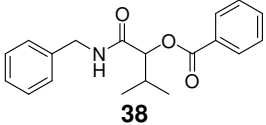
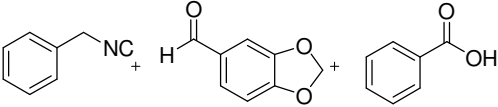
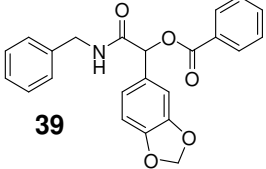
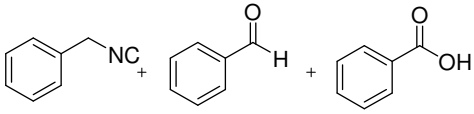
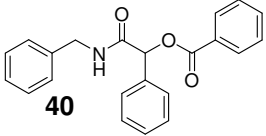
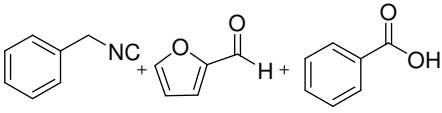
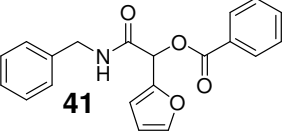
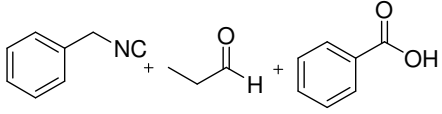
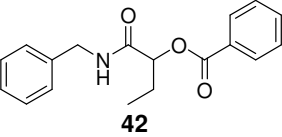
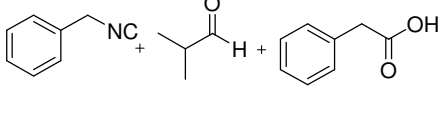
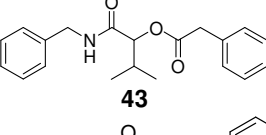
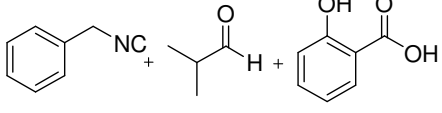
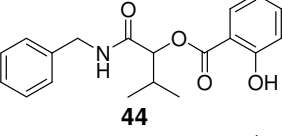
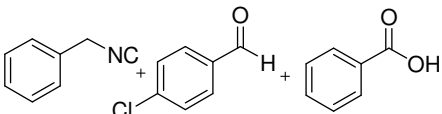
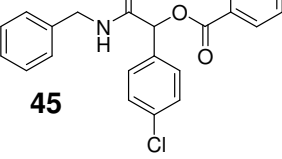
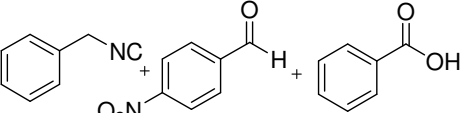
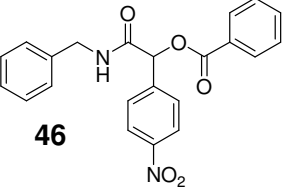
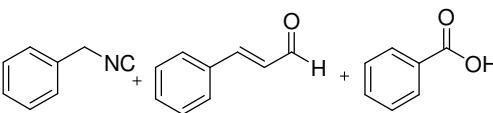
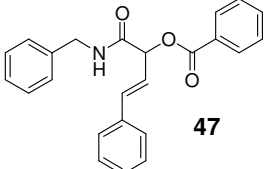
Aldeídos alifáticos, aromáticos e heteroaromáticos, ácidos carboxílicos aromáticos e o isocianeto de benzila foram investigados. Os tempos reacionais variaram de 2 a 14 horas e os rendimentos variaram de 39 a 91%. Estas diferenças foram atribuídas às reatividades dos aldeídos e dos ácidos carboxílicos utilizados. Os menores rendimentos foram obtidos para compostos aromáticos substituídos e para aldeídos que não são muitos solúveis em [bmim]PF<sub>6</sub>.

Observou-se, ainda, que a viscosidade do líquido iônico atrapalha na homogeneização dos reagentes e à medida que o produto (um sólido branco insolúvel em LI) se formava, a agitação do sistema era comprometida, devido à presença de muitas partículas sólidas para pouco solvente.

Observou-se que quando dois componentes sólidos fazem parte da reação, o rendimento não é satisfatório. Um exemplo é a entrada 9, onde o ácido benzóico é o *p*-nitrobenzaldeído são sólidos, dificultando a dissolução dos mesmos em LI, ao passo que o isocianeto de benzila é líquido e facilmente incorporado ao meio reacional.

A solubilidade dos reagentes no LI é de extrema importância para a obtenção de bons rendimentos e também influencia na velocidade reacional. Na entrada 2, onde o aldeído utilizado também se apresenta na forma de cristais (piperonal), pôde ser observado que a reação demorou 14 horas para se completar.

Tabela 12. Reações de Passerini em [bmim]PF<sub>6</sub>.

Entrada	Reagentes	Produtos	Rend (%)	Tempo (h)
1		 <b>38</b>	91	4
2		 <b>39</b>	56	14
3		 <b>40</b>	70	14
4		 <b>41</b>	58	14
5		 <b>42</b>	73	2
6		 <b>43</b>	86	14
7		 <b>44</b>	39	14
8		 <b>45</b>	49	5
9		 <b>46</b>	35	6
10		 <b>47</b>	61	4



As principais evidências da obtenção dos produtos são o simpleto largo referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio e o sinal do hidrogênio do centro estereogênico.

Para o composto **38**, observam-se dois dupletos muito próximos, (referentes às metilas do grupo isopropila, em 1,04 ppm e 1,07 ppm), um simpleto largo do N-H em 6,36 ppm e um duplete causado pelo centro estereogênico em 5,37 ppm.

Um padrão que também irá se repetir na maior parte dos espectros é a formação de dois duplos dupletos resultantes dos sinais dos hidrogênios do CH<sub>2</sub> benzílico. A presença do centro estereogênico na molécula torna estes hidrogênios magneticamente e quimicamente distintos, pois cada um possui uma vizinhança diferente (Figura 19 e Tabela 13).

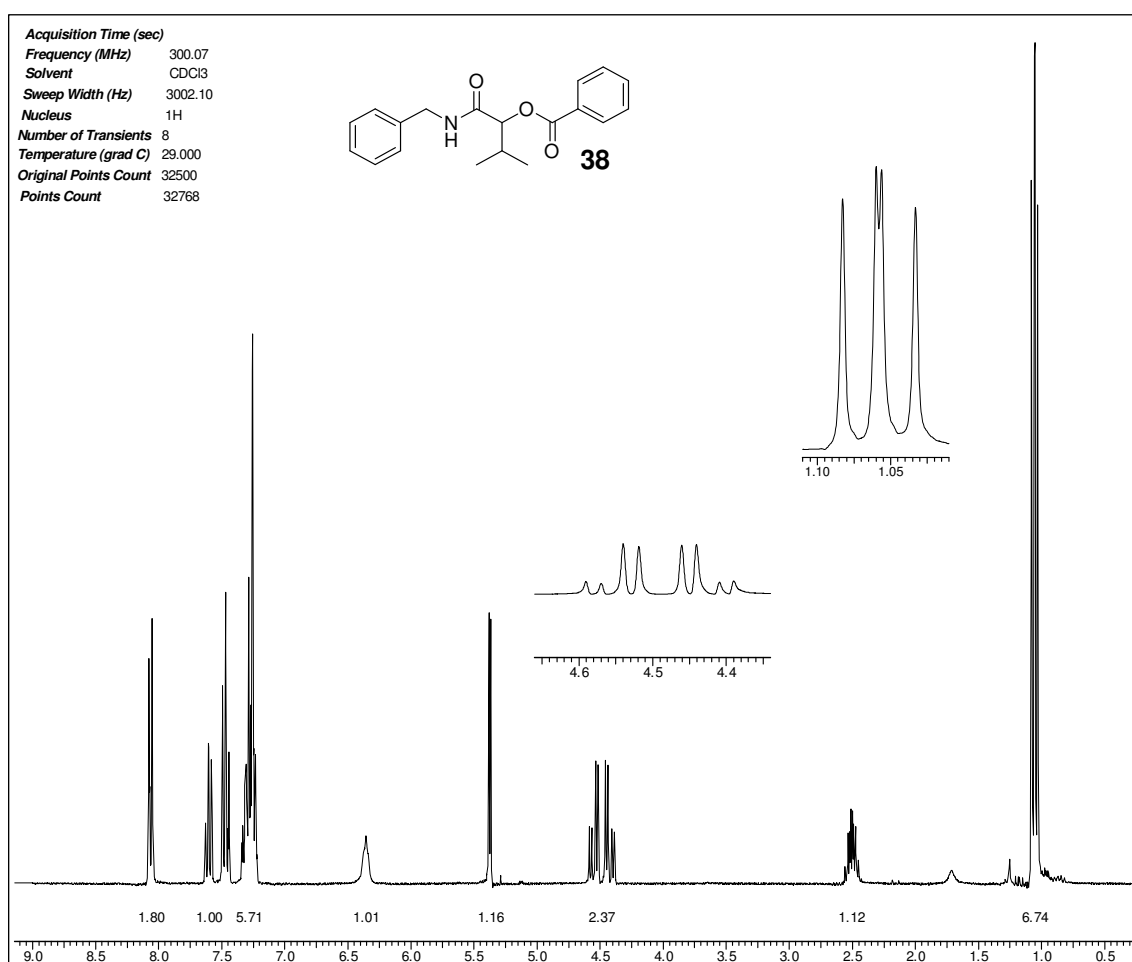
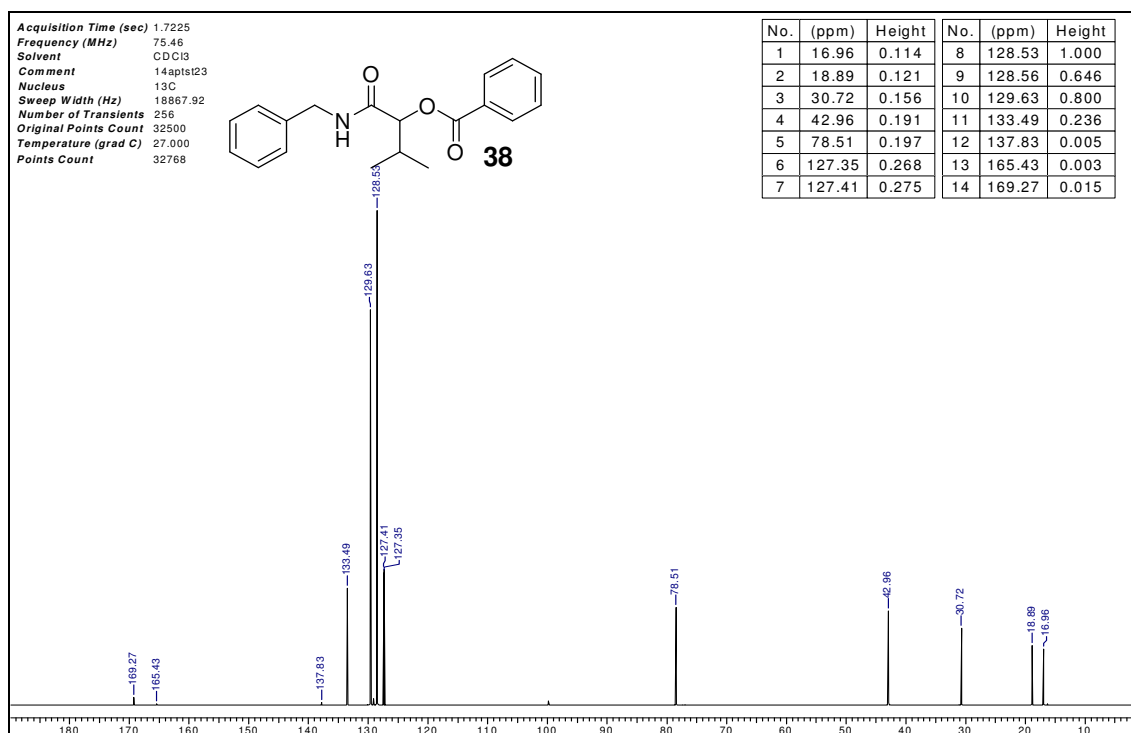


Figura 19. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **38**.

**Tabela 13** Dados de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **38**.

$\delta_H$	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J's Hz
1,04	3	duplete	CH- $\text{CH}_3$	6,9
1,07	3	duplete	CH- $\text{CH}_3$	6,9
2,50	1	multiplete	CH- $\text{CH}_3$	-
4,45	1	duplo duplete	$\text{CH}_2$ -NH	5,8; 15,0
4,56	1	duplo duplete	$\text{CH}_2$ -NH	6,3; 15,3
5,37	1	duplete	-CH-O	4,2
6,36	1	simpleto largo	-NH	-
7,28-7,31	5	multiplete	aromáticos	-
7,45-7,50	2	multiplete	aromáticos	-
7,61	1	multiplete	aromático	-
8,07	2	duplete	aromáticos	-

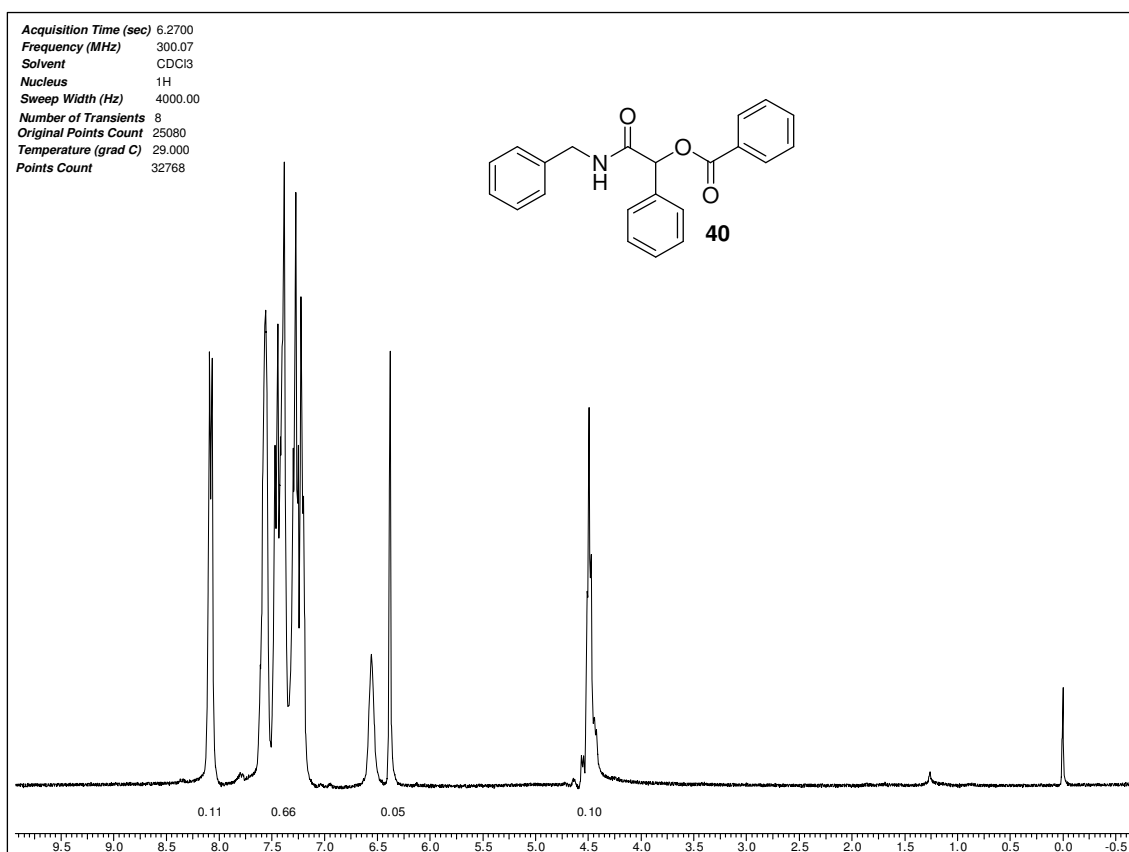
Os principais indicadores para a análise do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz) para o composto **38**, que irão se repetir para todos os outros, são os picos das carbonilas do éster (165,4 ppm) e das carbonilas da amida (169,3 ppm) (Figura 20 e Tabela 14).

**Figura 20** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **38**.

**Tabela 14.** Dados de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **38**.

$\delta_c$	Número de carbonos	Carbono correspondente
17,0	1	$\text{CH}_3$
18,9	1	$\text{CH}_3$
30,7	1	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$
43,0	1	$\text{N-CH}_2$
78,5	1	$\text{O-CH}$
127,3	1	aromático
127,4	2	aromáticos
128,5	2	aromáticos
128,6	2	aromáticos
129,3	2	aromáticos
133,5	2	aromáticos
137,8	1	aromático
165,4	1	$\text{-O-C=O}$
169,3	1	$\text{-N-C=O}$

O único espectro de RMN  $^1\text{H}$  em que não se observa os dois duplos dupletos bem definidos é o do composto **40**, onde o aldeído utilizado foi o benzaldeído, pois os deslocamentos químicos dos hidrogênios benzílicos são muito próximos, convertendo o duplo duplete em um pico de segunda ordem (Figura 21 e Tabela 15).



**Figura 21.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **40**.

**Tabela 15.** Dados de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **40**.

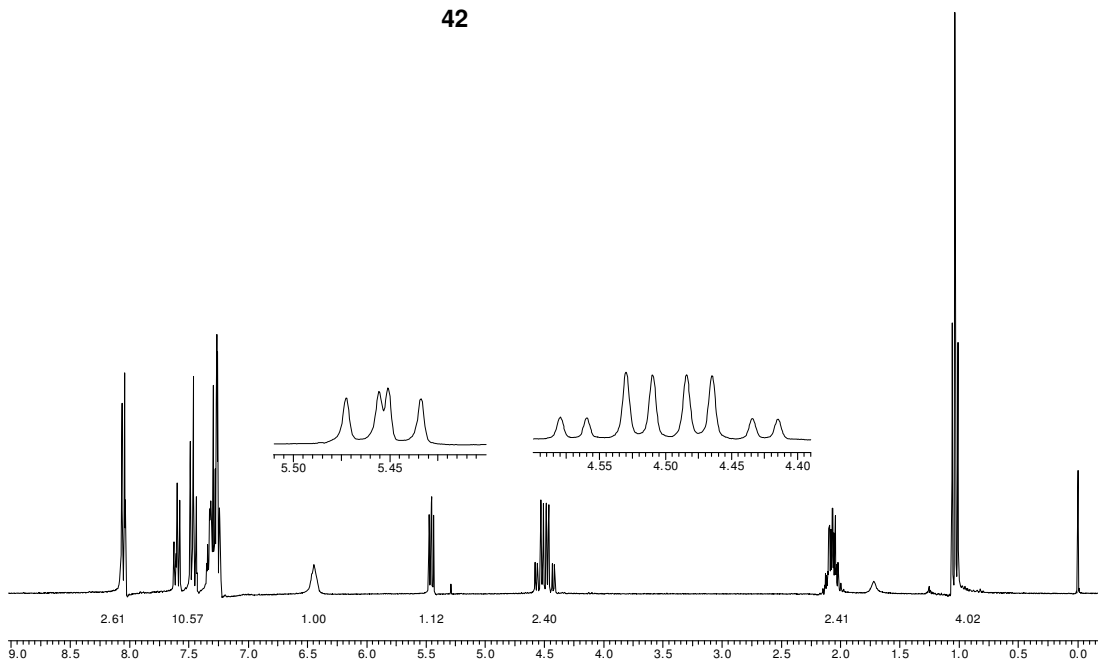
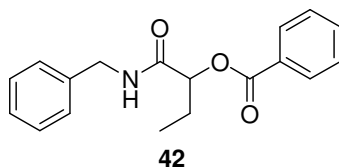
$\delta_H$	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J's Hz
4,51	2	multipletto	CH <sub>2</sub> -NH	-
6,39	1	simpleto	-CH-O	-
6,57	1	simpleto largo	-NH	-
7,40	14	multipletto	aromáticos	-
8,11	2	dupletto	aromáticos	7,8

Quando é utilizado um aldeído alifático, como o propionaldeído (**42**) entrada 5, não se observam muitas alterações nos deslocamentos dos picos característicos no espectro de RMN <sup>1</sup>H.

A ampliação mostra os duplos dupletos do CH<sub>2</sub> benzílico em 4,50 ppm e dois dupletos muito próximos, em torno de 5,45 ppm atribuídos ao hidrogênio

do centro estereogênico, que acopla diferentemente com os hidrogênios do CH<sub>2</sub> vizinho (Figura 22 e Tabela 16)

Acquisition Time (sec) 6.5000  
 Frequency (MHz) 300.07  
 Solvent CDCl<sub>3</sub>  
 Nucleus <sup>1</sup>H  
 Sweep Width (Hz) 5000.00  
 Number of Transients 8  
 Original Points Count 32500  
 Temperature (grad C) 29.000  
 Points Count 32768

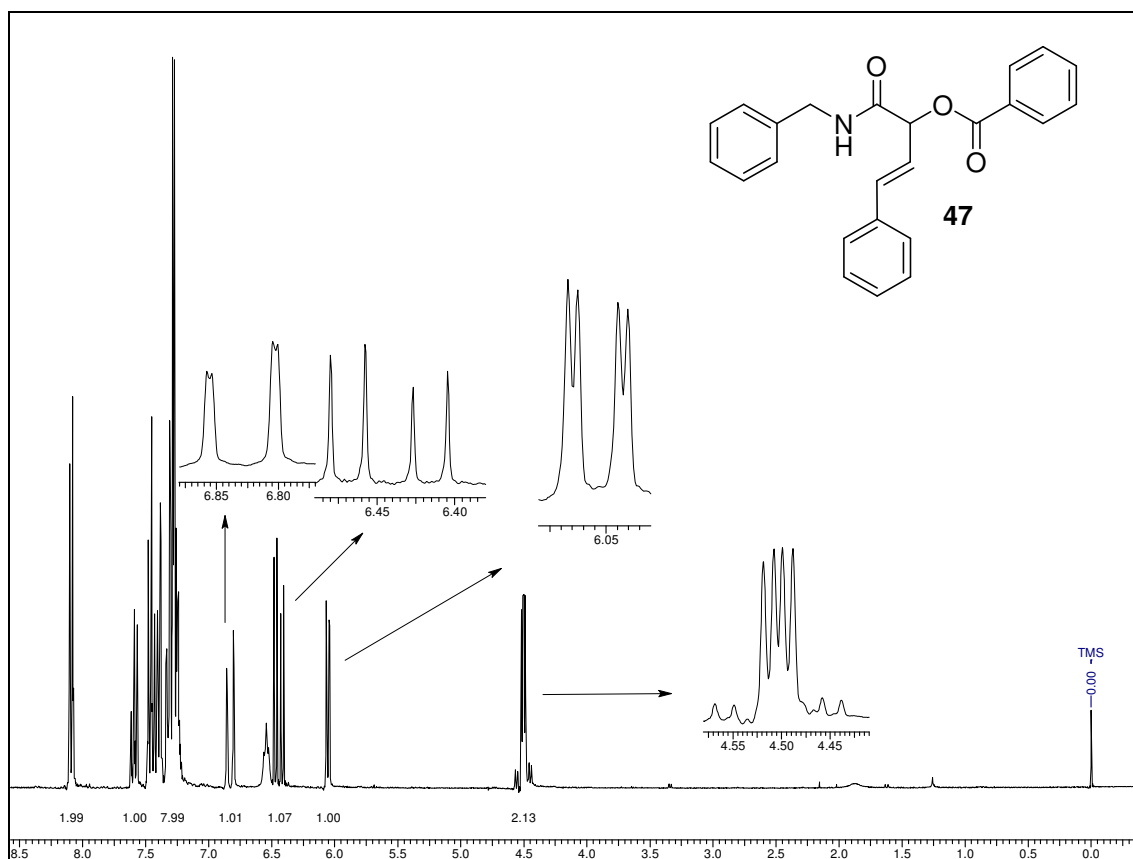


**Figura 22.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **42**.

**Tabela 16.** Dados de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **42**.

$\delta_H$	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J's Hz
1,04	3	triplete	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	7,4
2,02-2,14	2	multiplete	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-
4,45	1	duplo duplete	-N-CH <sub>2</sub>	5,8; 15,3
4,55	1	duplo duplete	-N-CH <sub>2</sub>	6,3; 15,3
5,44	1	duplete	-CH-O	4,8
5,46	1	duplete	-CH-O	5,4
6,44	1	simpleto largo	-NH	-
7,24-7,35	5	multiplete	aromáticos	-
7,41-7,51	2	multiplete	aromáticos	-
7,54-7,64	1	multiplete	aromáticos	-
8,05	1	duplete	aromático	-

Para o espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **47**, que tem o *trans*-cinamaldeído como matéria prima, temos cinco duplos dupletos, dois referentes aos hidrogênios do  $\text{CH}_2$  benzílico, um referente ao hidrogênio do CH do centro estereogênico e dois resultantes dos hidrogênios *trans* da dupla ligação (Figura 23 e Tabela 17).

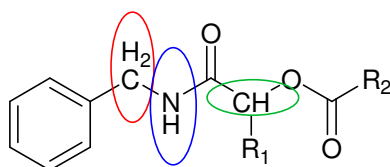


**Figura 23.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **47**.

**Tabela 17.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **47**.

$\delta_H$	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J's Hz
4,48	1	duplo duplete	-N-CH <sub>2</sub>	6,0; 15,0
4,55	1	duplo duplete	-N-CH <sub>2</sub>	6,0; 15,0
6,07	1	duplo duplete	-CH-O	1,3; 6,7
6,46	1	duplo duplete	-CH=CH-Ph	6,7; 16,0
6,55	1	simpleto largo	-NH	-
6,84	1	duplo duplete	-CH=CH-Ph	1,2; 16,0
7,21-7,36	8	multiplete	aromáticos	-
7,36-7,49	4	multiplete	aromáticos	-
7,50-7,68	1	multiplete	aromáticos	-
8,07-8,12	2	multiplete	aromáticos	-

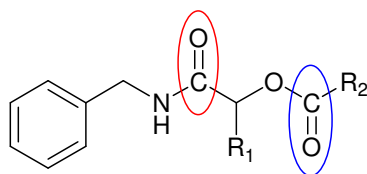
Pela Tabela 18 é possível comparar os deslocamentos para os espectros de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) dos hidrogênios característicos das dez  $\alpha$ -aciloxicarboxamidas sintetizadas (Tabela 18).

**Tabela 18.** Deslocamentos  $\delta_H$  de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) dos compostos **38** a **47**.

Composto	<i>CH<sub>2</sub> benzílico</i> $\delta_H$ ppm (médio)	<i>NH da amida</i> $\delta_H$ ppm	<i>CH do centro</i> <i>estereogênico</i> $\delta_H$ ppm
<b>38</b>	4,38	6,36	5,37
<b>39</b>	4,52	6,56	6,29
<b>40</b>	4,51	6,57	6,39
<b>41</b>	4,57	6,60	6,52
<b>42</b>	4,55	6,44	5,50
<b>43</b>	4,23	5,98	5,13
<b>44</b>	4,50	6,57	5,34
<b>45</b>	4,56	6,56	6,51
<b>46</b>	4,48	6,79	6,45
<b>47</b>	4,51	6,55	6,07

Na Tabela 19, observam-se os deslocamentos dos carbonos das carbonilas dos ésteres e das amidas apresentados nos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz) (Tabela 19).

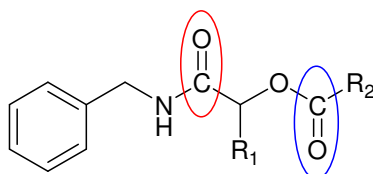
**Tabela 19.** Deslocamentos  $\delta_{\text{C}}$  de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) dos compostos 38 a 47.



Composto	<i>C=O de amida</i> $\delta_{\text{C}}$ ppm	<i>C=O de éster</i> $\delta_{\text{C}}$ ppm
38	169,3	164,4
39	168,2	164,6
40	168,5	165,1
41	166,1	164,8
42	169,7	165,3
43	169,8	169,1
44	169,6	169,1
45	171,9	168,3
46	167,7	164,7
47	168,2	165,0

As bandas de absorção no infravermelho de deformação axial da ligação  $\text{C}=\text{O}$  dos produtos da reação de Passerini são observadas abaixo (Tabela 20).

**Tabela 20.** Bandas de estiramento axial  $\text{C}=\text{O}$  em espectros de infravermelho para os compostos 38 a 47.



Composto	<i>C=O de amida</i> $\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	<i>C=O de éster</i> $\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )
38	1656	1726
39	1664	1724
40	1653	1728
41	1668	1723
42	1655	1727
43	1655	1736
44	1611	1657
45	1657	1727
46	1657	1721
47	1656	1712



Analisando as informações apresentadas anteriormente, observa-se que os dados são bastante uniformes e consistentes, confirmando a formação de todos os produtos propostos.

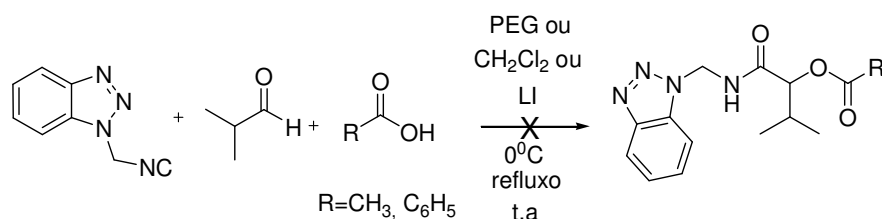
Para aumentar o escopo da reação, decidiu-se investigar outros tipos de isocianetos. O isocianeto escolhido foi o 1H-benzotriazol-1-ilmetilisocianeto, pois este é sólido sua manipulação seria mais simples do que a de um isocianeto líquido. Além disso, sua interessante estrutura poderia levar à formação de produtos com núcleo triazólico, encontrado em diversos produtos com atividade farmacológica, e é um dos isocianetos mais baratos (Tabela 21).

**Tabela 21.** Preços de alguns isocianetos da empresa Sigma-Aldrich.

<i>Composto</i>	<i>Quantidade</i>	<i>Preço*</i>
Ciclohexilisocianeto	1g	95,00
Butilisocianeto	1g	243,00
Isocianeto de benzila	1g	292,00
Terc-butilisocianeto	1g	130,00
1,4-fenilenodisocianeto	1g	786,00
4-metoxifenilisocianeto	1g	236,00
1H-benzotriazol-1-ilmetilisocianeto	1g	98,00

\* cotação realizada em Reais no dia 25/08/2006

Entretanto, em todas as reações realizadas com este isocianeto os reagentes foram recuperados (Esquema 45). Na literatura não foi encontrado nenhum exemplo de RMC em que o 1H-benzotriazol-1-ilmetilisocianeto fosse utilizado. Várias condições reacionais e diferentes reagentes foram testados, mas em todos os casos a reação não ocorreu.

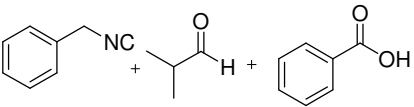
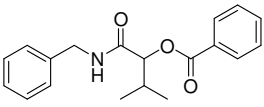
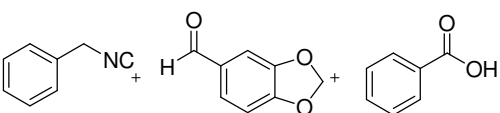
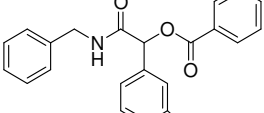
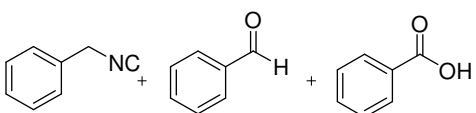
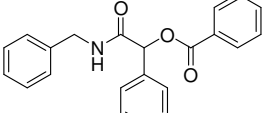
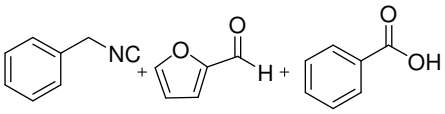
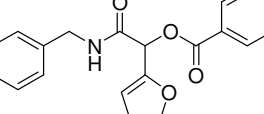
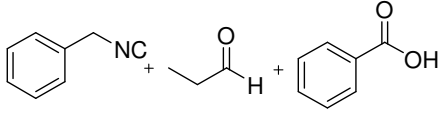
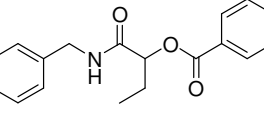
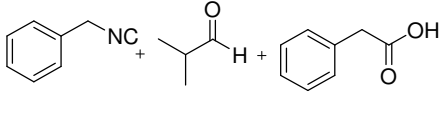
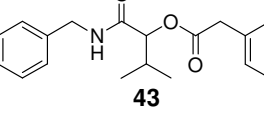
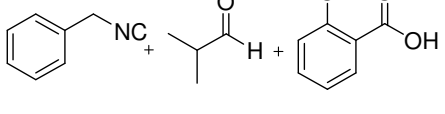
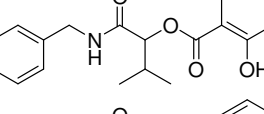
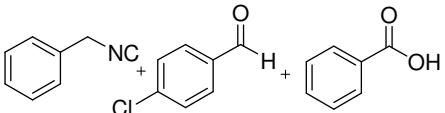
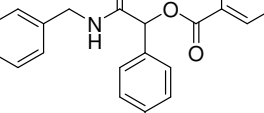
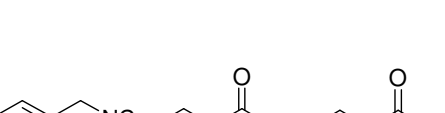
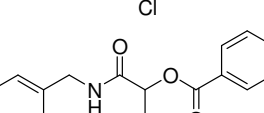
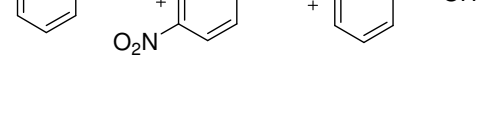
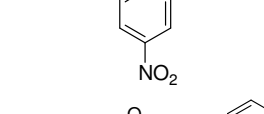


**Esquema 45.** Reações de Passerini mal sucedidas com 1H-benzotriazol-1-ilmetilisocianeto.

### **3.4. Estudo das reações de Passerini em PEG**

Os resultados das reações de Passerini em PEG são apresentados na tabela a seguir (Tabela 22). Os produtos foram obtidos em melhores rendimentos e menores tempos reacionais, devido principalmente à fácil dissolução da maioria dos ácidos e dos aldeídos (comparar com a Tabela 12). Os rendimentos com aldeídos heteroaromáticos aumentaram consideravelmente. Diferente do LI, durante a extração do PEG com éter etílico, uma pequena quantidade do mesmo se misturava à fase orgânica, mas era prontamente eliminado na coluna cromatográfica. A análise espectroscópica para os produtos 38-47 foi feita no item 3.3.

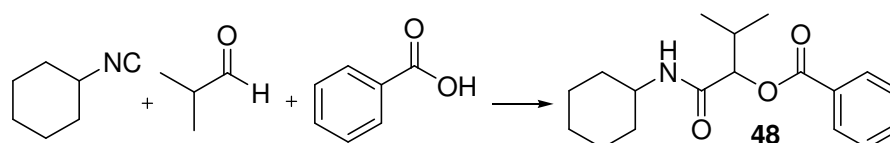
Tabela 22. Reações de Passerini em PEG.

Entrada	Reagentes	Produtos	Rend (%)	Tempo (h)
1			92	1
2			60	6
3			98	6
4			70	6
5			92	1
6			93	6
7			91	6
8			63	6
9			70	6
10			60	6

### 3.5. Testes de reciclagem dos solventes alternativos

Os testes de reciclagem dos LIs foram realizados com [bbim]BF<sub>4</sub>, por sua maior disponibilidade em nosso laboratório.

Para que nem a solubilidade, nem a reatividade do isocianeto fossem empecilhos à realização deste estudo, o ciclohexilisocianeto foi escolhido como um dos componentes da reação, devido à existência de vários exemplos de sua utilidade frente a RMCs na literatura e ao seu custo não muito elevado. Optou-se pelo uso do isobutiraldeído, pois este aldeído líquido mostrou uma boa reatividade. O componente ácido da reação continuou sendo o ácido benzóico, pois este foi usado na maioria das reações e é bem solúvel tanto em PEG quanto em LI. Cada meio foi reutilizado em cinco ciclos (Tabela 23). Todos os ciclos foram realizados à temperatura ambiente.



**Tabela 23.** Reciclagem do PEG e do [bbim]BF<sub>4</sub>.

<b>Ciclo</b>	<b>Rend. em [bbim]BF<sub>4</sub><sup>a</sup></b>	<b>Rend. em PEG<sup>b</sup></b>
<b>1<sup>o</sup></b>	78%	92%
<b>2<sup>o</sup></b>	78%	85%
<b>3<sup>o</sup></b>	78%	85%
<b>4<sup>o</sup></b>	76%	85%
<b>5<sup>o</sup></b>	72%	83%

<sup>a</sup> Tempo reacional de 4 h.

<sup>b</sup> Tempo reacional de 30 mim.

Ao término da reação, a extração do produto foi realizada com éter etílico e o solvente alternativo foi submetido à pressão reduzida e à temperatura de 80<sup>o</sup>C, para que qualquer resquício de éter etílico fosse eliminado. Assim sendo, outro conjunto de substratos era adicionado ao solvente reciclado para dar início a uma nova reação.

É importante ressaltar que nenhum resíduo de LI foi encontrado na fase etérea e nenhum vestígio dos reagentes ou do produto no LI ou no PEG foi detectado por RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz).

O simpleto largo do H-N em 5,79 ppm e o duplete em 5,29 ppm referente ao único C-H entre as carbonilas são as principais evidências da formação do composto **48**, confirmadas pelo espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) (Figura 24, Tabela 24).

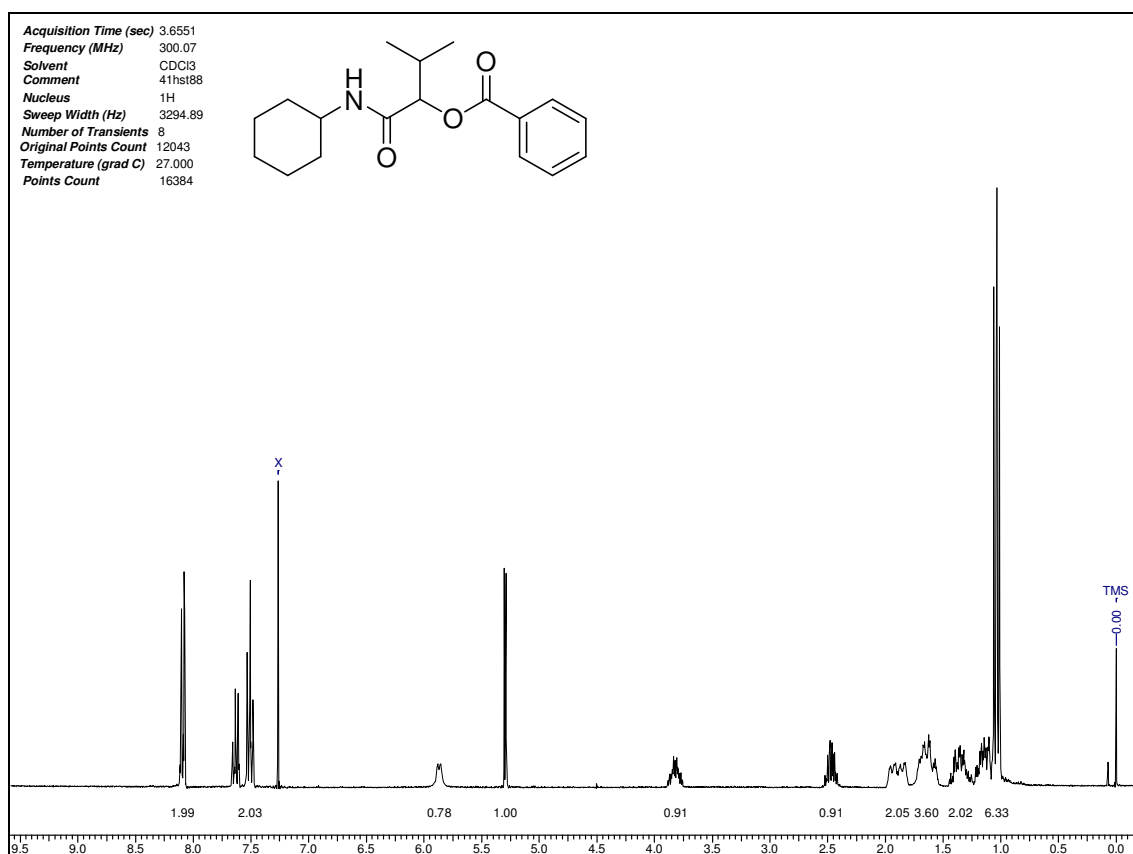
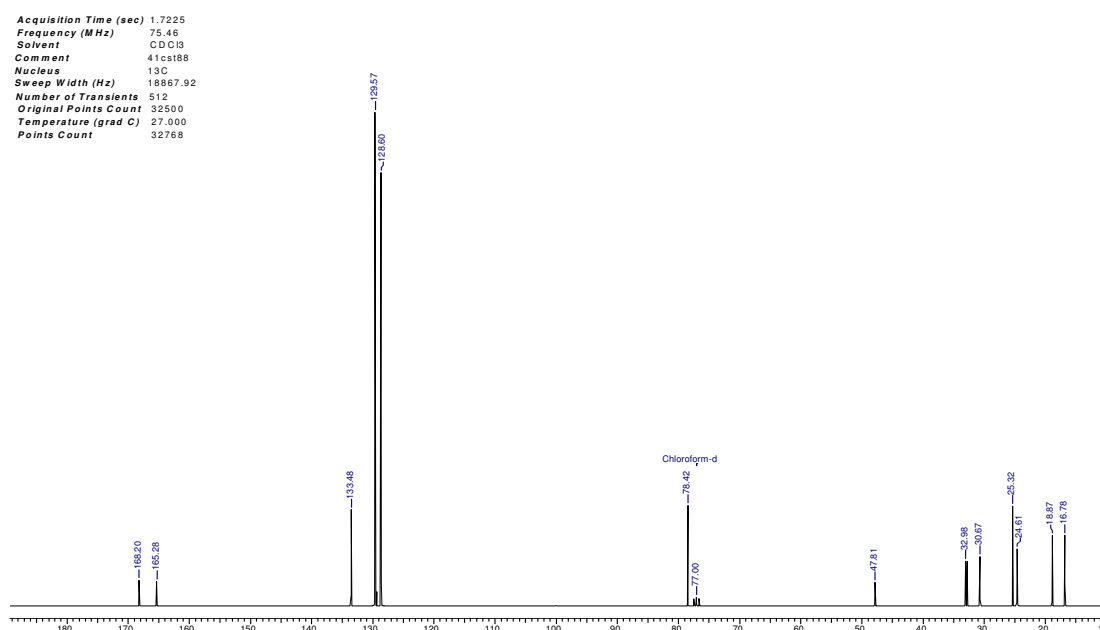


Figura 24. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **48**.

**Tabela 24.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **48**.

$\delta_{\text{H}}$	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J's
1,04	6	triplete	CH sp <sup>3</sup>	7,1
1,08-1,24	2	multiplete	CH sp <sup>3</sup>	-
1,24-1,46	3	multiplete	CH sp <sup>3</sup>	-
1,53-1,74	3	multiplete	CH sp <sup>3</sup>	-
1,78-1,99	2	multiplete	CH sp <sup>3</sup>	-
2,41-2,53	1	multiplete	CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub>	-
3,75-3,89	1	multiplete	CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub>	-
5,39	1	duplete	O=C-CH-O	4,1
5,87	1	simpleto largo	N-H	-
7,47-7,55	2	multiplete	aromáticos	-
7,60-7,67	1	multiplete	aromáticos	-
8,07-8,12	2	multiplete	aromáticos	-

Pelo espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz), é possível confirmar a formação das carbonilas do éster e da amida em 165,3 ppm e 168,2 ppm, respectivamente e do carbono carbinólico em 78,4 ppm (Figura 25 e Tabela 25).

**Figura 25.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **48**.

**Tabela 25.** Dados de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) composto **48**.

$\delta_c$	Número de carbonos	Carbono correspondente
16,8	1	$\text{CH}_3$
18,9	1	$\text{CH}_3$
25,3	1	ciclohexílico
30,7	1	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$
32,8	2	ciclohexílicos
33,0	2	ciclohexílicos
47,8	1	CH-N
78,4	1	CH-O
128,6	2	aromáticos
129,3	2	aromáticos
129,6	1	aromático
133,5	1	aromático
165,3	1	C=O
168,2	1	C=O

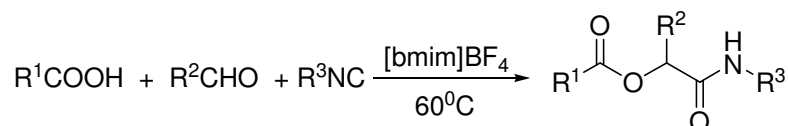
Confirmando os resultados do primeiro estudo, mais uma vez os rendimentos e os tempos reacionais foram superiores quando a reação de Passerini é realizada em PEG, embora os resultados da reação de Passerini em  $[\text{bmim}]\text{BF}_4$  também foram satisfatórios.

Recentemente a reação de Passerini também foi investigada em  $[\text{bmim}]\text{BF}_4$  (tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazólio) por Zhang e colaboradores.<sup>111</sup> O procedimento utilizado por este grupo consiste em adicionar 0,5 mmol de isocianeto, 0,5 mmol de aldeído e 0,55 mmol de ácido carboxílico em 2 mL de  $[\text{bmim}]\text{BF}_4$  e agitar sob  $60^\circ\text{C}$  até a reação se completar. Resfria-se a solução à temperatura ambiente e adicionam-se 2 mL de água. As  $\alpha$ -aciloxicarboxamidas não são solúveis em água. Por este motivo, remove-se o decantado por sucção, lavando-o em seguida várias vezes com água gelada e etanol, resultando em um produto altamente puro.

<sup>111</sup> Zhang, X. Y.; Li, Y. Z.; Fan, X. S.; Qu, G. R.; Wang, J. J.; Hu, X. Y.; *Chin. Chem.Lett.* **2006**, *17*, 578.

A solução aquosa, resultante da extração das  $\alpha$ -aciloxicarboxamidas é evaporada para total eliminação da água e recuperação do LI. O resultado é observado na Tabela 26.

**Tabela 26.** Reações de Passerini em [bmim]BF<sub>4</sub> realizadas por Zhang e colaboradores.



<b>Entrada</b>	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>R<sub>2</sub></b>	<b>R<sub>3</sub></b>	<b>Rend(%)</b>	<b>Tempo (h)</b>
<b>1</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	ciclohexila	91	7
<b>2</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	ciclohexila	82	5
<b>3</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>o</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	ciclohexila	61	7
<b>4</b>	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	ciclohexila	92	4
<b>5</b>	<i>m</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	ciclohexila	70	5
<b>6</b>	<i>o</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	ciclohexila	65	5
<b>7</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	terc-butila	82	9
<b>8</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	terc-butila	62	7
<b>9</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	terc-butila	53	7
<b>10</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>o</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	terc-butila	68	6
<b>11</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	terc-butila	82	7
<b>12</b>	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	ciclohexila	65	9
<b>13</b>	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	ciclohexila	82	7
<b>14</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub>	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	ciclohexila	91	5
<b>15</b>	CH <sub>3</sub>	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	ciclohexila	75	8
<b>16</b>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	terc-butila	68	9

Estes dados comprovam que esta reação pode ser eficientemente realizada em líquidos iônicos e em PEG, como uma alternativa verde aos solventes orgânicos voláteis. Além disso, métodos testados os métodos analisados são realizados em condições brandas de reação são, práticos, econômicos e ecologicamente corretos, já que estes solventes são recicláveis.



# ***Conclusão***

*“Aquilo que não nos destrói, nos deixa mais fortes.”  
(Friedrich Nietzsche)*

## **4. Conclusão**

Os dados apresentados comprovam a eficácia da metodologia desenvolvida para analisar o comportamento da reação de Passerini em PEG 400 e nos líquidos iônicos [bmim]PF<sub>6</sub> (hexafluorofosfato de 1-butil-3-metil-imidazólio) e [bbim]BF<sub>4</sub> (tetrafluorborato de 1-butil-3-metil-imidazólio), como alternativas viáveis aos solventes orgânicos voláteis.

Além disso, este método desenvolvido é de fácil execução, realizado em condições brandas, práticas, econômicas, limpas e oferece reciclabilidade dos meios. Este bom desempenho da reação de Passerini em solventes alternativos pode ser estendido a outras reações similares.

Futuramente, novos estudos poderão ser realizados com a reação de Passerini:

- Realizar testes farmacológicos com as moléculas já sintetizadas.
- Utilizar um líquido iônico quiral e avaliar diferentes indutores quirais suportados em PEG, visando ao controle do centro estereogênico das  $\alpha$ -aciloxicarboxamidas.
- Utilizar ácidos carboxílicos e aldeídos extraídos de fontes naturais, para obter compostos mais complexos e moléculas candidatas a fármacos.
- Sintetizar isocianetos com estruturas mais variadas.

Desta maneira, o potencial da reação de Passerini será mais amplamente explorado.

# ***Parte Experimental***

*“Um grama de ação vale mais que uma tonelada de teorias.”  
(Friedrich Engels)*

## **5. Parte Experimental**

### **5.1. Reagentes e solventes**

Os solventes P. A (E. Merck, Aldrich Chemical Co., Fluka, Vetec, Ecibra e Quimex) foram utilizados sem purificação prévia, exceto quando as reações os requeriam purificados.<sup>112</sup>

Os reagentes líquidos isobutiraldeído, propionaldeído, furaldeído, cinamaldeído e benzaldeído, brometo de butila, benzilamina, e o oxicloreto de fósforo foram purificados por destilação. A trietilamina foi tratada com hidreto de cálcio, destilada e armazenada com peneira molecular 3Å. Os componentes sólidos: aldeídos (piperonal, p-nitrobenzaldeído, p-clorobenzaldeído) e os ácidos (benzóico, fenilacético e salicílico) foram recristalizados em hexano e acetato de etila. O benzilisocianeto e o ciclohexilisocianeto, ambos da Aldrich, foram utilizados sem tratamento prévio.

Os extratos orgânicos foram secos sobre sulfato de sódio anidro, sendo os solventes removidos no evaporador rotatório.

As temperaturas criogênicas foram atingidas utilizando o aparelho Cryocool CC-100, da marca Neslab, em banho de etanol. As temperaturas medidas durante as reações são sempre externas ao meio reacional, medidas na faixa de -50 a 70°C.

### **5.2. Métodos cromatográficos**

As reações químicas foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (placas de cromatofolhas de alumínio revestidas com sílica gel 60 F 254, da Merck) e reveladas em iodo ou solução de ácido fosfomolibdico 10% em

---

<sup>112</sup> Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 3ª ed., Pergamon Press: New York, 1998.

etanol). Os produtos foram purificados por cromatografia de adsorção em coluna (gravidade) com sílica gel (70-230 mesh).

### 5.3. Métodos analíticos

Os pontos de fusão foram medidos no bloco de Kofler, marca Reicheter, sem correção.

Os espectros de infravermelho foram obtidos no aparelho BOMEM MB-100.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (300 MHz) e de carbono (75,46 MHz) foram obtidos no aparelho Varian Mercury Plus 7,05 T. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em partes por milhão (ppm), tendo como referência interna o tetrametilsilano (0,00 ppm para o RMN  $^1\text{H}$ ) e o clorofórmio deuterado (7,26 ppm para o RMN  $^1\text{H}$  e 77,0 ppm para o RMN  $^{13}\text{C}$ ).

As multiplicidades das bandas de absorção dos prótons no espectro de RMN  $^1\text{H}$  foram atribuídas de modo usual, de acordo com nomenclatura padrão definida pela associação de usuários de RMN (AUREM): s (simpleto), d (duplete), t (triplete), qt (quinteto), st (sexteto), m (multiplete), sl (simpleto largo) e dd (duplo-duplete). Os dados referentes ao espectro de RMN  $^1\text{H}$  estão relatados segundo a convenção:  $\delta$  (multiplicidade, constante de acoplamento (J) em Hz, número de prótons).

### 5.4. Nomenclatura

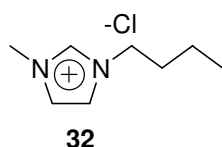
Os nomes dos compostos foram atribuídos segundo o programa ChemDraw Ultra 8.0, parte do pacote ChemOffice 2004, que segue as regras da IUPAC.

## 5.5. Procedimentos

### 5.5.1. Síntese do líquido iônico [bmim]PF<sub>6</sub>

Esta síntese foi realizada no Laboratório de Processamento de Recursos Naturais (LAPREN). São necessárias duas etapas para a síntese do [bmim]PF<sub>6</sub>, que serão descritas a seguir.

#### Cloreto de 1-metil-3-butylimidazólio (32)



O primeiro passo é a preparação do [bmim]Cl. Para a síntese deste, utilizou-se um balão Schlenk de 2 L, devidamente conectado à linha de gás nitrogênio e a um condensador reto. Na outra extremidade do condensador, acoplou-se um borbulhador com frasco de segurança, de maneira tal que a pressão interna se igualasse à externa, conservando as condições de atmosfera inerte, mesmo após o aquecimento do material. À solução de acetonitrila (150 mL, 2,82 mol) e 1-*N*-metilimidazol (150 mL, 1,1 mol) adicionou-se 1-clorobutano (250 mL, 1,5 mol) e refluxou-se por 48 h à 80 °C.

Os voláteis foram eliminados sob pressão reduzida. Obteve-se uma solução levemente amarelada. Esta foi diluída em 250 mL de acetonitrila e gotejada, sob atmosfera inerte, à 1000 mL de acetato de etila, que continha um germen de [bmim]Cl para induzir a cristalização. Em seguida, resfriou-se o sistema por 2 h a -30 °C. Descartou-se a solução sobrenadante e lavaram-se os cristais formados ([bmim]Cl) três vezes com acetato de etila, secando-os sob pressão reduzida por 6 h.

Rendimento: 85% (165,6 g), sólido branco finamente dividido.

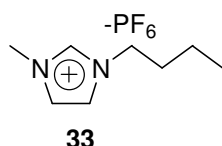
*Dados espectroscópicos:*

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** (E 1.1): 0,96 (t; J<sub>1,2</sub> = 7,3, 3H); 1,38 (s, J<sub>1,2</sub> = 7,6, 2H); 1,98 (qt; J<sub>1,2</sub> = 7,3, 2H); 4,14 (s; 3H); 4,36 (t; J<sub>1,2</sub> = 7,3; 2H); 7,65 (t; J<sub>1,2</sub> = 1,8; 1H); 7,82 (t; J<sub>1,2</sub> = 1,8; 1H); 10,52 (s; 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** (E 1.2): 12,9; 18,8; 31,6; 35,9; 49,0; 121,6; 123,3; 136,9.

IV (KBr) (E 1.3): 3147; 3090; 2962; 2874; 1573; 1466; 666.

Hexafluoroborato de 1-metil-3-butylimidazólio (33)



Na seqüência, efetuou-se a metátese do íon haleto. Dissolveram-se 65,6g de  $KPF_6$  (0,39 mol) em 70 mL de água e adicionaram-se 69,3g de [bmim]Cl (0,39 mol). Agitou-se a solução por 2 horas à t.a. Formou-se um sistema bifásico. Retirou-se a fase orgânica, lavando-a várias vezes com água, para total eliminação do cloreto (um simples teste com  $AgNO_3$  permitiu tal verificação). Ao produto adicionou-se 100 mL de diclorometano e 35 g de sulfato de magnésio anidro. Depois de 1 h, filtrou-se a suspensão em coluna de Celite, sob atmosfera inerte, obtendo-se um líquido amarelo translúcido. Retirou-se o solvente e o produto foi seco sob pressão reduzida.

Rendimento: 91% (101,9 g), líquido amarelo viscoso.

*Dados espectroscópicos:*

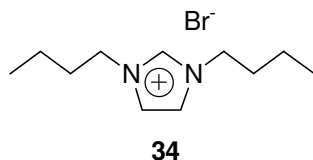
**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )** (E 2.1): 0,85 (t;  $J_{1,2} = 7,3$ , 3H); 1,27 (st,  $J_{1,2} = 7,7$ , 3H); 1,79 (qt;  $J_{1,2} = 7,3$ , 2H); 3,83 (s; 3H); 7,28 (t;  $J_{1,2} = 1,6$ ; 1H); 7,31 (t;  $J_{1,2} = 1,6$ ; 1H); 8,36 (s; 1H).

**RMN  $^{13}C$  (75,46 MHz,  $CDCl_3$ )** (E 2.2): 12,7; 18,7; 31,2; 35,5; 41,2; 121,9; 123,1; 135,8.

IV (KBr) (E 2.3): 3172; 3125; 2967; 2937; 2979; 1575; 1468; 840.

### 5.5.2. Síntese do líquido iônico [bbim] $BF_4$

Brometo de 1,3-di-n-butylimidazólio (34)



Para a obtenção do [bbim] $PF_6$  primeiramente é necessária a preparação do [bbim]Br (35).

Uma mistura de 1-*N*-butylimidazol (2,00 g; 16,12 mmol) e

brometo de butila (2,345 g; 17,12 mmol) foi agitada a 70°C por 6 horas. O excesso de brometo de butila foi retirado por destilação a 80°C em pressão reduzida por 2 horas, deixando-se somente o produto [bbim]Br.

Rendimento: 96% (4,09 g), líquido incolor

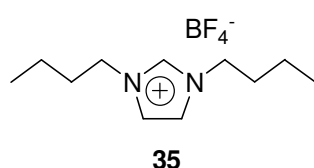
Dados espectroscópicos:

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** (E 3.1): 0,96 (t; J<sub>1,2</sub> = 7,5, 6H); 1,39 (st, J<sub>1,2</sub> = 7,5, 4H); 1,92 (qt; J<sub>1,2</sub> = 7,5, 4H); 4,38 (t; J<sub>1,2</sub> = 7,3, 4H); 7,56 (s; 2H); 10,37 (d; J<sub>1,2</sub> = 1,6, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** (E 3.2): 13,0; 19,0; 31,8; 49,3; 122,0; 136,1.

**IV (KBr)** (E 3.3): 3420; 3077; 2873; 1636; 1563; 1462; 1164; 754.

#### Tetrafluoroborato de 1,3-di-n-butylimidazólio (35)



Feito o [bbim]Br partiu-se para a síntese do [bbim]BF<sub>4</sub> (Composto **35**).

A uma solução de [bbim]Br (4,22 g; 15,47 mmol) em 5 mL de água, adicionou-se uma solução de tetrafluoroborato de potássio (4,02 g; 30,94 mmol) em 10 mL de água. Agitou-se a mistura por 6 horas à 60°C.

O LI [bbim]BF<sub>4</sub> foi lavado com água e extraído com diclorometano (3 x 30 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução saturada de NaCl e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido no evaporador rotatório e o líquido viscoso foi seco sob vácuo.

Dados espectroscópicos:

Rendimento: 86% (3,61 g), líquido viscoso amarelo.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** (E 4.1): 0,94 (t; J<sub>1,2</sub> = 7,3, 6H); 1,39 (st, J<sub>1,2</sub> = 7,5, 4H); 1,87 (qt; J<sub>1,2</sub> = 7,5, 4H); 4,37 (t; J<sub>1,2</sub> = 7,4, 4H); 7,58 (d; J<sub>1,2</sub> = 1,8; 2H); 10,23 (s; 1H).

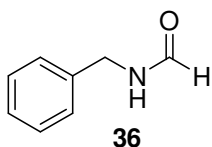
**RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** (E 4.2): 12,9; 18,8; 31,6; 49,1; 121,9; 135,8.

**IV (KBr)** (E 4.3): 3436,2; 3063,5; 2874,1; 1628,1; 1563,3; 1465,1; 1166,9; 753,5.



### 5.5.3. Síntese do isocianeto de benzila

#### N-benzilformamida (36)



Para a síntese do isocianeto de benzila pelo método mais utilizado, via desidratação da benzilformamida (**36**). A solução de benzilamina (190g, 0,5 mol) foi refluxada em 100 ml de formiato de etila por quatro dias. O solvente foi removido no evaporador rotatório.

Rendimento: 97% (65,5 g), sólido branco.

Ponto de fusão: 60-61<sup>0</sup>C.

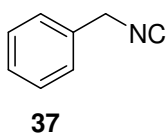
Dados espectroscópicos:

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** (E 5.1): 4,32 (d; J<sub>1,2</sub> = 6,0 2H); 7,18-7,42 (m, 5H); 8,05 (s, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** (E 5.2): 41,8; 127,4; 128,5; 137,5; 161,3.

**IV (KBr)** (E 5.3): 3289; 2886; 1652; 1639; 1455.

#### Isocianeto de Benzila (37)



À solução de benzilformamida (135,17 g; 0,36 mol) em 200 mL de diclorometano seco adicionaram-se 3 equivalentes de trietilamina (253,0 mL; 1,8 mol). A temperatura foi diminuída a -60<sup>0</sup>C e gotejou-se lentamente POCl<sub>3</sub> (44 mL; 0,7 mol) diluído em 50 mL de diclorometano. Deixou-se atingir a t.a lentamente. Adicionou-se gelo picado à mistura e extraiu-se com diclorometano (3 x 250 mL), As fases orgânicas foram combinadas e lavadas nesta ordem: 300 mL de solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl, 300 mL de água e 300 mL de solução saturada de NaCl. Secou-se o extrato orgânico com sulfato de sódio anidro e o solvente foi retirado. O óleo castanho resultante foi concentrado e seco sob vácuo. Após purificação em coluna cromatográfica (aceato de etila e hexano 1:4), um líquido amarelo foi isolado (31,6 g).

Para manipular este isocianeto de odor desagradável, é necessário trabalhar em capela com boa exaustão. Os equipamentos e vidrarias devem ser

lavados com solução 5% de ácido sulfúrico em metanol ( $\text{RNC} + \text{H}_3\text{O}^+ \rightarrow \text{RNH-RNHCHO}$ ).

Dados espectroscópicos:

Rendimento: 26% (10,96 g), líquido amarelo.

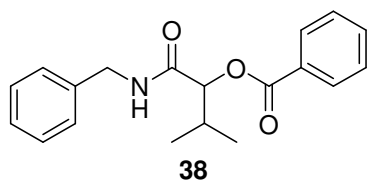
**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** (E 6.1): 4,44 (s, 2H); 7,30-7,45 (m, 5H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** (E 6.2): 45,2; 126,3; 128,1; 128,7; 157,3.

#### 5.5.4. Procedimento geral para preparação das $\alpha$ -aciloxicarboxamidas

A um balão de 25 mL, adicionou-se o líquido iônico ou PEG (1,0–1,5mL), e quantidades equimolares de aldeído, ácido carboxílico e isocianeto (1mmol). Agitou-se a mistura à t.a. Para reações realizadas em LI, extraiu-se o produto com éter etílico (3 x 5 mL) por decantação simples. Para reações realizadas em PEG, levou-se o conjunto (éter etílico, PEG 400 e produto) ao congelador para solidificar o PEG, retirando-se somente o extrato etéreo contendo o produto por decantação. As fases orgânicas foram combinadas e secas com sulfato de sódio anidro. O produto foi concentrado e seco sob vácuo. Após purificação em coluna cromatográfica (acetato de etila e hexano 1:5), foram obtidos produtos sólidos com rendimentos variando de 39 a 91%.

##### benzoato de benzilcarbamoil-2-metilpropila (38)



Rendimento: 91% (LI, m= 0,283 g) e 92% (PEG, m= 0,286 g), sólido branco.

Ponto de fusão: 114<sup>0</sup>C.

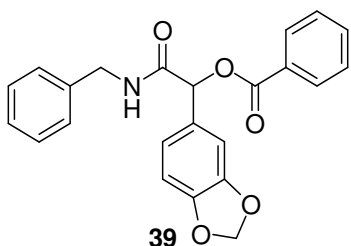
Dados espectroscópicos:

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** (E 7.1): 1,04 (d;  $J_{1,2} = 6,9$ ; 3H); 1,07 (d;  $J_{1,2} = 6,9$ ; 3H); 2,5 (m; 1H); 4,20 (dd;  $J_{1,2} = 1,2=5,8$ ;  $J_{\text{gem}} = 15,0$ ; 1H); 4,56 (dd;  $J_{1,2} = 6,8$ ;  $J_{\text{gem}}=15,3$ ; 1H); 5,37 (d;  $J_{1,2} = 4,2$ ; 1H); 6,36 (sl; 1H); 7,28-7,31 (m; 5H); 7,45-7,50 (m; 2H); 7,60-7,67 (m; 1H); 8,04-8,08 (M; 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** (E 7.2): 16,9; 18,9; 30,7; 42,9; 78,5; 127,3; 127,4; 128,5; 129,0; 129,6; 133,5; 137,8; 165,4; 169,3

**IV (KBr)** (E 7.3): 3268; 2973; 2923; 1726; 1959; 1294; 1261.

benzoato de benzilcarbamoil(benzo[1,3]diol-5-il)metila (39)



Rendimento: 56% (LI, m= 0,218 g) e 60 % (PEG, m= 0,257 g), sólido branco.

Ponto de fusão: 132<sup>o</sup>C.

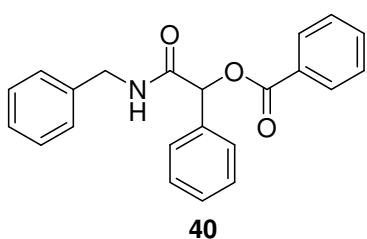
Dados espectroscópicos:

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** (E 8.1): 4,48 (dd; J<sub>1,2</sub>=5,8; J<sub>gem</sub>=15,0; 1H); 4,56 (dd; J<sub>1,2</sub>=6,8; J<sub>gem</sub>=15,0; 1H); 6,26 (s; 1H); 6,56 (sl; 1H); 6,83 (dd; J<sub>1,2</sub>=7,6; J<sub>gem</sub>=14,8; 1H); 7,02 (d; 1H); 7,05 (s; 1H); 7,23-7,37 (m; 5H); 7,43-7,49 (m; 2H); 7,57-7,64 (m; 1H); 8,07-8,11 (m; 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** (E 8.2): 43,8; 75,6; 76,4; 77,5; 78,0; 107,7; 108,3; 110,5; 119,7; 127,6; 128,2; 128,5; 129,7; 133,8; 137,6; 147,7; 148,1; 164,6; 168,2.

**IV (KBr)** (E 8.3): 3285; 2923; 2892; 1724; 1664; 1563; 1280; 1249.

benzoato de benzilcarbamoil(fenil)metila (40)



Rendimento: 91% (LI, m= 0,314 g) e 92%(PEG, m= 0,317 g). Sólido branco.

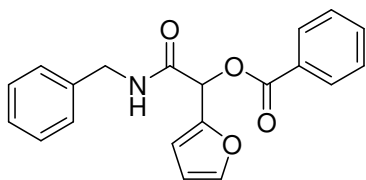
Ponto de fusão: 122<sup>o</sup>C.

Dados espectroscópicos:

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** (E 9.1): 4,51 (m; 2H); 6,36 (s; 1H); 6,57 (sl; 1H) 7,40 (m, 14H); 8,11 (d, J<sub>1,2</sub>=7,8; 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** (E 9.2): 43,8; 75,6; 76,4; 77,5; 78,0; 107,7; 108,3; 110,5; 119,7; 127,6; 128,2; 128,5; 129,7; 133,8; 137,6; 147,7; 148,1; 164,6; 168,2.

**IV (KBr)** (E 9.3): 3280; 3067; 1729; 1654; 1545; 1285; 1252.

Benzoato de benzilcarbamoil(furan-2-il)metila (41)

41

Rendimento: 58% (LI, m= 0,194 g) e 70% (PEG, m= 0,235 g), sólido amarelo.

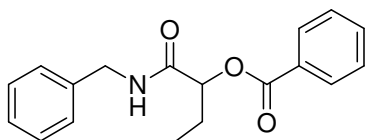
Ponto de fusão: 119<sup>o</sup>C.

Dados espectroscópicos:

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** (E 10.1): 4,52 (dd; J<sub>1,2</sub> = 6,1; J<sub>gem</sub>=15,0 1H); 4,62 (dd; J<sub>1,2</sub> = 5,8; J<sub>gem</sub>=15,0 1H); 6,41(d; J<sub>1,2</sub>=1,8; 1H); 6,42 (d; J<sub>1,2</sub>=1,8; 1H); 6,52 (s; 1H); 6,61 (d; J<sub>1,2</sub>= 7,4; 1H); 7,24-7,38 (m, 5H); 7,39-7,50 (m, 8H); 7,53-7,62 (m; 3H); 8,02-8,09 (m; 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** (E 10.2): 43,3; 69,2; 110,7; 111,5; 127,4; 127,6; 128,5; 128,6; 128,8; 129,7; 129,8; 133,6; 137,5; 143,6; 147,8; 164,8; 166,1.

**IV (KBr)** (E 10.3): 3257; 2933; 1723; 1668; 1556; 1270; 1239.

Benzoato de benzilcarbamoil propila (42)

42

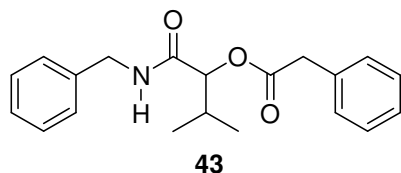
Rendimento: 73% (LI, m= 0,217 g) e 92 % (PEG, m= 0,273 g), sólido branco.

Ponto de fusão: 94<sup>o</sup>C.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** (E 11.1): 1,04t; J<sub>1,2</sub>=7,4; 3H); 2,02-2,14 (m; 2H); 4,45 (dd; J<sub>1,2</sub> = 5,8; J<sub>gem</sub> = 15,0; 1H); 4,55 (dd; J<sub>1,2</sub> = 6,3; J<sub>gem</sub> = 15,3; 1H); 5,44 (d; J<sub>1,2</sub> = 4,8; 1H); 5,46 (d; J<sub>1,2</sub> = 5,4; 1H); 6,44 (sl; 1H); 7,24-7,35 (m; 5H); 7,41-7,51 (m; 2H); 7,54-7,64 (m; 1H); 8,06 (d, J<sub>1,2</sub> = 1,8; 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** (E 11.2): 9,2; 25,2; 42,9; 75,5; 127,4; 128,4; 128,5; 128,6; 129,5; 133,5; 137,5; 165,3; 165,7.

**IV (KBr)** (E 11.3): 3256; 3092; 2974; 1727; 1656; 1566; 1263.

Acetato de 1-(benzilcarbamoil)-2-metil-2-fenila (43)

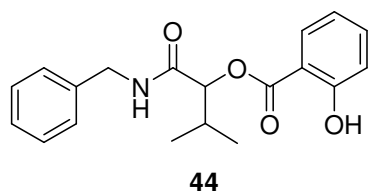
Rendimento: 86% (LI, m= 0,270 g) e 93 (PEG, m= 0,290 g)%, sólido branco.

Ponto de fusão: 66<sup>o</sup>C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** (E 12.1): 0,85 (d; J<sub>1,2</sub>=6,9; 3H); 0,88 (d; J<sub>1,2</sub>= 6,9; 3H); 2,35 (m; 1H); 3,66 (s; 2H); 4,15 (dd; J<sub>1,2</sub>= 5,7; J<sub>gem</sub> = 15,0; 1H); 4,31 (dd; J<sub>1,2</sub> = 6,0; J<sub>gem</sub> = 15,0); 5,13 (d; J<sub>1,2</sub> = 3,0; 1H); 5,98 (sl; 1H); 7,09-7,31 (m; 10H).

**RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** (E 12.2): 16,5; 18,6; 30,4; 41,4; 42,7; 77,8; 127,3; 127,4; 128,4; 128,6; 128,9; 133,3; 137,6; 139,1; 169,8.

**IV (KBr)** (E 12.3): 3264; 2980; 2930; 1737; 1656; 1540; 1497; 1251; 1225.

2-hidroxibenzoato de 1-(benzilcarbamoil)-2-metilpropila (44)

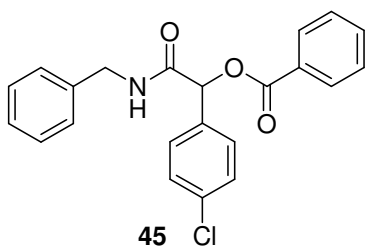
Rendimento: 39% (LI, m= 0,127 g) e 91 (PEG, m= 0,298 g)%, sólido branco.

Ponto de fusão: 105<sup>o</sup>C.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** (E 13.1): 1,04 (d; J<sub>1,2</sub> = 6; 3H); 1,09 (d; J<sub>1,2</sub> = 6; 3H); 2,41-2,55 (m; 5H); 4,44 (dd, J<sub>1,2</sub> = 6,0; J<sub>gem</sub> = 15,0; 1H); 4,56 (dd, J<sub>1,2</sub> = 6,0; J<sub>gem</sub> = 15,0; 1H); 5,34 (d; J<sub>1,2</sub> = 3,0 1H); 6,57 (sl; 1H); 7,20-7,35 (m; 5H); 7,43-7,42 (m; 2H); 7,82-7,92 (m; 2H); 10,74 (sl; 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** (E 13.2): 17,0; 18,8; 30,8; 43,2; 78,9; 111,5; 112,0; 117,4; 117,8; 119,1; 119,4; 127,5; 127,6; 128,7; 129,5; 130,6; 136,0; 136,4; 137,5; 161,8; 161,9; 169,1; 169,3; 172,9.

**IV (KBr)** (E 13.3): 3305; 3199; 2956; 2871; 1657; 1612; 1550; 1249; 1210.

Benzoato de benzilcarbamoil(4-clorofenil)metila (45)

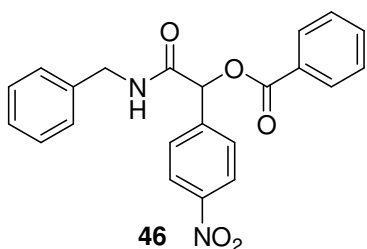
Rendimento: 49% (LI) , m= 0,186 g e 63 (PEG, m= 0,345 g)%, sólido branco.

Ponto de fusão: 91<sup>0</sup>C.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** (E 14.1): 4,51 (dd; J<sub>1,2</sub>=6,0; J<sub>gem</sub>=15,0 1H); 4,61 (dd; J<sub>1,2</sub> = 6,0; J<sub>gem</sub> = 15,0; 1H); 6,39 (dd; J<sub>1,2</sub> = 3,0; J<sub>gem</sub> = 15,0; 1H); 6,40 (dd; J<sub>1,2</sub> = 3,0; J<sub>gem</sub> = 15,0; 1H); 6,51(s; 1H); 6,56 (sl; 1H); 6,59 (m; 1H); 7,16-7,54 (m; 11H); 7,52-7,64 (m; 1H); 8,01-8,09 (m; 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** (E 14.2): 43,4; 75,2; 127,5; 127,6; 128,4; 128,6; 128,7; 128,8; 128,9; 129,8; 130,1; 131,5; 164,9; 168,3; 171,9.

**IV (KBr)** (E 14.3): 3262; 2923; 2876; 1727; 1657; 1558; 1321; 710.

benzoato de benzilcarbamoil(4-nitrofenil)metila (46)

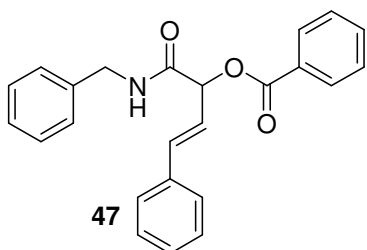
Rendimento: 35% (LI, m= 0,136 g) e 70%(PEG, m= 0,273 g), sólido amarelo.

Ponto de fusão: 82<sup>0</sup>C.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** (E 15.1): 4,45 (dd; J<sub>1,2</sub> = 3,0; J<sub>gem</sub> = 6,0; 1H); 4,52 (dd; J<sub>1,2</sub> = 3,0; J<sub>gem</sub> = 6,0; 1H); 6,45 (m; 1H); 6,80 (sl; 1H); 7,22-7,78 (m; 10H); 8,03-8,29 (m; 4H).

**RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** (E 15.2): 43,3; 74,7; 123,7; 127,3; 127,5; 127,9; 128,3; 128,6; 129,7; 133,9; 137,3; 142,3; 147,8; 164,7; 167,3.

**IV (KBr)** (E 15.3): 3261; 2922; 2850; 1721; 1657; 1567; 1514; 1347; 1291; 1262; 8155.

benzoato de (E)-1-(benzilcarbamoil)-3-fenilalila (47)

Rendimento: 61% (LI, m= 0,273 g) e 60% (PEG, m= 0,268 g), sólido branco.

Ponto de fusão: 127<sup>0</sup>C.

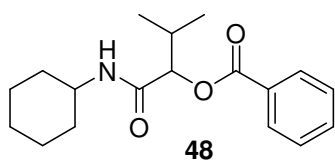
**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** (E 16.1): 4,48dd; J<sub>1,2</sub>=6,0;

$J_{gem}=15,0$ ; 1H); 4,55 (dd;  $J_{1,2}=6,0$ ;  $J_{gem}=15,0$ ; 1H); 6,07 (dd;  $J_{1,2}=1,3$ ;  $J_{gem}=6,7$ ; 1H); 6,46 (dd;  $J_{1,2}=1,6$ ;  $J_{gem}=6,7$ ; 1H); 6,55 (sl; 1H); 6,84 (dd;  $J_{1,2}=1,2$ ;  $J_{gem}=15,0$ ; 1H); 7,21-7,36 (m; 8H); 7,36-7,49 (m; 4H); 7,50-7,68 (m; 1H); 8,07-8,12 (m; 2H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** (E 16.2): 43,3; 74,8; 122,4; 126,8; 127,5; 128,4; 128,6; 128,7; 129,1; 129,8; 133,6; 134,9; 135,6; 137,7; 165,0; 168,2.

**IV (KBr)** (E 16.3): 3265; 3088; 1713; 1660; 1563; 1453; 1280; 1252.

benzoato de 1-(hexilcarbamoil)-2- metilpropila (48)



Rendimento: 91% (LI, m= 0,276 g) e 92%, (PEG, m= 0,279 g), sólido branco.

Ponto de fusão: 132<sup>0</sup>C.

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** (E 17.1): 1,04 (d;  $J_{1,2} = 7,1$ ; 3H); 1,09 (d;  $J_{1,2} = 7,1$ ; 3H); 1,08-1,24 (m; 2H); 1,24-1,46 (m; 3H); 1,53-1,74 (m; 3H); 1,78-1,99 (m; 2H); 2,41-2,53 (m; 1H); 3,75-3,89 (m; 1H); 5,39 (d;  $J_{1,2}=4,1$ ; 1H); 5,87 (sl; 1H); 7,47-7,55 (m; 2H); 7,60-7,67 (m; 1H); 8,07-8,12 (m; 2H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** (E 17.2): 16,8; 18,9; 24,6; 25,3; 30,6; 32,7; 33,0; 47,8; 78,4; 128,6; 129,3; 129,6; 133,5; 165,3; 168,2.

**IV (KBr)** (E 17.3): 3299; 2932; 2857; 1703; 1659; 1584; 1230.

# ***Bibliografia***

*"O único lugar onde sucesso vem antes de trabalho é no dicionário."  
(Albert Einstein )*



## **6. Bibliografia**

1. a) Ramón, D. J., Yus, M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602. b) Ugi, I.; *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 187. c) Bienaymé, H., Hulme, C., Odon, G., Schmitt, D.J.; *Phys.Chem.* **2000**, *6*, 3321. d) Hulme, C.; Gore, V.; *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51.
2. a) Trost, B. M.; *Science* **1991**, *254*, 1471. b) Trost, B. M.; *Angew. Chem. Int., Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259.
3. Anastas, P.; Warner, J.; *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: New York, 1998.
4. Tietze, L. F.; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.
5. Ugi, I.; Wener, B.; Dömling, A.; *Molecules* **2003**, *8*, 53.
6. Kern, O.; Motherwell, W. B.; *Chem. Commun.* **2003**, *24*, 2988.
7. Passerini, M.; *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *5*, 126.
8. a) Dömling, A.; Ugi, I.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3169. b) Zhu, J. P.; *Eur. J. Org.Chem.* **2003**, *7*, 113.
9. a) Ugi, I.; Heck, S. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2001**, *4*, 1. b) Ulaczyk-Lesanko, A.; Hala, I. D. G.; *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 266.
10. Nef, J. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, *270*, 267.
11. Lieke, W. *Justus Liebigs Ann.* **1859**, *112*, 316.
12. Hoffman, P.; Gokel, G.; Marquarding, D; Ugi, I.; *Isonitrile Chemistry*, 1<sup>a</sup>ed., Academic Press: New York, 1971.
13. Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386
14. Kitano, Y.; Chiba, K.; Tada, M.; *Synthesis* **2001**, 437.
15. Lapworth, A.; *J. Chem. Soc.* **1921**, *120*, 543.
16. Scheuer, P. J.; *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 433.
17. Hagedorn, I.; Tönjes, H.; *Pharmazie* **1956**, *11*, 409.
18. <http://www.priaton.de/Isocyanides.PDF>, acessado em Junho de 2005.
19. Hoffman, P.; Gokel, G.; Marquarding, D; Ugi, I.; *Isonitrile Chemistry*, 1<sup>a</sup>ed., Academic Press: New York, 1971. p 136.
20. a) Baker, R. H.; Stanonis, D. ; *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 699. b) Ugi, I.; Meyr, R.; *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2229.

21. Burger, K.; Mfitzel, K.; Hollweck, W.; Kokseh, B.; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5919.
22. a) McFarland, J. W.; *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2179. b) Kurti, L.; Czako, B.; *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, 1<sup>a</sup>ed, Elsevier Academic Press:New York, 2005, p 330.
23. Bock, H.; Ugi, I.; *J.; Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 385.
24. Moran, E. J.; Armstrong, R. W.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3807.
25. Hodgkinson, T. J.; Shipman, M.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4467.
26. Banfi, L.; Guanti, G.; Riva, R.; *Chem. Commun.* **2000**, 985.
27. Basso, A.; Banfi, L.; Riva, R.; Piaggio, P.; Guanti, G.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2367.
28. Nooy, A. E. J.; Masci, G.; Crescenzi, V.; *Macromolecules* **1999**, *32*, 1318.
29. Banfi, L.; Guanti, G.; Riva, R.; Basso, A.; Calcagno, E.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4067.
30. Schmidt, U.; Weinbrenner, S.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1003.
31. Semple, J. E.; Owens, T. D.; Nguyen, K.; Levy, O. E.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2769.
32. Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 92.
33. Andreana, P. R.; Liu, C. C.; Schreiber, S. L.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4231.
34. a) Ziegler, T.; Schlömer, C.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8397. b) Ziegler, T.; Schlömer, R.; Koch, C.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5957.
35. Kissel, T.; Li, Y.; Unger, F.; *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2002**, *54*, 99.
36. Semple, J. E.; *Abstracts of Papers*, 219<sup>th</sup> National Meeting of the American Chemical Society, San Francisco, CA, March 26-30, **2000**; American Chemical Society: Washington, DC, 2000; ORGN.667.
37. Pearson, W. H.; Hines, J. V. J.; *Org. Chem.* **1989**, *54*, 4235.
38. Stamper, C. C.; Bienvenue, D. L.; Bennett, B.; Ringe, D.; Petsko G. A.; Holz, R. C.; *Biochemistry* **2004**, *43*, 9620.
39. Owens, T. D.; Araldi, G. L.; Nutt, R. F.; Semple, J. E.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6271.
40. Owens, T. D.; Semple, J. E.; *Org. Lett.* **2001**, *21*, 3301.
41. Wasserman, H. H.; Petersen, A. K.; Xia, M.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6771.
42. Rossen, K.; Sager, J.; DiMichele, L. M.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3183.

43. Yehia, N. A. M.; Antuch, W.; Beck, B.; Hess, S.; Schauer-Vukasinovic, V.; Almstetter, M.; Furer, P.; Herdtweck, E.; Dömling, A.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3121.
44. Andrade, C. K. Z.; Alves, L. M.; *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 195.
45. a) Dupont, J.; Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z.; *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667. b) Zhao, H.; Malhotra, S. V.; *Aldrichimica Acta* **2002**, *35*, 75. d) Wasserscheid, P.; Welton, T.; *Ionic Liquids in Synthesis*; 1<sup>a</sup> ed., Weinheim: Hardcover, 2003. e) Baudequin, C.; Baudouxa, J.; Levillainb, J.; Caharda, D.; Gaumont, A.; Plaquevent, J.; *Tetrahedron Asy.* **2003**, *14*, 3081. f) Jain, N.; Kumar, A.; Chauhan, S.; Chauhan, S.M.S.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1015.
46. Prado, A. G. S.; *Quím. Nova* **2003**, *26*, 738.
47. Zhao, H.; Malhotra, S. V.; *Aldrichimica Acta* **2002**, *35*, 75
48. Welton, T.; *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071.
49. Sheldon, R.; *Chem. Commun.* **2001**, 2399.
50. Walden, P.; *Bull. Acad. Imper. Sci.* **1914**, 1800.
51. Ford, W. T.; Hauri, R. J.; Hart, D. J.; *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3916.
52. Parshall, G. W. J.; *Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8716
53. Hussey, C. L. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1763.
54. Lipsztajn, M.; Osteryoung, R.A.; *J. Electrochem. Soc.* **1983**, 2245.
55. Earle, M. J.; McCormac, P. B.; Seddon, K. R.; *Chem. Commun.* **1998**, 2245.
56. Wilkes, J. S.; Zaworotko, M. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 965.
57. Renner, R.; *Environ. Sci. Technol.* **2001**, *35*, 410.
58. Suarez, P. A. Z.; Einloft, S.; Dullius, J. E. L.; Souza, R. F.; Dupont, J.; *J. Chim. Phys.* **1998**, *95*, 1626.
59. Fischer, T.; Sethi, A.; Welton, T.; Woolf, J.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 793.
60. Cartin, R. T.; Wilkes, J. S.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1990**, *63*, 125.
61. Yeung, K. S.; Farkas, M. E.; Qiu, Z.; Yang, Z.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5793.
62. Corma, A.; García, H.; Leyva, A.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8553.
63. Alves, L. M.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade de Brasília, Brasil, 2005.
64. Olivier-Bourbigou, H.; Magna, L.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *182*, 419.

65. Brennecke, J. F.; Maginn, E. J.; *Alche J.* **2001**, *47*, 2384.
66. Zhao, D.; Fei, Z.; Scopelliti, R.; Dyson, P. J.; *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 2197.
67. Brennecke, J. F.; Maginn, E. J.; *Alche J.* **2001**, *47*, 2384
68. Armstrong, D. W.; He, L.; Liu, Y. S.; *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 3873
69. a) Lee, J. J.; Mo, Y.; Scherson, D. A.; Miller, B.; Wheeler, K. A.; *J. Electrochem. Soc.* **2001**, *148*, C799. b) Endres, F.; El Albedin, S.; *Z. Chem. Commun.* **2002**, 2972.
70. Pandey, S.; *Anal. Chim. Acta* **2006**, *556*, 38.
71. Jiménez, A. E.; Bermúdez, M. D.; Carrion, F. J.; Martínez-Nicolás, G.; *Wear* **2006**, *261*, 347.
72. Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V.; *Chem. Rev.* **2000**, *100* 3009.
73. Forsyth, S. A.; Gunaratne, N. H. Q.; Hardacre, C.; McKeown, A., Rooney, D. W.; Seddon, K. R.; *J. Mol. Cat.: A: Chem.* **2005**, *231*, 61.
74. Easter, J. R. W. M.; Carpenter, M. S. *US Patent* **1956**, *875*, 131.
75. Duan, Z.; Gu, Y.; Deng, Y.; *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2006**, *46*, 70.
76. Bloch, R.; *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407.
77. Andrade, C. K. Z.; Takada, S. C. S; Magalhães, L. A.; Rodrigues, J. P.; Suarez, P. A. Z.; Brandão, R. F.; Soares, V. C. D.; *Synlett* **2004**, 2135.
78. Kagan, H. B.; Riant, O.; *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007.
79. a) Grieco, P. A.; Nunes, J. J.; Gaul, M. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4595. b) Takao, K.; Munakata, R.; Tadano K. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4779. c) Kumar, A. *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 1.
80. Janus, E.; Goc-Maciejewska, I.; Lozynskib, M.; Pernakb, J.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4079.
81. Yeung, K.; Farkas, M. E.; Qiu, Z.; Yang, Z.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5793.
82. Mi, X.; Luo, S.; H, J.; Cheng, J.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4567.
83. Wang, Z.; Wang, Q.; Zhang, Y.; Bao, W.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4657.
84. Haimov, A.; Neumann, R.; *Chem. Commun.* **2002**, 876.
85. Catálogo Fluka 2004/20005.
- 86.** Oehme, G.; Herrmann, B. W. A.; *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, 1<sup>a</sup>., Wiley-VCH:Weinheim, 2002, p. 835.

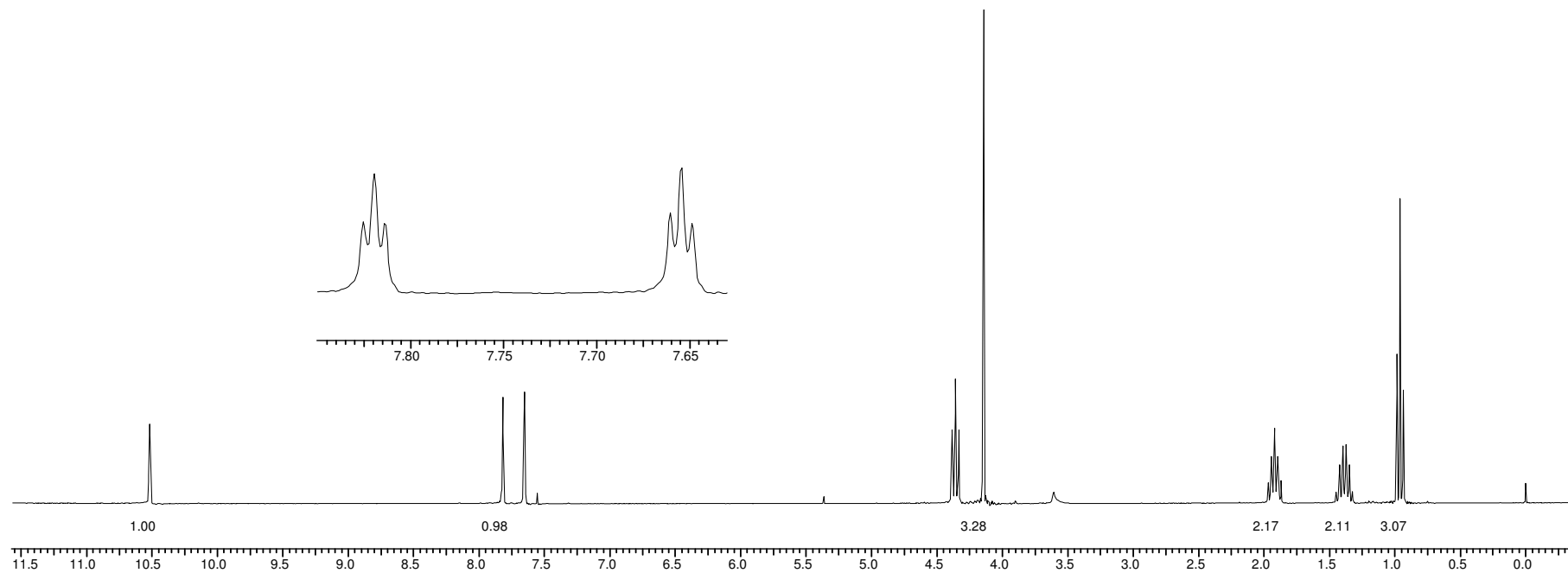
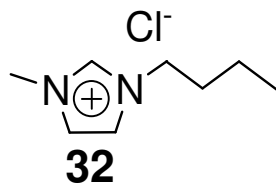
87. Herold, D. A.; Keil, K.; Bruns, D. E.; *Biochem. Pharmacol.* **1989**, *38*, 73.
88. Kawai, F.; *Appl. Microbiol. Biotechnol* **2002**, *58*, 30.
89. Frings, J.; Schramm, E.; Schink, B.; *Appl. Environ. Microbiol.* **1992**, *58*, 2164
90. Dwyer, D. F.; Tiedje, J. M.; *Appl. Environ. Microbiol.* **1986**, *52*, 852.
91. [http://www.libbs.com.br/hot\\_sites/constipacao\\_intestinal/muvinlax.asp](http://www.libbs.com.br/hot_sites/constipacao_intestinal/muvinlax.asp),  
acessado em Junho de 2006.
92. Chaussade, S. J.; *Gastroenterol. Hepatol.* **1999**, *31*, 242.
93. Dipalma, J. A.; *Gastroenterology* **1994**, *86*, 856.
94. Eccleston, G. M.; *J Pharm Pharm.* **1977**, *29*, 157.
95. Revista de Manguinhos, **2005**, *24*,  
[http://www.fiocruz.br/ccs/revista/n08\\_dez05/pdfs/pags24-27%20-%20biofarmacos.pdf](http://www.fiocruz.br/ccs/revista/n08_dez05/pdfs/pags24-27%20-%20biofarmacos.pdf), acessado em Julho de 2006.
96. Wantanabe, Y.; *Nature Immunology* **2004**, *5*, 1193.
97. Graham, N. B., Zulfiqar, M., Nwachuku, N.E.; Rashid, A. *Polymer* **1990**, *31*, 909.
98. Andrade, C. K. Z. Azevedo, N. R.; Oliveira, G. R.; *Synthesis* **2002**, 928.
99. Choudary, B. M.; Jyothi, K.; Madhi, S.; Kantam, M. L.; *Synlett* **2004**, 231.
100. Namboodiri, V. V.; Varma, R.S.; *Green Chem.* **2001**, *3*, 146.
101. Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, C.; Saritha, B.; Sultana, S. S.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5865.
102. Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, C. H.; Reddy, N. R.; Sultana, S. S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5865.
103. M. Scheller, J.; Bufler, H.; Schmeck, Kochs, E.; Franke C.; *Anesthesiology*, **1997**, *86*, 118.
104. Bieniarz, C.; Behme, C.; Ramakrishna, K.; *J. Fluor. Chem.* **2000**, *106*, 99.
105. Klingshirn, M. A.; Spear, S. K.; Subramanian, R.; Holbrey, J. D.; Huddleston, J. G.; Rogers, R. D.; *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 3091.
106. Pirrung, M.C.; Sarma, K.D.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 444.
107. Suarez, P. A. Z.; Dullius, J. E. L.; Einloft, S.; de Souza, R. F.; Dupont, J.; *J. Chim. Phys.* **1998**, *95*, 1626.

108. Palimkar, S.S.; Siddiqui, S.A.; Daniel, T.; Lahoti, R.J.; Srinivasan, K.V.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9371.
109. Prospero, D.; Ronchi, S.; Lay, L.; Rencurosi, A.; Russo, G.; *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 395.
110. Hoogenboom, B.E.; Oldenziel, O.H.; van Leusen, A. M.; *Org. Synth.* **1988**, *6*, 987.
111. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>a</sup> ed., Pergamon Press: New York, 1998.

# ***Anexos***

*“A melhor maneira de ter uma idéia é ter muitas idéias.”  
(Linus Pauling)*

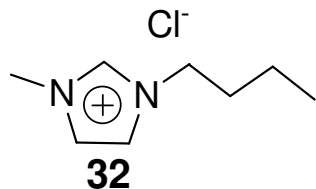
Acquisition Time (sec) 3.6407  
Frequency (MHz) 300.07  
Solvent CDCl<sub>3</sub>  
Sweep Width (Hz) 3776.44  
Comment 41hst111  
Nucleus <sup>1</sup>H  
Number of Transients 8  
Temperature (grad C) 29.000  
Original Points Count 13749  
Points Count 16384



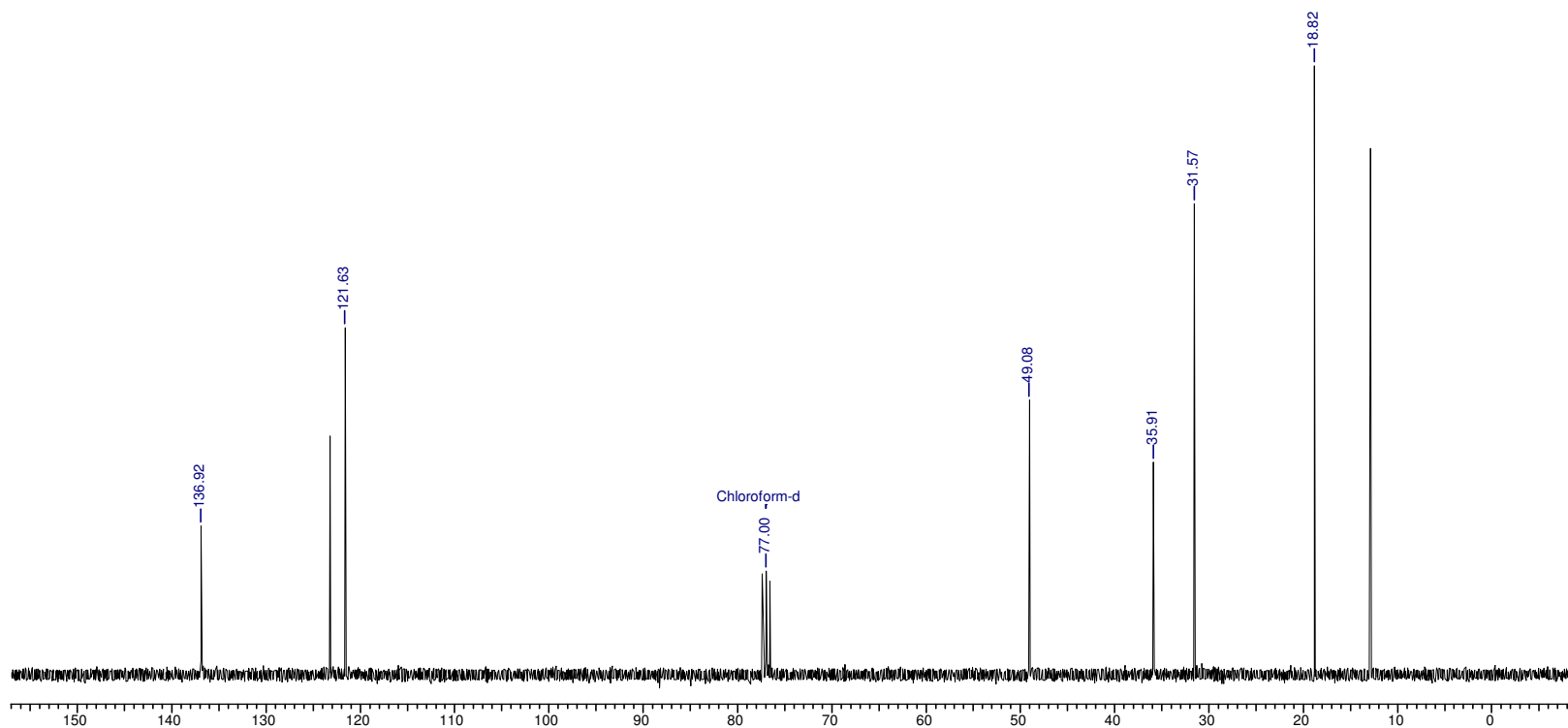
**E 1.1 - RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - Composto 32.**



Acquisition Time (sec) 1.7225  
Frequency (MHz) 75.46  
Solvent CDCl3  
Comment 41cst111  
Nucleus 13C  
Sweep Width (Hz) 18867.92  
Number of Transients 1024  
Original Points Count 32500  
Temperature (grad C) 27.000  
Points Count 32768



No.	(ppm)	Height
1	18.82	1.000
2	31.57	0.773
3	35.91	0.349
4	49.08	0.450
5	77.00	0.170
6	121.63	0.570
7	136.92	0.244



E 1.2 - RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - Composto 32.

File # 1 : CL

Mode = 2 (Mid-IR)

06/10/06 09:05

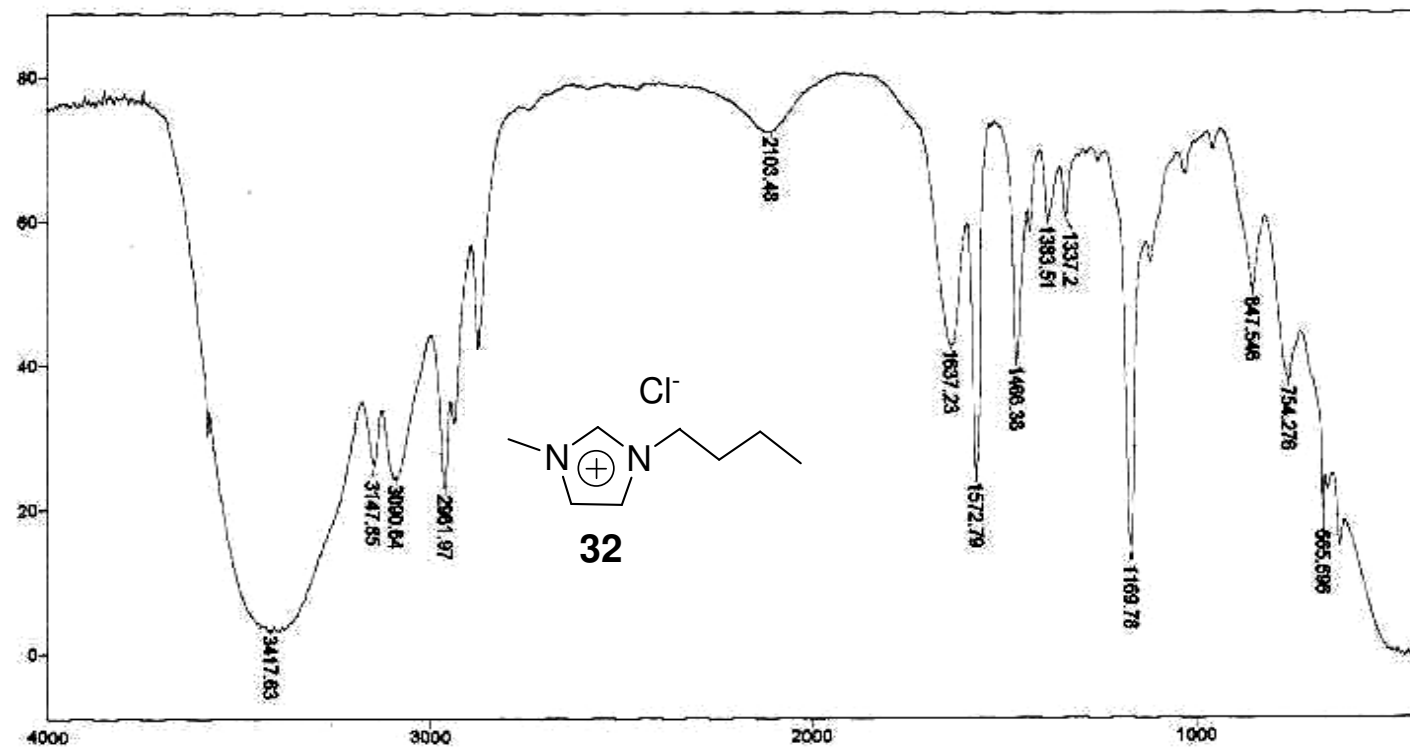
Sample Description: Filme Sayuri

Scans = 10 Slow

Res = 4 cm<sup>-1</sup>

Apod = Cosine

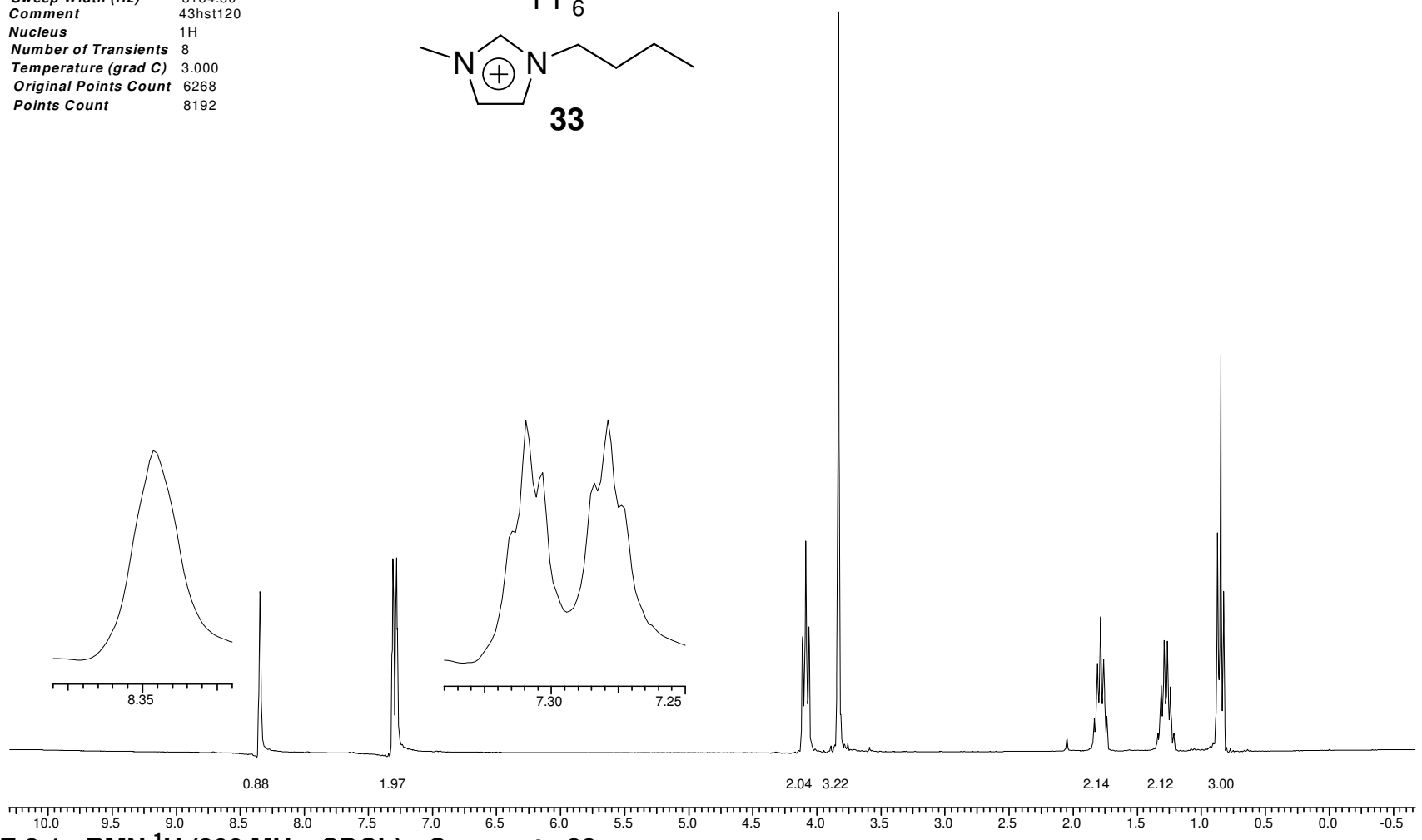
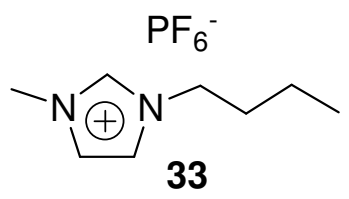
Zero Filling = 1 x



Transmittance / Wavenumber (cm<sup>-1</sup>)

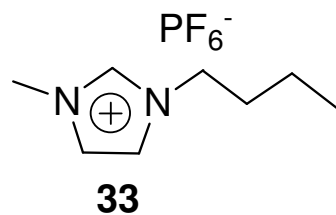
E 1.3 – IV (KBr) - Composto 32.

Acquisition Time (sec) 1.9995  
Frequency (MHz) 300.07  
Solvent cdcl3  
Sweep Width (Hz) 3134.80  
Comment 43hst120  
Nucleus 1H  
Number of Transients 8  
Temperature (grad C) 3.000  
Original Points Count 6268  
Points Count 8192

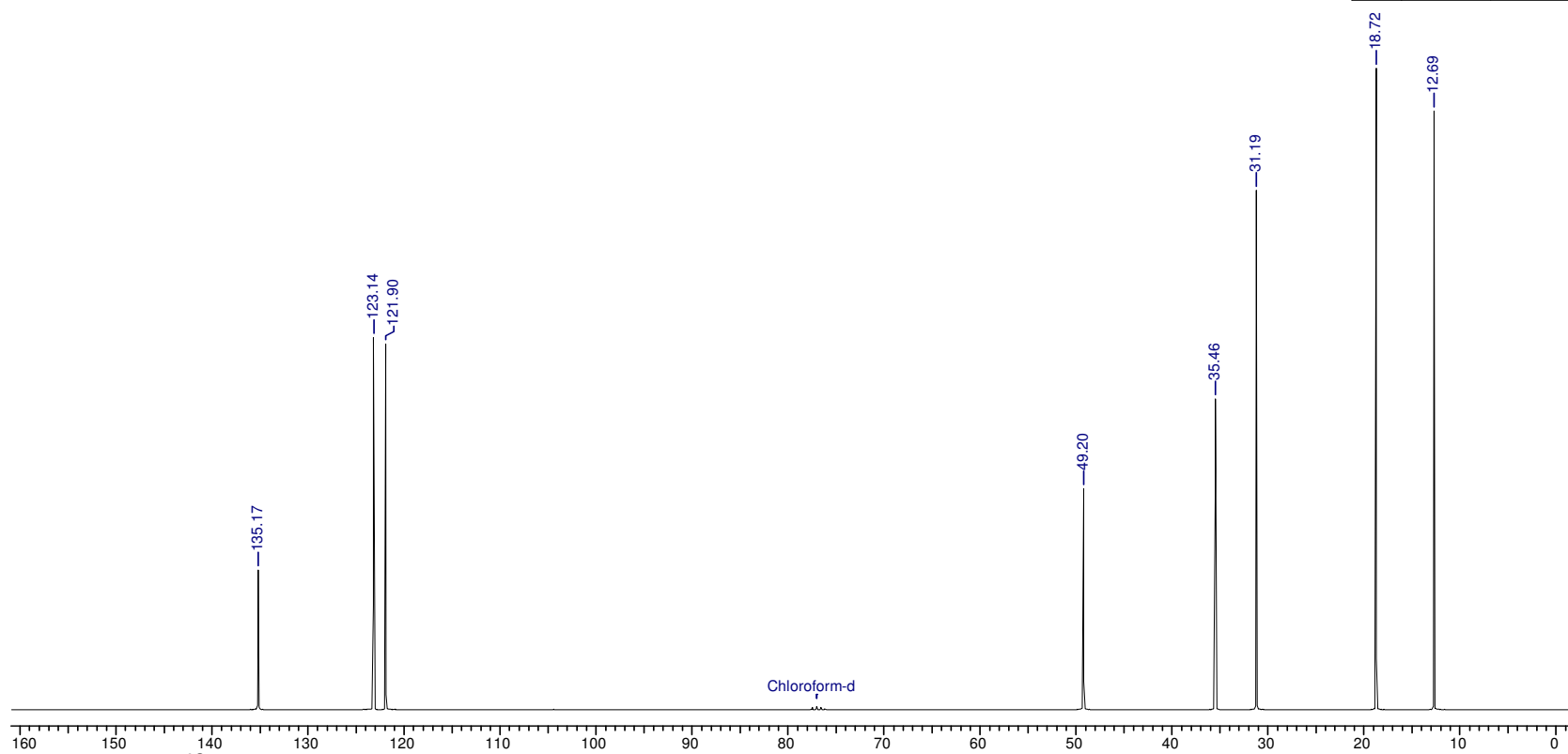


**E 2.1 - RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - Composto 33.**

Acquisition Time (sec) 1.3005  
Frequency (MHz) 75.46  
Solvent cdcl3  
Comment Std Carbon experiment  
Nucleus 13C  
Sweep Width (Hz) 18115.94  
Number of Transients 256  
Original Points Count 23560  
Temperature (grad C) 3.000  
Points Count 32768



No.	(ppm)	Height
1	12.69	0.934
2	18.72	1.000
3	31.19	0.810
4	35.46	0.485
5	49.20	0.345
6	121.90	0.571
7	123.14	0.580
8	135.17	0.218



E 2.2 - RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - Composto 33.

File # 1: P06

Mode= 2 (Mid-IR)

05/10/05 08:59

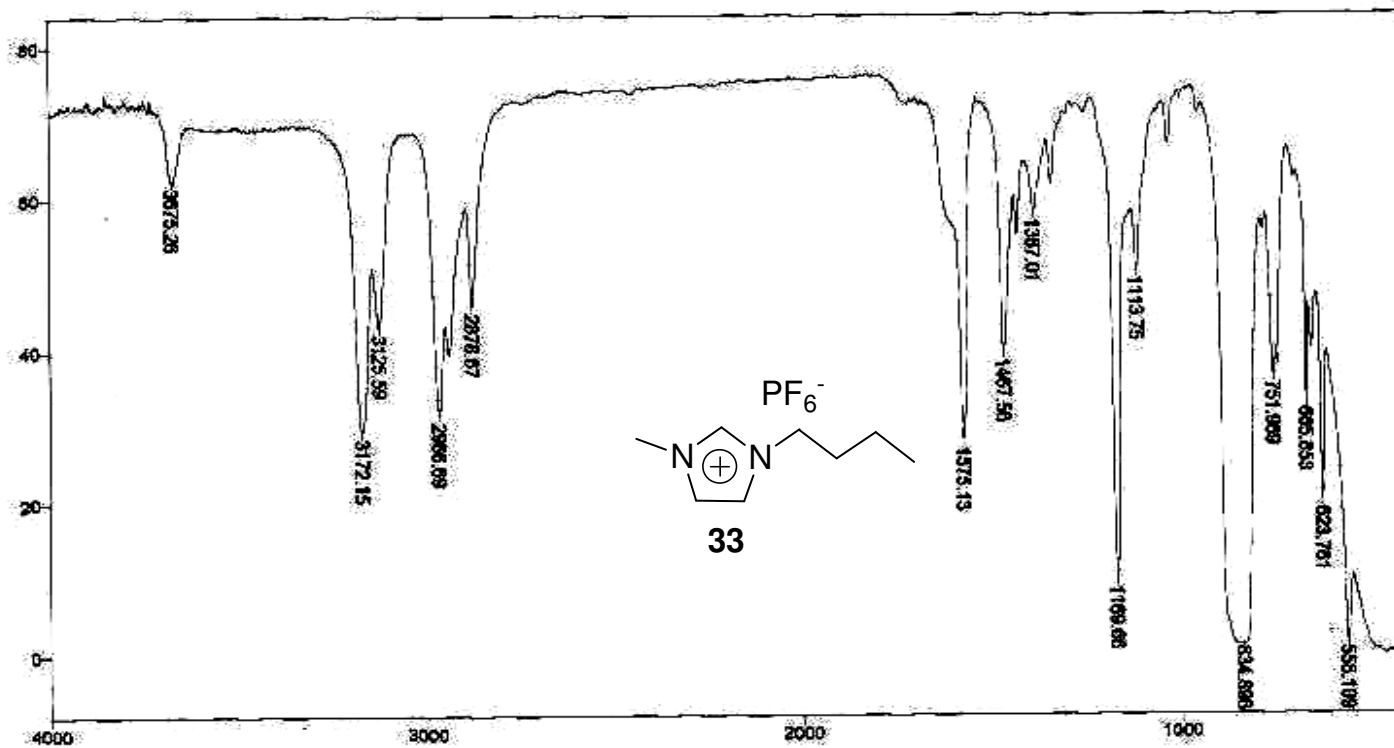
Sample Description: Filme Seyur!

Scans= 10. Slow

Res=4 cm-1

Apod= Cosine

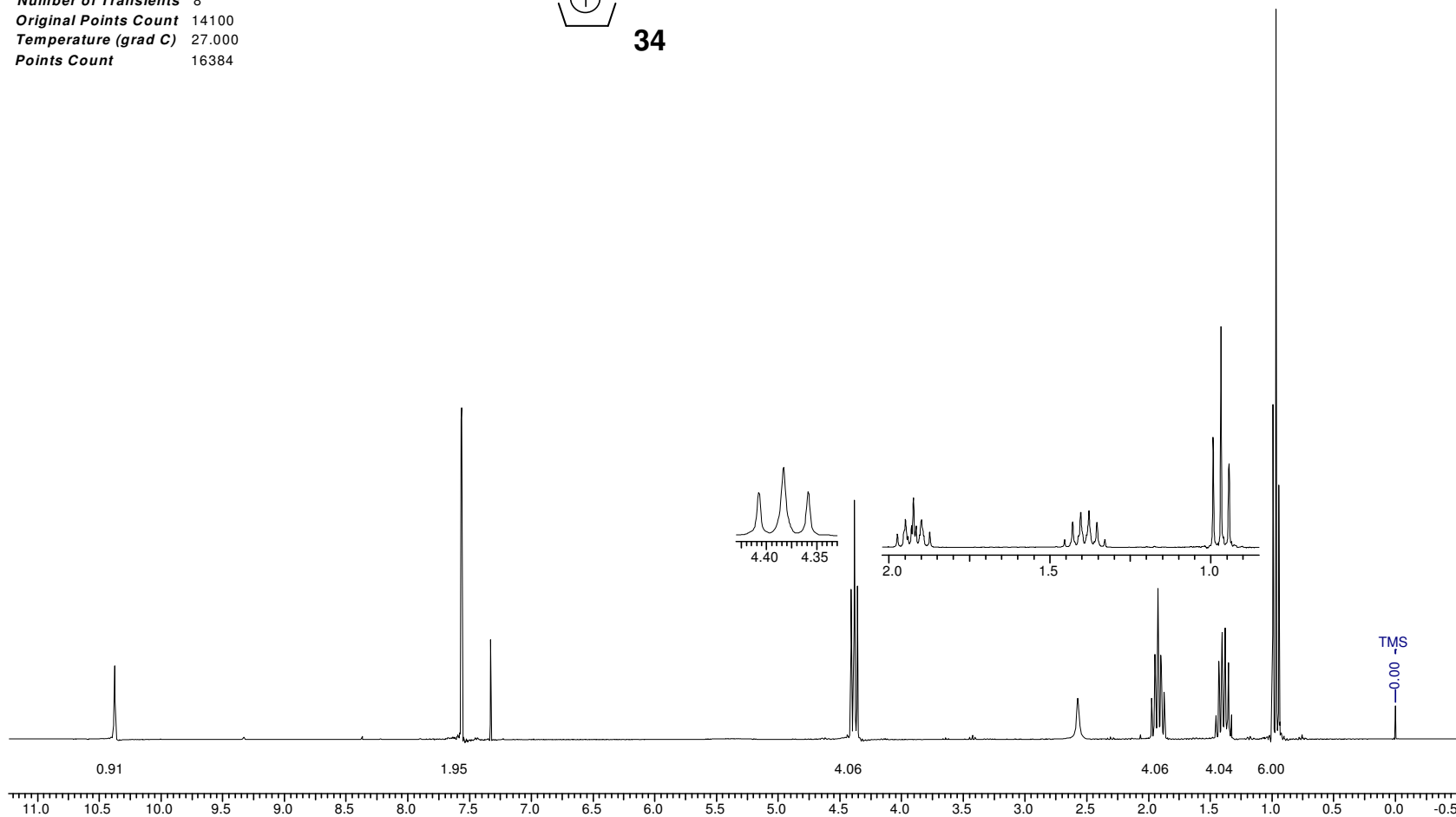
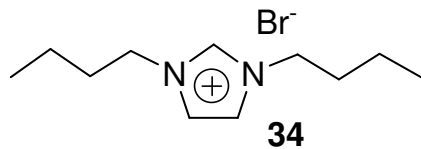
Zero Filling= 1x



Transmittance / Wavenumber (cm<sup>-1</sup>)

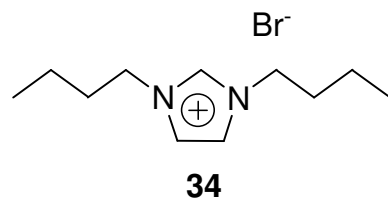
E 2.3 – IV (KBr) - Composto 33.

Acquisition Time (sec) 3.6660  
Frequency (MHz) 300.07  
Solvent CDCl<sub>3</sub>  
Comment 39hst87  
Nucleus <sup>1</sup>H  
Sweep Width (Hz) 3846.15  
Number of Transients 8  
Original Points Count 14100  
Temperature (grad C) 27.000  
Points Count 16384

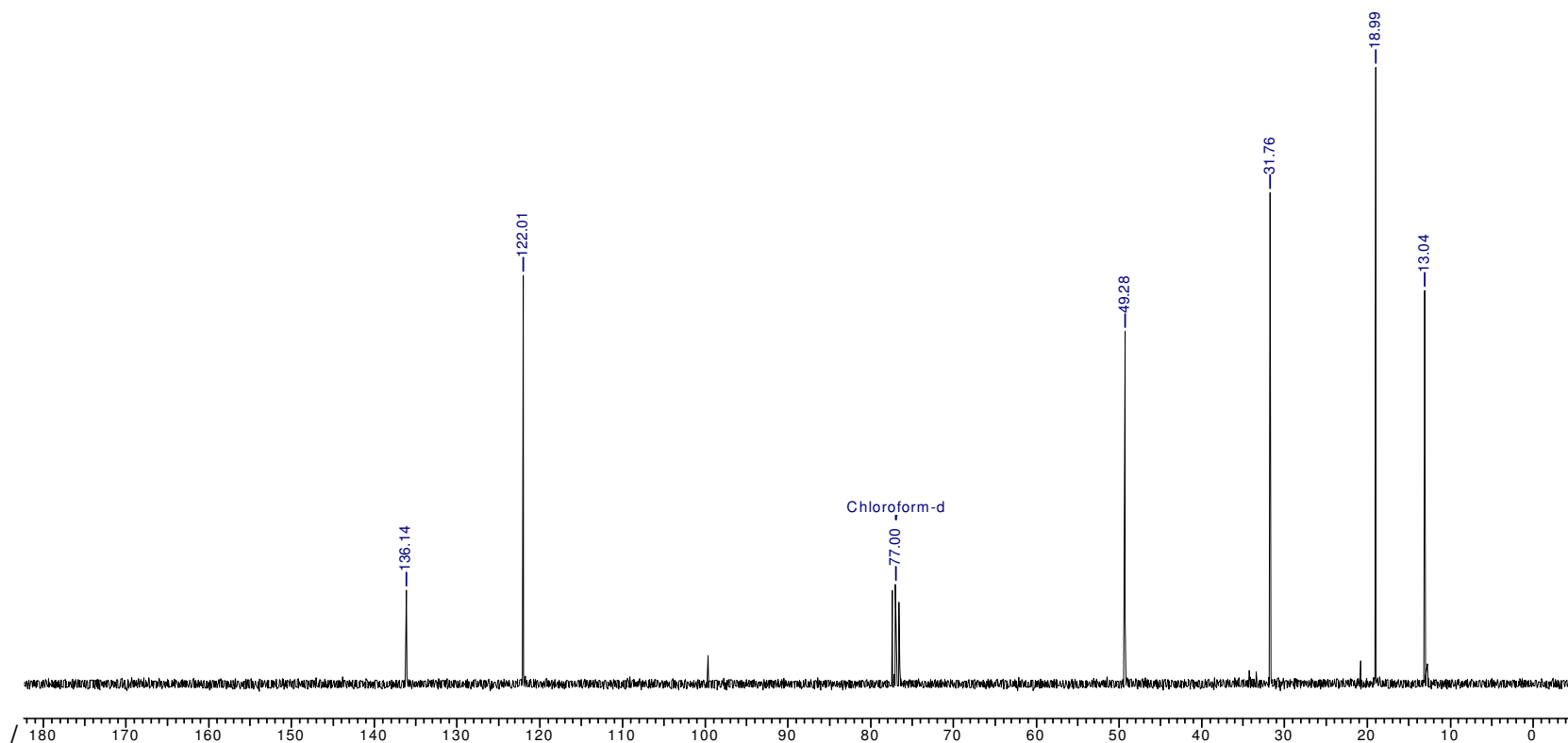


**E 3.1 - RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - Composto 34.**

Acquisition Time (sec) 1.7225  
Frequency (MHz) 75.46  
Solvent CDCl<sub>3</sub>  
Comment 39cst87  
Nucleus <sup>13</sup>C  
Sweep Width (Hz) 18867.92  
Number of Transients 512  
Original Points Count 32500  
Temperature (grad C) 27.000  
Points Count 32768



No.	(ppm)	Height
1	13.04	0.638
2	18.99	1.000
3	31.76	0.797
4	49.28	0.572
5	77.00	0.161
6	122.01	0.663
7	136.14	0.152



**E 3.2 - RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - Composto 34.**

File # 1 : RICARDO

Mode= 2 (Mid-IR)

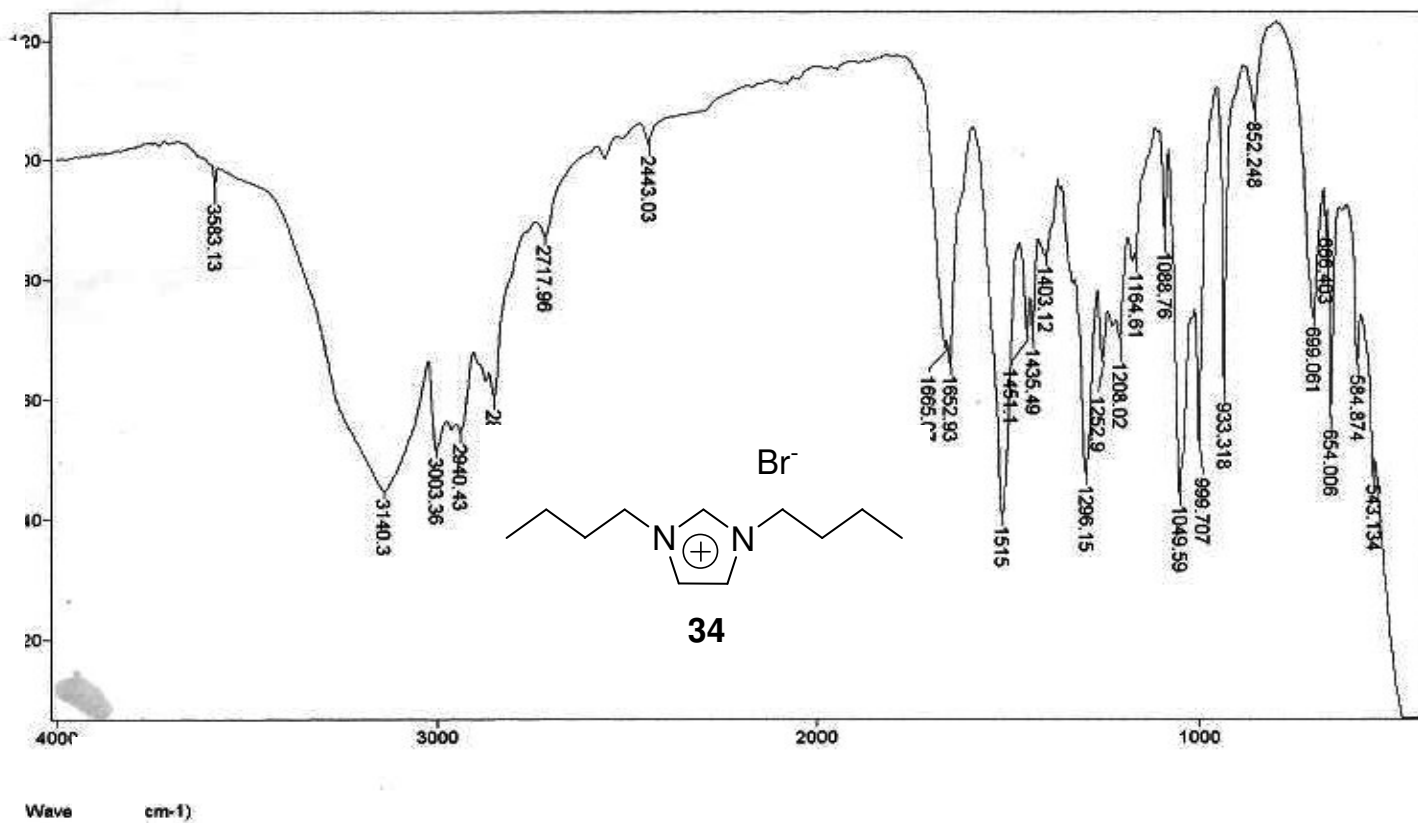
15/03/01 08:50

Sample Description: Filme

Scans= 10 Slow

Apod= Cosine

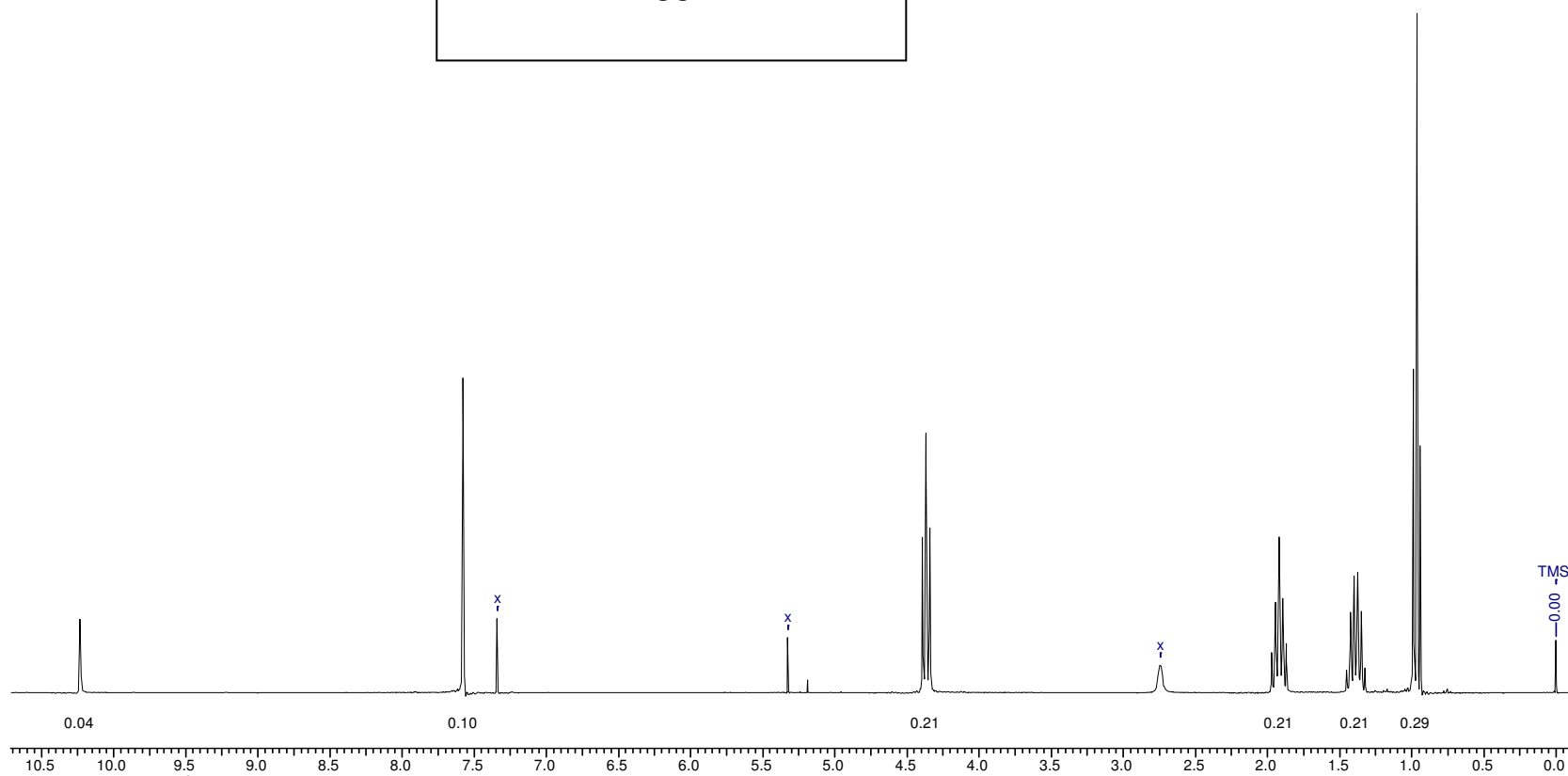
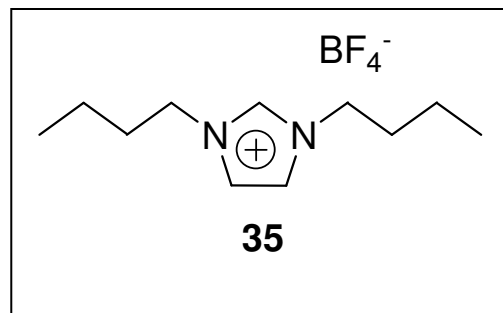
Zero Filling= 1 x



E 3.3 – IV (KBr) - Composto 34.

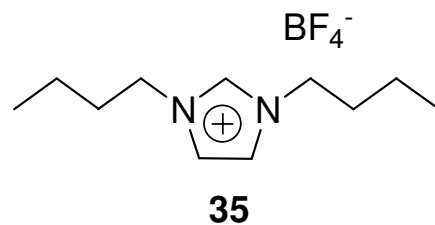


Acquisition Time (sec) 9.1325  
Nucleus 1H  
Temperature (grad C) 29.000  
Comment 41hst117  
Number of Transients 16  
Original Points Count 32500  
Points Count 32768  
Solvent CDCl3  
Frequency (MHz) 300.07  
Sweep Width (Hz) 3558.72

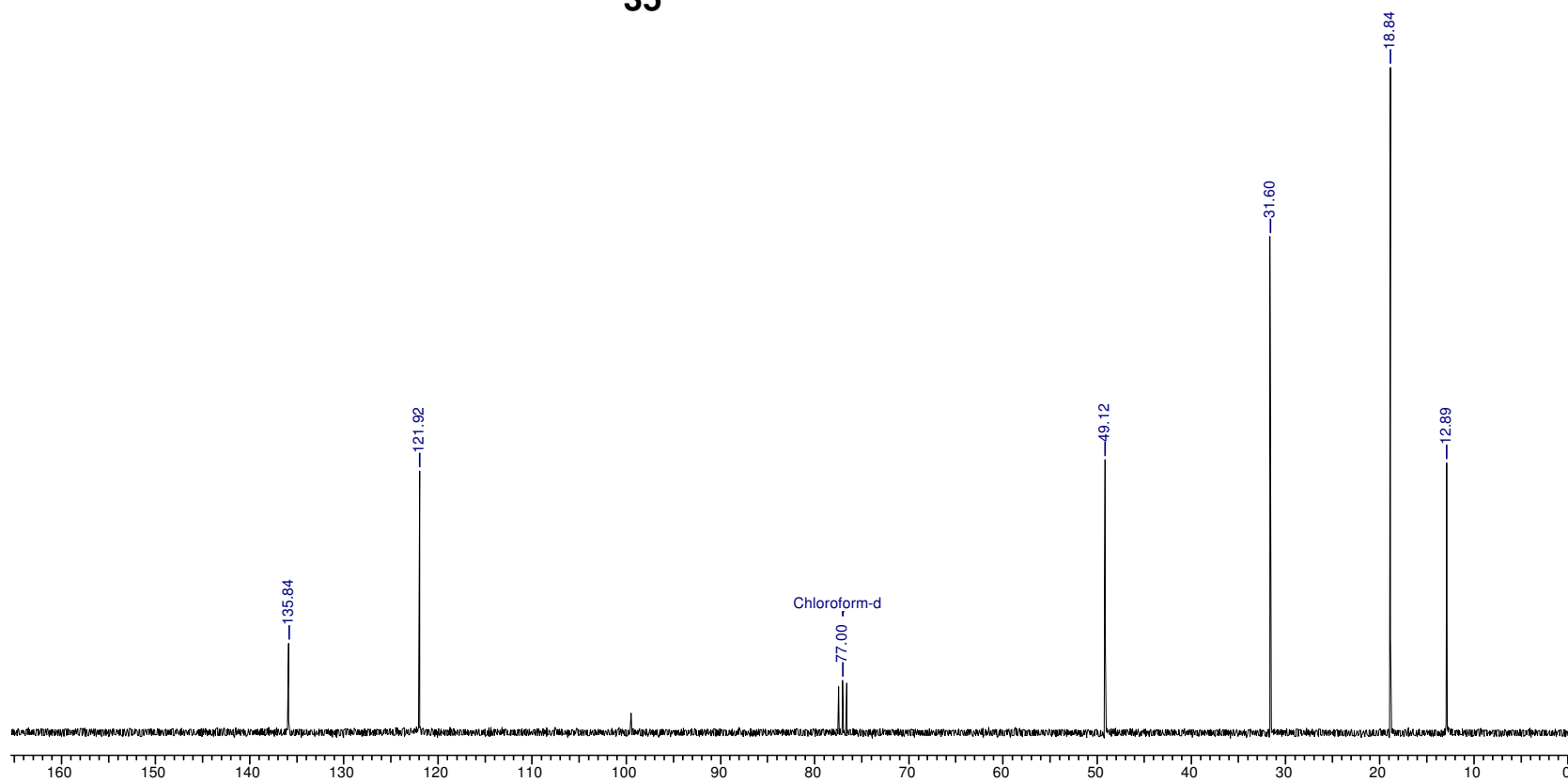


E 4.1 - RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) - Composto 35.

Acquisition Time (sec) 1.7225  
Frequency (MHz) 75.46  
Solvent CDCl<sub>3</sub>  
Comment 41cst117  
Nucleus <sup>13</sup>C  
Sweep Width (Hz) 18867.92  
Number of Transients 1024  
Original Points Count 32500  
Temperature (grad C) 27.000  
Points Count 32768



No.	(ppm)	Height
1	12.89	0.406
2	18.84	1.000
3	31.60	0.745
4	49.12	0.411
5	77.00	0.079
6	121.92	0.393
7	135.84	0.135



E 4.2 - RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - Composto 35.

File # 2 : R3239

Mode= 2 (Mid-IR)

11/09/06 10:38

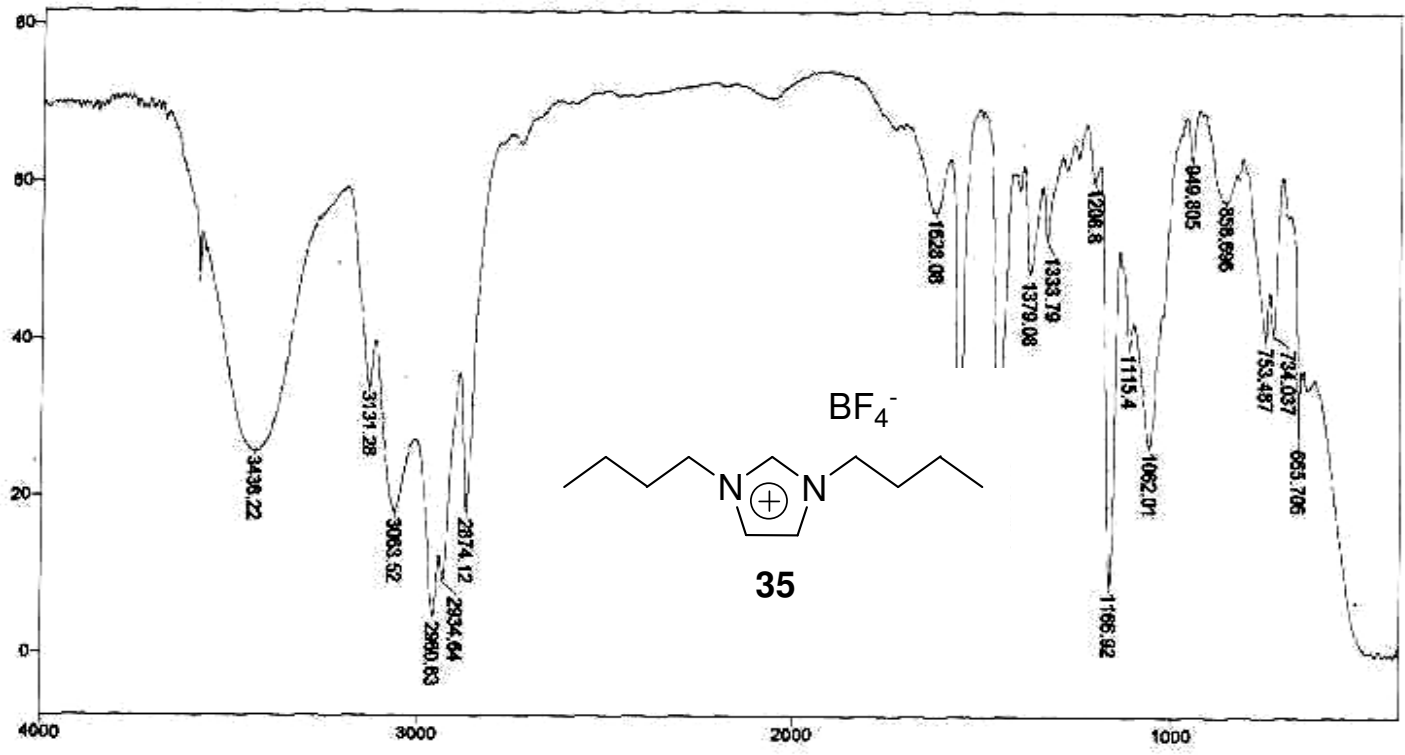
Sample Description: Filme

Scans= 10 Slow

Res=4 cm-1

Apod= Cosine

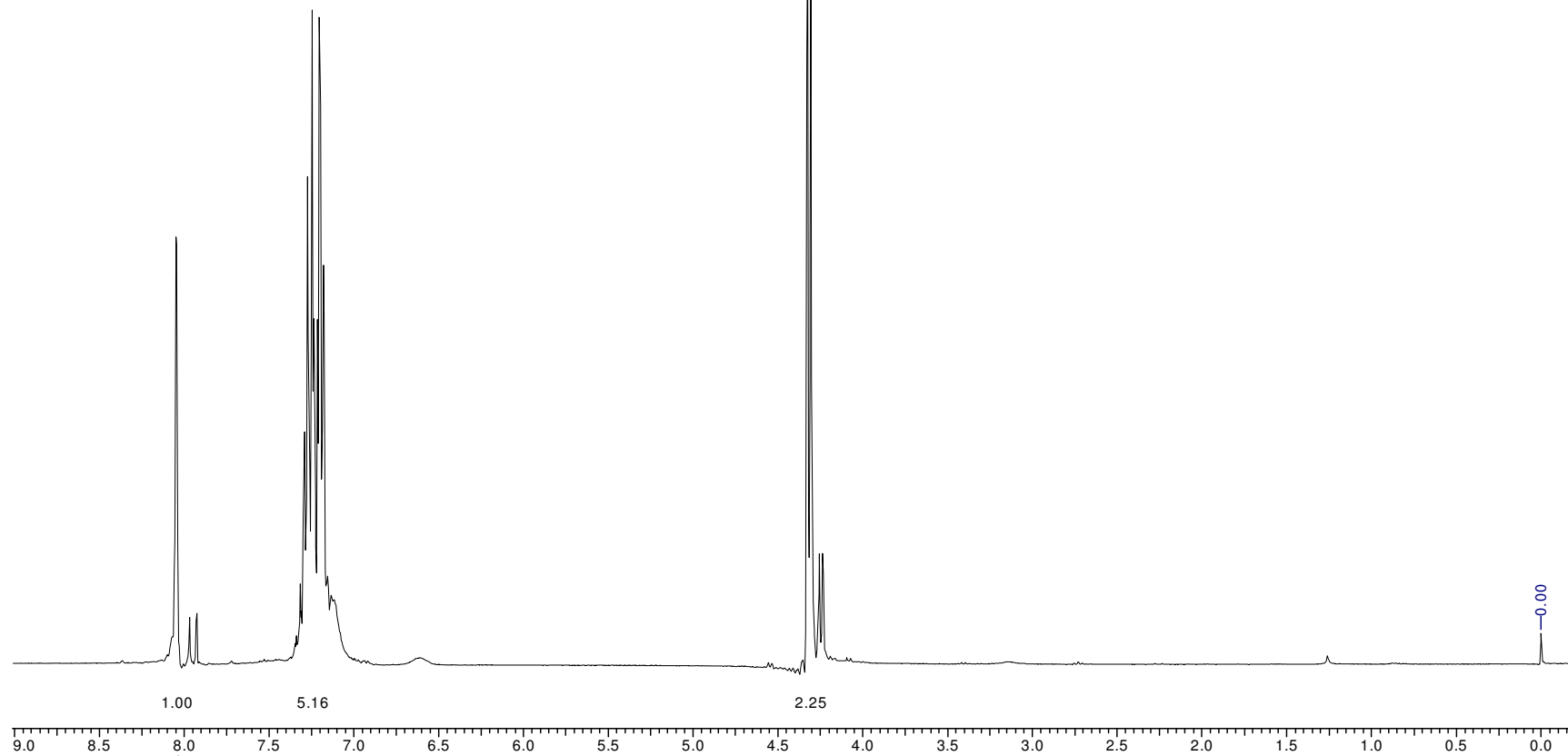
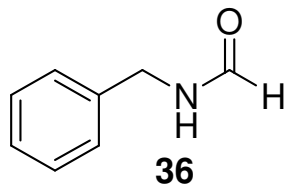
Zero Filling= 1 x



Transmittance / Wavenumber (cm<sup>-1</sup>)

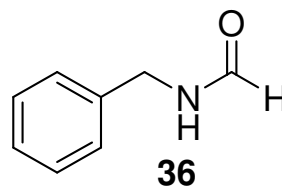
E 4.3 – IV (KBr) - Composto 35.

Acquisition Time (sec) 1.9827  
Frequency (MHz) 300.07  
Solvent CDCl<sub>3</sub>  
Comment 44hst122  
Nucleus <sup>1</sup>H  
Sweep Width (Hz) 3003.00  
Number of Transients 16  
Original Points Count 5954  
Temperature (grad C) 3.000  
Points Count 8192

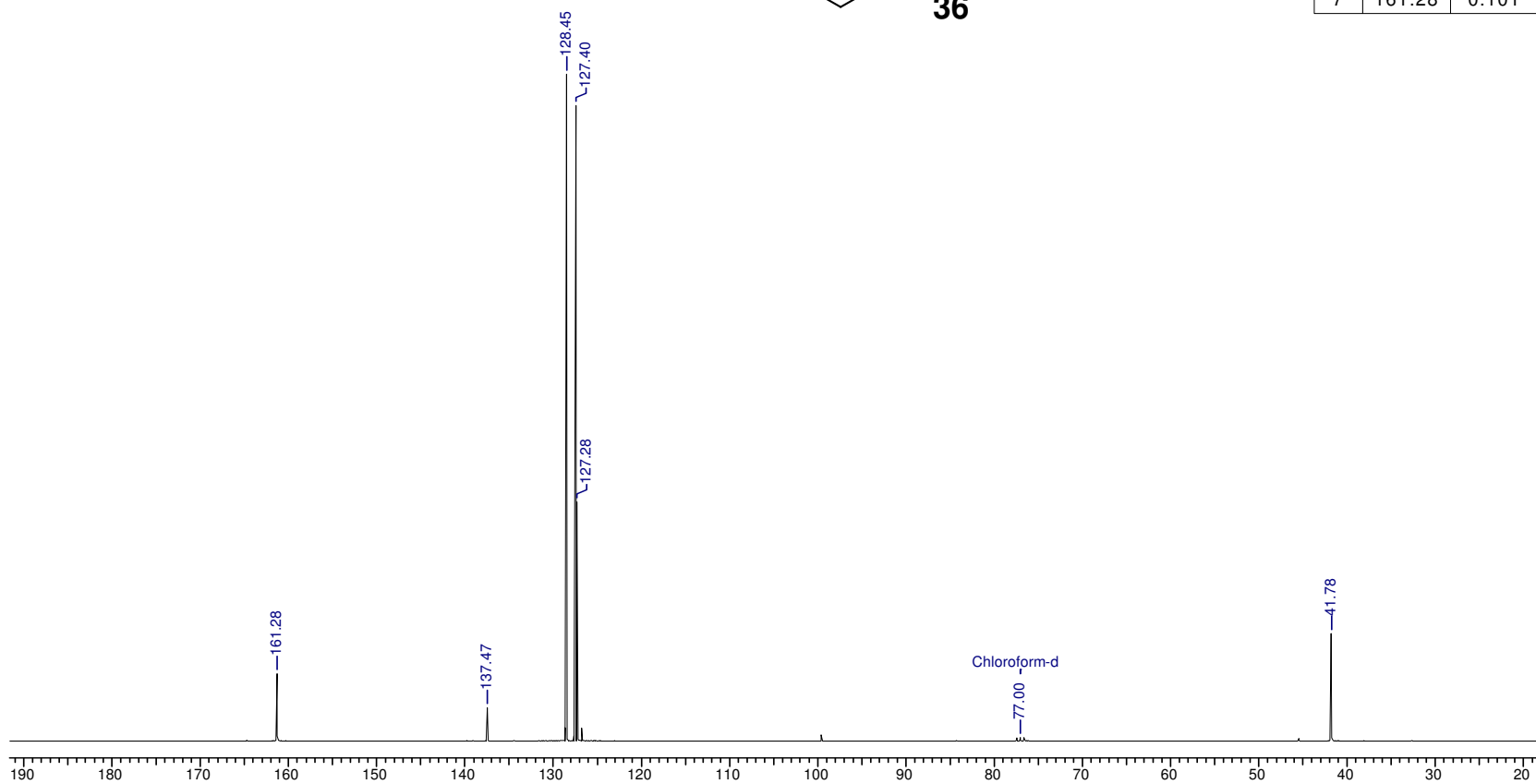


**E 5.1 - RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - Composto 36.**

Acquisition Time (sec) 1.7225  
Frequency (MHz) 75.46  
Solvent CDCl<sub>3</sub>  
Comment 37cst101  
Nucleus <sup>13</sup>C  
Sweep Width (Hz) 18867.92  
Number of Transients 512  
Original Points Count 32500  
Temperature (grad C) 27.000  
Points Count 32768



No.	(ppm)	Height
1	41.78	0.161
2	77.00	0.005
3	127.28	0.359
4	127.40	0.953
5	128.45	1.000
6	137.47	0.050
7	161.28	0.101



E 5.2 - RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - Composto 36.

File # 1 : R-50

Mode= 2 (Mid-IR)

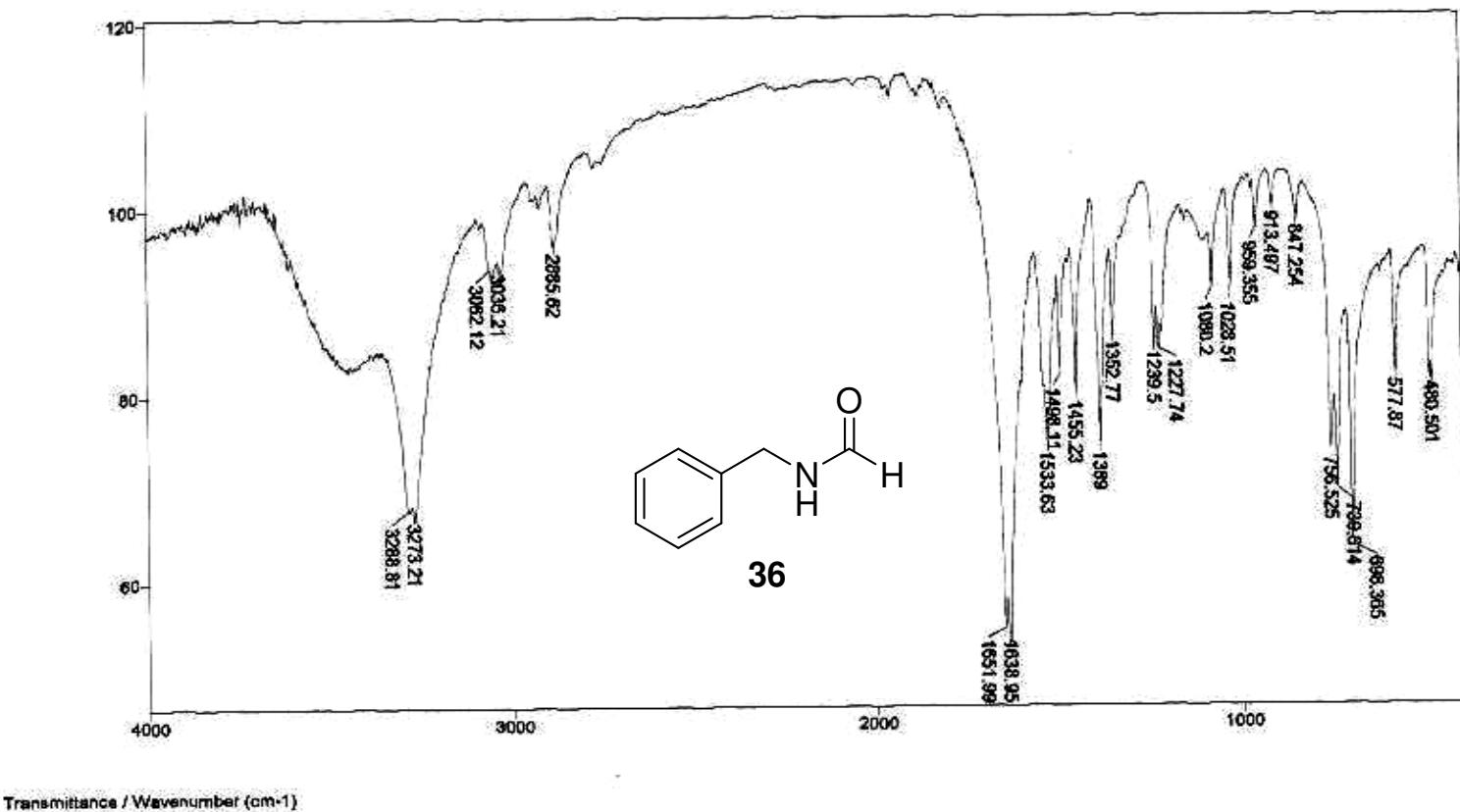
04/03/05 10:13

Sample Description: KBr

Res=4 cm-1

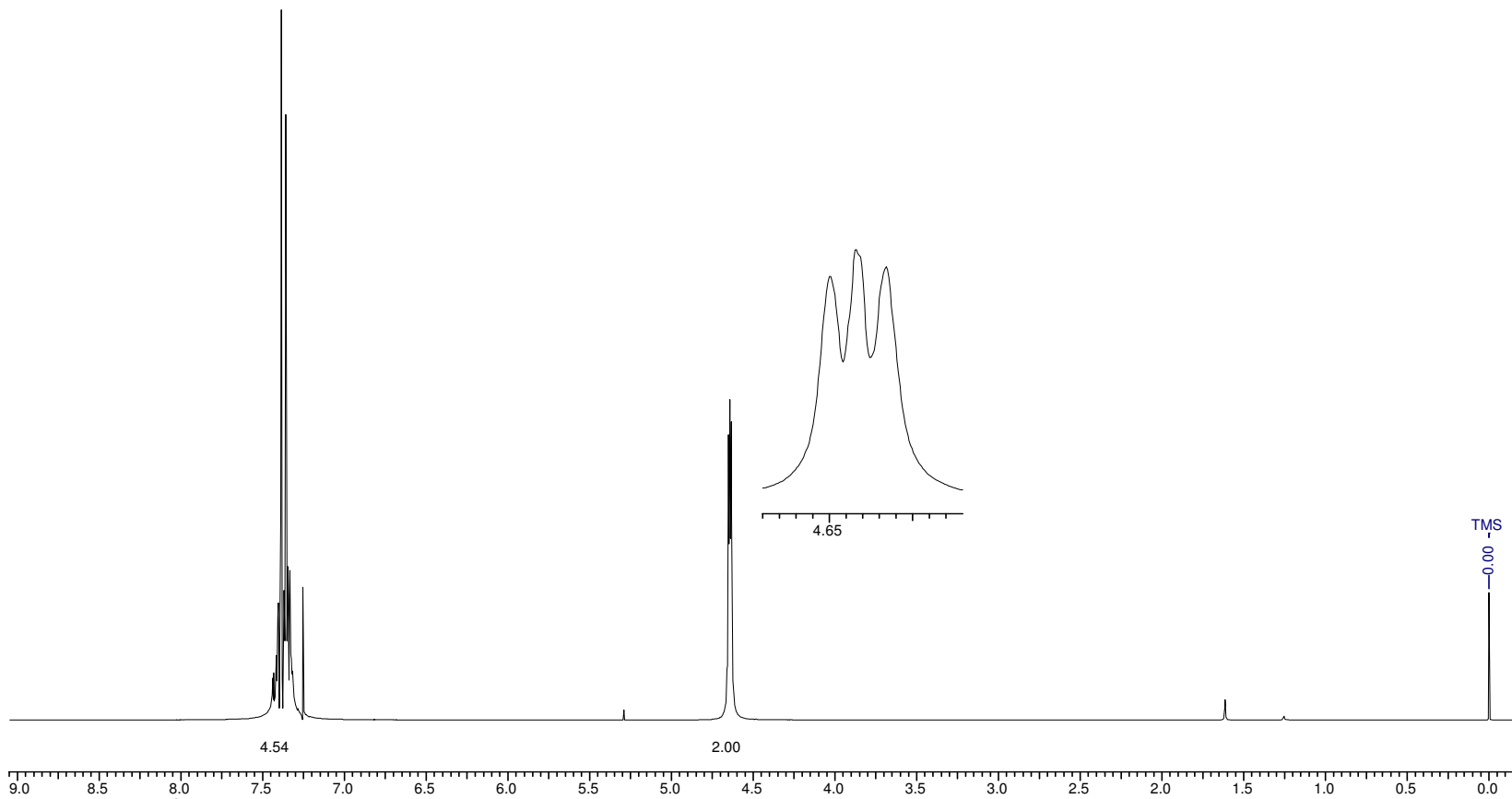
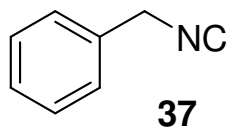
Apod= Cosine

Zero Filling= 1 x



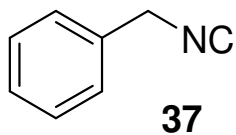
E 5.3 – IV (KBr) - Composto 36.

Acquisition Time (sec) 6.3650  
Frequency (MHz) 300.07  
Solvent CDCl3  
Comment 10hst22  
Nucleus 1H  
Sweep Width (Hz) 4000.00  
Number of Transients 8  
Original Points Count 25460  
Temperature (grad C) 29.000  
Points Count 32768

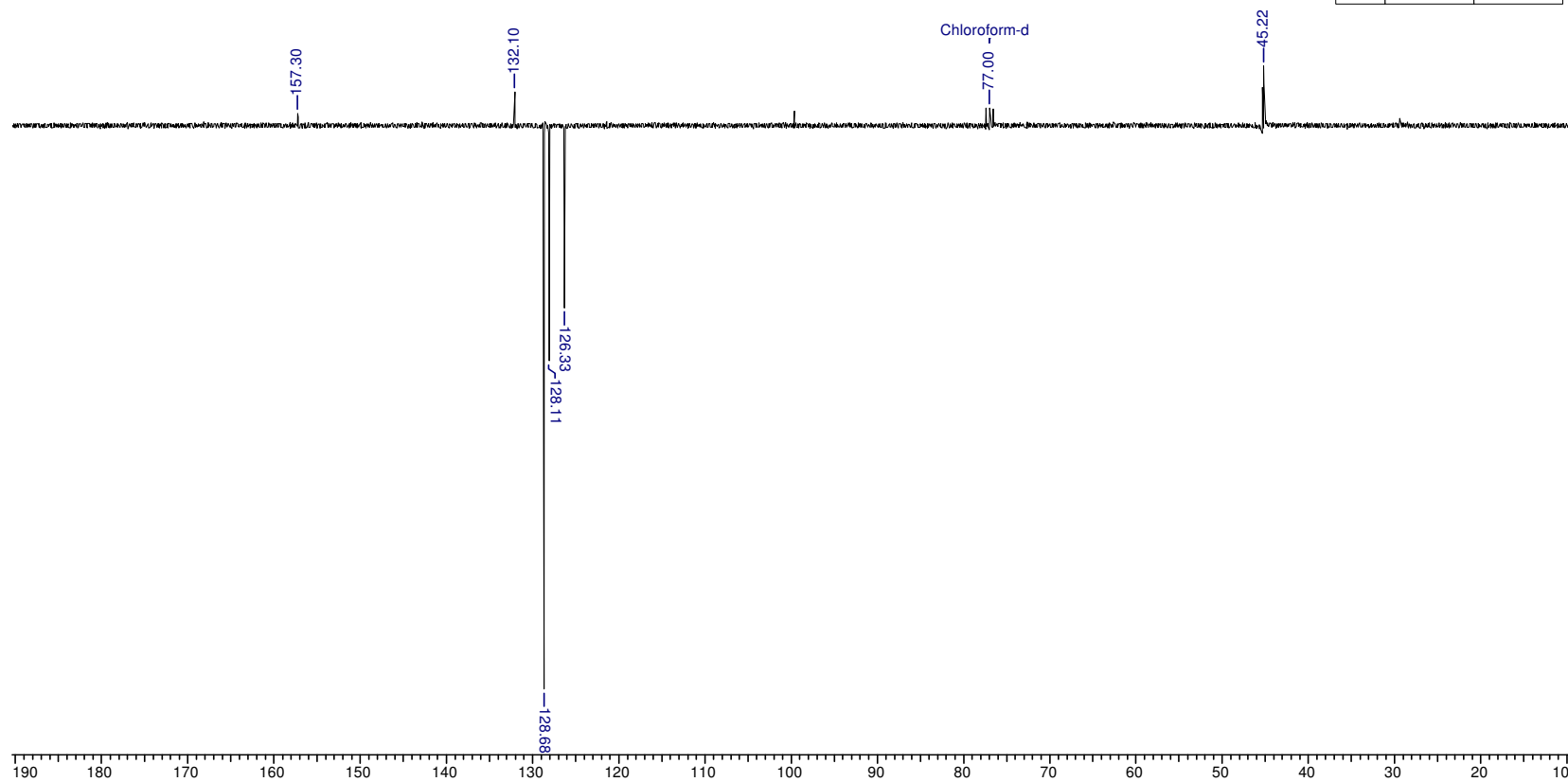


E 6.1 - RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - Composto 37.

Acquisition Time (sec) 1.7225  
Frequency (MHz) 75.46  
Solvent CDCl3  
Comment 10cra90  
Nucleus 13C  
Sweep Width (Hz) 18867.92  
Number of Transients 256  
Original Points Count 32500  
Temperature (grad C) 27.000  
Points Count 32768



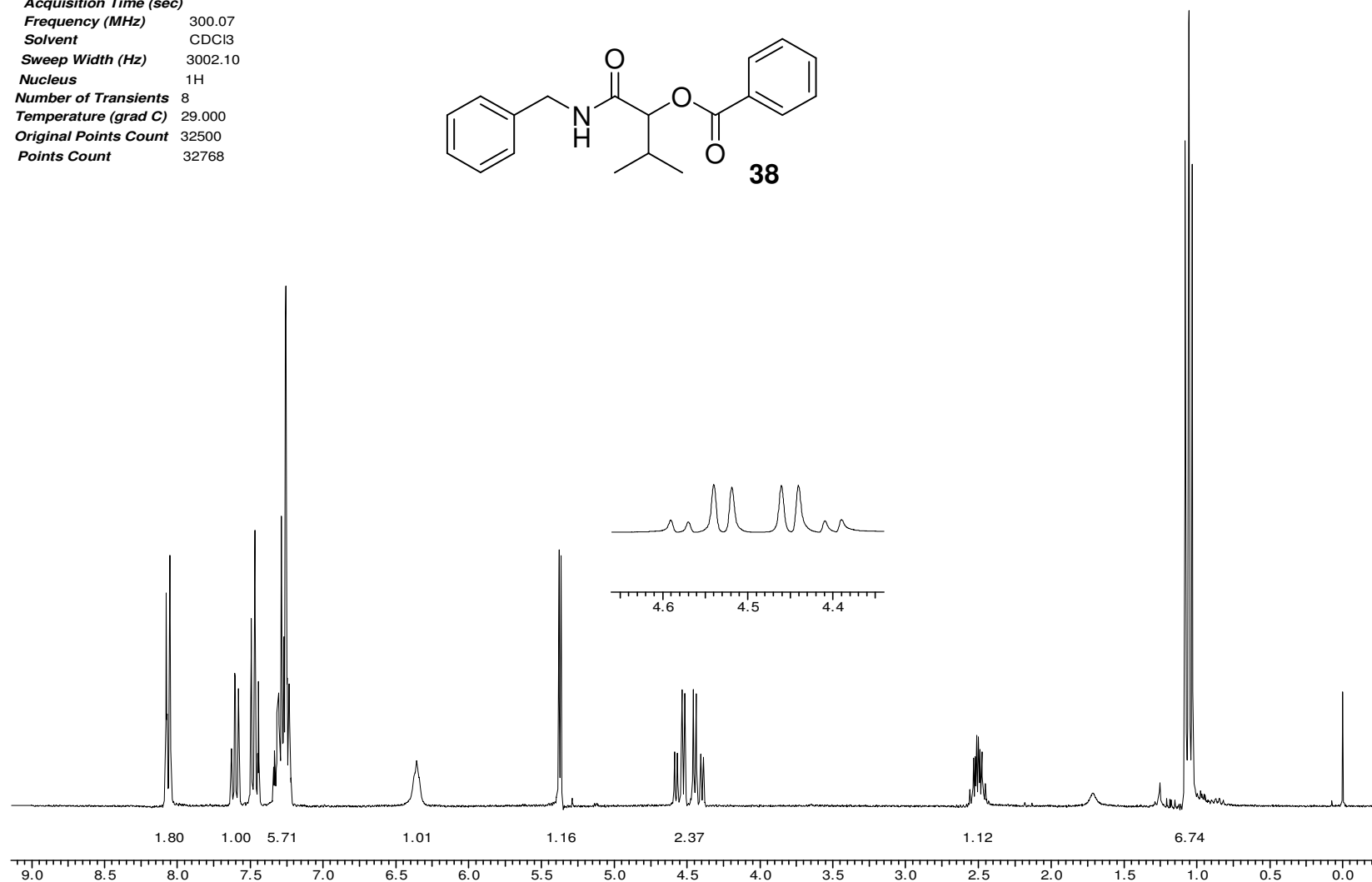
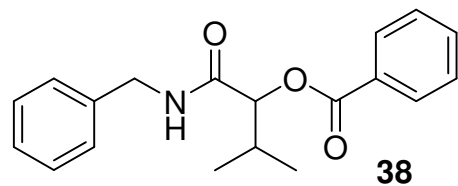
No.	(ppm)	Height
1	45.22	0.106
2	77.00	0.031
3	126.33	-0.323
4	128.11	-0.417
5	128.68	-1.000
6	132.10	0.059
7	157.30	0.022



E 6.2 - RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - Composto 37.

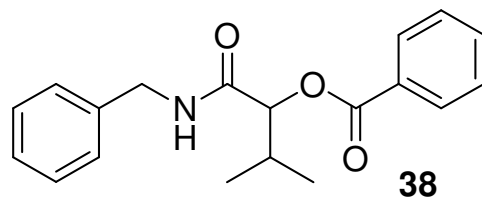


Acquisition Time (sec) 300.07  
Frequency (MHz) 300.07  
Solvent CDCl<sub>3</sub>  
Sweep Width (Hz) 3002.10  
Nucleus <sup>1</sup>H  
Number of Transients 8  
Temperature (grad C) 29.000  
Original Points Count 32500  
Points Count 32768

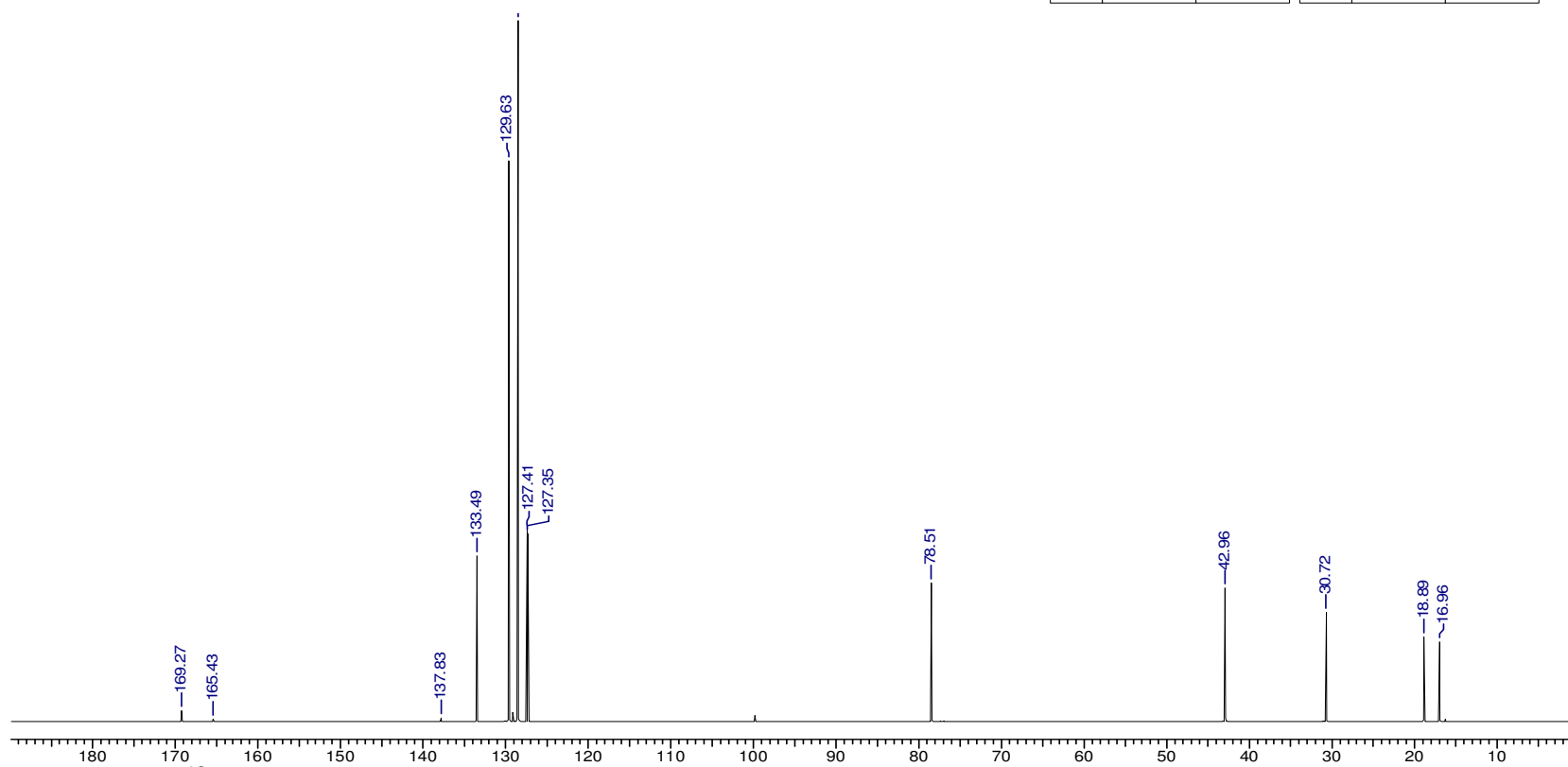


**E 7.1 – RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Composto 38**

**Acquisition Time (sec)** 1.7225  
**Frequency (MHz)** 75.46  
**Solvent** CDCl<sub>3</sub>  
**Comment** 14aptst23  
**Nucleus** <sup>13</sup>C  
**Sweep Width (Hz)** 18867.92  
**Number of Transients** 256  
**Original Points Count** 32500  
**Temperature (grad C)** 27.000  
**Points Count** 32768

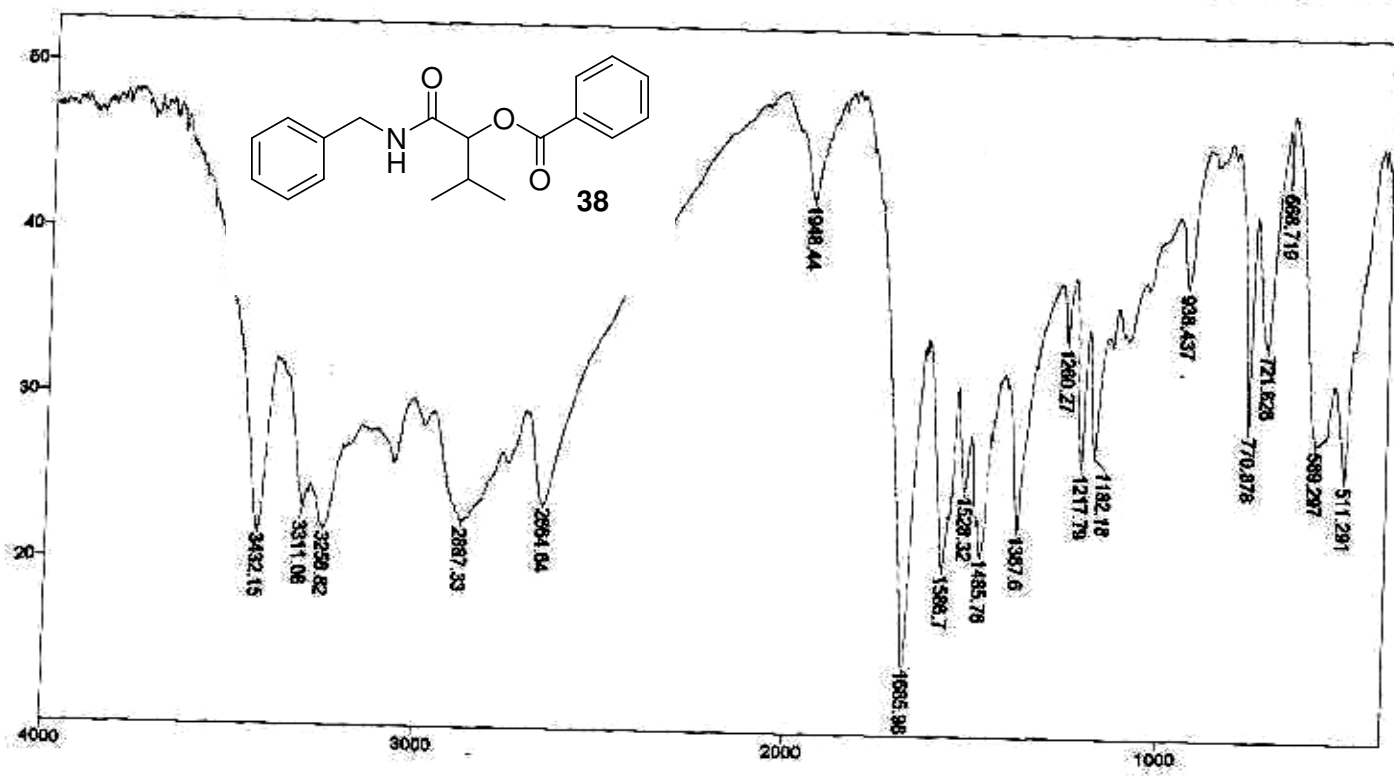


No.	(ppm)	Height	No.	(ppm)	Height
1	16.96	0.114	8	128.53	1.000
2	18.89	0.121	9	128.56	0.646
3	30.72	0.156	10	129.63	0.800
4	42.96	0.191	11	133.49	0.236
5	78.51	0.197	12	137.83	0.005
6	127.35	0.268	13	165.43	0.003
7	127.41	0.275	14	169.27	0.015



**E 7.2 - RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - Composto 38.**

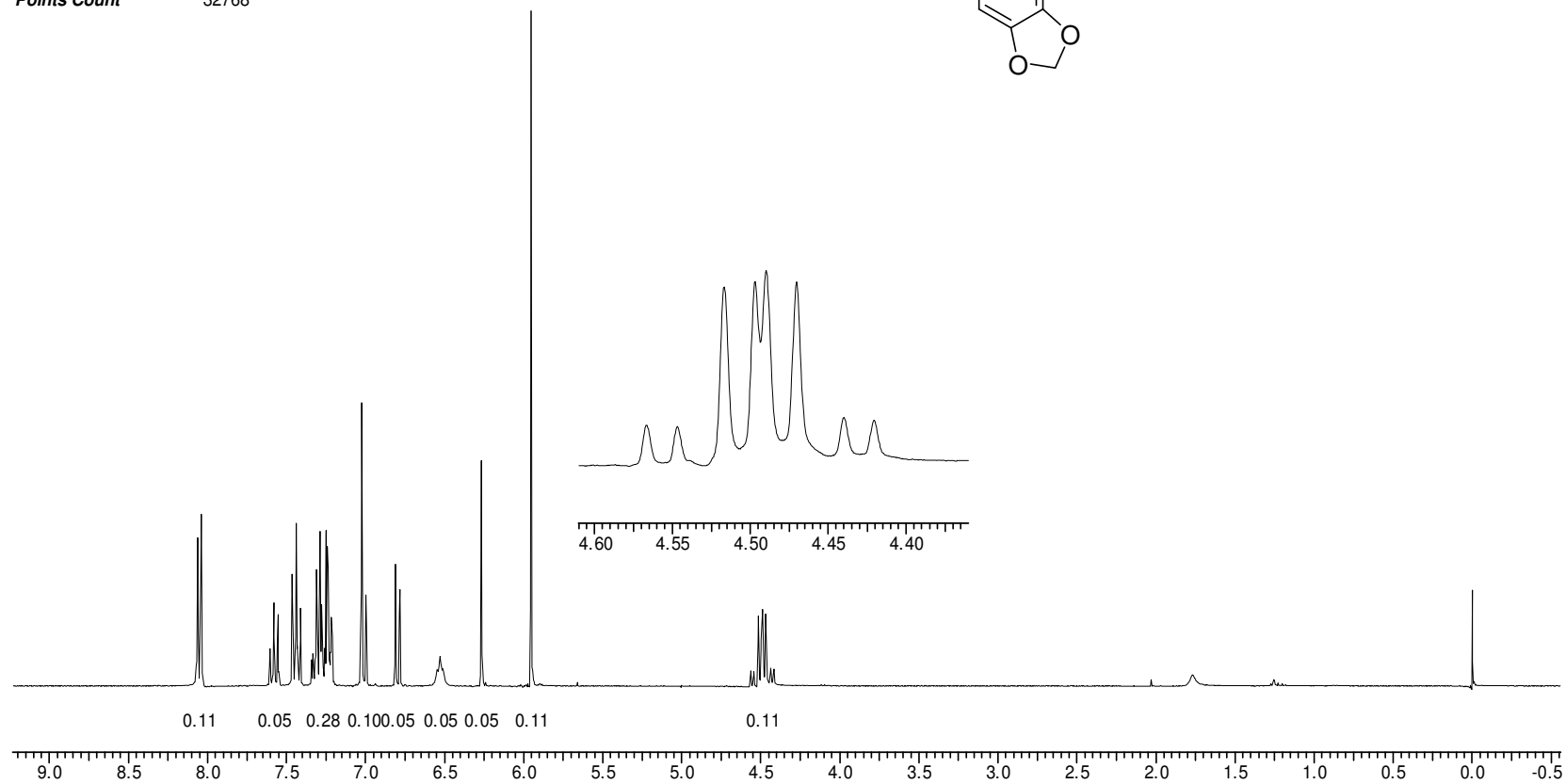
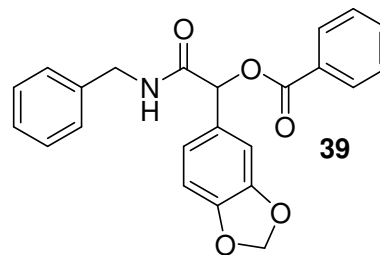
File # 1 : SAYURJ  
 Mode= 2 (Mid-IR)  
 Sample Description: KBr  
 Scans= 10 Slow  
 Res=4 cm-1  
 Apod= Cosine  
 Zero Filling= 1 x  
 10/03/06 09:56



Transmittance / Wavenumber (cm-1)

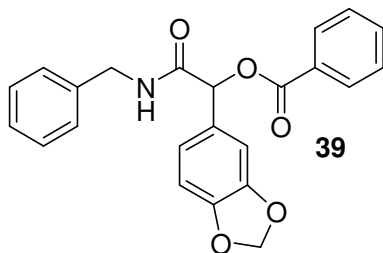
E 7.3 – IV (KBr) - Composto 38.

Acquisition Time (sec) 3.6440  
Frequency (MHz) 300.07  
Solvent CDCl3  
Sweep Width (Hz) 4997.50  
Nucleus 1H  
Number of Transients 8  
Temperature (grad C) 15.000  
Original Points Count 18211  
Points Count 32768

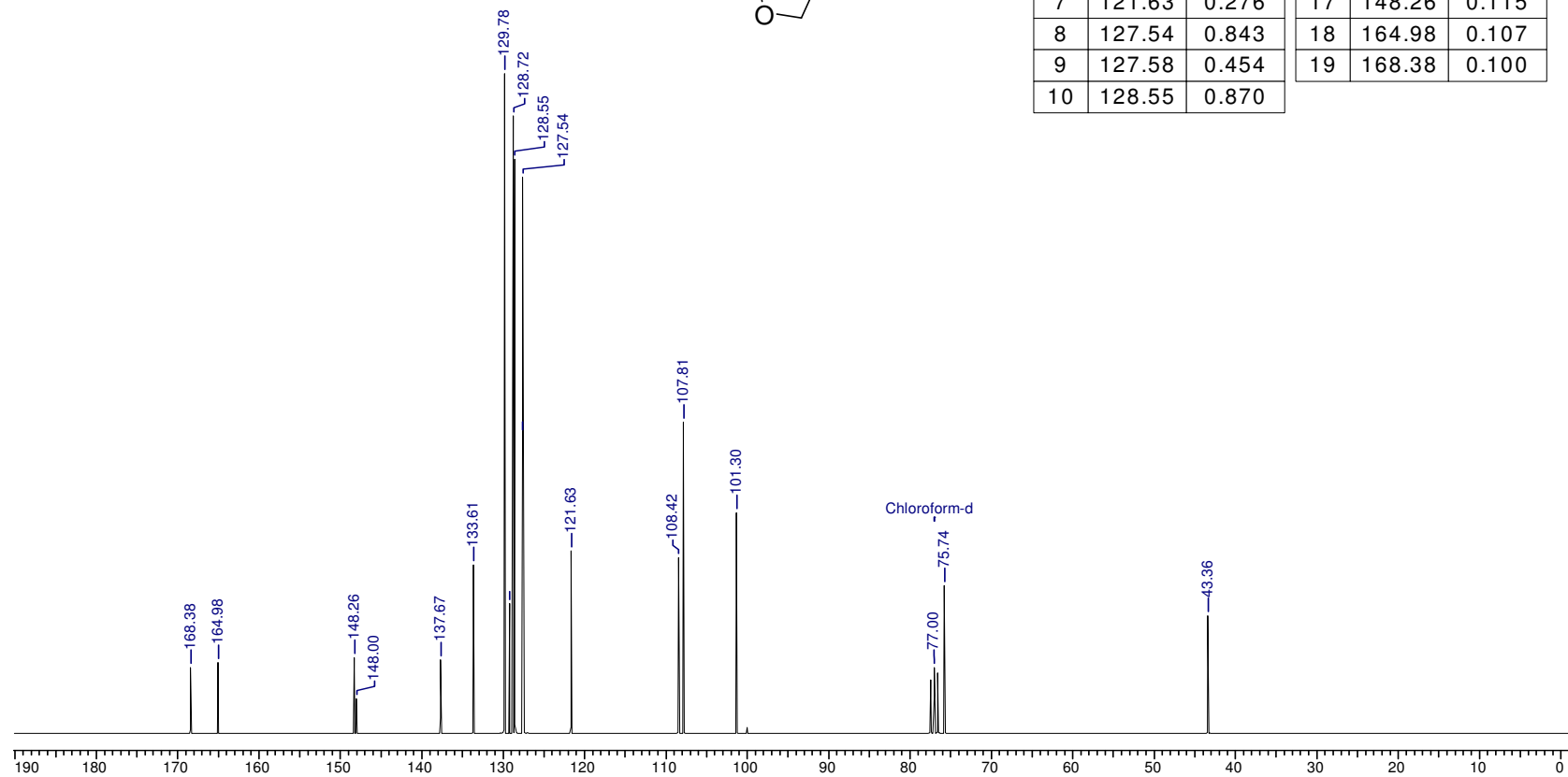


**E 8.1 - RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - Composto 39.**

**Acquisition Time (sec)** 1.7225  
**Frequency (MHz)** 75.46  
**Solvent** CDCl<sub>3</sub>  
**Comment** 24cst06  
**Nucleus** <sup>13</sup>C  
**Sweep Width (Hz)** 18867.92  
**Number of Transients** 2000  
**Original Points Count** 32500  
**Temperature (grad C)** 27.000  
**Points Count** 32768



No.	(ppm)	Height	No.	(ppm)	Height
1	43.36	0.178	11	128.72	0.936
2	75.74	0.224	12	129.18	0.197
3	77.00	0.100	13	129.78	1.000
4	101.30	0.335	14	133.61	0.255
5	107.81	0.472	15	137.67	0.112
6	108.42	0.266	16	148.00	0.052
7	121.63	0.276	17	148.26	0.115
8	127.54	0.843	18	164.98	0.107
9	127.58	0.454	19	168.38	0.100
10	128.55	0.870			



**E 8.2 - RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - Composto 39.**

File # 6 : R17

Mode= 2 (Mid-IR)

11/09/06 11:13

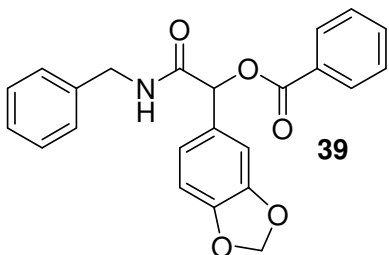
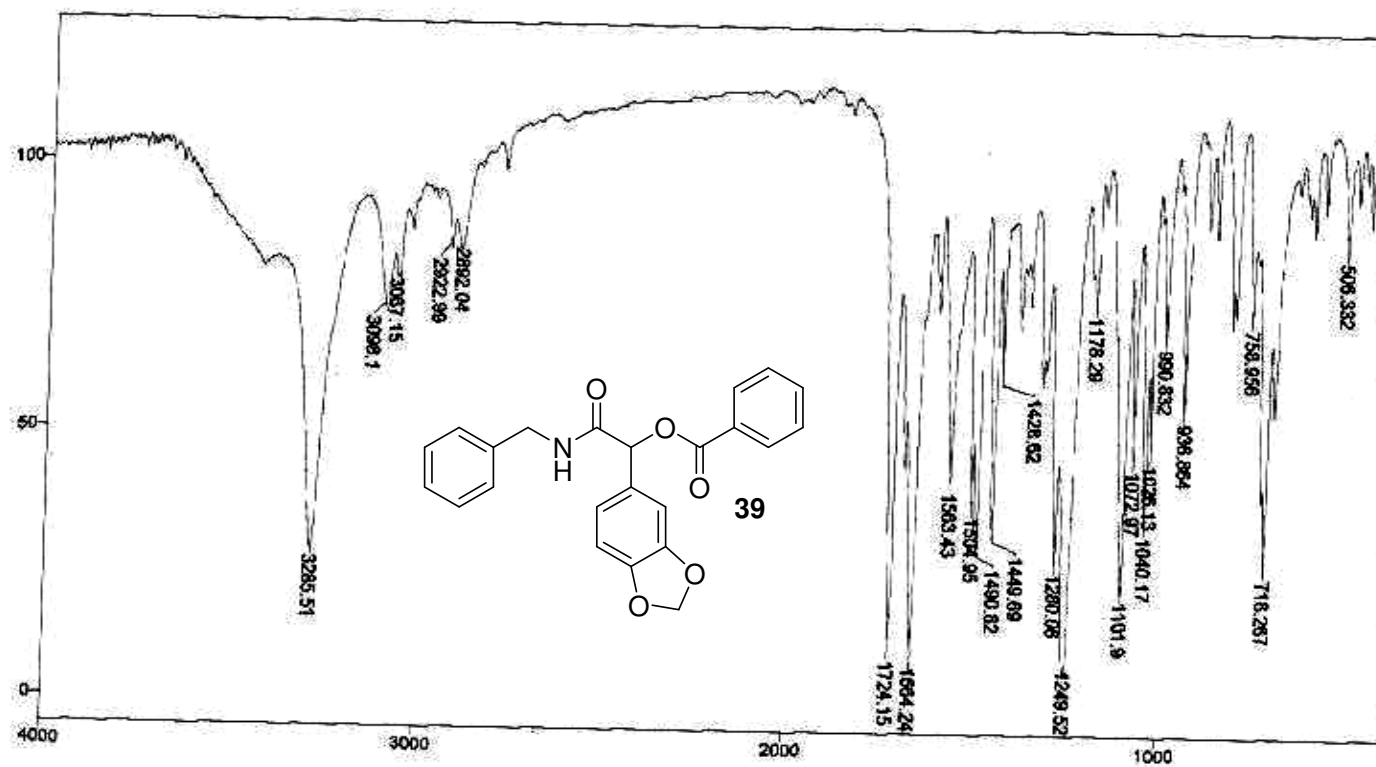
Sample Description: KBr

Scans= 10 Slow

Res=4 cm-1

Apod= Cosine

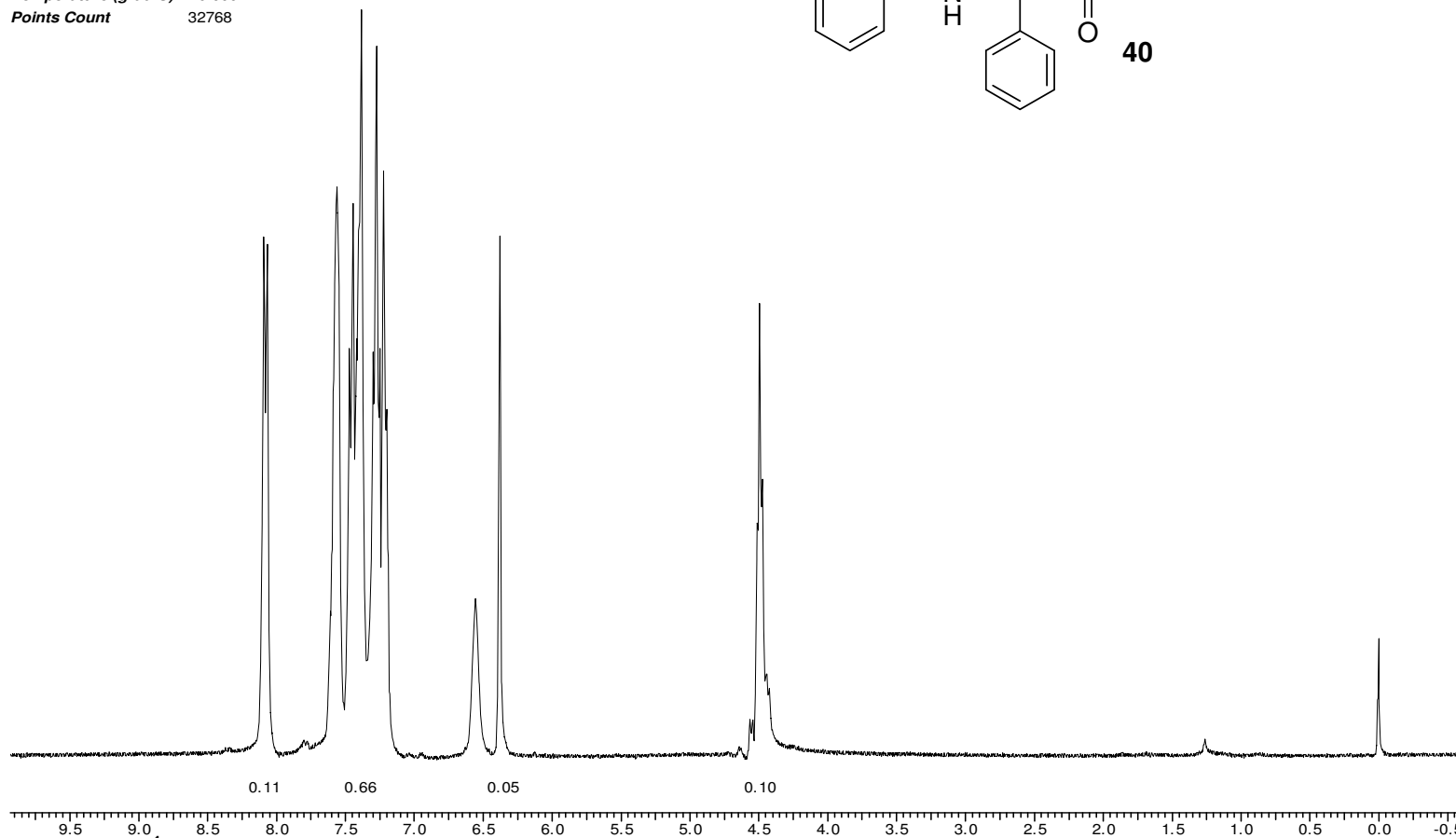
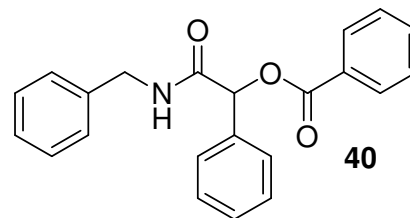
Zero Filling= 1 x



Transmittance / Wavenumber (cm-1)

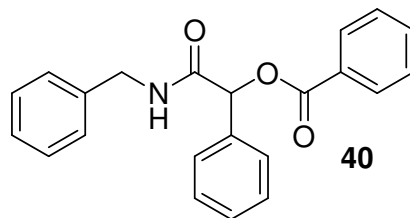
E 8.3 – IV (KBr) - Composto 39.

Acquisition Time (sec) 6.2700  
Frequency (MHz) 300.07  
Solvent CDCl<sub>3</sub>  
Nucleus 1H  
Sweep Width (Hz) 4000.00  
Number of Transients 8  
Original Points Count 25080  
Temperature (grad C) 29.000  
Points Count 32768

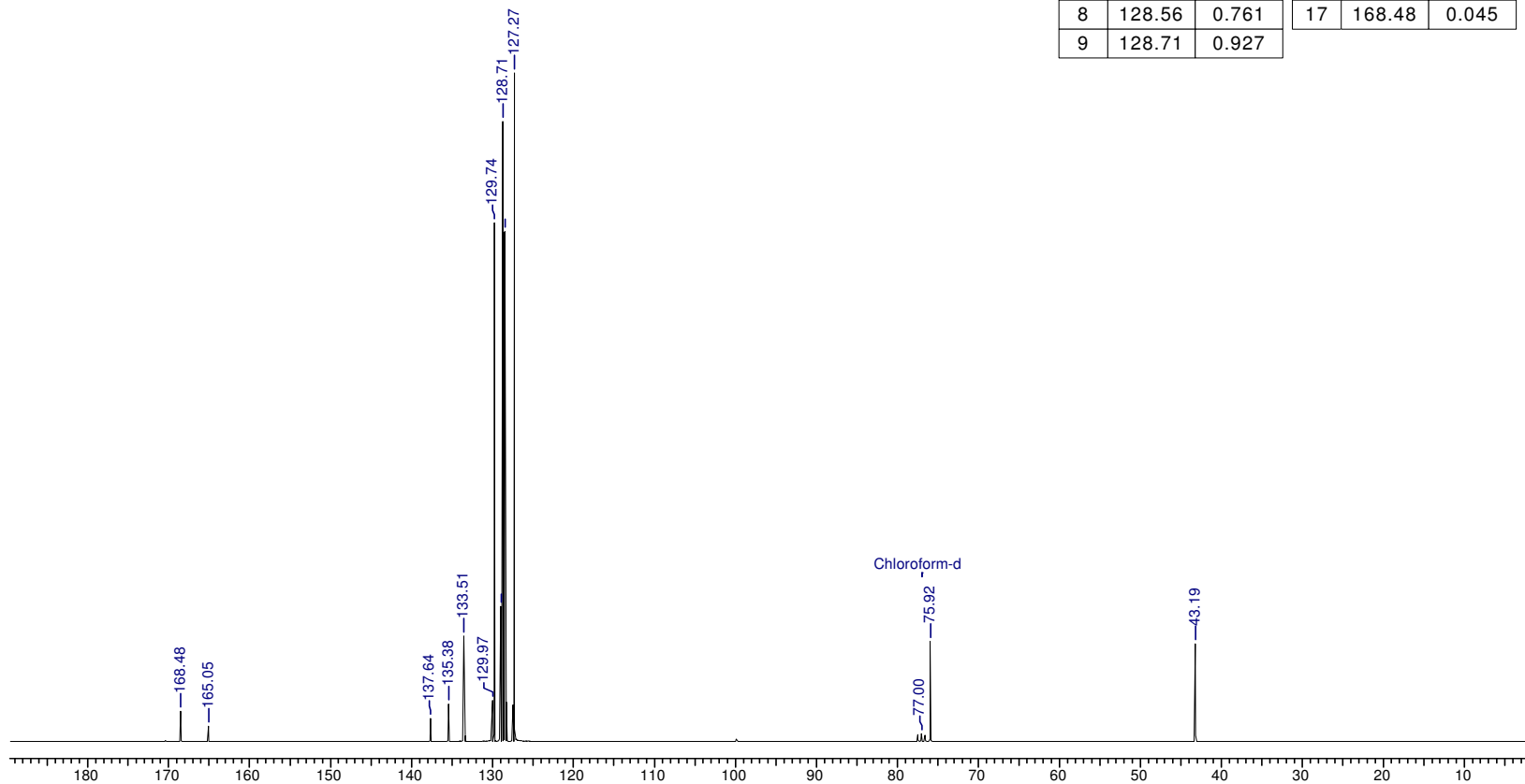


**E 9.1 - RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - Composto 40.**

**Acquisition Time (sec)** 1.7225  
**Frequency (MHz)** 75.46  
**Solvent** CDCl<sub>3</sub>  
**Comment** 22cmb39  
**Nucleus** <sup>13</sup>C  
**Sweep Width (Hz)** 18867.92  
**Number of Transients** 512  
**Original Points Count** 32500  
**Temperature (grad C)** 27.000  
**Points Count** 32768



No.	(ppm)	Height	No.	(ppm)	Height
1	43.19	0.146	10	128.94	0.202
2	75.92	0.150	11	129.74	0.776
3	77.00	0.012	12	129.97	0.062
4	127.27	1.000	13	133.51	0.158
5	127.38	0.914	14	135.38	0.056
6	127.39	0.395	15	137.64	0.035
7	128.46	0.763	16	165.05	0.023
8	128.56	0.761	17	168.48	0.045
9	128.71	0.927			



**E 9.2 - RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - Composto 40.**



File # 1 : SAYURI

Mode= 2 (Mid-IR)

08/08/04 10:38

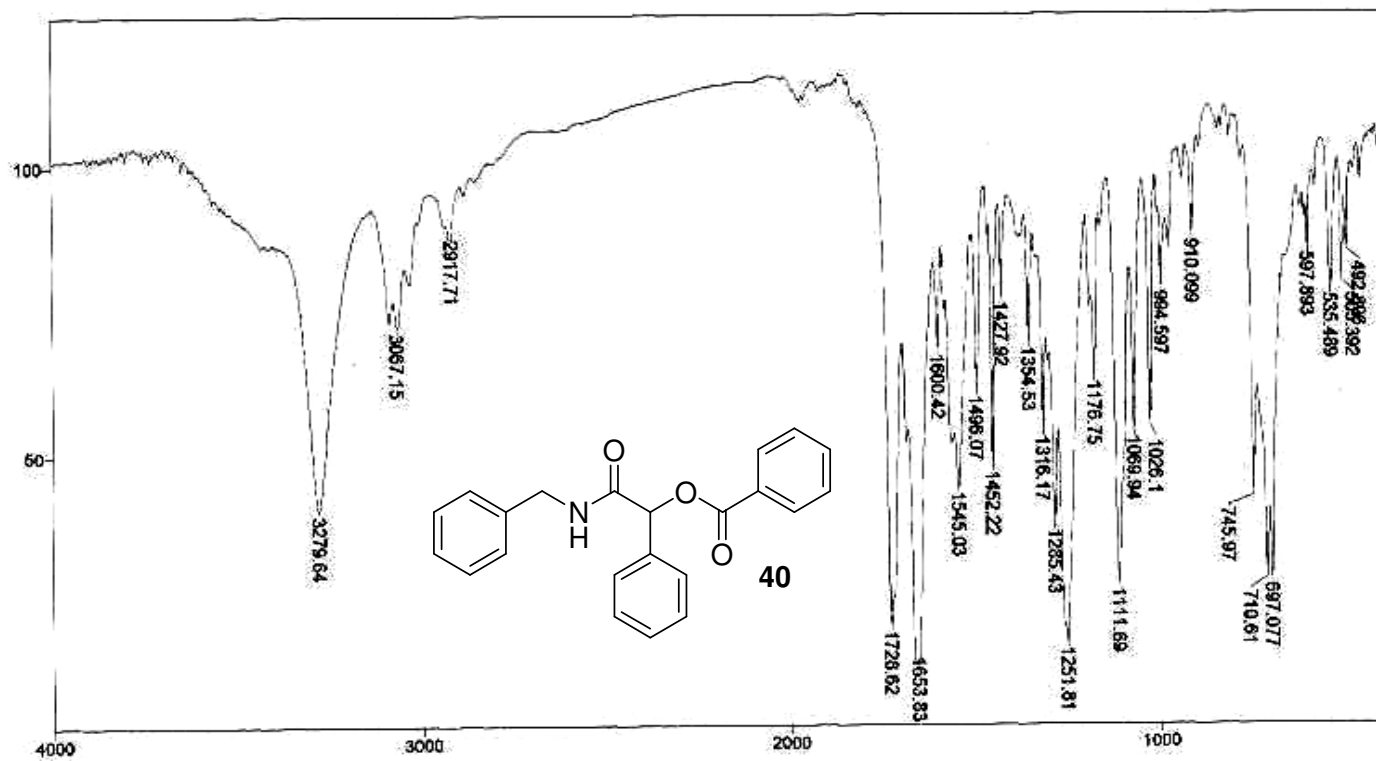
Sample Description: KBr R 18

Scans= 10 Slow

Res=4 cm-1

Apod= Cosine

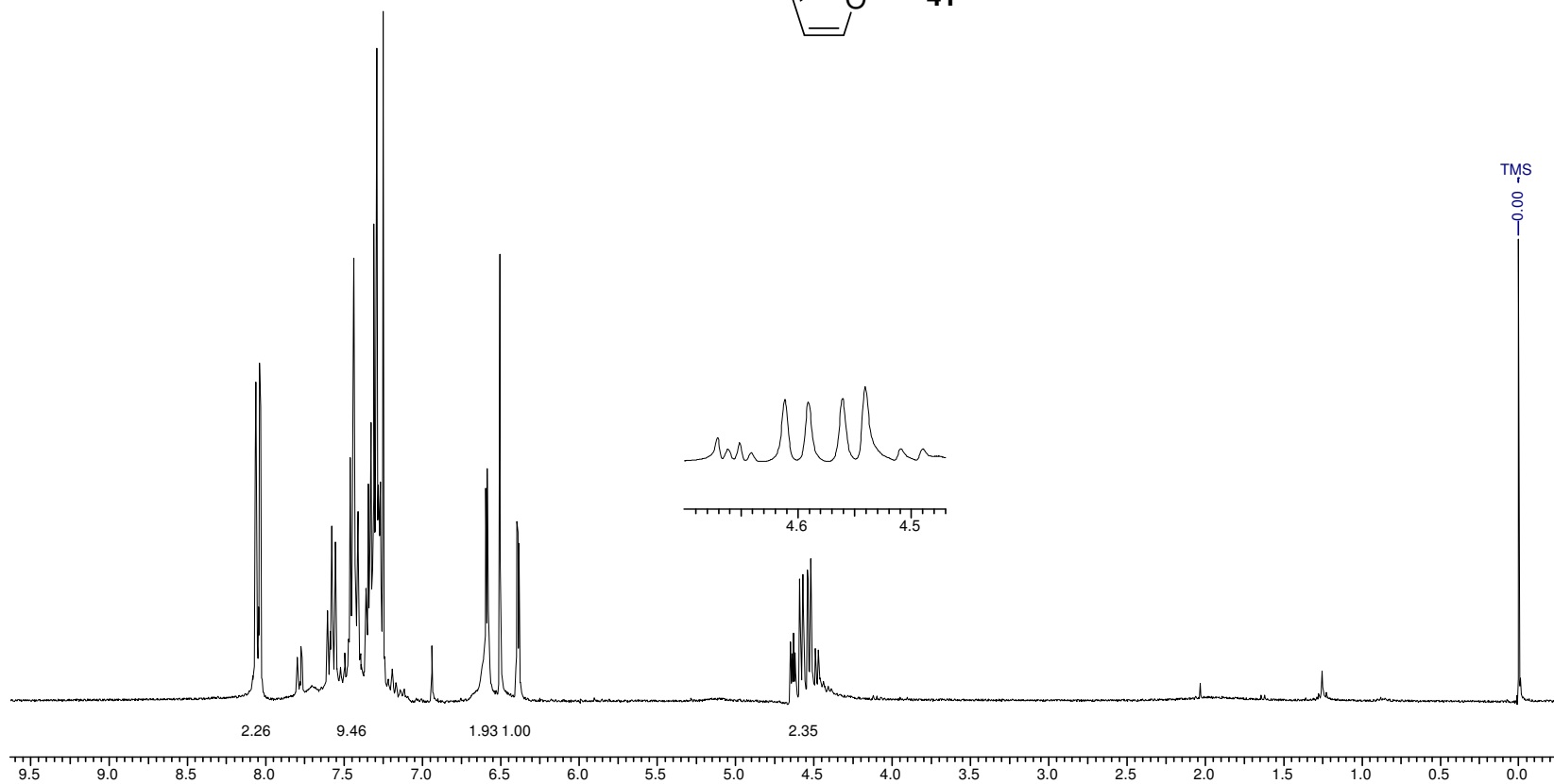
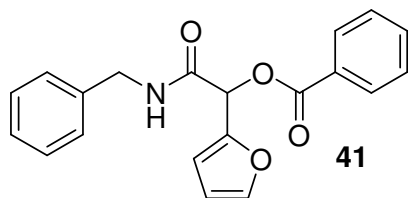
Zero Filling= 1 x



Transmittance / Wavenumber (cm-1)

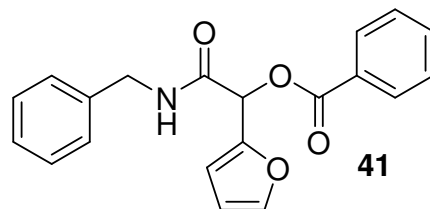
E 9.3 – IV (KBr) - Composto 40.

Acquisition Time (sec) 6.2700  
Frequency (MHz) 300.07  
Solvent CDCl3  
Comment 22hst7  
Nucleus 1H  
Sweep Width (Hz) 4000.00  
Number of Transients 8  
Original Points Count 25080  
Temperature (grad C) 29.000  
Points Count 32768

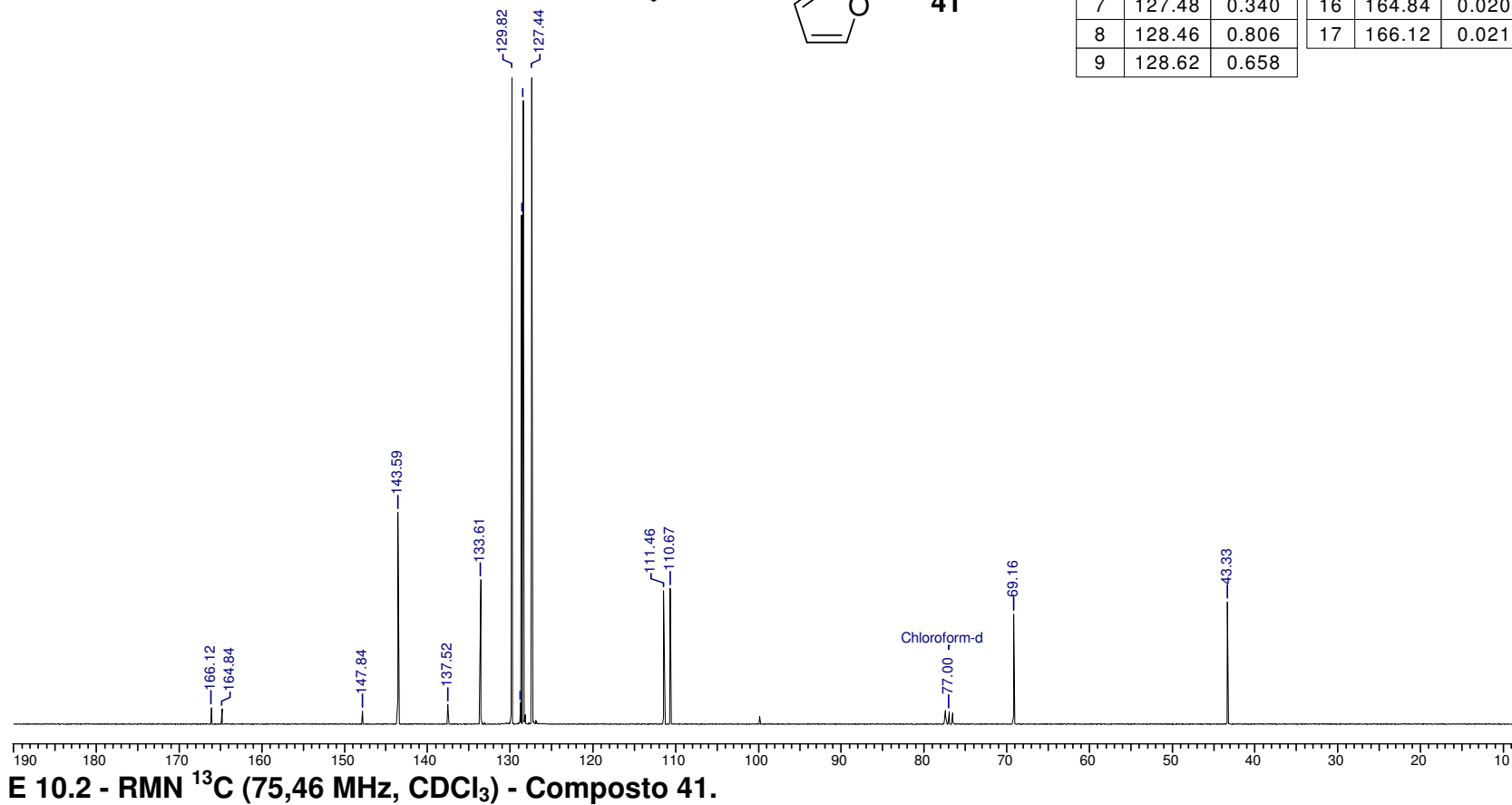


E 10.1 - RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - Composto 41.

**Acquisition Time (sec)** 1.7225  
**Number of Transients** 512  
**Temperature (grad C)** 27.000  
**Comment** 22cst7  
**Original Points Count** 32500  
**Points Count** 32768  
**Solvent** CDCl3  
**Frequency (MHz)** 75.46  
**Sweep Width (Hz)** 18867.92  
**Nucleus** 13C



No.	(ppm)	Height	No.	(ppm)	Height
1	43.33	0.158	10	128.77	0.027
2	69.16	0.142	11	129.82	0.864
3	77.00	0.016	12	133.61	0.186
4	110.67	0.175	13	137.52	0.025
5	111.46	0.173	14	143.59	0.274
6	127.44	1.000	15	147.84	0.017
7	127.48	0.340	16	164.84	0.020
8	128.46	0.806	17	166.12	0.021
9	128.62	0.658			



File # 5: R72

Mode= 2 (Mid-IR)

11/09/08 14:25

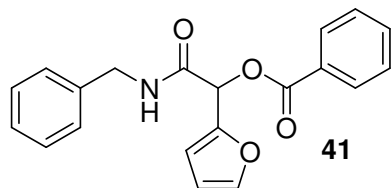
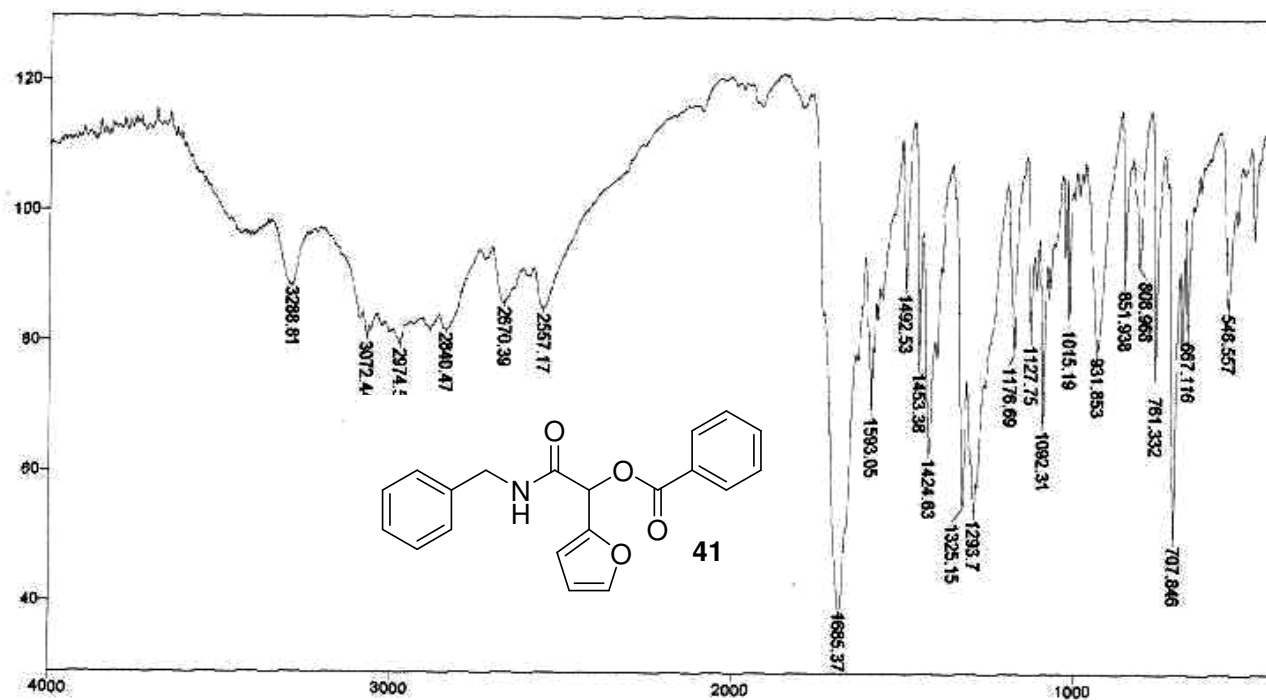
Sample Description: KBr

Scans= 10 Slow

Res=4 cm-1

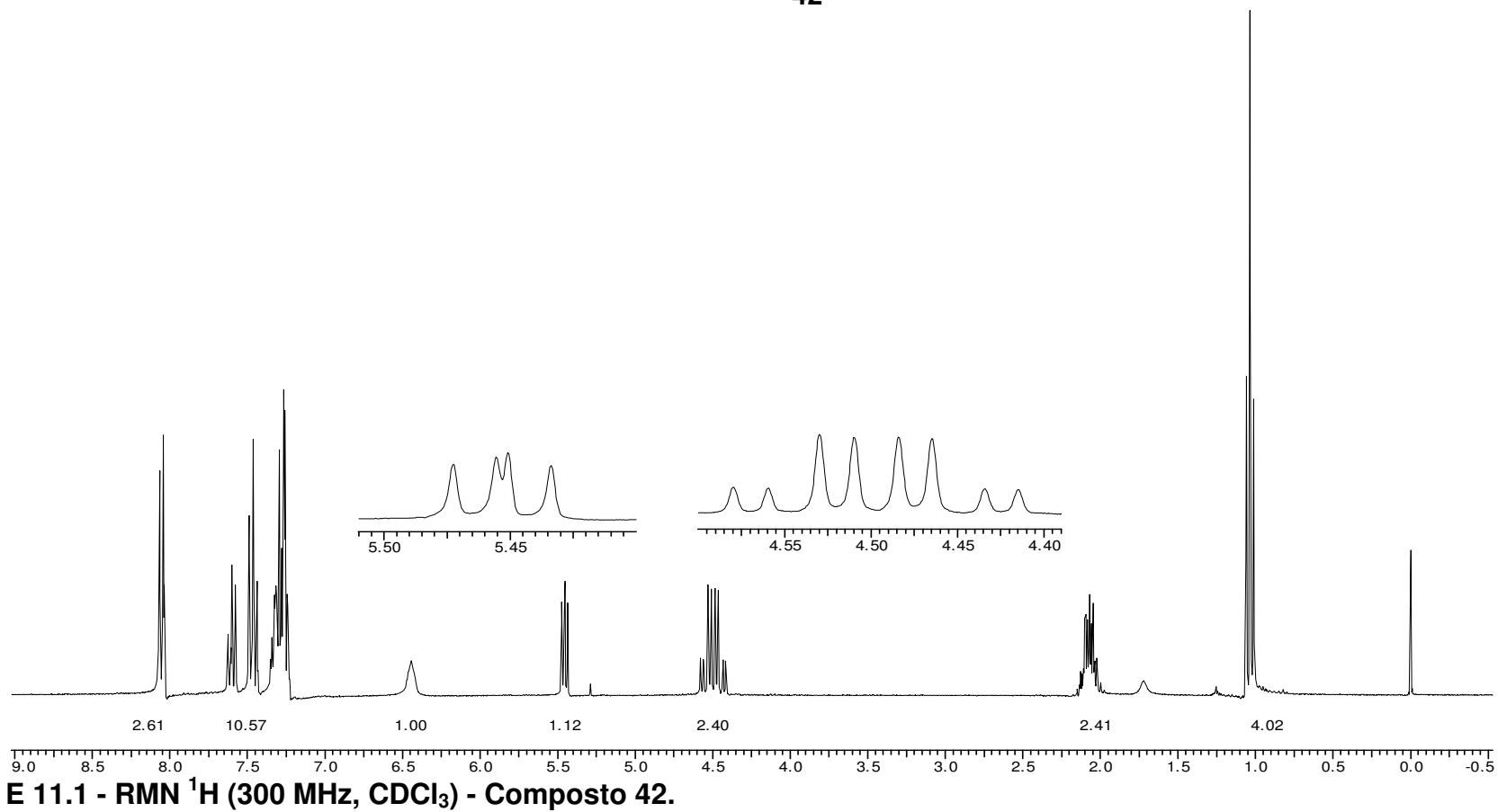
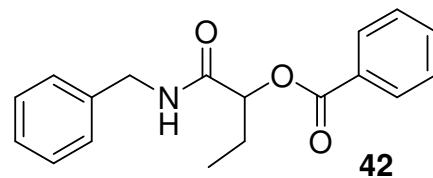
Apod= Cosine

Zero Filling= 1 x

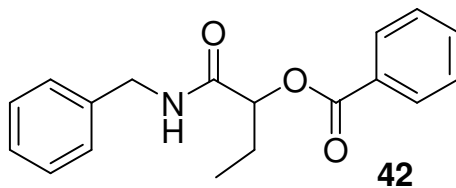


E 10.3 – IV (KBr) - Composto 41.

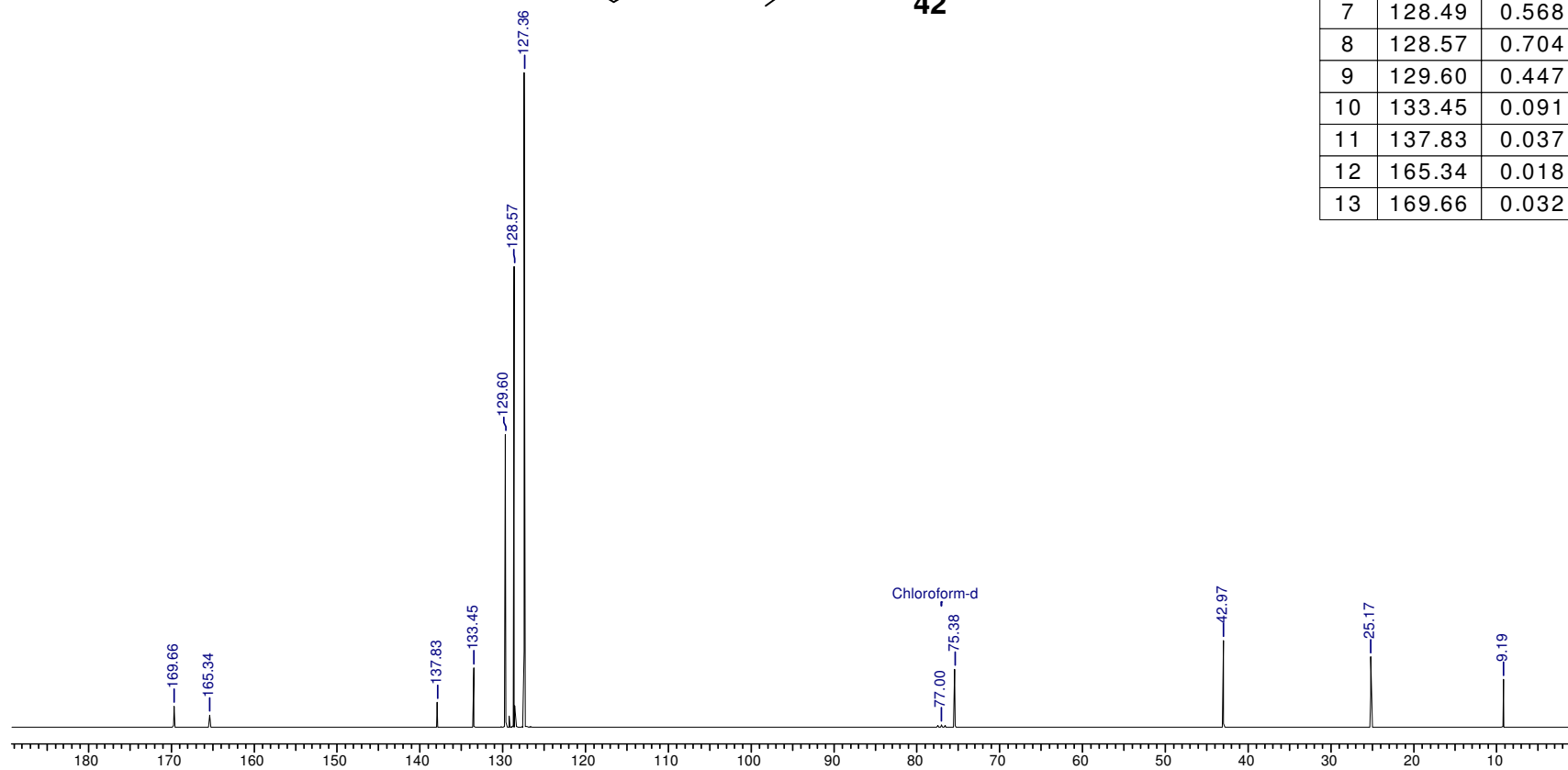
Acquisition Time (sec) 6.5000  
Frequency (MHz) 300.07  
Solvent CDCl<sub>3</sub>  
Nucleus <sup>1</sup>H  
Sweep Width (Hz) 5000.00  
Number of Transients 8  
Original Points Count 32500  
Temperature (grad C) 29.000  
Points Count 32768



**Acquisition Time (sec)** 1.7225  
**Frequency (MHz)** 75.46  
**Solvent** CDCl<sub>3</sub>  
**Comment** 41aptst12  
**Nucleus** <sup>13</sup>C  
**Sweep Width (Hz)** 18867.92  
**Number of Transients** 512  
**Original Points Count** 32500  
**Temperature (grad C)** 27.000  
**Points Count** 32768



No.	(ppm)	Height
1	9.19	0.073
2	25.17	0.107
3	42.97	0.132
4	75.38	0.089
5	77.00	0.003
6	127.36	1.000
7	128.49	0.568
8	128.57	0.704
9	129.60	0.447
10	133.45	0.091
11	137.83	0.037
12	165.34	0.018
13	169.66	0.032



**E 11.2 - RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - Composto 42.**

File # 6 : R26

Mode= 2 (Mid-IR)

11/09/06 11:08

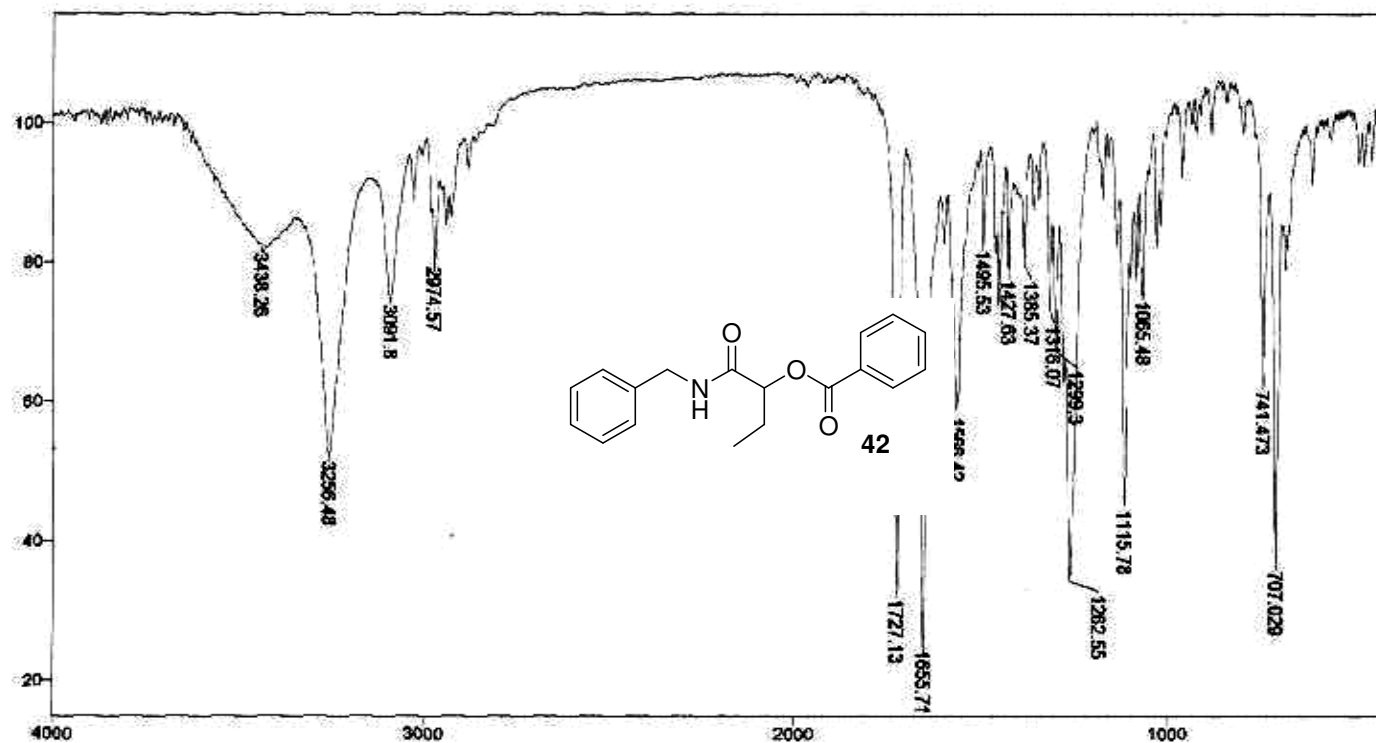
Sample Description: KBr

Scans= 10 Slow

Res=4 cm-1

Apod= Cosine

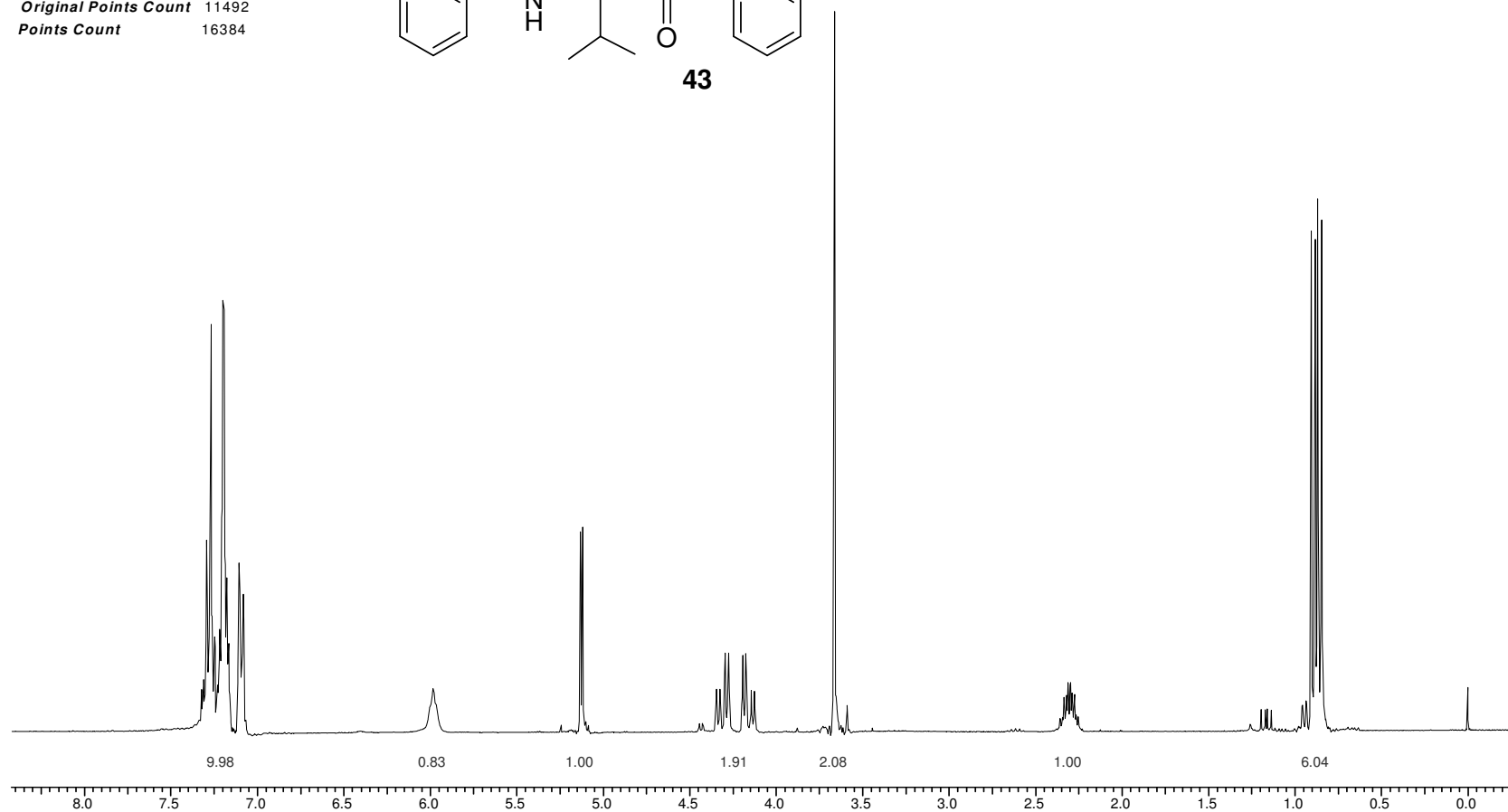
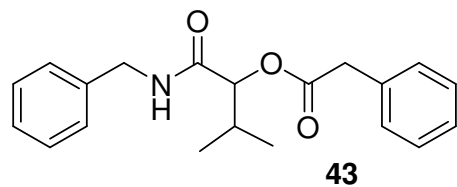
Zero Filling= 1 x



Transmittance / Wavenumber (cm<sup>-1</sup>)

E 11.3 – IV (KBr) - Composto 42.

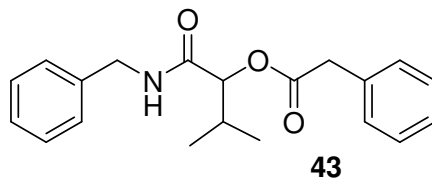
Acquisition Time (sec) 3.6487  
Frequency (MHz) 300.07  
Solvent CDCl<sub>3</sub>  
Sweep Width (Hz) 3149.61  
Comment 41hst114  
Nucleus 1H  
Number of Transients 8  
Temperature (grad C) 29.000  
Original Points Count 11492  
Points Count 16384



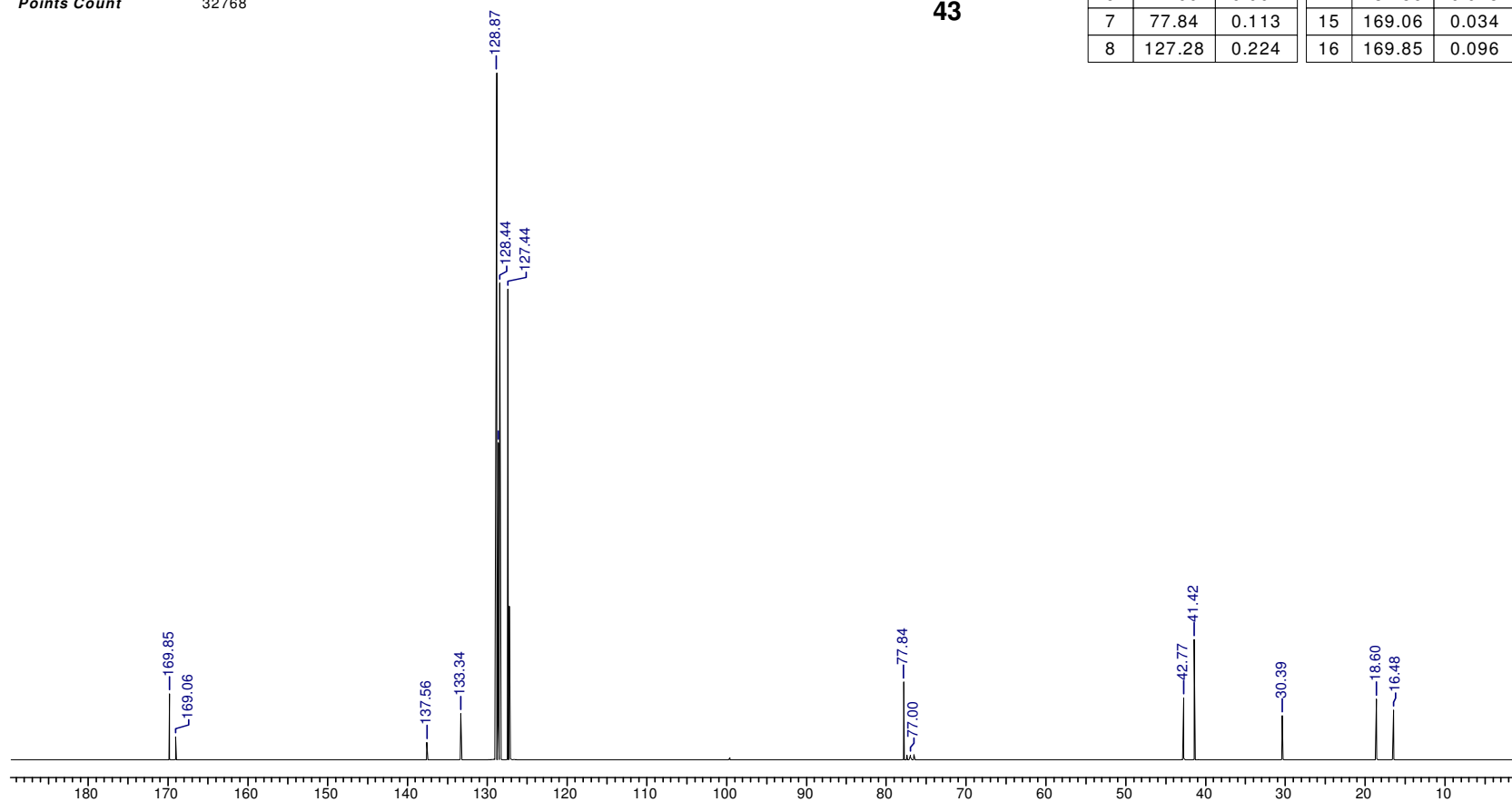
E 12.1 - RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - Composto 43.



**Acquisition Time (sec)** 1.7225  
**Frequency (MHz)** 75.46  
**Solvent** CDCl<sub>3</sub>  
**Comment** 41cst114  
**Nucleus** <sup>13</sup>C  
**Sweep Width (Hz)** 18867.92  
**Number of Transients** 512  
**Original Points Count** 32500  
**Temperature (grad C)** 27.000  
**Points Count** 32768



No.	(ppm)	Height	No.	(ppm)	Height
1	16.48	0.073	9	127.44	0.685
2	18.60	0.089	10	128.44	0.694
3	30.39	0.064	11	128.64	0.462
4	41.42	0.175	12	128.87	1.000
5	42.77	0.091	13	133.34	0.067
6	77.00	0.007	14	137.56	0.025
7	77.84	0.113	15	169.06	0.034
8	127.28	0.224	16	169.85	0.096



**E 12.2 - RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - Composto 43.**

File # 0 : R84

Mode= 2 (Mid-IR)

11/09/08 11:03

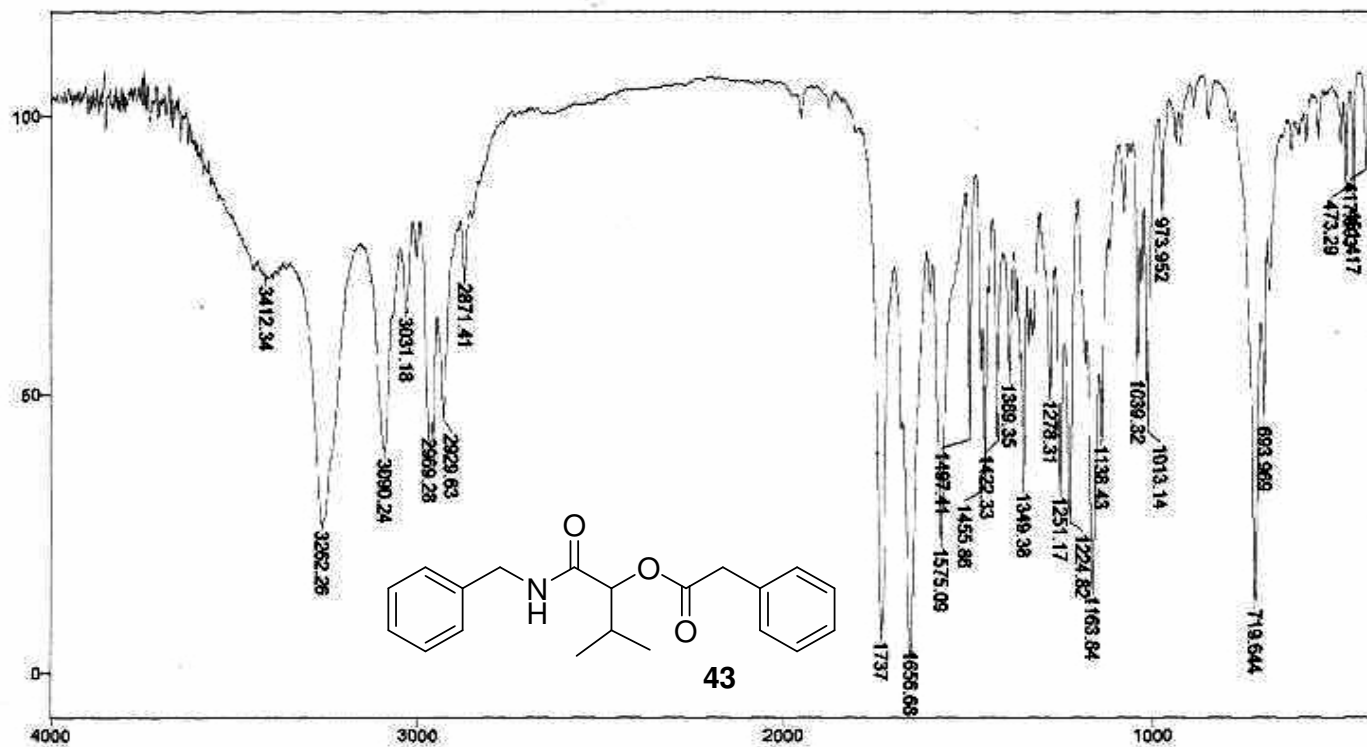
Sample Description: KBr

Scans= 10 Slow

Res=4 cm-1

Apod= Cosine

Zero Filling= 1 x

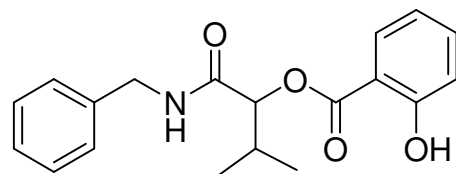


E 12.3 – IV (KBr) - Composto 43.

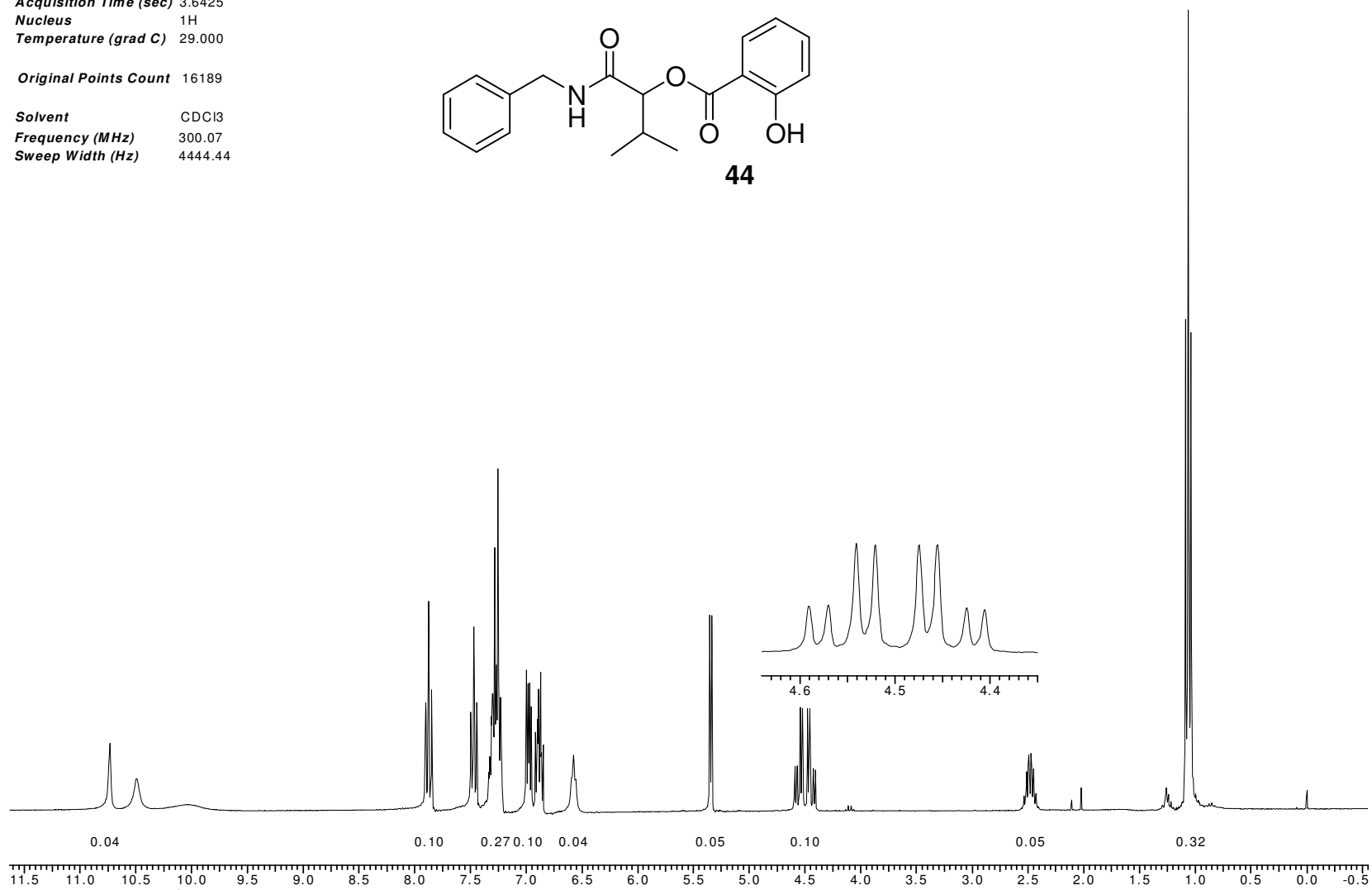
Acquisition Time (sec) 3.6425  
Nucleus 1H  
Temperature (grad C) 29.000

Original Points Count 16189

Solvent CDCl3  
Frequency (MHz) 300.07  
Sweep Width (Hz) 4444.44

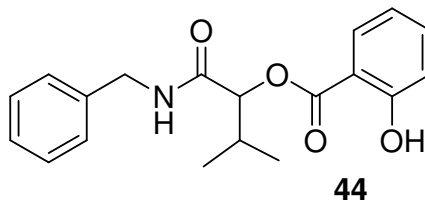


44

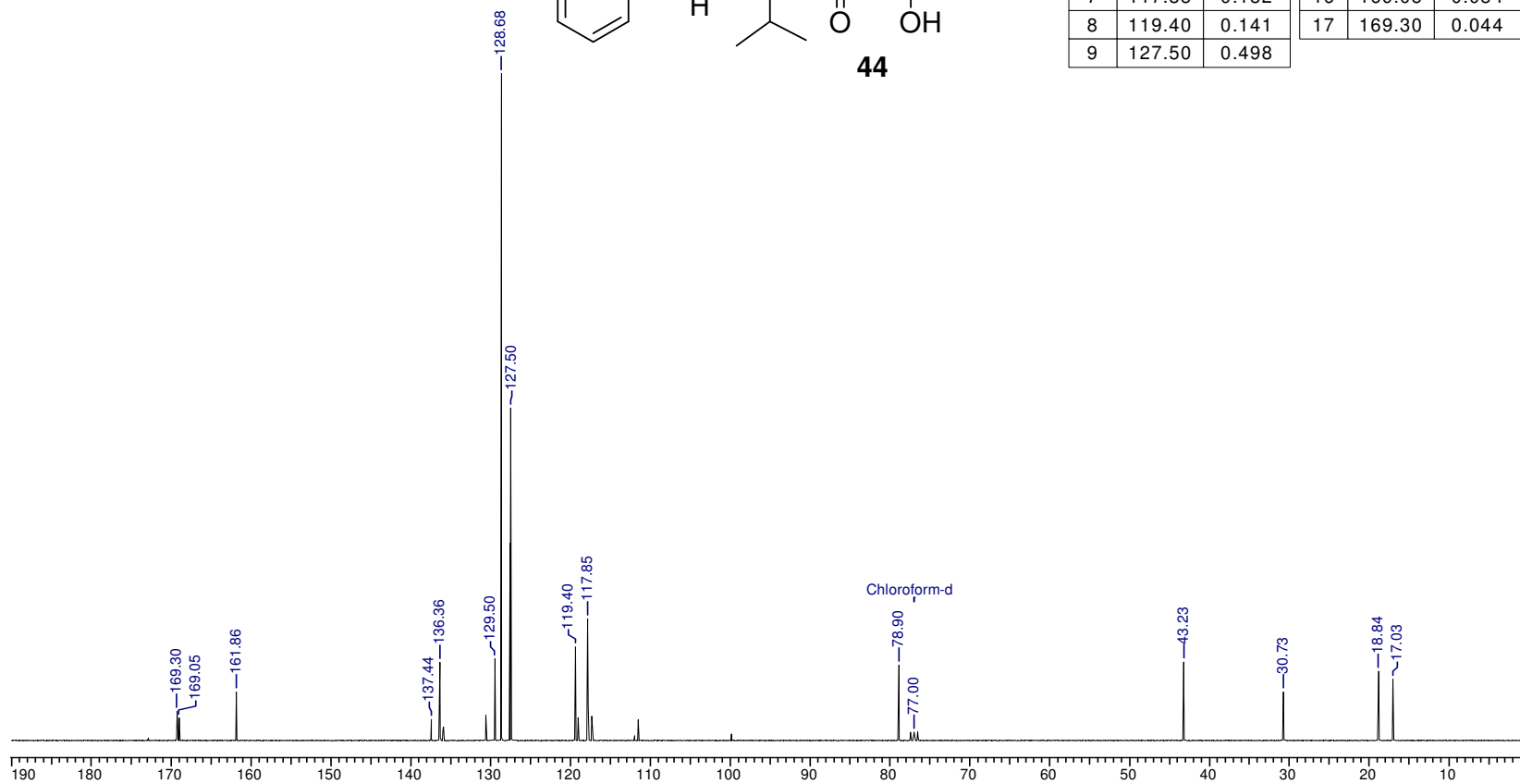


E 13.1 - RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - Composto 44.

**Acquisition Time (sec)** 1.7225  
**Frequency (MHz)** 75.46  
**Solvent** CDCl<sub>3</sub>  
**Comment** 25cst10  
**Nucleus** <sup>13</sup>C  
**Sweep Width (Hz)** 18867.92  
**Number of Transients** 512  
**Original Points Count** 32500  
**Temperature (grad C)** 27.000  
**Points Count** 32768



No.	(ppm)	Height	No.	(ppm)	Height
1	17.03	0.092	10	127.58	0.296
2	18.84	0.103	11	128.68	1.000
3	30.73	0.073	12	129.50	0.123
4	43.23	0.118	13	136.36	0.117
5	77.00	0.013	14	137.44	0.032
6	78.90	0.113	15	161.86	0.073
7	117.85	0.182	16	169.05	0.034
8	119.40	0.141	17	169.30	0.044
9	127.50	0.498			



**E 13.2 - RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - Composto 44.**

File # 5 : R24

Mode= 2 (Mid-IR)

11/06/08 14:30

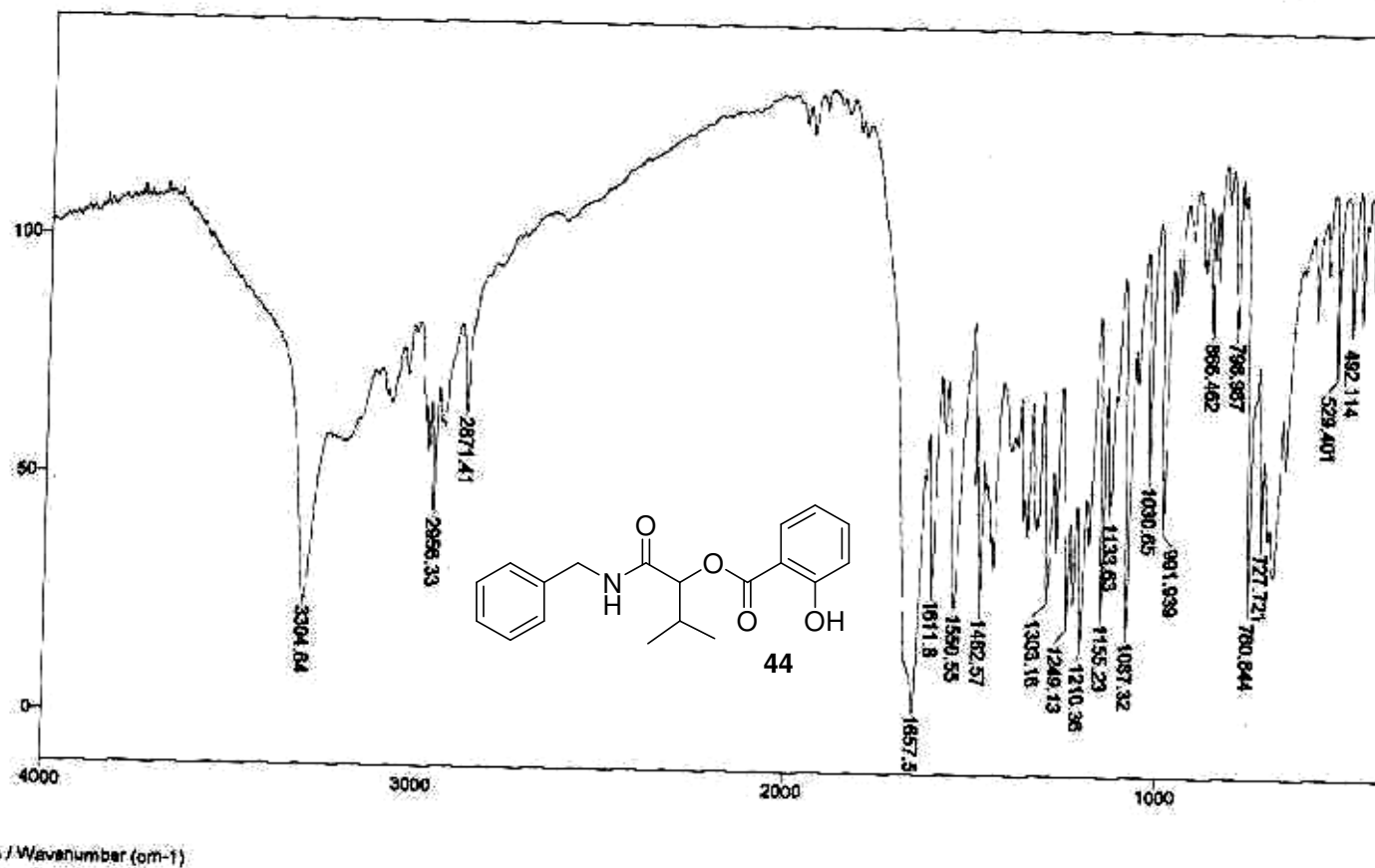
Sample Description: KBr

Scans= 10 Slow

Res=4 cm-1

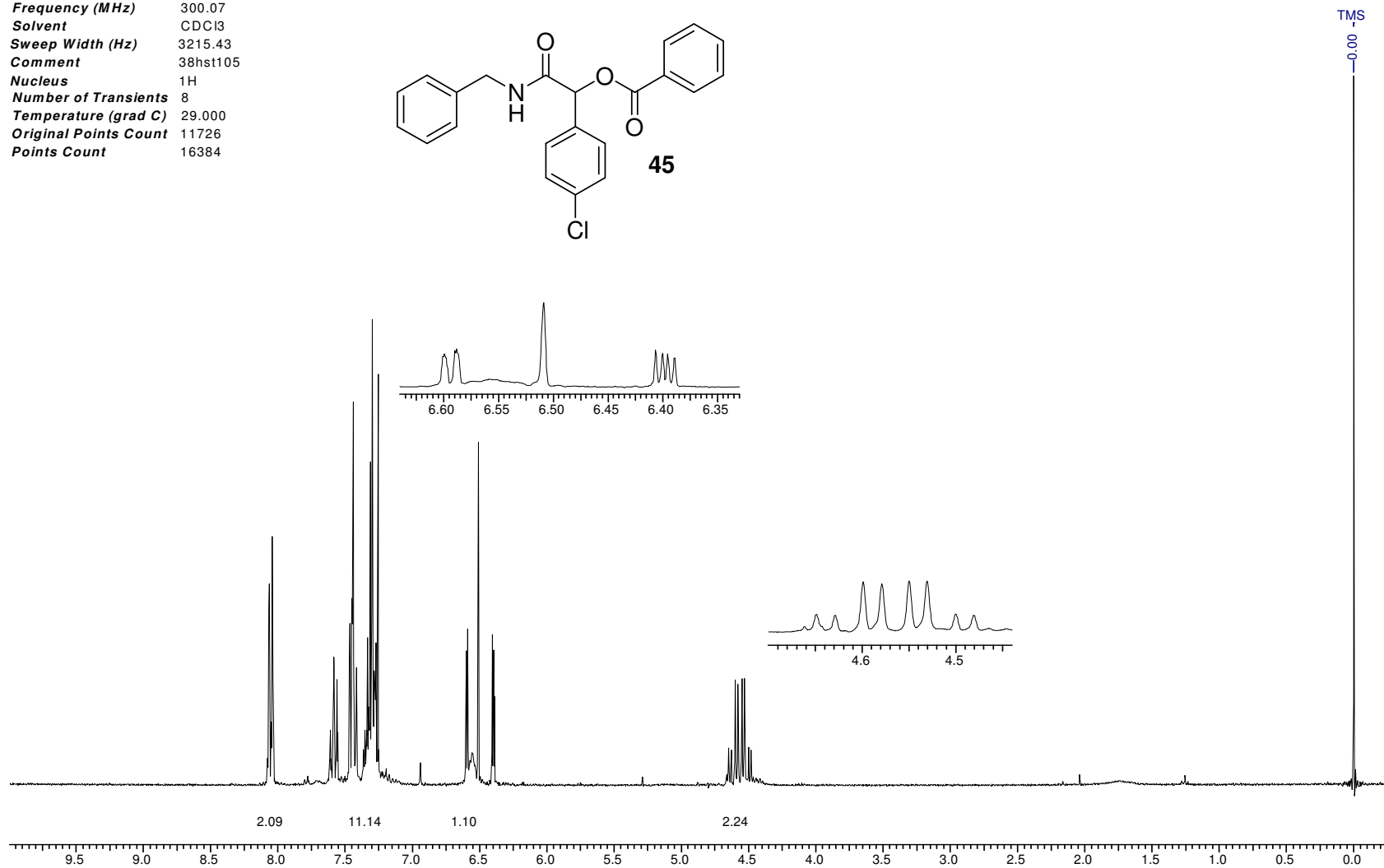
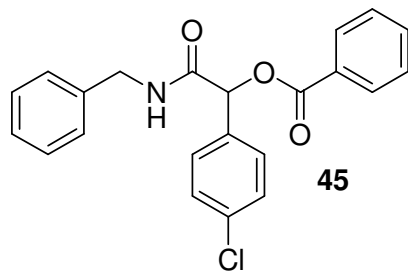
Apod= Cosine

Zero Filling= 1 x



E 12.3 – IV (KBr) - Composto 43.

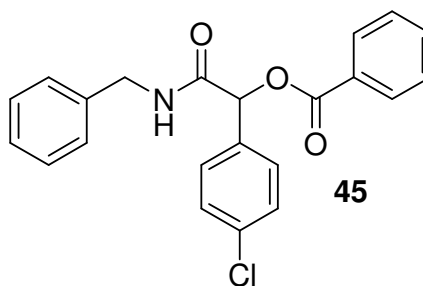
Acquisition Time (sec) 3.6468  
Frequency (MHz) 300.07  
Solvent CDCl<sub>3</sub>  
Sweep Width (Hz) 3215.43  
Comment 38hst105  
Nucleus 1H  
Number of Transients 8  
Temperature (grad C) 29.000  
Original Points Count 11726  
Points Count 16384



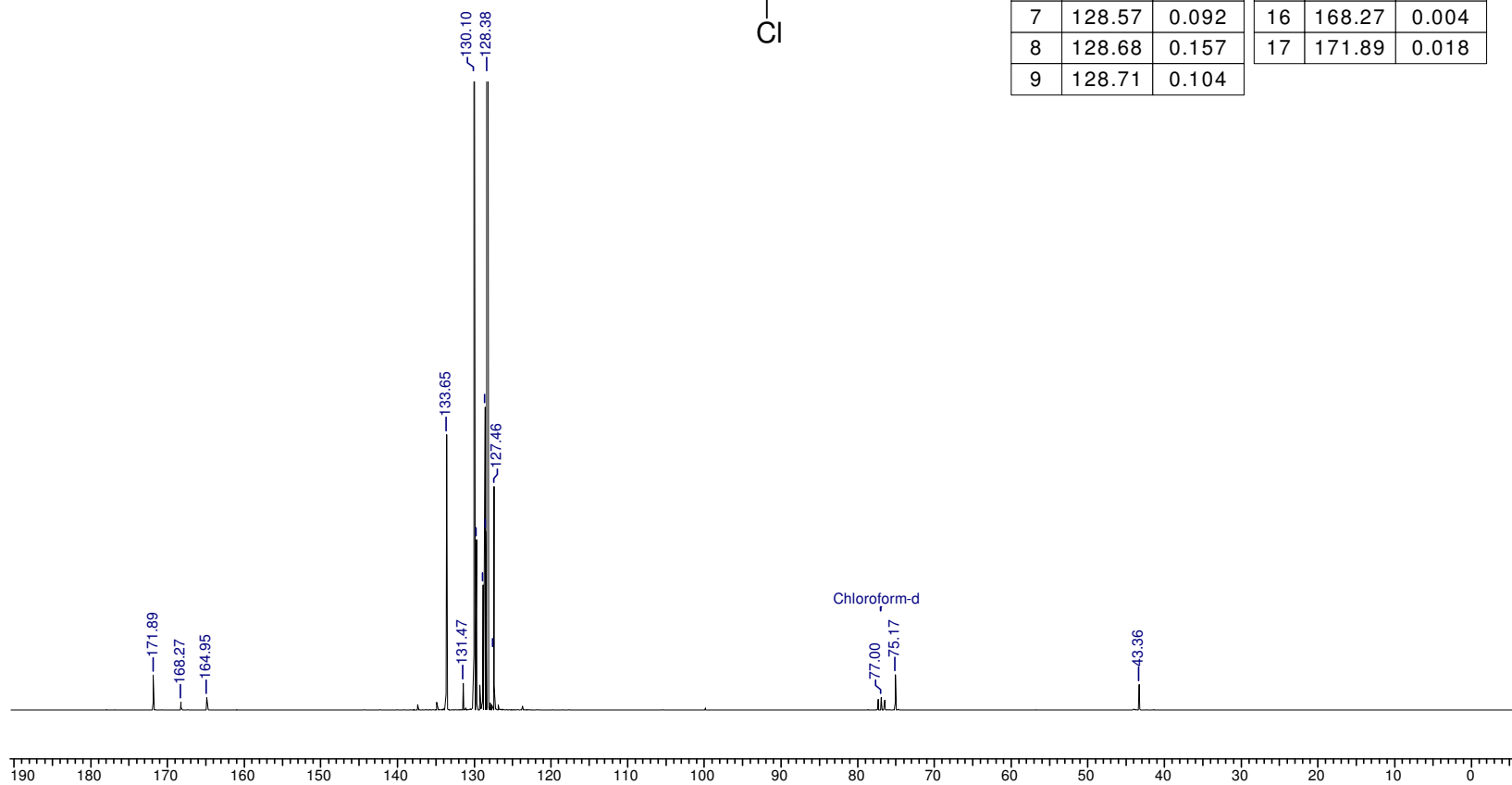
E 14.1 - RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - Composto 45.

**Acquisition Time (sec)** 1.7225  
**Frequency (MHz)** 75.46  
**Solvent** CDCl<sub>3</sub>  
**Comment** 41aptst11  
**Nucleus** <sup>13</sup>C  
**Sweep Width (Hz)** 18867.92

**Original Points Count** 32500  
**Temperature (grad C)** 27.000  
**Points Count** 32768



No.	(ppm)	Height	No.	(ppm)	Height
1	43.36	0.013	10	128.93	0.065
2	75.17	0.018	11	129.76	0.088
3	77.00	0.007	12	130.10	0.571
4	127.46	0.116	13	131.47	0.014
5	127.57	0.031	14	133.65	0.142
6	128.38	1.000	15	164.95	0.007
7	128.57	0.092	16	168.27	0.004
8	128.68	0.157	17	171.89	0.018
9	128.71	0.104			



**E 14.2 - RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - Composto 45.**

File # 2 : R27

Mode= 2 (Mid-IR)

11/09/06 10:47

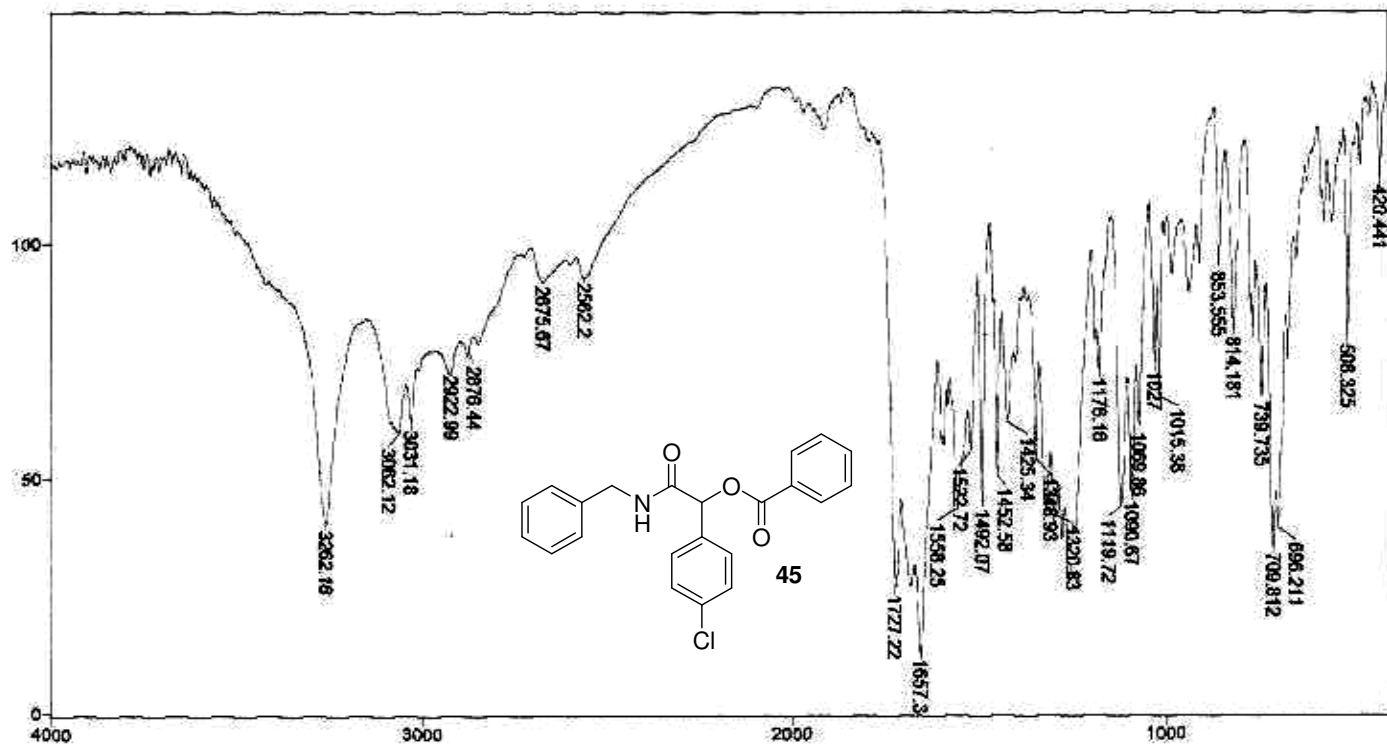
Sample Description: KBr

Scans= 10 Slow

Res=4 cm-1

Apod= Cosine

Zero Filling= 1 x

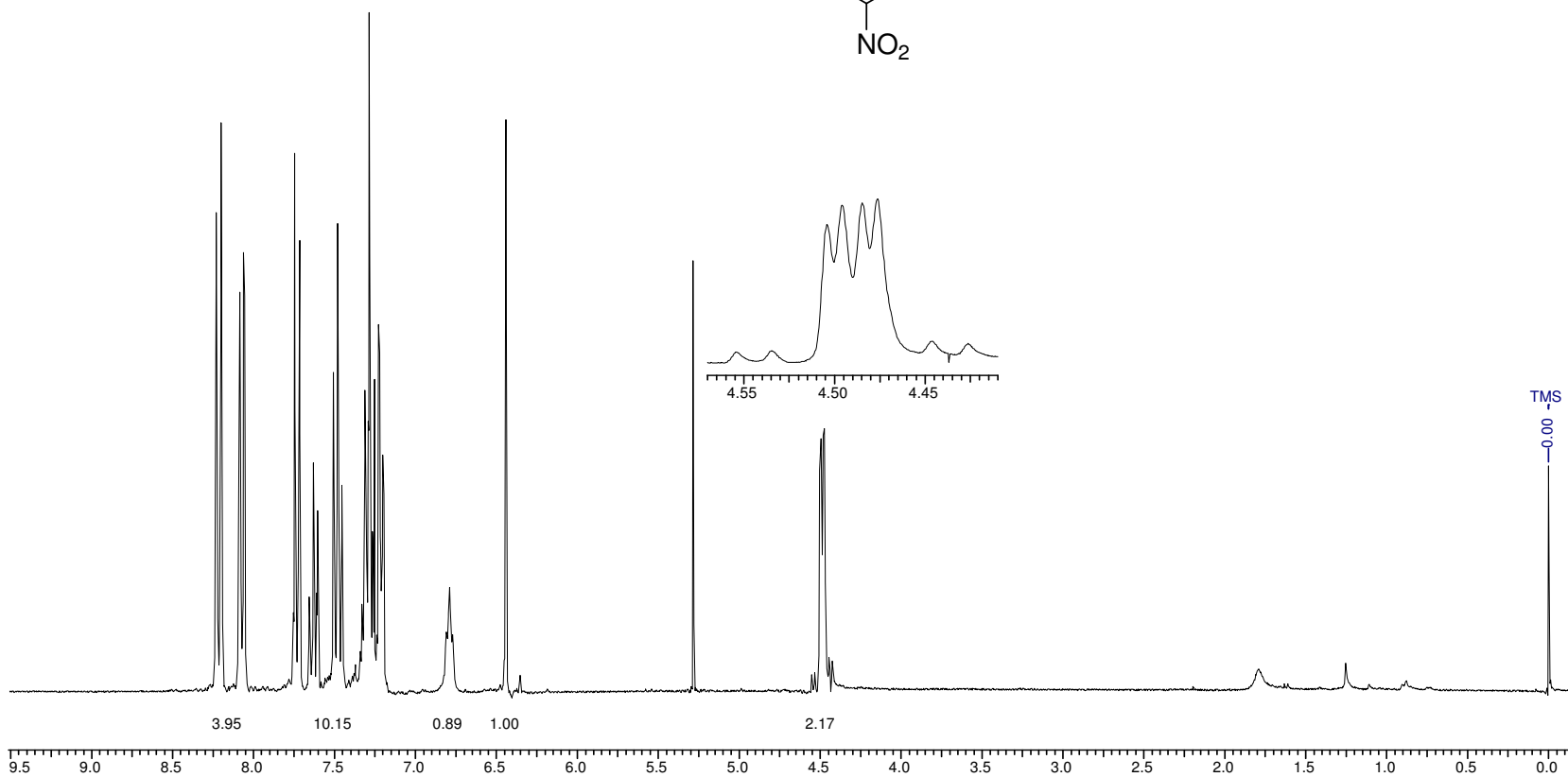
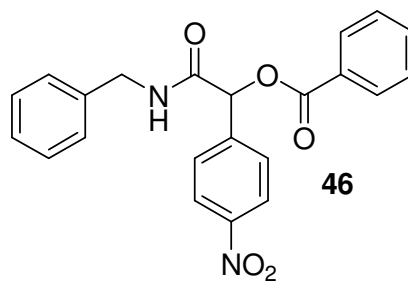


Transmittance / Wavenumber (cm<sup>-1</sup>)

E 14.3 – IV (KBr) - Composto 45.

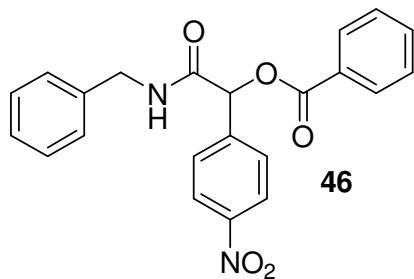


Acquisition Time (sec) 9.6655  
Nucleus 1H  
Temperature (grad C) 29.000  
Comment 41hst116  
Number of Transients 16  
Original Points Count 32500  
Points Count 32768  
Solvent CDCl3  
Frequency (MHz) 300.07  
Sweep Width (Hz) 3362.47

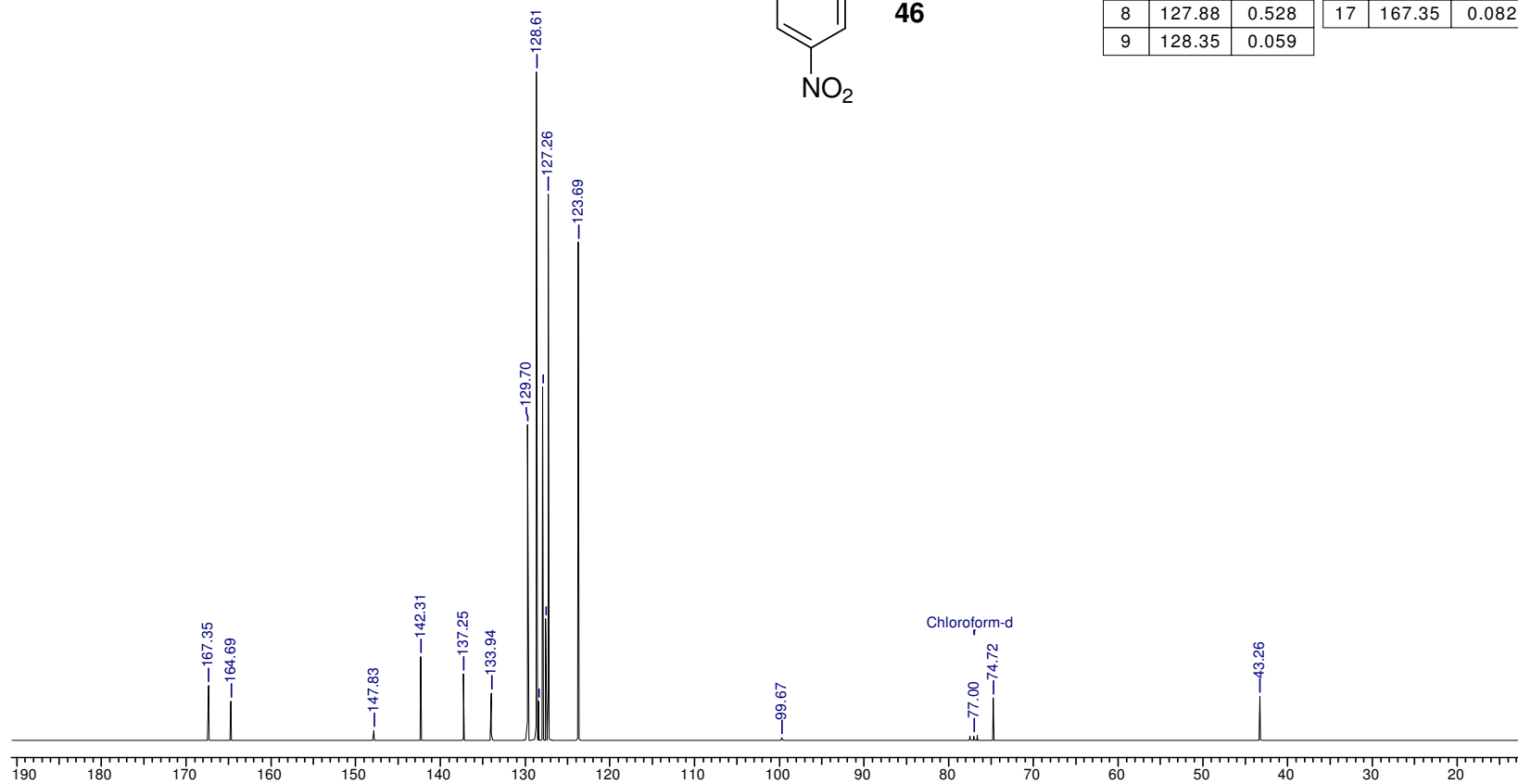


**E 15.1 - RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - Composto 46.**

**Acquisition Time (sec)** 1.7225  
**Frequency (MHz)** 75.46  
**Solvent** CDCl<sub>3</sub>  
**Comment** 41cst116  
**Nucleus** <sup>13</sup>C  
**Sweep Width (Hz)** 18867.92  
**Number of Transients** 1024  
**Original Points Count** 32500  
**Temperature (grad C)** 27.000  
**Points Count** 32768



No.	(ppm)	Height	No.	(ppm)	Height
1	43.26	0.066	10	128.61	1.000
2	74.72	0.064	11	129.70	0.472
3	77.00	0.007	12	133.94	0.071
4	99.67	0.004	13	137.25	0.099
5	123.69	0.745	14	142.31	0.125
6	127.26	0.817	15	147.83	0.015
7	127.53	0.182	16	164.69	0.059
8	127.88	0.528	17	167.35	0.082
9	128.35	0.059			



**E 15.2 - RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - Composto 46.**

File # 1 : R74

Mode= 2 (Mid-IR)

11/09/06 14:48

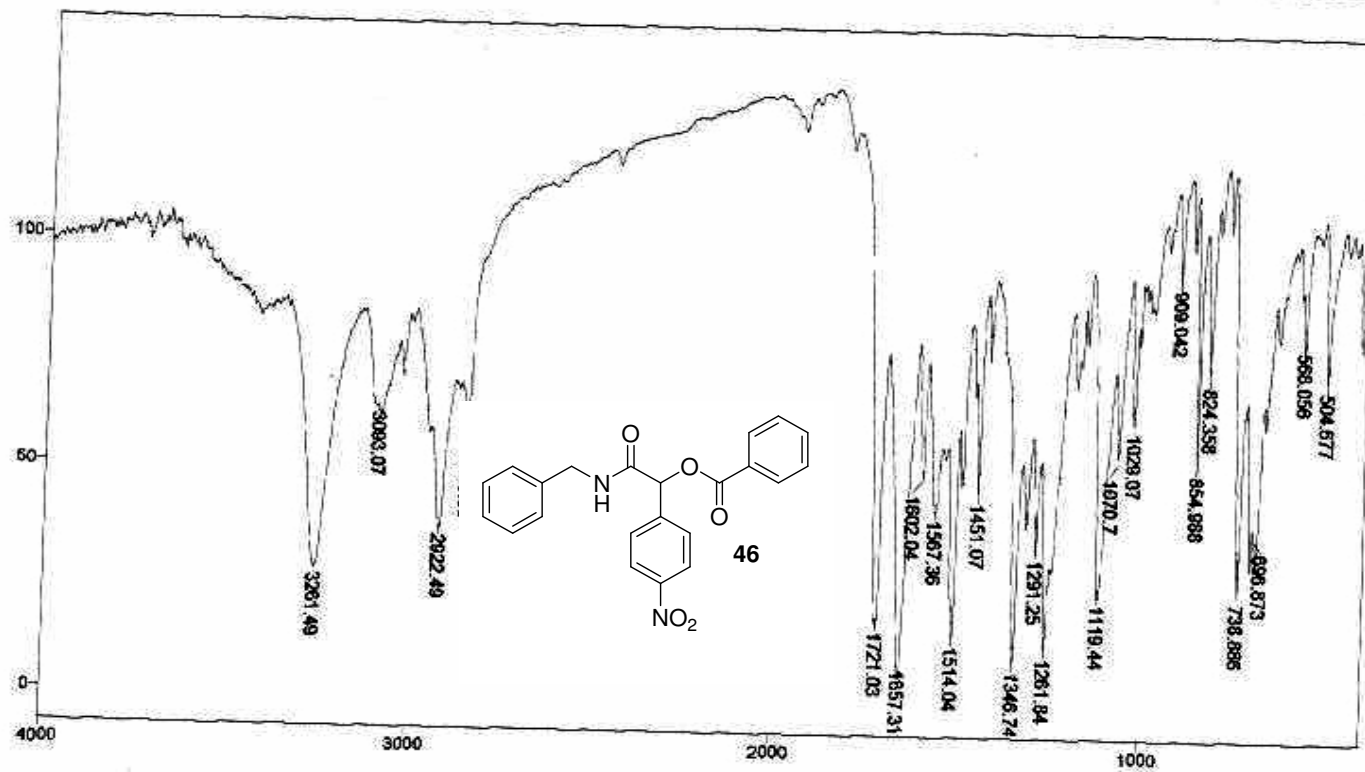
Sample Description: KBr

Scans= 10 Slow

Res=4 cm-1

Apod= Cosine

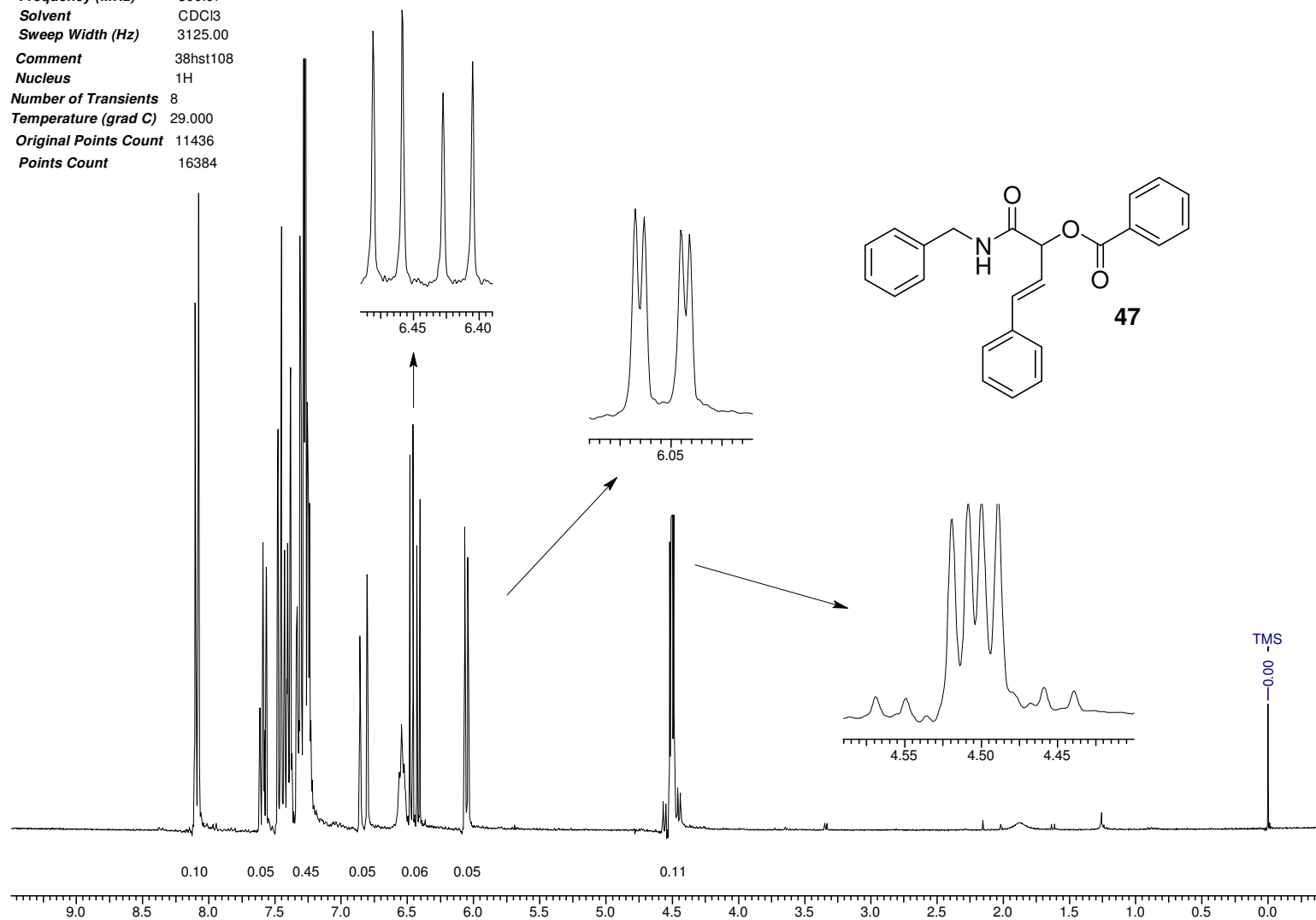
Zero Filling= 1 x



Transmittance / Wavenumber (cm-1)

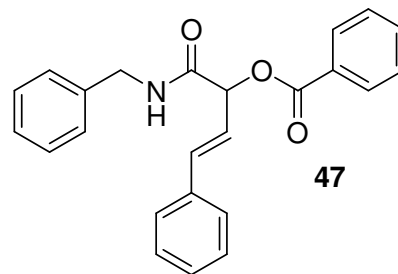
E 15.3 – IV (KBr) - Composto 46.

Acquisition Time (sec) 3.6595  
Frequency (MHz) 300.07  
Solvent CDCl3  
Sweep Width (Hz) 3125.00  
Comment 38hst108  
Nucleus 1H  
Number of Transients 8  
Temperature (grad C) 29.000  
Original Points Count 11436  
Points Count 16384

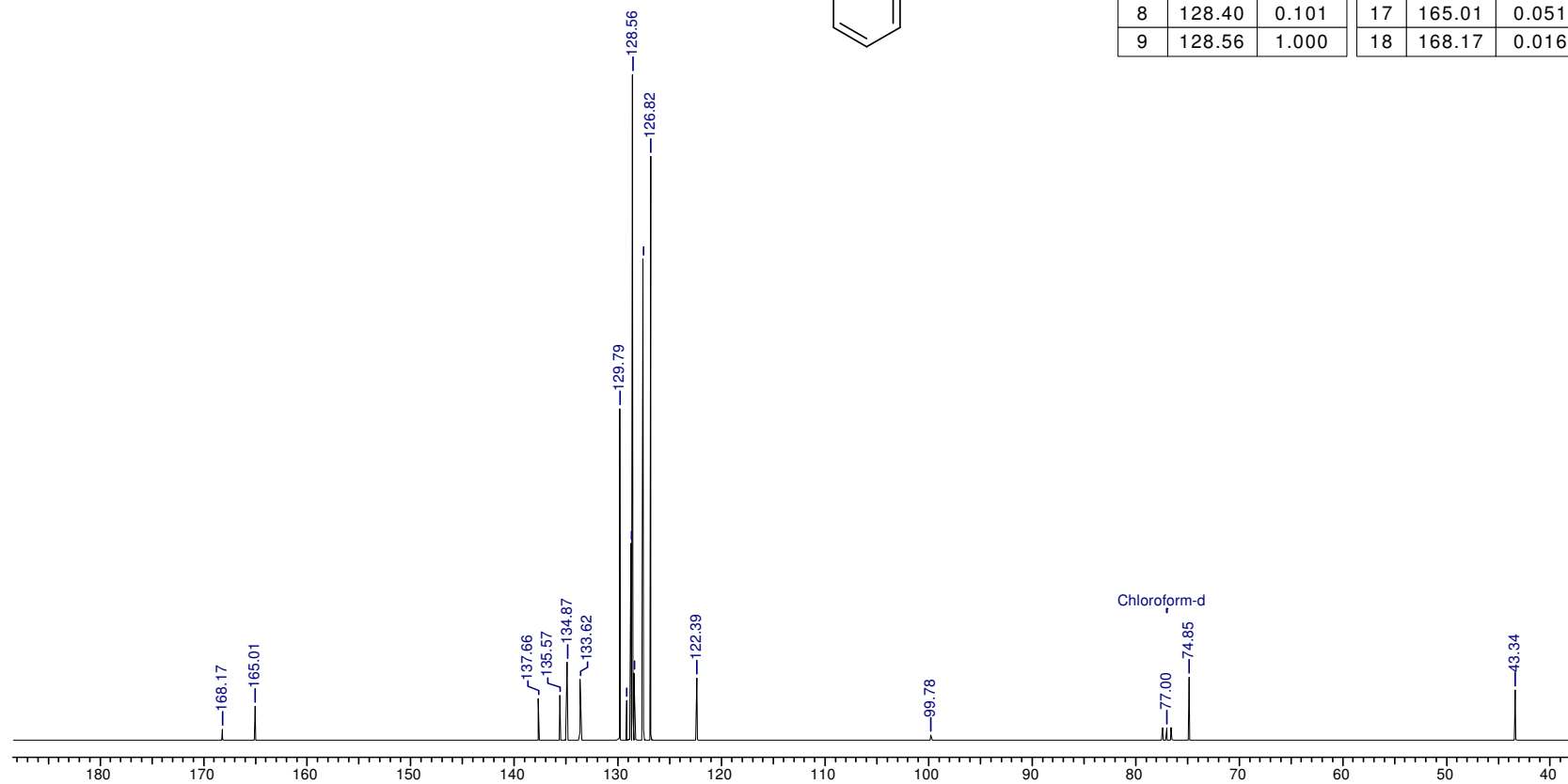


E 16.1 - RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) - Composto 47.

**Acquisition Time (sec)** 1.7225  
**Frequency (MHz)** 75.46  
**Solvent** CDCl<sub>3</sub>  
**Comment** 38cst108  
**Nucleus** <sup>13</sup>C  
**Sweep Width (Hz)** 18867.92  
**Number of Transients** 1024  
**Original Points Count** 32500  
**Temperature (grad C)** 27.000  
**Points Count** 32768

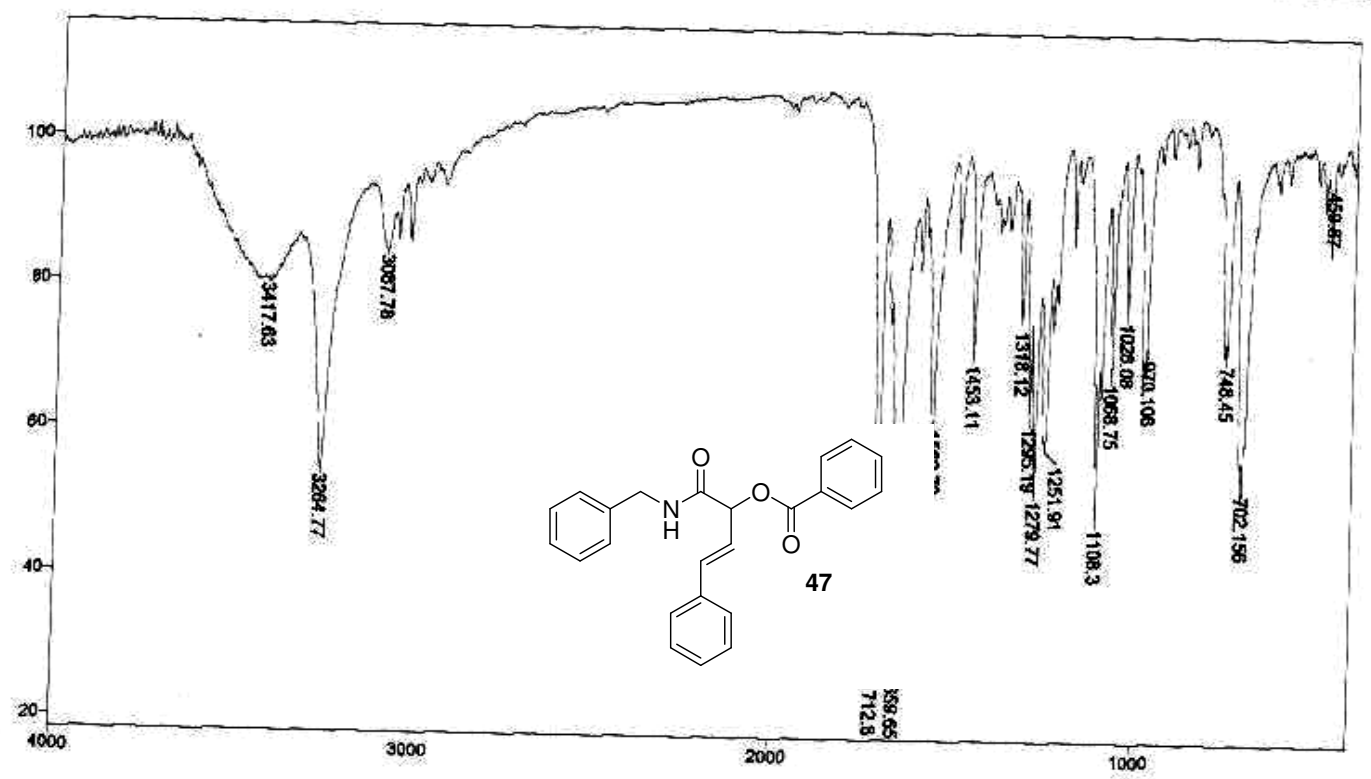


No.	(ppm)	Height	No.	(ppm)	Height
1	43.34	0.075	10	128.71	0.296
2	74.85	0.095	11	129.13	0.060
3	77.00	0.018	12	129.79	0.498
4	99.78	0.008	13	133.62	0.091
5	122.39	0.093	14	134.87	0.117
6	126.82	0.877	15	135.57	0.067
7	127.55	0.723	16	137.66	0.062
8	128.40	0.101	17	165.01	0.051
9	128.56	1.000	18	168.17	0.016



**E 16.2 - RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - Composto 47.**

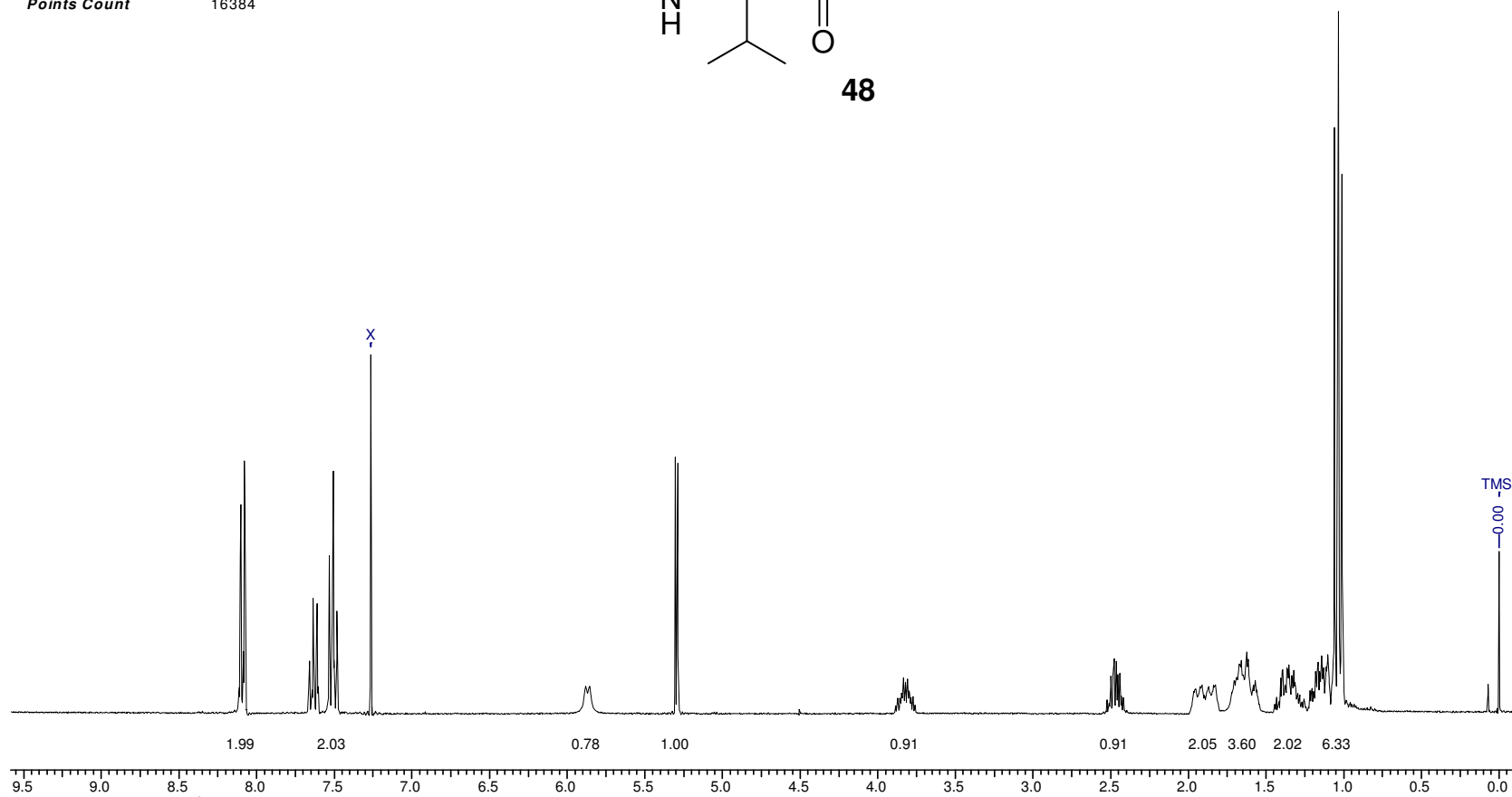
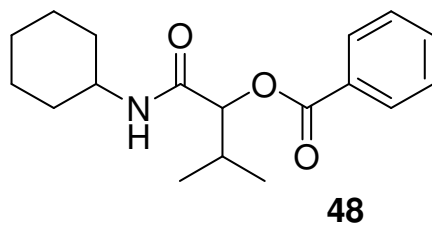
File # 5 : R60  
 Mode= 2 (Mid-IR)  
 11/09/08 14:34  
 Sample Description: KBr  
 Scans= 10 Slow  
 Res=4 cm-1  
 Apod= Cosine  
 Zero Filling= 1 x



Transmittance / Wavenumber (cm-1)

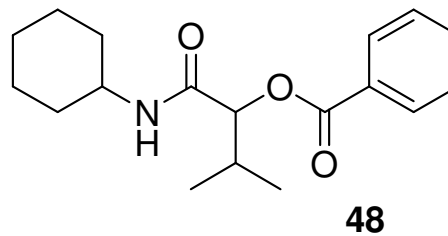
E 16.3 – IV (KBr) - Composto 47.

Acquisition Time (sec) 3.6551  
Frequency (MHz) 300.07  
Solvent CDCl3  
Comment 41hst88  
Nucleus 1H  
Sweep Width (Hz) 3294.89  
Number of Transients 8  
Original Points Count 12043  
Temperature (grad C) 27.000  
Points Count 16384

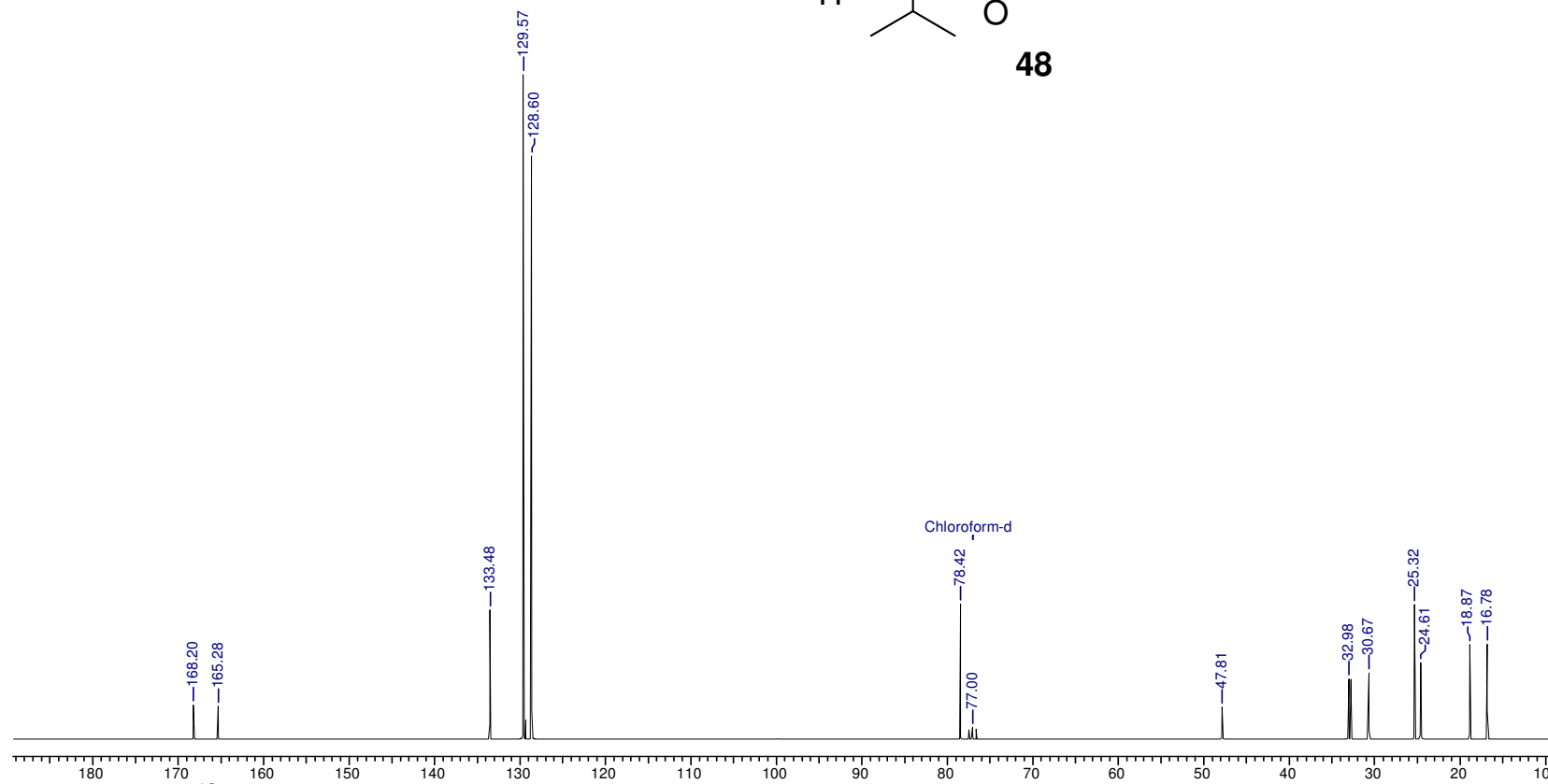


E 17.1 - RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - Composto 48.

**Acquisition Time (sec)** 1.7225  
**Frequency (MHz)** 75.46  
**Solvent** CDCl<sub>3</sub>  
**Comment** 41cst88  
**Nucleus** <sup>13</sup>C  
**Sweep Width (Hz)** 18867.92  
**Number of Transients** 512  
**Original Points Count** 32500  
**Temperature (grad C)** 27.000  
**Points Count** 32768



No.	(ppm)	Height	No.	(ppm)	Height
1	16.78	0.143	8	77.00	0.018
2	18.87	0.143	9	78.42	0.204
3	24.61	0.116	10	128.60	0.878
4	25.32	0.203	11	129.57	1.000
5	30.67	0.100	12	133.48	0.195
6	32.98	0.091	13	165.28	0.049
7	47.81	0.048	14	168.20	0.052



**E 17.2 - RMN <sup>13</sup>C (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - Composto 48.**



File # 1 : RICARDO

Mode= 2 (Mid-IR)

11/01/06 10:45

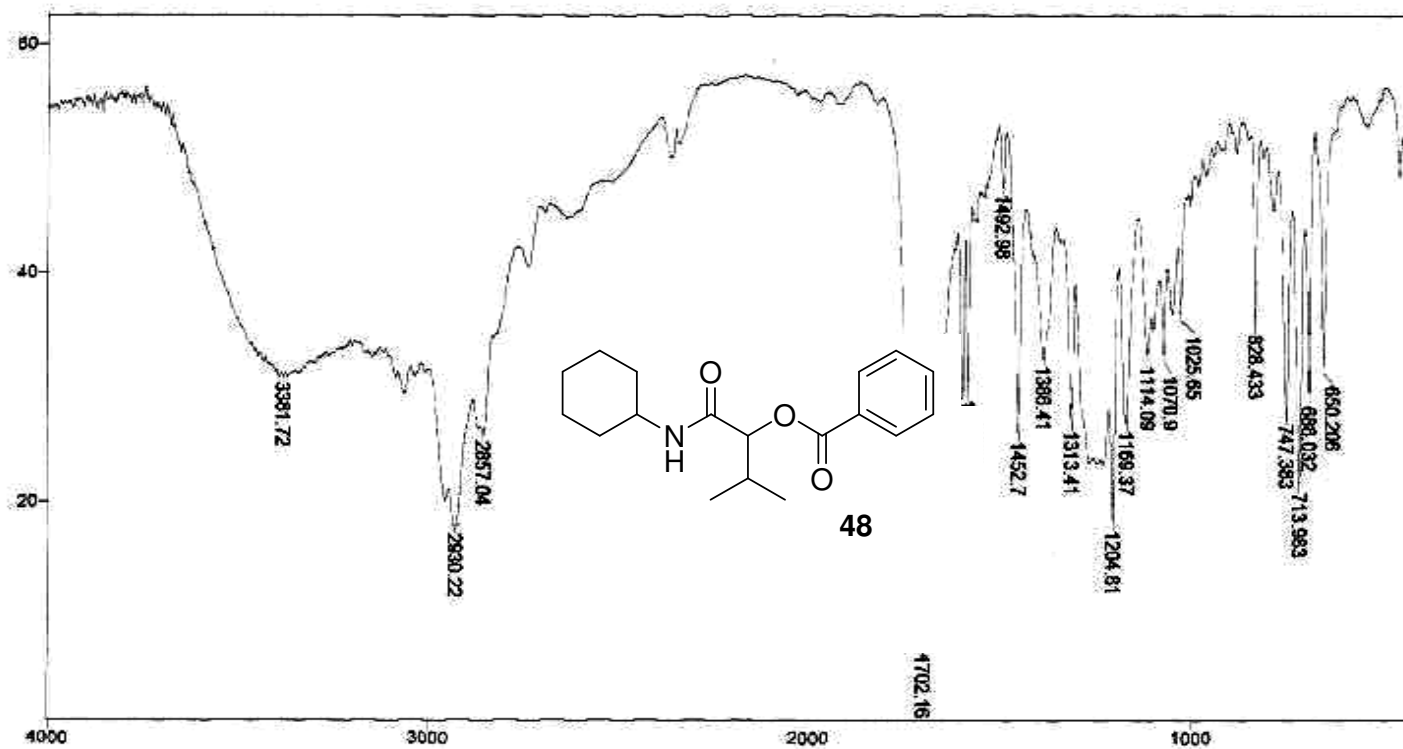
Sample Description: Filme 168

Scans= 10 Slow

Res=4 cm-1

Apod= Cosine

Zero Filling= 1 x



Transmittance / Wavenumber (cm<sup>-1</sup>)

E 17.3 – IV (KBr) - Composto 48.