

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

TESE DE DOUTORADO

**Aminação Redutiva de Aldeídos e Cetonas em Meio
Aquoso: Uma Nova Metodologia Simples e Versátil
para Obtenção de Aminas Alquiladas Promovida por
Zinco e Métodos Eletroquímicos**

Renato Augusto da Silva

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**Aminação Redutiva de Aldeídos e Cetonas em Meio Aquoso: Uma
Nova Metodologia Simples e Versátil de Obtenção de Aminas
Alquiladas Promovida por Zinco e Métodos Eletroquímicos**

Renato Augusto da Silva*

Tese apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Química
da UFPE como parte dos
requisitos para a obtenção do
título de Doutor em Química.

Orientador: Lothar Wilhelm Bieber
Co-Orientador: Marcelo Navarro

***Bolsista CNPq**

Recife, Agosto de 2011

Catálogo na fonte
Bibliotecária Joana D'Arc L. Salvador, CRB 4-572

Silva, Renato Augusto da.

Aminação redutiva de aldeídos em meio aquoso:
uma nova metodologia simples e versátil para
obtenção de aminas alquiladas promovida por zinco e
métodos eletroquímicos / Renato Augusto da Silva. –
Recife: O Autor, 2011.
xvi, 149 f.: fig. tab.

Orientador: Lothar Wilhelm Bieber.
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de
Pernambuco. CCEN. Química Fundamental, 2011.
Inclui bibliografia e anexo.

1. Química orgânica. 2. Aminas. 3. Compostos
carbonílicos. 4. Zinco. I. Bieber, Lothar Wilhelm
(orientador). II. Título.

547

(22. ed.)

FQ 2012-016

Folha de Aprovação

Tese submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Doutor em Química.

Aprovada:

Prof. Lothar Wilhelm Bieber (Orientador)
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Claudio Luis Donnici
Departamento de Química
Universidade Federal de Minas Gerais

Prof. João Rufino de Freitas Filho
Departamento de Química
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Prof.^a Roberto Ayres de Oliveira
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Sebastião José de Melo
Departamento de Antibióticos
Universidade Federal de Pernambuco

"Aminação Redutiva de Aldeídos e Cetonas em Meio Aquoso: Uma nova Metodologia Simples e Versátil para Obtenção de Aminas Alquiladas Promovida por Zinco e Métodos Eletroquímicos"

Por

Renato Augusto da Silva

Departamento de Química Fundamental
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Universidade Federal de Pernambuco
Recife - PE - Brasil
30 de agosto de 2011

“Feliz o homem que achou sabedoria e o homem que obtém discernimento, porque tê-la por ganho é melhor do que ter por ganho a prata, e tê-la como produto é melhor do que o próprio ouro. Ela é mais preciosa do que os corais, e todos os outros agrados teus não se podem igualar a ela”.

PROVÉRBIOS 3:13-15.

AGRADECIMENTOS

Em especial a Jeová, Soberano de todo universo, pelo dom da vida e por minhas conquistas.

A minha amada esposa Iêdja, por sempre me apoiar moralmente e sentimentalmente, principalmente nos momentos mais difíceis.

Aos meus pais, por todo amor que me deram.

Aos meus irmãos, pelo incentivo acadêmico.

A família de minha esposa, pela amizade e carinho constantes.

Ao Prof. Dr. W. Bieber, pela orientação, paciência, disponibilidade e amizade nestes últimos oito anos.

Ao Prof. Dr. Marcelo Navarro pela co-orientação e amizade.

Ao Prof. Dr. Mohan Srivastava e as Prof. Dr. Ivani Malvestiti e Prof. Dr. Madalena Areias pela disponibilidade, prestatividade e preocupação comigo.

A todos os professores do DQF que contribuíram diretamente ou indiretamente para minha formação.

Aos amigos e colegas do DQF com quem compartilhei espaço, trabalho e sucesso.

Aos funcionários e companheiros da Central Analítica pela assistência e amizade.

A coordenação da Pós-Graduação, professores e funcionários, pela paciência e dedicação.

A CNPq e CAPES, pela bolsa de doutorado.

E a todos do DQF pelo aprendizado e amizade diária nos últimos anos.

RESUMO

No presente trabalho, métodos de obtenção de aminas *N*-alquiladas, por meio de aminação redutiva de aldeídos e cetonas promovida por zinco e redução catódica, foram estudados. De forma geral a presente metodologia é baseada na redução de iminas ou íons imínio, gerados *in situ* a partir da condensação de aminas com compostos carbonílicos. Cetonas alifáticas reagiram com aminas aromáticas primárias e formaram seletivamente aminas monoalquiladas na presença de quantidade catalítica de brometo de irídio (III) em solvente aquoso. No caso de aminas primárias alifáticas, 1,4-dioxano foi necessário para o bom andamento da reação. Aminas secundárias foram alquiladas com aldeídos superiores em 1,4-dioxano ou etanol. Ensaios exploratórios de mono e dialquilação redutiva seletiva das reações de anilina e benzilamina com isobutiraldeído e hidrocinalaldeído foram realizados, com resultados parcialmente positivos. Com o objetivo de substituir a redução química por um processo eletroquímico, morfolina e piperidina foram metiladas com formaldeído aquoso em meio ácido numa eletrólise em potencial constante em bons rendimentos após isolamento do produto alquilado em forma de sal de picrato. Ensaios exploratórios da reação eletroquímica de anilina com acetona proporcionaram a formação de traços do produto isopropilado. Estes resultados mostraram que a presente metodologia, além de ser simples, segura, de baixa toxicidade e reprodutível, foi aplicada na temperatura ambiente sem a necessidade de utilização de uma atmosfera inerte. Ela tem potencial para a aminação redutiva de compostos carbonílicos em geral, usando solvente aquoso, e é orientada para os princípios da química verde. Como aplicação, *N*-isopropil-anilina foi sintetizada numa escala maior e depois foi polimerizada por meio de ondas ultrassônicas.

Palavras-chave: Aminação redutiva, íons imínio e compostos carbonílicos.

ABSTRACT

Synthetic methods for the synthesis of *N*-alkylated amines by means of reductive amination of aldehydes and ketones promoted by zinc and cathodic reduction were studied in this work. The methodology is based on the reduction of imines or iminium ions generated *in situ* from the condensation of amines with carbonyl compounds. Ketones react with primary aromatic amines to form monoalkylated amines selectively in the presence of iridium (III) bromide as catalyst in aqueous solvent. In the case of primary aliphatic amines, 1,4-dioxane showed to be necessary for the good course of the reaction. Secondary amines were alkylated with higher aldehydes in 1,4-dioxane or ethanol. Explorative studies of the selective mono- and dialkylation of aniline and benzylamine with isobutiraldehyde and hydrocinnamadehyde were realized with partially positive results. In order to substitute the chemical reduction by an electrochemical process, morpholine and piperidine were methylated with aqueous formaldehyde in acidic medium in electrolysis at constant potential with good yield after isolation in form of picrato salt. Exploratory studies of the electrochemical reaction of aniline with acetone provided the formation of traces of the isopropylated product. These results show that the present methodology is simple, safe, of low toxicity and reproducible, and it can be applied at ambient temperature without the necessity of use of an inert atmosphere. It might be applied for the reductive amination of carbonyl compounds in general using aqueous solvent is guided by the principles of green chemistry. As application, *N*-isopropyl-aniline was synthesized in large scale and was polymerized by means of ultrasonic waves.

Keywords: Reductive Amination, iminium ions and carbonyl compounds.

SUMÁRIO

LISTA DE ESQUEMAS	x
LISTA DE FIGURAS.....	xii
LISTA DE TABELAS	xv
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xvi
1. INTRODUÇÃO	17
1.1 Aminas: compostos de importância médica e biológica	19
1.2 Aminas: compostos precursores de novos materiais	23
1.3 Aminação.....	24
1.3.1 Aminação do tipo S _N 2	25
1.3.2 Aminação Redutiva	28
1.3.2.1 Aminação redutiva direta com amônia.....	30
1.3.2.2 Aminação redutiva direta com aminas primárias	30
1.3.2.3 Aminação redutiva com aminas secundárias.....	31
1.3.2.4 Reação de Leuckart-Wallach	31
1.3.2.5 Reação de Eschweiler-Clarke	33
1.3.2.6 Hidrogenação catalítica aplicada em aminação redutiva.....	35
1.3.2.7 Boroidretos e Boranas	38
1.3.2.8 Ester de Hantzsch	42
1.3.2.9 Uso de metais para redução	43
1.3.2.10 Aminação eletrorredutiva	46
1.4 Motivação	49
2. OBJETIVOS	54
2.1 Objetivo geral	54
2.2 Objetivos específicos.....	54
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	55
3.1 PARTE 1: Alquilação Redutiva de Aminas Secundárias com Aldeídos Superiores	55

3.1.1 Alquilação Redutiva de Aminas Primárias com Aldeídos Superiores	63
3.1.2 Alquilação Redutiva de Aminas Aromáticas Primárias com Cetonas Alifáticas ..	71
3.1.3 Alquilação Redutiva de Aminas Secundárias com Acetona	88
3.1.4 Alquilação Redutiva de Aminoácidos com Acetona	89
3.1.5 Proposta Mecanística	90
3.2 PARTE 2: Aminação Eletrorredutiva de Formaldeído e Acetona	93
3.3 PARTE 3: Polimerização de Anilina e Anilinas <i>N</i> -Substituídas	100
4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	105
5. PARTE EXPERIMENTAL	108
5.1 Reagentes e solventes	108
5.2 Equipamentos e materiais adicionais	108
5.3 Estimativa quantitativa	109
5.4 Procedimento geral	109
5.5 Procedimentos específicos	110
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	113
7. ANEXOS	117

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Método geral para formação de ligações C-N por aminação do tipo S_N2 ...	24
Esquema 2. Alquilação de Hofmann.....	25
Esquema 3. Síntese de aminas secundárias pelo método de Hinsberg.....	26
Esquema 4. Síntese de Gabriel.....	27
Esquema 5. Síntese de <i>N</i> -metil-aminoácidos via diazotação.....	27
Esquema 6. Estratégias para a formação da ligação C-N.....	28
Esquema 7. Reações consecutivas de aminação redutiva.....	29
Esquema 8. a) Reação de Leuckart. b) Reação de Leuckart-Wallach. c) Mecanismo da reação de Leuckart-Wallach.....	31
Esquema 9. Reação de Eschweiler-Clarke.....	33
Esquema 10. Síntese da <i>N</i> -metil-morfolina.....	33
Esquema 11. Síntese de <i>N</i> -metil-aminas por microondas.....	34
Esquema 12. Uma rota para síntese de buflavina.....	34
Esquema 13. Hidrogenação redutiva direta com catalisadores heterogêneos.....	35
Esquema 14. Hidrogenação redutiva direta catalisada por Ir-f-binafano na presença de $Ti(O^iPr)_4$ e I_2	36
Esquema 15. Hidrogenação catalítica com complexos de irídio em líquido iônico.....	37
Esquema 16. Hidrogenação catalítica de iminas com complexos de irídio.....	38
Esquema 17. Aminação redutiva com cianoboroidreto de sódio aplicada por Borch....	39
Esquema 18. Síntese da <i>N</i> -etil-indolina com $NaBH_4$	40
Esquema 19. Aminação redutiva com triacetoxiboroidreto de sódio.....	41
Esquema 20. Aminação Redutiva promovida por ester de Hantzsch e catalisada por tiouréia.....	42
Esquema 21. Aminação redutiva estereosseletiva de aldeídos racêmicos por ester de Hantzsch.....	43
Esquema 22. Redução de iminas por Na em éter.....	43
Esquema 23. Alquilação redutiva de 2,4,6-tribromoanilina com formaldeído e zinco..	44
Esquema 24. Aminação redutiva promovida por zinco em ácido acético.....	45
Esquema 25. Aminação redutiva promovida por zinco em meio básico.....	45
Esquema 26. Redução da ligação C-N dupla eletroquimicamente.....	46

Esquema 27. Síntese eletroredutiva de 4''-epi-(N-metilamino)-5-O-(tert-butildimetilsilil)-4''-deoxiavermectina B1.....	49
Esquema 28. Aminometilação e reações laterais.....	50
Esquema 29. Aminação diastereoseletiva: a) formação de amina preferencialmente <i>cis</i> . b) formação de amina preferencialmente <i>trans</i>	79
Esquema 30. Estruturas de ressonância do intermediário formado a partir da condensação da anilina com acetofenona em meio ácido.....	81
Esquema 31. Reação de Alanina 105 com acetona 65	89
Esquema 32. Mecanismo de redução de íons imínio, derivados de aldeídos, por zinco em meio ácido.....	90
Esquema 33. Reação de anilina com acetona na presença e na ausência de zinco.....	91
Esquema 34. Proposta Mecanística de Alquilação Redutiva Promovida Por Zn na presença de irídio catalítico.....	91

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Coniina, produto majoritário da cicuta.....	19
Figura 2. Alcalóides opioides.....	20
Figura 3. Fórmula geral das polianilinas e seus respectivos estados de oxidação.....	24
Figura 4. Estruturas do ácido 3α e 3β -amino- 5β -colan-24-óicos.....	32
Figura 5. a) piridina-borana; b) tetraidrofurano-borana; c) α -picolina-borana.....	41
Figura 6. a) Espectro de massa de <i>N</i> -heptil- <i>N</i> -metil-anilina. b) Espectro de massa de <i>N</i> -(3-fenil-etil)- <i>N</i> -metil-anilina.....	56
Figura 7. Cromatograma gasoso do extrato bruto do ensaio 11 (Tabela 7).....	58
Figura 8. RMN de ^1H do extrato bruto do ensaio 11 contendo 1,2,3-trimetóxi-benzeno (Tabela 7).....	58
Figura 9. Espectro de massa de <i>N</i> -(3-fenilpropil)-piperidina.....	60
Figura 10. Cromatograma gasoso do extrato bruto do ensaio 5 (Tabela 8).....	60
Figura 11. Espectro de RMN de ^1H de <i>N</i> -isobutil-anilina obtido a partir do ensaio 3 (Tabela 11).....	65
Figura 12. Espectro de massa de <i>N</i> -(3-fenilpropil)-anilina.....	66
Figura 13. Espectro de massa de <i>N</i> -isobutil-benzilamina.....	68
Figura 14. Espectro de massa de <i>N</i> -(3-fenil-propil)-benzilamina.....	69
Figura 15. Cromatograma gasoso do extrato bruto do ensaio 7 (Tabela 14).....	70
Figura 16. Espectros da <i>N</i> -isopropil- α -naftilamina a partir do extrato bruto: RMN de ^1H	72
Figura 17. Espectros da <i>N</i> -isopropil- α -naftilamina a partir do extrato bruto: Espectro de Massa.....	73
Figura 18. RMN ^1H do extrato bruto a partir do ensaio 1 (Tabela 19).....	77
Figura 19. RMN ^1H do extrato bruto a partir do ensaio 1 (Tabela 19): Área ampliada.....	77
Figura 20. Espectro de RMN de ^1H de <i>N</i> -metil-cicloexilamina a partir dos ensaios 1 e 13.....	83
Figura 21. Voltamograma em solução aquosa de KBr (0,1 mol/L) de: formaldeído (preto), AcOH (vermelho) e morfolina (verde).....	93
Figura 22. Voltamograma da mistura aquosa de morfolina (1×10^{-3} mol/L), formaldeído (2×10^{-3} mol/L), AcOH (2×10^{-3} mol/L) e KBr (0,1 mol/L). Velocidade: 50 mV s $^{-1}$	94

Figura 23. Espectros de RMN de ^1H de <i>N</i> -metil-morfolina.....	96
Figura 24. Espectro de massa de <i>N</i> -metil-morfolina.....	96
Figura 25. Cromatograma gasoso da reação eletroquímica de piperidina com formaldeído.....	97
Figura 26. Espectro de massa de <i>N</i> -metil-piperidina.....	98
Figura 27. Espectro de RMN de ^1H de <i>N</i> -metil-piperidina. Os sinais (1) e (2) correspondem a substâncias voláteis que não foram detectadas no CG.....	98
Figura 28. Cromatograma gasoso da reação eletroquímica de anilina com acetona.....	99
Figura 29. Voltamogramas cíclicos, em solução aquosa de HNO_3 (1mol/L), de: <i>N</i> -metil-anilina, anilina e <i>N</i> -isopropil-anilina. Velocidade: 50mV s^{-1}	101
Figura 30. Voltamograma cíclicos das PANIs em solução aquosa de HNO_3 (1mol/L): PANI (verde); <i>N</i> -metil-PANI; <i>N</i> -isopropil-PANI. Velocidade: 50 mV.s^{-1} . Eletrodo de trabalho: carbono vítrio. Eletrodo auxiliar: ouro. Eletrodo de referência: calomelano.....	102
Figura 31. Espectro de UV-visível de polianilina, <i>N</i> -metil- polianilina, <i>N</i> -isopropil- polianilina.....	103
Figura 32. Espectro de infravermelho de polianilina, <i>N</i> -metil- polianilina, <i>N</i> -isopropil- polianilina em pastilha de KBr.....	104
Figura 33. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) de <i>N</i> -isopropil-anilina purificada.....	119
Figura 34. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) de <i>N</i> -isopropil-anilina purificada.....	119
Figura 35. Espectro de RMN ^1H (CHCl_3) de <i>N</i> -isopropil- β -naftilamina.....	120
Figura 36. Espectro de RMN ^1H (CHCl_3) de <i>N</i> -isopropil- <i>p</i> -Cl-anilina.....	120
Figura 37. Espectro de RMN ^1H (CHCl_3) de <i>N</i> -isopropil- <i>p</i> -fluor-anilina.....	121
Figura 38. Espectro de RMN ^1H (CHCl_3) de <i>N</i> -isopropil- <i>p</i> -metil-anilina.....	121
Figura 39. Espectro de RMN ^1H (CHCl_3) de <i>N</i> -isopropil- <i>p</i> -metoxi-anilina.....	122
Figura 40. Espectro de RMN ^1H (CHCl_3) de <i>N</i> -isopropil-benzilamina.....	122
Figura 41. Espectro de RMN ^1H (CHCl_3) de <i>N</i> -cicloexil- α -naftilamina.....	123
Figura 42. Espectro de RMN ^1H (CHCl_3) de <i>N</i> -sec-butil- α -naftilamina.....	123
Figura 43. Espectro de RMN ^1H (CHCl_3) de <i>N</i> -iclopentil- α -naftilamina.....	124
Figura 44. Espectro de RMN ^1H (CHCl_3) de <i>N</i> -cicloexil- <i>p</i> -fluor-anilina.....	124
Figura 45. Espectro de RMN ^1H (CHCl_3) de <i>N</i> -cicloexil- <i>p</i> -cloro-anilina.....	125
Figura 46. Espectro de RMN ^1H (CHCl_3) de <i>N</i> -ciclopentil-anilina.....	125
Figura 47. Espectro de RMN ^1H (CHCl_3) de <i>N</i> -cicloexil- <i>p</i> -metoxi-anilina.....	126
Figura 48. Espectro de RMN ^1H (CHCl_3) de <i>N</i> -cicloexil- β -naftilamina.....	126
Figura 49. Espectro de Massa de <i>N</i> -isopropil-benzilamina; solvente: CHCl_3	127

Figura 50. Espectro de Massa de <i>N</i> -(3-metilcicloexil)-anilina. solvente: CHCl ₃	127
Figura 51. Espectro de Massa de <i>N</i> -sec-butil- α -naftilamina. solvente: CHCl ₃	127
Figura 52. Espectro de Massa de <i>N</i> -ciclopentil-naftilamina; solvente: CHCl ₃	128
Figura 53. Espectro de Massa de <i>N</i> -ciclopentil-benzilamina; solvente: CCl ₄	128
Figura 54. Espectro de Massa de <i>N</i> -metil-cicloexilamina; solvente: CHCl ₃	128
Figura 55. Espectro de massa de <i>N,N</i> -di(3-fenilpropil)-anilina; solvente: CHCl ₃	129
Figura 56. Espectro de massa do produto desconhecido obtido a partir da reação de anilina com hidrocinaldeído (Tabela 12); solvente: CHCl ₃	129
Figura 57. Espectro de massa de 2-(piperidinilmetil)-fenol; solvente: CHCl ₃	129
Figura 58. Espectro de massa de <i>N</i> -(3-fenilpropil)-tiomorfolina; solvente: CHCl ₃	130
Figura 59. Espectro de massa de <i>N</i> -heptil-tiomorfolina; solvente: CHCl ₃	130
Figura 60. Espectro de massa de 2-(tiomorfolinilmetil)-fenol; solvente: CHCl ₃	130
Figura 61. Espectro de massa de <i>N, N</i> -dimetil-heptilamina; solvente: CHCl ₃	131
Figura 62. Espectro de massa de <i>N</i> -isobutil-anilina; solvente: CHCl ₃	131
Figura 63. Cromatograma gasoso obtido a partir do ensaio 1 (Tabela 9) ; solvente: CHCl ₃	132
Figura 64. Cromatograma gasoso obtido a partir do ensaio 4 (Tabela 9); solvente: CHCl ₃	132
Figura 65. Cromatograma gasoso obtido a partir do ensaio 2 (Tabela 10); solvente: CHCl ₃	133

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Algumas substâncias de importância médica e biológica.....	22
Tabela 2. Aaminação eletrorredutiva de aldeídos e cetonas a potencial constante.....	47
Tabela 3. Estudo da aaminação eletrorredutiva de 2-butanona com metilamina.....	48
Tabela 4. Metilação de aaminas primárias e secundárias por formaldeído em meio aquoso promovida por zinco.....	51
Tabela 5. Alquilação de aaminas secundárias por aldeídos promovida por zinco.....	52
Tabela 6. Otimização da alquilação redutiva de anilina com acetona.....	53
Tabela 7. Reações de <i>N</i> -metil-anilina com hidrocinalaldeído e heptanaldeído.....	57
Tabela 8. Reação de piperidina com hidrocinalaldeído.....	59
Tabela 9. Reações de piperidina e tiomorfolina com aldeídos.....	61
Tabela 10. Reação de cloridrato de metilamina e heptanaldeído.....	62
Tabela 11. Reação de anilina com isobutiraldeído.....	64
Tabela 12. Reação de anilina com hidrocinalaldeído.....	66
Tabela 13. Reação de benzilamina com isobutiraldeído.....	67
Tabela 14. Reação de benzilamina com hidrocinalaldeído.....	69
Tabela 15. Alquilação redutiva de anilinas com acetona.....	72
Tabela 16. Alquilação redutiva de anilinas com 2-butanona.....	74
Tabela 17. Alquilação redutiva de anilinas com cicloexanona.....	75
Tabela 18. Alquilação redutiva de anilinas com ciclopentanona.....	75
Tabela 19. Alquilação redutiva diastereoseletiva.....	78
Tabela 20. Condições aplicadas à reação de anilina com acetofenona.....	80
Tabela 21. Reação de butilamina com acetona.....	83
Tabela 22. Reação de benzilamina com acetona.....	84
Tabela 23. Reação de cloridrato de metilamina com cicloexanona.....	85
Tabela 24. Reação de benzilamina com 2-butanona.....	87
Tabela 25. Reação de morfolina e dibenzilamina com acetona.....	88
Tabela 26. Aaminação Eletrorredutiva de Compostos Carbonílicos.....	95
Tabela 27. Polimerização de anilina, <i>N</i> -metil-anilina e <i>N</i> -isopropil-anilina.....	100
Tabela 28. Solubilidade dos polímeros em alguns solventes orgânicos.....	103

LISTA DE ABREVIATURAS

AcOH	Ácido acético
RMN ¹ H	Ressonância magnética de prótons
RMN ¹³ C	Ressonância magnética de carbono 13
PANI	Polianilina
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMF	Dimetilformamida
THF	Tetrahidrofurano
DCE	1,2-dicloroetano
ARD	Aminação redutiva direta
ARI	Aminação redutiva indireta
Rend.	Rendimento
Gran.	Granulado
Eq.	Equivalente
S/P	Substância/Padrão
ΣPNE	Somatório dos produtos não elucidados
NCE	Número de carbonos efetivos

1. INTRODUÇÃO

A química orgânica é uma das áreas da ciência mais fascinante, isto devido à centralidade dos compostos de carbono para a vida neste planeta e às inúmeras aplicações na medicina (produtos naturais e sintéticos com atividade biológica específica), agricultura (controle de pragas ou predadores e melhoramento no cultivo de alimentos) e no desenvolvimento de novos materiais (polímeros com aplicação tecnológica).

Uns dos sistemas mais estudados pela química orgânica são os compostos nitrogenados, sendo as aminas substâncias centrais deste campo de pesquisa.¹ As aminas estão presentes nos mais simples organismos biológicos (microorganismos, bactérias, etc), que não são tão simples do ponto de vista molecular, e sua utilização por meio dos recursos naturais influenciou a medicina desde os tempos mais remotos até hoje. Levando em conta toda sua importância e aplicabilidade, muitos aminocompostos foram sintetizados. Com o passar do tempo, o domínio dos processos reacionais e mecanísticos foram ganhando novas abordagens e muitas das reações outrora realizadas em solvente orgânico atualmente podem ser promovidas em água. Vejamos alguns fatores que induziram o estudo desta classe de compostos em meio aquoso.

Nas últimas décadas, devido a muitos fenômenos como El Niño, efeito estufa, abertura na camada de ozônio, aquecimento global e outros, a preservação do meio ambiente tem tido grande influência na ciência e tecnologia e uma maior preocupação com o ecossistema tem se manifestado por parte das autoridades. Desta forma, muitas campanhas são realizadas com o objetivo de conscientização da questão da minimização do impacto ambiental que surgiu no início da década de 1970² e impulsionou mais tarde o estudo de reações orgânicas em meio aquoso. É verdade que a utilização de água como solvente costumava ser descartada dos estudos de reações orgânicas por diversas razões, entre elas a insolubilidade dos reagentes, a incompatibilidade dos intermediários com a água e a competição das reações desejadas com processos de hidrólise dos reagentes. Por outro lado, a utilização de solventes orgânicos também gera muitos problemas pela sua manufatura, transporte, estoque, manuseio, reciclagem e descarte que demandam muitos cuidados e causam custos. Por estes motivos, a substituição de

¹ a) Lawrence, S. A.; *Amines: Synthesis, Properties and Applications*; Cambridge University Press; New York, **2004**. b) Ricci, A. *Modern Amination Methods*; Wiley-VCH; New York, **2000**.

² Assembléia Geral da Organização das Nações Unidas (ONU), 1º Conferência Nacional de Meio Ambiente, em Estocolmo, na Suécia, 5 de junho, **1972** (www.mma.gov.br).

solventes orgânicos por água como meio reacional é de grande interesse no que diz respeito à síntese orgânica, visto que minimiza o impacto ambiental, além de ter custo relativamente baixo e também por apresentar menor periculosidade operacional. Por exemplo, as pesquisas de reações orgânicas em meio aquoso tomaram forte impulso a partir de 1980, quando Rideout e Breslow publicaram o primeiro artigo³ sobre a reação Diels-Alder cuja vantagem marcante, além de água ser o solvente, era o aumento da velocidade da reação. Em seguida, muitas outras reações foram estudadas nesse meio como: ciclo-adições Diels-Alder e dipolares, rearranjo de Claisen, condensações aldólicas, adição tipo Michael, reações do tipo Barbier, reações catalisadas por complexos de metais de transição, oxidações, reduções, clivagens autocatalíticas e estudos nos estados aquecido e superaquecido.⁴ Particularmente, uma das reações que vem ganhando destaque nos últimos anos é a reação de Barbier-Grignard. Nesta reação uma espécie nucleofílica, formada *in situ*, é adicionada a uma carbonila, como feito por Barbier, ou um composto organometálico pode ser formado numa etapa separada e depois adicionado ao composto carbonilado, como feito por Grignard. O maior requisito, nestes casos, é a ausência completa de umidade e hidrogênios ácidos na molécula, visto que estes intermediários organometálicos são bases e podem abstrair estes prótons. No entanto, há relatos recentes na literatura que a reação de Barbier pode ser promovida em meio aquoso por Al, Sn, Zn e In metálico.⁴

Atualmente, termos como química limpa⁵ e química verde⁶ são comuns na literatura e têm como princípios evitar a formação de resíduos tóxicos que sejam difíceis de tratar e que gerem um alto custo, desenvolver metodologias sintéticas que devam incorporar o maior número possível de átomos dos reagentes no produto final e gerem substâncias com pouca ou nenhuma toxicidade à saúde humana e ao meio ambiente, usar catalisadores (tão seletivos quanto possível) que devam ser escolhidos em substituição aos reagentes estequiométricos, etc. Portanto, esta abordagem mais moderna procura metodologia sintética de interesse industrial e ecologicamente correta,

³ Rideout, D. C.; Breslow, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7816.

⁴ (a) Li, C. J.; Chan T. H.; *Comprehensive Organic Reactions in Aqueous Media*; John Wiley & Sons: New Jersey, 2^o Ed., **2007**. (b) Li, C. J.; *Handbook of Green Chemistry; Green Solvents*, Vol. 5: Reactions in Water; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2010**.

⁵ (a) Anastas, P.T.; Warner, J. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: Oxford, **1998**. (b) Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; F. Batista, A. C.; Silveira, C. C. *Química Nova*, **2003**, *26*(1), 123-129.

⁶ (a) Sanseverino, A. M. ; *Química Nova*, **2000**, *23*(1), 102-107. (b) da Silva, F. M.; Jones Jr, J. *Química Nova*, **2001** *24*(5), 646-657.

por meio de novas rotas sintéticas, reformulação dos métodos existentes bem como a minimização da poluição.

Neste presente trabalho, inicialmente será abordado um fundamento histórico que servirá de base e motivação para o desenvolvimento do desafio proposto: sintetizar aminas por meio da formação da ligação C-N utilizando o método de aminação redutiva de compostos carbonílicos. Será visto o porquê de se estudar aminas bem como sua importância e influência nas civilizações antigas até hoje. Para melhor compreensão deste trabalho, um estudo abrangente dos métodos de aminação existentes será abordado. Enfim, serão descritos neste trabalho todos os passos que levaram ao êxito bem como as limitações da alquilação redutiva de aminas ou aminação redutiva de aldeídos e cetonas promovida por zinco e métodos eletroquímicos.

1.1 Aminas: compostos de importância médica e biológica

Mais de 75% do volume atmosférico é composto de gás nitrogênio. Os animais obtêm nitrogênio para a elaboração das proteínas essenciais à vida a partir dos vegetais ou de outras proteínas presentes nos alimentos, enquanto as plantas sintetizam suas proteínas a partir de compostos nitrogenados inorgânicos que retiram do solo e, até certo ponto, do nitrogênio livre na atmosfera. Desta forma, os produtos naturais nitrogenados são utilizados pela humanidade desde tempos imemoriais. A história do desenvolvimento das civilizações oriental e ocidental é rica em exemplos da utilização de recursos naturais na medicina, no controle de pragas e em mecanismos de defesa, merecendo destaque as civilizações egípcia, greco-romana e chinesa. Na Grécia antiga, extratos vegetais eram utilizados em execuções, como no caso de Sócrates, que morreu após a ingestão de uma bebida à base de cicuta (*Conium maculatum*), também chamada de veneno de Hemlock, que continha a coniina (**Figura 1**).⁷

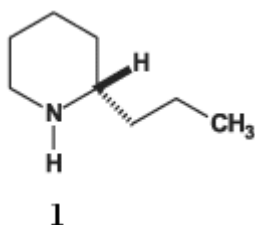


Figura 1. Coniina, constituinte tóxico da cicuta.

⁷ Pinto, A. C.; *Quim. Nova* **1995**, *18*, 608.

A medicina tradicional chinesa desenvolveu-se com tal grandiosidade e eficiência que até hoje muitas espécies botânicas e preparados vegetais medicinais são estudados na busca pelo entendimento de seu mecanismo de ação e pelo isolamento dos princípios ativos. O ópio, preparado dos bulbos de *Papaver somniferum*, era utilizado desde a época dos Sumérios (4000 A.C.), como “planta da alegria”, e mais tarde pela medicina egípcia, ganhando propriedades terapêuticas e milagrosas. A partir daí, a fama do ópio despertou o interesse do continente asiático, principalmente na região onde hoje está situada a China, sendo os chineses os maiores produtores e consumidores do ópio da história (século XIX). Relatos na mitologia grega atribuem ao elixir da papoula, do ópio, o simbolismo de Morfeu, o deus do sono.⁸ Em 1803, Derosne descreveu o "sal de ópio", iniciando os primeiros estudos sobre a constituição química do ópio; em 1804, na França, Armand Séguin isolou o seu constituinte majoritário, a morfina **2**, e Friedrich Sertürner publicou seus trabalhos sobre o *principium somniferum*, tendo sido um dos pioneiros na busca pela utilização de substâncias naturais na forma pura.⁹ O ópio produz outros alcalóides com propriedades interessantes como a codeína **3**, a tebaína **4**, a narcotina **5** e a papaverina **6**, (**Figura 2**).

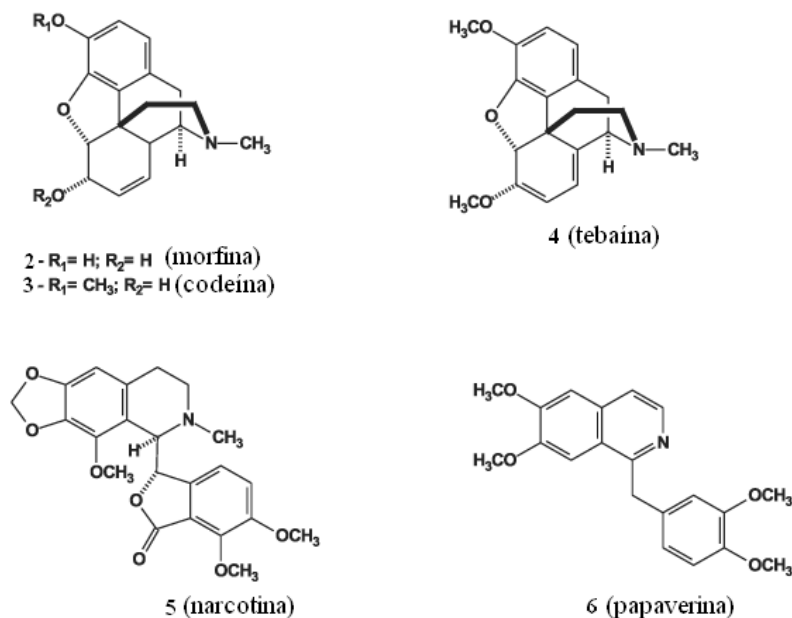


Figura 2. Alcalóides opioides.

⁸ Hostettmann, K.; Queiroz, E. F.; Vieira, P. C.; *Princípios ativos de plantas superiores*, EdUFSCar: São Carlos, **2003**.

⁹ Henriques, A. T.; Kerber, V. A.; Moreno, P. R. H. Em *Farmacognosia: da planta ao medicamento*; Simões, C. M. O. E.; Schenkel, E. P.; Gosmann, G.; de Mello, J. C. P.; Mentz, L. A.; Petrovick, P. R., eds.; 1ª ed., Ed. UFRGS e UFSC: Porto Alegre/Florianópolis, **1999**, cap.29.

A eficácia da morfina como analgésico foi reconhecida após a invenção da seringa hipodérmica (1853), e foi bastante utilizada pelas tropas dos Estados Unidos durante a Guerra de Secessão (1861-1865). Atualmente a morfina é um dos analgésicos mais utilizados comercialmente.

Com o passar do tempo a história acumulou e ainda vem acumulando informação sobre o isolamento e utilização das aminas e vários são os exemplos que poderiam ilustrar este extenso e fascinante assunto.¹⁰ De fato, as aminas são substâncias de importância médica e biológica, e, devido à formação de íons amônio hidrossolúveis que possuem a capacidade de se movimentar pelo organismo, estes compostos têm sido especialmente estudados. Podemos destacar algumas substâncias biologicamente ativas que agem como biorreguladores, em mecanismos de defesa e em muitas outras funções. Por exemplo, existem diversas classes de substâncias nas quais as aminas são enquadradas, dentre estas merecem destaque os hormônios, neurotransmissores, vitaminas e os alcalóides (**Tabela 1**).^{11, 12}

Em um contexto geral, o profundo conhecimento da diversidade química na natureza, pelos povos primitivos e pelos indígenas, pode ser considerado como um fator fundamental para o descobrimento de substâncias tóxicas e com propriedades medicinais ao longo do tempo. A convivência e o aprendizado com os mais diferentes grupos étnicos trouxeram valiosas contribuições para o desenvolvimento da pesquisa em produtos naturais, do conhecimento da relação íntima entre a estrutura química de um determinado composto e suas propriedades biológicas e da inter-relação animais-planta. Neste sentido, a natureza forneceu muitos modelos moleculares que fundamentaram estudos de relação estrutura-atividade e inspiraram o desenvolvimento da síntese orgânica clássica em mimetizar os princípios ativos. Comprovada a eficácia dos produtos naturais (aminas e outras substâncias)¹³ como estratégia para se obter novas entidades químicas bioativas,^{14, 15} os laboratórios de pesquisa industriais passam a adotar a síntese orgânica, com várias etapas reacionais, de um determinado composto

¹⁰ Viegas Jr, C.; Bolzani, V. S. *Química Nova* **2006**, 29 (2), 326-337.

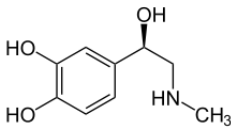
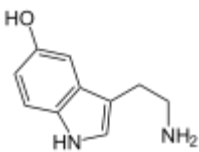
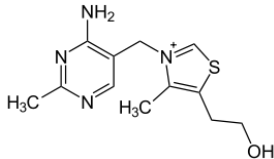
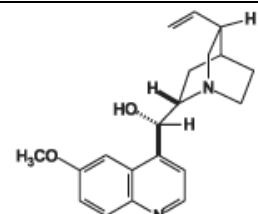
¹¹ Solomons, G.; *Química Orgânica*, vol. 2, 6º Ed., LTC, Rio de Janeiro, **1996**, 211-214.

¹² Sexton, W. A.; *Chemical Constitution and Biological Activity*; Michigan University, 3º Ed., **1963**.

¹³ Hacksell, U. Em *A textbook of drug design and development*; Krogsgaard-Larsen, P.; Lililjefors, T.; Madsen, U., eds.; Harwood Academic Publishers: Amsterdam, 1996, cap. 2.

¹⁴ (a) Yunes, R. A.; Cechinel Filho, V.; Em *Plantas medicinais sob a ótica da química medicinal moderna*; Yunes, R. A.; Calixto, J. B., eds.; 1ª ed.; Ed. Argos: Chapecó, 2001, cap. 1; (b) Yunes, R. A.; Pedrosa, R. C.; Cechinel Filho, V.; *Quim. Nova* **2001**, 24, 147. c) Montanari, C. A.; Bolzani, V. S.; *Quim. Nova* **2001**, 24, 105.

Tabela 1. Algumas substâncias de importância médica e biológica.

Substâncias	Classe	Função	Efeitos
 Adrenalina	Hormônio	Aciona mecanismo para produção de glicose. Inibe a liberação de insulina. Pode atuar como neurotransmissor.	Suor, aumento dos batimentos cardíacos, dilatação das pupilas e brônquios, elevação do nível de açúcar no sangue.
 Serotonina	Neurotransmissor	Permite a comunicação entre as células nervosas do cérebro. Liberação de alguns hormônios, regulação do sono, do apetite, atividade motora e funções cognitivas.	Pode provocar a doença de Parkinson, distonia neuromuscular e tremores, depressão, comportamento compulsivo e até mesmo níveis baixos de esquizofrenia.
 Tiamina	Vitamina (B1)	Essencial na liberação de energia. Importante no metabolismo dos carboidratos. Fundamental na função nervosa e muscular.	Perda de apetite, fadiga persistente, depressão, adormecimento das pernas pela diminuição da pressão arterial.
 Quinina	Alcalóide	Princípio ativo eficaz contra a malária.	Combate o plasmódio causador da malária.

ou a química combinatória cujos produtos reacionais resultantes são combinações aleatórias dos reagentes que geram um número muito grande de novos compostos. Desta forma, surgiram a química medicinal, em uma visão moderna, cujo esforço dedica-se em compreender as razões moleculares da ação dos fármacos, da relação entre estrutura química e atividade farmacológica dos mesmos, e a química computacional, ferramenta importantíssima no estudo de espécies bioativas, que permite que se determinem as

¹⁵ a) Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M.; *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 1022. b) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; *Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos*, 1ª ed., Ed. Artmed: Porto Alegre, 2001.

diferentes contribuições das distintas subunidades estruturais dos fármacos, tanto aquelas de natureza eletrônica como estérica, bem como o reconhecimento molecular pelos sítios receptores por meio de cálculos computacionais de modelagem e dinâmica molecular. Apesar dos avanços tecnológicos aplicados no desenvolvimento de novas entidades químicas, a quantidade de novos fármacos lançados no mercado não tem aumentado proporcionalmente. A química combinatória e seus aliados não conseguiram atingir seu objetivo de ser uma fonte primária de expressiva diversidade química, a qual asseguraria a descoberta de numerosas moléculas ativas capazes de representar, efetivamente, novos candidatos a fármacos inovadores.

Portanto, o estudo de aminocompostos bioativos naturais ou sintéticos ainda é um largo campo de pesquisa. A seguir veremos outro campo de aplicação dos compostos aminados.

1.2 Aminas: compostos precursores de novos materiais

Em nosso cotidiano, os materiais orgânicos comumente chamados de polímeros, derivados das aminas, são empregados de diversas maneiras e estão presentes em nosso dia a dia. As poliamidas naturais como seda e lã fazem parte desta imensa classe. Já o náilon, outro material bastante utilizado, é obtido sinteticamente. Outro grupo de materiais sintéticos que vem ganhando destaque nas últimas décadas são as polianilinas. Esta nova classe de polímeros intrinsecamente condutores (PICs) tem se destacado frente aos demais em razão de sua estabilidade química em condições ambientais, baixo custo, facilidade de polimerização e dopagem. Sua síntese a partir da anilina (monômero) é realizada por meio de oxidantes apropriados ou por métodos eletroquímicos.¹⁶ A fórmula geral das polianilinas na forma de base (não dopada) é composta por anéis benzênicos ligados ao átomo de nitrogênio bem como unidades quinóides que podem ser encontrados em diferentes estados de oxidação conforme a **Figura 3**.

¹⁶ Mattoso, L. H. C. *Química Nova*, **1996**, 19 (4), 388-399.

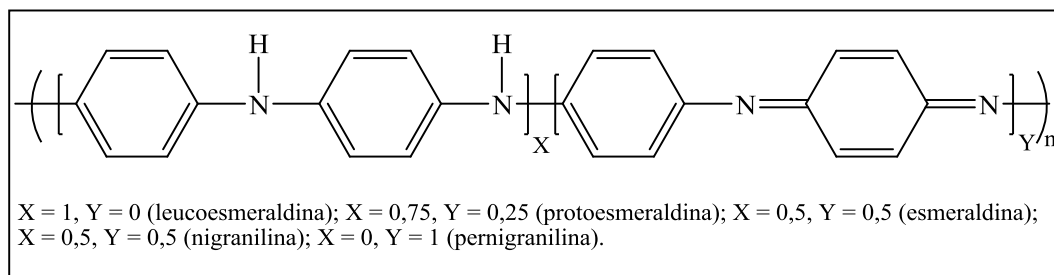
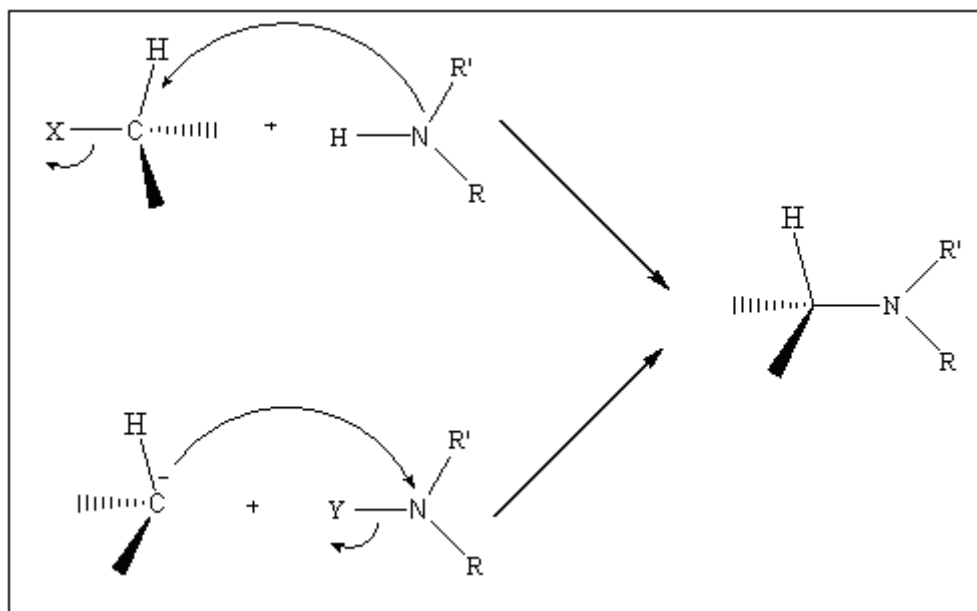


Figura 3. Fórmula geral das polianilinas e seus respectivos estados de oxidação.

1.3 Aminoação

Aminoação é o termo utilizado para uma reação química de introdução de um grupo amino numa molécula orgânica. Isto pode ocorrer, na maioria dos casos, por aminoação do tipo S_N2 , ou seja, pelo ataque do nitrogênio nucleofílico ao átomo de carbono eletrofílico ou pelo ataque do carbono nucleofílico ao nitrogênio ativado eletrofilicamente (**Esquema 1**). Entretanto, reações do tipo S_N1 , adições, reduções, acoplamentos e rearranjos até mesmo intramoleculares podem ser classificadas como aminoação.



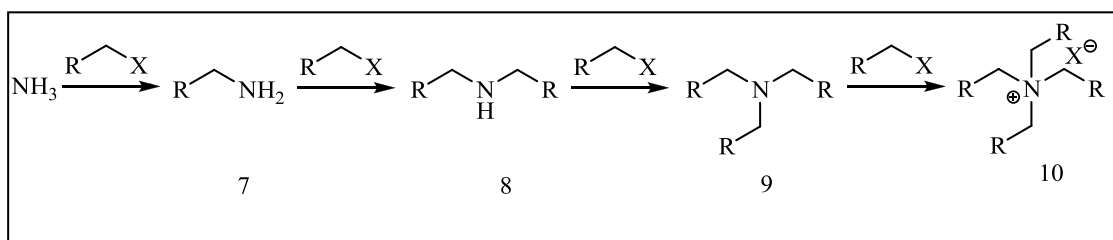
Esquema 1: Método geral para formação de ligações C-N por aminoação do tipo S_N2 .

O estudo de reações geradoras de ligações C-N tem sido bastante explorado nas últimas décadas. A descoberta de compostos bioativos com aplicações farmacológicas, discutidos no tópico anterior, e o desenvolvimento de novos materiais tornaram as reações de aminação importantes para uso prático. Atualmente, um crescente e rápido desenvolvimento de novos métodos de aminação¹ tem quebrado barreiras do ponto de vista operacional, econômico e ambiental.

Serão apresentadas, nas próximas seções, as reações de aminação do tipo S_N2 e aminação redutiva dando ênfase as reações de Leuckart-Wallach, Eschweiler-Clarke, hidrogenação catalítica, reagentes de boro e outras fontes de hidreto, redução com metais e aminação eletroquímica que servirão de suporte teórico para comprovação das vantagens e limitações da presente pesquisa.

1.3.1 Aminação do tipo S_N2

A *N*-alquilação direta é, em princípio, a rota mais lógica para preparação de aminas primárias, secundárias e terciárias. O tratamento de amônia ou aminas primárias com haletos alquílicos é comumente conhecido como alquilação de Hofmann (**Esquema 2**). Este processo é limitado devido a alquilações múltiplas, fornecendo uma mistura de aminas primárias **7**, secundárias **8**, terciárias **9** e sais de amônio quaternários **10**. Tradicionalmente, aminas secundárias **8** podem ser obtidas predominantemente por tratamento de um haleto alquílico com excesso de amina primária **7** (**Esquema 2**).¹⁷ Este é um processo usualmente caro e que implica desperdício, especialmente quando aminas quirais são exploradas.

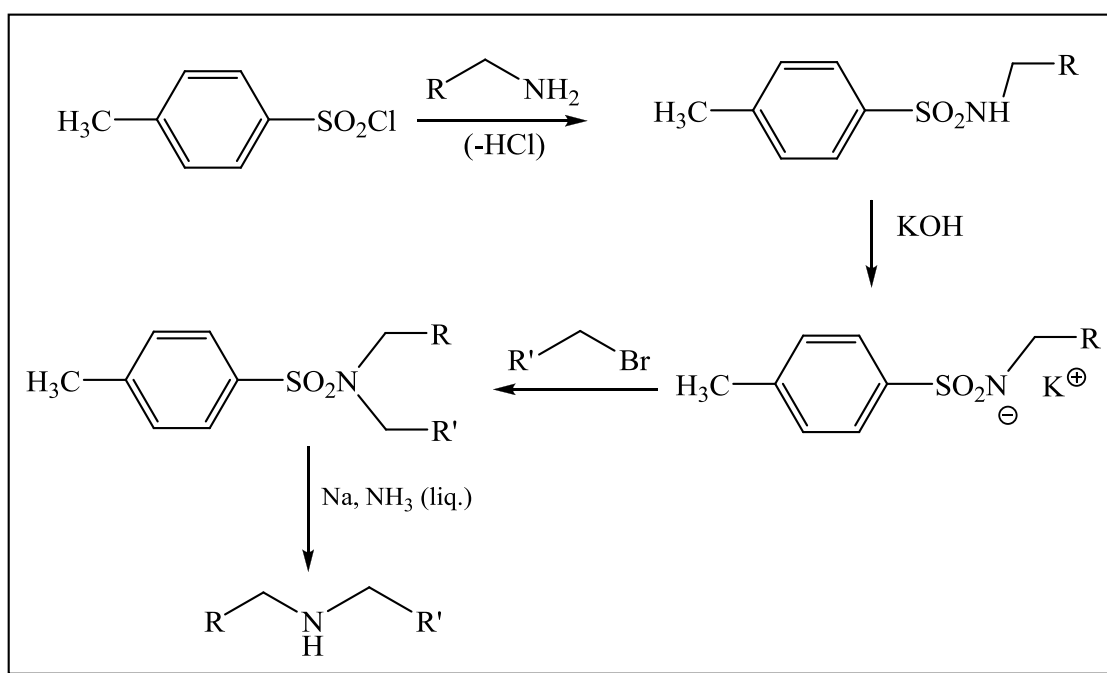


Esquema 2. Alquilação de Hofmann.¹⁷

Outra estratégia para minimizar as alquilações múltiplas é o emprego de grupos de proteção, porém duas etapas são incluídas no processo, tornando-o mais demorado e

¹⁷ Salvatore, R. N.; Yoon, C. H.; Jung, K. W. *Tetrahedron* **2001**, 57, 7785-7811.

caro na obtenção do produto desejado. Conseqüentemente, o rendimento das reações depende da natureza das aminas utilizadas, e da quantidade (muitas vezes em excesso) de material de partida. Em 1880 Hinsberg¹⁸ relatou um método de obtenção de aminas secundárias. Primeiro sulfonamidas eram sintetizados a partir de cloreto de toсила e aminas primárias. Depois, o intermediário sintético era monoalquilado e o grupo de proteção era retirado obtendo-se finalmente uma amina secundária (**Esquema 3**). É comum nos livros de química orgânica encontrar relatos sobre o teste de Hinsberg para diferenciação de aminas primárias, secundárias e terciárias.

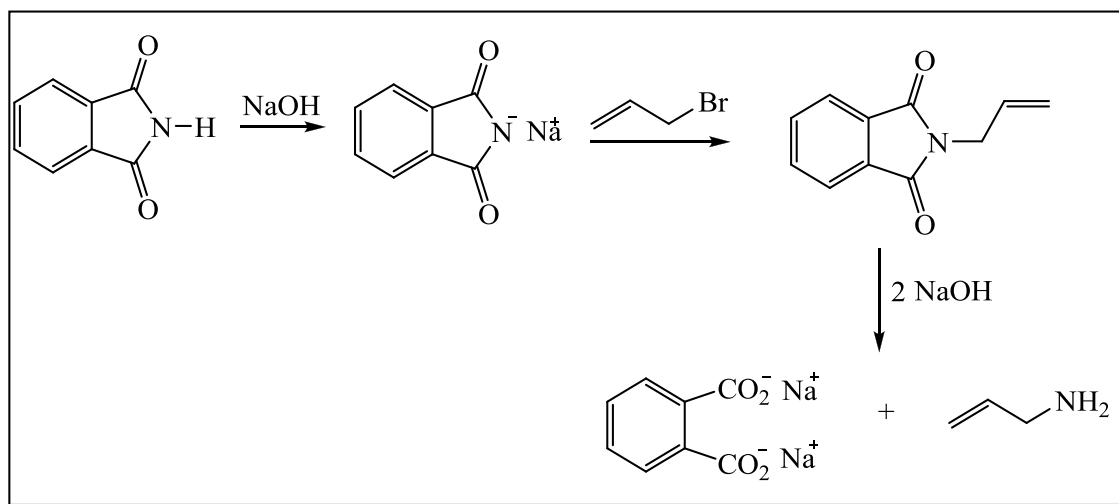


Esquema 3. Síntese de aminas secundárias pelo método de Hinsberg.¹⁸

Um pouco depois, Gabriel¹⁹ também contribuiu na obtenção seletiva de aminas; desta vez aminas primárias eram obtidas por meio do tratamento de ftalimidas com base, ataque nucleofílico a um haleto orgânico e em seguida hidrólise básica. (**Esquema 4**).

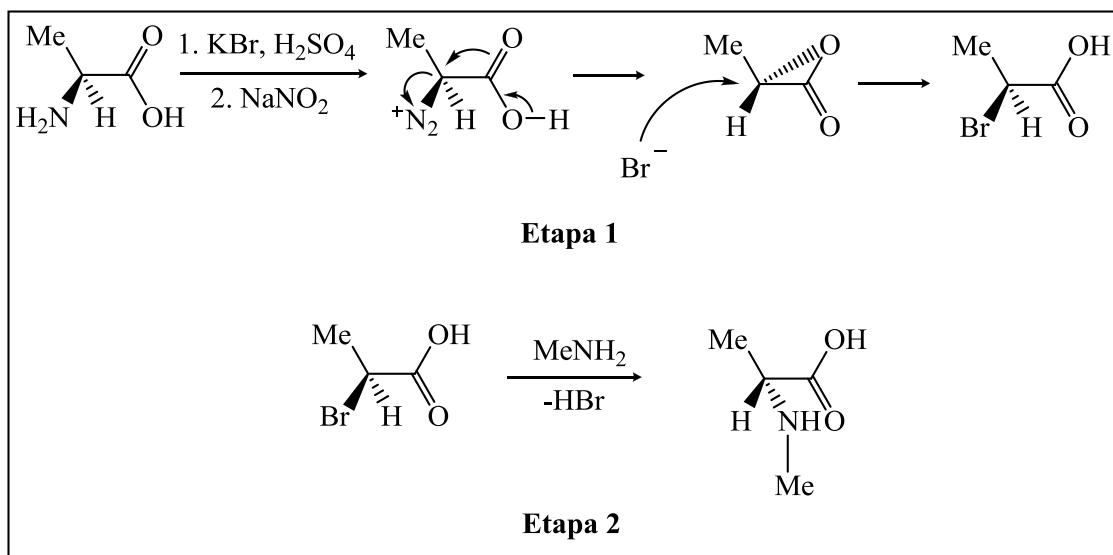
¹⁸ Hinsberg, O. *Chem. Ber.* **1890**, 23, 2962.

¹⁹ Gabriel, S. *Chem. Ber.* **1887**, 20, 2224.



Esquema 4. Síntese de Gabriel.¹⁹

Em 1915 Fischer^{20, 21} e colaboradores desenvolveram métodos de aminação que contribuíram de forma ímpar em reações químicas envolvendo até mesmo aminoácidos e peptídeos. Ácidos carboxílicos α -halogenados, produzidos a partir de aminoácidos via diazotação, sofrem substituição nucleofílica do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ por parte de aminas primárias obtendo-se aminoácidos alquilados (**Esquema 5**). Apesar de ser um método eficiente



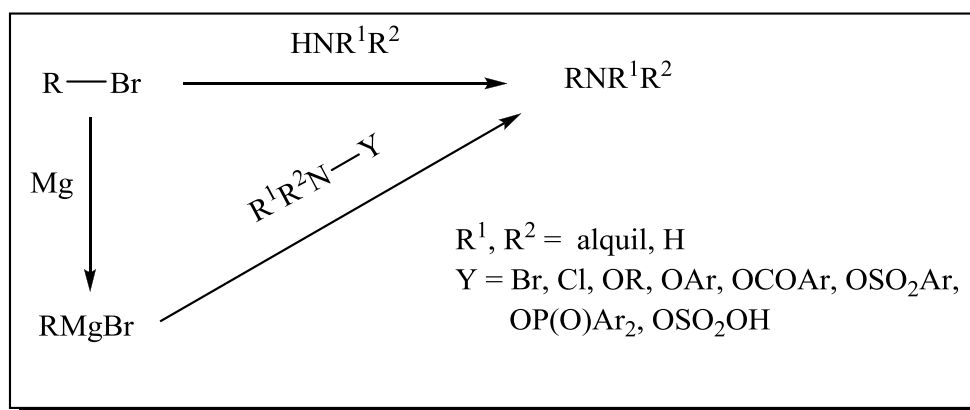
Esquema 5. Síntese de *N*-metil-aminoácidos via diazotação.²⁰

²⁰ Fischer, E.; Lipschitz, W. *Chem. Ber.* **1915**, 48, 360.

²¹ Fischer, E.; Mechel, L. V. *Chem. Ber.* **1916**, 49, 1355.

de alquilação, o processo exige várias etapas reacionais e ocasiona uma inversão da configuração alterando, por consequência, a estereoquímica original após alquilação. No entanto, métodos de alquilação de aminas ou aminoácidos que ocorrem em uma única etapa já foram desenvolvidos, poupando tempo e reduzindo custos.

Reagentes de Grignard ou organolítio podem ser preparados a partir da conversão de haletos alquílicos, que reagem subsequentemente como espécies nucleofílicas com derivados do tipo R^1R^2N-Y (**Esquema 6**). Vários reagentes do tipo R^1R^2N-Y são utilizados em aminação, onde Y é um bom grupo de saída dependendo do ambiente químico. Geralmente grupos *N*-halogenados ou grupos oxigenados do tipo, *O*-alquil, *O*-aril, *O*-alcil, *O*-sulfonil, fosfinilhidroxilaminas, ácido hidroxil-*O*- sulfonilamina são capazes de reagir diretamente com o carbono nucleofílico (**Esquema 6**).



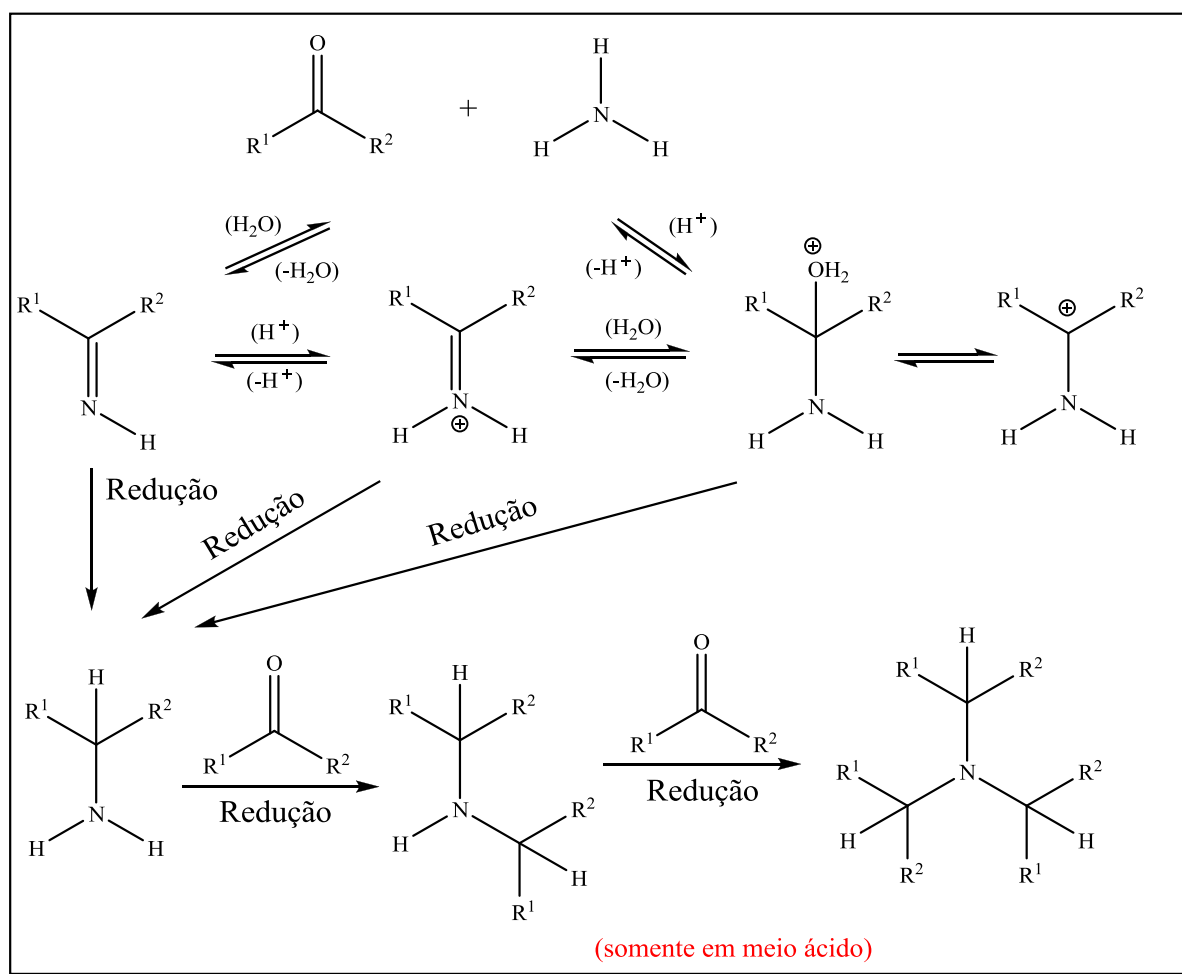
Esquema 6. Estratégias para a formação da ligação C-N.

1.3.2 Aminação Redutiva

Aminação redutiva é o termo aplicado à formação de ligação C-N simples por meio da redução de um intermediário (imina ou íon imínio), formado pela condensação de uma amina ou da própria amônia com um composto carbonílico, cujo produto final pode ser uma amina primária, secundária ou terciária.

Aminação redutiva de aldeídos e cetonas tem sido aplicada à *N*-alquilação de aminas primárias, secundárias, heterocíclicas, aromáticas e até mesmo a aminoácidos.²² Isto ocorre por que a amina comporta-se como nucleófilo e os compostos carbonílicos (aldeídos e cetonas) como eletrófilos (**esquema 7**).

²² a) Rice, R. G.; Kohn, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 77, 4052. b) Watanabe, Y.; Tsuji, Y.; Ohusugi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2667. c) Baiker, A.; Kijenski, J. *Catal. Rev. Sci. Eng.* **1985**, 27, 653.



Esquema 7. Reações consecutivas de aminação redutiva

Este tema tem despertado interesse acadêmico e industrial, devido às muitas vantagens envolvidas em relação às reações clássicas, discutidas anteriormente, que envolvem haletos orgânicos (agente alquilante), das quais podemos citar: a) polialquilações podem ser evitadas e não há formação de sais de amônio quaternários, b) na maioria dos casos, grupos de proteção não são necessários para se obter produtos mono- ou dialquilados seletivamente e c) baixa toxicidade na manipulação dos reagentes e dos rejeitos, pois a própria molécula de água é subproduto.

Nas seções mais a frente serão discutidos de forma específica os métodos de **aminação redutiva direta (ARD)** bem como os agentes redutores que promovem este tipo de reação. Assim, **ARD** tem uma grande vantagem em relação à **aminação redutiva indireta (ARI)**: não requer o isolamento prévio dos intermediários.

1.3.2.1 Aaminação redutiva direta com amônia

Na sua forma original, **ARD** é definida como a introdução de grupos alquílicos à amônia por meio de um aldeído ou cetona na presença de um agente redutor. Este método é o mais utilizado na obtenção de amins primárias e é mais vantajoso em relação à redução de nitrilas, oximas e amidas. Geralmente utiliza-se um grande excesso de amônia que conduz predominantemente a uma amina primária. Entretanto, a amina primária, formada da amônia, pode também condensar-se com outro composto carbonílico, numa reação consecutiva, e uma amina secundária pode ser formada. As vias mecanísticas desta reação envolvem a condensação da amônia com um composto carbonílico para formar carbinolamina (aminoalcool) ou imina que estão ambos em equilíbrio com os íons imínio (**Esquema 7**). Porém, somente iminas podem ser isoladas, mas isto não é aconselhável, pois sua purificação é acompanhada de uma série de problemas. As iminas derivadas da amônia tendem a ser instáveis, sofrem hidrólise em meio ácido e são freqüentemente sujeitas à polimerização.²³ Evidentemente, a redução de iminas (isoladas) é um método de **ARI**, sendo mais vantajosa a **ARD** a partir da amônia e compostos carbonílicos sem isolamento dos intermediários. Dependendo do pH as alquilações múltiplas podem ser controladas (**Esquema 7**).

1.3.2.2 Aaminação redutiva direta com amins primárias

Na maioria das vezes, não é fácil controlar as alquilações múltiplas, devido ao aumento da nucleofilicidade do nitrogênio da amina subsequente, porém sais de amônio quaternários não são formados. Em alguns casos as amins primárias são utilizadas em excesso, assim como a amônia, quando a monoalquilação é preferida. Geralmente as amins primárias reagem uma única vez em meio neutro ou básico (**esquema 7**). Quando se pretende dialquilar amins primárias, um meio ácido geralmente é o mais utilizado, devido a formação de íon imínio, mesmo assim é importante escolher um reagente de redução seletivo para este fim.

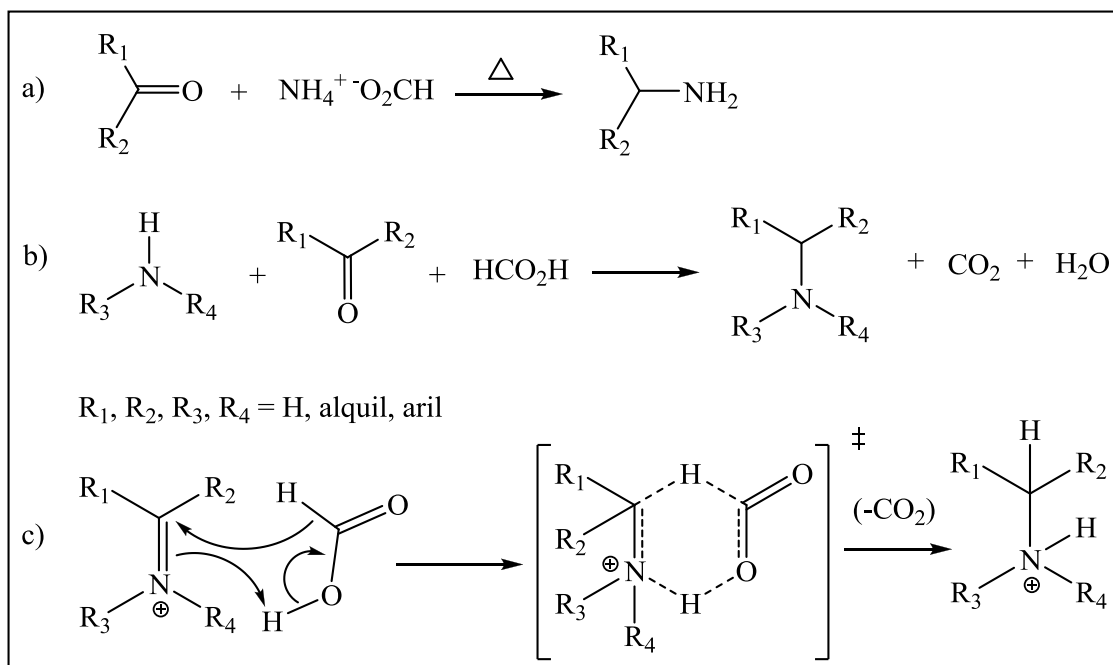
²³ Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*; Wiley: New York, **2001**; p 1187 e referências citadas.

1.3.2.3 Aminação redutiva com aminas secundárias

As aminas secundárias só podem ser alquiladas uma única vez e são mais nucleofílicas em relação às primárias. Neste caso, iminas não podem ser formadas e um meio ácido é necessário para o bom andamento da reação (**esquema 7**). Desta forma as vias mecanísticas possíveis dependem da redução da carbinolamina ou do íon imínio, intermediários que não são isolados. As aminas secundárias estericamente impedidas sofrem aminação redutiva de forma mais lenta e na maioria dos casos dependem de agente redutor específico, que não deve reduzir outros grupos presentes. Atualmente, novos métodos de aminação redutiva têm sido estudados a fim de minimizar as limitações deste tipo de reação. Vejamos alguns métodos sintéticos aplicados comumente em aminação redutiva.

1.3.2.4 Reação de Leuckart-Wallach

Em 1885 Leuckart²⁴ descobriu que cetonas e aldeídos reagem com formiato de amônio, para formar aminas primárias correspondentes (**Esquema 8**). Depois em 1893 Wallach²⁵ ampliou o método para a formação de aminas secundárias e terciárias.



Esquema 8. a) Reação de Leuckart.³¹ b) Reação de Leuckart-Wallach.³²

c) Mecanismo da reação de Leuckart-Wallach.³²

²⁴ Leuckart, R. *Ber. Disch Chem. Ges.* **1885**, 18, 2341.

²⁵ Wallach, O *Ann. Chem.* **1893**, 272, 99.

De forma geral a reação ocorre por meio da redução, pelo próprio ácido fórmico, do íon imínio formado *in situ* com formação de H₂O e liberação de CO₂. Este processo é termodinamicamente favorável devido à descarboxilação do ácido fórmico.

Atualmente, sistemas catalíticos^{26, 27} são empregados na reação de Leuckart-Wallach já que, em sua forma original, muitas limitações foram encontradas. Análogos do ácido fórmico também são usados como agentes redutores, abrindo-se uma porta para outros sistemas. Por exemplo, Kitamura²⁸ e *et al.* estudaram as reações de formação de aminas primárias por cetonas e α -ceto ácidos com formiato de amônio na presença de complexos metálicos de Fe, Ru, Os, Co, Rh, Ir, Ni, Pd e Pt. Apenas ródio, mais seletivo na obtenção da amina primária, e irídio em segundo plano, que apresentou traços de amina secundária e álcool, tiveram bom desempenho catalítico.

Enfim, muitos compostos já foram sintetizados pelo método de Leuckart-Wallach, como: adamantil-aminas terciárias,²⁹ ácido 3 α e 3 β -amino-5 β -colan-24-óicos (**Figura 4**, com atividade antimicrobiana)³⁰ e uma série de anfetaminas,³¹ constituindo assim uma ferramenta essencial para aminação redutiva.

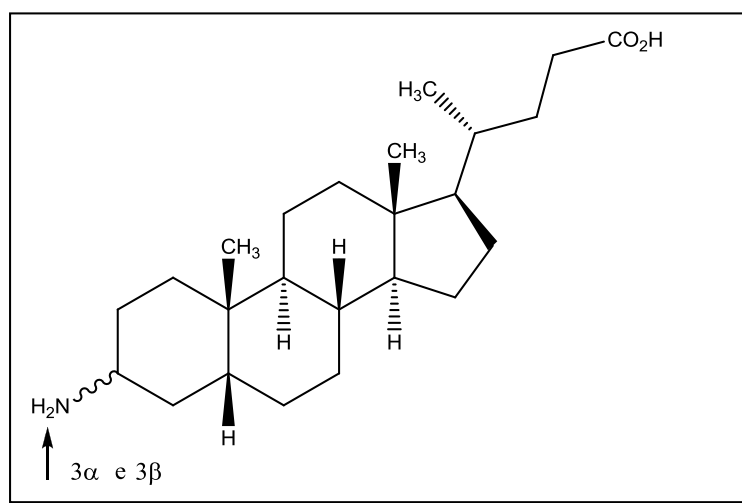


Figura 4. Estruturas do ácido 3 α e 3 β -amino-5 β -colan-24-óicos.

²⁶ Ito, K.; Oba, H.; Sekiya, M. *Bull. Chem. Soc. of Japan* **1976**, 49, 2485-2490.

²⁷ Bach, R. D. *Journal of Organic Chemistry* **1968**, 33, 1647-1649.

²⁸ Kitamura, M.; Lee, D.; Hayashi, S.; Tanaka, S.; Yoshimura, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8685-8687.

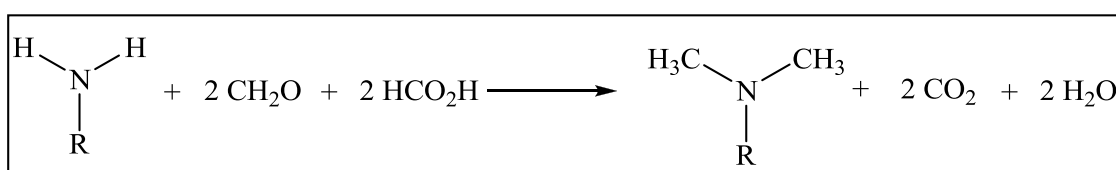
²⁹ Islam, M. R.; Khan, M. A.; *Journal of the Bangladesh Chemical Society* **1991**, 4, 7-13.

³⁰ Bellini, A. M.; Mencini, E.; Quaglio, M. P.; Guameri, M. *Steroids* **1991**, 56, 395-398.

³¹ Snow, O.; *Psychoactive Synthesis Series Volume 1: Amphetamine Syntheses Overview & Reference Guide for Professionals*, Thoth Press: Spring Hill, **1998**.

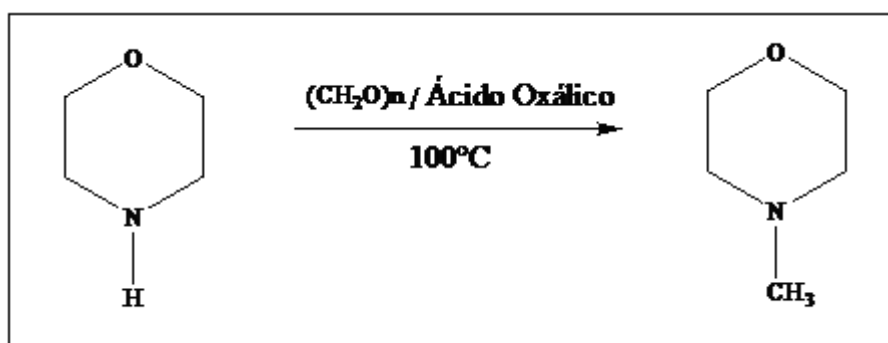
1.3.2.5 Reação de Eschweiler-Clarke

Esta reação³² permite a preparação de *N*-metilaminas a partir de aminas primárias e secundárias, através do tratamento com formaldeído (único agente alquilante) na presença de ácido fórmico, e é em princípio uma variante da reação de Leuckart-Wallach. A amina é condensada com o formaldeído, formando o íon imínio (intermediário da reação de Mannich) que sofre o ataque do próprio ácido fórmico, produzindo a amina metilada (**Esquema 9**). Uma das vantagens deste método é que não há formação de sais quaternários.



Esquema 9. Reação de Eschweiler-Clarke

Atualmente, a reação de Eschweiler-Clarke tem sido estudada por muitos.³³ Por exemplo, paraformaldeído⁴⁰ já foi utilizado nesta reação devido muitas vezes a difícil manipulação do formaldeído gasoso em meio reacional anidro. Em anos recentes Rosenau³⁴ e colaboradores utilizaram ácido oxálico, que sofre descarboxilação a altas temperaturas, gerando ácido fórmico. Desta forma, *N*-metil-morfolina foi sintetizada em bons rendimentos sem a utilização de nenhum solvente (**Esquema 10**). Vale acrescentar que este método foi aplicado apenas a aminas secundárias.



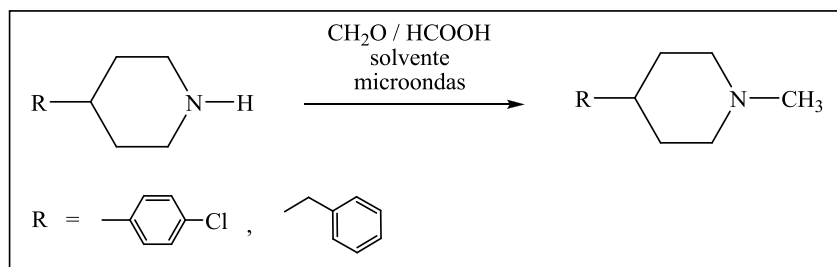
Esquema 10. Síntese da *N*-metil-morfolina.

³² a) Eschweiler, W. *Chem. Ber.* **1905**, 38, 880. b) Clarke, H. T., et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 4571. c) Moore, *Organic Reactions* **1949**, 5, 301.

³³ Connor, D. O.; Lauria, A.; Bondi, S. P.; Saba, S. *Tetrahedron Letters* **2011**, 52, 129–132.

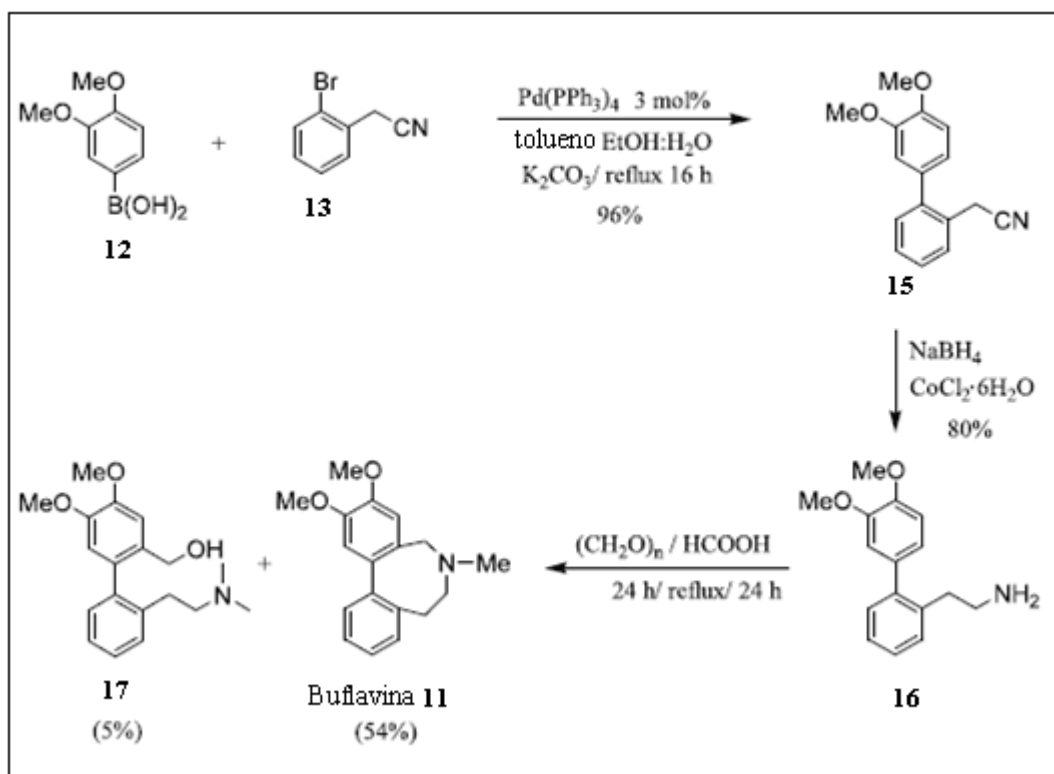
³⁴ Rosenau, T.; Potthast, A.; Rohrling, J.; Hofinger, A.; Sixta, H.; Kosma, P. *Synthetic Communications*, **2002**, 32, 457–465.

Aminação reductiva também tem sido investigada com microondas (**Esquema 11**). Em 2002, Harding³⁵ *et al.* obtiveram aminas *N*-metiladas em bons rendimentos e confirmaram o mecanismo da reação de Eschweiler-Clarke, a partir de CH₂O aquoso e HCO₂H deuterados.



Esquema 11. Síntese de *N*-metil-aminas por microondas.

A reação de Eschweiler-Clarke tem sido utilizada em muitas rotas sintéticas.^{36, 37} Recentemente, Sahakitpichana e Ruchirawata³⁸ sintetizaram buflavina (**esquema 12**),



Esquema 12. Uma rota para síntese de buflavina.

³⁵ Harding, J. R.; Jones, J. R.; Lub, S. Y.; Wood, R. *Tetrahedron Letters* **2002**, 43, 9487-9488.

³⁶ Farkas, E.; Sunman, C. J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1110.

³⁷ Casanova, J.; Devi, P. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 245.

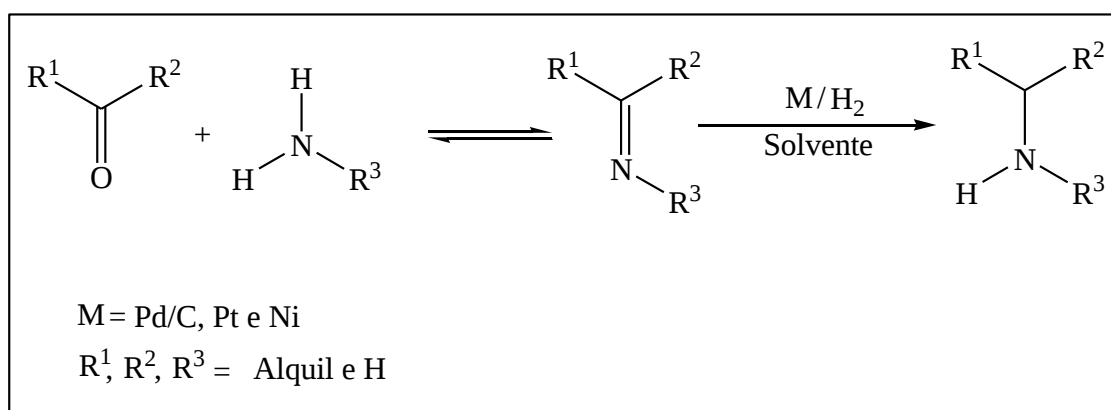
³⁸ Sahakitpichana, P.; Ruchirawata, S. *Tetrahedron Letters* **2003**, 44, 5239-5241.

alcalóide encontrado na família *Amaryllidaceae*, que foi isolado a partir de *Boophane flava*.³⁹ A etapa **16-11** corresponde a uma ciclização tipo Mannich (aminometilação)⁴⁰ e ao mesmo tempo ocorre uma metilação tipo Eschweiler-Clarke permitindo a formação da buflavina (**11**) com eficiência sintética.

1.3.2.6 Hidrogenação catalítica aplicada em aminação redutiva

Hidrogenação catalítica é aplicada extensamente em aminação redutiva. Na literatura já é bem conhecido que a maioria dos grupos funcionais, do tipo C=C, C=O e C=N, podem ser prontamente hidrogenados, muitas vezes em alta quimio-, regio-, e estereosseletividade. **ARD** por hidrogenação catalítica pode ser realizada com catalisadores heterogêneos ou homogêneos.

A grande maioria das hidrogenações relatadas foi realizada com catalisador heterogêneo, pois os sólidos metálicos são mais fáceis de manipular, são disponíveis comercialmente, relativamente baratos e em alguns casos é possível recuperá-los. O princípio da hidrogenação catalítica heterogênea é baseado na adsorção de hidrogênio + imina ou íon imínio pela superfície metálica e em seguida ocorre a redução. Geralmente Pd/C, Ni e Pt são os catalisadores mais utilizados, porém sua reatividade e seletividade na obtenção dos produtos são difíceis de controlar (**Esquema 13**).^{41, 42}



Esquema 13. Hidrogenação redutiva direta com catalisadores heterogêneos.

³⁹ Viladomat, F.; Bastida, J.; Codina, C.; Campbell, W. E.; Mathee, S. *Phytochemistry* **1995**, 40, 307–311.

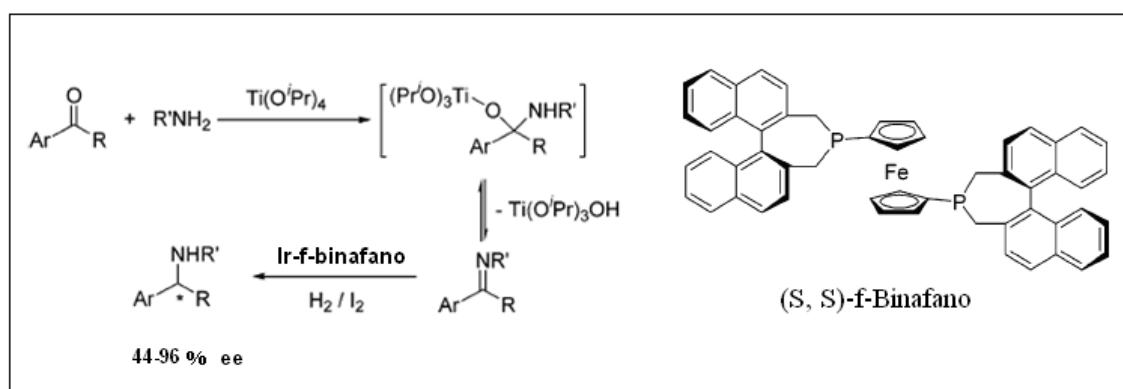
⁴⁰ (a) Mannich, C.; W. Krosche, *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647. (b) Mannich, C.; Lammering, G. *Ber.* **1922**, 55, 3510. (c) Blicke, F. F. *Organic Reactions* **1942**, 1, 303.

⁴¹ Scaros, M. G.; Prunier, M. L.; *Catalysis of Organic Reactions*, New York, **1994**, 432-435.

⁴² Heinen, A. W.; Peters, J. A.; van Bekkum, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2501.

A aplicação das hidrogenações catalíticas heterogêneas tomou forte impulso em meados da década de 30 e 40. Por exemplo, benzilamina é obtida a partir de benzaldeído e amônia em presença de níquel de Raney e gás hidrogênio com 90% (amina primária) de rendimento, porém traços (7%) de amina secundária eram observados.⁴³ Em uma metodologia similar, já havia sido relatado que cetonas alifáticas reagem com amônia com rendimentos entre 30-50%.⁴⁴ A partir daí muitos trabalhos já foram realizados e sua eficácia na obtenção de aminas alquiladas é bastante conhecida nos dias de hoje.

Os catalisadores homogêneos dissolvem-se no meio reacional, formando uma única fase, e não são recuperados após reação, o que pode representar uma desvantagem para este tipo de catalisador. Os catalisadores homogêneos produziram um grande impacto na química orgânica e inorgânica, devido à aplicação na síntese assimétrica. Após a comprovação de hidrogenação eficaz de olefinas com $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, catalisador de Wilkinson,⁴⁵ a área cresceu de tal formar que atualmente muitas combinações de catalisadores são conhecidas. Para fins de redução, uma variedade de diferentes catalisadores baseados em Ir, Rh e Ru já foi utilizada.⁴⁶ Em anos recentes, Chi⁴⁷ aplicou Ir-f-binafano para aminação reductiva com cetonas aromáticas, na presença de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ como ácido Lewis, com obtenção de aminas com alta enantiosseletividade (**Esquema 14**).



Esquema 14. Hidrogenação reductiva direta catalisada por Ir-f-binafano na presença de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ e I_2 .

⁴³ Winans, C. F. *J. of the Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 3566-9.

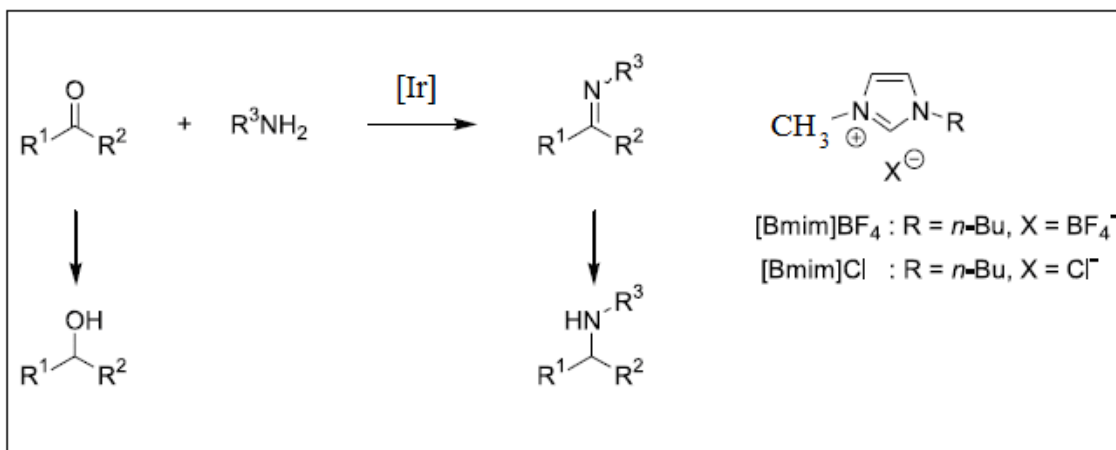
⁴⁴ Skina and Keil, *Ber.* **1928**, 1682.

⁴⁵ Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. (A)* **1966**, *12*, 1711-32.

⁴⁶ (a) Vicic, D. A.; Jones, W. D. *Organometallics* **1999**, *18*, 134-138. (b) Becalski, A. G.; Cullen, W. R.; Fryzuk, M. D.; James, B. R. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 5002-5008.

⁴⁷ Chi, Y.; Zhou, Y.-G.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (10), 4120-4122.

Recentemente Imao⁴⁸ e colaboradores descreveram um estudo sistemático na obtenção de aminas secundárias por meio de aminas primárias, aldeídos e cetonas. Também observaram que líquidos iônicos eram mais seletivos em comparação a solventes orgânicos convencionais, ou seja, a amina secundária alquilada era formada majoritariamente em relação aos subprodutos álcool e imina conforme o **Esquema 15**.



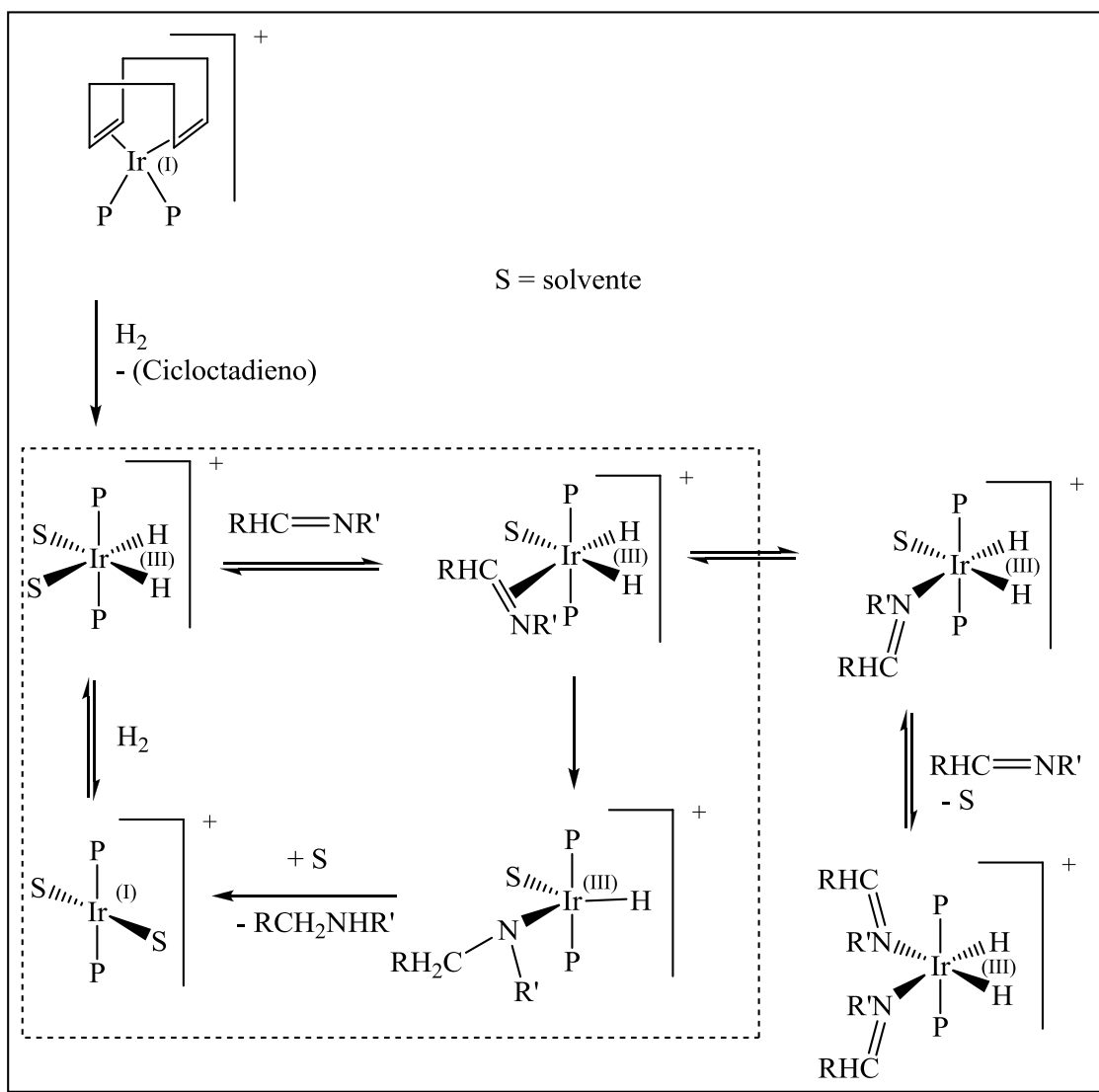
Esquema 15. Hidrogenação catalítica com complexos de irídio em líquido iônico.

O mecanismo de **ARD** é similar ao de hidrogenação catalítica heterogênea de iminas, já que o intermediário formado *in situ* é uma imina. Os passos são os seguintes (**Esquema 16**): adição oxidativa de H_2 ao complexo metálico, coordenação da imina com formação de complexo π , transferência de hidreto e eliminação redutiva da amina. Herrera⁴⁹ e colaboradores estudaram a cinética deste tipo de reação e apresentaram experimentos que confirmam o ciclo catalítico de hidrogenação de iminas aromáticas.

Apesar de ser um dos métodos mais “limpos” e talvez o mais utilizado, hidrogenação catalítica tem algumas desvantagens. O gás hidrogênio é inflamável e sua manipulação requer equipamentos caros e especializados. Outro inconveniente nesta metodologia é que outros grupos funcionais que estiverem presentes podem ser reduzidos, devido à alta atividade dos catalisadores.

⁴⁸ Imao, D.; Fujihara, S.; Yamamoto, T.; Ohta, T.; Ito, Y. *Tetrahedron* **2005**, 61, 6988–6992.

⁴⁹ Herrera, V.; Muñoz, B.; Landaeta, V.; Canudas, N. *J. of Molecular Catalysis A: Chemical* **2001**, 174, 141-149.



Esquema 16. Hidrogenação catalítica de iminas com complexos de irídio.

1.3.2.7 Boroidretos e Boranas

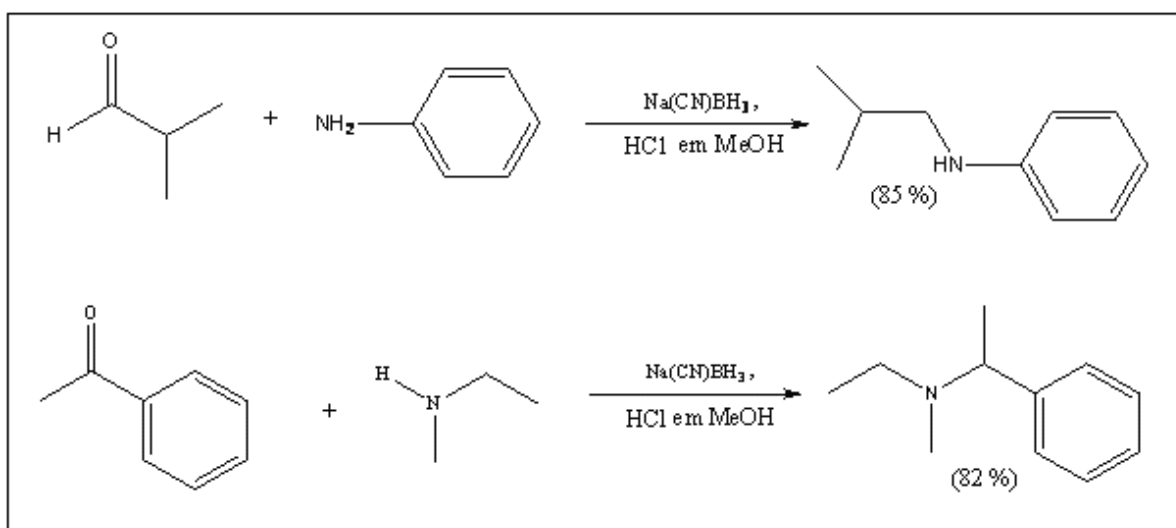
Boroidretos são popularmente utilizados para fins de redução, pois possuem a capacidade de transferir hidretos. Atualmente, vários tipos de reagentes que possuem boro (boroidretos ou boranas), são modificados quimicamente a fim de obter redutores mais seletivos. Estes variam de boroidreto de sódio até formas mais complexas.

Boroidreto de sódio é um agente redutor comercialmente disponível que exhibe propriedades ímpares na química orgânica.⁵⁰ Ele pode reduzir aldeídos, cetonas, cloretos de ácido, ácidos carboxílicos, ésteres, anidridos, etc. Nas últimas quatro

⁵⁰ Baxter, E. W.; Reitz, A. B. *Organic Reactions* **2002**, 59, 13-17.

décadas tem servido como matéria prima na obtenção de outros boroidretos mais seletivos ou com maior força redutora. Algumas destas reduções ocorrem em virtude da formação *in situ* de boranas a partir do boroidreto de sódio. Para eliminar a possibilidade da redução dos materiais de partida carbonílicos, no caso de aminação redutiva, é necessário que a reação de condensação seja efetuada completamente. Para este fim, agentes desidratantes como sulfato de sódio, sulfato de magnésio e sulfato de cálcio anidros,⁵¹ como também peneiras moleculares de 3Å e 4Å,^{52, 53} têm sido usados para abstrair água facilitando a formação dos intermediários envolvidos na aminação redutiva com boroidreto de sódio. A adição de um ácido aumenta a reatividade da imina intermediária. Aditivos como sais de zinco e compostos de titânio (IV) são empregados como ácidos de Lewis nas reações de aminação redutiva com boroidreto de sódio.

Nos anos 70, Borch⁵⁴ e colaboradores foram pioneiros no uso de cianoboroidreto de sódio, Na(CN)BH₃, para aminação redutiva (**Esquema 17**). O ligante ciano (do cianoboroidreto de sódio) é retirador de elétrons com isso a reatividade do hidreto decresce em comparação com o boroidreto de sódio e permite uma redução seletiva da ligação dupla carbono-nitrogênio na presença de aldeídos ou cetonas em uma faixa de pH 5-7. Esta propriedade do cianoboroidreto de sódio foi rapidamente popularizada em



Esquema 17. Aminação redutiva com cianoboroidreto de sódio aplicada por Borch.

⁵¹ Muller, D.; Zeltser, I.; Bitan, G.; Gilon, C. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 411. (b) Trost, B. M.; Godleski, S. A.; Genêt, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3930. (c) Psotta, K.; Wiechesrs, A. *Tetrahedron* **1979**, 35, 255. (d) Le Bris, N.; Yaouanc, J.-J.; Clément, J.-C.; Handel, H. *Tetrahedron Letters* **1993**, 34, 5429.

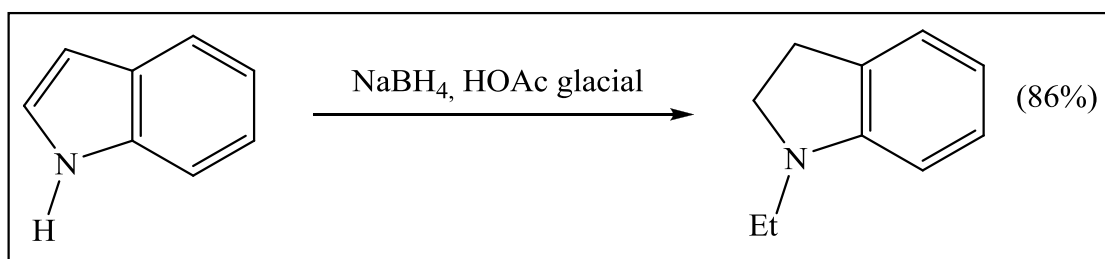
⁵² Limberg, G.; Thiem, J. *Synthesis* **1994**, 317.

⁵³ Kurihana, T.; Zakamoto, Y.; Kimura, T.; Ohishi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44, 900.

⁵⁴ Borch, R. F.; Berstein, M. D.; Durst, H. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2897.

aminação redutiva como fonte de hidreto solúvel. Cianoboroidretos de lítio, de tetrabutylamônio e muitos outros têm sido utilizados em aminação redutiva, mas sua aplicabilidade é inferior ao cianoboroidreto de sódio. Apesar de serem bons redutores bem como apresentarem maior seletividade em relação a outros boroidretos, os cianoboroidretos são bastante tóxicos devido a formação de ácido cianídrico.

Um pouco depois, Gribble⁵⁵ e colaboradores obtiveram triacetoxiboroidreto a partir de boroidreto de sódio e ácido acético, como excelente reagente para aminação redutiva. Eles observaram que tratando indol ou indolina com boroidreto de sódio em ácido acético resultou na formação de *N*-etil-indolina com 86% de rendimento (**esquema 18**). Esta metodologia é eficiente para alquilação de anilinas primárias e secundárias com uma variedade de ácidos carboxílicos.^{56, 57}



Esquema 18. Síntese da *N*-etil-indolina com NaBH₄.

Deste modo, aminas pouco reativas como *N*-etil-anilina e *N,N*-difenilamina reagem nestas condições. Uma das desvantagens do triacetoxiboroidreto, em comparação com o boroidreto de sódio, é a utilização de apenas um hidreto, porém o reagente é menos tóxico que cianoboroidreto de sódio. Abdel-Magid e colaboradores⁵⁸ foram pioneiros no uso de triacetoxiboroidreto de sódio, purificado antecipadamente, para aminação redutiva de aldeídos e cetonas. Atualmente este reagente é comercialmente disponível.

O triacetoxiboroidreto de sódio é apresentado como um agente redutor geral para a aminação redutiva de aldeídos e cetonas. Este reagente moderado e seletivo tem sido utilizado em uma ampla variedade de substratos que inclui cetonas acíclicas e cíclicas alifáticas, aldeídos alifáticos e aromáticos, e aminas primárias e secundárias. O 1,2-

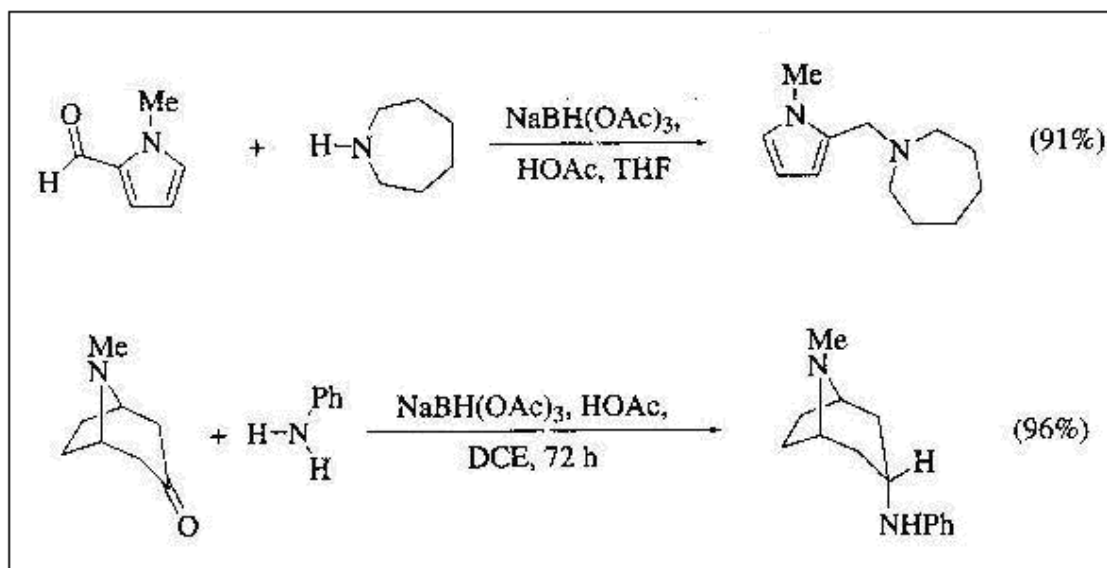
⁵⁵ Gribble, G. W.; Lord, P. D.; Skotnicki, J.; Dietz, S. E.; Eaton, J. T.; Johson, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7812.

⁵⁶ McKenzie T. C. *Synthesis* **1983**, 288.

⁵⁷ Gribble, G. W.; Nutaitis, C. F.; Leese, R. M. *Heterocycles* **1984**, 22, 379.

⁵⁸ (a) Abdel-Magid, A. F.; Maryanoff, C. A.; Carson, K. G. *Tetrahedron Letters* **1990**, 31, 5595. (b) Abdel-Magid, A. F.; Maryanoff, C. A. *Synlett* **1990**, 537.

dicloroetano (DCE) é o solvente preferido da reação, mas ela pode ser realizada em THF e ocasionalmente em acetonitrila. (Esquema 19).



Esquema 19. Aminação redutiva com triacetoxiboroidreto de sódio.

Boranas também são utilizadas em aminação redutiva. O efeito estérico e eletrônico no boro influenciam sua reatividade. Isto é acentuado com o aumento do volume do redutor, proporcionando um maior grau de seletividade nas reduções. Complexos como piridina-borana, tetraidrofurano-borana, α -picolina-borana e outras já foram testadas, mas são caras, difíceis de preparar e não são disponíveis comercialmente (Figura 5).^{59, 60}

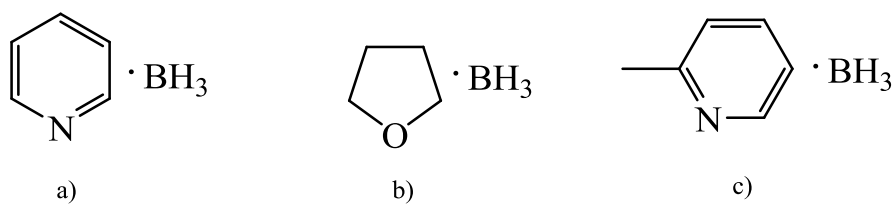


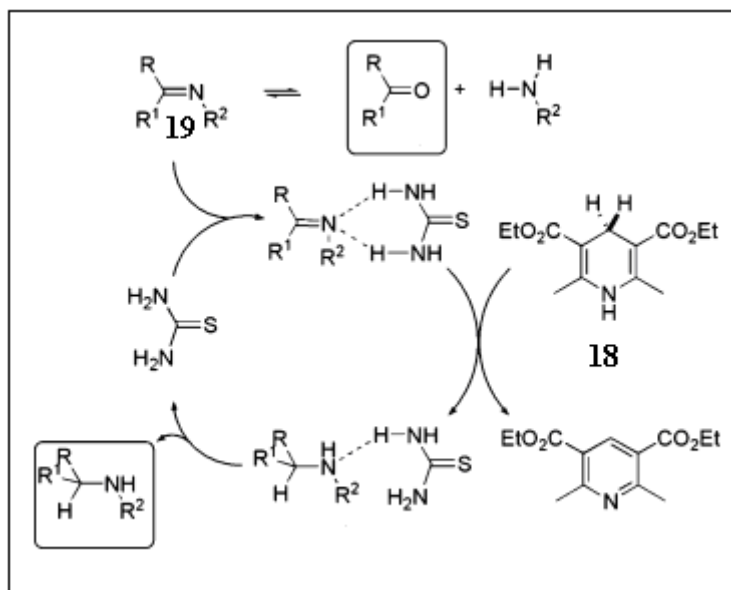
Figura 5. a) piridina-borana; b) tetraidrofurano-borana; c) α -picolina-borana.

⁵⁹ Brown, H. C.; Cho, B.T.; Park, W.S.; *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1231.

⁶⁰ (a) Morales, H. R.; Perez-Juarez, M.; Cuéllar, L.; Mendoza, L.; Fernández, H.; Contreras, R. *Synth. Commun.* **1984**, 14, 1213. (b) Johansson, A.; Lindstedt, E.-L.; Olsson, T. *Acta Chem. Scand.* **1997**, 51, 351. (c) Kloefkorn, C.; Schmidt, M.; Spaniol, T.; Wagner, T.; Costisor, O.; Paetzold, P.; *Chem. Ber.* **1995**, 128, 1037.

1.3.2.8 Ester de Hantzsch

Outro exemplo de fonte de hidreto são os compostos pertencentes à classe das 1,4-diidro-piridinas modificadas. Suas propriedades redutoras são diferentes dos boroidretos e das hidrogenações catalíticas, pois são baseadas nos processos biológicos similares a DNAH (dinucleotídeo de nicotinamida e adenina). A mais conhecida em aminação redutiva é o ester de Hantzsch **18**. Recentemente, Menche⁶¹ e colaboradores utilizaram **18** na alquilação redutiva de aminas aromáticas com cetonas aromáticas. Tiouréia, em quantidade catalítica (0,1 equivalente), tem a função de ativar a imina **19** como ilustrado no **Esquema 20**. Também, outros catalisadores já foram empregados com o ester de Hantzsch no intuito de se obter aminas quirais.⁶² Mais tarde, Liu e colaboradores⁶³ aplicaram o ester de Hantzsch na alquilação redutiva de aminas aromáticas por aldeídos e cetonas na presença de ZrCl_4 . Até mesmo aldeídos racêmicos foram submetidos a aminação redutiva na presença de um catalisador estericamente volumoso (**HX***), e o resultado foi a obtenção de aminas quirais com alta estereosseletividade conforme o **Esquema 21**.⁶⁴



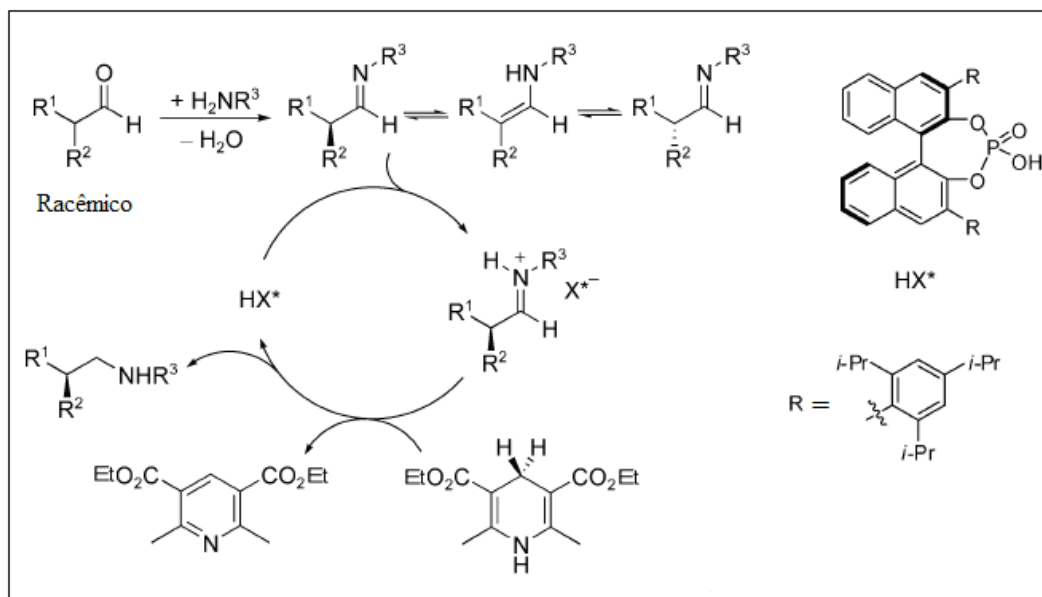
Esquema 20. Aminação Redutiva promovida por ester de Hantzsch e catalisada por tiouréia.⁶¹

⁶¹ Menche, D.; Hassfeld, J.; Li, J.; Menche, G.; Ritter, A.; Rudolph, S. *Organic Letters* **2006**, 8 (4), 741-744.

⁶² Storer, R. I.; Carrera, D. E.; Ni, Y.; MacMillan, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 84-86.

⁶³ Liu, Z. G.; Li, N.; Yang, L.; Liu, Z. L.; Yu, W. *Chinese Chemical Letters* **2007**, 18, 458-460.

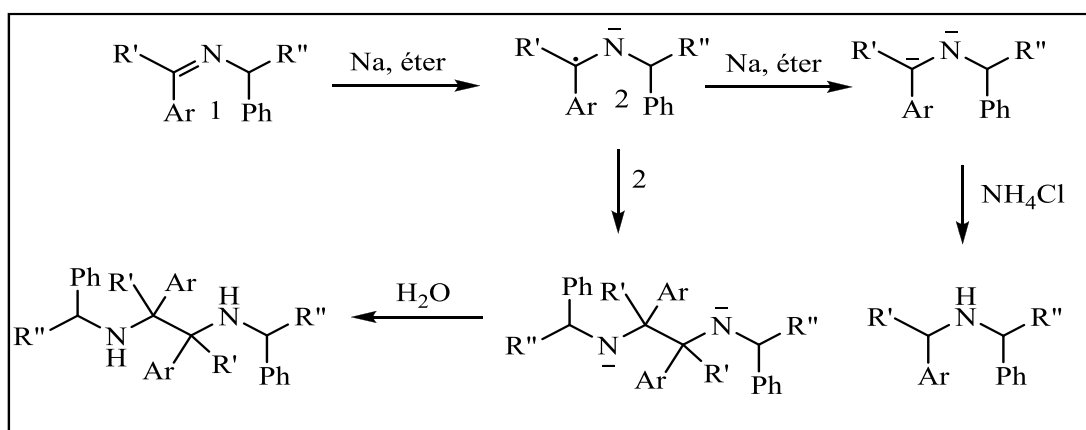
⁶⁴ Hoffmann, S.; Nicoletti, M.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13074-13075.



Esquema 21. Aaminação redutiva estereosseletiva de aldeídos racêmicos por ester de Hantzsch.⁶⁴

1.3.2.9 Uso de metais para redução

A redução da dupla ligação carbono-nitrogênio tem sido realizada por metais doadores de elétrons, embora a exploração deste método seja pouco relatada em comparação com outros métodos de redução. Para este fim, Na, Na-Hg, Al, Al-Hg e Zn foram os mais utilizados.⁶⁵ Um dos inconvenientes no uso de metais redutores é o acoplamento dos radicais intermediários, sobretudo em solventes como éter e tolueno (**Esquema 22**).^{66, 67}



Esquema 22. Redução de iminas por Na em éter.

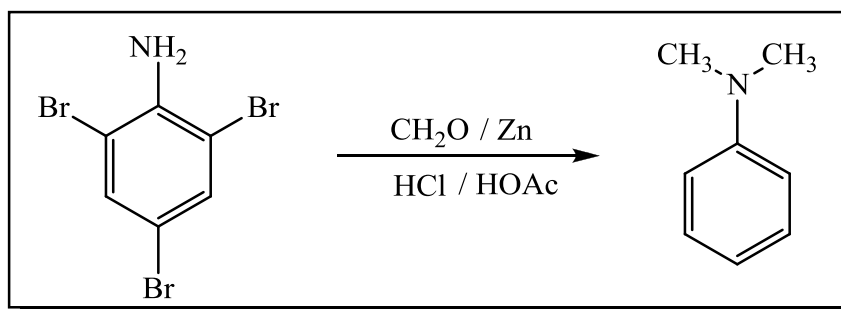
⁶⁵ Emerson, W. S. *Org. React.* **1948**, 4, 174-255.

⁶⁶ Layer, R. W., *Chem. Rev.* **1962**, 6, 489.

⁶⁷ Mehrota, K. N.; Giri, B. P. *Synthesis*, **1977**, 489.

Zinco metálico tem se destacado como redutor frente aos demais metais, devido a facilidade de manipulação, por ser um reagente barato e de baixa toxidez e por reagir bem em meio aquoso.

No início do século 20 uma maior atenção foi dada às reações de aminação redutiva com zinco metálico, e até mesmo algumas patentes foram depositadas.⁶⁸ Por exemplo, Wagner⁶⁹ investigou a redução de bases de Schiff (iminas), formadas a partir de aminas aromáticas secundárias com formaldeído, com zinco (pó) ativado por ácido clorídrico; desta forma aminas *N*-metiladas foram obtidas e isoladas em forma de picratos. Mais tarde, Emerson e Deutschman⁷⁰ estudaram a *N*-metilação da 2,4,6-tribromoanilina com formaldeído na presença de zinco em meio ácido segundo o **Esquema 23**. Eles observaram que além da metilação, os átomos de bromo nas posições 2, 4 e 6 na anilina eram substituídos por hidrogênios. O mesmo não era observado para átomos de cloro.



Esquema 23. Alquilação redutiva de 2,4,6-tribromoanilina com formaldeído e zinco.⁷⁷

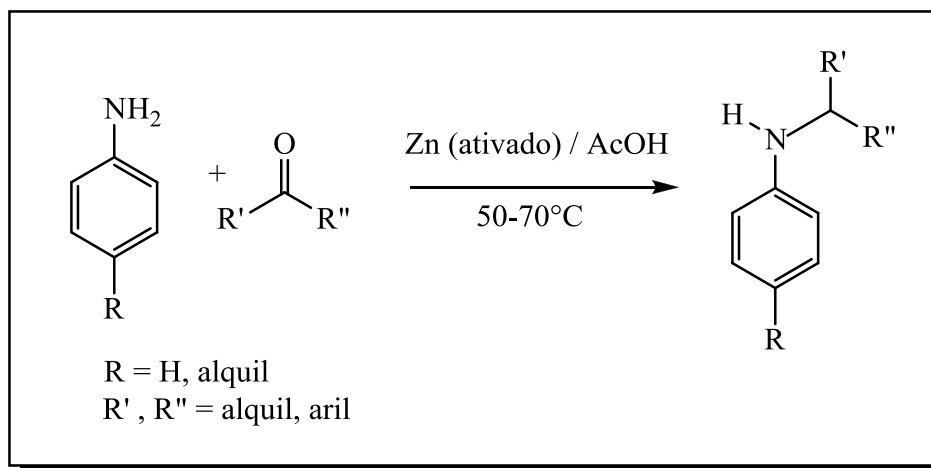
Décadas depois, Micovic e *et al.*⁷¹ retomaram os estudos de aminação redutiva com zinco. Aminas secundárias foram obtidas a partir de aminas aromáticas primárias com cetonas após reação com zinco (ativado) em ácido acético sob refluxo. Aminas terciárias não foram detectadas e, segundo os próprios autores, aldeídos não sofrem aminação redutiva sob estas condições reacionais (**esquema 24**).

⁶⁸ a) Anselmino, *Ber.* **1909**, 41, 621. b) Lockemann, Ger. Pat. 491.856 [Frld., **16**, 356 (1931)]. c) Chemische Fabriken Vorm. Weiler-ter Meer, Ger. pat. 376.013 [Frld., **14**, 398 (1926)].

⁶⁹ Wagner, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55(2), 724-731.

⁷⁰ Emerson, W. S., Dorf, F. B., Deutschman, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 2159.

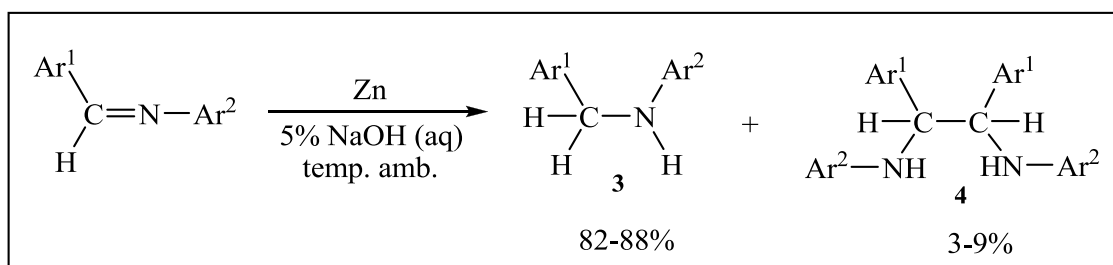
⁷¹ Micovic, I. V.; Ivanovic, M. D.; Piatak, D. M. *Synthesis* **1991**, 11, 1043-1045.



Esquema 24. Aminoação redutiva promovida por zinco em ácido acético.

Anos depois Micovic e Ivanovic⁷² inovou o método de aminoação redutiva usando magnésio metálico, reagente comumente utilizado na reação de Grignard, em presença de acetato de trietilamônio (preparado *in situ* a partir de trietilamina e ácido acético). Em seus estudos somente aminas secundárias eram obtidas junto com traços de álcoois possivelmente pela redução dos compostos carbonílicos.

Alguns anos atrás, Tsukinoki⁷³ e colaboradores estudaram a redução de iminas em meio básico, como alternativa de obtenção de aminas aromática por **ARI**. Diferentemente das outras metodologias que utilizavam meios reacionais anidros ou ácidos (sujeitos a hidrólise), as bases de Schiff (iminas) **3** foram tratadas em solução de NaOH 5%, zinco em pó e água (solvente e fonte de hidrogênio) obtendo-se aminas secundárias, mas com traços de dimerização **4** (**Esquema 25**).



Esquema 25. Aminoação redutiva promovida por zinco em meio básico.⁷³

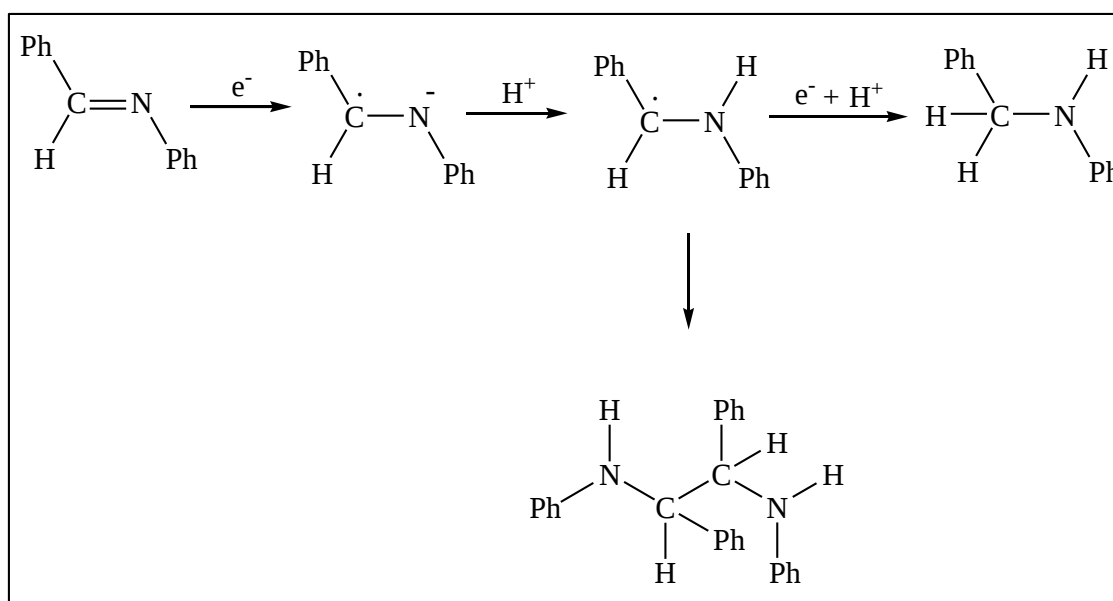
⁷² Micovic, I. V.; Ivanovic, M. D. *J. Chem. Soc.-Per. Trans.1* **1996**, 3, 265-269.

⁷³ Tsukinoki, T.; Yoshiharu, M.; Nagashima, S.; Kawaji, Hashimoto, I.; Tashiro, M. *Tetrahedron Letters* **1998**, 39, 8873-8876.

A maioria dos casos usava aminas aromáticas e um grande excesso de metal era utilizado para promover a redução. Os metais precisavam ser ativados e a dimerização era concorrente. Por meio desta pequena revisão, zinco mostrou ser o metal mais seletivo por não reduzir compostos carbonílicos.

1.3.2.10 Aaminação eletorrredutiva

Métodos eletroquímicos já foram empregados em aaminação redutiva e continuam sendo um amplo campo de estudo. Uma das primeiras aplicações de aaminação eletorrredutiva foi realizada no início do século 20 na obtenção de metilamina a partir da eletrólise de amônia com formaldeído, mas com rendimento baixo e pouca seletividade na formação do produto aminado.⁷⁴ Também, a síntese de *N*-metilcicloexilamina por meio de cicloexanona e metilamina já foi relatada.⁷⁵ Estudos de redução de bases Schiff por eletrólise já foram realizados e um dos inconvenientes neste processo é a dimerização como reação secundária, devido a etapa de formação do intermediário radicalar (**Esquema 26**).⁷⁶



Esquema 26. Redução da ligação C-N dupla eletroquimicamente.⁷⁶

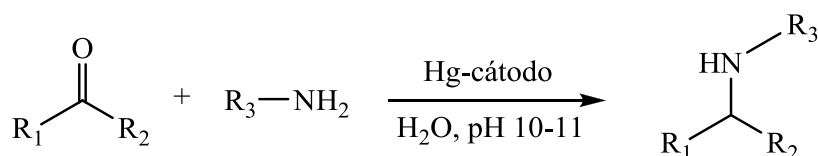
⁷⁴ Mesister, Lucius e Bruning *Ger. pat.* 148.054 [Frdl. 1, 26 (1905)].

⁷⁵ Lund, H. *Acta Chem. Scand.* **1959**, 13, 249.

⁷⁶ Barton, S. D., Ollis, W. D.; *Comprehensive Organic Chemistry* **1979**, 6, 440-446.

Na década dos anos 80, os alemães Pienemann e Schafer estudaram a aminação eletrorredutiva de cetonas e aldeídos. Em seu método eles utilizavam uma proporção de 15:1 (amina/composto carbonílico) na presença de mercúrio (cátodo) em pH entre 10-11. Também ácido clorídrico foi adicionado a mistura para formar um sal de amônio solúvel servindo de tampão, eletrólito de suporte e fonte de amina. Metilamina, etilamina, isopropilamina e (R)-2-amino-1-butanol foram os aminocompostos estudados. O controle do potencial foi um fator importante para o bom andamento das reações eletrorredutivas. Para cada reação o potencial constante entre -1,55 a -1,90 V *versus* SCE foi aplicado para obtenção dos produtos em bons rendimentos (**Tabela 2**).⁷⁷

Tabela 2. Aaminação eletrorredutiva de aldeídos e cetonas a potencial constante.



Aldeído ou Cetona ^a	Amina ^b	Potencial de Redução	Rend. (%)
Hexanal	Etilamina ^c	-1,57V	69
2-Hexanona	(R)-2-amino-1-butanol	-1,80V	72
3-Cicloexano-1-carboxaldeído	Metilamina ^c	-1,55V	90
2-Decalona	Etilamina ^c	-1,65V	83
1-[3-(trifluorometil)-fenil]-2-propanona	Etilamina ^c	-1,75V	87
3-Metil-cicloexanona	Metilamina	-1,72V	80
4- <i>terc</i> -Butilcicloexanona	Metilamina	-1,75V	73
4- <i>terc</i> -Butilcicloexanona	Isopropilamina ^c	-1,68V	81
Biciclo[2.2.1]heptan-ona	Metilamina	-1,66V	80
Biciclo[2.2.1]heptan-ona	Isopropilamina ^c	-1,90V	76

^a10mmol de aldeído ou cetona. ^b150mmol de amina. ^cSolução etanol-água (1:1).

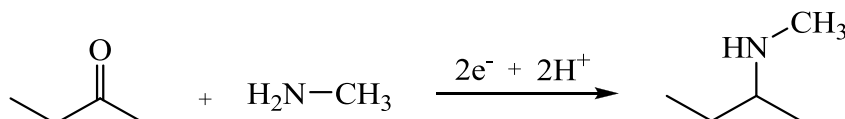
Já no início da década dos anos 90, os russos Smirnov e Tomilov estudaram a aminação eletrorredutiva de cetonas alquílicas com solução aquosa de metilamina em proporção 6:5 (amina/cetona). Eles perceberam que eletrodos de chumbo (cátodo e ânodo) conduziram a um processo reacional com melhores rendimentos para obtenção de aminas secundárias (**Tabela 3**).⁷⁸ Após otimização dos experimentos com

⁷⁷ Pienemann, T.; Schafer, H.-J. *Synthesis* **1987**, 1005-1007.

⁷⁸ Smirnov, Y. ; Tomilov, A. P. *Zhurnal Organicheskoi Khimii* **1992**, 28 (1), 51-58.

metilamina a corrente constante, eles também testaram uma solução aquosa de etilamina que resultou em bons rendimentos na obtenção dos produtos aminados.

Tabela 3. Estudo da aminação eletrorredutiva de 2-butanona com metilamina.*

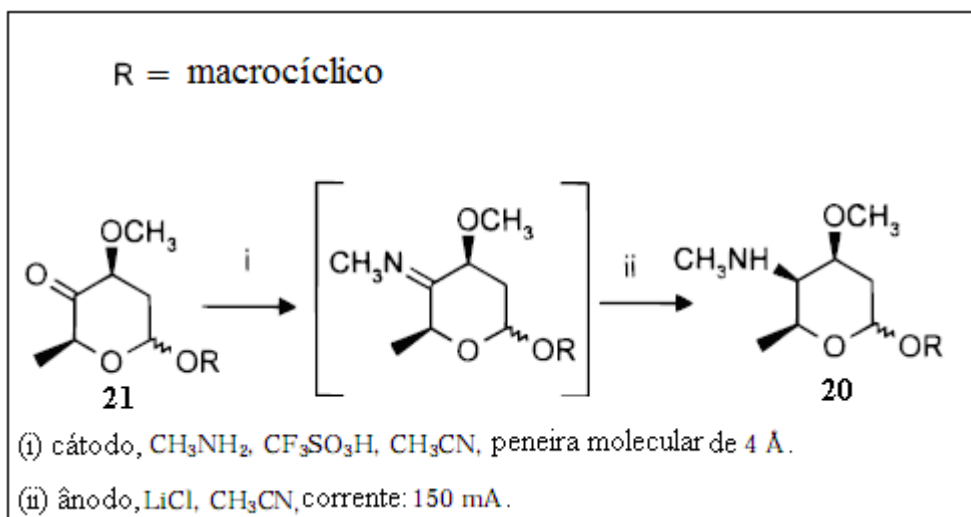


Eletrodos	Rendimento (%)		
	Amina secundária	Álcool	Hidrogênio
Chumbo	60,8	1,9	20,5
Cadmio	55,5	Traços	34,0
Zinco	56,3	15,1	13,6
Cobre	10,0	29,5	58,0
Estanho	-	-	100,0
Grafite	-	1,52	95,0
Mercúrio/Grafite	29,5	0,8	51,1

* Solução K₃PO₄ (1%), pH 11, 20° C, densidade de corrente: 0,0397 A/cm².⁸⁵

Cvetovich e colaboradores sintetizaram 4''-epi-(N-metilamino)-5-O-(tert-butildimetilsilil)-4''-deoxiavermectina B1 (**20**), uma macrolactona pertencente ao grupo das avermectinas, que possui propriedades parasiticidas. A cetona **21** precursora de **20** foi submetida a eletrólise com metilamina em CH₃CN, obtendo-se o produto desejado com 65% de rendimento (**Esquema 27**).⁷⁹

⁷⁹ Cvetovich, R. J.; Amato, J. S.; DiMichele, L.; Weinstock, L.; Hazen, G. J. *Org. Chem.* **1997**, 62, 6697-6698.



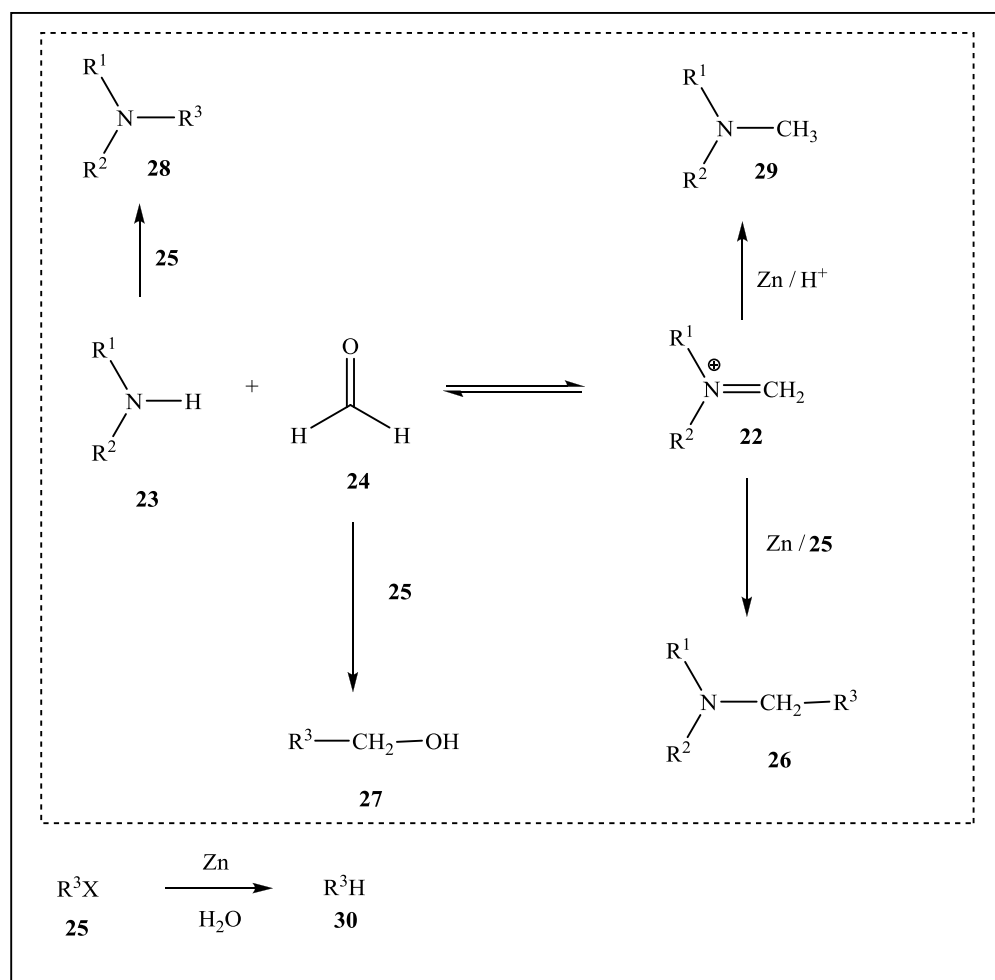
Esquema 27. Síntese eletroredutiva de 4''-epi-(N-metilamino)-5-O-(*tert*-butildimetilsilil)-4''-deoxiavermectina B1 **20**.⁸⁶

Portanto, poucos estudos de aminação eletroredutiva foram relatados em toda sua história. Em todos os casos celas separadas foram utilizadas e, até o presente momento, apenas um meio básico foi utilizado para o bom andamento das reações.

1.4 Motivação

O projeto de doutorado intitulado “Aminação Redutiva de Aldeídos e Cetonas em Meio Aquoso: Uma Nova Metodologia Simples e Versátil para Obtenção de Aminas Alquiladas Promovida por Zinco e Métodos Eletroquímicos” não surgiu do acaso. Resultados recentes, relatados por Estevam e Bieber,⁸⁰ como aminometilação de haletos alquílicos promovida por zinco para formação de aminas terciárias, proporcionaram, mais tarde, a exploração da *N*-alquilação redutiva de aminas. Pode-se observar no **esquema 28** que o íon imínio **22**, gerado *in situ* nas condições de Mannich, sofre reação do tipo Barbier por parte do haleto **25** e Zn, cujo resultado é o produto principal **26**. Porém, a amina **23** pode sofrer alquilação direta por parte do haleto **25** formando **28**, e formaldeído **24** pode reagir com o haleto **25** e Zn por meio da reação de Barbier com formação de um álcool primário **27**. Além disso, o haleto **25** pode ser reduzido a um hidrocarboneto **30**. Em comparação com os demais subprodutos, somente **29**, resultado de **ARD**, era observado em maior proporção.

⁸⁰ Estevam, I. H. S.; da Silva, M. F.; Bieber, L. W. *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 7601-7604.



Esquema 28. Aminometilação e reações laterais⁸⁰

Desta forma, resolvemos explorar esta reação secundária com o objetivo de desenvolver um novo método de *N*-metilação de aminas primárias e secundárias. Nos primeiros trabalhos, aminas bem como α -aminoácidos foram *N*-metilados com formaldeído em bons rendimentos.^{81, 82, 83} O nosso método de aminação redutiva é seletivo para monometilação e dimetilação de aminas primárias com formaldeído por meio do controle do pH, tempo de reação e granulação do metal. Para a introdução de um grupo metila em aminas primárias e aminoácidos (primários ou secundários), NaH_2PO_4 mostrou ser o melhor aditivo (**Tabela 4, entradas 1 e 3**). No entanto, aminas

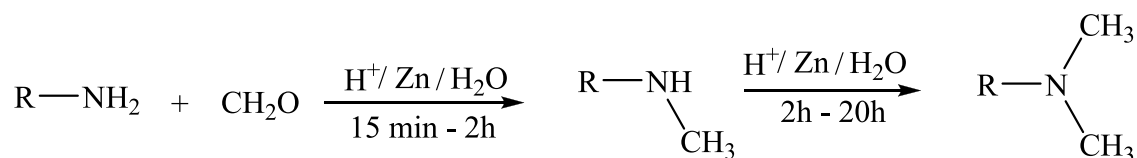
⁸¹ Silva, R. A.; Estevam, H. S.; Bieber, L. W. *Tetrahedron Letters* **2007**, 46, 7680-7682.

⁸² Silva, R. A.; Dissertação de Mestrado: *Aminação Redutiva de Aldeídos e Cetonas Promovida por Zinco em Meio Aquoso*, UFPE, **2007**. (disponível na web)

⁸³ Silva, R. A.; Estevam, H. S.; Bieber, L. W. *12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, Itapema-SC, Brazil, 27-31, August, **2007**.

primárias são dimetiladas e aminas secundárias são monoalquiladas por meio de AcOH como aditivo (**Tabela 4, entradas 1 e 2**).

Tabela 4. Metilação de aminas primárias e secundárias por formaldeído em meio aquoso promovida por zinco.



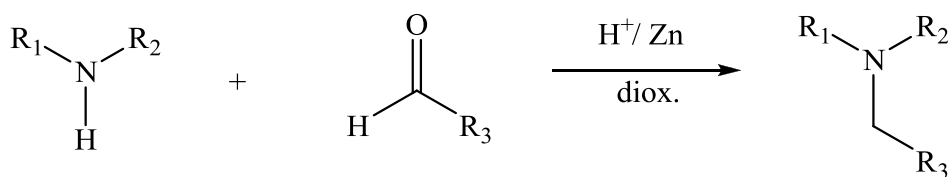
R = alquil, aril

Entrada	Aminas	Aditivo (Mono)	Aditivo (Di)
1	Primárias	NaH ₂ PO ₄	AcOH
2	Secundárias	AcOH	-
3	Amino ácidos	NaH ₂ PO ₄	NaH ₂ PO ₄

Condições reacionais: 1mmol de amina + 1-2 mL de CH₂O (37%) + 2 mmol de aditivo + 2 mmol de Zn (pó ou granulado); solvente: 1 mL de H₂O.

O nosso método de aminação redutiva anteriormente aplicado a metilação com formaldeído aquoso foi estendido a outros agentes alquilantes superiores. De início, a reação de morfolina com isobutiraldeído foi sistematicamente estudada. Ensaios foram realizados e combinados com as seguintes variáveis: solventes - acetonitrila, dimetilsufóxido, metanol, 1,4-dioxano e água; aditivos – fosfato de sódio monobásico, ácido acético e ácido sulfúrico. Após vários experimentos chegou-se ao rendimento de 80% por meio de 1,4-dioxano, ácido acético e zinco (**Tabela 5, entrada 1**). Também, morfolina foi *N*-alquilada satisfatoriamente com hidrocinalaldeído (**Tabela 5, entrada 2**). A partir daí, outras aminas secundárias como dietilamina e cloridrato de dimetilamina foram estudadas obtendo-se rendimentos satisfatórios com isobutiraldeído e hidrocinalaldeído respectivamente (**Tabela 5, entradas 3 e 4**).^{82, 84}

⁸⁴ Silva, R. A.; Bieber, L. W. *II Workshop em Síntese Orgânica do Norte-Nordeste*, UFRPE, 17 de Abril, 2009.

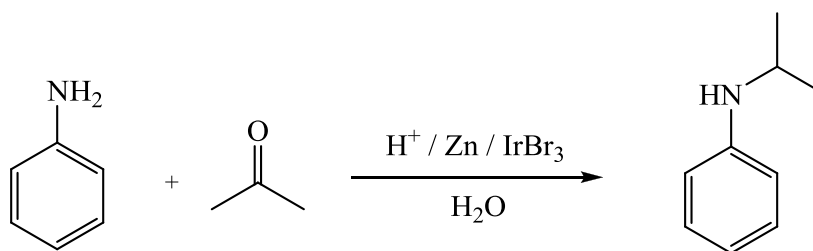
Tabela 5. Alquilação de aminas secundárias por aldeídos promovida por zinco.

$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3 = \text{alquil}$

Entrada	Aminas	Aldeídos	Rendimento
1	morfolina	isobutiraldeído	80 %
2	morfolina	hidrocinamaldeído	92 %
3	dietilamina	isobutiraldeído	85 %
4	cloridrato de dimetilamina	hidrocinamaldeído	100 %

Condições reacionais: 1mmol de amina + 2 mmol de aldeído + 2 mmol de AcOH + 2 mmol de Zn (pó ou granulado); solvente: 1 mL de 1,4-dioxano; tempo: 2-20h.

Em seguida, ensaios exploratórios com acetona foram realizados, mas nenhum produto de alquilação foi formado com este agente alquilante quando submetido a reação com anilina em ácido sulfúrico diluído em meio aquoso na presença de zinco granulado na temperatura ambiente. Também, o uso de dimetilsufóxido, acetonitrila, metanol, acetona e até mesmo 1,4-dioxano, solvente que proporcionou bons rendimentos com aldeídos, não gerou nenhum resultado positivo. Aditivos como ácido acético e ácido fórmico não promoveram a formação do produto alquilado. Traços do produto de alquilação foram formados na presença de quantidade catalítica de RhI_3 , RuCl_3 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PtBr_4 e IrBr_3 , e nenhuma aminação redutiva foi promovida com CuCl_2 , NiCl_2 , CoCl_2 , CdCl_2 e HgCl_2 . No entanto, IrBr_3 apresentou eficiência catalítica superior aos demais catalisadores. Logo em seguida a dosagem deste catalisador foi aperfeiçoada para 0,05% (em mol) que juntamente com ácido fórmico na presença de zinco em pó garantiu, após 20 h de reação, a formação do produto alquilado com bom rendimento (**Tabela 6**).

Tabela 6. Otimização da alquilação reductiva de anilina com acetona.⁸⁵

Melhor condição reacional					
Entrada	aditivo	catalisador (mg)	Solvente	tempo	rend. (%)
1	HCO ₂ H	IrBr ₃	H ₂ O	20 h	83

Condições reacionais: 1 mol de anilina, 3 mmols de acetona, 8 mmol de ácido fórmico, 1 mL de solvente, catalisador e 3 mmols de zinco.

Assim, no presente trabalho, em continuidade aos estudos de aminação reductiva, será apresentada uma aplicação de nossa metodologia a outros substratos utilizando zinco em pó bem como métodos eletroquímicos alternativos para obtenção de aminas alquiladas.

⁸⁵ Silva, R. A.; Bieber, L. W. *Tetrahedron Letters* **2010**, 51, 689-691.

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral

Desenvolver metodologias alternativas de baixo custo e de baixo impacto ambiental para a aminação de compostos carbonílicos (aldeídos e cetonas) em condições reacionais brandas, visando sintetizar alquilaminas seletivamente a partir de aminas primárias e secundárias.

2.2 Objetivos Específicos

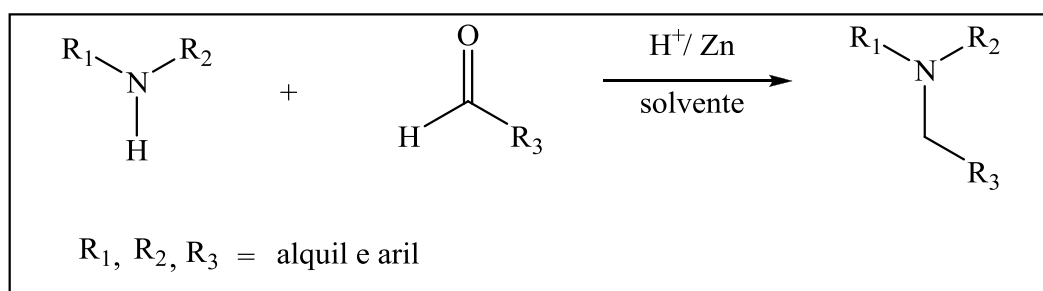
- » Encontrar condições reacionais para a monoalquilação seletiva de aminas secundárias a partir de estudo sistemático do pH do meio, concentração dos reagentes, tempo de reação, temperatura, efeito de catalisadores e efeito solvente.
- » Aplicar o método para uma série diversificada de aminas utilizando uma ampla variedade de compostos carbonílicos como agentes alquilantes.
- » Utilizar métodos eletroquímicos de redução como alternativa limpa para *N*-metilação de aminas por meio de formaldeído aquoso.
- » Ampliar o método de aminação eletrorredutiva para aminas e compostos carbonílicos variados.
- » Sintetizar monoalquil-anilinas como monômeros precursores na obtenção de polianilinas *N*-substituídas e caracterizar os polímeros obtidos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 PARTE 1: Alquilação Redutiva de Aminas Primárias e Secundárias por Aldeídos e Cetonas

A revisão sistemática da literatura nos leva concluir que a *N*-alquilação de aminas por compostos carbonílicos promovida por agentes redutores seletivos, comercialmente disponíveis e de baixo custo e impacto baixo ambiental, tem potencial de aplicação na pesquisa e na indústria. A seguir, será apresentada uma extensão de nossa metodologia de aminação redutiva⁸² aplicada a formaldeído, aldeídos superiores e cetonas como agentes alquilantes de aminas aromáticas e alifáticas promovida por zinco e depois por métodos eletroquímicos descrevendo as vantagens e desvantagens bem como os passos que levaram a obtenção dos produtos em bons rendimentos.

3. 1. 1 Alquilação Redutiva de Aminas Secundárias com Aldeídos Superiores



Para ampliar o método de alquilação de aminas secundárias por aldeídos prosseguiu-se os estudos usando *N*-metil-anilina cujas vantagens em relação a anilina são o aumento da nucleofilia e a possibilidade de introdução de apenas um grupo alquílico. O primeiro experimento (**Tabela 7**) realizado com *N*-metil-anilina **31** e heptanaldeído **32** nas condições usadas na **Tabela 5** consumiu a maior parte do aldeído **32**, mas deixou grandes quantidades de amina **31** sem reagir. A análise por CG/EM revelou um novo produto **34** em quantidade baixa cuja estrutura foi confirmada pelos fragmentos encontrados no EM (**Figura 6a**).⁸⁶ Nas mesmas condições hidrocinaldeído **33** forneceu um rendimento do produto **35** 10 vezes superior (**ensaio 2, Tabela 7**) com parte dos materiais de partida não reagidos. Por conta desta superioridade, limitamos as

⁸⁶ Breusch, F. L.; Baykut, F. *Revue de la Faculté des Sciences de l'Université d'Istanbul*. **1951**, 16A, 221-225.

tentativas de otimização a este último reagente **33**. O EM de **35**, que apresenta o pico $m/z = 225$ pertencente ao íon molecular e o pico base $m/z = 120$ referente ao fragmento formado a partir de uma clivagem alfa em relação ao nitrogênio e a parte alquílica, é similar aos dados da literatura (**Figura 6b**).⁸⁷ Em virtude do melhor resultado apresentado anteriormente (**Tabela 7, ensaio 2**), estudos para aperfeiçoar a reação de **31** com **33** foram realizados. Logo o efeito dos solventes dimetilsulfóxido, etanol e acetona foi testado nas mesmas condições reacionais do ensaio 2 (**Tabela 7**). A proporção de produto alquilado/padrão diminuiu com o uso de dimetilsulfóxido e etanol que conseqüentemente levou ao aumento da proporção reagentes não reagidos/padrão (**Tabela 7, ensaio 3 e 4**). Acetona apresentou um resultado semelhante ao 1,4-dioxano (**Tabela 7, ensaio 5**). Em seguida, a quantidade de ácido acético foi duplicada em 1,4-dioxano, porém o rendimento continuou o mesmo (**Tabela 7, ensaio 6**). Diminuição do tempo reacional para 2,5h e aumento de temperatura para 65°C, com excesso de zinco,

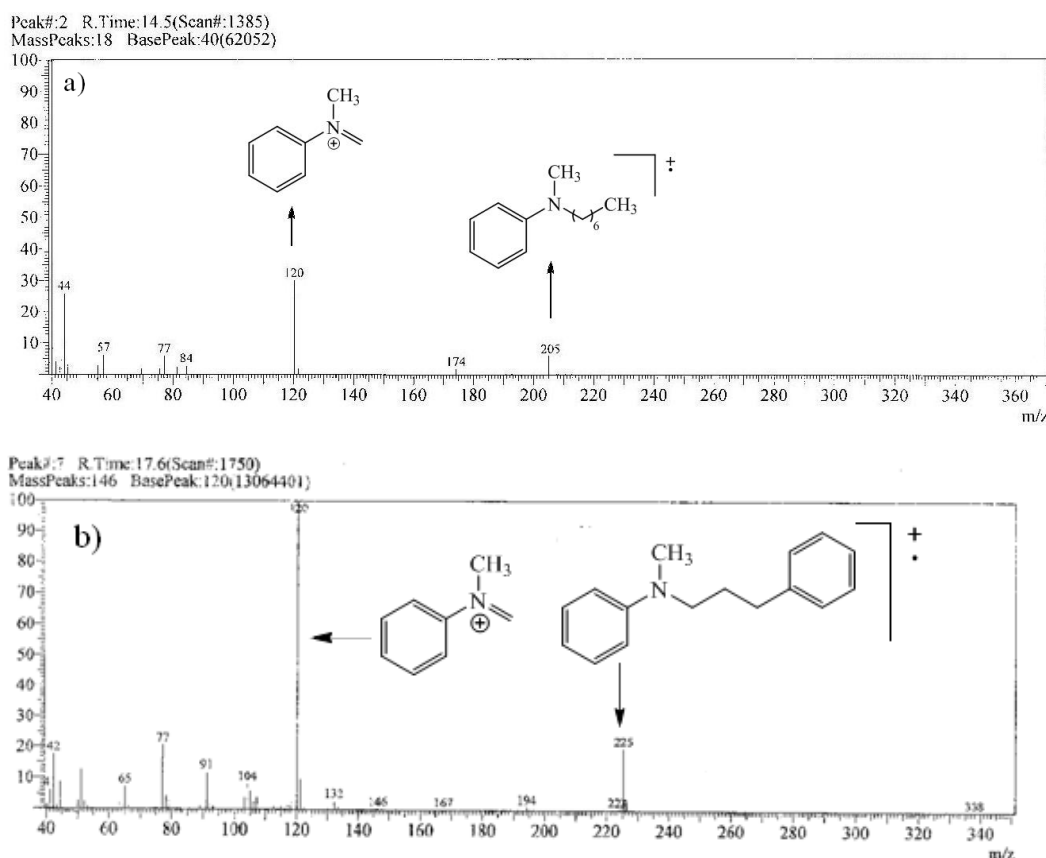
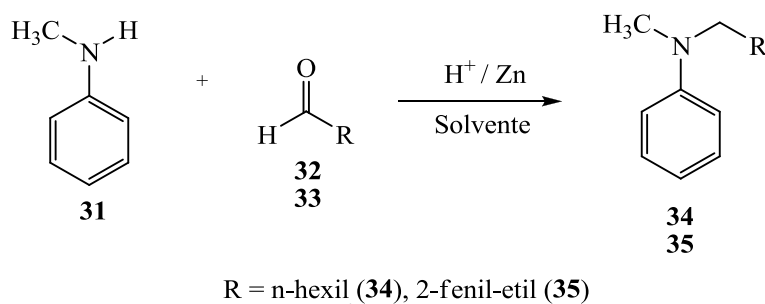


Figura 6. a) Espectro de massa de *N*-heptil-*N*-metil-anilina.⁸⁶ b) Espectro de massa de *N*-(3-fenil-etil)-*N*-metil-anilina.⁸⁷

⁸⁷ Para comparar os dados de EM e RMN de ¹H, veja: Coates, R. M.; Johnson, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1971** 93(16), 4016-4027.

levou a um rendimento inferior e consumo maior de **33** (**Tabela 7, ensaio 7**). Outros aditivos ácidos foram testados com 1,4-dioxano. Primeiramente ácido fórmico, com 2 e 4 equivalentes, que não levou a melhores resultados. (**Tabela 7, ensaios 8 e 9**). Depois, 1 equivalente de ácido sulfúrico não melhorou o desempenho da reação, porém 3 equivalentes levaram ao melhor resultado da série, quase o dobro do ensaio 2 (**Tabela 7**), mas ainda assim com parte de **31** não alterado e ocorrência de vários subprodutos não identificados (**Tabela 7, ensaios 10 e 11**). Os resultados foram acompanhados por CG a partir da análise do extrato bruto, e o sinal referente ao produto alquilado apresentou tempo de retenção de 16,8 (**Figura 7**). O ensaio 11 (**Tabela 7**) foi reproduzido e o rendimento de 56% foi estimado pela comparação dos sinais das metilas do padrão interno, 1,2,3-trimetóxi-benzeno, com os sinais do produto de alquilação (**Figura 8**).⁸⁷

Tabela 7. Reações de *N*-metil-anilina com hidrocinamaldeído e heptanaldeído.



Ensaio	Aditivo (mmol)	Zn (mmol)	Solvente	Razão (S/P) ^a					
				31	Aldeído		Produto		ΣPNE
1	2(AcOH)	1	Diox.	8,60	32	0,20	34	0,49	4,82
2	2(AcOH)	1	Diox.	3,74	33	2,42	35	5,43	2,56
3	2(AcOH)	1,5	DMSO	6,72	33	3,04	35	1,70	3,80
4	2(AcOH)	1,5	EtOH	7,25	33	1,16	35	2,55	1,11
5	2(AcOH)	1,5	Acetona	6,72	33	3,66	35	5,93	0,65
6	4(AcOH)	1	Diox.	3,08	33	1,83	35	5,41	0,84
7 ^b	4(AcOH)	2	Diox.	11,13	33	0,76	35	3,10	1,45
8	2(HCO ₂ H)	1,5	Diox.	3,87	33	2,78	35	1,90	2,85
9	4(HCO ₂ H)	1	Diox.	0,37	33	2,07	35	3,20	4,54
10	0,5(H ₂ SO ₄)	1	Diox.	7,42	33	4,02	35	2,12	3,10
11	1,5(H₂SO₄)	1,5	Diox.	4,39	33	0,46	35	11,1^c	0,55

Condições reacionais: 0,5mmol de *N*-metil-anilina + 0,5mmol de aldeído + aditivo + zinco + 1mL de 1,4-dioxano. Tempo reacional: 20h. ^a Proporções determinadas com base na razão do sinal (substância/padrão) no CG. Padrão interno: 1, 3, 5-trimetóxi-benzeno (0,05mmol). ^b Temperatura de 65°C e 2,5h. ^c O rendimento de 56% foi estimado por RMN de ¹H.

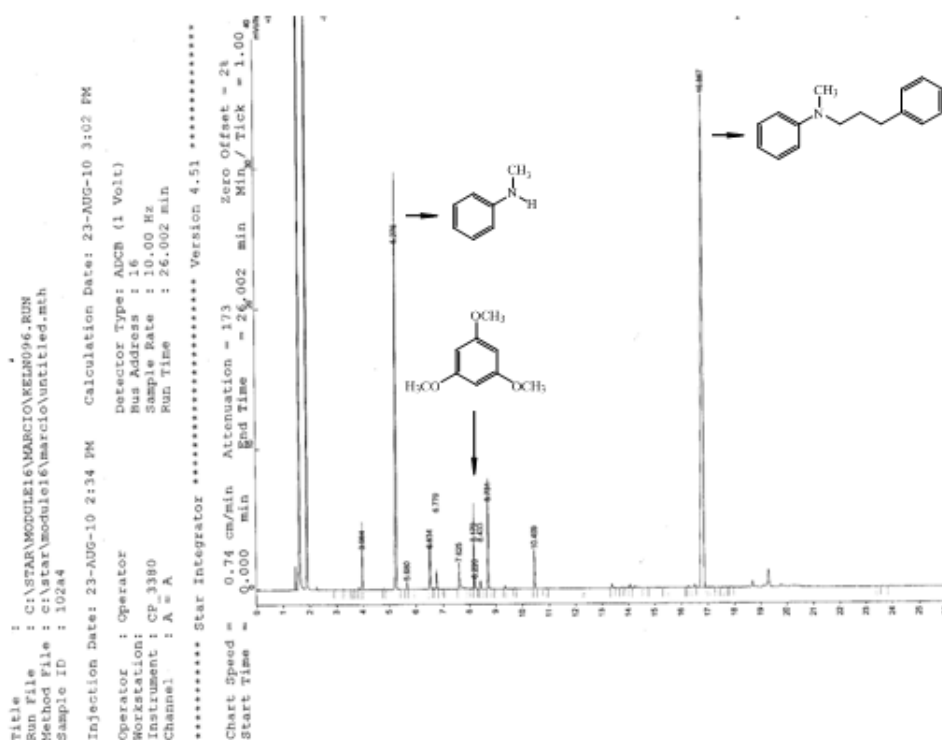


Figura 7. Cromatograma gasoso do extrato bruto do ensaio 11(Tabela 7).

Renato Augusto
 Amostra 118 al
 Solucao N. 30506-4
 05.05.11_UFPE
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 UNITYplus-300 "UFPEU300"
 Relax. delay 1.359 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 3.641 sec
 Width 4495.4 Hz
 16 repetitions
 OBSERVE H1 299.9470589 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 1 min, 20 sec

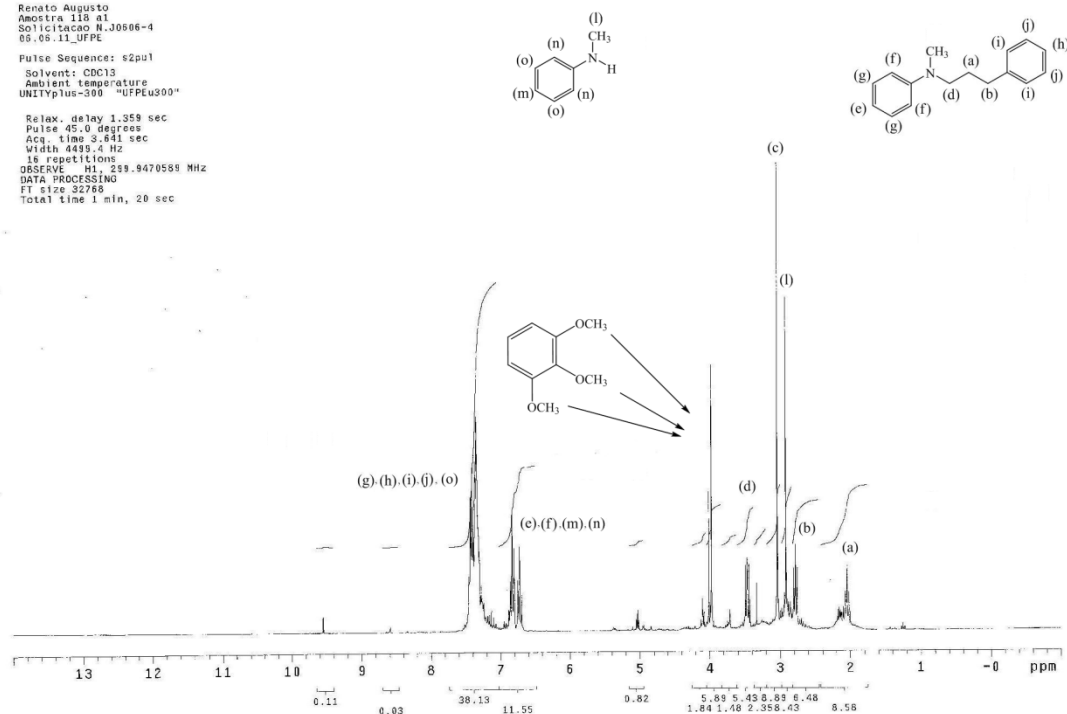
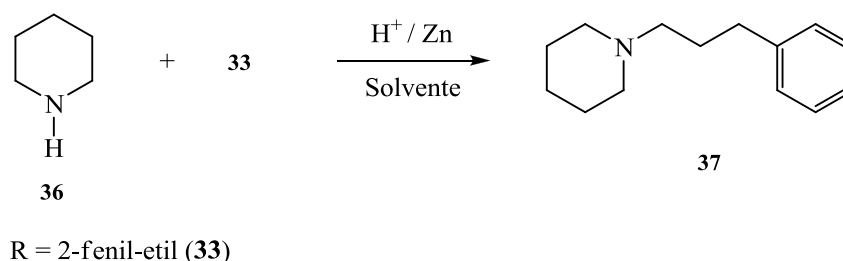


Figura 8. RMN de ^1H do extrato bruto do ensaio 11 contendo 1,2,3-trimetóxi-benzeno (Tabela 7)

Depois piperidina **36**, uma amina cíclica e mais básica em relação a *N*-metil-anilina, foi estudada com hidrocinamaldeído, primeiramente, utilizando as condições otimizadas da reação anterior (**Tabela 7, ensaio 11**). A formação do produto de alquilação **37** foi confirmada por no CG/EM a partir do ensaio 1 (**Tabela 8**) com tempo de retenção de 13,6 cujo padrão de fragmentação contém o pico $m/z = 203$ que é pertencente ao íon molecular bem como o pico base $m/z = 98$ referente ao fragmento formado a partir de uma clivagem alfa em relação ao nitrogênio e a parte alquílica (**Figura 9**).⁸⁸ Após identificação do produto de alquilação **37** a reação de piperidina **36** com hidrocinamaldeído **33** foi acompanhada por CG. Como boa parte de **33** não reagiu (**Tabela 8, ensaio 1**), o efeito da adição de água, foi testado e o resultado foi a diminuição do rendimento da reação (**Tabela 8, ensaio 2**). Outra estratégia foi diminuir a acidez do meio reacional utilizando 2 equivalentes de ácido acético o que elevou o rendimento da reação (**Tabela 8, ensaio 3**). Em seguida o efeito de outros solventes foi avaliado, primeiramente com acetona levando a obtenção do produto alquilado **37** com proporção semelhante e depois com etanol que proporcionou o melhor resultado desta

Tabela 8. Reação de piperidina com hidrocinamaldeído.



Ensaio	Acido (eq.)	Solvente	Razão (S/P) ^a		
			33	37	Σ PNE
1	1,5(H ₂ SO ₄)	Diox.	3,88	3,90	2,83
2	1,5(H ₂ SO ₄)	Diox./H ₂ O (1/1)	2,70	1,46	5,23
3	2(AcOH)	Diox.	1,25	7,76	1,25
4	2(AcOH)	Acetona	1,85	7,53	1,20
5	2(AcOH)	EtOH	1,53	13,71^b	0,08

Condições reacionais: 0,5mmol de piperidina + 0,5mmol de hidrocinamaldeído + aditivo ácido + 1mmol de zinco + 1mL de solvente. Tempo reacional: 20h. ^a Proporções determinadas com base na razão do sinal (substância/padrão) no CG. Padrão interno: 1, 3, 5-trimetóxi-benzeno (0,05mmol). ^b Rendimento de 68% estimado pelo número de carbonos efetivos (veja Parte Experimental).

⁸⁸ Para comparar os dados de EM, veja: Das, S.; Addis, D.; Zhou, S.; Junge, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*(9), 1770-1771.

série de experimentos quase livre de subprodutos (**Tabela 8, ensaio 4 e 5**). O cromatograma gasoso (**Figura 10**) obtido a partir da análise do extrato bruto do ensaio 5 (**Tabela 8**) apresenta um sinal intenso com tempo de retenção de 12,9 pertencente ao produto alquilado. A figura 10 também apresenta o cálculo da estimativa do rendimento por meio do número de carbonos efetivos (NCE) bem como os valores de correção experimentais 0,78 e 0,62, respectivos as funções orgânicas éter e amina que são dados da literatura.⁸⁹

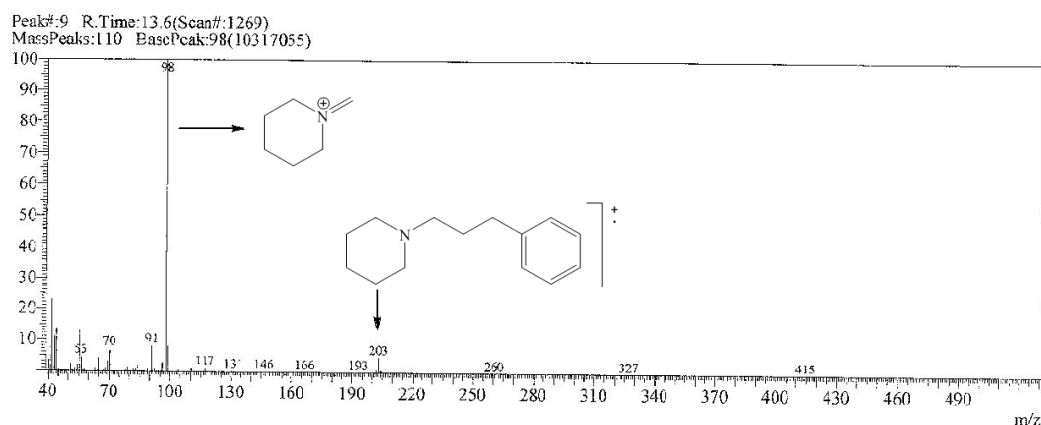


Figura 9. Espectro de massa de *N*-(3-fenilpropil)-piperidina.⁸⁸

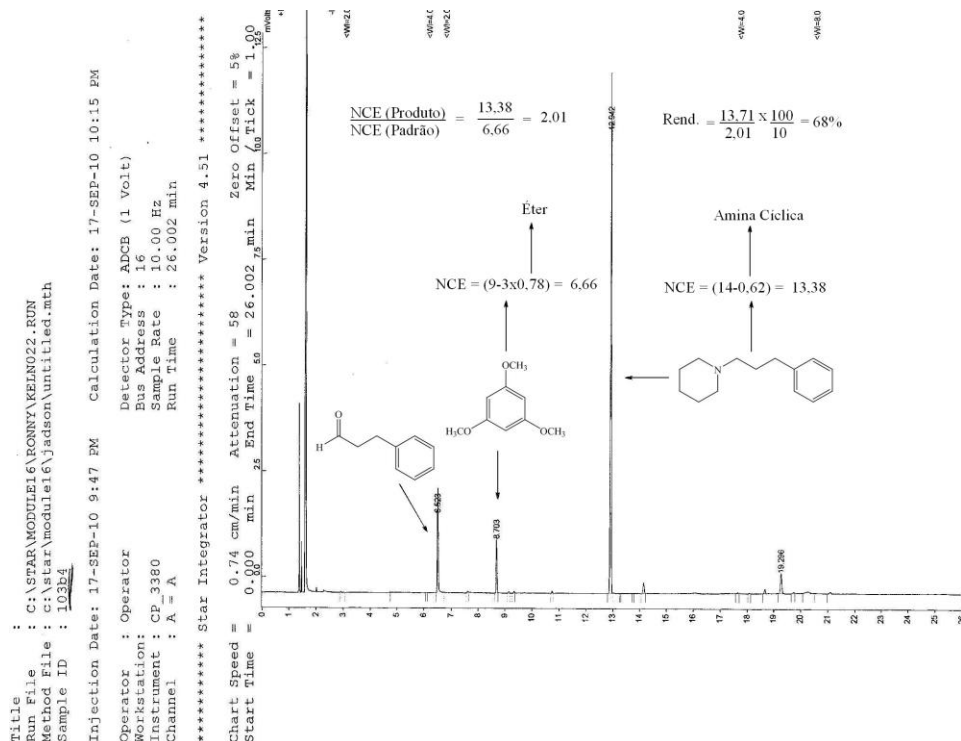
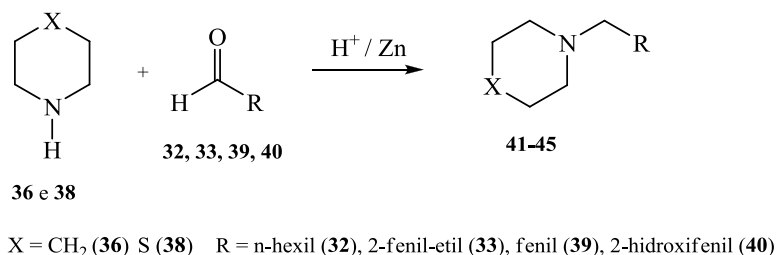


Figura 10. Cromatograma gasoso do extrato bruto do ensaio 5 (**Tabela 8**).

⁸⁹ a) Jorgensen, A. D.; Picel, K. C.; Stamoudis, V. C.; *Anal. Chem.* **1990**, 62(7), 683-689. b) Yieru, H.; Qingyu, O.; Weile, Y. *Anal. Chem.* **1990**, 62, 2063-2064.

Devido aos bons resultados da reação anterior promovida em etanol na presença de 2 equivalentes de ácido acético (**Tabela 8, ensaio 5**), piperidina foi avaliada na presente metodologia desta vez com benzaldeído **39**, um aldeído aromático, mas apenas traços do produto de alquilação **41** foram formados (**Tabela 9, ensaio 1**). Porém, para nossa surpresa, aldeído salicílico **40** reagiu satisfatoriamente com piperidina **36** nas condições anteriores, levando a formação do produto de alquilação **42** em bons rendimentos, mas com traços de aldeído não reagido. (**Tabela 9, ensaio 2**). Depois acetona e 1,4-dioxano foram testados nas mesmas condições do **ensaio 2 (Tabela 9)**, mas o rendimento da reação tende a diminuir com o uso destes solventes (**Tabela 9, ensaio 3 e 4**). Em seguida, tiomorfolina **38** foi testada com aldeído salicílico **40** nas condições do **ensaio 2 (Tabela 9)**. Logo o produto de alquilação **43**, 2-(1-tiomorfolinilmetil)-fenol, foi formado em bom rendimento (**Tabela 9, ensaio 5**). O consumo quase que total dos reagentes de partida fortalece a indicação do bom desempenho da reação. Este resultado demonstra que é possível sintetizar tiomorfolinilmetilfenóis, substâncias que têm poten-

Tabela 9. Reações de piperidina e tiomorfolina com aldeídos.



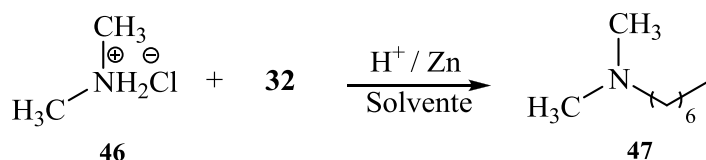
Razão (S/P) ^a								
Ensaio	Solvente	amina		aldeído		produto		ΣPNE
1	EtOH	36	-	39	2,80	41	0,13	4,92
2	EtOH	36	-	40	0,09	42	13,2 ^b	0,08
3	acetona	36	-	40	0,33	42	5,89	2,83
4	Diox.	36	-	40	0,48	42	4,63	3,10
5	EtOH	38	-	40	-	43	12,8 ^b	1,80
6	EtOH	38	3,00	33	6,40	44	11,9 ^b	1,08
7	EtOH	38	9,24	32	0,31	45	7,67 ^b	1,50

Condições reacionais: 0,5mmol de amina + 0,5mmol de aldeído + 2mmol de ácido acético + 1 mmol de zinco + 1 mL de solvente. Tempo reacional: 20h. ^a Proporções determinadas com base na razão do sinal (substância/padrão) no CG. Padrão interno: 1, 3, 5-trimetóxi-benzeno (0,05mmol). ^b Os Rendimentos dos ensaios 2 (82%), 5 (89%), 6 (42%) e 7 (34%) foram estimados pelo número de carbonos efetivos (veja Parte Experimental).

cial anti-hipertensivo,⁹⁰ por meio de nossa metodologia de aminação reductiva. Para ampliar a série, tiomorfolina **38** foi estudada com hidrocinalaldeído **33** e depois com heptanaldeído **32** em etanol na presença de ácido acético e zinco, mas com resultados menos positivos e grandes quantidades de material de partida sem reagir (**Tabela 9, ensaios 6 e 7**). O resultado das análises de CG e CG/EM se encontra no anexo (**Figuras 58 a 65**).

Também, cloridrato de dimetilamina foi estudado na presente metodologia de alquilação reductiva. Uma tentativa experimental com cloridrato de dimetilamina e heptanaldeído já foi relatada,⁸² mas apenas 20% de rendimento foi alcançado. Com o objetivo de melhorar esta reação o tempo reacional foi aumentado de 2h para 16h e 0,5 mmol de heptanaldeído foi utilizado ao invés de 1 mmol (**Tabela 10, ensaio 1**). Estas mudanças não levaram a resultados mais significativos, pois boa parte do heptanaldeído não reagiu. Quando uma proporção 4:1 (amina/aldeído) foi utilizada e sem adição de nenhum aditivo ácido, o produto alquilado foi detectado em maior proporção (**Tabela 10, ensaio 2**). Além de ser fonte de dimetilamina, cloridrato de dimetilamina também é fonte de H⁺ (próton) proporcionando naturalmente um meio ácido que juntamente com

Tabela 10. Reação de cloridrato de metilamina e heptanaldeído.^a



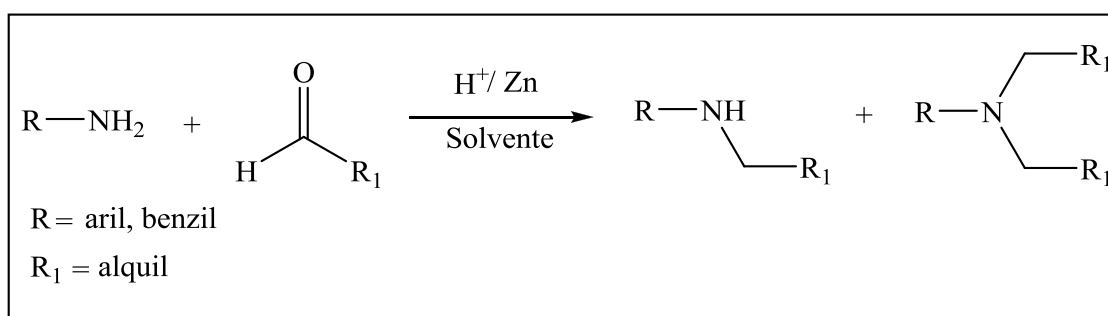
Ensaio	46	Aditivo	solvente	Razão (S/P) ^b		
				32	47	ΣPNE
1	1mmol	AcOH	Diox.	1,34	0,92	1,67
2	2mmol	-	Diox.	1,16	2,88^c	0,07
3	1mmol	AcOH	Diox./H ₂ O (1:1)	0,88	1,12	1,27
4	1mmol	AcOH	1mL EtOH	0,19	1,28	1,35
5	2mmol	-	1mL EtOH	1,06	2,70	0,06

^a Condições reacionais: cloridrato de metilamina + 0,5mmol de heptanaldeído + 1mmol de ácido acético + 1mL de solvente + 1mmol de Zn. Tempo reacional: 16h. ^b Proporções determinadas com base na razão do sinal (substância/padrão) no CG. Padrão interno: 1, 3, 5-trimetóxi-benzeno (0,1mmol). ^c Rendimento de 46% estimado pelo número de carbonos efetivos (veja parte experimental).

1,4-dioxano auxiliou na formação do produto alquilado. Depois 1,4-dioxano aquoso foi testado, mas esta mudança não levou à melhores resultados (**Tabela 10, ensaio 3**). Em seguida a presente reação foi investigada em etanol com e sem ácido acético (**Tabela 10, ensaio 4 e 5**). Novamente a presença de ácido acético diminuiu o rendimento da reação. Os experimentos com etanol e 1,4-dioxano produziram o produto alquilado com resultados satisfatórios sem a necessidade de aditivos ácidos. As **Figuras 61 (CG)** e **65 (EM)**, no anexo, mostram o resultado das análises.

Como visto, aminas secundárias são *N*-alquiladas na presença de um meio ácido e zinco. Os resultados revelaram que ácido sulfúrico, ácido mais forte, é necessário para alquilar *N*-metil-anilina. O mesmo não acontece com piperidina e tiomorfolina, bases mais fortes que as anilinas, pois ácido acético foi quem levou a melhores resultados. Cloridrato de metilamina não necessita de aditivos ácidos para promover a reação, já que naturalmente produz um meio ácido. Apesar de 1,4-dioxano promover bem a alquilação de aminas secundárias em muitos casos, etanol, solvente bem menos nocivo a saúde humana tem também potencial para a aminação redutiva de compostos carbonílicos. Também a formação de subprodutos limitou, em alguns casos, o rendimento dos produtos de alquilação. A seguir outro desafio será explorado: a mono e dialquilação seletiva de aminas primárias.

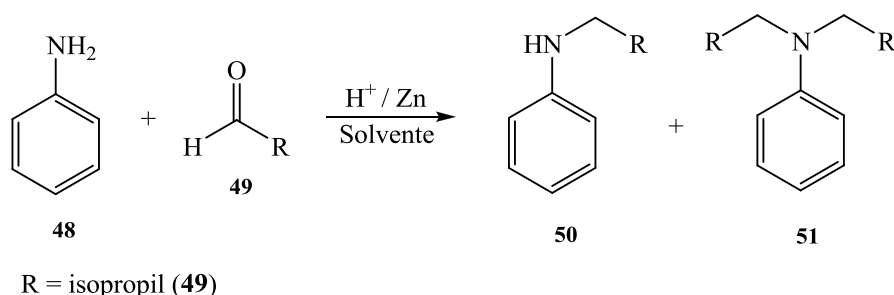
3. 1. 2 Alquilação Redutiva de Aminas Primárias com Aldeídos Superiores



Paralelamente, a possibilidade de mono e dialquilação seletivas de aminas primárias com aldeídos foi testada. Estudos exploratórios da aminação redutiva com anilina e aldeídos (isobutiraldeído e hidrocinaldeído) foram realizados seguindo as condições otimizadas da reação de morfolina e isobutiraldeído.⁸² Logo anilina foi testada com isobutiraldeído na presença de ácido acético e zinco em água e depois em acetonitrila, dimetilsufóxido e 1,4-dioxano (**Tabela 11, ensaios 1-4**). O extrato bruto foi

analisado por CG/EM (**Anexo, Figura 63**)⁹¹ e os resultados foram padronizados com adição de padrão interno. Em todos os casos anilina não foi detectada, provavelmente por ser consumida totalmente. Apenas monoalquilação foi observada quando 1,4-dioxano foi utilizado, porém com rendimento inferior a reação com dimetilsufóxido que, assim como água e acetonitrila, apresentou produto mono e dialquilado. O ensaio 3 (**Tabela 11**) foi reproduzido e o rendimento de 63% foi estimado por RMN de ¹H (**Figura 11**).⁹²

Tabela 11. Reação de anilina com isobutiraldeído.



Área (S/P) ^a				
Ensaio	Solvente	50	51	ΣPNE
1	H ₂ O	1,09	0,07	0,08
2	CH ₃ CN	0,81	0,23	0,08
3	DMSO	1,67^b	0,06	0,05
4	1,4-dioxano	1,15	-	-

Condições reacionais: 1mmol de anilina + 2mmol de isobutiraldeído + 2mmol de AcOH + 2 mmol de Zn (pó); solvente: 1 mL; tempo: 20h. Padrão: 0,05mmol de anisol por 1mL de CHCl₃.^a Área determinada por CG/EM.^b Rendimento de 63% estimado pela comparação dos sinais do 1,3,5-trimetóxi-benzeno (0,1mmol) com os sinais de **50** no RMN de ¹H.

⁹¹ Para comparar os dados de EM e RMN de ¹H, veja: Heydari, A.; Khaksar, S.; Akbari, J.; Esfandiyari, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48(7), 1135-1138.

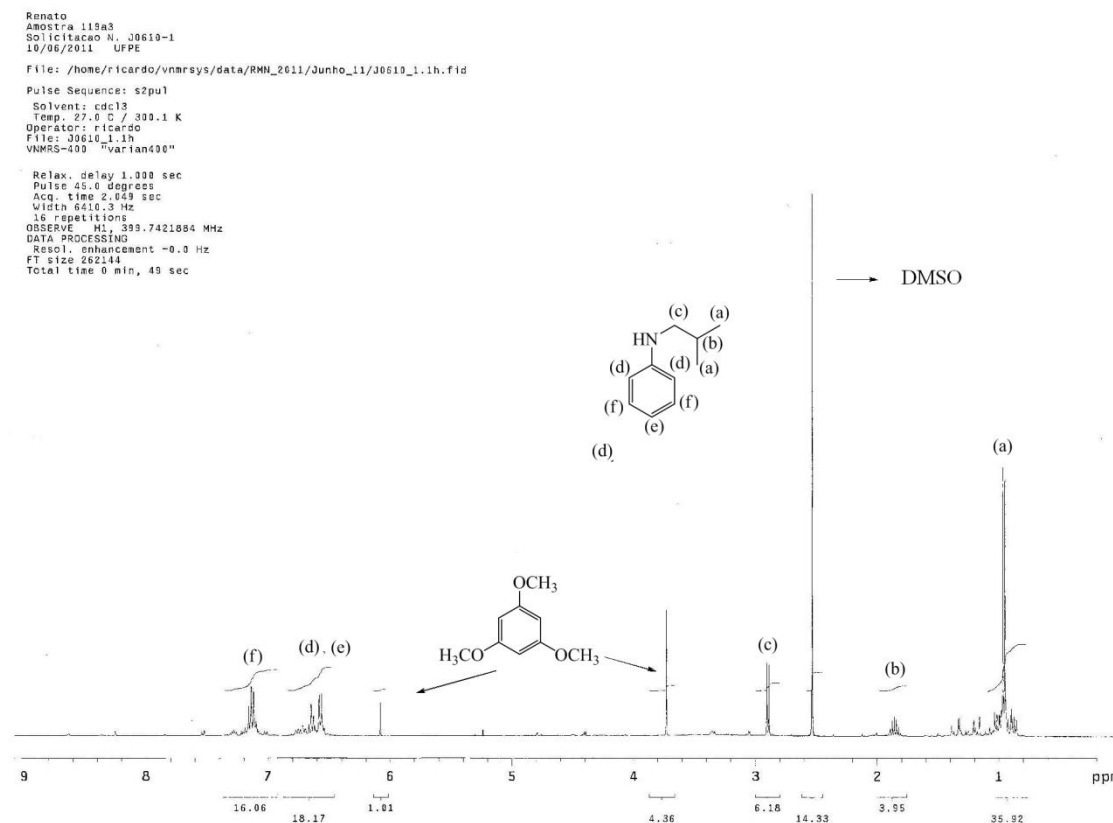
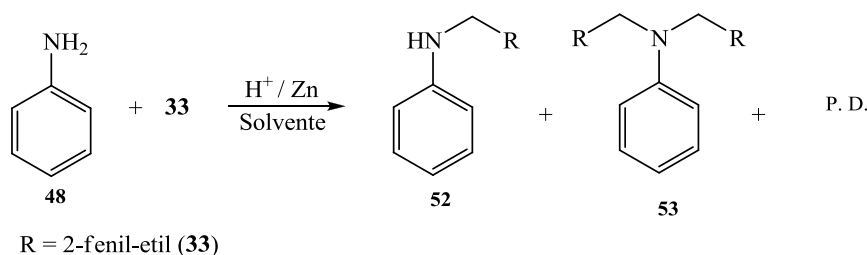


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H de N-isobutil-anilina obtido a partir do ensaio 3 (Tabela 11).⁹²

Outra reação estudada foi anilina **48** com hidrocinalaldeído **33** por meio de CG/EM para identificação dos possíveis produtos, mas desta vez sem padrão interno. Inicialmente 1,4-dioxano foi utilizado como solvente. Os reagentes de partida **48** e **33**, os produtos mono **52** e dialquilado **53** bem como uma substância não elucidada (**P.D.**) e com área de 40,49% no CG/EM foram detectados (Tabela 12, ensaio 1). Depois o efeito de 1,4-dioxano aquoso foi estudado, mas não produziu melhores resultados (Tabela 12, ensaio 2). O produto desconhecido (**P.D.**), com tempo de retenção de 26,4 e fragmentos no EM não relacionados aos produtos de alquilação **52** e **53** (Anexo, Figura 56), apresentou uma área máxima de 57,77% em relação aos outros ensaios quando metanol foi utilizado e hidrocinalaldeído **33** não foi detectado provavelmente por se condensar totalmente com anilina **48** ou simplesmente ter sido consumido (Tabela 12, ensaio 3). Com dimetilsufóxido não se detectou produto de dialquilação **53**, porém os reagentes de partida **48** e **33**, o produto monoalquilado **52** e o **P.D.** foram observados no CG/EM com menores proporções (Tabela 12, ensaio 4). O produto monoalquilado **52** foi detectado em maior porcentagem, em relação aos outros ensaios, quando acetonitrila foi utilizada (Tabela 12, ensaio 5). A Figura 12 nos mostra o

padrão de fragmentação de *N*-(3-fenil-propil)-anilina **52** com o íon molecular $m/z = 211$ e também o pico base $m/z = 106$, proveniente de uma clivagem alfa em relação ao nitrogênio, bem como um tempo de retenção de 16,9. Já o produto dialquilado **53**, com íon molecular $m/z = 329$ e pico base $m/z = 106$, apresentou um tempo de retenção de 25,6 (**Anexo, Figura 55**). A formação majoritária de P.D., em todos os casos, limitou a seletividade da formação dos produtos de mono **52** e dialquilação **53**.

Tabela 12. Reação de anilina com hidrocinalmaldeído.^a



Área (%) ^b						
Ensaio	Solvente (1mL)	48	33	52	53	P. D.
1	diox.	18,38	2,73	5,71	13,46	40,39
2 ^c	diox.	28,21	5,75	5,94	16,26	27,23
3	MeOH	10,38	-	4,12	9,69	57,77
4	DMSO	3,85	6,53	10,19	-	39,72
5	CH ₃ CN	12,03	1,39	20,23	5,68	55,73

^a Condições reacionais: 1mmol de anilina + 1mmol de hidrocinalmaldeído + 4mmol de AcOH + 1mL de solvente + 2mmol de Zn. Tempo reacional: 20h. ^b Área determinada por CG/EM. ^c Adição de 0,5 mL de H₂O.

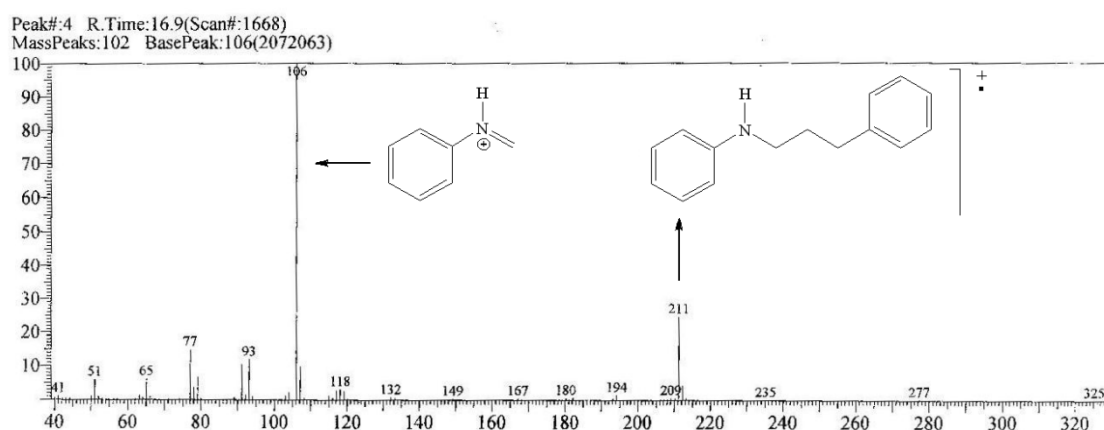
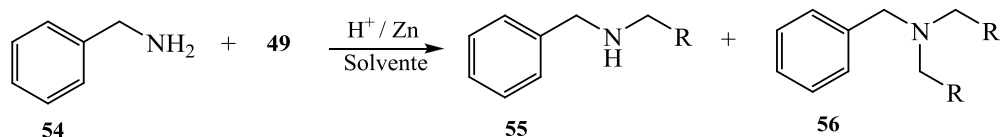


Figura 12. Espectro de massa de *N*-(3-fenilpropil)-anilina.

Ensaio preliminares com benzilamina **54** e aldeídos (isobutiraldeído **49** e hidrocinalmaldeído **33**) também foram realizados, mas apenas em 1,4-dioxano. Primeiramente, benzilamina **54** foi misturada com isobutiraldeído **49** na presença de 4

equivalentes de ácido acético e 2 equivalentes de zinco em 1 mL de 1,4-dioxano. Após hidrólise e extração, os produtos mono **55** e dialquilado **56** foram detectados com 51,52% e 7,41%, respectivamente, de área no CG/EM e o reagente de partida **54** foi totalmente consumido (**Tabela 13, ensaio 1**). Depois o efeito de um meio aquoso, 1,4-dioxano/água 1:1, foi testado variando-se apenas a quantidade de ácido acético. Nenhum produto de alquilação **55** foi formado quando 1 mmol de ácido acético foi utilizado, porém 94,80% de área relativa aos subprodutos, provavelmente imina e produtos de condensação aldólica, e 5,20% de benzilamina **54** não reagida foram observados no CG/EM (**Tabela 13, ensaio 2**). Bons resultados foram conseguidos quando 4 e 8 mmol de ácido acético foram utilizados, com traços de benzilamina **54** não reagidos em ambos os casos (**Tabela 13, ensaio 3 e 4**). A **Figura 13** exibe o espectro de massa do produto monoalquilado **55**. A fragmentação característica de *N*-isobutil-benzilamina tem como o íon molecular $m/z = 163$, o pico $m/z = 120$ referente ao fragmento de uma clivagem alfa em relação ao nitrogênio e a parte alquílica e o pico base $m/z = 91$ (íon tropílio) relacionado a uma clivagem benzílica (**Figura 13**).⁹²

Tabela 13. Reação de benzilamina com isobutiraldeído.^a

R = isopropil (**49**)

			Área (%) ^b			
Ensaio	AcOH	Solvente (1mL)	54	55	56	ΣPNE
1 ^c	4	diox.	-	51,52	7,41	41,07
2	1	1:1(diox. / H ₂ O)	5,20	-	-	94,80
3	4	1:1(diox. / H ₂ O)	1,19	82,68	4,55	11,58
4	8	1:1(diox. / H ₂ O)	11,36	80,42	8,22	-

^a Condições reacionais: 1mmol de benzilamina + 1,5mmol de isobutiraldeído + ácido acético + 2mmol de zinco + 1ml de solvente. Tempo reacional: 18h. ^b Área determinada por CG/EM. ^c 2mmol de isobutiraldeído.

⁹² Para comparar os dados de EM e RMN de ¹H, veja: (*N*-isobutil-anilina **55** e *N,N*-diisobutil-anilina **56**) - Blackburn, L.; Taylor, R. J. K.; *Org. Lett.* **2001**, 3 (11), 1637-1639.

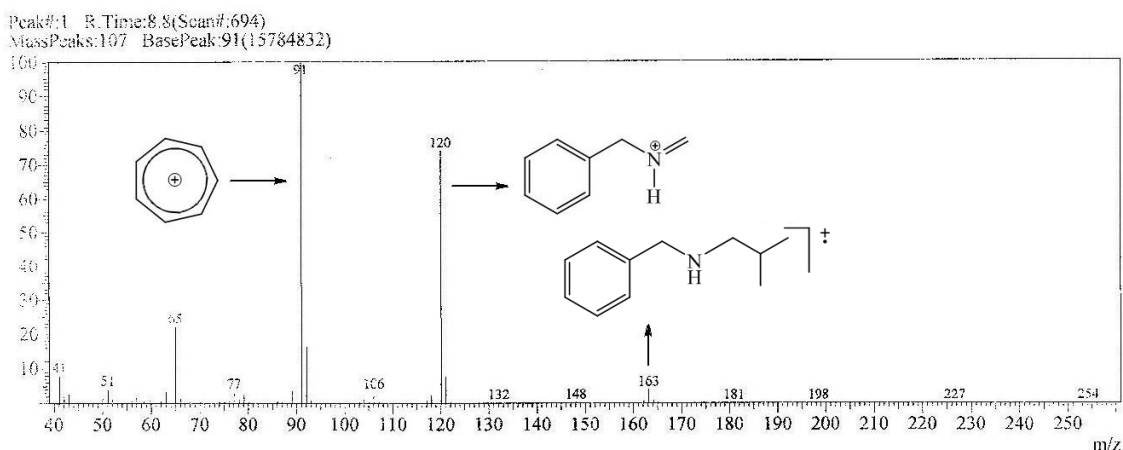
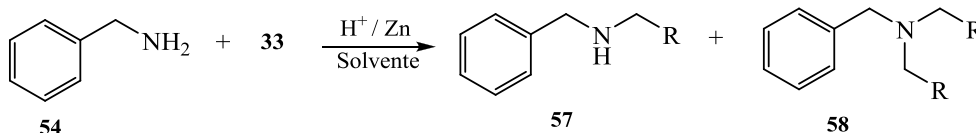


Figura 13. Espectro de massa de *N*-isobutil-benzilamina.⁹²

Depois benzilamina **54** foi estudada com outro aldeído superior em número de carbonos. Desta vez, estudos exploratórios do efeito de ácido acético como solvente ou co-solvente foram realizados. Logo benzilamina **54** foi misturada com hidrocinalmaldeído **33** em 1 mL de ácido acético na presença de zinco. Apenas o produto monoalquilado **57** foi formado, mas boa parte dos reagentes de partida **54** e **33** não reagiu (**Tabela 14, ensaio 1**). Daí uma mistura 1:1 (ácido acético/1,4-dioxano) foi testada e desta vez os produtos mono **57** e dialquilado **58** foram formados (**Tabela 14, ensaio 2**). Em seguida a influência de um meio aquoso foi investigada. Uma mistura 2:1:1 (ácido acético/1,4-dioxano/água) favoreceu o aumento da formação de produto monoalquilado **57** e diminuição de produto de dialquilação **58** (**Tabela 14, ensaio 3**). Ainda utilizando ácido acético como co-solvente a influência de etanol como solvente foi investigada. Apenas monoalquilação **57** (**Tabela 14, ensaio 4**) foi observada com rendimento superior ao do ensaio 1 (**Tabela 14**), mas inferior ao do ensaio 3 (**Tabela 14**). A influência de um meio aquoso foi testada, por meio de uma mistura de 5:18:2 (ácido acético/etanol/água) que resultou no aumento da formação de produto monoalquilado **57**, mas ainda com formação de produto de dialquilação **58** (**Tabela 14, ensaio 5**). A seletividade da formação do produto monoalquilado **57** tende a cair com o aumento da quantidade de água (**Tabela 14, ensaio 6**). Finalmente o produto monoalquilado **57** foi obtido com excelente seletividade e ótimo rendimento quando a mistura ácido acético/etanol (1:3) foi utilizada (**Tabela 14, ensaio 7**). De modo geral estes ensaios (**Tabela 14**) mostram que etanol favorece a formação do produto monoalquilado **57** e que uma quantidade excessiva de ácido acético não é necessária. O padrão de fragmentação do produto monoalquilado **57** é mostrado na **Figura 14**. O pico $m/z = 225$ é pertencente ao íon molecular, o pico $m/z = 120$ é referente ao fragmento

formado a partir de uma clivagem alfa em relação ao nitrogênio e a parte alquílica e o pico base $m/z = 91$ (íon tropílio) surgiu de uma clivagem benzílica (**Figura 14**).⁹³ O cromatograma (**Figura 15**) obtido a partir da análise do extrato bruto do ensaio 7 (**Tabela 14**) apresenta um sinal com tempo de retenção de 17,1.

Tabela 14. Reação de benzilamina com hidrocinamaldeído.^a



R = 2-fenil-etil (33)

Ensaio	Solventes (mL)	Razão (S/P) ^b				
		54	33	57	58	ΣPNE
1	AcOH (1)	3,50	4,50	4,89	-	-
2	AcOH (1)- diox. (0,5)	1,97	1,75	4,85	4,18	1,20
3	AcOH (0,5)-diox. (0,5)-H ₂ O (0,25)	-	0,30	8,43	3,41	0,09
4	AcOH (0,5)-EtOH (0,5)	0,80	1,21	7,94	-	1,08
5	AcOH (0,25)-EtOH (0,9)-H ₂ O (0,1)	-	-	10,7	2,23	0,08
6	AcOH (0,25)-EtOH (0,5)-H ₂ O (0,25)	-	-	8,73	3,9	0,08
7 ^c	AcOH (0,25)-EtOH (0,75)	-	0,21	13,2	-	0,07

^a Condições reacionais: 0,5mmol de benzilamina + 0,5mmol de hidrocinamaldeído + 1mmol de Zn + solventes. Tempo reacional: 20h. ^b Proporções determinadas com base na razão do sinal (substância/padrão) no CG. Padrão interno: 1, 3, 5-trimetóxi-benzeno (0,05mmol). ^c Rendimentos de 88% estimados pelo Número de Carbonos Efetivos (veja Parte Experimental).

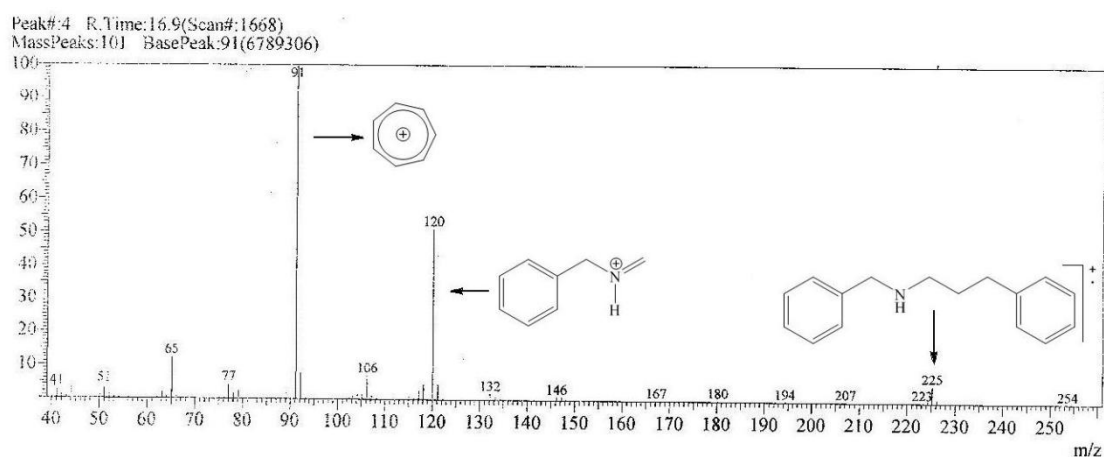


Figura 14. Espectro de massa de *N*-(3-fenil-propil)-benzilamina 57.⁹³

⁹³ Para comparar os dados de EM e RMN de ¹H, veja: *N*-(3-fenil-propil)-benzilamina 57 - a) Largeron, M.; Fleury, M. B. *Org. Lett.* **2009**, 11(4), 883-886. *N,N*-di(3-fenil-propil)-benzilamina 58 - b) Hanada, S.; Ishida, T.; Motoyama, Y.; Nagashima, H.; *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7551-7559.

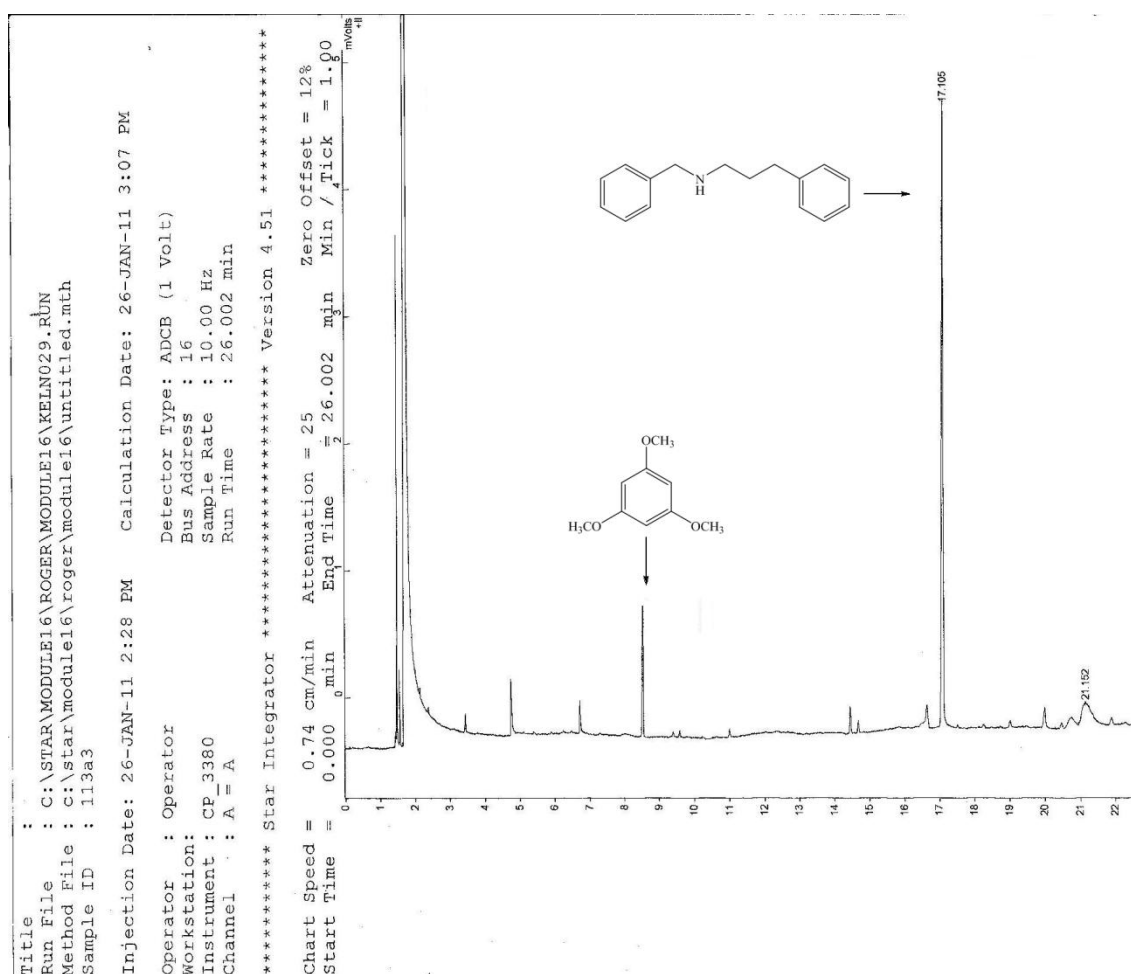
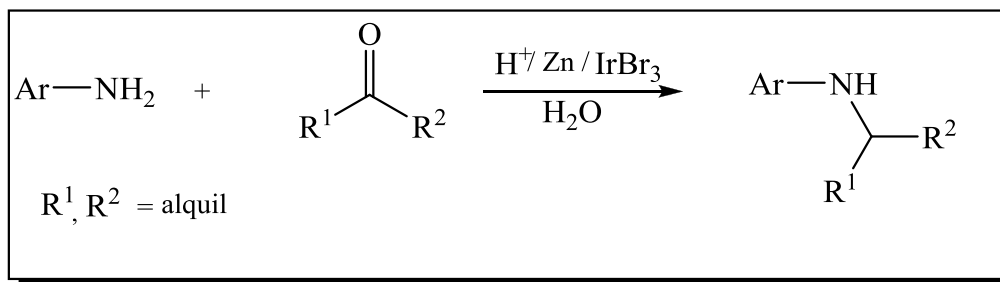


Figura 15. Cromatograma gasoso do extrato bruto do ensaio 7 (Tabela 14).

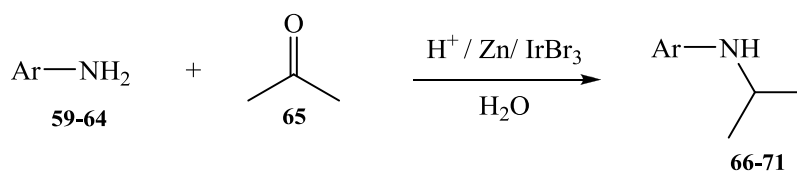
Os ensaios aqui presentes comprovam que é possível monoalquilar seletivamente aminas primárias com aldeídos. Resultados promissores das reações de benzaldeído e anilina com isobutiraldeído foram obtidos. Também hidrocinamaldeído funcionou bem com benzilamina em etanol e ácido acético como co-solvente, mas não foi aminado satisfatoriamente com anilina nas condições reacionais aqui relatadas. As condições reacionais precisam ser otimizadas para cada combinação de reagentes, especialmente o melhor solvente, mas ácido acético se mostrou eficiente como fonte de prótons em todos os casos.

3. 1. 3 Alquilação Redutiva de Aminas Aromáticas Primárias com Cetonas Alifáticas



As condições otimizadas da reação de anilina com acetona,^{82, 85} isto é, aminação redutiva promovida por zinco na presença de quantidade catalítica de brometo de irídio (III) em meio aquoso acidificado com ácido fórmico (**Tabela 6**), também foram aplicadas a outras aminas aromáticas primárias com acetona. A princípio investigou-se a α -naftilamina **59**, mas com o dobro de solvente, pois, após agitação, este era o volume necessário para solubilizar os substratos (**Tabela 15, ensaio 1**). Assim, após 20 h de agitação, a reação foi interrompida por meio da adição de NH₄OH (aq) e os possíveis produtos foram extraídos com CHCl₃. Os sinais em 1,4 ppm (2CH₃, dubleto) e 3,85 ppm (1CH, multipletto) são característicos do grupo isopropil (**Figura 16**).⁹⁴ Para melhor confirmação a mistura foi analisada por CG/EM e somente um pico foi observado, em rampa padrão, com tempo de retenção de 14,3 e a fragmentação característica no espectro de massa apresentou os picos $m/z=185$ (íon molecular), $m/z=170$ (M-CH₃) e $m/z = 143$ referente a um rearranjo de McLafferty (**Figura 17**). Seletivamente, apenas mono-alkilação foi conseguida e *N*-isopropil- α -naftilamina **66** foi obtida com 90% de rendimento (**Tabela 15, ensaio 1**). Daí por diante, uma série de aminas aromáticas primárias foi testada utilizando a mesma metodologia. Logo, β -naftilamina **60**, *p*-F-anilina **61**, *p*-Cl-anilina **62**, *p*-metil-anilina **63** e *p*-metóxi-anilina **64** foram alquiladas com acetona em rendimentos apreciáveis (**Tabela 15, ensaios 2-6**). Apesar de ser precipitado de afirmar, parece que o efeito indutivo é relevante, pois retiradores de elétrons como F e Cl tendem a diminuir o rendimento, entretanto, grupos doadores de elétrons como metil e metóxi aumentam o rendimento. Estes ensaios confirmam que aminas aromáticas primárias em geral podem ser monoalquiladas com

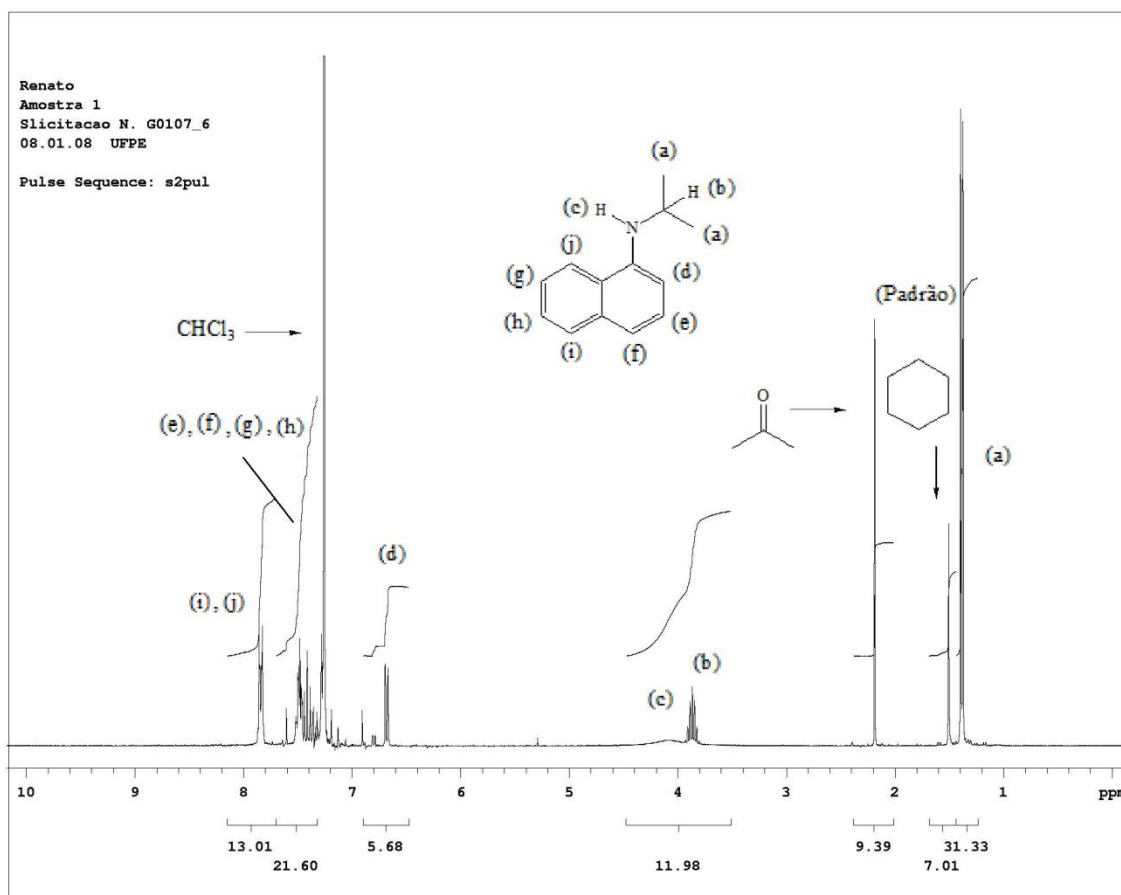
⁹⁴ Para comparar os dados de EM e RMN de ¹H, veja: *N*-isopropil- α -naftilamina **66** - Casarini, D.; Lunazzi, L.; and Placucci, G. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4721-472.

Tabela 15. Alquilação redutiva de aminas primárias aromáticas **59-64** com acetona **65**.^a

Ar = α -naftil (**59**), β -naftil (**60**), *p*-F-fenil (**61**), *p*-Cl-fenil (**62**), *p*-metil-fenil (**63**), *p*-metóxi-fenil (**64**)

Ensaio	Amina	R	Produto	Rend. (%) ^b
1	59	α -naftil	66	90
2	60	β -naftil	67	99
3	61	<i>p</i> -F-fenil	68	80
4	62	<i>p</i> -Cl-fenil	69	74
5	63	<i>p</i> -metil-fenil	70	97
6	64	<i>p</i> -metoxi-fenil	71	99

^a Condições reacionais: 1mol de amina, 3 mmols de acetona, 8 mmols de HCO₂H, 2mL de H₂O, 0,025 mg de IrBr₃ e 3 mmols de zinco em pó (30°C). Tempo Reacional: 20h. ^b Rendimentos estimados por RMN de ¹H, padrão interno: anisol (0,05mmol/mL).

**Figura 16.** Espectros da *N*-isopropil- α -naftilamina a partir do extrato bruto: RMN de ¹H; solvente CHCl₃.

acetona **65** em bons rendimentos. Os espectros no anexo (**Figuras 35-39**),⁹⁵ com padrões de sinais similares a *N*-isopropil- α -naftilamina **66**, confirmam as estruturas dos produtos *N*-monoisopropilados.

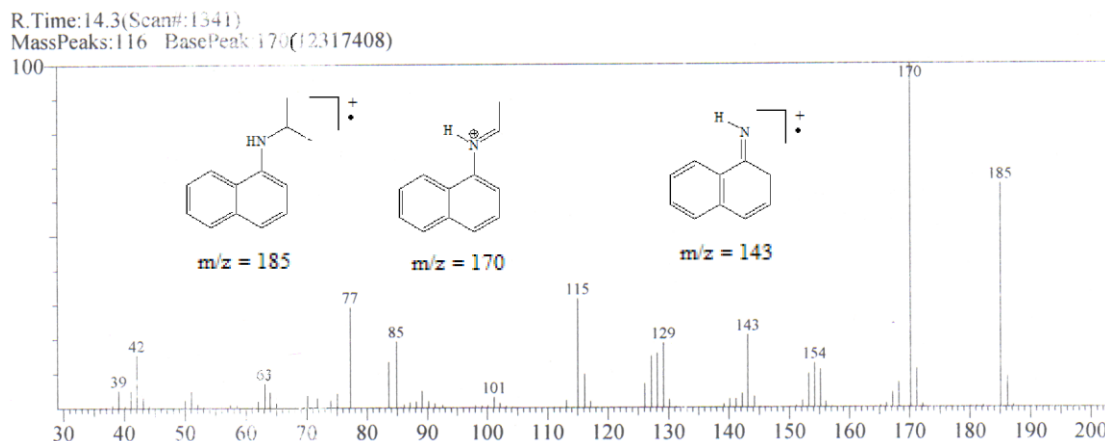


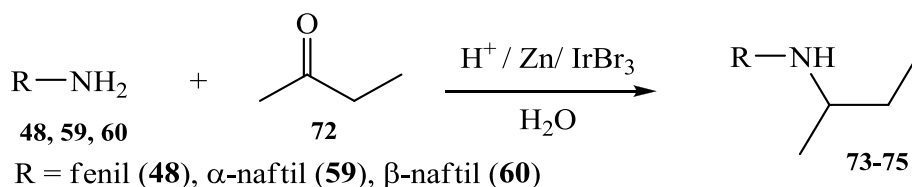
Figura 17. Espectros da *N*-isopropil- α -naftilamina a partir do extrato bruto: Espectro de Massa.

Em virtude dos bons resultados com acetona **65**, investigou-se outro agente alquilante: 2-butanona **72**. Inicialmente 1 mmol de anilina **48** foi submetido a reação com 2 mmols de 2-butanona **72** nas condições anteriormente otimizadas (**Tabela 16, ensaio 1**). A diferença desta reação em relação as anteriores é que dois equivalentes de 2-butanona **72** foram suficientes para o bom andamento da reação que atingiu um rendimento quantitativo com anilina. Em seguida testou-se α -naftilamina **59** e β -naftilamina **60** com 2-butanona **72** nas mesmas condições do ensaio 1 (**Tabela 16, ensaios 2 e 3**). Porém, boa parte dos materiais de partida foi detectada na mistura reacional bem como zinco não reagido. Assim, o tempo reacional foi aumentado para 70 h e em consequência *N*-sec-butil- α -naftilamina **74** e *N*-sec-butil- β -naftilamina **75** foram

⁹⁵ a) *N*-isopropil- β -naftilamina **67** - Kumar, H. M. S.; Reddy, B.V. S.; Anjaneyulu, S.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Letters* **1999**, 40, 8305-8306. b) *N*-isopropil-*p*-F-anilina **68** e *N*-isopropil-*p*-metoxi-anilina **71** - Bernardi, P.; Dembech, P.; Fabbri, G.; Ricci, A.; Seconi, G. *J. Org. Chem.* **1999**, 64 (2), 641-643. c) *N*-isopropil-*p*-Cl-anilina **69** e *N*-isopropil-*p*-metil-anilina **70** - Bhakta, M. N.; Wimalasena, K. *European J. of Org. Chem.* **2005**, 22, 4801-4805.

obtidas com rendimentos de 98% e 86% respectivamente (**Tabela 16, ensaios 4 e 5**). As **Figuras 42 e 51**,⁹⁶ no anexo, mostram as análises de RMN de ¹H e EM.

Tabela 16. Alquilação redutiva de aminas primárias aromáticas **48, 59, 60** com 2-butanona **72**.^a



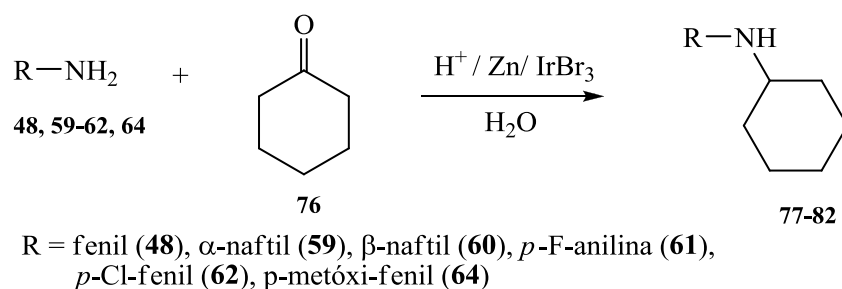
Ensaio	Amina	R	Produto	Tempo	Rend. (%) ^b
1	48	fenil	73	20 h	100
2	59	α-naftil	74	20 h	30
3	60	β-naftil	75	20 h	32
4	59	α-naftil	74	70 h	98
5	60	β-naftil	75	70 h	86

^a Condições reacionais: 1mol de amina, 2 mmols de 2-butanona, 8 mmols de HCO₂H, 2mL de H₂O, 0,025 mg de IrBr₃ e 3 mmols de zinco em pó (30°C). Tempo Reacional: 20 ou 70h. ^b Rendimentos estimados por RMN de ¹H, padrão interno: anisol (0,05 mmol mL⁻¹).

Com o intuito de diversificar mais a série, outra classe de cetonas foi estudada, as cetonas cíclicas. Assim, cicloexanona **76** foi testada na proporção 1:1 em relação as aminas já que a mesma não é volátil como as outras já estudadas. Logo, anilina **48**, α-naftilamina **59**, β-naftilamina **60**, *p*-F-anilina **61**, *p*-Cl-anilina **62** e *p*-metoxi-anilina **64** reagiram com cicloexanona com rendimento entre 69-100 % conforme a **Tabela 17**. Estes resultados foram quantificados por RMN de ¹H e também confirmados por CG/EM.⁹⁷ Apesar de cicloexanona **76** ser um composto mais volumoso do que a 2-butanona **72**, 20 h de reação foram suficientes para se obter bons rendimentos.

⁹⁶ Para comparar os dados de EM e RMN de ¹H, veja: *N*-sec-butil-anilina **73** - **a**) Lu, Z.; Twieg, R. J.; Huang, S. D. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44* (33), 6289-6292. **b**) *N*-sec-butil-β-naftilamina **75** - Wagaw, S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (36), 8451-8458.

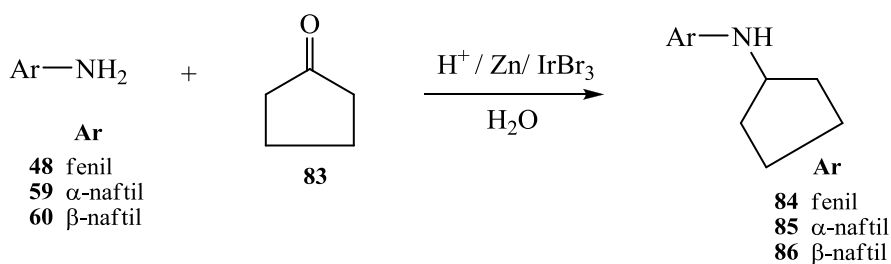
⁹⁷ Para comparar os dados de EM e RMN de ¹H, veja: *N*-cicloexil-anilina **77** - **a**) Botta, M.; De Angelis, F.; Gambacorta, A.; Labbiento, L.; Nicoletti, R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50* (11), 1916-1919. *N*-cicloexil-α-naftilamina **78** e *N*-cicloexil-β-naftilamina **79** - **b**) Kwit, M.; Gawronski, J. *Tetrahedron*, **2003**, *59* (47), 9323-9331. *N*-cicloexil-*p*-F-anilina **80** - **c**) referência 95b. *N*-cicloexil-*p*-Cl-anilina **81** - **d**) Urgaonkar, S.; Nagarajan, M.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (2), 452-459. *N*-cicloexil-*p*-metoxi-anilina **82** - **e**) Sato, S.; Sakamoto, T.; Miyazawa, E.; Kikugawa, Y. *Tetrahedron* **2004**, *60* (36), 7899-7906.

Tabela 17. Alquilação redutiva de anilinas com cicloexanona.^a

Ensaio	Nº (amina)	R	Nº (produto)	Rend. (%) ^b
1	48	fenil	77	90
2	59	α -naftil	78	87
3	60	β -naftil	79	69
4	61	<i>p</i> -F-fenil	80	100
5	62	<i>p</i> -Cl-fenil	81	80
6	64	<i>p</i> -metoxi-fenil	82	100

^a Condições reacionais: 1mol de amina, 1 mmol de cicloexanona, 8 mmols de HCO₂H, 2mL de H₂O e 0,025 mg de IrBr₃ e 3 mmols de zinco em pó (30°C). Tempo Reacional: 20h. ^b Rendimentos estimados por RMN de ¹H, padrão interno: anisol (0,05 mmol mL⁻¹).

Ciclopentanona **83**, uma cetona cíclica com maior tensão angular também foi estudada. Novamente anilina **48** foi submetida aos testes iniciais e mais uma vez obteve-se resultados satisfatórios (**Tabela 18, ensaio 1**). Além da anilina **48**, somente α -naftilamina **59** e β -naftilamina **60** foram submetidas a reação com ciclopentanona **83** sendo estes bons exemplos para validar o método. Mas assim como no caso das reações

Tabela 18. Alquilação redutiva de anilinas com ciclopentanona.^a

Ensaio	Amina	Ar	Tempo	Produto	Rend. (%)
1	48	fenil	20 h	84	85
2	59	α -naftil	20 h	85	29
3	60	β -naftil	20 h	86	24
4	59	α -naftil	70 h	85	90
5	60	β -naftil	70 h	86	74

^a Condições reacionais: 1mol de amina, 1 mmol de ciclopentanona, 8 mmols de HCO₂H, 2mL de H₂O e 0,025 mg de IrBr₃ e 3 mmols de zinco em pó. ^b Rendimentos estimados por RMN de ¹H, padrão interno: anisol (0,05 mmol mL⁻¹).

com a 2-butanona, *N*-ciclopentil- α -naftilamina e *N*-ciclopentil- β -naftilamina foram obtidas com rendimentos somente de 29% e 24% respectivamente (**Tabela 18, ensaios 2 e 3**). A estratégia foi novamente aumentar o tempo reacional, e após 70 horas os rendimentos aumentaram para 90% e 74% (**Tabela 18, ensaios 4 e 5**). Estes resultados foram quantificados por RMN de ^1H e também confirmados por EM.^{97a}

Os resultados aqui apresentados evidenciam claramente que aminas aromáticas reagem com cetonas alifáticas para formar compostos monoalquilados e que a água era o solvente ideal para este tipo de reação. Sabendo disso, iniciou-se um estudo da diastereoseletividade da aminação redutiva de cicloexanonas substituídas, lembrando que este não é o objetivo principal, mas que porventura em pesquisas futuras poderia ser bastante útil. Por isso 2-metil-cicloexanona **87** foi submetida à reação com anilina nas mesmas condições otimizadas das cicloexanonas e o produto foi extraído da mesma maneira (**Tabela 19, ensaio 1**). Muitos sinais aparecem no RMN de ^1H , mas que na verdade são bastante confusos devido a sobreposição dos produtos com a 2-metil-cicloexanona **87**. No entanto, dois sinais bastante nítidos aparecem na região de 1,1 e 1,0 ppm que correspondem ao acoplamento dos hidrogênios do grupo metila com seu único hidrogênio vizinho (J^3), mas que a princípio é precipitado afirmar se os sinais pertencem aos diastereisômeros do produto **89** ou ao reagente de partida **87**. Desta forma, a região do espectro em estudo foi ampliada e foi fácil perceber que em 1,1 ppm havia dois dubletos sobrepostos além do dubleto mais intenso em 1,0 ppm (**Figura 18 e 19**). Com ajuda das ferramentas do software do próprio equipamento de ressonância magnética foi possível separar os sinais sobrepostos. O próximo passo foi adicionar uma pequena gota de 2-metil-cicloexanona **89** ao tubo de ressonância magnética para saber que sinal estava relacionado com o reagente de partida em estudo, e realmente o sinal em 1,11 ppm, decomposto e mais detalhado, teve um aumento de intensidade bem significativo (**Figura 18 e 19**). Os hidrogênios do grupo metila acoplam para formar dubletos e o sinal mais desblindado pertence ao reagente de partida cujo grupo metila está próximo a uma carbonila. Por meio da integração dos sinais decompostos foi possível calcular a proporção *cis/trans* correspondente a 85:15, com rendimento global de 75% (**Figura 18 e 19**). Em um estudo similar com 3-metil-cicloexanona **88** como agente alquilante, a seletividade diastereoisomérica tende a diminuir, pois uma proporção *cis/trans* correspondente a 35:65 foi observada com rendimento total de 80% (**Tabela 19, ensaio 2**).

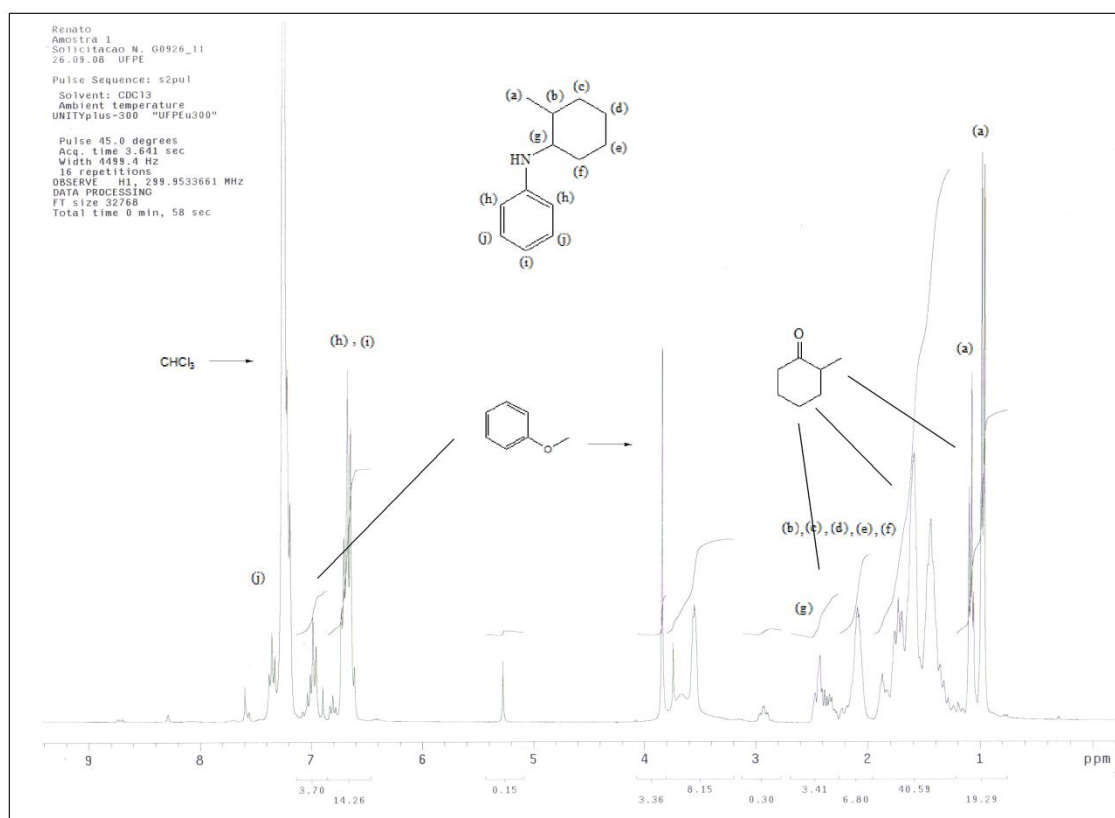


Figura 18. RMN¹H do extrato bruto a partir do ensaio 1 (Tabela 19).

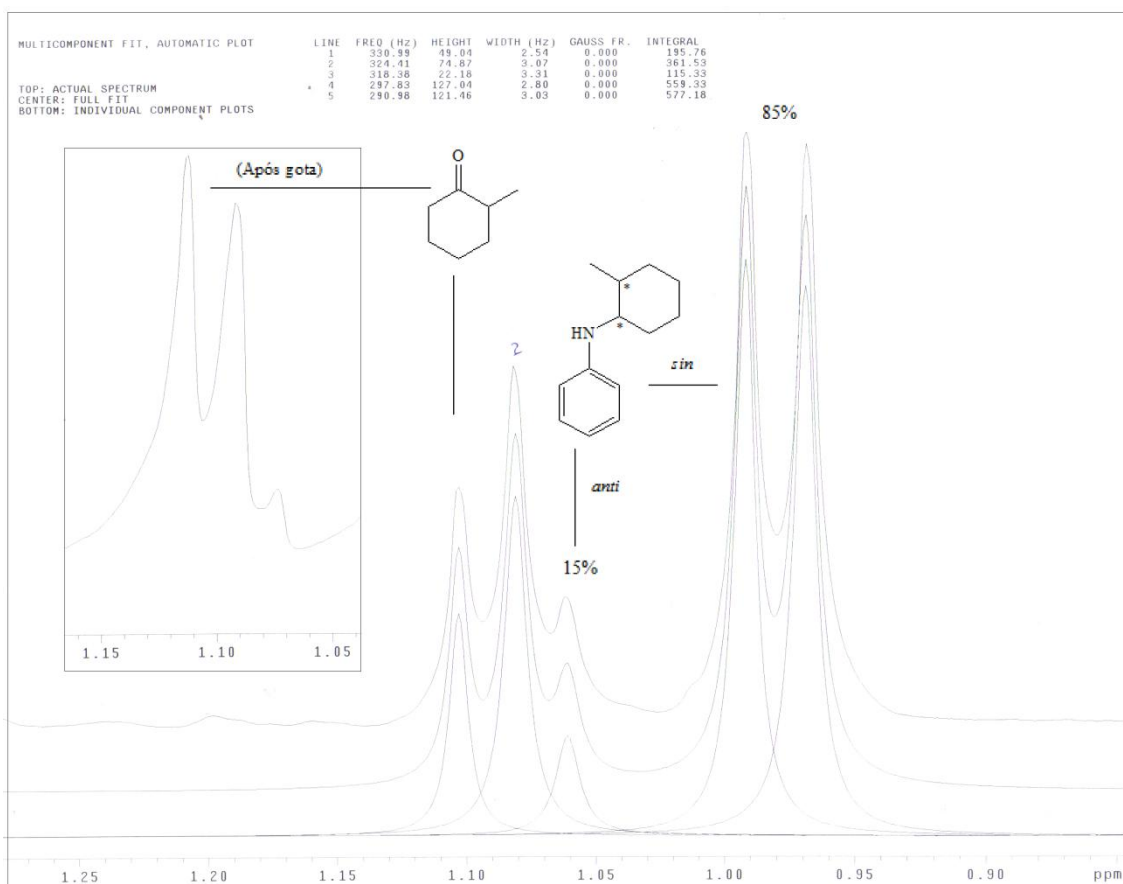
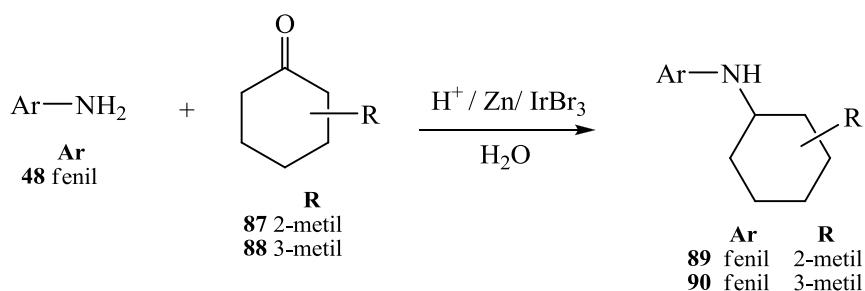


Figura 19. RMN¹H do extrato bruto a partir do ensaio 1 (Tabela 19): Área ampliada.

Tabela 19. Alquilação redutiva diastereosseletiva.^a

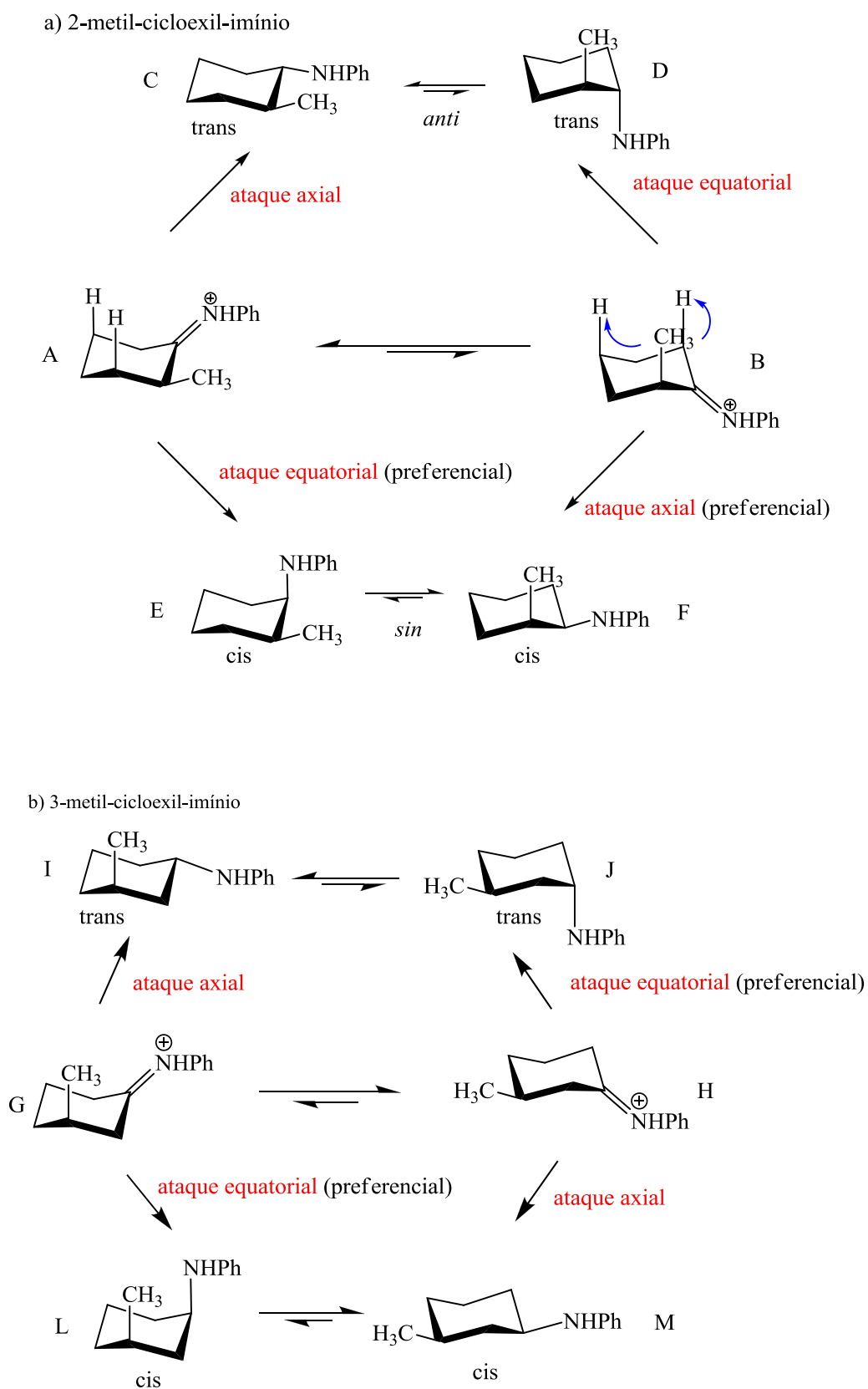
Ensaio	Cetona	Produto	Rend. (%) ^b	cis/trans
1	87	89	75	85/15
2	88	90	80	35/65

^a Condições reacionais: 1mol de anilina, cetona, 8 mmols de HCO₂H, 2mL de H₂O e 0,025 mg de IrBr₃ e 3 mmols de zinco em pó (30°C). Tempo Reacional: 20h. ^b Rendimentos estimados por RMN de ¹H, padrão interno: anisol (0,05 mmol mL⁻¹).

Estes resultados são similares aos encontrados na literatura de aminação redutiva com boridreto de sódio,⁹⁸ pois a formação do produto *cis* ou *trans* em ambos os casos é dependente da conformação do íon cicloexil-imínio formado. Também, dados experimentais já relatados⁹⁹ confirmam que as metilas, no presente caso, com configuração *trans* têm deslocamento químico maior na RMN de ¹H. Para uma melhor explicação sobre a formação seletiva dos produtos alquilados observemos o **esquema 29**. Primeiramente, o intermediário que possui o grupo metila na posição 2 tem conformação termodinamicamente mais estável quando o substituinte (CH₃) está na posição equatorial (A). Desta forma, o ataque é preferencialmente equatorial, ou podemos dizer *sin*, porque há menos impedimento pelos hidrogênios axiais, levando a formação do produto *cis* (E). Por outro lado, na conformação cadeira (B) a transferência do hidreto é mais fácil na posição *axial* (ou *anti*) por conta do impedimento estérico do grupo metila, desta forma o produto *cis* (F) é formado preferencialmente. Assim, os ataques preferenciais em ambas as conformações (A e B) levam ao produto *cis*. Já no caso do substituinte (CH₃) na posição 3, o ataque ao íon imínio é preferencialmente equatorial em ambas conformações (G e H) e, portanto, o produto *trans* (J) é formado em maior proporção devido a conformação mais estável do intermediário (H). O intermediário de conformação menos estável (G) também sofre ataque preferencialmente equatorial, mas leva ao diastereoisômero *cis* (L), como consequência,

⁹⁸ a) Hutchins, R. O.; Su, W. -Y.; Sivakumar, R.; Cistone F.; Stercho, Y. P. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3412-3422. b) Ranu, B.; Sarkar, A.; Majee, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1841-1842.

⁹⁹ Suwa, T.; Sugiyama, E.; Shibata, I.; Baba, A.; *Synthesis* **2000**, *6*, 789-800.

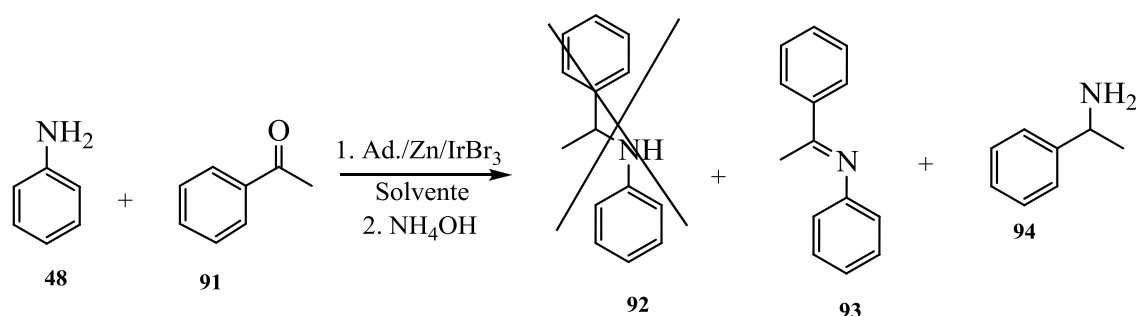


Esquema 29. Aminoação diastereoosseletiva, formação: a) de amina preferencialmente *cis*. b) de amina com baixa estereosseletividade.

a reação global ocorre com menor seletividade, porque os ataques preferenciais nas duas conformações levaram a produtos de geometria oposta (J e L), sendo favorecido ligeiramente o produto resultante da conformação (H) e direção de ataque equatorial, isto é *trans*.

Para ampliar o método do estudo da série de reações de anilinas com cetonas, acetofenona uma cetona aromática foi investigada com anilina. Primeiramente, anilina **48** foi testada com acetofenona **91** nas mesmas condições otimizadas para acetona, isto é, zinco na presença de brometo de irídio em água e ácido fórmico por vinte horas (Tabela 20, ensaio 1), mas nenhum produto de alquilação **92** foi detectado. Outros aditivos ácidos foram estudados em água, mas nenhum resultado positivo foi conseguido (Tabela 20, ensaios 2-5). Outros solventes como acetonitrila, dimetilsulfóxido, metanol e 1,4-dioxano (Tabela 20, ensaios 6-9) foram testados na presença de 2mg de brometo de irídio, mas nenhum produto de alquilação **92** foi formado. Por último a reação foi estudada em meio básico com brometo de irídio e sem

Tabela 20. Condições aplicadas à reação de anilina com acetofenona.^a

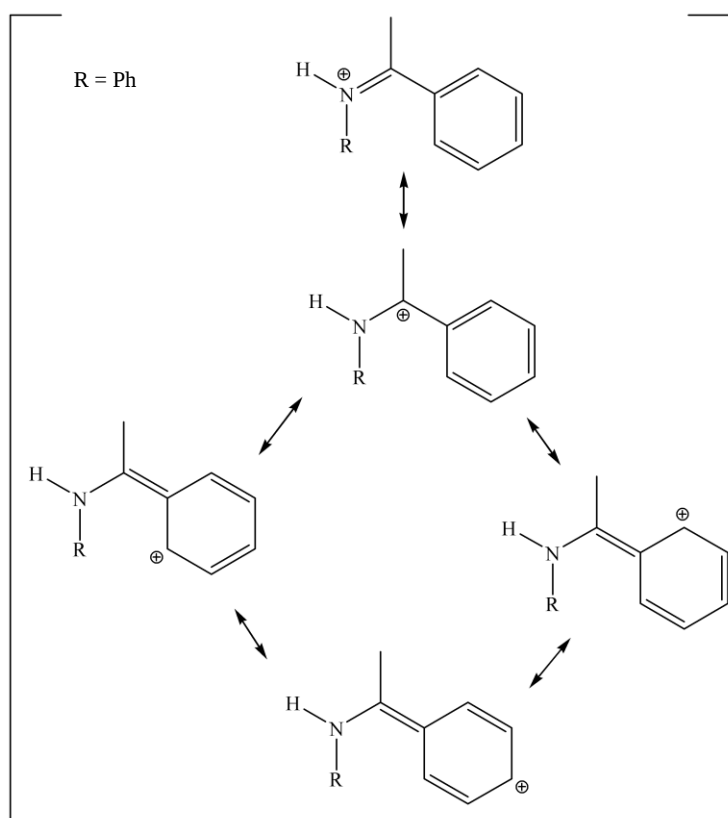


Ensaio	aditivo (mmol)	IrBr ₃ (mg)	Solvente (1 mL)
1	H ₂ CO ₂ (8)	0,025	H ₂ O
2	AcOH (4)	0,025	H ₂ O
3	H ₃ PO ₄ (2)	0,025	H ₂ O
4	NaH ₂ PO ₄ (2)	0,025	H ₂ O
5	H ₂ SO ₄ (2)	0,025	H ₂ O
6	H ₂ SO ₄ (2)	2	CH ₃ CN
7	H ₂ SO ₄ (2)	2	DMSO
8	H ₂ SO ₄ (2)	2	MeOH
9	H ₂ SO ₄ (2)	2	diox.
10	NaOH 5%	0,025	H ₂ O
11	NaOH 5%	-	H ₂ O
12 ^b	NaOH 5%	-	H ₂ O

^a Condições reacionais: 1mol de anilina, 1 mmol de acetofenona, solvente, IrBr₃ e 3 mmols de zinco em pó (30°C), 20 h. ^b Hidrólise: solução de NaOH.

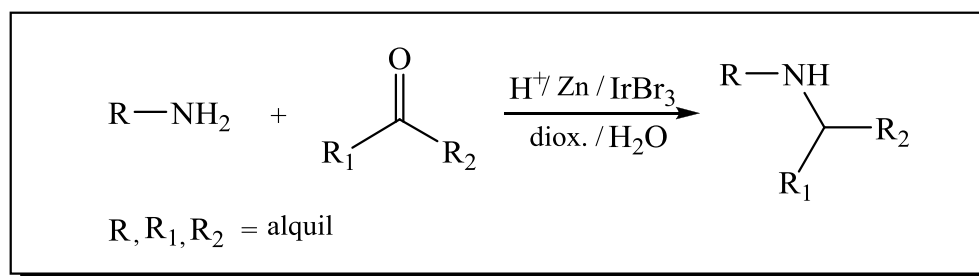
brometo de irídio (**Tabela 20, ensaios 10 e 11**), lembrando que iminas sofrem redução por zinco em hidróxido de sódio aquoso,⁷³ mesmo assim o produto de alquilação não foi detectado. Em todos os casos zinco foi consumido parcialmente, mas na etapa de hidrólise com hidróxido de amônio o metal foi consumido totalmente o que nos levou a crer que acetofenona poderia sofrer aminação redutiva com amônia formando o produto **94**. Logo o **ensaio 10** foi repetido (em duplicata) e desta vez, a hidrólise foi realizada com solução de hidróxido de sódio (**Tabela 20, ensaios 12**). Após análise de CG/EM, os reagentes de partida **48** e **91** e imina **93** (produto da condensação), foram detectados em ambas as hidrólises. Porém, α -metil-benzilamina **94** (produto da alquilação com amônia) foi detectada apenas na etapa de hidrólise com hidróxido de amônio.

Uma possível explicação para que acetofenona não sofra aminação redutiva com anilina na presente metodologia, é que o intermediário imínio é estabilizado por ressonância o que diminui a carga parcial positiva do carbono exocíclico que é deslocalizada em três posições do anel aromático. Conseqüentemente, a densidade de carga reduzida leva a uma reatividade menor frente a agentes redutores (**esquema 30**).



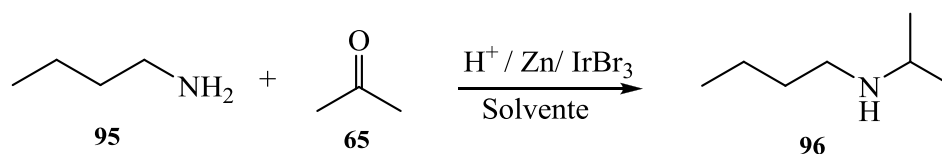
Esquema 30. Estruturas de ressonância do intermediário formado a partir da condensação de anilina com acetofenona em meio ácido.

3. 1. 4 Alquilação Redutiva de Aminas Primárias Alifáticas com Cetonas Alifáticas



Até o momento, as anilinas primárias testadas com cetonas alquílicas na presente metodologia tiveram resultados muito satisfatórios. Desta forma, aminas primárias não aromáticas também foram estudadas com acetona.

Logo n-butilamina **95** foi submetida a reação com 3 mmol de acetona **65**, 8 mmols de ácido fórmico na presença de 0,025 mg (dissolvidos em 0,1 mL de água) de brometo de irídio e 3 mmols de zinco em 0,9 mL de água por 20 h (**Tabela 21, ensaio 1**). Apesar de se aplicar condições reacionais otimizadas com êxito para anilinas, nenhum produto de alquilação **96** foi observado na RMN de 1H . Depois, ácido acético e ácido sulfúrico foram testados em água (**Tabela 21, ensaio 2 e 3**), para avaliar a influência do pH, mas nenhum avanço foi conseguido. Um estudo com outros solventes foi realizado, lembrando que metanol, dimetilsulfóxido e 1,4-dioxano levaram a obtenção de produtos alquilados com baixos rendimentos nas reações com anilina e acetona.^{82, 85} Primeiramente, metanol foi testado com ácido fórmico, ácido acético e ácido sulfúrico (**Tabela 21, ensaios 4-6**), e o produto de alquilação **96** foi detectado apenas no caso de ácido sulfúrico. Depois, experimentos similares foram realizados com dimetilsulfóxido, mas com resultado negativo (**Tabela 21, ensaios 7-9**). Apenas 1,4-dioxano, solvente utilizado na dimetilação de anilina,⁸⁰ levou a formação do produto alquilado **96** com os três ácidos (**Tabela 21, ensaios 10-12**), sendo o melhor resultado observado com ácido sulfúrico. A partir daí fez-se um estudo da quantidade necessária de ácido sulfúrico para o bom andamento da reação (**Tabela 21, ensaios 13-15**), e com 1,4 mmol do ácido a reação teve certo progresso. Para testar a influencia de um meio anidro, realizou-se o **ensaio 16** com 2 mg de brometo de irídio anidro, já que nos ensaios anteriores, os 0,025 mg (quantidade otimizada para anilinas) do catalisador estavam dissolvidos no co-solvente (0,1 mL de água), mas nenhum produto de alquilação foi detectado, ou seja, a água como co-solvente é necessária para o bom andamento da reação.

Tabela 21. Reação de butilamina com acetona.^a

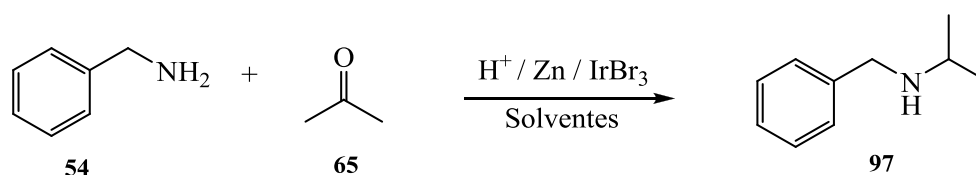
Ensaio	aditivo (mmol)	Solvente (mL)	rend. (%) ^c
1	HCO ₂ H (8)	H ₂ O (1)	-
2	AcOH (4)	H ₂ O (1)	-
3	H ₂ SO ₄ (2)	H ₂ O (1)	-
4	HCO ₂ H (8)	MeOH (1) / H ₂ O (0,1)	-
5	AcOH (4)	MeOH (1) / H ₂ O (0,1)	-
6	H ₂ SO ₄ (2)	MeOH (1) / H ₂ O (0,1)	2
7	HCO ₂ H (8)	DMSO (1) / H ₂ O (0,1)	-
8	AcOH (4)	DMSO (1) / H ₂ O (0,1)	-
9	H ₂ SO ₄ (2)	DMSO (1) / H ₂ O (0,1)	-
10	HCO ₂ H (8)	Diox. (1) / H ₂ O (0,1)	2
11	AcOH (4)	Diox. (1) / H ₂ O (0,1)	5
12	H ₂ SO ₄ (2)	Diox. (1) / H ₂ O (0,1)	13
13	H₂SO₄ (1,4)	Diox. (1) / H₂O (0,1)	20
14	H ₂ SO ₄ (2,3)	Diox. (1) / H ₂ O (0,1)	15
15	H ₂ SO ₄ (2,9)	Diox. (1) / H ₂ O (0,1)	16
16 ^b	H ₂ SO ₄ (2)	Diox. (1)	-

^a Condições reacionais: 1 mol de butilamina, 3 mmol de acetona, solvente/co-solvente, 0,025 mg de IrBr₃ e 3 mmols de zinco em pó (30°C), 20 h. ^b 2mg de IrBr₃ anidro. ^c Rendimentos estimados por RMN de ¹H, padrão interno: anisol (0,05 mmol mL⁻¹).

Os ensaios com n-butilamina **95** foram interrompidos devido aos seguintes inconvenientes: dificuldade de elucidação estrutural dos possíveis produtos alquilados por causa da sobreposição dos sinais do grupo *N*-isopropil com os dos reagentes no espectro de RMN de ¹H e solubilidade parcial na etapa de extração dos produtos com CHCl₃ ou CCl₄ e, portanto, estudos com benzilamina **54** foram iniciados para superar estas dificuldades. Inicialmente, 1 mmol de benzilamina foi tratada com acetona **65** (Tabela 22, ensaio 1) nas condições do ensaio 1 da Tabela 21. Assim como na reação de n-butilamina **95**, nenhum produto de alquilação **97** foi detectado em água. Um estudo com outros solventes foi realizado e a reação atingiu um rendimento moderado de 32% quando 1,4-dioxano foi utilizado (Tabela 22, ensaio 2-4). Desta forma, a quantidade de ácido sulfúrico foi variada de 0,5 – 1,6 mmol e nestas condições o produto monoalquilado **97** foi detectado em todos os casos (Tabela 22, ensaio 5-7). Dando sequência aos experimentos, a reação foi realizada na ausência de água e com

1,4 mmol (melhor quantidade até o momento encontrada) de ácido sulfúrico na presença de 2 mg de IrBr₃ anidro, e apenas traços do produto alquilado **97** foram detectados (Tabela 22, ensaio 8). Logo um meio com 10:1 em volume de dioxano/água foi necessário para o bom andamento da reação. Ainda o tempo reacional foi aumentado para 48 h, desta forma o rendimento da reação em estudo foi melhorado de 32% (ensaio 4) para 43% (Tabela 22, ensaio 9). Logo, a quantidade necessária de água foi estudada e de início adicionou-se 0,25 mL de água, a reação foi realizada por 70 h, e finalmente *N*-isopropil-benzilamina **97** foi obtida com 88% de rendimento (ensaio 10). Aumentou-se a quantidade de água para 0,4 mL na presença de 0,1 mg de IrBr₃ e já após 48 h o produto alquilado **97** ainda foi obtido com bom rendimento (Tabela 22, ensaio 11). Mas quando a água foi aumentada para 0,75 mL o rendimento da reação caiu sensivelmente (Tabela 22, ensaio 12).

Tabela 22. Reação de benzilamina com acetona.^a



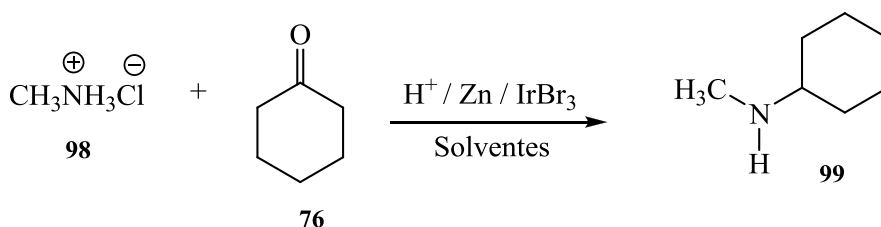
Ensaio	Aditivo (mmol)	Solvente (mL)	IrBr ₃ (mg)	Tempo	rend. (%) ^c
1	H ₂ SO ₄ (1,4)	H ₂ O (1)	2	20 h	-
2	H ₂ SO ₄ (1,4)	MeOH (1) / H ₂ O (0,1)	0,025	20 h	2
3	H ₂ SO ₄ (1,4)	DMSO (1) / H ₂ O (0,1)	0,025	20 h	-
4	H ₂ SO ₄ (1,4)	Diox. (1) / H ₂ O (0,1)	0,025	20 h	32
5	H ₂ SO ₄ (0,5)	Diox. (1) / H ₂ O (0,1)	0,025	20 h	15
6	H ₂ SO ₄ (1)	Diox. (1) / H ₂ O (0,1)	0,025	20 h	18
7	H ₂ SO ₄ (1,6)	Diox. (1) / H ₂ O (0,1)	0,025	20 h	28
8	H ₂ SO ₄ (1,4)	Diox. (1)	2 ^b	20 h	5
9	H ₂ SO ₄ (1,4)	Diox. (1) / H ₂ O (0,1)	0,025	48 h	43
10	H₂SO₄ (1,4)	Diox. (1) / H₂O (0,25)	0,025	70 h	88
11	H₂SO₄ (1,4)	Diox. (1) / H₂O (0,4)	0,1	48 h	85
12	H ₂ SO ₄ (1,4)	Diox. (1) / H ₂ O (0,75)	0,1	48 h	18

^a Condições reacionais: 1mol de benzilamina, 3 mmol de acetona, solvente/co-solvente, 0,025 mg de IrBr₃ e 3 mmols de zinco em pó, temperatura ambiente. ^b IrBr₃ anidro. ^c Rendimentos estimados por RMN de ¹H, padrão interno: cicloexano (0,02 mmol mL⁻¹).

Uma alternativa para síntese de *N*-metil-aminas é o tratamento de uma cetona com cloridrato de metilamina, já que a própria metilamina é muito volátil. Para os estudos iniciais cicloexanona **76** foi testada com cloridrato de metilamina **98**. Inicialmente, 2 mmol de cloridrato de metilamina **98** foram misturados com 1 mmol de cicloexanona

76, sem nenhum aditivo ácido, 0,1 mL de brometo de irídio ($0,25 \text{ mg mL}^{-1}$) aquoso na presença de 3 mmol de zinco em 1 mL de água por 20 h (**Tabela 23, ensaio 1**). Um pequeno pico foi observado, um singlete referente a N-CH₃, no espectro de RMN de ¹H (2,4-2,6 ppm), mas esta observação poderia ser precipitada (**Figura 20**), então outros ensaios foram realizados. Realmente, o singlete descrito anteriormente teve um ligeiro aumento de intensidade ao reproduzir o **ensaio 1** com adição de 1,4 mmol de ácido sulfúrico, depois com a mudança do solvente para 1,4-dioxano com aditivo ácido e sem aditivo (**Tabela 23, ensaios 2-4**). Estes experimentos nos permitiram concluir que, não é preciso acrescentar nenhum aditivo e que excesso de água não facilita a reação (**Tabela 23, ensaios 5-6**). Nos ensaios 7 e 8 (**Tabela 23**) variou-se a quantidade

Tabela 23. Reação de cloridrato de metilamina com cicloexanona.^a



Ensaio	100	IrBr ₃ (mg)	Aditivo (mmol)	Solvente (mL)	Tempo	Rend. (%) ^e
1	2 mmol	0,025	-	H ₂ O (1,1)	20 h	Traços
2	2 mmol	0,025	H ₂ SO ₄ (1,4)	H ₂ O (1,1)	20 h	2
3	2 mmol	0,025	H ₂ SO ₄ (1,4)	Diox (1)/ H ₂ O (0,1)	20 h	5
4	2 mmol	0,025	-	Diox (1)/ H ₂ O (0,1)	20 h	8
5	5 mmol	0,05	-	H ₂ O (1,2)	20 h	Traços
6	5 mmol	0,0125	-	H ₂ O (1)	20 h	Traços
7	4 mmol	0,05	-	Diox (1)/ H ₂ O (0,05)	70 h	23
8	5 mmol	0,05	-	Diox (1)/ H ₂ O (0,05)	20 h	29
9	6 mmol	0,05	-	Diox (2)/ H ₂ O (0,05)	48 h	34
10	3 mmol	0,05	-	Diox (2)/ H ₂ O (0,05)	48 h	15
11 ^b	5 mmol	2 ^d	-	Diox (1)	20 h	35
12 ^c	5 mmol	2 ^d	-	Diox (1)	70 h	81
13 ^c	5 mmol	0,025	-	Diox (1)/ H ₂ O (0,025)	70 h	85

^a Condições reacionais: Cloridrato de metilamina, 1 mmol de cicloexanona, solvente/co-solvente, brometo de irídio (III) e 3 mmols de zinco em pó (30°C). Em três porções: ^b 0, 6 e 12h; ^c 0, 8 e 20h. ^d IrBr₃ anidro. ^e Tempo Reacional: 20h. ^e Rendimentos estimados por RMN de ¹H, padrão interno: anisol (0,05 mmol mL⁻¹).

de cloridrato de metilamina **98** bem como o tempo reacional resultando em rendimento de 23 e 29%. Em seguida, aumentou-se mais a quantidade de cloridrato de metilamina **98**, mas com o dobro do solvente (**Tabela 23, ensaios 9 e 10**) devido a pouca solubilidade do cloridrato de metilamina **98** em 1,4-dioxano. Observou-se que no final de todos os ensaios (**Tabela 23**), zinco era praticamente consumido e que cloridrato de metilamina **98** absorve umidade rapidamente. Devido a estes fatores, adicionou-se cloridrato de metilamina **98** e zinco em três porções iguais no início do experimento, após 6 e 12 h com agitação até completar 20h na presença de 2mg de IrBr₃ anidro em 1,4 dioxano sem co-solvente e o rendimento aumentou para 35% (**Tabela 23, ensaio 11**). Quando as três porções foram adicionadas no início, após 8 e 20 h com agitação até completar 70 h, o produto de alquilação **99** foi obtido com rendimento dobrado (**Tabela 23, ensaio 12**). Finalmente, quando a reação foi realizada na presença de 0,025mg (dissolvidos em 0,025mL de H₂O) de IrBr₃, o rendimento aumentou para 85% (**Tabela 23, ensaio 13**).¹⁰⁰

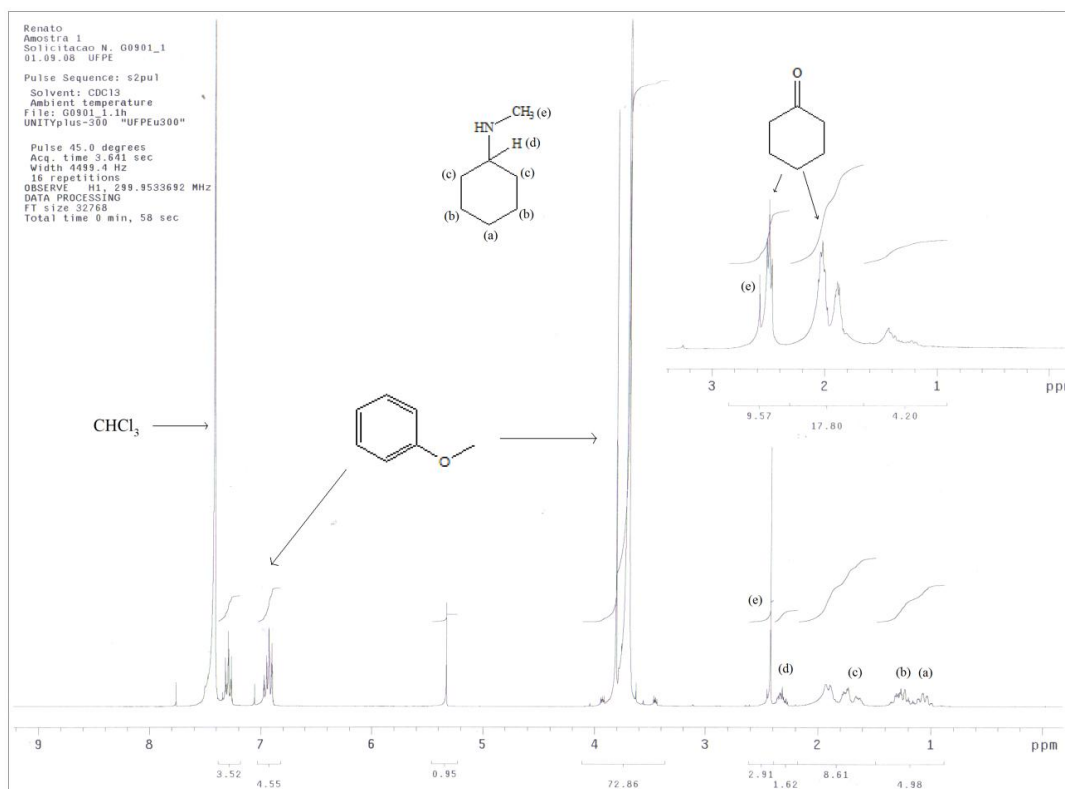
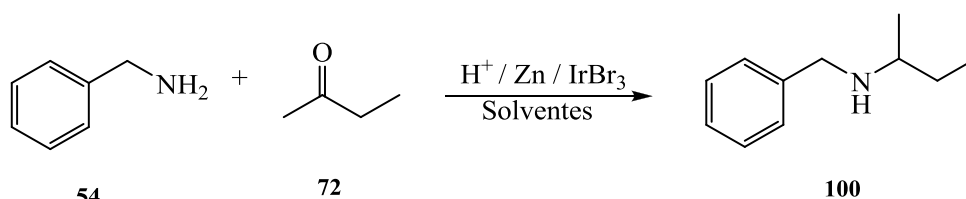


Figura 20. Espectro de RMN de ¹H de N-metil-cicloexilamina a partir dos ensaios 1 e 13.

¹⁰⁰ Para comparar os dados de RMN de ¹H, veja: Spectral Database for Organic Compounds, SDBS (http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_index.cgi)

Para ampliar nossa metodologia de aminação reductiva com aminas primárias e cetonas, 2-butanona **72** foi testada com benzilamina **54**. Inicialmente, misturou-se 1 mmol de benzilamina **54** com 2 mmol de 2-butanona **72** em 2mL de 1,4-dioxano e 0,5mL de água, variando-se a quantidade de H₂SO₄ de 0,8 a 4,6 mmol com o objetivo de favorecer a formação do íon imínio, porém, o produto foi formado com baixo rendimento e o meio mais ácido não teve efeito positivo (**Tabela 24, ensaios 1-3**). A partir desses resultados, preferiu-se trabalhar com 1 mL de 1,4-dioxano e 0,25 mL de H₂O. Dobrando a dosagem de catalisador na presença de 1,4 mmol de ácido sulfúrico o rendimento teve um aumento expressivo (**Tabela 24, ensaio 4**). Outro avanço foi alcançado com a diminuição de brometo de irídio e ácido sulfúrico (**Tabela 24, ensaio 5**). E por fim, a reprodução exata das condições reacionais do ensaio 10 da **Tabela 22** (com acetona), levou a formação do produto de alquilação **100** com rendimento quantitativo (**Tabela 24, ensaio 6**).¹⁰¹

Tabela 24. Reação de benzilamina com 2-butanona.^a

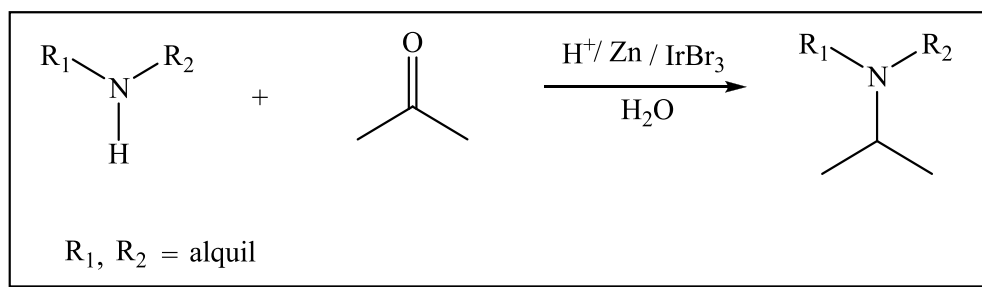


Ensaio	H ₂ SO ₄ (mg)	IrBr ₃ (mg)	Solvente (mL)	Rend.(%) ^b
1	0,8	0,05	Diox (2) / H ₂ O (0,5)	10
2	2,7	0,05	Diox (2) / H ₂ O (0,5)	10
3	4,6	0,05	Diox (2) / H ₂ O (0,5)	-
4	1,4	0,1	Diox (1) / H ₂ O (0,25)	47
5	0,5	0,025	Diox (1) / H ₂ O (0,25)	84
6	1,4	0,025	Diox (1) / H ₂ O (0,25)	100

^a Condições reacionais: 1 mmol de benzilamina, 2 mmol de 2-butanona, H₂SO₄, IrBr₃, 3 mmol de Zn em pó (30°C). Tempo reacional: 70 h. ^b Rendimentos estimados por RMN de ¹H, padrão interno: anisol (0,05 mmol mL⁻¹).

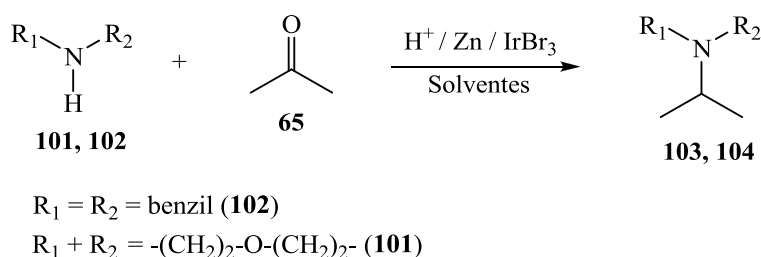
¹⁰¹ Para comparar os dados de EM e RMN de ¹H, veja: Sundberg, R. J.; Walters, C. P.; Bloom, J. D. *J. Org. Chem.* **1981**, 46 (18), 3730-3732. (*N*-sec-butil-benzilamina **102**)

3. 4 Alquilação Redutiva de Aminas Secundárias com Acetona



Após otimização do método de monoalkilação redutiva de aminas primárias alifáticas com cetonas, deu-se sequência desta vez ao estudo de alquilação de aminas secundárias. Logo, 1 mmol de morfolina **101** foi submetido a reação com 3 mmol de acetona **65** por 4h em água conforme o ensaio 1 (**Tabela 25**), mas nenhum produto de alquilação **103** foi detectado. Além do ácido sulfúrico, outros aditivos ácidos foram estudados, mas não se teve nenhum progresso (**Tabela 25, ensaios 2 e 3**). Prosseguindo

Tabela 25. Reação de morfolina e dibenzilamina com acetona.^a



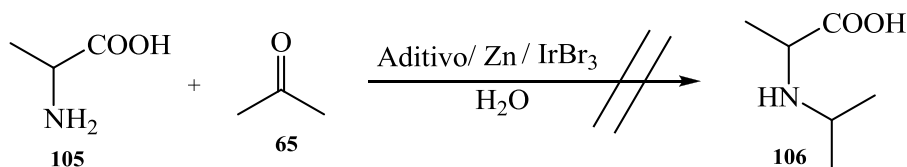
Ensaio	Nº (amina)		Aditivo	Solvente (mL)	Tempo (h)	Rend. (%) ^c	
1	101	morfolina	H ₂ SO ₄ (2)	H ₂ O (1)	4	103	0
2	101	morfolina	AcOH (4)	H ₂ O (1)	4	103	0
3	101	morfolina	HCO ₂ H (4)	H ₂ O (1)	4	103	0
4	101	morfolina	H ₂ SO ₄ (2)	Diox (1) ^b	4	103	0
5	101	morfolina	H ₂ SO ₄ (2)	H ₂ O (1)	70	103	0
6	101	morfolina	H ₂ SO ₄ (2)	Diox (1) ^b	70	103	0
7	101	morfolina	H ₂ SO ₄ (2)	Diox (1)/H ₂ O (0,1)	70	103	2
8	102	dibenzilamina	H ₂ SO ₄ (2)	Diox (1)/H ₂ O (0,1)	70	104	6

^a Condições reacionais: 1 mmol de amina secundária, 3 mmol de acetona, aditivo, 3 mmol de Zn, 0,025 mg de IrBr₃, solvente, temperatura ambiente. ^b 2mg de IrBr₃ anidro. ^c Rendimentos estimados por RMN de ¹H, padrão interno: anisol (0,05 mmol mL⁻¹).

os estudos investigativos, 1,4-dioxano foi testado com brometo de irídio anidro ao invés da água por 4 horas, e mais uma vez, nenhum produto de alquilação **103** foi detectado (**Tabela 25, ensaio 4**). Quando o tempo reacional foi aumentado para 70 horas, utilizando água ou 1,4-dioxano puro, os resultados continuaram negativos (**Tabela 25, ensaios 5 e 6**). Finalmente, 2% de *N*-isopropil-morfolina **103** foram formados em 1,4-dioxano/água (**Tabela 25, ensaio 7**). Por último, dibenzilamina **102** foi submetida a reação nas condições do **ensaio 7** e apenas 6% de *N*-isopropil-dibenzilamina foram detectados (**Tabela 25, ensaio 8**). Estes experimentos nos levaram a concluir que *N*-alquilar aminas secundárias com cetonas não é promissor, provavelmente por causa do impedimento estérico, e a monoalquilação seletiva de aminas primárias com cetonas é explicada pela dificuldade dessa reação consecutiva.

3. 5 Alquilação Redutiva de Aminoácidos com Acetona

Outra classe de compostos orgânicos importantes com potencial para *N*-alquilação são os aminoácidos. Em 2007 nosso grupo comprovou que aminoácidos podem ser *N*-metilados por meio de formaldeído aquoso.^{81, 82} Baseando-se nisto e nos bons resultados nas reações com aminas primárias e cetonas alquílicas investigou-se a reação de alanina **105** com acetona **65**. Logo, 1 mmol de alanina **105** foi submetido à reação com 3 mmols de acetona **65** e 3 mmols de zinco na presença de 0,025 mg em 1 mL de H₂O por 20 h com aditivos de pH diferente: K₂HPO₄, NaH₂PO₄, HCO₂H, AcOH, H₃PO₄ e H₂SO₄ (**Esquema 31**). Depois a reação foi interrompida pela adição de NH₄OH e ácido fórmico como padrão interno. Após filtração da mistura, a solução aquosa foi analisada por RMN de ¹H. No entanto nenhum produto de alquilação **106** foi detectado, apenas os reagentes de partida. Outros ensaios estão previstos para o estudo de *N*-alquilação de



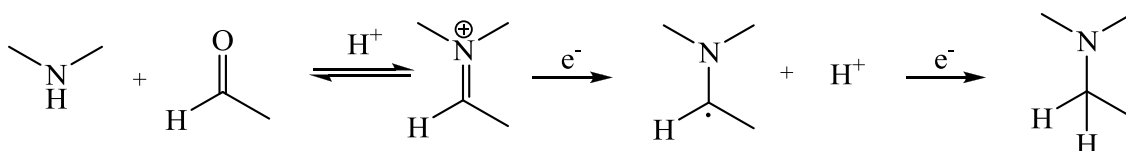
Condições reacionais: 1 mmol de alanina **105**, 3 mmol de acetona **65**, 3 mmol de Zn, 0,025 mg de IrBr₃ e 1 mL de H₂O. Aditivos (mmol): K₂HPO₄ (1), NaH₂PO₄ (1), HCO₂H (4), AcOH (4), H₃PO₄ (2), H₂SO₄ (2). Tempo: 20h. Hidrólise: 1mL de NH₄OH. Adição de 4 mmols de ácido fórmico (padrão interno).

Esquema 31. Reação de alanina **105** com acetona **65**.

aminoácidos, porém outras reações que estavam sendo estudadas paralelamente tiveram prioridade de investigação devido aos bons resultados.

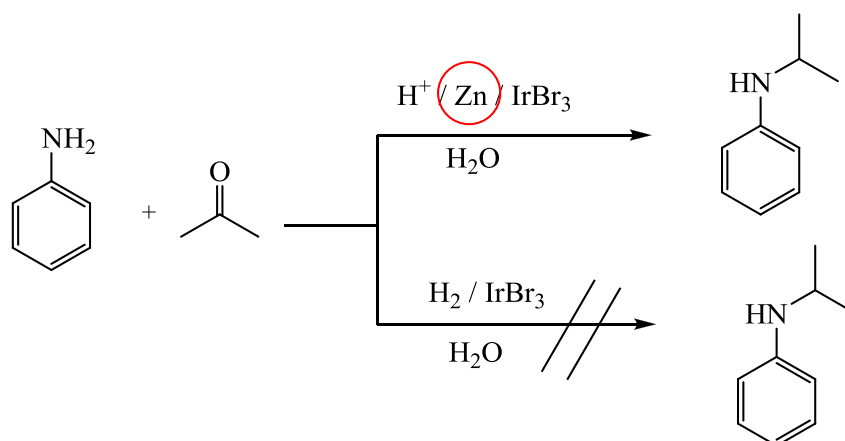
3. 6 Proposta Mecanística

Os resultados do conjunto de experimentos até aqui apresentados, confirmam que formaldeído e aldeídos superiores são aminados com aminas primárias e secundárias na presença de ácido e zinco. Em meio ácido, aminas e compostos carbonílicos podem entrar em equilíbrio com íons imínio após condensação. Na superfície do zinco, um elétron pode ser transferido ao íon imínio e assim uma espécie radicalar é formada. Logo em seguida, o segundo elétron é transferido juntamente com um próton fornecido pelo ácido levando a amina alquilada. (**Esquema 32**).



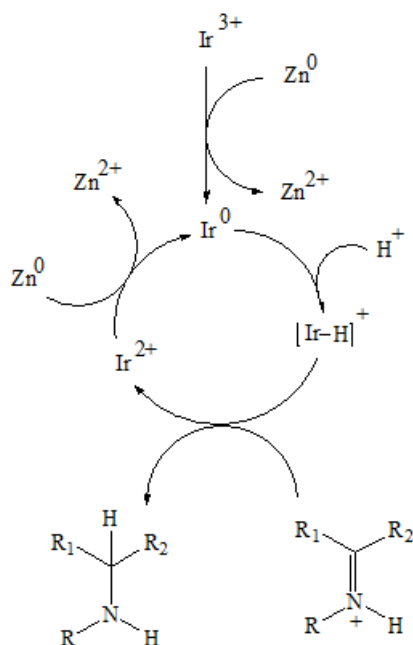
Esquema 32. Mecanismo de redução de íons imínio, derivados de aldeídos, por zinco em meio ácido.

Já no caso das cetonas o produto alquilado não é formado nas condições reacionais apresentadas para aldeídos. Entretanto, cetonas são aminadas na presença de quantidade catalítica de irídio. Desta forma, dois mecanismos podem ser imaginados: redução promovida por hidretos de irídio e hidrogenação catalítica. A segunda opção pode ser descartada, já que o produto de alquilação não detectado quando a reação de anilina com acetona foi realizada na presença de gás hidrogênio e na ausência de zinco (**Esquema 33**).



Esquema 33. Reação de anilina com acetona na presença e na ausência de zinco.

Como consequência, pode-se propor que espécies reativas de hidreto de irídio são formadas quando Ir^{3+} é reduzido pelo zinco, na presença de um meio ácido, a uma valência mais baixa (**Esquema 34**). Este, provavelmente Ir^0 , reage com íons H^+ , formando hidreto de irídio(II) que é o responsável pela redução do íon imínio. Em seguida Zn^0 reduz Ir^{2+} a Ir^0 completando assim o ciclo catalítico. Este mecanismo é aná-



Esquema 34. Proposta mecanística de alquilação redutiva promovida por Zn na presença de irídio catalítico.

logo aos relatados na aminação redutiva de aldeídos catalisada por complexos de irídio na presença de trietilsilano como fonte de hidrogênio.^{102, 103} Portanto, na presente metodologia o hidreto de irídio, formado *in situ*, é redutor de íons imínio (derivados de cetonas) e zinco é o responsável pela regeneração de Ir⁰.

Desta forma, zinco reduz diretamente em sua superfície íons imínio formados a partir de aldeídos, mas o mesmo não acontece com íons imínio derivados de cetonas. Porém, zinco tem papel fundamental na formação de irídio reativo. Portanto, o mecanismo de aminação de aldeídos e cetonas na presença de zinco segue vias diferentes.

¹⁰² Lai, R. -Y.; Lee, C.; Liu, S. T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1213-1217.

¹⁰³ Mizuta, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2195- 2199.

3.2 PARTE 2: Aaminação eletrorredutiva de formaldeído e acetona

Uma das alternativas para promover a reação de aaminação redutiva é por meio de aplicação do método eletroquímico. Da mesma forma que os íons imínio formados *in situ* são reduzidos na superfície de zinco (**Esquema 32**), estas espécies também poderiam ser reduzidas na superfície do eletrodo através da aplicação do potencial adequado. Resolvemos então estudar esta reação via eletroquímica, cuja motivação surgiu dos bons resultados obtidos da reação química.

Inicialmente, a reação de metilação eletrorredutiva de morfolina por formaldeído foi investigada. Logo experimentos de voltametria cíclica foram realizados para determinar o comportamento eletroativo das substâncias envolvidas nesta reação e assim definir o potencial adequado para o bom andamento da eletrólise. Desta forma, soluções aquosas de morfolina ($1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹), formaldeído ($2,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹) e ácido acético ($2,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹) contendo cada uma KBr 0,1 mol L⁻¹ (eletrólito de suporte) foram submetidas a uma varredura de potencial entre 0 e -1,8 V, usando eletrodos de carbono vítreo (eletrodo de trabalho), platina (contra-eletrodo) e Ag/AgCl KCl (sat.) (eletrodo de referência) (**Figura 21**). Outras voltametrias cíclicas foram rea-

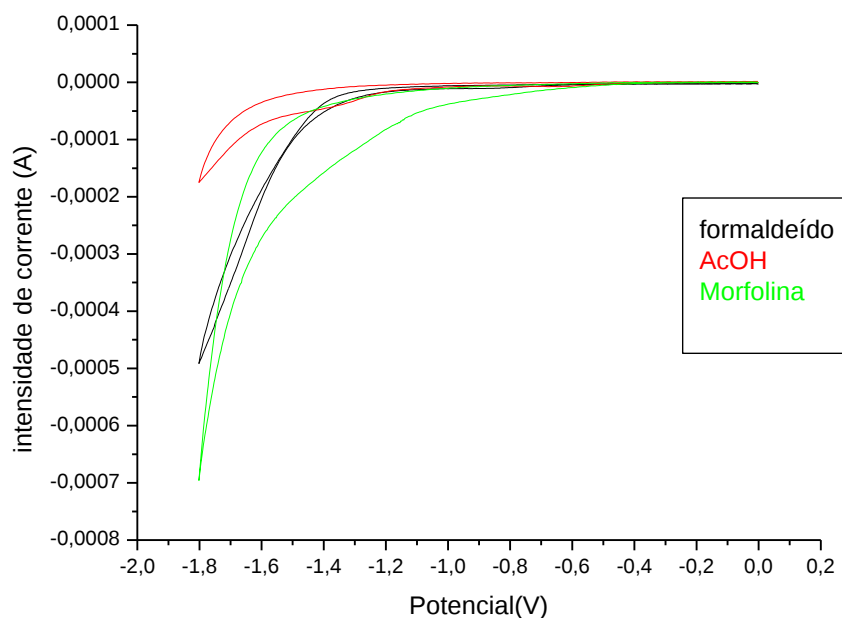


Figura 21. Voltamograma em solução aquosa de KBr (0,1 mol/L) de: formaldeído (preto), AcOH (vermelho) e morfolina (verde). Velocidade: 50 mV s⁻¹. Eletrodo de trabalho: carbono vítreo. Eletrodo auxiliar: platina. Eletrodo de referência: Ag/AgCl, KCl saturado.

lizadas em janelas de potencial mais largas, mas apenas a descarga referente a redução da água bem como um pequeno ombro na faixa de -1,2 a -1,4 V observado na voltametria de morfolina em solução aquosa de KBr $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ foram observados.

Um novo experimento foi realizado na presença da mistura dos quatro reagentes (morfolina, formaldeído, ácido acético e KBr) nas mesmas concentrações do exemplo anterior e uma nova voltametria cíclica foi realizada na faixa de 0 a -2,2 V. Um ombro foi observado entre -1,7 e -1,3 V que pode corresponder a redução do íon imínio (**Figura 22**). Este experimento foi repetido em triplicata, sendo observado sempre o mesmo resultado.

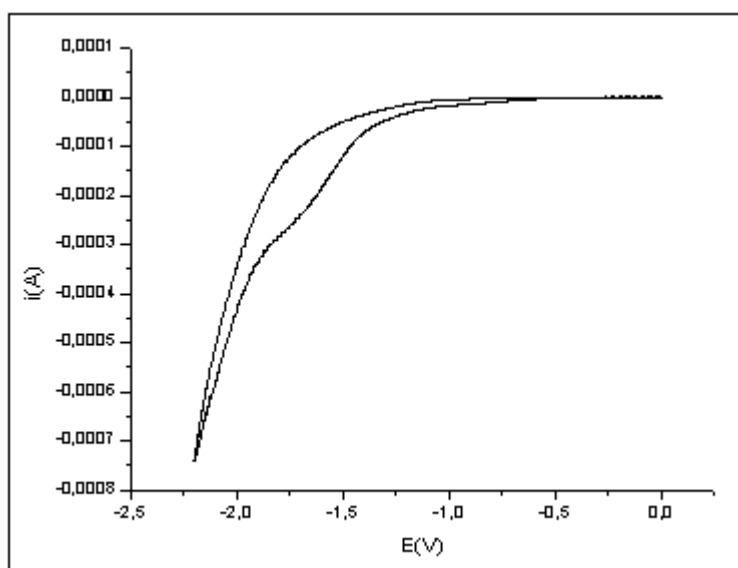
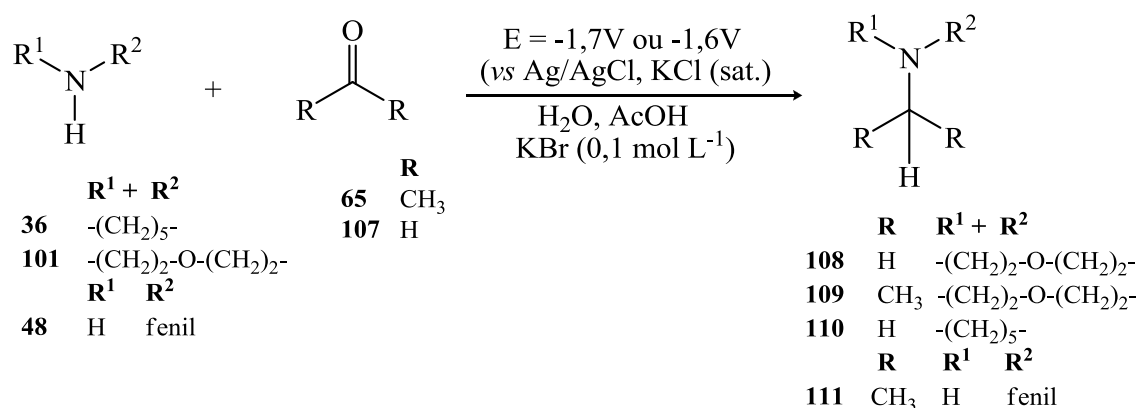


Figura 22. Voltamograma da mistura aquosa de morfolina ($1 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$), formaldeído ($2 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), AcOH ($2 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) e KBr ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$). Velocidade: 50 mV s^{-1} . Eletrodo de trabalho: carbono vítreo. Eletrodo auxiliar: platina. Eletrodo de referência: Ag/AgCl, KCl saturado.

Sendo conhecida a provável faixa de potencial para redução do íon imínio, o próximo passo foi escolher um potencial fixo e aplicá-lo à mistura. Portanto, uma eletrólise da solução aquosa de morfolina **101** (1 mol L^{-1}), formaldeído **107** (2 mol L^{-1}), AcOH (2 mol L^{-1}) e KBr (1 mol L^{-1}) foi realizada num potencial de -1,6 V (potencial do ombro) vs Ag/AgCl KCl (sat.) por 4 h, totalizando a carga necessária para a passagem de dois elétrons/mol de amina (**Tabela 26, ensaio 1**). Após a eletrólise, 1 mL da solução aquosa foi tratada com 1 mL de NH_4OH e 3 mL de água. Os componentes da mistura de hidrólise foram extraídos com 1 mL de CHCl_3 e analisados por RMN de ^1H e CG/EM. Com respeito ao RMN de ^1H , observou-se um singlete bastante intenso em 2,1 ppm que

representa o grupo *N*-metila além sinais dos hidrogênios do anel em 2,3 e 2,7 ppm (**Figura 23**). Já no CG/EM, um pico bem intenso com tempo de retenção de 3,7 min foi observado e sua fragmentação característica, cujo íon molecular de $m/z = 101$, não deixa dúvidas que o produto principal é *N*-metil-morfolina (**Figura 24**).¹⁰⁰ Determinado o produto principal da eletrólise, outra alíquota foi extraída da mesma forma e em seguida o produto principal (*N*-metil-morfolina) foi isolado por cristalização com ácido pícrico (1, 4, 6-trinitrofenol), obtendo-se um rendimento de 80%.

Tabela 26. Aminação eletroreduziva de compostos carbonílicos.^a



Ensaio	Amina		Composto Carbonílico		E (V)	Rend.(%)	
1	101	Morfolina	107	Formaldeído	-1,6	108	80 ^b
2	101	Morfolina	65	Acetona	-1,6	109	-
3	36	Piperidina	107	Formaldeído	-1,7	110	87 ^b
3	48	Anilina	65	Acetona	-1,6	111	6 ^c

^a Condições reacionais: 5mmol de amina, 15mmol de composto carbonílico e 20mmol de ácido acético dissolvidos em 10mL de KBr 0,1mol.L⁻¹. E(V) versus Ag/AgCl. ^b Sais de picrato isolados. ^c Rendimento estimado pelo Número de Carbonos Efetivos.

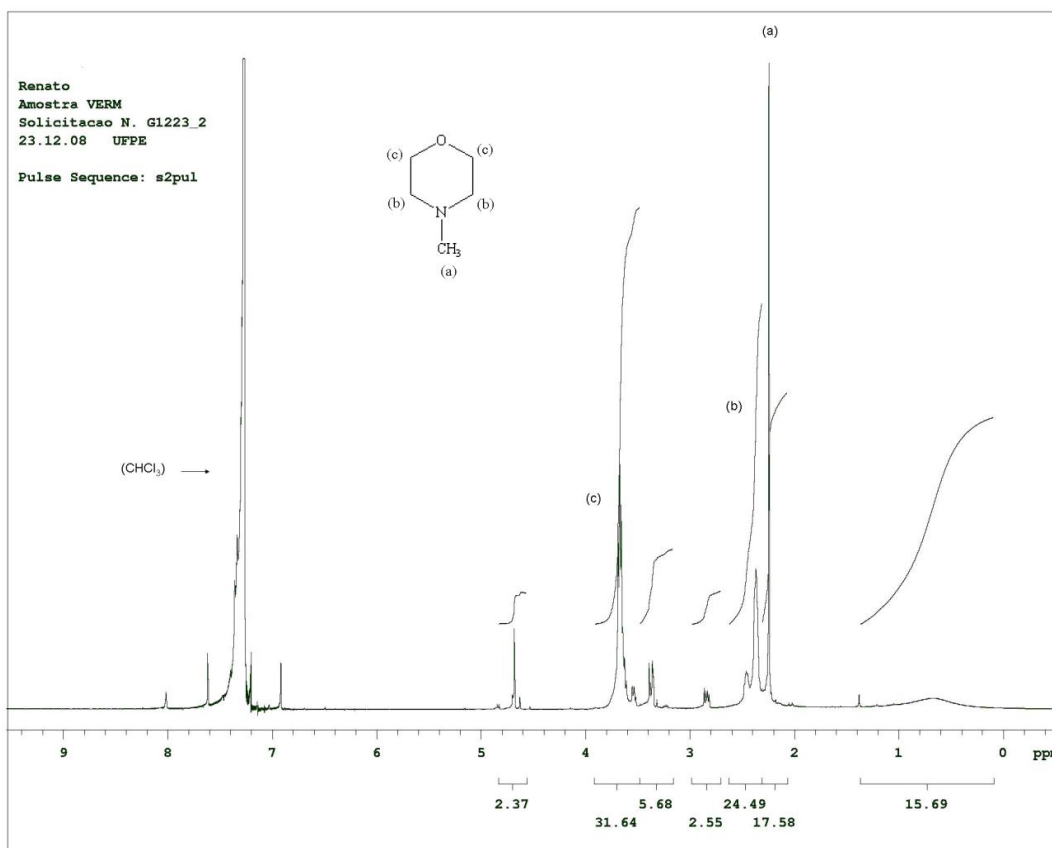


Figura 23. Espectros de RMN de ^1H de *N*-metil-morfolina.

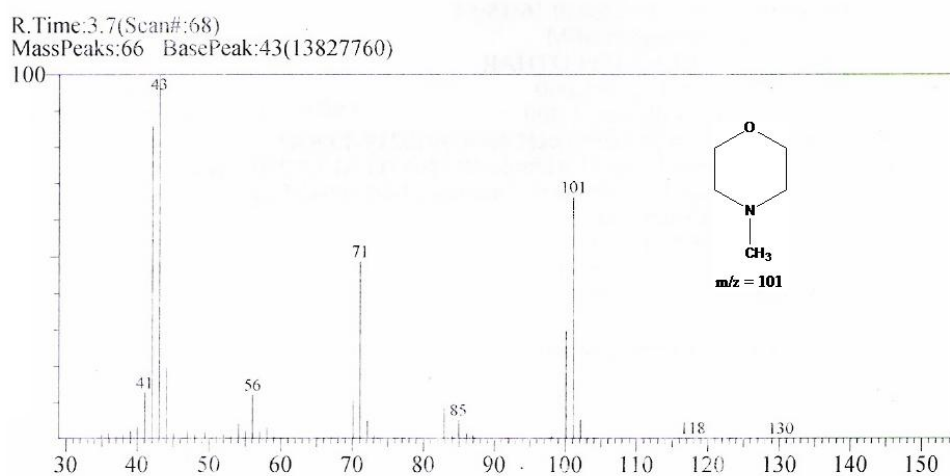


Figura 24. Espectro de massa de *N*-metil-morfolina.

Depois a reação de alquilação de morfolina **101** foi testada com acetona **65** nas mesmas condições experimentais utilizadas na eletrólise com formaldeído, mas nenhum produto de alquilação **109** foi detectado no CG/EM (**Tabela 26, ensaio 2**).

Em seguida piperidina **36** foi estudada com formaldeído **107**. Planejou-se variar o potencial por meio de experimentos ao invés de voltametrias como realizado com morfolina e formaldeído. Logo um potencial de -1,7 V (**Tabela 26, ensaio 3**) foi

aplicado a mistura por 4 horas (passagem da carga teórica). Após hidrólise e extração, o extrato bruto foi analisado por CG e apenas um pico com tempo de retenção de 2,3 foi observado (**Figura 25**). O extrato bruto também foi analisado por CG/EM (**Figura 26**) apresentando o pico $m/z = 99$ (íon molecular), pico $m/z = 98$ (M-H) e $m/z = 84$ (M-CH₃). Devido ao bom resultado outros potenciais não foram testados. Já o RMN de ¹H exibe um multipletto em 1,6 ppm aos seis hidrogênios que estão mais distantes do nitrogênio e depois um singletto (N-CH₃) e logo outro multipletto de quatro hidrogênios (**Figura 27**).¹⁰⁰ O produto alquilado foi isolado na forma de picato com 87% de rendimento.

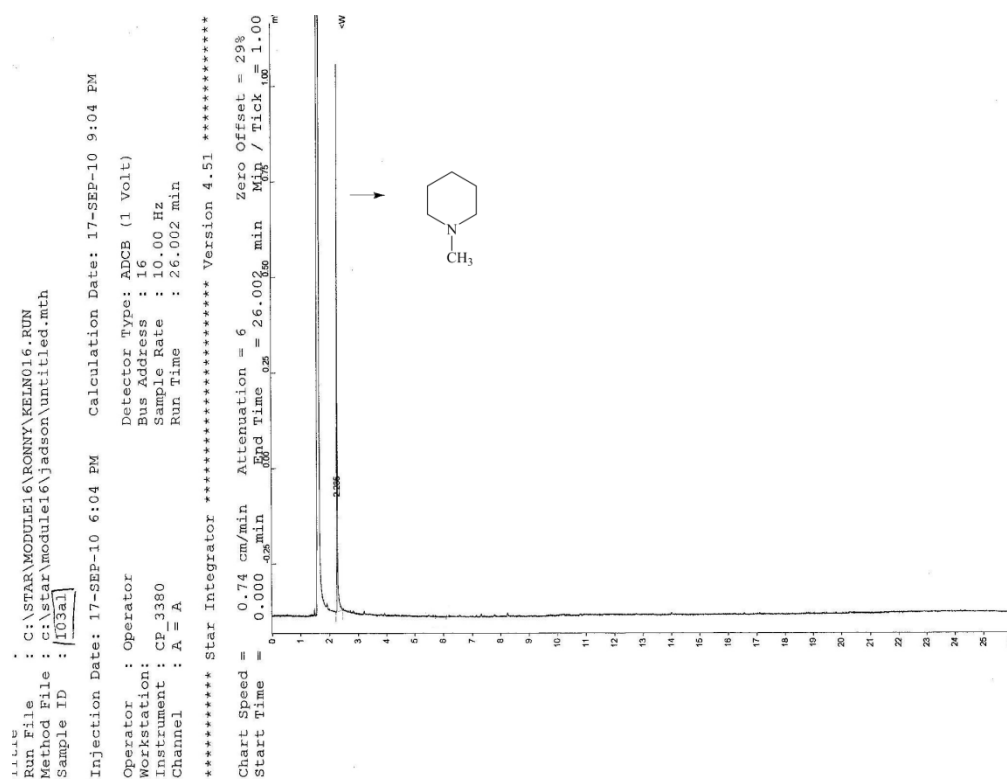


Figura 25. Cromatograma gasoso da reação eletroquímica de piperidina com formaldeído.

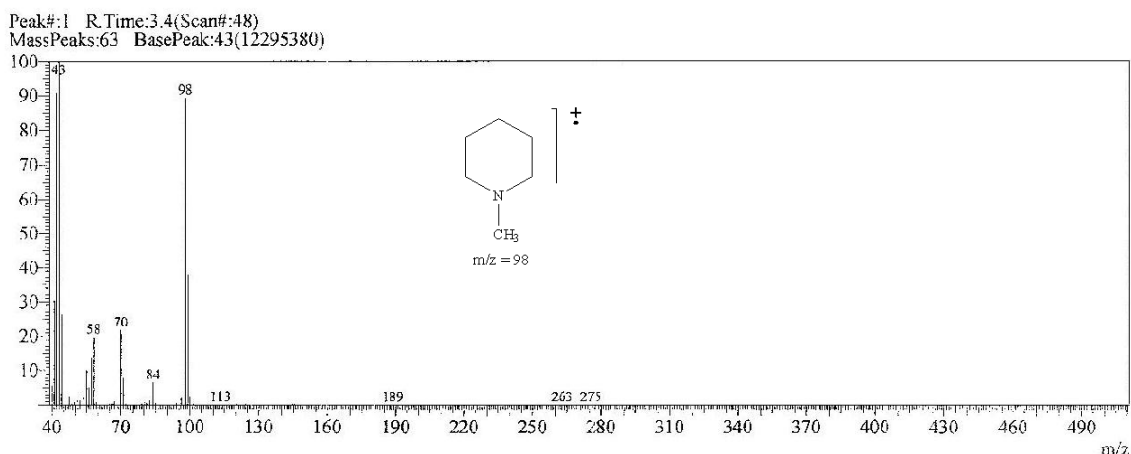


Figura 26. Espectro de massa de *N*-metil-piperidina.

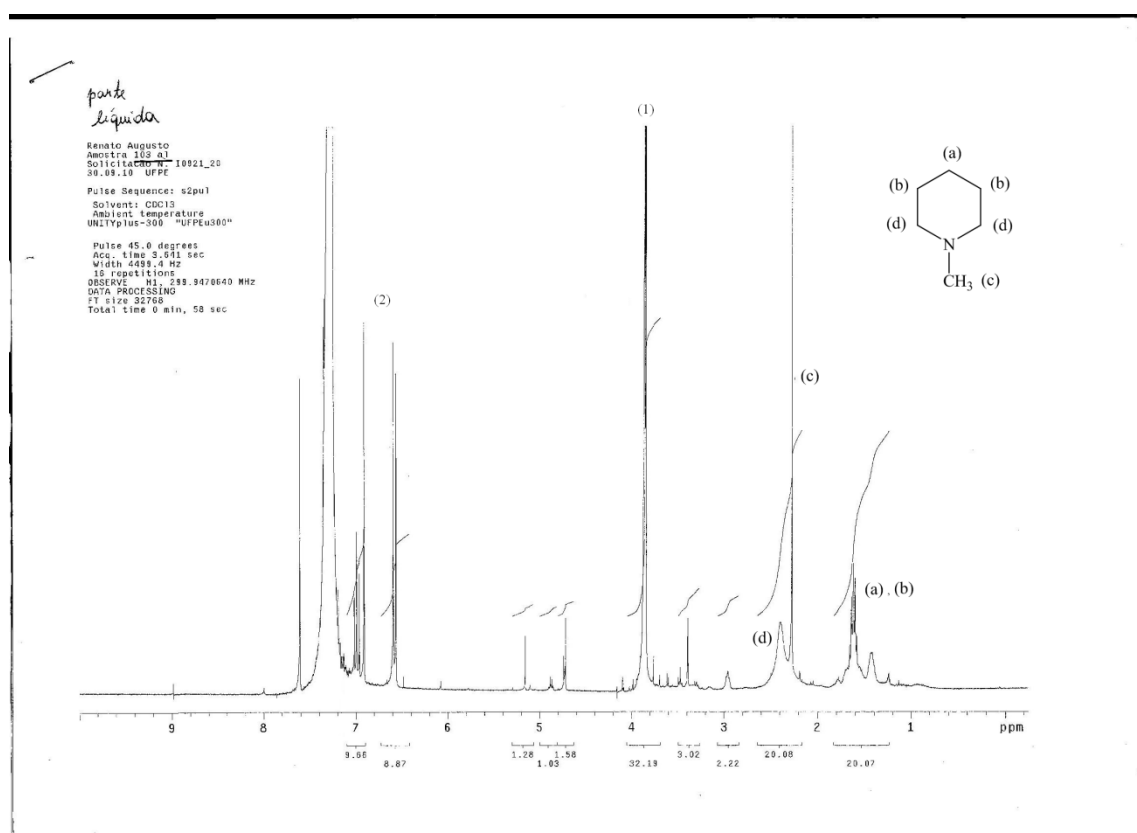


Figura 27. Espectro de RMN de ^1H de *N*-metil-piperidina. Os sinais (1) e (2) correspondem a substâncias voláteis que não foram detectadas no CG.

Ensaios preliminares com anilina **48** e acetona **65** também foram realizados. Prontamente, uma eletrólise da mistura de anilina **48**, acetona **65**, ácido fórmico em 5 mL de KBr (0,1 mol/L) foi realizada com potencial fixo de -1,6 V levando 2 horas para a passagem da carga teórica (Tabela 26, ensaio 4). Após hidrólise e extração, o extrato

bruto foi analisado por CG. O produto monoalquilado foi detectado com tempo de retenção de 6,56 e 4,18% de área, enquanto que anilina (reagente de partida) apresentou 70,52% (**Figura 28**). O CG/EM e RMN de ^1H obtidos neste experimento foram comparados com os dados já obtidos por nosso método químico e da literatura.¹⁰² O produto dialquilado não foi detectado.

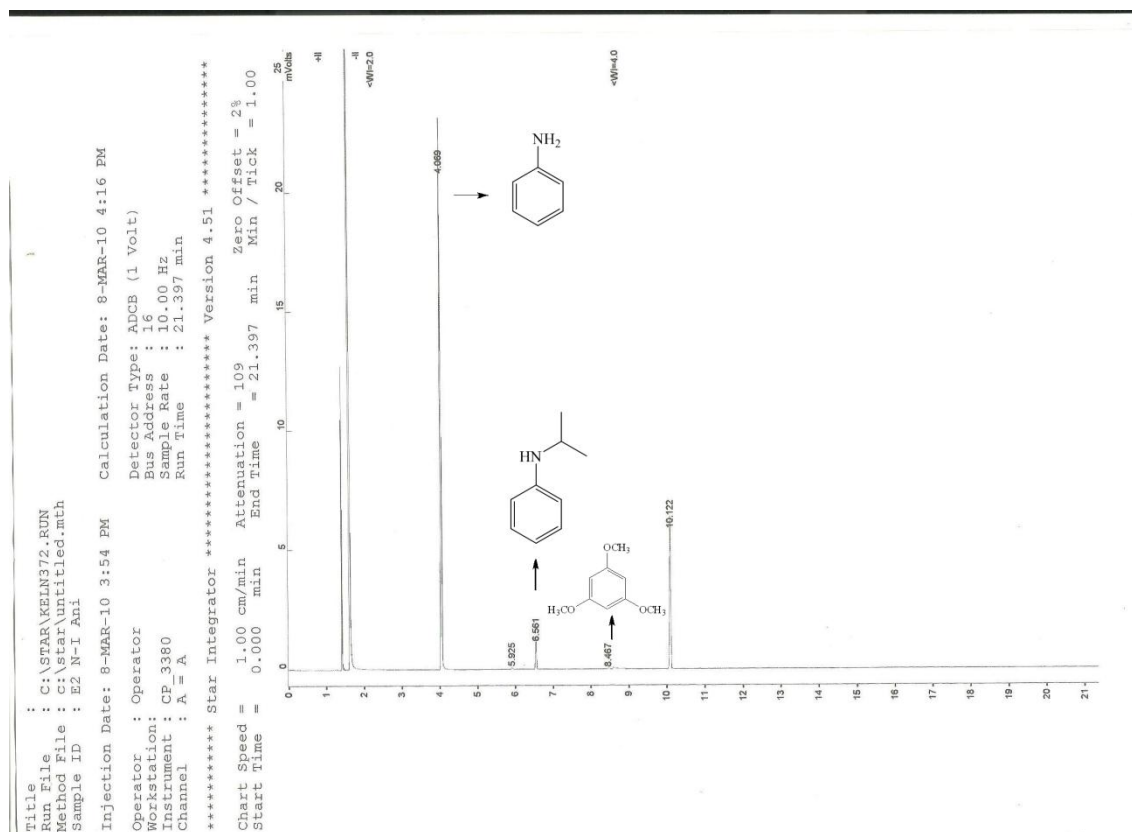
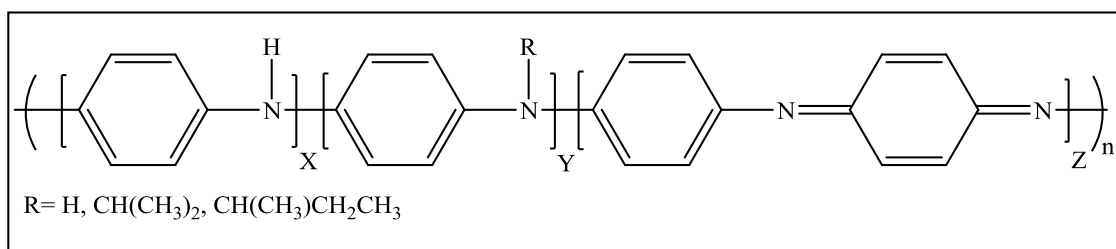


Figura 28. Cromatograma gasoso da reação eletroquímica de anilina com acetona.

Estes experimentos eletroquímicos revelaram que aminas cíclicas saturadas são metiladas em bons rendimentos por aplicação de potencial controlado. Na eletrólise de anilina com acetona, traços do produto de ARD foram detectados, no EM e RMN de ^1H , mas acreditamos que haja espaço para estudar ainda muitos parâmetros com o intuito de aprimorar os resultados em benefício desta reação.

3. 3 PARTE 3: Polimerização de Anilina e Anilinas *N*-substituídas



Polianilinas são polímeros intrinsecamente condutores (PICs), mas um dos seus problemas é a processabilidade. Com o objetivo de se obter uma polianilina mais solúvel em solventes orgânicos, *N*-isopropil-anilina foi sintetizada numa proporção 30 vezes maior, em relação ao ensaio original (**Tabela 6**), com rendimento final de 65% após isolamento e purificação. Em seguida polianilinas foram sintetizadas e estudadas a partir de anilina, *N*-metil-anilina e *N*-isopropil-anilina por meio da metodologia aplicada por Barros e Azevedo.¹⁰⁴

Soluções aquosas, acidificadas com HNO₃, de anilina (comercial), *N*-metil-anilina (comercial) e *N*-isopropil-anilina (sintetizada) contendo NaCl foram prontamente transferidas para um reator de vidro e foram submetidas a radiações do tipo: Ultra-violeta, microondas, raios gama e ultrassom. Sólidos esverdeados foram obtidos a partir das soluções de anilina e *N*-metil-anilina nas quatro radiações utilizadas. Já no caso da *N*-isopropil-anilina, somente observou-se um pó verde por meio do ultrassom (**Tabela 27**). As misturas foram centrifugadas e os sólidos foram separados da parte líquida residual, lavados com água e depois com acetonitrila para retirar possíveis oligômeros.

Tabela 27. Polimerização de anilina, *N*-metil-anilina e *N*-isopropil-anilina.

N-Substituentes	UV-vis	MO	R-γ	Ultrassom
H	Sim	Sim	Sim	Sim
CH ₃	Sim	Sim	Sim	Sim
CH(CH ₃) ₂	Não	Não	Não	Sim

Condições reacionais: solução 0,5mol/L de anilina em presença de ácido nítrico 1mol/L e saturada com NaCl.

Acredita-se que as polianilinas são formadas a partir do acoplamento cabeça-calda, das anilinas monoméricas oxidadas, necessário para o crescimento da cadeia.²³ Desta forma, um estudo comparativo sobre o potencial de oxidação foi realizado por

¹⁰⁴ Barros, R. A.; de Azevedo, W. M. *Synthetic Metals* **2008**, 158, 922-926.

meio de voltametria cíclica. No voltamograma da **Figura 39** os picos mais intensos, da varredura entre 1,0 e 1,3V, são atribuídos ao potencial de oxidação dos monômeros. Os grupos alquílicos ligados ao nitrogênio aumentam a densidade eletrônica dos monômeros alquilados por meio do efeito indutivo e, conseqüentemente, diminuem o potencial de oxidação dos mesmos. Logo, anilina possui o maior potencial de oxidação, em seguida *N*-metil-anilina e por último *N*-isopropil-anilina. Desta forma, *N*-isopropil-anilina deveria ser polimerizada mais facilmente. Entretanto, não é o que se observa experimentalmente, pois anilina é polimerizada com maior facilidade em relação as anilinas *N*-substituídas estudadas.

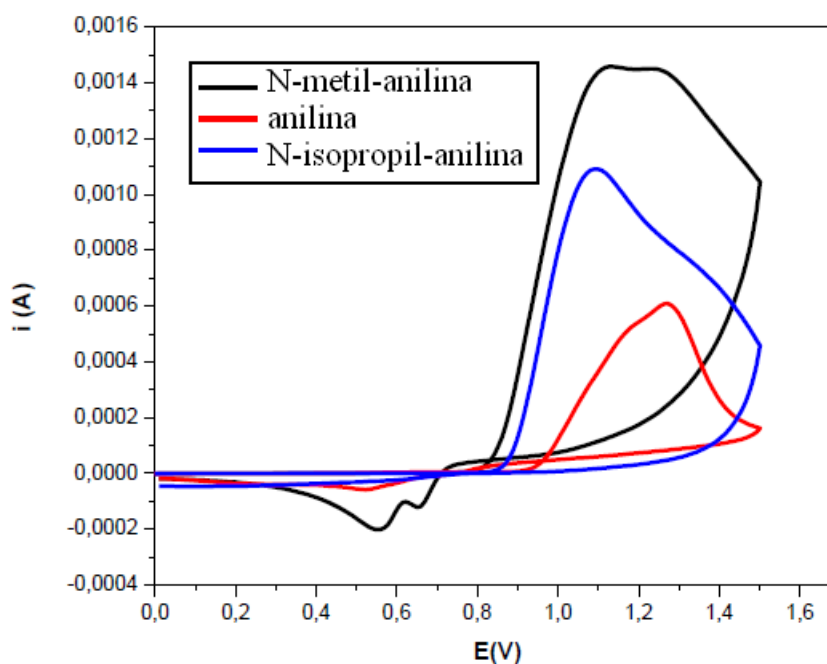


Figura 29. Voltamogramas cíclicos, em solução aquosa de HNO_3 (1mol/L), de: *N*-metil-anilina, anilina e *N*-isopropil-anilina. Velocidade: 50mV.s^{-1} .

Em seguida outros experimentos de voltametria cíclica foram realizados com o intuito de depositar os polímeros na superfície do eletrodo. Cada solução monomérica foi submetida a 50 ciclos de varredura com variação de potencial de -1,8 a 1,0 V, e depois o eletrodo foi mergulhado numa solução de ácido nítrico e em seguida uma nova voltametria foi realizada. A **Figura 30** mostra dois pares redox bem intensos característicos de polianilina. Com pico de corrente pouco intenso poli(*N*-metilanilina) exibe um par redox. *N*-isopropil-anilina praticamente não sofre polimerização. Apesar de anilina possuir maior potencial de oxidação (**Figura 30**), uma vez formado o cátion radical na superfície do eletrodo o efeito do acoplamento cabeça-cauda é favorecido ao

monômero da anilina, depois *N*-metil-anilina e por último *N*-isopropil-anilina devido a diminuição da densidade eletrônica no nitrogênio e principalmente por causa do impedimento estérico causado pelos grupos alquílicos. No caso da anilina e *N*-metil-anilina os filmes foram observados a olho nu na superfície do eletrodo. O mesmo não acontece com *N*-isopropil-anilina. Em virtude dos bons resultados, daqui para frente serão descritas as análises dos polímeros obtidos somente por ultrassom.

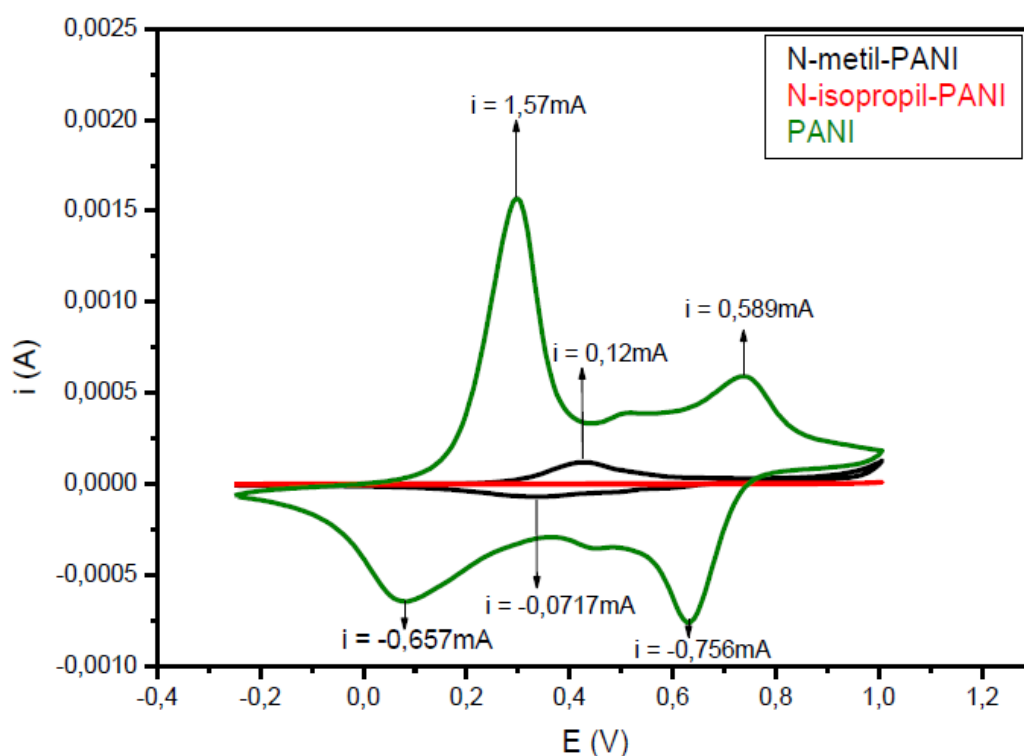


Figura 30. Voltamograma cíclicos das PANIs em solução aquosa de HNO_3 (1mol/L): PANI (verde); *N*-metil-PANI; *N*-isopropil-PANI. Velocidade: 50 mV.s^{-1} . Eletrodo de trabalho: carbono vítrio. Eletrodo auxiliar: ouro. Eletrodo de referência: calomelano.

Caracterização dos Polímeros Obtidos por Ultrassom

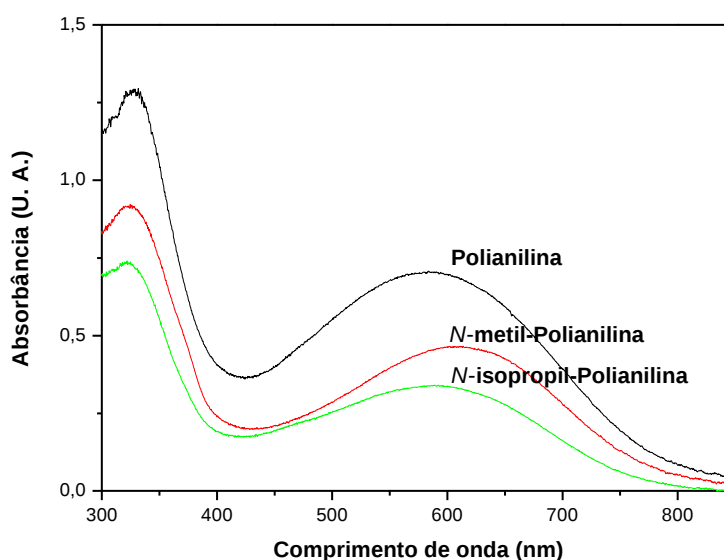
Logo, um estudo da solubilidade dos sólidos foi realizado. Então 2 mg de cada polímero foram adicionados a 1 mL de solvente conforme a **Tabela 28**. Observa-se que a presença de *N*-alquil substituintes nas cadeias poliméricas confere uma maior solubilidade para os polímeros em estudo. Esta solubilidade tende a aumentar à medida que o grupo alifático torna-se maior como no caso da *N*-isopropil-polianilina.

Tabela 28. Solubilidade dos polímeros em alguns solventes orgânicos.

N-Substituintes	THF	CHCl ₃	CH ₂ Cl ₂	NMP	DMSO	MeOH	EtOH	(CH ₃) ₂ CO
H	+	-	+	++	++	-	-	-
CH ₃	+	-	+	++	++	-	+	+
CH(CH ₃) ₂	++	+	++	++	++	+	+	+

Obs: + + Solúvel; + Pouco solúvel; - Insolúvel.

Depois uma porção de cada polímero foi dissolvida em DMSO e gotas de NH₄OH foram adicionadas para garantir a desdopagem. Após tratamento, espectros de absorção na região do UV-visível, dos três polímeros foram obtidos. A absorção em 320nm é referente a transições π - π^* dos anéis benzenóides e/ou quinóides enquanto que a banda em 610nm é referente a transição n - π^* que envolve elétrons não ligantes dos átomos de nitrogênio para banda de condução π^* (**Figura 31**).

**Figura 31.** Espectro de UV-visível de polianilina, *N*-metil- polianilina, *N*-isopropil- polianilina.

Os polímeros obtidos, também foram estudados por espectroscopia no infravermelho. As bandas acima de 3000 cm⁻¹ estão associadas aos grupos alquílicos ligados ao nitrogênio da PANI obtida a partir da *N*-isopropil-anilina e *N*-metil-anilina. Estas bandas não aparecem no espectro da PANI obtida a partir da anilina não substituída. Característico de polianilinas, os três polímeros apresentam bandas N=quinóide=N em 1590 cm⁻¹ e C=C do anel aromático em 1500 cm⁻¹ (**Figura 32**).

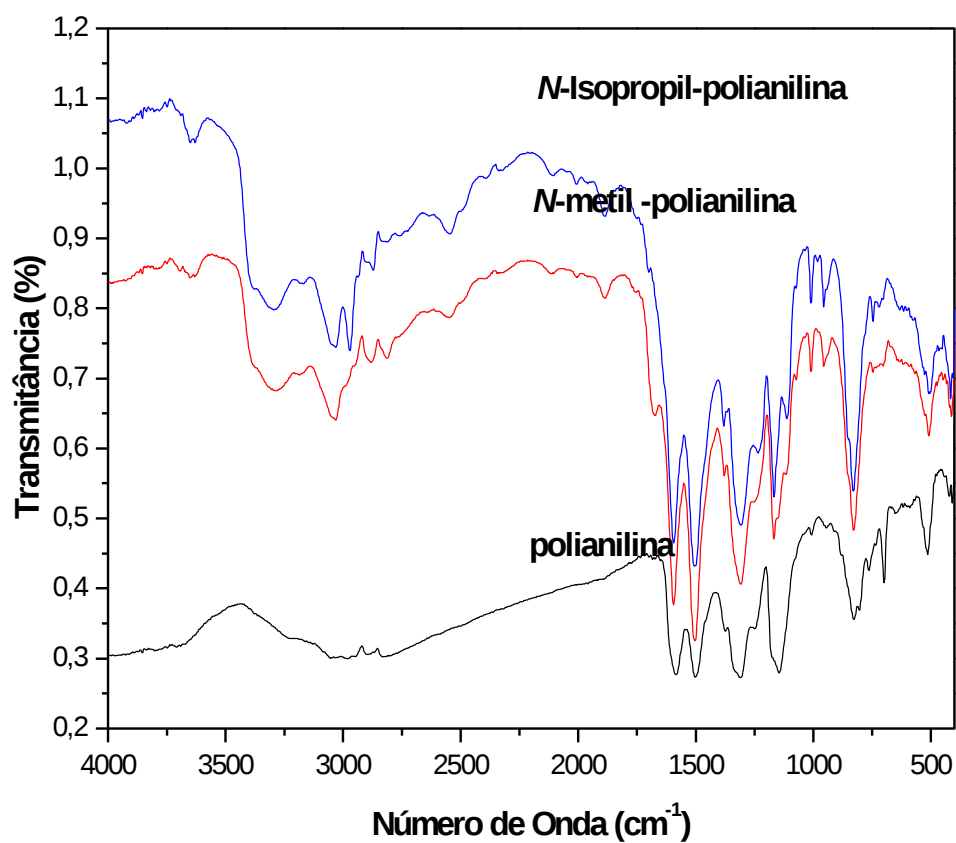


Figura 32. Espectro de infravermelho de polianilina, *N*-metil- polianilina, *N*-isopropil-polianilina em pastilha de KBr.

4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A revisão da literatura apresentada na parte introdutória deste trabalho ajudou a perceber as vantagens das reações de aminação redutiva em relação às reações do tipo S_N2 , que utilizam haletos orgânicos. Inicialmente as reações eram limitadas a substratos pouco reativos ou de pouca seletividade e que atualmente podem ser estendidas a diversos tipos de aminas e espécies químicas carboniladas. Este tipo de reação não só permite a formação de novas ligações do tipo C-N levando a produtos intermediários ou finais com uma ampla variedade de substituintes, como também pode ser usado na síntese de produtos naturais ou análogos com interesse médico e biológico ou até mesmo precursores de novos materiais. Os ensaios relatados nos capítulos anteriores revelam um grande avanço na obtenção de aminas alquiladas em bons rendimentos por meio de metodologia simples e mais orientada para os princípios da química verde.

Os resultados aqui apresentados mostram que zinco metálico, em comparação com outros metais, é um redutor vantajoso para aminação redutiva em meio aquoso, sem necessidade de nenhum tratamento especial de ativação. Em comparação com os reagentes citados da literatura, zinco é um redutor barato, suave, seletivo, disponível comercialmente e de baixa toxicidade. A utilização da água como meio reacional barato, de baixo impacto ambiental e atóxico, sugere maiores esforços nessa área de pesquisa.

Aminas secundárias alifáticas foram alquiladas com aldeídos superiores em bons rendimentos na presença de ácido acético em etanol ou 1,4-dioxano. *N*-metil-anilina, amina menos básica, reagiu moderadamente com hidrocinalaldeído na presença de ácido sulfúrico em 1,4-dioxano. No entanto, piperidina sofreu alquilação redutiva com hidrocinalaldeído e também com aldeído salicílico na presença de ácido acético em etanol. Estudos preliminares para obtenção de tiomorfolinilmetilfenóis tiveram resultados promissores com perspectivas de aplicação na química medicinal. Já a alquilação redutiva de aminas primárias com aldeídos superiores foi estudada com anilina e benzilamina. Isobutiraldeído proporcionou monoalquilação de anilina e benzilamina satisfatoriamente. As reações com hidrocinalaldeído produziram o produto de monoalquilação de benzilamina em bons rendimentos, mas o mesmo não aconteceu com anilina. No entanto, ainda há espaço para o aperfeiçoamento dos parâmetros experimentais como solvente, concentração, pH do meio, temperatura e catalisador.

No caso da aminação redutiva de cetonas, diferentemente dos aldeídos, a aplicação de um catalisador foi fundamental para o bom andamento das reações. Como visto, uma pequena quantidade de brometo de irídio, correspondente a $5,78 \times 10^{-5}$ mmol (0,05% mol), foi suficiente para promover a reação. Aminas aromáticas primárias reagiram bem em água com cetonas alifáticas, cíclicas e acíclicas, e ácido fórmico foi o aditivo mais eficiente nesta metodologia. Acetofenona não reagiu nas mesmas condições. Quando outras aminas primárias como, por exemplo, benzilamina e cloridrato de metilamina foram tratadas com cetonas, 1,4-dioxano com pequena quantidade de água foi o solvente que possibilitou a formação dos respectivos produtos de alquilação em bons rendimentos. Vale ressaltar que as reações não tiveram sucesso quando 1,4-dioxano seco foi utilizado. Apenas traços de produto alquilado foram obtidos quando aminas secundárias foram utilizadas. Desta forma, o método de aminação redutiva de cetonas aqui descrito é seletivo em relação a monoalquilação de aminas primárias.

Morfolina e piperidina sofreram metilação eletrorredutiva em meio aquoso com excelente rendimento, após isolamento na forma de picratos. Estudos exploratórios com anilina e acetona levaram a formação de traços do produto *N*-isopropilado.

Em comparação com todos os métodos da literatura nossa metodologia de aminação redutiva promovida por zinco e por método eletroquímico é mais barata, de baixo impacto ambiental, e de grande simplicidade operacional, além disso, todos os produtos foram obtidos em condições favoráveis na atmosfera e temperatura ambientes (30°C).

Logo este trabalho abre as seguintes perspectivas:

- » Ampliar o método de alquilação redutiva para outros aldeídos, visto ainda não se ter um quadro completo de reações, usando uma série diversificada de aminas;
- » Explorar a mono- e dialquilação de aminas primárias com aldeídos superiores como agentes alquilantes;
- » Ampliar o método de metilação eletrorredutiva de aminas por formaldeído e aldeídos superiores, explorando a mono- e dialquilação;

- » Investigar sistematicamente a reação eletroquímica de anilina e acetona e depois ampliar a outras aminas e outros compostos carbonílicos;
- » Promover a aminação eletrorredutiva em cela de cavidade de pó de grafite livre de solventes orgânicos com substratos volumosos e menos solúveis em água.
- » Sintetizar tiomorfolinilmetilfenóis, com potencial anti-hipertensivo, por meio de aminação redutiva;
- » Sintetizar monoalquil-anilinas visando a obtenção de polianilinas *N*-substituídas.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Reagentes e solventes

Reagentes e solventes foram adquiridos com grau analítico dos fornecedores ALDRICH-SIGMA, MERCK, VETEC, REAGEN, GRUPO QUIMICA, QUIMEX, CINÉTICA, NUCLEAR.

Anilina e *N*-metil-anilina foram purificadas por destilação a vácuo, sobre zinco em pó e utilizadas em seguida e benzaldeído bem como isobutiraldeído foram destilados antes do uso. *N*-isopropil-anilina foi sintetizada e purificada por destilação a vácuo. Todos os outros reagentes e solventes foram utilizados sem secagem ou purificação prévia.

5.2 Equipamentos e materiais adicionais

- » Espectrômetro de RMN VARIAN Unity plus 300, para caracterização dos produtos por RMN de ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz).
- » Cromatógrafo Gasoso acoplado a Espectrômetro de Massa GCMS-QP5050A SHIMADZU usando uma coluna capilar DB-5, de 30 m *versus* 0,25mm e filme 0,25 μm , para caracterização dos produtos por meio das fragmentações contidas no Espectro de Massa.
- » Cromatógrafo Gasoso GC/FOCUS para determinação quantitativa.
- » Potenciostato/Galvanostato AUTOLAB/PGSTAT 30 conectado a um computador PC através da interface externa USB, utilizando o programa Autolab the Software versão 4.9 para ensaios eletroquímicos de voltametria cíclica e eletrólise.
- » Aparelho de ultrassom: Foi montado no DF-UFPE, e constitui-se de uma cela de vidro termostatizada operando com frequência de 475 KHz e potência de excitação de 50 W.cm^{-1} .
- » Agitador magnético IKA R05 POWER com 5 postos de agitação simultâneos, para realização dos ensaios.
- » Vidrarias e suportes, pipetas de 0,20; 0,50; 1,00; 5,00 e 10,00 ml, tubos de ensaio de fundo chato com tampas de rosca e barras magnéticas, para medidas e realização dos ensaios.

5.3 Estimativa quantitativa

Soluções de CCl_4 e CHCl_3 contendo 0,05 mol/L de cicloexano (sigleto, 6H em 1,6 ppm no RMN de ^1H), 0,2 mol/L de anisol (sigleto, 3H em 3,9 ppm no RMN de ^1H) e 0,05 mol/L de 1,3,5-trimetóxi-benzeno (sigletos, 9H em 3,8 ppm e 3H em 6,1 ppm no RMN de ^1H) como padrões internos foram utilizados para determinação dos rendimentos através da integração em RMN de ^1H . Para os aminoácidos, as análises foram realizadas, após interrompimento das reações por hidrólise básica e sem extração prévia do meio reacional, por RMN de ^1H , e adição de 1 mmol de ácido fórmico (singleto, 1H em 8,5 ppm) para estimativa quantitativa.

Os rendimentos dos produtos, analisados por CG, foram estimados pelo cálculo do Número de Carbonos Efetivos (NCE)⁸⁹ por meio da equação:

$$\text{Rendimento} = \frac{100 \times (\text{SP} \div \text{NCE})}{\text{F} \times (\text{SPI} \div \text{NCE})}$$

SP = Sinal do Produto

SPI = Sinal do Padrão Interno

NCE = Número de Carbonos Efetivos

F = Fator de Equivalência Molar (geralmente 10)

5.4 Procedimento geral

Todas as reações de aminação redutiva foram realizadas sob agitação magnética eficiente, em tubos de ensaio de fundo chato, a temperatura ambiente (30°C) e sem atmosfera inerte nas condições indicadas nos procedimentos específicos e nas tabelas do capítulo anterior. As reações foram interrompidas por hidrólise básica (1 mL de NH_4OH (con.) + 10 mL de H_2O) e as misturas reacionais foram extraídas diretamente com 1 mL do solvente (CCl_4 ou CHCl_3) com padrão interno indicado e analisadas por RMN de ^1H . Os produtos foram caracterizados por comparação dos deslocamentos químicos com os compostos encontrados da literatura e os rendimentos foram obtidos a partir da integração dos sinais do produto relacionados aos sinais dos padrões internos. Os extratos contendo 0,05 mmol de 1,3,5-trimetóxi-benzeno (padrão interno), foram avaliados por CG e CG/EM.

5.5 Procedimentos específicos

- a) **Alquilação redutiva de aminas secundárias com aldeídos alifáticos e aromáticos:** 0,5mmol de aldeído e 1 mmol de zinco em pó, foram adicionados a 1mL de solvente (1,4-dioxano ou etanol) contendo 0,5mmol de amina secundária e 2 mmol de ácido (acético ou sulfúrico). Após 20h, a reação foi interrompida por hidrólise básica e o produto foi extraído com clorofórmio contendo padrão interno (as **tabelas 7-10**, pg. 57-62, indicam as modificações específicas).
- b) **Alquilação Redutiva de Aminas Primárias com Aldeídos Superiores:** 0,5mmol de aldeído (isobutiraldeído ou hidrocinalaldeído) e 1 mmol de zinco em pó, foram adicionados a 1mL de solvente (1,4-dioxano ou etanol) contendo 0,5mmol de amina primária (anilina ou benzilamina) e 2 mmol de ácido (acético ou sulfúrico). Após 20h, a reação foi interrompida por hidrólise básica e o produto foi extraído com clorofórmio (as **tabelas 11-14**, pg. 64-69, indicam as modificações específicas).
- c) **Alquilação redutiva de aminas primárias aromáticas com cetonas alifáticas:** 0,1mL de solução aquosa de brometo de irídio (0,25 mg/mL), 1mmol de cetona e 3 mmol de zinco (pó ou granulado), foram adicionados a 1,9 mL de água contendo 1mmol de amina e 8mmol de ácido fórmico. Após o tempo de agitação indicado nas **tabelas 15-20** (pg. 72-80), a reação foi interrompida por adição de hidróxido de amônio e o produto foi extraído com clorofórmio.
- d) **Alquilação redutiva de aminas primárias alifáticas com cetonas alifáticas:** 0,025mg de brometo de irídio dissolvidos em 0,25mL de água, 1mmol de cetona e 3 mmol de zinco em pó, foram adicionados a 1mL de 1,4-dioxano contendo 1mmol de amina e 1,4mmol (135mg) de ácido sulfúrico. Após o tempo de agitação indicado nas **tabelas 21-24** (pg. 83-87), a reação foi interrompida por adição de hidróxido de amônio e o produto foi extraído com clorofórmio contendo padrão interno.

- e) **Voltametrias cíclicas:** três soluções aquosas, 10mL, de morfolina ($1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹), formaldeído ($2,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹) e ácido acético ($2,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹) foram preparadas utilizando brometo de potássio 0,1mol/L como eletrólito de suporte e submetidas a uma varredura de potencial entre 0 e -1,8 V com velocidade de 50mV.s⁻¹ numa cela eletrolítica de compartimento único, usando eletrodos de carbono vítreo (eletrodo de trabalho), platina (contra-eletrodo) e Ag/AgCl, KCl sat. (eletrodo de referência), **Figura 21**, pg. 93. Em seguida, um novo experimento foi realizado na presença dos quatro componentes (morfolina, formaldeído, ácido acético e brometo de potássio) nas mesmas proporções do exemplo anterior e a mistura foi submetida a uma varredura de potencial entre 0 e -2,2V (**Figura 22**, pg. 94).
- f) **Metilação eletrorredutiva de morfolina:** 2mL de formaldeído (37%), 0,44mL (5mmol) de morfolina, 1,2mL de ácido acético foram adicionados a 10mL de solução aquosa 1mol/L de KBr (eletrólito de suporte) em uma cela eletrolítica de compartimento único com fundo de grafite (cátodo) de área 4,7cm², bastão de grafite (ânodo) e eletrodo de referência de Ag/AgCl. Após agitação de 2 min um potencial constante de -1,6V foi aplicado a mistura por 4 h. Depois adicionou-se 1mL de hidróxido de amônio e 3mL de água a uma alíquota de 1mL da mistura e em seguida o produto foi extraído com 2 mL de clorofórmio. Após filtração com algodão e carbonato de potássio (para secar), espectros de RMN de ¹H e EM foram obtidos. Outra alíquota de 1mL da mistura foi extraída da mesma forma e em seguida 3,5 mL de etanol (à quente) contendo 1 mmol de ácido pícrico foram adicionados ao filtrado. Após 24 horas, o precipitado de cor amarela foi separado por filtração e depois recristalizado. Após secagem em sílica, o rendimento final foi de 80%. Procedimento também aplicado a piperidina com formaldeído e anilina com acetona.
- g) **Polimerização de anilina, N-metil-anilina e N-isopropil-anilina por ultrassom:** 50mL de uma solução aquosa de anilina 0,5mol/L (*N*-substituída ou não), acidificada com ácido nítrico 1mol/L, foi saturada com NaCl e em seguida transferida para uma cela de vidro acoplada ao aparelho de ultrassom. Após 2h de radiação, o sólido verde obtido foi separado da fase líquida e depois lavado várias vezes, com água destilada e depois com acetonitrila, sob centrifugação e

então foi submetido a secagem em sílica sob vácuo. Os polímeros foram caracterizados por Uv-visível, Infravermelho e por voltametria cíclica (**Resultados e Discussão, Parte 3**).

As modificações específicas para cada ensaio como tempo reacional, aditivos, solventes e outras mudanças podem ser observadas nas: a) **tabelas 7-10** (pg. 60-65), b) **tabelas 11-14** (pg. 67-71), c) **tabelas 15-20** (pg. 75-82), d) **tabelas 21-24** (pg. 84-89) e f) pg. 93-99 da seção **RESULTADOS E DISCUSSÃO**.

Os produtos (base livre) foram quantificados e caracterizados por RMN ^1H a 300 MHz a partir do extrato bruto com padrão interno adequado e suas estruturas foram confirmadas por EM. Em alguns casos, para os produtos analisados por CG, utilizou-se o cálculo do Número de Carbonos Efetivos (NCE) para estimativa do rendimento.

As figuras 33 a 65, em anexo, mostram alguns espectros e cromatogramas gasosos dos produtos aqui relatados.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. a) Lawrence, S. A.; *Amines: Synthesis, Properties and Applications*; Cambridge University Press; New York, **2004**. b) Ricci, A. *Modern Amination Methods*; Wiley-VCH; New York, **2000**.
2. Assembléia Geral da Organização das Nações Unidas (ONU), 1º Conferência Nacional de Meio Ambiente, em Estocolmo, na Suécia, 5 de junho, **1972** (www.mma.gov.br).
3. Rideout, D. C.; Breslow, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7816.
4. (a) Li, C. J.; Chan T. H.; *Comprehensive Organic Reactions in Aqueous Media*; John Wiley & Sons: New Jersey, 2^o Ed., **2007**. (b) Li, C. J.; *Handbook of Green Chemistry; Green Solvents, Vol. 5: Reactions in Water*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2010**.
5. (a) Anastas, P.T.; Warner, J. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: Oxford, **1998**. (b) Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; F. Batista, A. C.; Silveira, C. C. *Química Nova*, **2003**, *26*(1), 123-129.
6. (a) Sanseverino, A. M. ; *Química Nova*, **2000**, *23*(1), 102-107. (b) da Silva, F. M.; Jones Jr, J. *Química Nova*, **2001** *24*(5), 646-657.
7. Pinto, A. C.; *Quim. Nova* **1995**, *18*, 608.
8. Hostettmann, K.; Queiroz, E. F.; Vieira, P. C.; *Princípios ativos de plantas superiores*, EdUFSCar: São Carlos, **2003**.
9. Henriques, A. T.; Kerber, V. A.; Moreno, P. R. H. Em *Farmacognosia: da planta ao medicamento*; Simões, C. M. O. E.; Schenkel, E. P.; Gosmann, G.; de Mello, J. C. P.; Mentz, L. A.; Petrovick, P. R., eds.; 1^a ed., Ed. UFRGS e UFSC: Porto Alegre/Florianópolis, **1999**, cap.29.
10. Viegas Jr, C.; Bolzani, V. S. *Química Nova* **2006**, *29* (2), 326-337.
11. Solomons, G.; *Química Orgânica*, vol. 2, 6^o Ed., LTC, Rio de Janeiro, **1996**, 211-214.
12. Sexton, W. A.; *Chemical Constitution and Biological Activity*; Michigan University, 3^o Ed., **1963**.
13. Hacksell, U. Em *A textbook of drug design and development*; Krogsgaard-Larsen, P.; Lililjefors, T.; Madsen, U., eds.; Harwood Academic Publishers: Amsterdam, 1996, cap. 2.
14. (a) Yunes, R. A.; Cechinel Filho, V.; Em *Plantas medicinais sob a ótica da química medicinal moderna*; Yunes, R. A.; Calixto, J. B., eds.; 1^a ed.; Ed. Argos: Chapecó, 2001, cap. 1; (b) Yunes, R. A.; Pedrosa, R. C.; Cechinel Filho, V.; *Quim. Nova* **2001**, *24*, 147. c) Montanari, C. A.; Bolzani, V. S.; *Quim. Nova* **2001**, *24*, 105.
- 15 a) Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M.; *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022. b) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; *Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos*, 1^a ed., Ed. Artmed: Porto Alegre, 2001.
16. Mattoso, L. H. C. *Química Nova*, **1996**, *19* (4), 388-399.
17. Salvatore, R. N.; Yoon, C. H.; Jung, K. W. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7785-7811.
18. Hinsberg, O. *Chem. Ber.* **1890**, *23*, 2962.
19. Gabriel, S. *Chem. Ber.* **1887**, *20*, 2224.
20. Fischer, E.; Lipschitz, W. *Chem. Ber.* **1915**, *48*, 360.
21. Fischer, E.; Mechel, L. V. *Chem. Ber.* **1916**, *49*, 1355.
- 22.a) Rice, R. G.; Kohn, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *77*, 4052. b) Watanabe, Y.; Tsuji, Y.; Ohusugi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2667. c) Baiker, A.; Kijenski, J. *Catal. Rev. Sci. Eng.* **1985**, *27*, 653.

23. Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*; Wiley: New York, **2001**; p 1187 e referências citadas.
24. Leuckart, R. *Ber. Disch Chem. Ges.* **1885**, 18, 2341.
25. Wallach, O *Ann. Chem.* **1893**, 272, 99.
26. Ito, K.; Oba, H.; Sekiya, M. *Bull. Chem. Soc. of Japan* **1976**, 49, 2485-2490.
27. Bach, R. D. *Journal of Organic Chemistry* **1968**, 33, 1647-1649.
28. Kitamura, M.; Lee, D.; Hayashi, S.; Tanaka, S.; Yoshimura, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8685-8687.
29. Islam, M. R.; Khan, M. A.; *Journal of the Bangladesh Chemical Society* **1991**, 4, 7-13.
30. Bellini, A. M.; Mencini, E. ; Quaglio, M. P.; Guameri, M. *Steroids* **1991**, 56, 395-398.
31. Snow, O.; *Psychoactive Synthesis Series Volume 1: Amphetamine Syntheses Overview & Reference Guide for Professionals*, Thoth Press: Spring Hill, **1998**.
32. a) Eschweiler, W. *Chem. Ber.* **1905**, 38, 880. b) Clarke, H. T., et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 4571. c) Moore, *Organic Reactions* **1949**, 5, 301.
33. Connor, D. O.; Lauria, A.; Bondi, S. P.; Saba, S. *Tetrahedron Letters* **2011**, 52, 129-132.
34. Rosenau, T.; Potthast, A.; Rohrling, J.; Hofinger, A.; Sixta, H.; Kosma, P. *Synthetic Communications*, **2002**, 32, 457-465.
35. Harding, J. R.; Jones, J. R.; Lub, S. Y.; Wood, R. *Tetrahedron Letters* **2002**, 43, 9487-9488.
36. Farkas, E.; Sunman, C. J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1110.
37. Casanova, J.; Devi, P. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 245.
38. Sahakitpichana, P.; Ruchirawata, S. *Tetrahedron Letters* **2003**, 44, 5239-5241.
39. Viladomat, F.; Bastida, J.; Codina, C.; Campbell, W. E.; Mathee, S. *Phytochemistry* **1995**, 40, 307-311.
40. (a) Mannich, C.; W. Krosche, *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647. (b) Mannich, C.; Lammering, G. *Ber.* **1922**, 55, 3510. (c) Blicke, F. F. *Organic Reactions* **1942**, 1, 303.
41. Scaros, M. G.; Prunier, M. L.; *Catalysis of Organic Reactions*, New York, **1994**, 432-435.
42. Heinen, A. W.; Peters, J. A.; van Bekkum, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2501.
43. Winans, C. F. *J. of the Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 3566-9.
44. Skina and Keil, *Ber.* **1928**, 1682.
45. Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. (A)* **1966**, 12, 1711-32.
46. (a) Vicic, D. A.; Jones, W. D. *Organometallics* **1999**, 18, 134-138. (b) Becalski, A. G.; Cullen, W. R.; Fryzuk; M. D.; James, B. R. *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 5002-5008.
47. Chi, Y.; Zhou, Y.-G.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **2003**, 68 (10), 4120-4122.
48. Imao, D.; Fujihara, S.; Yamamoto, T.; Ohta, T.; Ito, Y. *Tetrahedron* **2005**, 61, 6988-6992.
49. Herrera, V. ; Muñoz, B.; Landaeta, V.; Canudas, N. *J. of Molecular Catalysis A: Chemical* **2001**, 174, 141-149.
50. Baxter, E. W.; Reitz, A. B. *Organic Reactions* **2002**, 59, 13-17.
51. Muller, D.; Zeltser, I; Bitan, G.; Gilon, C. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 411. (b) Trost, B. M.; Godleski, S. A.; Genêt, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3930. (c) Psotta, K.; Wiechesrs, A. *Tetrahedron* **1979**, 35, 255. (d) Le Bris, N.; Yaouanc, J.-J.; Clément, J.-C.; Handel, H. *Tetrahedron Letters* **1993**, 34, 5429.
52. Limberg, G.; Thiem, J. *Synthesis* **1994**, 317.
53. Kurihana, T.; Zakamoto, Y.; Kimura, T. Ohishi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44, 900.

54. Borch, R. F.; Berstein, M. D.; Durst, H. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2897.
55. Gribble, G. W.; Lord, P. D.; Skotnicki, J.; Dietz, S. E.; Eaton, J. T.; Johnson, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7812.
56. McKenzie T. C. *Synthesis* **1983**, 288.
57. Gribble, G. W.; Nutaitis, C. F.; Leese, R. M. *Heterocycles* **1984**, 22, 379.
58. (a) Abdel-Magid, A. F.; Maryanoff, C. A.; Carson, K. G. *Tetrahedron Letters* **1990**, 31, 5595. (b) Abdel-Magid, A. F.; Maryanoff, C. A. *Synlett* **1990**, 537.
59. Brown, H. C.; Cho, B.T.; Park, W.S.; *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1231.
60. (a) Morales, H. R.; Perez-Juarez, M.; Cuéllar, L.; Mendoza, L.; Fernández, H.; Contreras, R. *Synth. Commun.* **1984**, 14, 1213. (b) Johansson, A.; Lindstedt, E.-L.; Olsson, T. *Acta Chem. Scand.* **1997**, 51, 351. (c) Kloefkorn, C.; Schmidt, M.; Spaniol, T.; Wagner, T.; Costisor, O.; Paetzold, P.; *Chem. Ber.* **1995**, 128, 1037.
61. Menche, D.; Hassfeld, J.; Li, J.; Menche, G.; Ritter, A.; Rudolph, S. *Organic Letters* **2006**, 8 (4), 741-744.
62. Storer, R. I.; Carrera, D. E.; Ni, Y.; MacMillan, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 84-86.
63. Liu, Z. G.; Li, N.; Yang, L.; Liu, Z. L.; Yu, W. *Chinese Chemical Letters* **2007**, 18, 458-460.
64. Hoffmann, S.; Nicoletti, M.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13074-13075.
66. Emerson, W. S. *Org. React.* **1948**, 4, 174-255.
65. Layer, R. W., *Chem. Rev.* **1962**, 6, 489.
67. Mehrota, K. N.; Giri, B. P. *Synthesis*, **1977**, 489.
68. a) Anselmino, *Ber.* **1909**, 41, 621. b) Lockemann, Ger. Pat. 491.856 [Frld., **16**, 356 (1931)]. c) Chemische Fabriken Vorm. Weiler-ter Meer, Ger. pat. 376.013 [Frld., **14**, 398 (1926)].
69. Wagner, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55(2), 724-731.
70. Emerson, W. S., Dorf, F. B., Deutschman, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 2159.
71. Micovic, I. V.; Ivanovic, M. D.; Piatak, D. M. *Synthesis* **1991**, 11, 1043-1045.
72. Micovic, I. V.; Ivanovic, M. D. *J. Chem. Soc.-Per. Trans.1* **1996**, 3, 265-269.
73. Tsukinoki, T.; Yoshiharu, M.; Nagashima, S.; Kawaji, Hashimoto, I.; Tashiro, M. *Tetrahedron Letters* **1998**, 39, 8873-8876.
74. Mesister, Lucius e Bruning *Ger. pat.* 148.054 [Frld. 1, 26 (1905)].
75. Lund, H. *Acta Chem. Scand.* **1959**, 13, 249.
76. Barton, S. D., Ollis, W. D.; *Comprehensive Organic Chemistry* **1979**, 6, 440-446.
77. Pienemann, T.; Schafer, H.-J. *Synthesis* **1987**, 1005-1007.
78. Smirnov, Y. ; Tomilov, A. P. *Zhurnal Organicheskoi Khimii* **1992**, 28 (1), 51-58.
79. Cvetovich, R. J.; Amato, J. S.; DiMichele, L.; Weinstock, L.; Hazen, G. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6697-6698.
80. Estevam, I. H. S.; da Silva, M. F.; Bieber, L. W. *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 7601-7604.
81. Silva, R. A.; Estevam, H. S.; Bieber, L. W. *Tetrahedron Letters* **2007**, 46, 7680-7682.
82. Silva, R. A.; Dissertação de Mestrado: *Aminação Redutiva de Aldeídos e Cetonas Promovida por Zinco em Meio Aquoso*, UFPE, **2007**. (disponível na web)
83. Silva, R. A.; Estevam, H. S.; Bieber, L. W. *12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, Itapema-SC, Brazil, 27-31, August, **2007**.
84. Silva, R. A.; Bieber, L. W. *II Workshop em Síntese Orgânica do Norte-Nordeste*, UFRPE, 17 de Abril, **2009**.
85. Silva, R. A.; Bieber, L. W. *Tetrahedron Letters* **2010**, 51, 689-691.

86. Breusch, F. L.; Baykut, F. *Revue de la Faculté des Sciences de l'Université d'Istanbul*. **1951**, 16A, 221-225.
87. Para comparar os dados de EM e RMN de ^1H , veja: Coates, R. M.; Johnson, E. F. *J. of the Am. Chem. Soc.* **1971** 93(16), 4016-4027.
88. Para comparar os dados de EM, veja: Das, S.; Addis, D.; Zhou, S.; Junge, K. *J. of the Am. Chem. Soc.* **2010**, 132(9), 1770-1771.
89. Para o cálculo do Número de Carbonos Efetivos (NCE), veja: **a)** Jorgensen, A. D.; Picel, K. C.; Stamoudis, V. C.; *Anal. Chem.* **1990**, 62(7), 683-689. **b)** Yieru, H.; Qingyu, O.; Weile, Y. *Anal. Chem.* **1990**, 62, 2063-2064.
90. (a) Montoya, K. S. e *et al.*, *J. Chem. Eng. Data* **2010**, 55, 4323-4331. (b) Velázquez, A. M. e *et al.*, *ARKIVOC* **2006**, ii, 150-161.
91. Para comparar os dados de EM e RMN de ^1H , veja: Heydari, A.; Khaksar, S.; Akbari, J.; Esfandyari, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48(7), 1135-1138.
92. Para comparar os dados de EM e RMN de ^1H , veja: (*N*-isobutil-anilina **55** e *N,N*-diisobutil-anilina **56**) - Blackburn, L.; Taylor, R. J. K.; *Org. Lett.* **2001**, 3 (11), 1637-1639.
93. Para comparar os dados de EM e RMN de ^1H , veja: *N*-(3-fenil-propil)-benzilamina **57** - **a)** LARGERON, M.; Fleury, M. B. *Org. Lett.* **2009**, 11(4), 883-886. *N,N*-di(3-fenil-propil)-benzilamina **58** - **b)** Hanada, S.; Ishida, T.; Motoyama, Y.; Nagashima, H.; *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7551-7559.
94. Para comparar os dados de EM e RMN de ^1H , veja: *N*-isopropil- α -naftilamina **66** - Casarini, D.; Lunazzi, L.; and Placucci, G. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4721-472.
95. **a)** *N*-isopropil- β -naftilamina **67** - Kumar, H. M. S.; Reddy, B.V. S.; Anjaneyulu, S.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Letters* **1999**, 40, 8305-8306. **b)** *N*-isopropil-*p*-F-anilina **68** e *N*-isopropil-*p*-metoxi-anilina **71** - Bernardi, P.; Dembech, P.; Fabbri, G.; Ricci, A.; Seconi, G. *J. Org. Chem.* **1999**, 64 (2), 641-643. **c)** *N*-isopropil-*p*-Cl-anilina **69** e *N*-isopropil-*p*-metil-anilina **70** - Bhakta, M. N.; Wimalasena, K. *European J. of Org. Chem.* **2005**, 22, 4801-4805.
96. Para comparar os dados de EM e RMN de ^1H , veja: *N*-sec-butil-anilina **73** - **a)** Lu, Z.; Twieg, R. J.; Huang, S. D. *Tetrahedron Letters* **2003**, 44 (33), 6289-6292. **b)** *N*-sec-butil- β -naftilamina **75** - Wagaw, S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119 (36), 8451-8458.
97. Para comparar os dados de EM e RMN de ^1H , veja: *N*-cicloexil-anilina **77** - **a)** Botta, M.; De Angelis, F.; Gambacorta, A.; Labbiento, L.; Nicoletti, R. *J. Org. Chem.* **1985**, 50 (11), 1916-1919. *N*-cicloexil- α -naftilamina **78** e *N*-cicloexil- β -naftilamina **79** - **b)** Kwit, M.; Gawronski, J. *Tetrahedron*, **2003**, 59 (47), 9323-9331. *N*-cicloexil-*p*-F-anilina **80** - **c)** referência 95b. *N*-cicloexil-*p*-Cl-anilina **81** - **d)** Urgaonkar, S.; Nagarajan, M.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68 (2), 452-459. *N*-cicloexil-*p*-metoxi-anilina **82** - **e)** Sato, S.; Sakamoto, T.; Miyazawa, E.; Kikugawa, Y. *Tetrahedron* **2004**, 60 (36), 7899-7906.
98. **a)** Hutchins, R. O.; Su, W. -Y.; Sivakumar, R.; Cistone F.; Stercho, Y. P. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3412-3422. **b)** Ranu, B.; Sarkar, A.; Majee, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1841-1842.
99. Suwa, T.; Sugiyama, E.; Shibata, I.; Baba, A.; *Synthesis* **2000**, 6, 789-800.
100. Para comparar os dados de RMN de ^1H , veja: Spectral Database for Organic Compounds, SDBS (http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_index.cgi).
101. Para comparar os dados de EM e RMN de ^1H , veja: Sundberg, R. J.; Walters, C. P.; Bloom, J. D. *J. Org. Chem.* **1981**, 46 (18), 3730-3732. (*N*-sec-butil-benzilamina **102**)
102. Lai, R. -Y.; Lee, C.; Liu, S. T. *Tetrahedron* **2008**, 64, 1213-1217.
103. Mizuta, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2195- 2199.
104. Barros, R. A.; de Azevedo, W. M. *Synthetic Metals* **2008**, 158, 922-926.

ANEXOS

Espectros de RMN (^1H e ^{13}C) e de Massa e Cromatogramas Gasosos

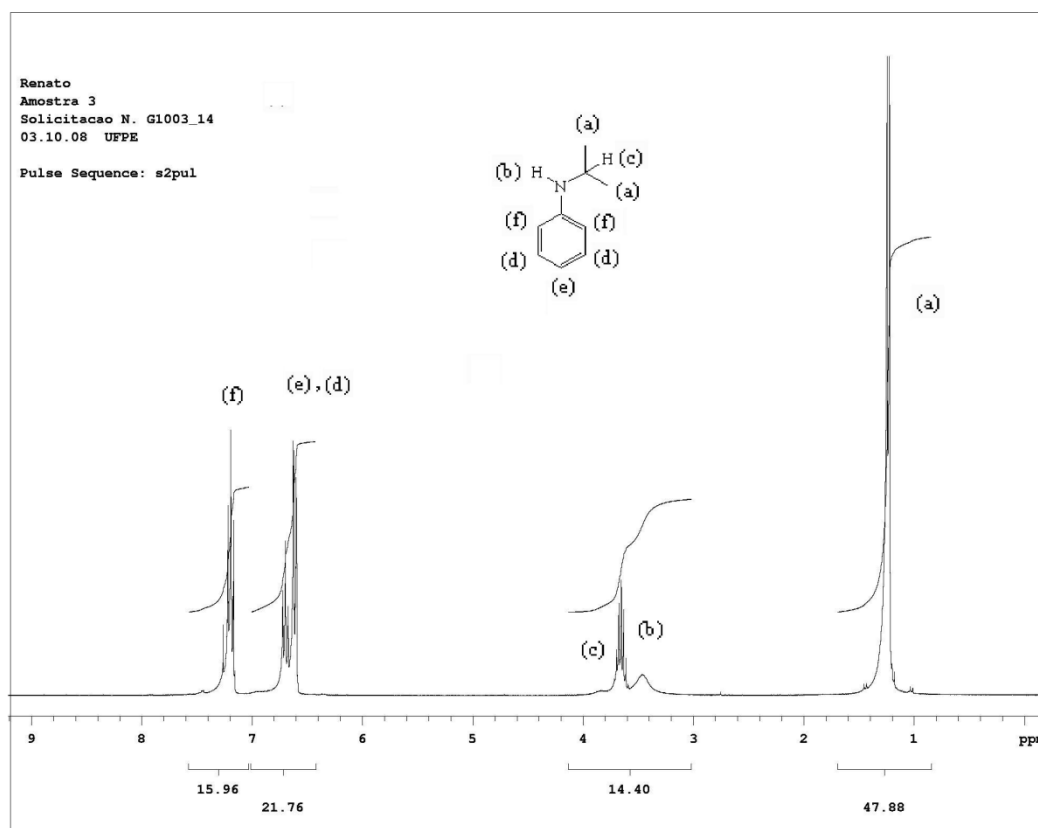


Figura 33. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) de *N*-isopropil-anilina purificada.

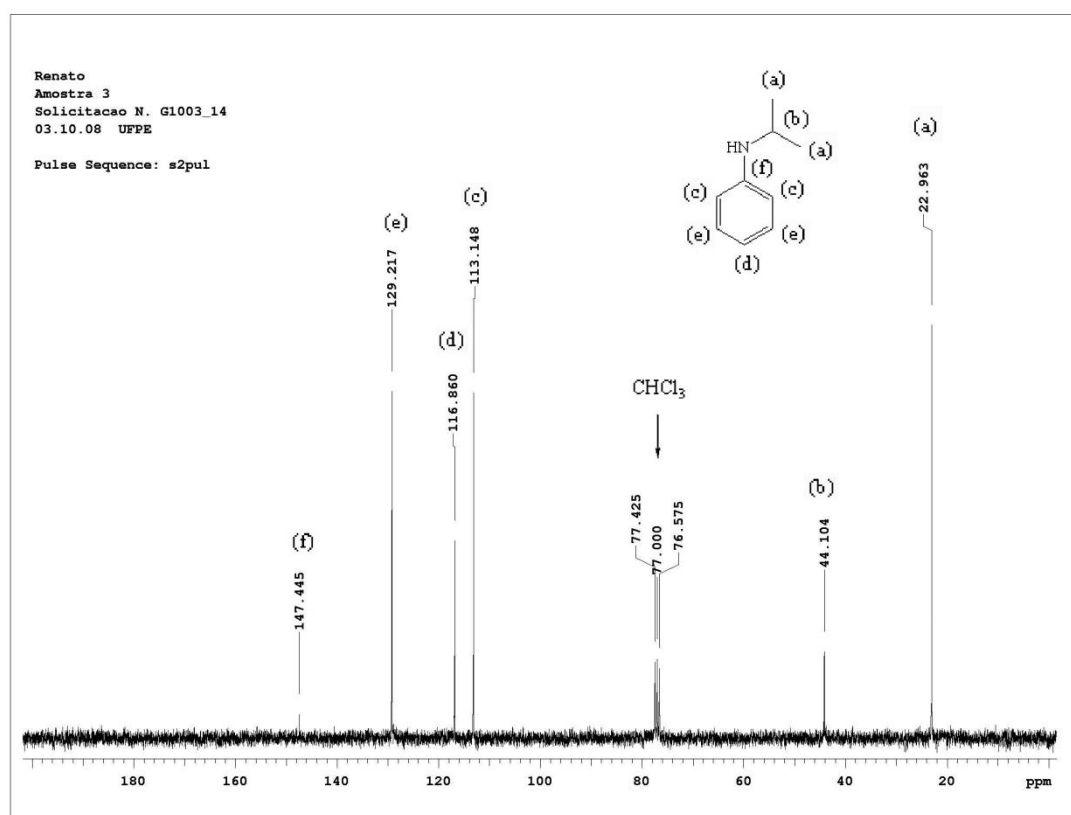


Figura 34 Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) de *N*-isopropil-anilina purificada.

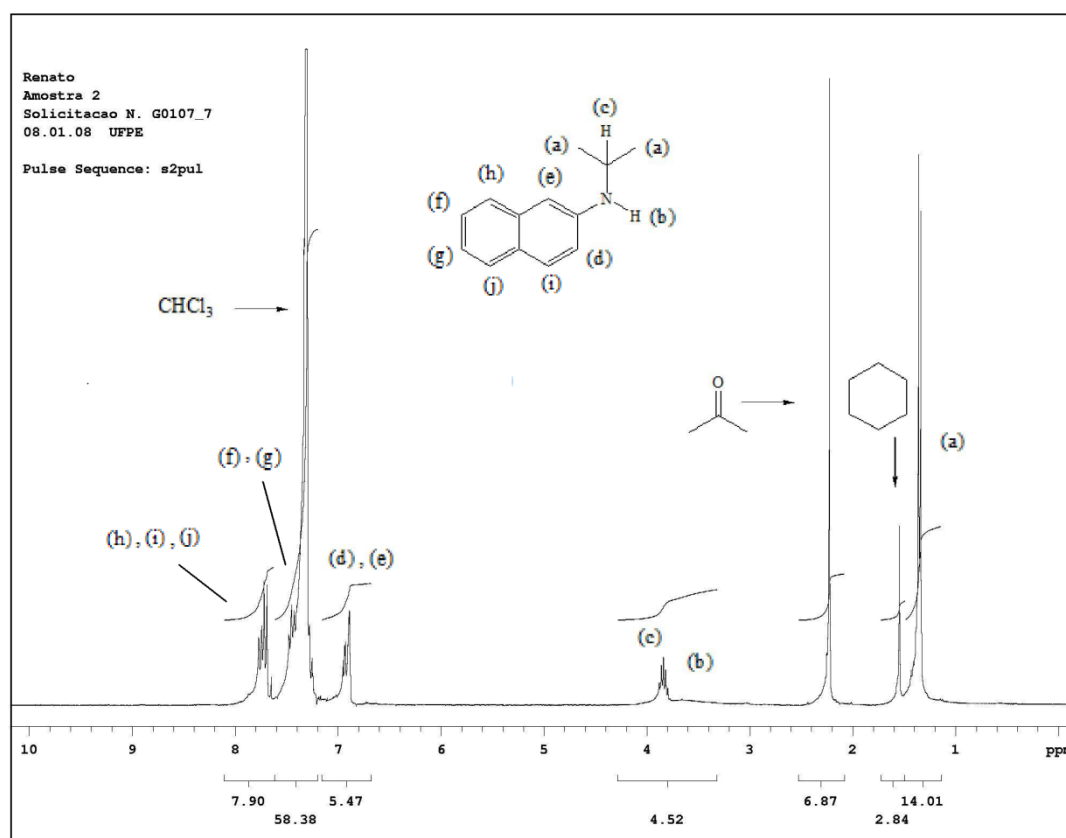


Figura 35. Espectro de RMN ^1H (CHCl_3) de *N*-isopropil-β-naftilamina.

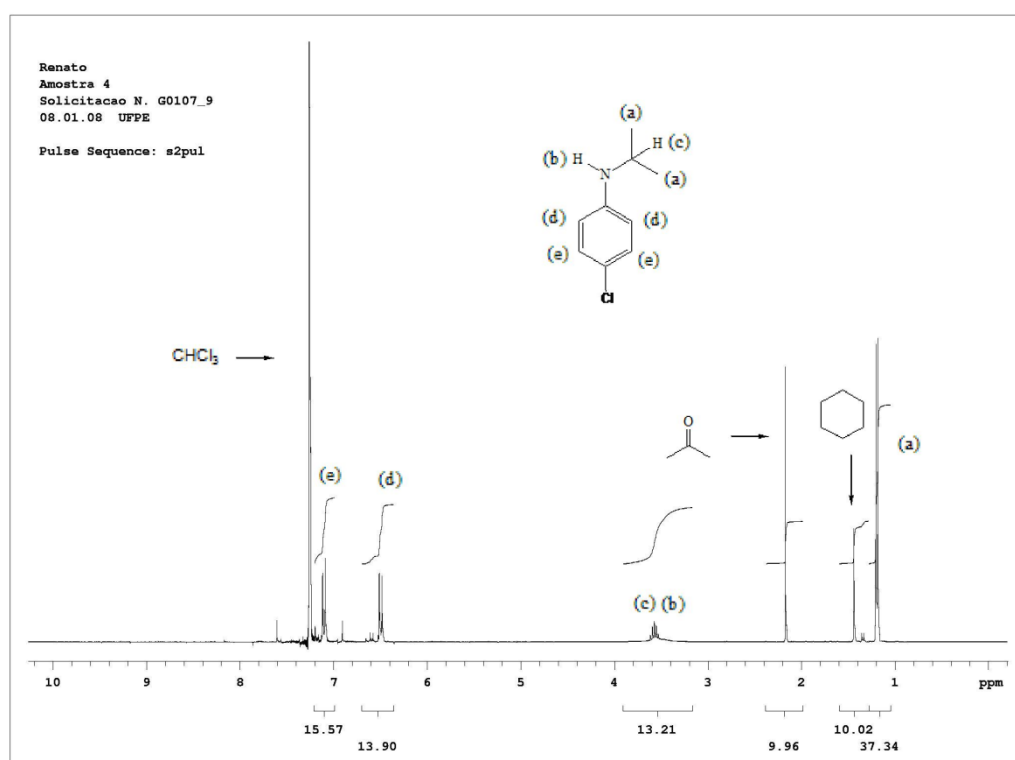


Figura 36. Espectro de RMN ^1H (CHCl_3) de *N*-isopropil-*p*-Cl-anilina.

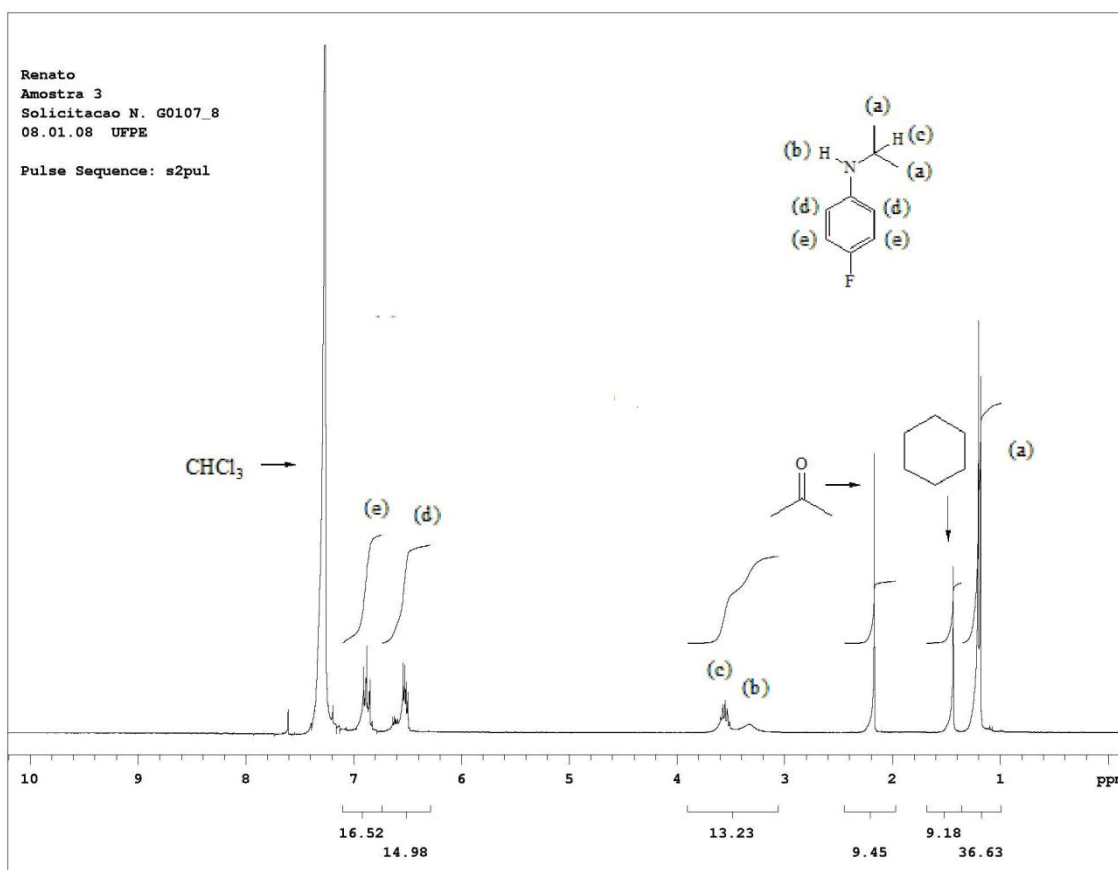


Figura 37. Espectro de RMN ^1H (CHCl_3) de *N*-isopropil-*p*-fluor-anilina.

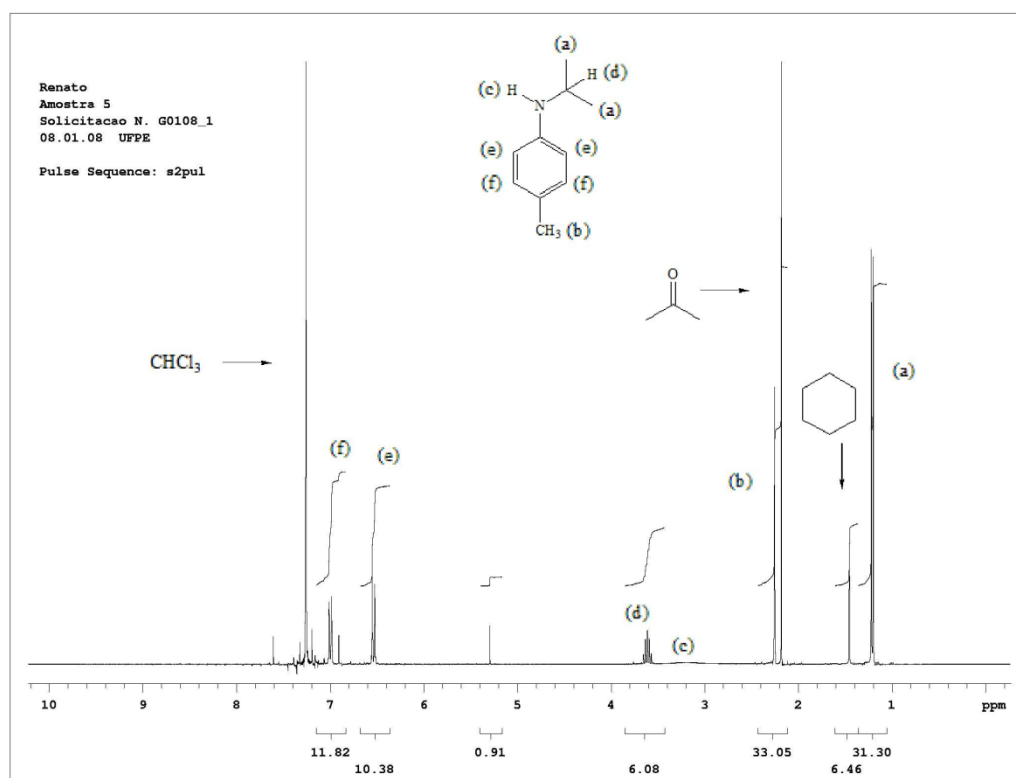


Figura 38. Espectro de RMN ^1H (CHCl_3) de *N*-isopropil-*p*-metil-anilina.

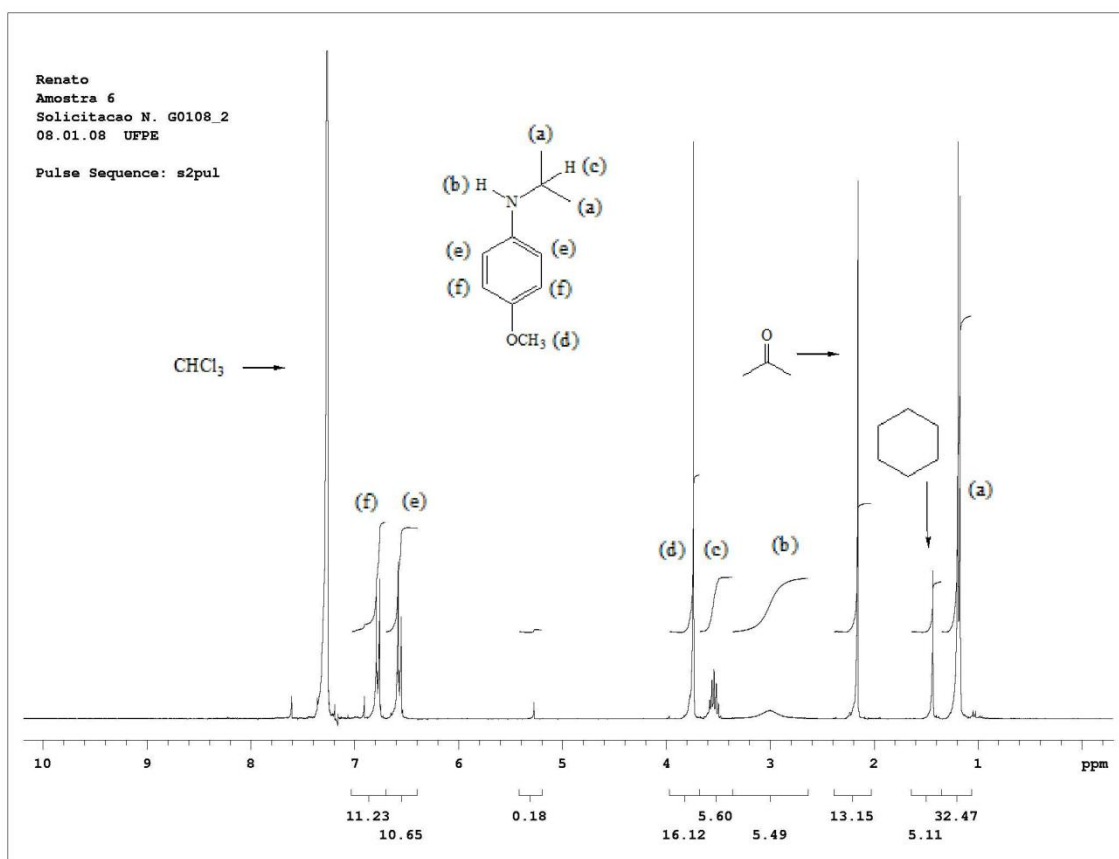


Figura 39. Espectro de RMN ^1H (CHCl_3) de *N*-isopropil-*p*-metoxi-anilina.

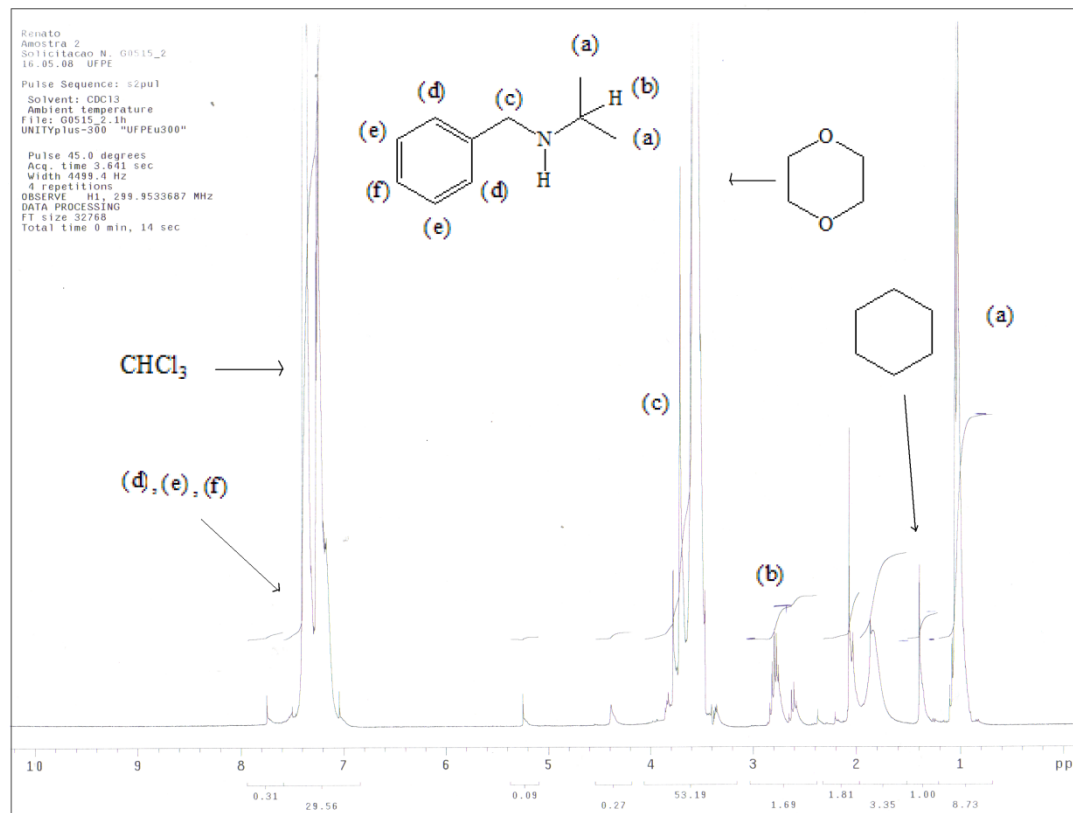


Figura 40. Espectro de RMN ^1H (CHCl_3) de *N*-isopropil-benzilamina.

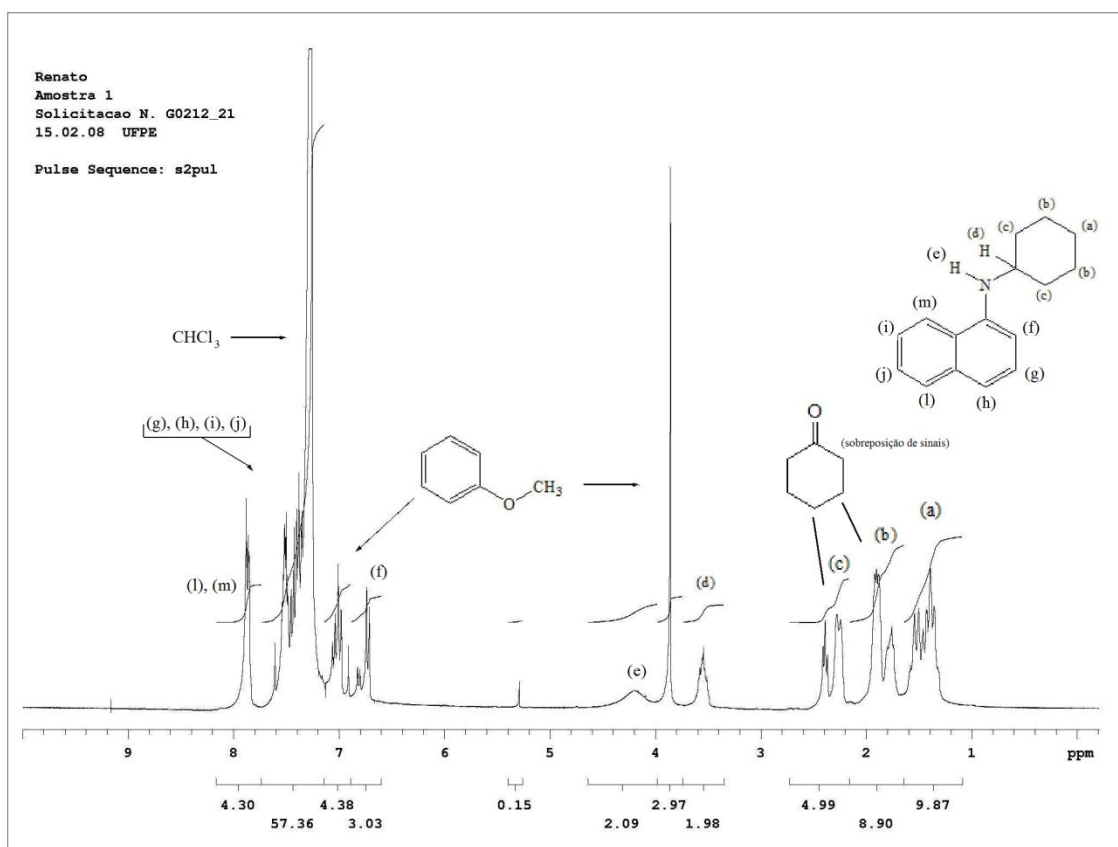


Figura 41. Espectro de RMN ¹H (CHCl₃) de *N*-cicloexil- α -naftilamina.

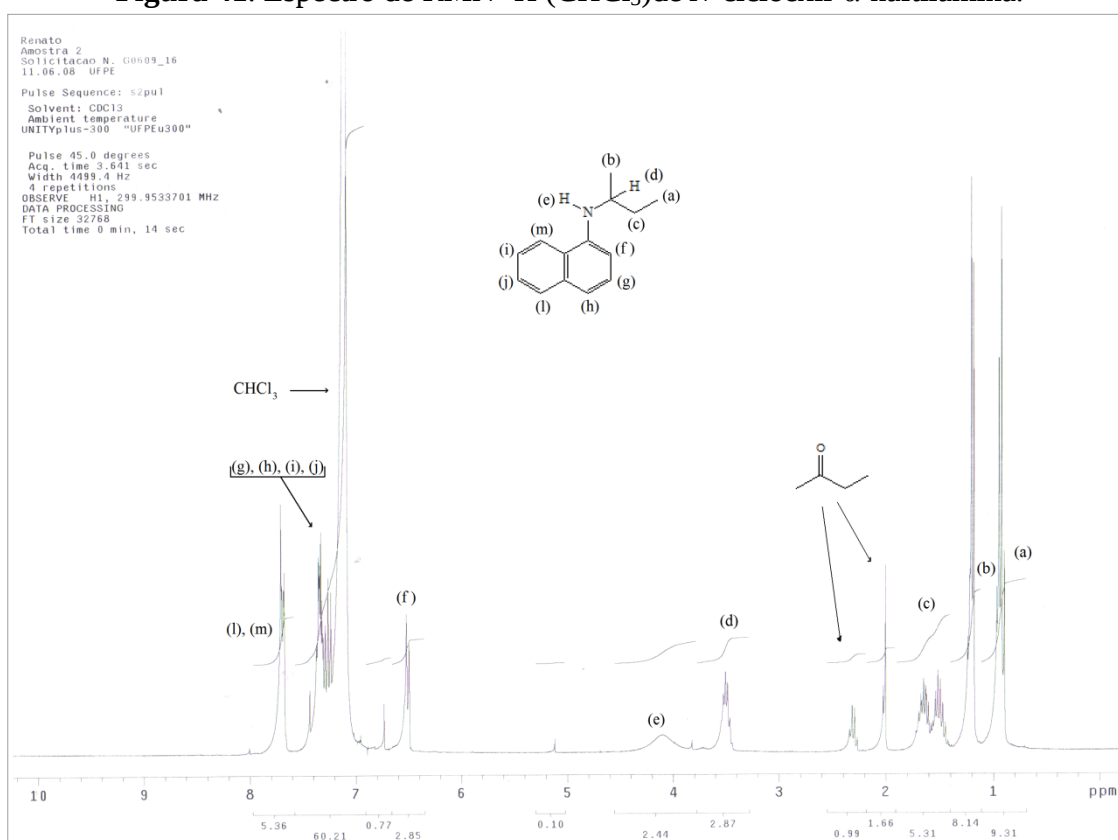


Figura 42. Espectro de RMN ¹H (CHCl₃) de *N*-sec-butil- α -naftilamina.

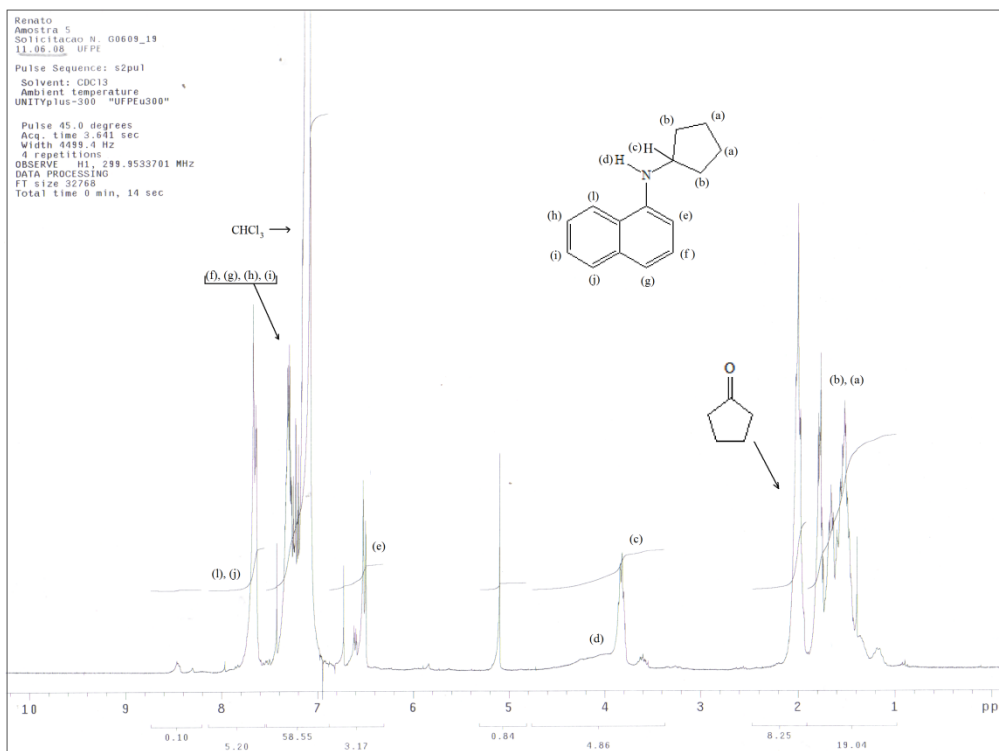


Figura 43. Espectro de RMN ¹H (CHCl₃) de *N*-iclopentil- α -naftilamina.

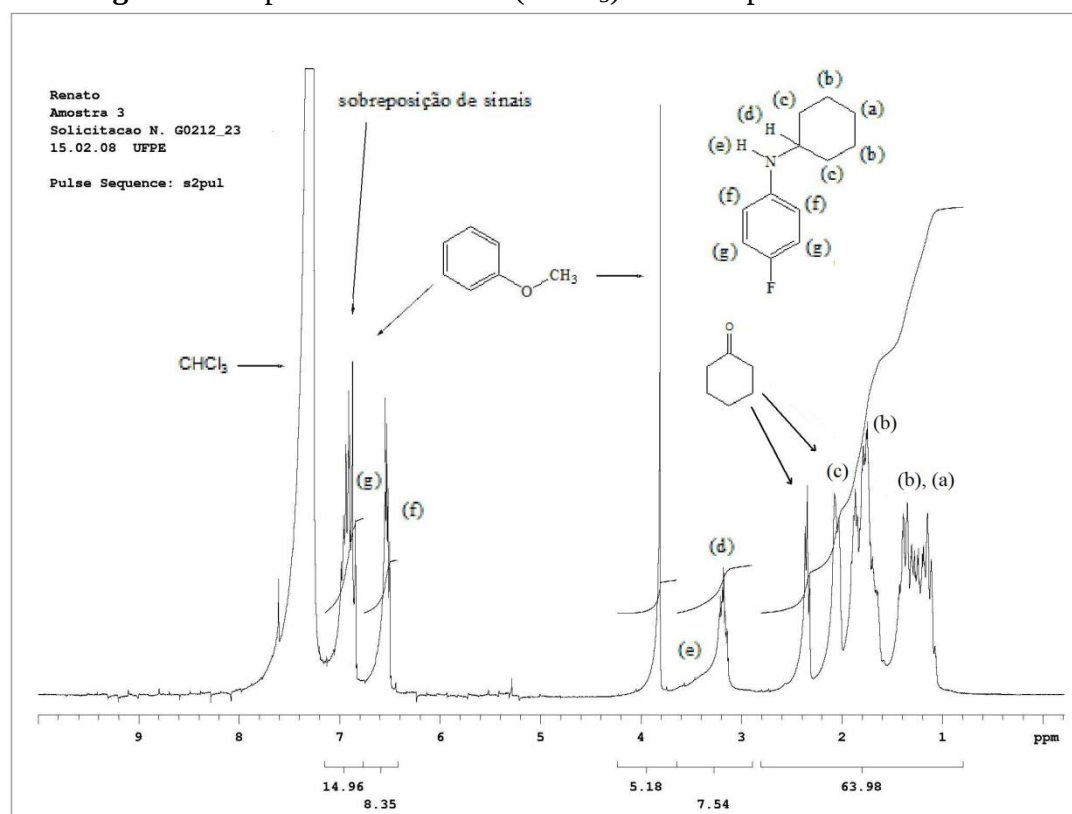


Figura 44. Espectro de RMN ¹H (CHCl₃) de *N*-cicloexil-*p*-fluor-anilina.

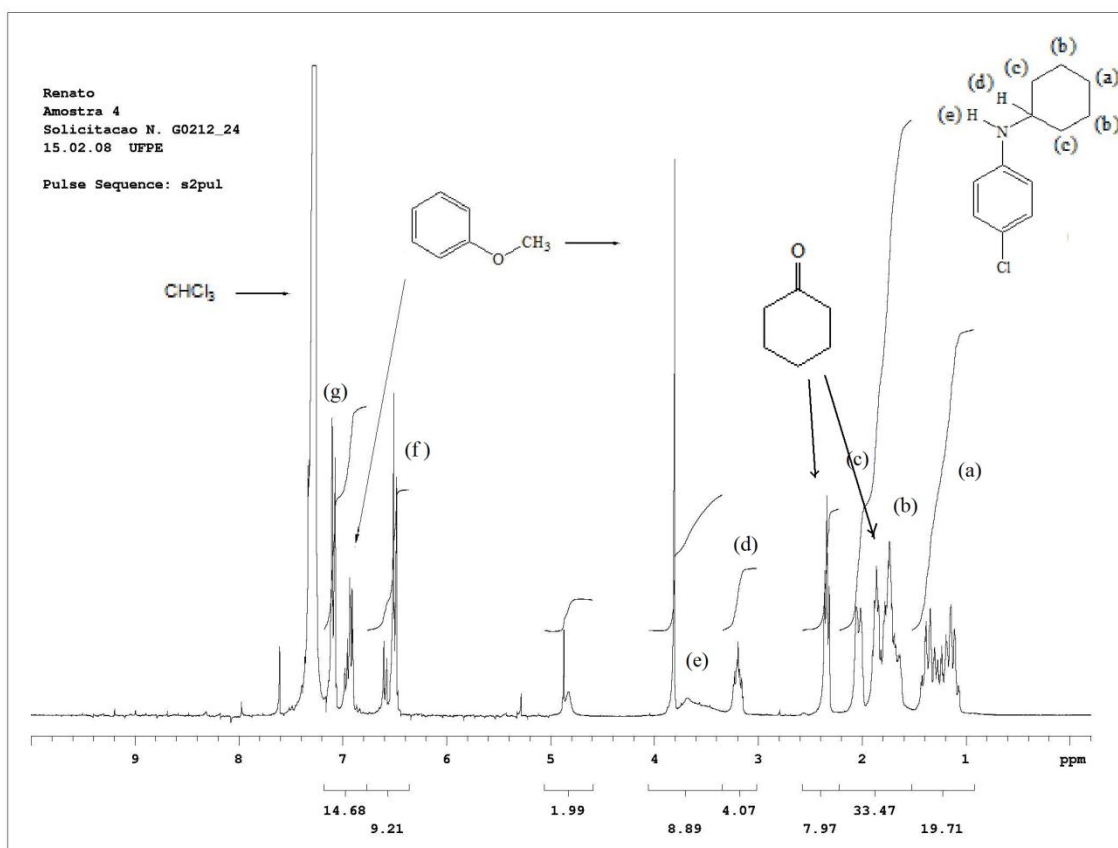


Figura 45. Espectro de RMN ^1H (CHCl_3) de *N*-cicloexil-*p*-cloro-anilina.

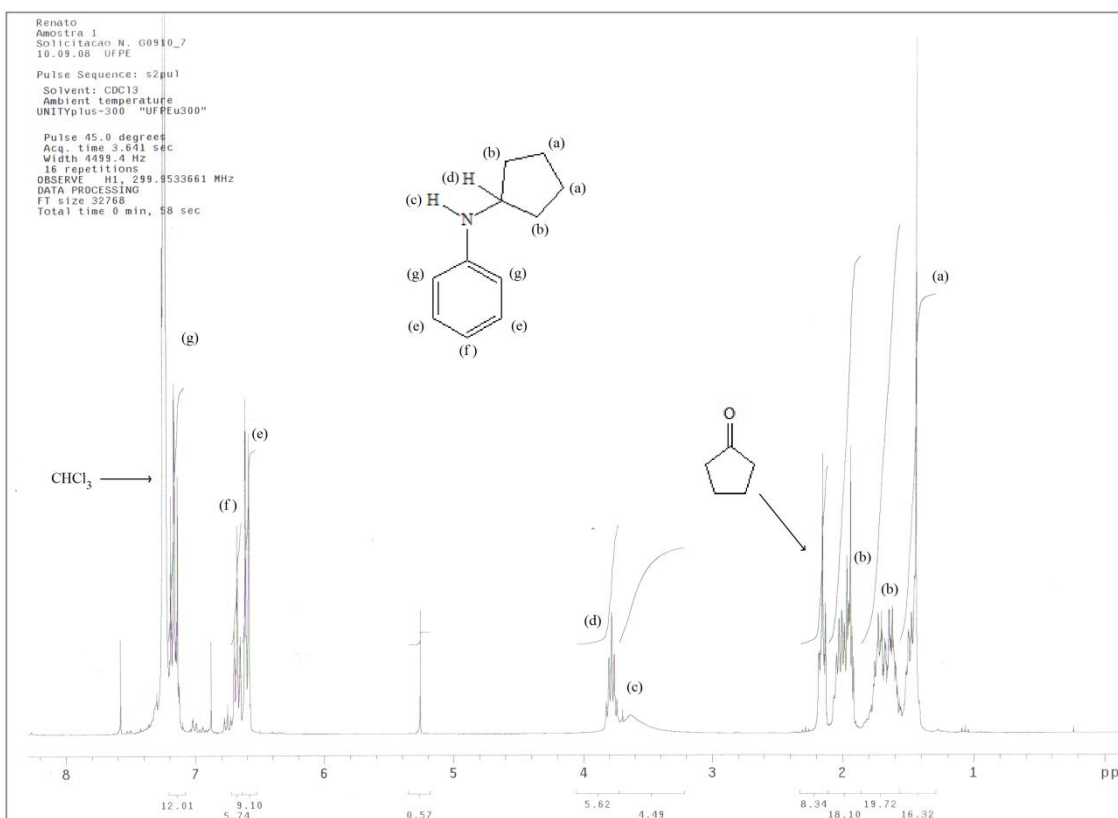


Figura 46. Espectro de RMN ^1H (CHCl_3) de *N*-ciclopentil-anilina.

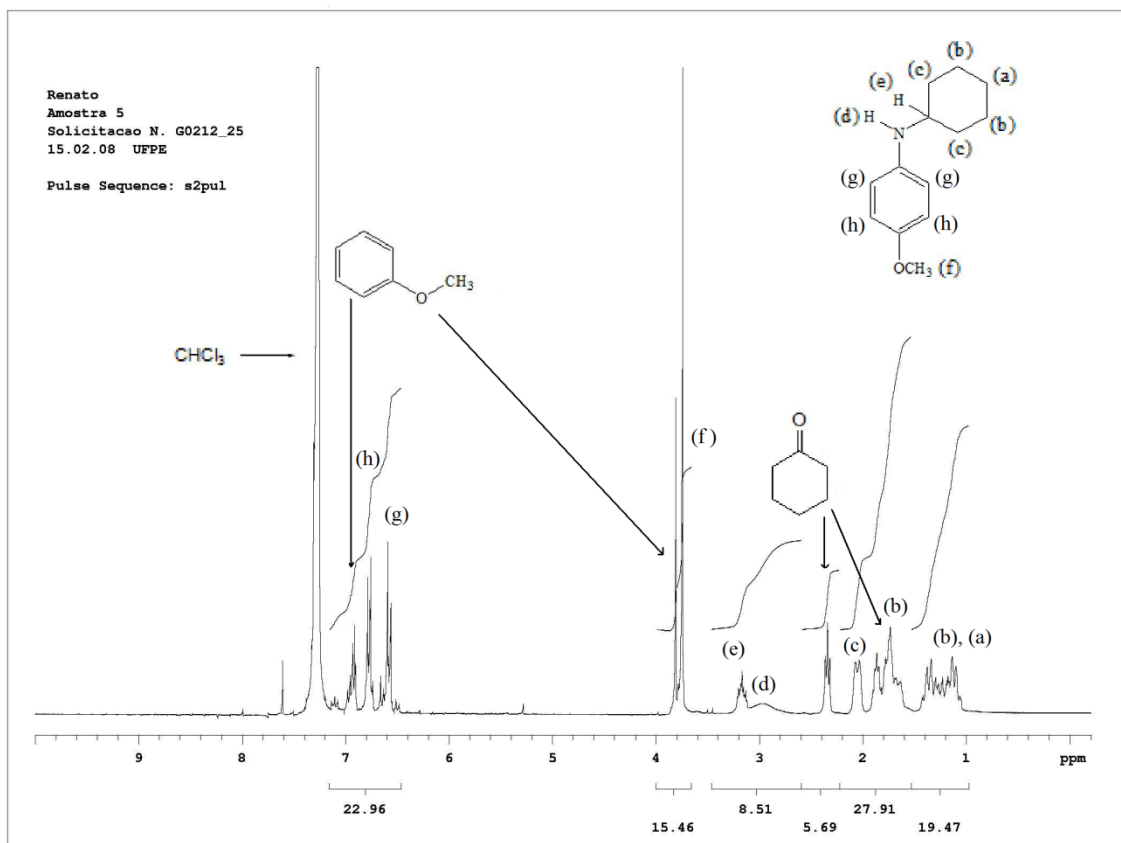


Figura 47. Espectro de RMN ^1H (CHCl_3) de *N*-cicloexil-*p*-metoxi-anilina.

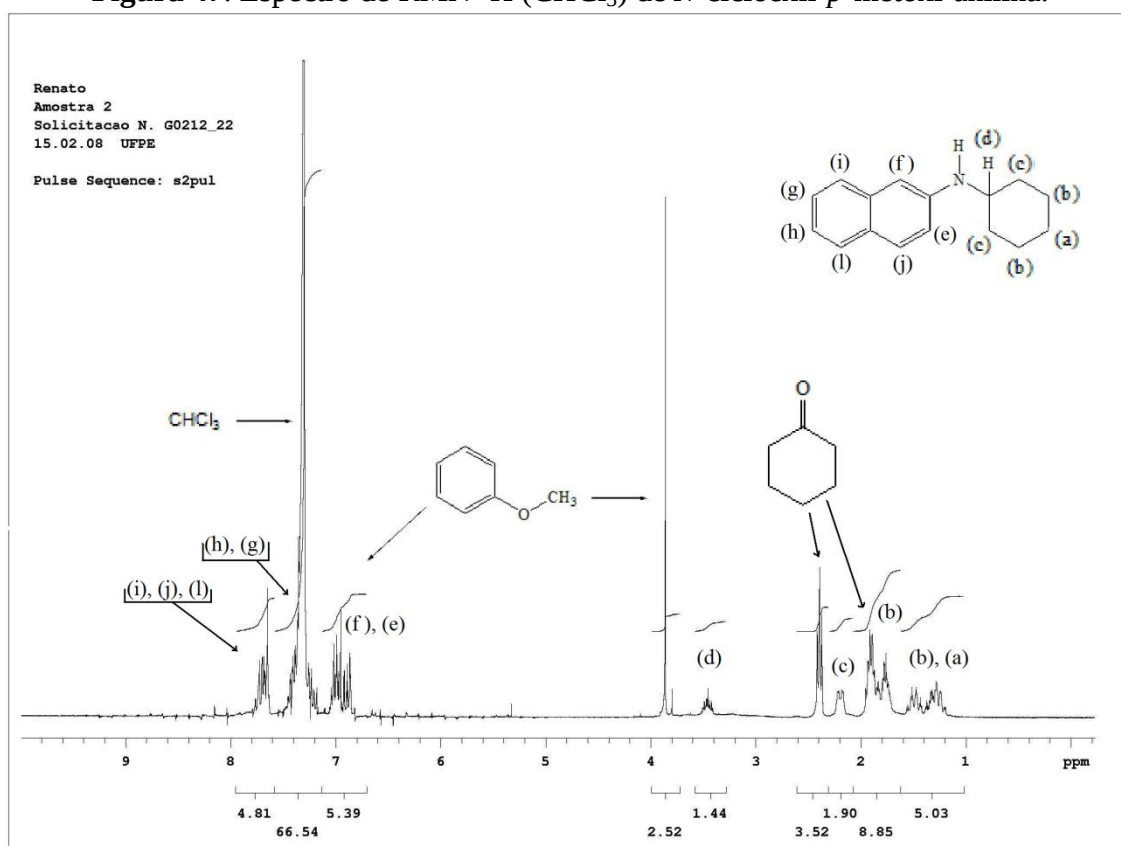


Figura 48. Espectro de RMN ^1H (CHCl_3) de *N*-cicloexil- β -naftilamina.

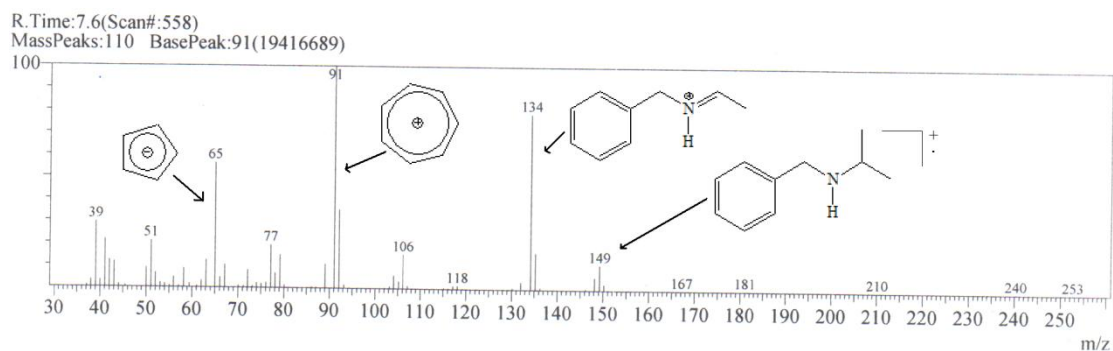


Figura 49. Espectro de Massa de *N*-isopropil-benzilamina; solvente: CHCl_3 .

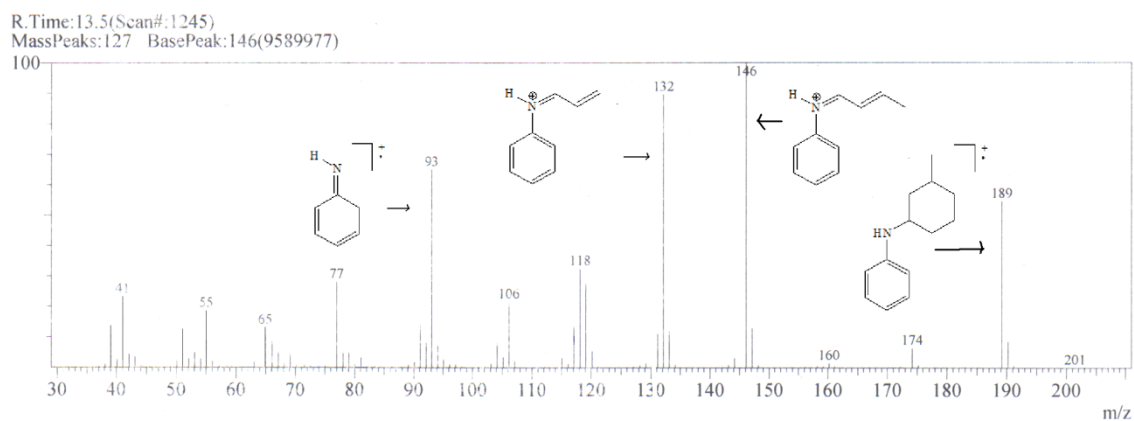


Figura 50. Espectro de Massa de *N*-(3-metilcicloexil)-anilina. solvente: CHCl_3 .

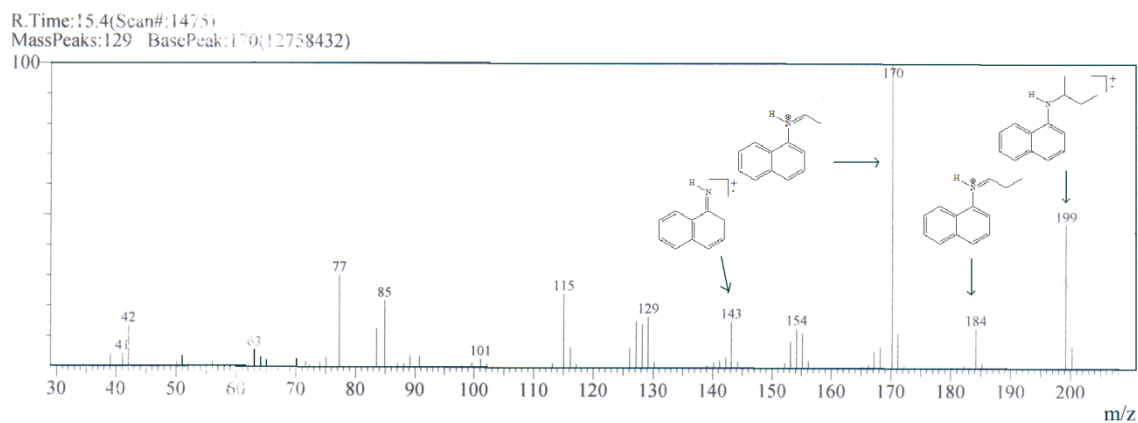


Figura 51. Espectro de Massa de *N*-sec-butil- α -naftilamina. solvente: CHCl_3 .

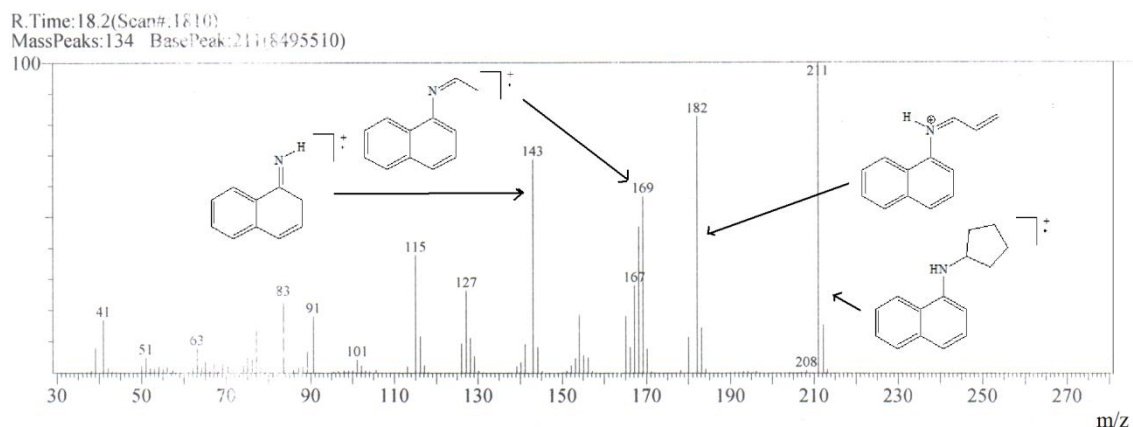


Figura 52. Espectro de Massa de *N*-ciclopentil-naftilamina; solvente: CHCl_3 .

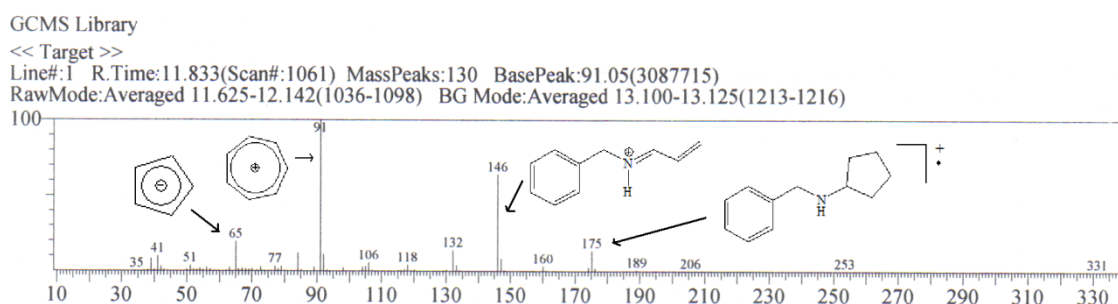


Figura 53. Espectro de Massa de *N*-ciclopentil-benzilamina; solvente: CCl_4 .

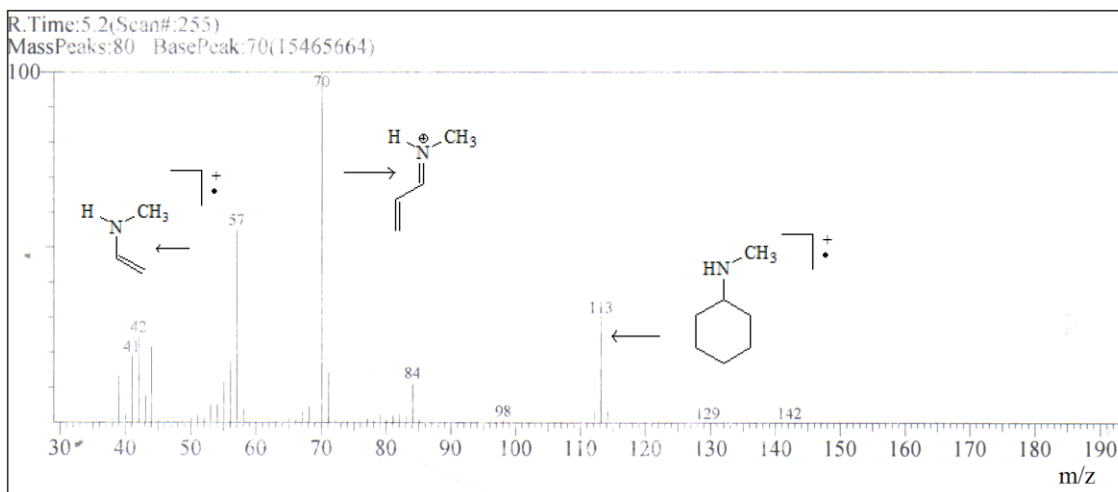


Figura 54. Espectro de Massa de *N*-metil-cicloexilamina; solvente: CHCl_3 .

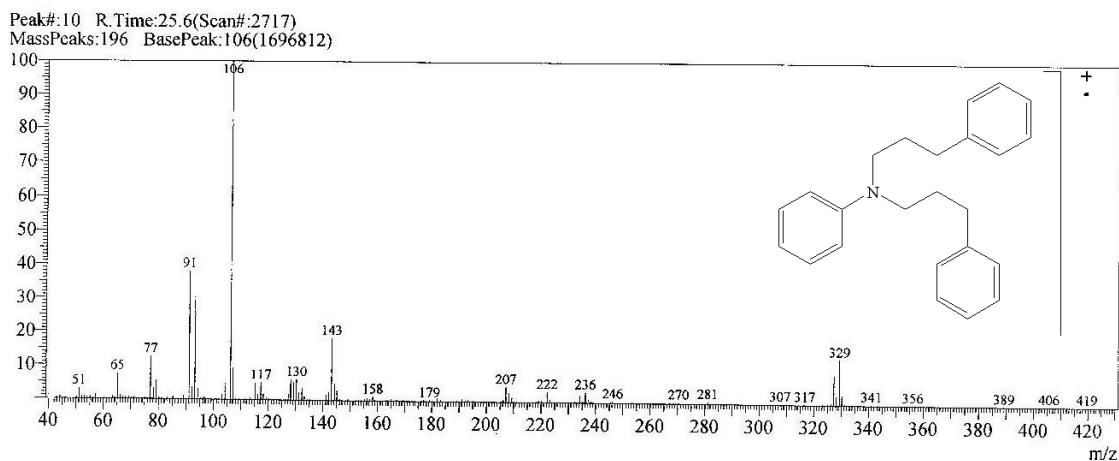


Figura 55. Espectro de massa de *N,N*-di(3-fenilpropil)-anilina; solvente: CHCl_3 .

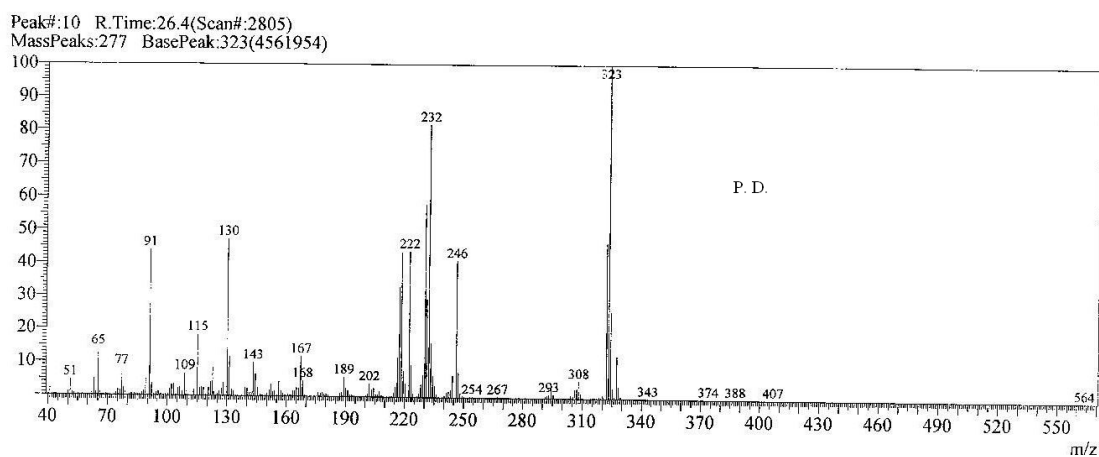


Figura 56. Espectro de massa do produto desconhecido obtido a partir da reação de anilina com hidrocinamaldeído (Tabela 12); solvente: CHCl_3 .

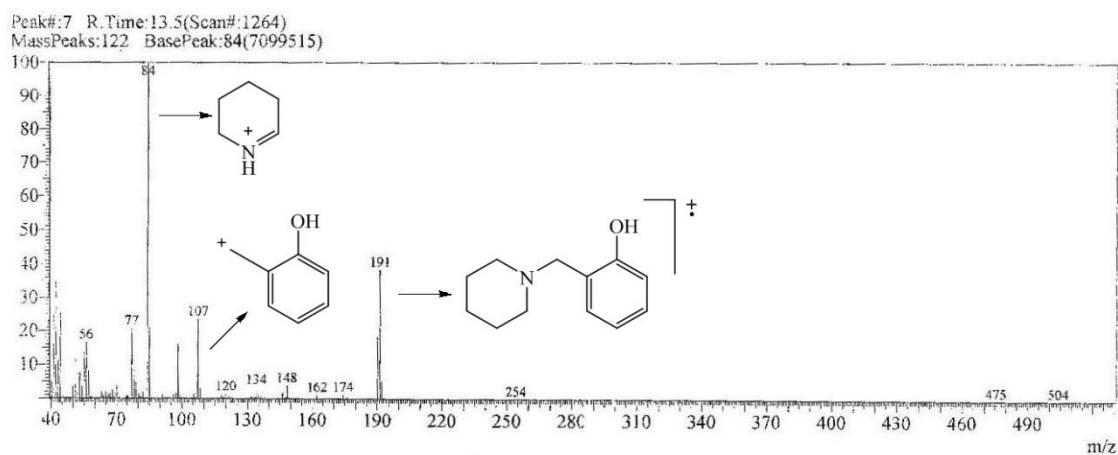


Figura 57. Espectro de massa de 2-(piperidinilmetil)-fenol; solvente: CHCl_3 .

Peak#:11 R.Time:16.2(Scan#:1584)
MassPeaks:34 BasePeak:116(10425459)

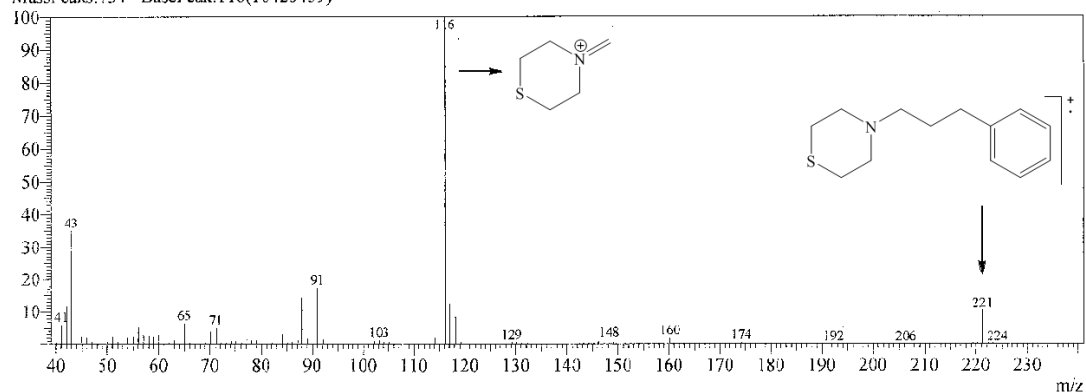


Figura 58. Espectro de massa de *N*-(3-fenilpropil)-tiomorfolina; solvente: CHCl_3 .

Peak#:4 R.Time:12.1(Scan#:1090)
MassPeaks:145 BasePeak:116(10157237)

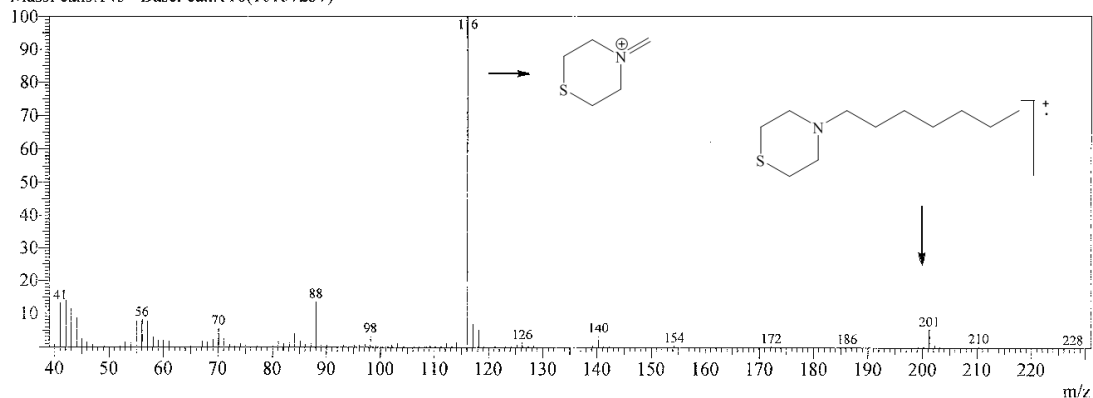


Figura 59. Espectro de massa de *N*-heptil-tiomorfolina; solvente: CHCl_3 .

Peak#:5 R.Time:16.5(Scan#:1625)
MassPeaks:96 BasePeak:57(109658)

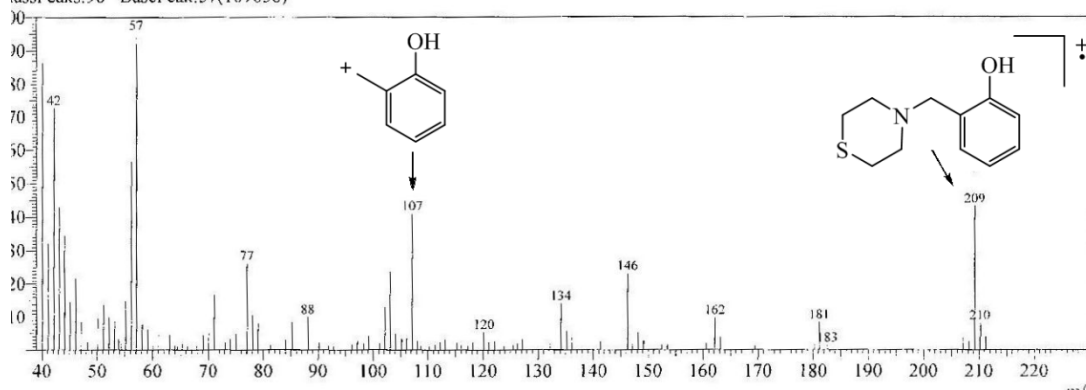


Figura 60. Espectro de massa de 2-(tiomorfolinilmetil)-fenol; solvente: CHCl_3 .

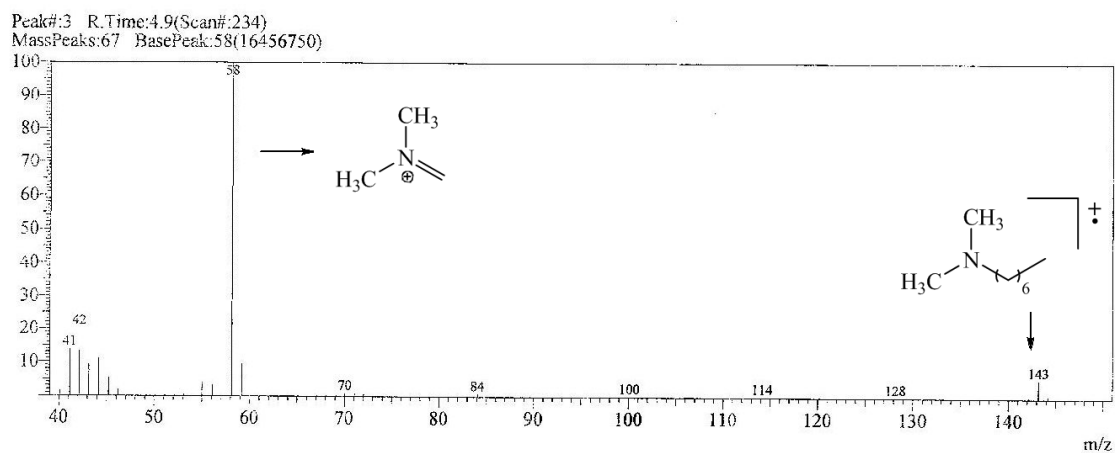


Figura 61. Espectro de massa de *N,N*-dimetil-heptilamina; solvente: CHCl_3 .

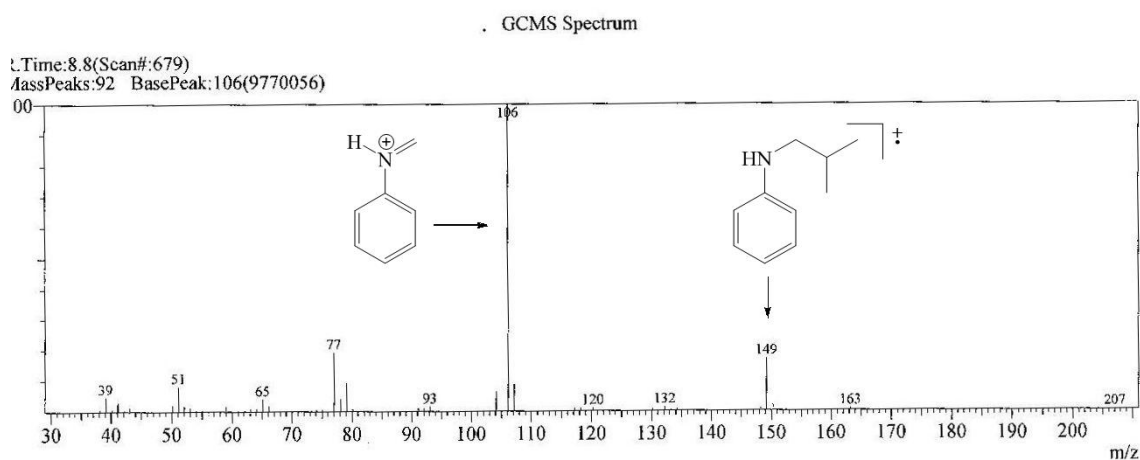


Figura 62. Espectro de massa de *N*-isobutil-anilina; solvente: CHCl_3 .

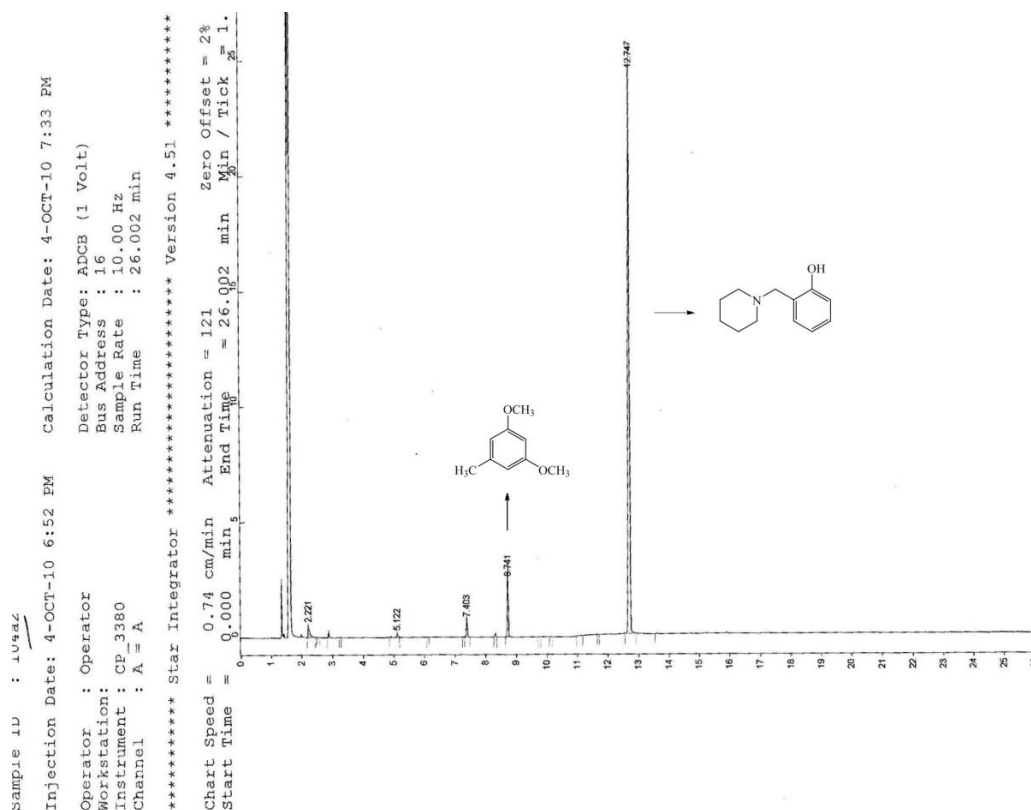


Figure 63. Cromatograma gasoso obtido a partir do ensaio 1 (Tabela 9) ; solvente: CHCl_3 .

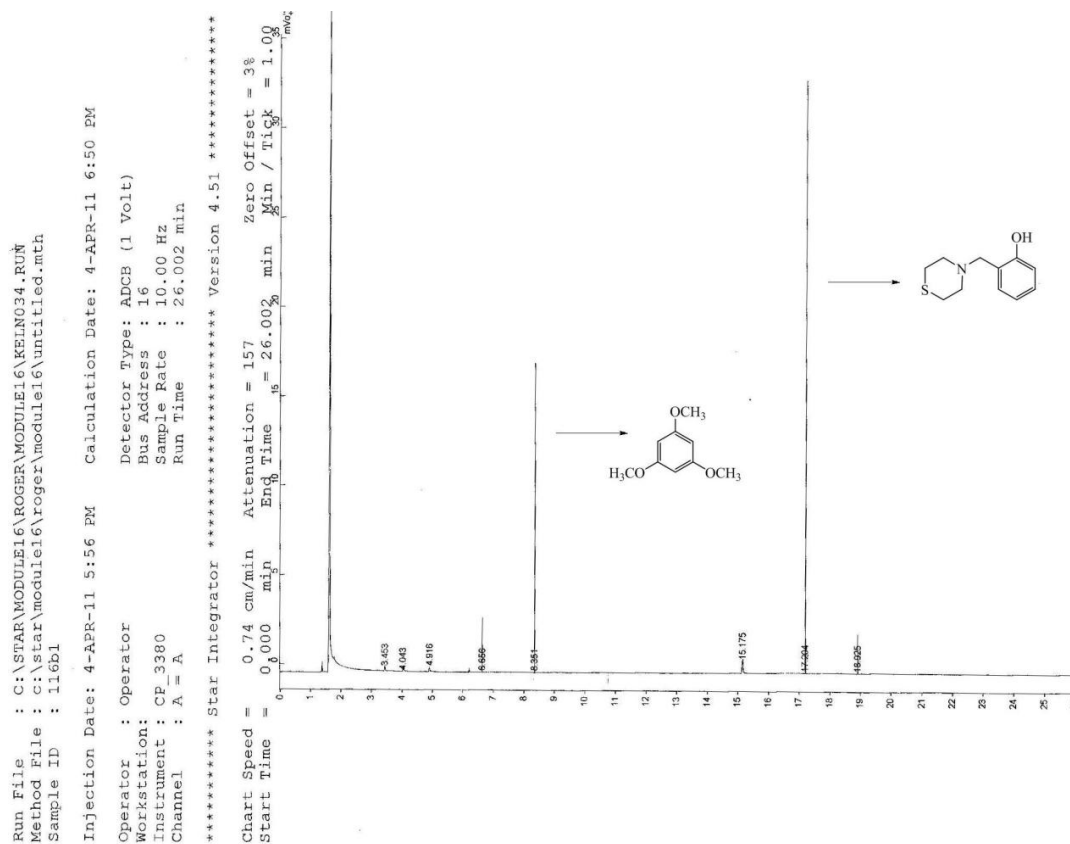


Figure 64. Cromatograma gasoso obtido a partir do ensaio 4 (Tabela 9); solvente: CHCl_3 .

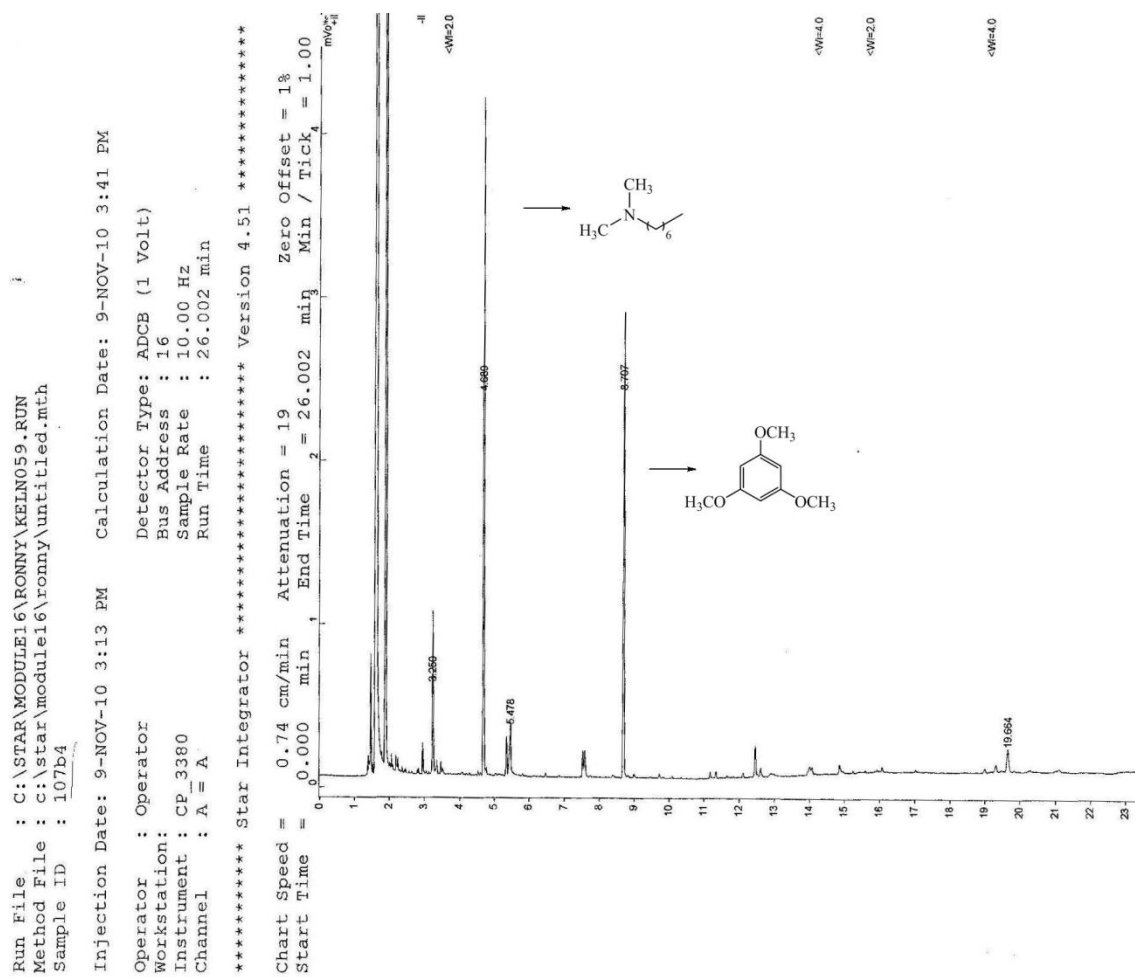


Figura 65. Cromatograma gasoso obtido a partir do ensaio 2 (Tabela 10); solvente: CHCl_3 .

Artigos Publicados



Reductive methylation of primary and secondary amines and amino acids by aqueous formaldehyde and zinc

Renato A. da Silva,^a Idália H. S. Estevam^b and Lothar W. Bieber^{a,*}

^aDepartamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, Cidade Universitária, 50670-901 Recife, PE, Brazil

^bDepartamento de Ciências Exatas e da Terra, Universidade do Estado da Bahia, Cabula, 41195-001 Salvador, BA, Brazil

Received 13 June 2007; revised 23 August 2007; accepted 24 August 2007

Available online 31 August 2007

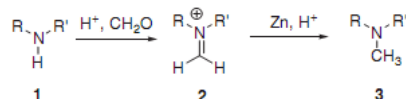
Abstract—Amines can be methylated when treated with formaldehyde and zinc in aqueous medium. Selective mono- or dimethylation can be achieved by proper choice of pH, stoichiometry and reaction time. This method can also be applied for amino acids. © 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.

The introduction of an amino group into an organic structure is one of the most important synthetic operations in view of the outstanding role of amines and their derivatives in biological processes and chemotherapy.¹ Unfortunately, the obvious nucleophilic substitution generally is not a useful synthetic method because polyalkylation cannot be avoided. For the introduction of only one new alkyl group reductive alkylation of amines, also known as reductive amination of carbonyl compounds, is an interesting alternative as it proceeds via reversible condensation to imines, enamines, or iminium ions which can be reduced by different methods to selectively monoalkylated products. Besides the classical Leuckart–Wallach or Eschweiler–Clarke procedures,² this reaction is normally performed in organic solvents using several borohydride reagents.^{3,4} For the simplest carbonyl compound, formaldehyde, aqueous medium is often preferred, but sometimes monomethylation cannot be controlled. However, when the dimethylation of primary amines or monomethylation of secondary amines is desired, aqueous formaldehyde is an efficient and cheap methylating agent. Instead of the expensive and sometimes toxic borohydride reagents, catalytic hydrogenation, and different reactive metals have also been used occasionally as reducing agents.²

Especially metallic zinc is a cheap and safe electron source, recently rediscovered in mild and efficient aqueous Barbier–Grignard type alkylations.⁵ During our

recent studies on the zinc promoted aminomethylation of alkyl halides,⁶ the formation of *N*-methylated tertiary amines as side products in some cases prompted us to explore this process for the simple, general, and selective *N*-methylation of primary and secondary amines. The generally accepted mechanism involves in the first step an acid catalyzed condensation of amine **1** and formaldehyde to the well-known Mannich type intermediate, iminium ion **2**. The highly electrophilic carbon atom of **2** reacts easily with a hydride source to give amine **3** (Scheme 1).

An aqueous acidic medium is not only needed to solubilize all reagents and products and to catalyze the reversible condensation, but is also necessary as a proton source when zinc is used in the reduction step. In the case of cyclic amines and the lower dialkyl amines (Table 1, entries 1–6), aqueous acetic acid revealed to be the best compromise to guarantee sufficient reactivity in the electron transfer and, on the other side, to avoid unnecessary consumption of metal by hydrogen evolution. Granulated commercial zinc was completely satisfactory to achieve nearly quantitative methylation to **3** by simple stirring at room temperature. The reaction times varied from 2 to 20 h according to the steric hindrance of



Scheme 1.

*Corresponding author. Tel.: +55 81 21268441; fax: +55 81 21268442; e-mail: bieberlothar@hotmail.com

Table 1. Reductive methylation by aqueous formaldehyde and zinc^a

Entry	Substrate	Additive (equiv)	Zn	Solvent	Time	Yield (%)
1	Piperidine	HOAc (4)	Granules	2 mL H ₂ O	2 h	98
2	Pyrrrolidine	HOAc (4)	Granules	2 mL H ₂ O	2 h	82
3	Morpholine	HOAc (4)	Granules	2 mL H ₂ O	2 h	96
4	Dibenzylamine	HOAc (8)	Granules	2 mL H ₂ O	20 h	77
5	Dicyclohexylamine	HOAc (4)	Granules	1 mL diox.	20 h	73
6	Diethylamine	HOAc (4)	Granules	2 mL H ₂ O	8 h	80
7 ^b	<i>t</i> -Butylamine	NaH ₂ PO ₄ /K ₂ HPO ₄ (1/1)	Dust	1 mL H ₂ O	20 h	49
8 ^b	<i>n</i> -Butylamine	HOAc (4)	Granules	2 mL H ₂ O	2 h	97
9	<i>n</i> -Butylamine	NaH ₂ PO ₄ (2)	Dust	1 mL H ₂ O	4 h	84
10 ^b	<i>n</i> -Propylamine	HOAc (4)	Granules	1 mL H ₂ O	2 h	98
11	<i>n</i> -Propylamine	NaH ₂ PO ₄ (2)	Dust	1 mL H ₂ O	4 h	95
12 ^b	Benzylamine	HOAc (8)	Dust	2 mL diox.	20 h	77
13 ^b	Aniline	HOAc (4)	Dust	1 mL diox.	30 min	92
14 ^b	<i>p</i> -F-aniline	HOAc (8)	Dust	2 mL diox.	4 h	96
15 ^b	<i>p</i> -Cl-aniline	HOAc (4)	Dust	1 mL diox.	1 h	70
16	1-aminoadamantane	NaH ₂ PO ₄ /K ₂ HPO ₄ (1/1)	Dust	1 mL H ₂ O	20 h	85
17 ^b	1-Aminoadamantane	HOAc (4)	Dust	1 mL H ₂ O	20 h	58
18 ^b	Glycine	NaH ₂ PO ₄ (2)	Dust	1 mL H ₂ O	1 h	94
19	Glycine	NaH ₂ PO ₄ (1)	Dust	1 mL H ₂ O	7 min	90
20 ^b	Alanine	NaH ₂ PO ₄ (2)	Dust	2 mL H ₂ O	20 h	92
21	Alanine	NaH ₂ PO ₄ (2)	Dust	2 mL H ₂ O	15 min	85
22 ^b	Isoleucine	NaH ₂ PO ₄ (2)	Dust	4 mL H ₂ O	20 h	96
23	Isoleucine	NaH ₂ PO ₄ (2)	Dust	8 mL H ₂ O	15 min	90
24 ^b	Leucine	NaH ₂ PO ₄ (2)	Dust	8 mL H ₂ O	20 h	95
25	Leucine	NaH ₂ PO ₄ (2)	Dust	8 mL H ₂ O	2 h	88
26	Proline	NaH ₂ PO ₄ (2)	Dust	2 mL H ₂ O	20 h	92

^a Typical procedure: A mixture of amine (1 mmol), additive, 37% aqueous formaldehyde (50% excess), zinc dust or granules (100% excess) and the indicated solvent was stirred at 30 °C. After completion of the reaction aqueous ammonia was added and yields were determined directly in the aqueous solution (amino acids) or in the HCCl₃-extract of the bases in relation to an internal standard. Analytical samples were obtained as picrates or oxalates in the case of amines; amino acids were isolated at the isoelectrical point by traditional methods.

^b Dimethylation conditions.

the starting material. Only in the case of dicyclohexylamine the use of 1,4-dioxane gave better results than the use of a completely aqueous medium (entry 5).

Under the same acidic conditions, in the presence of a higher excess of reagents, monoalkylamines were cleanly dimethylated; only trace amounts of monomethyl amines could be detected by GC or ¹H NMR in the crude products which were easily removed by crystallization of the picrates or oxalates (entries 7, 8, and 10–12). All yields were nearly quantitative, except for amines bearing tertiary alkyl groups (entries 7 and 17) which required zinc dust and, in the case of *t*-butylamine, a neutral phosphate buffer; the rather low yield of our procedure in the latter case is comparable to that reported in the literature⁷ and can be attributed to the ease of elimination in the product. In other cases, the use of phosphate buffer allowed selective monomethylation of the same starting materials (entries 9, 11, 16), a rather difficult transformation for which only a multi-step procedure has been reported before.⁸

Anilines are expected to give polycondensation with formaldehyde by electrophilic aromatic substitution;⁹ indeed, no defined low molecular weight product was isolated in water as a solvent. However, when dioxane was used with a small excess of aqueous formaldehyde, acetic acid and zinc powder, good yields of several dimethyl anilines could be obtained (entries 13–15); only anilines substituted with electron donors, such as methyl

and methoxy groups, polymerized even under these conditions.

These surprisingly selective reactions encouraged us to apply our method to the synthesis of *N*-methyl amino acids, exciting starting materials for the synthesis of modified proteins. Most of the literature procedures based on reductive methylation are described to give inseparable mixtures of mono- and dimethylated products and good yields and selectivities have been achieved only by indirect multistep procedures.¹⁰ To our surprise, careful acidity control by monobasic sodium phosphate in aqueous solution allowed to obtain *N*-monomethyl amino acids in high yield and purity in reaction times which varied from 7 min to 2 h (entries 19, 21, 23, and 25), depending on the steric hindrance and solubility of the starting material. When longer reaction times and higher excess of reagents were employed, the *N,N*-dimethyl amino acids were produced also in preparative yields (entries 18, 20, 22 and 24). Under these conditions even proline, the only natural secondary amino acid, could be methylated (entry 26). In all amino acid methylations zinc dust proved to be superior to the granulated metal.

In summary, the described procedure allows the selective preparation of mono- or dimethylated amines and amino acids. It is characterized by high yield, selectivity, and atom economy and uses simple, non-toxic, and inexpensive reagents in water, a solvent which exhibits unique

advantages in respect to cost, safety, experimental simplicity, and, last but not least, environmental impact.

Acknowledgment

This work was supported by fellowships and grants from CNPq (Brasilia).

References and notes

1. Ricci, A. *Modern Amination Methods*; Wiley-VCH: New York, 2000.
2. Moore, M. L. *Org. React.* **1949**, *5*, 301–303.
3. Emerson, W. S. *Org. React.* **1948**, *4*, 174–255.
4. Baxter, E. W.; Reitz, A. B. *Org. React.* **2002**, *59*, 1–714.
5. (a) Li, C. J.; Chan, T. H. *Organic Reactions in Aqueous Medium*; John Wiley & Sons: New York, 1997; (b) Li, C. J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5643–5668; (c) Li, C. J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3095–3165.
6. (a) Estevam, I. H. S.; Bieber, L. W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 667–670; (b) Estevam, I. H. S.; Bieber, L. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7601–7604.
7. Meiners, A. F.; Bolze, C.; Scherer, A. L.; Morris, F. V. J. *Org. Chem.* **1958**, *23*, 1122–1125.
8. Barluenga, J.; Bayón, A. M.; Asensio, G. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1334–1335.
9. Kuo, P.; Wey, B.; Chen, W. *Appl. Polym. Sci.* **1993**, *48*, 1953.
10. Aurelio, L.; Brownlee, R. T. C.; Hughes, A. B. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 5823–5846.



Contents lists available at ScienceDirect

Tetrahedron Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tetlet

Zinc-promoted, iridium catalyzed reductive alkylation of primary amines with aliphatic ketones in aqueous medium

Renato A. da Silva, Lothar W. Bieber*

Departamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, Cidade Universitária, 50670-901 Recife, PE, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 24 August 2009

Revised 23 November 2009

Accepted 24 November 2009

Available online 29 November 2009

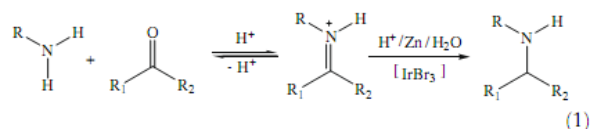
ABSTRACT

The reductive alkylation of primary aromatic and aliphatic amines with aliphatic ketones has been achieved in aqueous acidic medium using commercially available, non-activated zinc dust catalyzed by a very small quantity of iridium bromide. Anilines react well in aqueous formic acid, whereas monoalkylamines require 1,4-dioxane as a co-solvent and sulfuric acid as the proton source. A plausible mechanism via low-valent iridium hydride species is proposed.

© 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

The selective preparation of amines with two or three different substituents is often rather difficult because of the risk of over alkylation, especially in nucleophilic substitution reactions.¹ Direct reductive alkylation via imine or iminium intermediates is the main strategy to avoid this problem and numerous reducing agents have been reported for this transformation. Besides the classical Leuckart–Wallach or Eschweiler–Clarke procedures,² catalytic hydrogenation³ and borane-derived reagents⁴ are most frequently employed. The latter methods often suffer from some restrictions in large-scale preparations due to poor atomic economy because of the loss of some of the active hydride, and from toxicity problems in the case of cyanoborohydrides. Zinc in aqueous acidic medium has also been used occasionally in the past as an inexpensive and environmentally friendly reductant.⁵ A more recent publication describes the reductive alkylation of anilines with aliphatic ketones using activated zinc in acetic acid.^{6a} The same group has reported a similar transformation promoted by magnesium in methanol which was also successful with aliphatic amines.^{6b} However, as both methods need large excess of acid, base, and reactive metals, they do not fulfill the modern requirements of atomic economy and green chemistry.⁷ For the same reason, a related zinc-promoted reduction of preformed imines has also restricted its applicability.⁸

In a recent paper, our group reported a ‘green’ procedure for the selective mono- or dimethylation of amines and amino acids using zinc and aqueous formaldehyde.⁹ Herein, we report the extension of this extremely simple method for the reductive amination of aliphatic ketones (Eq. 1):



Aniline and acetone were chosen for the first explorative experiments using granulated zinc in dilute sulfuric acid, but no alkylation product could be detected at room temperature (Table 1, entry 1). Higher temperature, prolonged reaction time, different acidic additives, or a mixture with organic solvents brought no better results. The decisive influence of transition metal catalysts in several related hydrogenation procedures, especially of Rhodium,¹⁰ Ruthenium,¹¹ and Iridium¹² complexes, prompted a systematic screening for possible catalysts in the zinc-promoted reaction. Indeed, the addition of 2 mg of RhI₃, RuCl₃, Pd(OAc)₂, and PtBr₄ produced trace amounts of *N*-isopropyl aniline (entries 2–5). The best result, a modest 13% yield, was achieved with IrBr₃ (entry 6). Other metal salts (CuI, CuCl₂, NiCl₂, CoCl₂, CdCl₂, and HgCl₂) showed no effect. Once we identified iridium as the most efficient catalyst, the reactivity and nature of the reducing metal were investigated. Replacement of granulated zinc with commercially available, non-activated zinc dust improved the yield to 38% (entry 7). Other metal powders, such as Sn, Mg, Mn, Al, Cr, and In, produced no alkylation product at all. The only exception was iron powder, where the yield was only 10% (entry 8). At this stage, the use of organic solvents was tested again, but only methanol gave a yield comparable to the aqueous reaction; acetonitrile, dimethyl sulfoxide, and 1,4-dioxane gave lower yields (entries 9–12). The concentration of the rather expensive iridium salt was also optimized and it was most gratifying to observe that a decrease from 2 to 0.25 and 0.025 mg of IrBr₃, corresponding to 5.78 × 10^{−5} mmol, not only maintained, but also increased the yields to 45% (entries 13–15). The reason for this improvement may be explained by the partial solubility of higher amounts of catalyst or by blocking of the active

* Corresponding author. Tel.: +55 81 21268441; fax: +55 81 21268442.
E-mail address: bieberlothar@hotmail.com (L.W. Bieber).

Table 1
Optimization of the experimental conditions for reductive alkylation of aniline with acetone^a

Entry	Additive (mmol)	Catalyst (mg)	Metal	Solvent	Time (h)	Yield (%)
1	H ₂ SO ₄ (2)	—	Zn (granules)	H ₂ O	2	—
2	H ₂ SO ₄ (2)	RhI ₃ (2)	Zn (granules)	H ₂ O	2	2
3	H ₂ SO ₄ (2)	RuCl ₃ (2)	Zn (granules)	H ₂ O	2	3
4	H ₂ SO ₄ (2)	Pd(OAc) ₂ (2)	Zn (granules)	H ₂ O	2	1
5	H ₂ SO ₄ (2)	PtBr ₄ (2)	Zn (granules)	H ₂ O	2	1
6	H ₂ SO ₄ (2)	IrBr ₃ (2)	Zn (granules)	H ₂ O	2	13
7	H ₂ SO ₄ (2)	IrBr ₃ (2)	Zn (dust)	H ₂ O	2	38
8	H ₂ SO ₄ (2)	IrBr ₃ (2)	Fe (dust)	H ₂ O	2	10
9	H ₂ SO ₄ (2)	IrBr ₃ (2)	Zn (dust)	MeOH	2	15
10	H ₂ SO ₄ (2)	IrBr ₃ (2)	Zn (dust)	CH ₃ CN	2	—
11	H ₂ SO ₄ (2)	IrBr ₃ (2)	Zn (dust)	DMSO	2	5
12	H ₂ SO ₄ (2)	IrBr ₃ (2)	Zn (dust)	Dioxane	2	16
13	H ₂ SO ₄ (2)	IrBr ₃ (0.25)	Zn (dust)	H ₂ O	2	41
14	H ₂ SO ₄ (2)	IrBr ₃ (0.025)	Zn (dust)	H ₂ O	2	45
15	H ₂ SO ₄ (2)	IrBr ₃ (0.0125)	Zn (dust)	H ₂ O	2	16
16	NaH ₂ PO ₄ (2)	IrBr ₃ (0.025)	Zn (dust)	H ₂ O	4	3
17	HOAc (8)	IrBr ₃ (0.025)	Zn (dust)	H ₂ O	4	55
18	HCOOH (8)	IrBr ₃ (0.025)	Zn (dust)	H ₂ O	4	68
19	HCOOH (8)	IrBr ₃ (0.025) ^c	Zn (dust)	H ₂ O	20	83 (72) ^b

^a General procedure: A mixture of aniline (1 mmol), acetone (3 mmol), additive, catalyst, metal (3 mmol), and the indicated solvent (1 mL) was stirred at 30 °C. After completion of the reaction aqueous ammonia was added and chemical yields were determined by ¹H NMR and GC directly in the CHCl₃- or CCl₄-extract of the free bases in relation to an internal standard.

^b Isolated yield after distillation in a 30 mmol scale.

^c A control experiment in the absence of catalyst gave no product at all.

zinc surface. Although an acidic medium is necessary as a hydrogen source and a catalyst for the iminium ion formation, sulfuric acid appeared to be too strong and cause dissolution of zinc with hydrogen gas evolution. For this reason, less acidic additives were examined. Monobasic sodium phosphate, a very efficient additive in the reductive methylation of amino acids,⁹ was disappointing in the present case (entry 16), but the addition of acetic acid increased the yield to 55% (entry 17). Further progress (68%) was achieved with formic acid and, finally, increasing the reaction time from 4 to 20 h produced a very satisfactory yield of 83% (entries 18

and 19). Under these optimized conditions, several aromatic amines were alkylated with excess acetone in excellent yields (Table 2, entries 1–6). For solubility reasons, the only necessary modification was the use of a twofold quantity of solvent. By changing the carbonyl compound to 2-butanone, results similar to those of acetone were obtained (entries 7–9). When less volatile ketones such as cyclohexanone and cyclopentanone were employed, no excess was necessary to achieve nearly quantitative transformations (entries 10–18), but in some cases a longer reaction time was required. In order to evaluate the diastereoselectivity of our reaction,

Table 2
Reductive alkylation of amines by aliphatic ketones in aqueous acidic medium^a

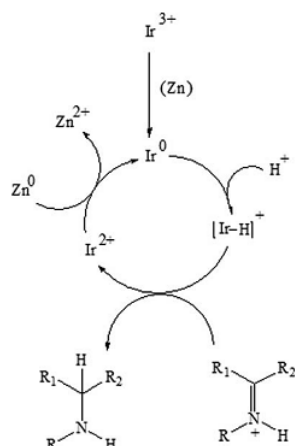
Entry	Amines	Ketones (mmol)	Acid (mmol)	Solvent (mL)	Yield (%)
1	<i>p</i> -CH ₃ -aniline	Acetone (3)	HCO ₂ H (8)	H ₂ O (2)	97
2	<i>p</i> -CH ₃ O-aniline	Acetone (3)	HCO ₂ H (8)	H ₂ O (2)	99 (92) ^c
3	<i>p</i> -Cl-aniline	Acetone (3)	HCO ₂ H (8)	H ₂ O (2)	74
4	<i>p</i> -F-aniline	Acetone (3)	HCO ₂ H (8)	H ₂ O (2)	80
5	α -Naphthylamine	Acetone (3)	HCO ₂ H (8)	H ₂ O (2)	90
6	β -Naphthylamine	Acetone (3)	HCO ₂ H (8)	H ₂ O (2)	99
7	Aniline	Butanone (2)	HCO ₂ H (8)	H ₂ O (2)	100
8 ^b	α -Naphthylamine	Butanone (2)	HCO ₂ H (8)	H ₂ O (2)	98 (92) ^c
9 ^b	β -Naphthylamine	Butanone (2)	HCO ₂ H (8)	H ₂ O (2)	86
10	Aniline	Cyclohexanone (1)	HCO ₂ H (8)	H ₂ O (2)	90
11	<i>p</i> -CH ₃ O-aniline	Cyclohexanone (1)	HCO ₂ H (8)	H ₂ O (2)	100
12	<i>p</i> -Cl-aniline	Cyclohexanone (1)	HCO ₂ H (8)	H ₂ O (2)	80
13	<i>p</i> -F-aniline	Cyclohexanone (1)	HCO ₂ H (8)	H ₂ O (2)	100
14	α -Naphthylamine	Cyclohexanone (1)	HCO ₂ H (8)	H ₂ O (2)	87 (82) ^c
15	β -Naphthylamine	Cyclohexanone (1)	HCO ₂ H (8)	H ₂ O (2)	69 (63) ^c
16	Aniline	Cyclopentanone (1)	HCO ₂ H (8)	H ₂ O (2)	85
17 ^b	α -Naphthylamine	Cyclopentanone (1)	HCO ₂ H (8)	H ₂ O (2)	90 (86) ^c
18 ^b	β -Naphthylamine	Cyclopentanone (1)	HCO ₂ H (8)	H ₂ O (2)	75 (70) ^c
19	Aniline	2-Methylcyclohexanone (1)	HCO ₂ H (8)	H ₂ O (2)	75 (85:15) ^d
20	Aniline	3-Methylcyclohexanone (1)	HCO ₂ H (8)	H ₂ O (2)	80 (35:65) ^d
21 ^b	Benzylamine	Acetone (3)	H ₂ SO ₄ (1.4)	Dioxane/H ₂ O (1/0.25)	88
22 ^b	Benzylamine	Butanone (2)	H ₂ SO ₄ (1.4)	Dioxane/H ₂ O (1/0.25)	99
23 ^b	Benzylamine	Cyclopentanone (1)	H ₂ SO ₄ (1.4)	Dioxane/H ₂ O (1/0.25)	70
24 ^b	CH ₃ NH ₂ ·HCl (5)	Cyclopentanone (1)	—	Dioxane/H ₂ O (1/0.025)	78
25 ^b	CH ₃ NH ₂ ·HCl (5)	Cyclohexanone (1)	—	Dioxane/H ₂ O (1/0.025)	85 (84) ^c

^a Amine (1 mmol), ketone, IrBr₃ (0.025 mg), zinc (3 mmol), 20 h.

^b Reaction time: 72 h.

^c Isolated as picrate.

^d *syn/anti* ratio.



Scheme 1. Possible mechanism of reductive alkylation catalyzed by Ir.

2- and 3-methylcyclohexanone were allowed to react with aniline. In the first case, an interesting *syn/anti* ratio of 85:15 was observed (entry 19), a result comparable to those obtained earlier with sterically hindered borane reagents.¹³ For 3-methylcyclohexanone, a weak anti-selectivity was observed, also in good agreement with the results reported for borohydride reduction (entry 20).¹⁴

Initial attempts to extend the procedure to aliphatic primary amines failed in aqueous solution. However, a systematic search for alternative conditions led to 1,4-dioxane/water 4:1 as the best solvent, 1.4 mmol of sulfuric acid as additive, and the same low catalyst concentration as before. Under these modified reaction conditions benzylamine and methylamine hydrochloride could be alkylated with acyclic and cyclic ketones in preparative yields (entries 21–25).

Two mechanisms can be proposed in the present reaction: reduction by an iridium hydride intermediate and catalytic hydrogenation on the surface of metallic iridium. The latter possibility was excluded by a control experiment in a hydrogen atmosphere under the conditions shown in entry 19 (Table 1), but in the absence of metallic zinc, no trace of reductive amination was detected. Consequently, a low-valent iridium hydride species produced by Zn-reduction in acidic medium can be envisaged (Scheme 1). After the transfer of the hydride to iminium ion, Ir²⁺ is recycled to Ir⁰ by Zn-reduction and generates a new iridium hy-

dride species to continue the reaction. This cyclic catalytic process is analogous to the related reductive amination of aldehydes catalyzed by Ir-complexes in aqueous acid¹⁵ and organic medium¹⁶ where triethyl silane was used as the hydride donor. Also, a recently described reductive amination by Ir-catalyzed hydrogenation in organic solvents or ionic liquids at high temperature may proceed by a similar mechanism.¹⁷

In comparison with the last three procedures, the reductive amination described in the present work is characterized by an extremely simple and safe experimental procedure with no side products. The method employs aqueous solvent, open atmosphere, room temperature, inexpensive reagents, and simple Ir-salts as catalysts in a very low concentration (5×10^{-5} mmol). All these features fulfill the basic principles of green chemistry.

Acknowledgments

This work was supported by fellowships and grants from CAPES and CNPq (Brasília). We thank Mr. R. M. Srivastava for revision of the manuscript.

References and notes

- (a) Ricci, A. *Modern Amination Methods*; Wiley-VCH: New York, 2000; (b) Salvatore, R. N.; Yoon, C. H.; Jung, K. W. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7785–7811.
- Moore, M. L. *Org. React.* **1949**, *5*, 301–303.
- Emerson, W. S. *Org. React.* **1948**, *4*, 174–255.
- Baxter, E. W.; Reitz, A. B. *Org. React.* **2002**, *59*, 1–714.
- (a) Wagner, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*(2), 724–731; (b) Emerson, W. S.; Dorf, F. B.; Deutschman, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 2159–2160.
- (a) Micovic, I. V.; Ivanovic, M. D.; Platak, D. M. *Synthesis* **1991**, *11*, 1043–1045; (b) Micovic, I. V.; Ivanovic, M. D.; Roglic, G. R.; Kiricovc, V. D.; Popovic, J. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 265–269.
- Anastas, P. T.; Warner, J. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: Oxford, 1998.
- Tsukinoki, T.; Yoshiharu, M.; Nagashima, S.; Kawaji Hashimoto, I.; Tashiro, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8873–8876.
- Silva, R. A.; Esteve, I. H. S.; Bieber, L. W. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7680–7682.
- (a) Tararov, V. I.; Kadyrov, R.; Riermeier, T. H.; Dingerdissen, U.; Boner, A. *Org. Prep. Proced. Int.* **2004**, *36*(2), 99–120; (b) Tararov, V. I.; Kadyrov, R.; Riermeier, T. H.; Boner, A. *Chem. Commun.* **2000**, 1867–1868.
- Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916–4917.
- (a) Chan, Y. N. C.; Osborn, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9400–9401; (b) Herrera, V.; Muñoz, B.; Landaeta, V.; Canudas, N. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, *174*, 141–149; (c) Chi, Y.; Zhou, Y.-G.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4120–4122.
- Hutchins, R. O.; Su, W.-Y.; Sivakumar, R.; Cistone, F.; Stercho, Y. P. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3412–3422.
- Ranu, B.; Sarkar, A.; Majee, A. J. *Org. Chem.* **1997**, *62*, 1841–1842.
- Lai, R.-Y.; Lee, C.; Liu, S. T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1213–1217.
- Mizuta, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2195–2199.
- Imao, D.; Fujihara, S.; Yamamoto, T.; Ohtsuo, T.; Ito, Y. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6988–6992.

SYNLETT Spotlight

This feature focuses on a reagent chosen by a postgraduate, highlighting the uses and preparation of the reagent in current research

Aqueous Formaldehyde

Compiled by Renato Augusto da Silva

Renato Augusto da Silva was born in Recife, Pernambuco, Brazil, in 1980. He graduated in chemistry (2005) and received his M.Sc. degree in chemistry (2007) from the Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Currently, he is working towards his Ph.D. degree in chemistry under the supervision of Dr. Lothar W. Bieber on the synthesis of N-alkylated amines using new methodologies in aqueous medium.

Departamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, 50.740-540 Recife, PE, Brazil
E-mail: renatoagtsilva@gmail.com



Introduction

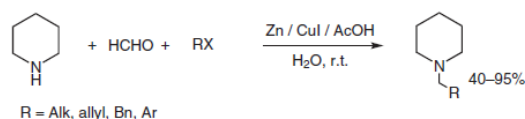
Between the different sources of formaldehyde as a C_1 synthon in organic synthesis, the use of a commercial aqueous solution is the most convenient. It avoids the tedious and harmful procedures to generate the formaldehyde monomer from formaldehyde oligomers such as paraformaldehyde and trioxane. Besides being an inexpensive and commercially available reagent, aqueous formaldehyde is a good electrophile and has been used in various organic transformations, such as N-methylation

and α -methylation of carbonyl compounds, aminomethylation, hydroxymethylation, Prins reaction and Wittig-type methylenation. A recently published Spotlight on formaldehyde¹ has mentioned only one case of use of the aqueous solution, the synthesis of propargylamines.² In this review a more complete extension of the use of aqueous formaldehyde is presented. The usual process for producing formaldehyde is by oxidative dehydrogenation of methanol using iron metal or its mixtures with molybdenum.³

Abstracts

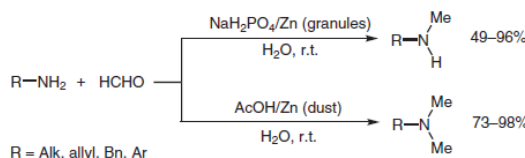
(A) Aminomethylation of Organic Halides:

Estevam et al. developed a one-pot, three-component reaction of secondary amines, aqueous formaldehyde and organic halides promoted by zinc in aqueous medium to obtain tertiary amines. The Mannich reaction Barbier-type alkylation and allylation of iminium ions generated in situ is conducted in the presence of copper(I) iodide in high yield.⁴



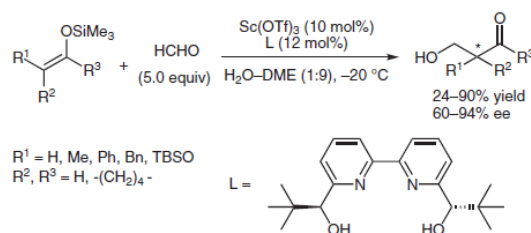
(B) Reductive Methylation of Amines:

Selective mono- or dimethylation of primary amines and amino acids with aqueous formaldehyde is promoted by non-activated zinc in aqueous medium. Secondary amines are also easily methylated by this methodology. The method is based on the reduction of iminium ions and high to quantitative yields are obtained under mild conditions.⁵



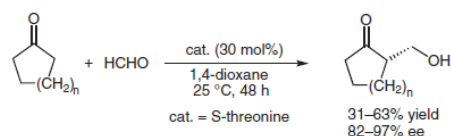
(C) Asymmetric Hydroxymethylation:

Ishikawa et al. reported the hydroxymethylation of silylenol ethers with aqueous formaldehyde to obtain α -hydroxymethylated ketones with high enantioselectivity using a novel chiral scandium complex. The α -hydroxymethylation was conducted in H_2O -DME (1:9) and the products were obtained in moderate to excellent yields.⁶



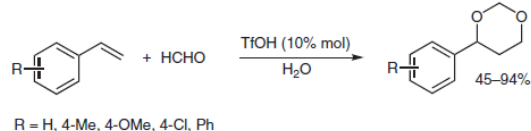
(D) *α*-Hydroxymethylation of Cycloalkanones:

Mase et al. recently reported the synthesis of the (*S*)-*α*-hydroxymethylcycloalkanones using aqueous formaldehyde in the presence of L-threonine. These compounds, obtained in moderate to good yields, are important intermediates in the synthesis of chiral lactones.⁷



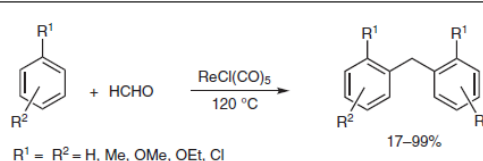
(E) Synthesis of 1,3-Dioxanes:

The class of 1,3-dioxane compounds has received much attention because of their useful pharmacological properties. Direct use of aqueous formaldehyde in the Prins cyclization is highly desirable from the viewpoint of both economy and safety. 1,3-Dioxane derivatives were prepared from styrenes in moderate to high yields using trifluoromethanesulfonic acid as catalyst.⁸

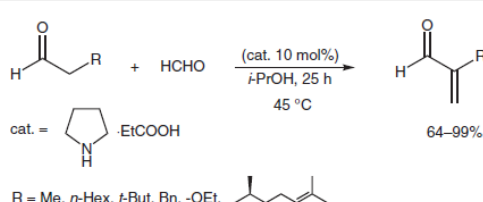


(F) Synthesis of Diarylmethanes:

Hua et al. demonstrated that ReCl(CO)₅ catalyzes the condensation of aromatic compounds with aqueous formaldehyde to afford diaryl-methane derivatives. This dehydration-type reaction was conducted in solvent-free conditions to give products in good yields.⁹

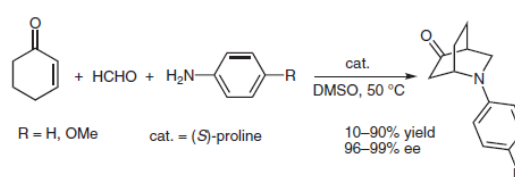
(G) *α*-Methylenation of Aldehydes:

Erkkila et al. described a rapid and convenient method for the methylenation of aldehydes to 2-substituted acroleins using aqueous formaldehyde and pyridine/propanoic acid as catalyst. In this Mannich-type reaction the products were obtained in good to excellent yields.¹⁰



(H) Aza-Diels–Alder Reaction:

Córdova and co-workers reported a one-pot three-component direct catalytic enantioselective aza-Diels–Alder reaction. (*S*)-Proline catalyzed the reaction between *α*,*β*-unsaturated cyclic ketones, aqueous formaldehyde, and aryl amines. Azabicyclic ketones were prepared in moderate to high yield and very good enantioselectivity.¹¹



References

- Avó, J. *Synlett* **2011**, 285.
- Bieber, L. W.; da Silva, M. F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8281.
- Reuss, G.; Disteldorf, W.; Gamer, A. O.; Hilt, A. *Formaldehyde*, In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Gerhartz, W.; Yamamoto, Y. S.; Campell, T., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.
- (a) Estevam, I. H. S.; Bieber, L. W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 667. (b) Estevam, I. H. S.; da Silva, M. F.; Bieber, L. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7601.
- Silva, R. A.; Bieber, L. W. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7680.
- Ishikawa, S.; Hamada, T.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12236.
- Mase, N.; Inoue, A.; Nishio, M.; Takabe, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 3955.
- Du, Y.; Tian, F. *Catal. Commun.* **2007**, 8, 2012.
- Hua, R.-M.; He, J.-Y.; Sun, H.-B. *Chin. J. Chem.* **2007**, 25, 132.
- Erkkila, A.; Pihko, P. M. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2538.
- Sundén, H.; Ibrahim, I.; Eriksson, L.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4877.

Resumos Publicados em Congressos

Reductive Methylation of Primary and Secondary Amines and Amino Acids by Aqueous Formaldehyde and Zinc

Renato A. da Silva^a, Idália H. S. Estevam^b and Lothar W. Bieber^{a,*}

^aDepartamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco.

^bDepartamento de Ciências Exatas e da Terra, Universidade do Estado da Bahia.

*Corresponding author. Tel.: +55 81 21268441; fax: +55 81 21268442; e-mail: bieberlothar@hotmail.com

Keywords: N-methylation, reductive amination and formaldehyde.

INTRODUCTION

A new synthetic method of reductive methylation¹⁻³ promoted by zinc in aqueous medium was studied in this work. The method is based on the reduction of imines or iminium ions generated in situ from the condensation of amines with formaldehyde.

RESULTS AND DISCUSSION

Our experiments showed that the method is simple, safe, of low toxicity and reproducible. It can be applied at ambient temperature without the necessity of using an inert atmosphere. The method showed to be selective for mono- and dimethylation of primary amines with formaldehyde, in water, by means of the control of pH, the reaction time and granulation of the metal.

Scheme 1. Reductive Methylation Pathway via Iminium Ion.



Amines	Additive (Mono)	Additive (Di)
Primary	NaH ₂ PO ₄	AcOH
Secondary	AcOH	-
Amino acids	NaH ₂ PO ₄	NaH ₂ PO ₄
Time	15 min-2 h	2 h-20h
Yield (%)	75-99	58-98

As showed in **Scheme 1**, for primary amines NaH₂PO₄ is the essential additive for monomethylation, while AcOH is preferred for dimethylation. Granules zinc provided better results for secondary amines. Mono- and dimethylated amino acids were obtained selectively with zinc in dust and NaH₂PO₄ only varying the reaction time.

CONCLUSION

In summary, the described procedure allows the selective preparation of mono- or dimethylated amines and amino acids. It is characterized by high yield, selectivity and atom economy and uses simple, non-toxic and inexpensive reagents in water, a solvent which exhibits unique advantages in respect to cost, safety, experimental simplicity and, last but not least, environmental impact.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by fellowships and grants from CNPq (Brasília).

1. Moore, M. L. *Organic Reactions* **1949**, 5, 301-303.
2. Emerson, W. S. *Organic Reactions* **1948**, 4, 174-255.
3. Baxter, E. W.; Reitz, A. B. *Organic Reactions* **2002**, 59, 4-54.

Alquilação Redutiva de Aminas Secundárias com Aldeídos alifáticos Promovida por Zinco

Renato A. da Silva¹ (PG), Lothar W. Bieber^{1*} (PQ)

¹Departamento de Química Fundamental, CCEN-UFPE, Cidade Universitária
50740-540, Recife, PE, Brasil

*bieberlothar@hotmail.com

Palavras Chave: aminação, aldeídos, imínio.

Introdução

Alquilação redutiva direta (ARD) é um tema de notável importância em química orgânica. As reações se processam em uma única etapa sem o isolamento prévio dos intermediários. Traz muitas vantagens em comparação aos métodos que utilizam haletos orgânicos, pois há uma diminuição no número de rejeitos. Boroidretos,¹ a reação de Leuckart-Wallach² e hidrogenação catalítica³ são os métodos mais utilizados em ARD. Estes métodos são eficientes na produção de aminas alquiladas, mas trazem algumas limitações do ponto de vista industrial e ecológico. Em primeiro lugar, na maioria dos casos a reação é realizada com exclusão de água. NaBH₃CN é tóxico e nem todos os hidretos são aproveitados na reação. Em hidrogenação se requer pressões bem controláveis e equipamentos caros. Recentemente, nós relatamos um método de metilação de aminas com formaldeído que serviu de motivação para utilização de aldeídos superiores como agentes alquilantes.⁴

Resultados e Discussão

Inicialmente, a reação de morfolina com isobutiraldeído foi sistematicamente estudada. Ensaios foram realizados e combinados com as seguintes variáveis: solventes - CH₃CN, DMSO, MeOH, 1,4-dioxano e H₂O; aditivos - NaH₂PO₄, AcOH, H₂SO₄ e HCOOH. Após vários ensaios chegou-se ao rendimento de 80% por meio de 1,4-dioxano, AcOH e Zn (linha 1). O mesmo método foi aplicado a 3-fenil-propanal (linha 2). Outras aminas secundárias foram alquiladas com isobutiraldeído e fenil-propanal (linhas 3 e 4).

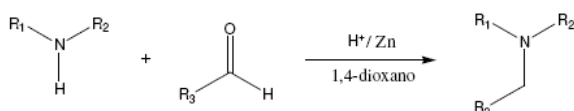


Figura 1. Alquilação redutiva de aminas secundárias por aldeídos

Tabela 1. Alquilação redutiva de aminas mediada por zinco.

	Aminas	aldeídos	Rendimento
1	morfolina	isobutiraldeído	80 %
2	morfolina	3-fenil-propanal	92 %
3	dietilamina	isobutiraldeído	85 %
4	Cloridrato de dimetilamina	3-fenil-propanal	100 %

*Procedimento geral: 1mmol de amina, 2 mmol de aldeído, 2 mmol de AcOH e 2 mmol de zinco (pó) foram adicionados a 1 mL de 1,4-dioxano e submetidos a agitação em um tubo de ensaio com tampa. Após 20 h a reação foi interrompida por adição de 10 mL de solução NH₄OH 10% (v/v) e extraída com 1 mL de CHCl₃ contendo padrão interno, anisol ou cicloexano.

Conclusões

Nossos experimentos mostraram que o método é simples e tem potencial para síntese de aminas terciárias. É aplicado na temperatura ambiente sem a necessidade de uma atmosfera inerte. Aminas secundárias podem ser alquiladas com aldeídos, por meio de zinco e em meio ácido. Em comparação com os reagentes comuns para promover a ARD zinco é um metal barato de baixa toxicidade e reage bem em 1,4-dioxano. Portanto, aminas podem ser alquiladas na temperatura ambiente e em condições suaves.

Agradecimentos

Capes e CNPq por bolsa (PQ) e auxílio financeiro.

¹ Baxter, E. W. e Reitz, A. B. *Org. React.* **2002**, 59, 1-714.

² Moore, M. L. *Org. React.* **1949**, 5, 301-303.

³ Emerson, W. S. *Org. React.* **1948**, 4, 174-255.

⁴ Silva, R. A.; Estevam, I. H. S.; Bieber, L. W. *Tetrahedron Letters* **2007**, 48, 7680-7682.

Síntese Ultrassônica e Caracterização de Polianilinas N-alquiladas

Robson Américo de Barros¹(PG), Renato Augusto da Silva¹(PG), Walter Mendes de Azevedo^{1*}(PQ), Carlos André de Souza¹(PG), Lothar Wilhelm Bieber¹(PQ).

¹Departamento de Química Fundamental, CCEN-UFPE, Cidade Universitária
50740-540, Recife, PE, Brasil

*e-mail: wma@ufpe.br

Palavras Chave: Ultrassom, polímeros condutores, polianilinas.

Introdução

Polímeros intrinsecamente condutores (PICs) têm atraído bastante atenção nas últimas décadas devido ao seu elevado potencial em aplicações tecnológicas. A polianilina (PANI) um dos membros desta nova classe de materiais tem se destacado frente aos demais PICs em razão de sua estabilidade química em condições ambientais, processabilidade, baixo custo, facilidade de polimerização e dopagem. Entretanto problemas associados a sua baixa processabilidade limitam sua aplicação em larga escala. Assim, para solucionar este problema algumas rotas alternativas de síntese têm sido propostas, tais como: preparação de blends poliméricas com polímeros processáveis, modificação do monômero de partida e emprego de ácidos dopantes de cadeia longa. Dentre as rotas alternativas, porém, pouca ou quase nenhuma atenção tem sido dedicado à utilização de métodos alternativos não convencionais de síntese como radiação ionizante e ondas ultra sônicas [1]. Neste trabalho apresentamos uma extensão do método com ultrassom, utilizado na síntese da PANI a partir do monômero de anilina [1], aplicado para obtenção da PANI a partir de anilinas N-alquiladas numa síntese que emprega NaCl como precursor de oxidantes gerados *in situ* durante o processo de sonólise.

Resultados e Discussão

Com exceção da anilina, que foi obtida comercialmente, as anilinas N-alquiladas foram sintetizadas por meio de aminação reductiva [2]. As soluções monoméricas foram preparadas dissolvendo-se os monômeros puros em solução aquosa de HNO₃, e, em seguida, dissolvendo-se NaCl (até a saturação) em cada uma dessas soluções. As misturas foram então prontamente transferidas para um reator de vidro onde foram polimerizadas após 2 horas empregando ondas ultra sônicas de 475 kHz e potência de excitação de 50 W cm⁻². As polianilinas obtidas foram caracterizadas através de espectroscopia na região do UV-visível e do infravermelho (IV), voltametria

cíclica, análise elementar e Microscopia Eletrônica de Varredura.

A Figura 1 mostra o espectro na região IV para as polianilinas obtidas. As duas bandas largas que aparecem acima de 3000 cm⁻¹, no espectro da Figura 1a e 1b, estão associadas aos grupos alquílicos ligados ao nitrogênio da PANI obtida do N-isopropil-anilina e N-metil-anilina. Estas bandas não aparecem no espectro da PANI obtida a partir de anilinas não substituídas, Figura 1c. A introdução dos grupos alquílicos tem como vantagem principal o aumento da solubilidade do polímero em solventes orgânicos, o que, em contrapartida, pode contribuir para um aumento de processabilidade do mesmo.

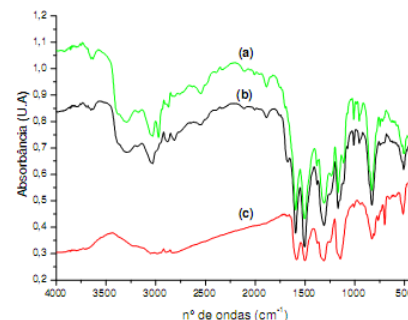


Figura 1. Espectros de Infravermelho de PANI: a) PANI-isopropil; b) PANI-metil e c) PANI

Conclusões

Neste trabalho iremos apresentar uma extensão do método de síntese ultrassônico para a polimerização de anilinas N-alquiladas. Um fato interessante que podemos mencionar a priori é que a N-isopropil anilina não sofre polimerização química quando é empregado um oxidante convencional como o (NH₄)₂S₂O₈ (persulfato de amônio), entretanto este polimeriza com o uso de ondas ultrasônicas.

Agradecimentos

Agradecemos ao professor Marcelo Navarro por ter cedido o seu laboratório de eletrossíntese orgânica para realização dos experimentos de voltametria cíclica, e à Francisco Luiz Correa Rangel do Centro

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)
de Tecnologias Estratégicas do Nordeste (CETENE)
pelas análises morfológicas por MEV. Por fim, a
Capes e ao CNPq por bolsa e auxílio financeiro.

¹ de Azevedo, W. M; de Barros, R. A, *J. Mater. Sci.* **2008**, 43, 1400-1405.

² Silva, R. A; Estevam, I. H. S; Bieber, L. W, *Tetrahedron Letters* **2007**, 48, 7680-7682.

Aproveitamento Acadêmico

