



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Departamento de Química Fundamental
Programa de Pós-Graduação em Química

Dissertação de Mestrado

Aminação Redutiva de Aldeídos e Cetonas Promovida por Zinco em Meio Aquoso

Renato Augusto da Silva

Recife-PE Brasil

Junho / 2007



**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 Promovida por Zinco em Meio Aquoso

Renato Augusto da Silva*

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

Orientador: Prof. Dr. Lothar Wilhelm Bieber

***Bolsista CNPq**

Recife-PE Brasil

Junho / 2007

Silva, Renato Augusto da

Aminação redutiva de aldeídos e cetonas promovida por zinco em meio aquoso / Renato Augusto da Silva. - Recife : O autor, 2007.

xv, 107 folhas : il., fig., tab.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco. CCEN. Química Fundamental, 2007.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Química orgânica. 2. Aminação. 3. Alquilação redutiva. 4. Aminas. 5. Compostos carbonílicos. I. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Dissertação 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 Mestre em Química.

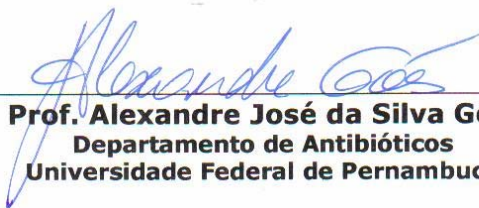
Aprovada:



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



Profa. Simone Maria da Cruz Gonçalves
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco



Prof. Alexandre José da Silva Góes
Departamento de Antibióticos
Universidade Federal de Pernambuco

*"Aminação Redutiva de Aldeídos e Cetonas Promovida
por Zinco em Meio Aquoso"*

por

RENATO AUGUSTO DA SILVA

Departamento de Química Fundamental
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Universidade Federal de Pernambuco
Recife-PE-Brasil
20 de Junho de 2007

AGRADECIMENTOS

Em especial ao Soberano de todo o universo, Deus Jeová, por minhas conquistas e pelo dom da vida. Seria impossível relatar o quanto sou grato por ter um confidente que se preocupa sinceramente com suas criaturas;

A minha esposa Iêdja, por me apoiar nos momentos mais difíceis, com apoio moral e sentimental;

Aos meus pais Manoel e Cristina, por todo amor que me deram;

Aos meus irmãos Silvio, Giselle e Charlene pelo incentivo acadêmico;

Aos meus sogros Fred e Iêda pela amizade e carinho constantes.

Ao Prof. Dr. Lothar W. Bieber, pelo privilégio de conviver cotidianamente nestes últimos quatro anos e pela determinação e esforço em proporcionar o melhor de si em relação à formação e aprimoramento de seus alunos. Aqui vai o meu profundo agradecimento e admiração por sua competência, disponibilidade, amizade e liberdade no desenvolver do projeto e principalmente pela orientação e paciência, muita paciência, como também por acreditar na minha capacidade de levá-lo adiante.

A Prof. Dr. Ivani Malvestiti, por me “adotar” carinhosamente nos momentos de ausência de meu Orientador, por motivos justificáveis, como férias e viagens a congressos.

Aos Prof. Dr. Mohan Srivastava e Paulo Menezes, pela preocupação e prestatividade comigo;

Aos companheiros de laboratório Ayron, Nelho, Carlos André, Jéfferson, Hércules, Fernanda e Margarete com quem compartilho o espaço, trabalho e o sucesso;

Aos amigos da Pós-Graduação, Gerson Paiva, Gilson, Andresa, Michele, Márcio, Adriana, Ricardo (Ninja) e Robson pela amizade diária;

Aos companheiros da central analítica, Ricardo e Eliete pela assistência e amizade;

Aos funcionários Eliaquim, Maurílio e Patrícia pela prestatividade e amizade;

A coordenação de Pós-Graduação, Rosa S. Maior e outros pela paciência e dedicação;

Ao CNPq, pelo fornecimento de minha bolsa de mestrado;

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

“Que diremos, então, quanto a estas coisas? Se Deus é por nós, quem será contra nós?” — ROMANOS 8:31.

RESUMO

Neste trabalho foi estudado um novo método sintético de aminação redutiva de aldeídos e cetonas promovida por metais em meio aquoso. O método se baseia na redução de iminas ou íons imínio gerados *in situ* a partir da condensação de aminas com compostos carbonílicos. Metais podem ser utilizados para fins de redução, em nossos estudos Zn foi o metal que levou a melhores resultados em comparação com Fe, Cr, Mg, Sn, Mn, Al, e In.

Nossos ensaios mostraram que o método é simples, seguro, de baixa toxicidade e reprodutível e pode ser aplicado na temperatura ambiente sem a necessidade de utilização de uma atmosfera inerte. O método mostrou-se seletivo para mono- e dimetilação de aminas primárias com formaldeído, agente alquilante, por meio do controle do pH, do tempo reacional e da granulação do metal quando os ensaios eram realizados em água. O uso de tampões de fosfato levou os reagentes n-propilamina, n-butilamina, 1-amino-adamantano e aminoácidos a produtos monometilados, enquanto ácido acético aquoso forneceu produtos dimetilados. Para aminas aromáticas 1,4-dioxano melhorou a interação dos substratos orgânicos no meio reacional, mas somente dimetilação era observada com rendimentos quantitativos. Estudos exploratórios mostraram que aaminação com outros aldeídos também pode ser conseguida em 1,4-dioxano. A anilina pode ser mono-alkilada com cetonas como acetona, ciclohexanona e butanona em bons rendimentos na presença de IrBr₃ em água sem nenhum solvente adicional. Estes resultados mostram que a metodologia tem potencial para a aaminação redutiva de compostos carbonílicos, em geral, usando solvente aquoso.

Palavras-chave: 1. Química Orgânica. 2. Aaminação. 3. Alquilação Redutiva. 4. Aminas. 5. Compostos Carbonílicos.

ABSTRACT

A new synthetic method of reductive amination of aldehydes and ketones promoted by metals 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 carbonyl compounds. Different metals can be used for reduction finality; in our studies Zn produced better results than Fe, Cr, Mg, Sn, Mn, Al, and In.

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. The use of phosphate buffer transformed n-propylamine, n-butylamine, 1-amino-adamantane and amino acids in monomethylated products, while aqueous acetic acid yielded dimethylated products. For aromatic amines 1,4-dioxane improved the interaction of organic substrates in the reaction medium, but only dimethylation was observed. Explorative studies showed that amination with other aldehydes also can be obtained in 1,4-dioxane. Aniline can be mono-alkylated with ketones such as acetone, cyclohexanone and 2-butanone in good yields in water without additional solvent using iridium bromide as catalyst. These results show that the methodology has a general potential for the reductive amination of carbonyl compounds using aqueous solvent.

Keywords: 1. Organic Chemistry. 2. Amination. 3. Reductive Alquilation. 4. Amines. 5. Carbonyl Compounds.

SUMÁRIO

LISTA DE ESQUEMAS	xi
LISTA DE FIGURAS	xiii
LISTA DE TABELAS	xiv
LISTA DE ABREVIACÕES E FÓRMULAS	xv
1. INTRODUÇÃO	16
1.1 Importância das aminas.....	18
1.1.2 Os fármacos sintéticos.....	22
1.1.3 As tecnologias modernas.....	24
1.2 Aminação.....	26
1.2.1 Aminação do tipo S _N 2.....	27
1.2.2 Aminação redutiva.....	31
1.2.2.1 Aminação redutiva com amônia.....	31
1.2.2.2 Aminação redutiva de aminas primárias.....	33
1.2.2.3 Aminação redutiva de aminas secundárias.....	33
1.2.2.3 Reação de Mannich.....	33
1.2.2.4 Reação de Leuckart-Wallach.....	36
1.2.2.5 Reação de Eschweiler-Clarke.....	39
1.2.2.6 Hidrogenação catalítica.....	41
1.2.2.7 Agentes redutores baseados no boro.....	44
1.2.2.7.1 Aminação redutiva com boroidreto de sódio.....	45
1.2.2.7.2 Cianoboidreto de sódio.....	47
1.2.2.7.3 Triacetoxiboroidreto.....	50
1.2.2.7.4 Outras boranas.....	52
1.2.2.8 Uso de metais para redução.....	53
1.2.2.9 Metilação redutiva.....	57
1.2.2.10 Motivação.....	57
2. OBJETIVOS	59
2.1 Objetivo geral.....	59
2.2 Objetivos específicos.....	59
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	60
3.1 Metilação redutiva de aminas secundárias.....	60
3.2 Mecanismo proposto.....	62
3.3 N-metilação de aminas primárias.....	66
3.4 N-metilação de aminoácidos.....	75
3.5 Aminação redutiva com outros aldeídos.....	78

3.6 Aminação redutiva por cetonas.....	81
3.6.1 Efeito do catalizador.....	83
3.6.2 Aminação redutiva por cetonas catalisadas por IrBr ₃	84
3.7 As vantagens da alquilação em água.....	89
4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	90
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	93
5.1 Reagentes e solventes.....	93
5.2 Equipamentos e materiais adicionais.....	93
5.3 Padrões internos para estimativa quantitativa.....	94
5.4 Procedimento geral.....	94
5.5 Procedimentos específicos.....	94
5.6 Dados experimentais de RMN de ¹ H dos produtos.....	96
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	99
7. ANEXOS.....	106

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Método geral para formação de ligações carbono-nitrogênio.

Esquema 2. “Umpolung” metodologia direta de formação de ligação C-N.

Esquema 3. Alquilação de Hofmann.

Esquema 4. Síntese de aminas secundárias pelo método de Hinsberg.

Esquema 5. Síntese de Gabriel.

Esquema 6. Síntese de *N*-metil-aminoácidos via diazotação.

Esquema 7. Aminação redutiva com reações consecutivas.

Esquema 8. Reação de Mannich.

Esquema 9. β -amino carbonílicos, intermediários na síntese de α,β -insaturados, heterocíclicos e γ -aminoálcoois.

Esquema 10. Reação de Leuckart.

Esquema 11. Reação de Leuckart-Wallach.

Esquema 12. Aminação tipo Leuckart-Wallach catalisada por Cp^*Rh (III).

Esquema 13. Reação de Eschweiler-Clarke.

Esquema 14. Síntese da *N*-metil-morfolina.

Esquema 15. Síntese de *N*-metil-aminas por microondas.

Esquema 16. Uma rota para síntese de buflavina.

Esquema 17. Hidrogenação de iminas com catalisadores heterogêneos.

Esquema 18. Ciclo de hidrogenação catalítica de iminas com complexo de ródio proposto por Becalski.

Esquema 19. Hidrogenação catalítica com complexos de irídio em líquido iônico.

Esquema 20. Aminação redutiva por transferência de hidreto.

Esquema 21. Aminação com isopropóxido de titânio(IV) e NaBH_4 .

Esquema 22. Alquilação redutiva da uréia com NaBH_4 .

Esquema 23. Aaminação redutiva de isobutiraldeído com cianoboroidreto de sódio.

Esquema 24. Aaminação redutiva de acetofenana com cianoboroidreto de sódio.

Esquema 25. Aaminação redutiva com TiCl_4 versus condições de Borch.

Esquema 26. Aaminação redutiva com TiCl_4 versus condições de Borch.

Esquema 27. Síntese da *N*-etil-indolina com NaBH_4 .

Esquema 28. Aaminação redutiva com triacetoxiboroidreto de sódio.

Esquema 29. Redução de iminas por Na em éter.

Esquema 30. Alquilação redutiva de 2,4,6-tribromoanilina com formaldeído e zinco.

Esquema 31. Aaminação redutiva promovida por zinco em ácido acético.

Esquema 32. Aaminação redutiva promovida por zinco em meio básico.

Esquema 33. Aminometilação e reações laterais.

Esquema 34. Metilação redutiva da morfolina por formaldeído e zinco.

Esquema 35. Redução de íon imínio por transferência de elétron.

Esquema 36. Metilação redutiva da anilina.

Esquema 37. Síntese da *N*-isopropil-anilina.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Coniina, produto majoritário da cicuta.

Figura 2. Alcalóides opioides.

Figura 3. Quinina e alguns antimaláricos sintéticos.

Figura 4. Barbitál, epinefrina, cocaína e alguns anestésicos locais.

Figura 5. Alguns fármacos neuroativos, antibióticos e anti-inflamatórios que marcaram o desenvolvimento de fármacos no período de 1901-1980.

Figura 6. β -amino carbonílicos com atividades biológicas.

Figura 7. Atividade catalítica de complexos de metais de transição com diferentes ligantes.

Figura 8. Espectro RMN de ^1H (90 Mz) da morfina, obtido do **ensaio 4**.

Figura 9. Espectro de RMN ^1H (300 Mz) da *N,N*-dimetil-anilina, obtido do **ensaio 47**.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Investigação da *N*-metilação da morfolina.

Tabela 2. Investigação da *N*-metilação de aminas secundárias.

Tabela 3. Investigação da metilação redutiva da anilina com formaldeído.

Tabela 4. Investigação da metilação da anilina em diferentes proporções estequiométricas e solventes.

Tabela 5. Metilação redutiva de anilinas.

Tabela 6. Investigação da metilação redutiva de aminas primárias

Tabela 7. *N*-metilação de alanina.

Tabela 8. Metilação redutiva de aminoácidos.

Tabela 9. Reação da morfolina com diferentes aldeídos.

Tabela 10. Aaminação com diferentes aldeídos.

Tabela 11. Reação da anilina com acetona em diferentes solventes.

Tabela 12. Reação da anilina com acetona em diferentes catalisadores.

Tabela 13. Reação da anilina com acetona em diferentes metais.

Tabela 14. Reação da anilina com acetona em diferentes metais.

Tabela 15. Reação da anilina com acetona em diferentes solventes.

Tabela 16. Reação da anilina com acetona em concentrações diferentes.

Tabela 17. Reação da anilina com ciclohexanona, butanona e 2-heptanona.

Tabela 18. Reações com outras aminas e acetona.

LISTA DE ABREVIATURAS

NaH ₂ PO ₄	Fosfato de sódio monobásico
K ₂ HPO ₄	Fosfato de potássio dibásico
LSD	Ácido lisérgico dietilamina
AcOH	Ácido acético
H ₂ CO	Formaldeído
HCO ₂ H	Ácido fórmico
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
RMN ¹ H	Ressonância magnética de prótons
RMN ¹³ C	Ressonância magnética de carbono 13
NaBH ₄	Boroidreto de sódio
NaBH ₃ CN	Cianoboroidreto de sódio
DMSO	Dimetil sulfóxido
DMF	Dimetil formamida
CH ₃ CN	Acetonitrila
THF	Tetrahidrofurano
Rend.	Rendimento
gran.	Granulado
eq.	Equivalente

1. INTRODUÇÃO

A síntese orgânica é uma ferramenta que vem sendo utilizada para a formação de novos materiais e fármacos. A exigência de reduzir custos e preservar o meio ambiente tem levado a uma nova formulação de métodos sintéticos. 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. Sua manufatura, transporte, estoque, manuseio, reciclagem e descarte são aspectos que demandam muitos cuidados e custos. Por estes motivos, a substituição de 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 baixo e apresentar menor periculosidade operacional. A questão ecológica ou uma maior preocupação com o meio ambiente surgiu no início da década de 1970¹ e tomou forte impulso a partir de 1980, quando Rideout e Breslow publicaram o primeiro artigo,² reação Diels-Alder, evidenciando a importância e as vantagens de reações orgânicas promovidas em água, muitas outras reações foram estudadas nesse meio como: ciclo-adições Diels-Alder³ e dipolares,⁴ rearranjo de Claisen,⁵ condensações aldólicas,⁶ adição tipo Michael,⁷ reações do tipo Barbier,⁸ reações catalisadas por complexos de metais de transição, oxidações, reduções,⁹ clivagens autocatalíticas e estudos nos estados aquecido e superaquecido.¹⁰ Atualmente termos como química limpa¹¹ e química verde¹² são comuns na literatura e têm como princípios evitar a formação de resíduos tóxicos que sejam difíceis de tratar e que geram um alto custo, desenvolver metodologias sintéticas que devem incorporar o maior número possível de

átomos dos reagentes no produto final e geram substâncias com pouca ou nenhuma toxicidade à saúde humana e ao meio ambiente, o uso de catalisadores (tão seletivos quanto possível) que devem ser escolhidos em substituição aos reagentes estequiométricos, etc.

A pesquisa desenvolvida nesta dissertação, tem por desafio descrever um novo método de aminação redutiva mais orientada para as exigências da química verde. Será feito um breve histórico sobre a importância dos amino compostos, como também uma breve revisão sobre as reações de aminação, principalmente aminação redutiva, como suporte de conhecimento das técnicas atualmente utilizadas.

1.1 Importância das Aminas

É do conhecimento científico e popular que as aminas são essenciais à vida. Não é de se admirar que mais de 75% do volume atmosférico seja 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. Os produtos naturais são utilizados pela humanidade desde tempos imemoriais. A busca por alívio e cura de doenças pela ingestão de ervas e folhas talvez tenha sido uma das primeiras formas de utilização dos produtos naturais. 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 a civilização egípcia, greco-romana e chinesa. A medicina tradicional chinesa desenvolveu-se com tal grandiosidade e eficiência que até hoje muitas espécies e preparados vegetais medicinais são estudados na busca pelo entendimento de seu mecanismo de ação e no isolamento dos princípios ativos.

As técnicas desenvolvidas e utilizadas no Egito para conservação de múmias ainda são um desafio para a química moderna. Na Idade Antiga, além de técnicas medicinais, muitos venenos foram descobertos na natureza e utilizados para fins de defesa, caça e execução de prisioneiros, como a utilização do veneno de Hemlock (*Conium maculatum*).^{13, 14}

A natureza sempre despertou no homem um fascínio encantador, não só pelos recursos oferecidos para sua alimentação e manutenção, mas por ser sua principal fonte de inspiração e aprendizado. A busca incessante pela compreensão das leis naturais e o desafio de transpor barreiras à sua

sobrevivência, como o clima e as doenças, levaram o homem ao atual estágio de desenvolvimento científico.

O profundo conhecimento da diversidade química na natureza, pelos povos primitivos e pelos indígenas pode ser considerado fator fundamental para descobrimento de substâncias tóxicas e 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/insetos-planta. Neste sentido, a natureza forneceu muitos modelos moleculares que fundamentaram estudos de relação estrutura-atividade e inspiraram o desenvolvimento da síntese orgânica clássica. Vários são os exemplos que poderiam ilustrar este extenso e fascinante assunto.

Outro exemplo marcante de produtos naturais que causaram grande impacto na humanidade, e que de certa forma modificou o comportamento do homem moderno, foi a descoberta das substâncias alucinógenas. Os povos antigos utilizavam largamente rapés e bebidas alucinógenas em suas práticas religiosas e mágicas. 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, que continha a coniina (Figura 1).¹³

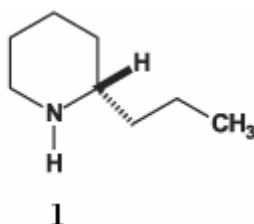


Figura 1. Coniina, produto majoritário da cicuta.

O ópio, preparado dos bulbos de *Papaver somniferum*, é conhecido há séculos por suas propriedades soporíferas e analgésicas. Esta planta era utilizada desde a época dos Sumérios (4000 A.C.), havendo relatos na mitologia grega atribuindo à papoula do ópio o simbolismo de Morfeu, o deus do sono.¹⁵ Em 1803, Derosne descreveu o "sal de ópio", iniciando os primeiros estudos sobre a constituição química do ópio; em 1804, na França, Armand Séquin isolou o seu constituinte majoritário, a morfina (2), e Friedreich Sertürner publicou seus trabalhos sobre o *principium somniferum*, tendo sido um dos pioneiros na busca pela utilização de substâncias naturais na forma pura.¹⁶ O ópio produz outros alcalóides com propriedades interessantes como a codeína (3), a tebaína (4), a narcotina (5) e a papaverina (6),¹⁵ (Figura 2).

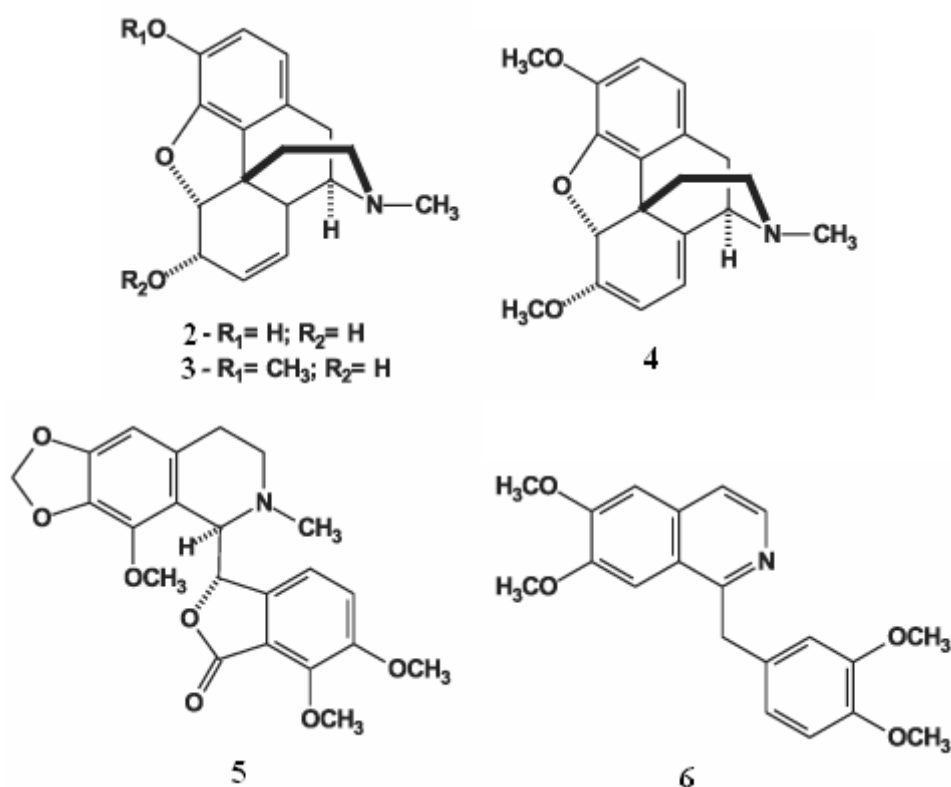


Figura 2. Alcalóides opioides.

A grande eficácia da morfina como analgésico foi reconhecida após a invenção da seringa hipodérmica (1853), e foi largamente utilizada pelas tropas dos Estados Unidos durante a Guerra de Secessão (1861-1865).¹⁵

Durante a colonização espanhola do Peru, em 1630, os jesuítas tomaram conhecimento da utilização pelos índios das cascas secas de espécies de *Cinchona* para tratamento de alguns tipos de febre.¹⁷ Em 1820, Pelletier e Caventou isolaram a quinina (7), que durante quase trezentos anos foi o único princípio ativo eficaz contra a malária.¹⁸ Esta substância é considerada a responsável pelo desenvolvimento, após a II Grande Guerra, dos antimaláricos sintéticos do grupo dos 4- e 8-aminoquinolínicos, do qual fazem parte a cloroquina (8) e a primaquina (9), Figura 3.

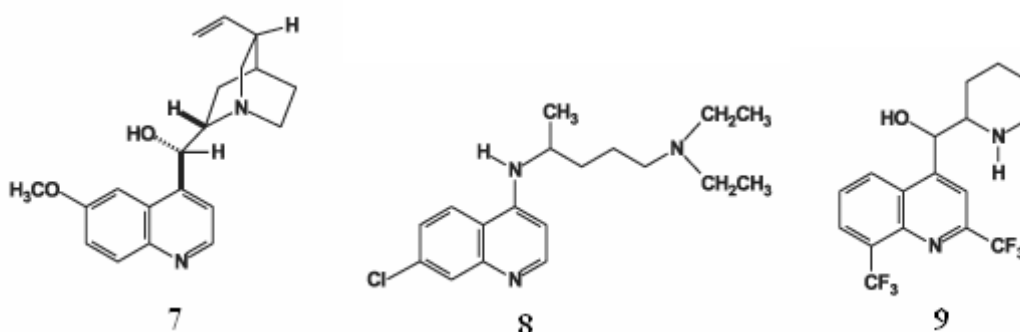


Figura 3. Quinina e alguns antimaláricos sintéticos.

No início, os químicos estudavam plantas consagradas pelo uso popular, geralmente incorporadas às farmacopéias da época, limitando-se ao isolamento e à determinação estrutural de substâncias ativas.¹⁹ Dada a importância das plantas para a medicina da época, a Química e a Medicina passaram a ter uma estreita relação, o que permitiu um rápido desenvolvimento de seus campos específicos.¹⁹ Desta forma, muitas substâncias ativas foram conhecidas e introduzidas na terapêutica, permanecendo até hoje como medicamentos. Alguns exemplos já foram

descritos, como os alcalóides de *Cinchona* e de *Papaver*.

1.1.2 Os fármacos sintéticos

Um dos primeiros marcos para utilização de amino compostos sintéticos como fármacos foi o surgimento do barbital (**10**, ácido 5,5-dietilbarbitúrico), em 1903, indicado como agente hipnótico; em 1904, foi sintetizada a epinefrina (**11**, broncodilatador e descongestionante nasal), seguida da procaína (**12**) e da benzocaína (**13**), dois anestésicos locais

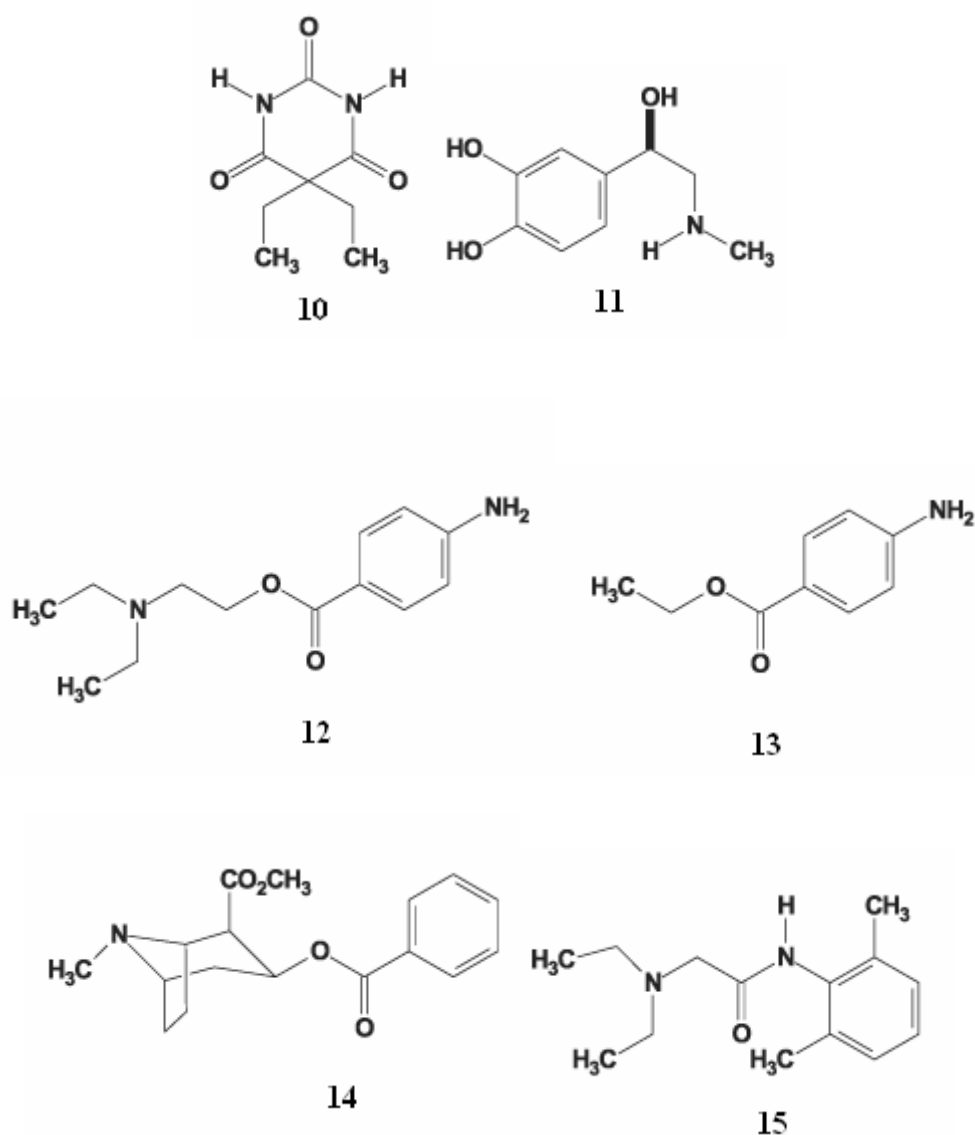


Figura 4. Barbital, epinefrina, cocaína e alguns anestésicos locais.

pertencentes à classe dos ésteres do ácido *para*-aminobenzóicos, sintetizados a partir da estrutura da cocaína (**14**), Figura 4. Em seguida, Dale (1910) estabeleceu a relação estrutura-atividade dentre as aminas relacionadas à epinefrina e denominou os compostos análogos de "simpaticomiméticos". Atualmente, a lidocaína (**15**) é um dos representantes da classe dos anestésicos locais mais utilizados.^{14, 19}

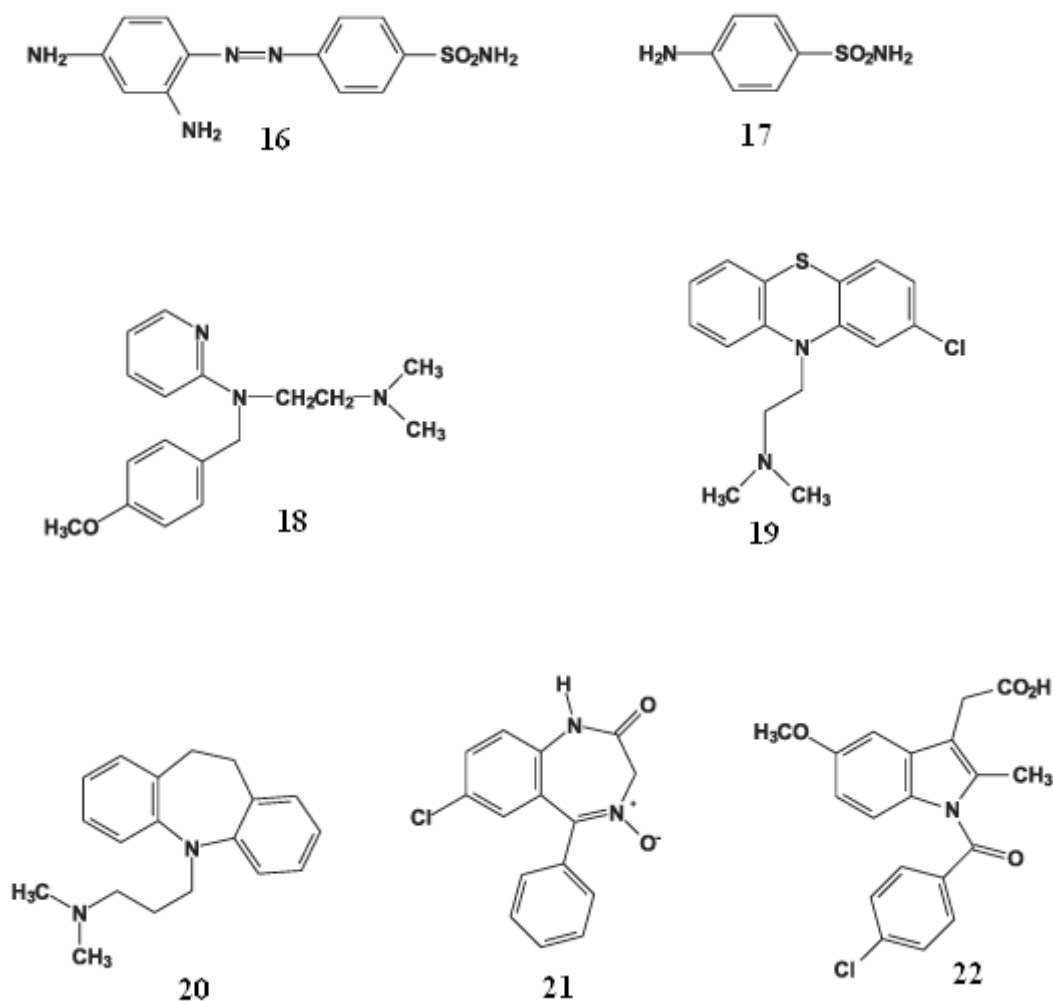


Figura 5. Alguns fármacos neuroativos, antibióticos e antiinflamatórios que marcaram o desenvolvimento de fármacos no período de 1945-1980.

Os primeiros estudos sobre a relação entre estrutura química e atividade para o planejamento racional de moléculas bioativas ganharam destaque

durante a II Grande Guerra. A pesquisa militar foi responsável por grandes avanços na química sintética, motivada pela necessidade de tratamento de infecções, da dor, de processos alérgicos e da depressão. Em 1932, descobriu-se que o prontossil (**16**), que era utilizado como corante, ao se decompor a sulfonamida (**17**, Figura 5) passava a apresentar propriedade anti-infecciosa. Era a origem da sulfaterapia, que teve importância vital na II Guerra Mundial.

O período pós-guerra foi de prosperidade para o desenvolvimento dos fármacos sintéticos, como os anti-histamínicos (*e.g.* mepirazina, **18**), antipsicóticos (*e.g.* clorpromazina (**19**), antidepressivos (*e.g.* imipramina, **20**) e os ansiolíticos benzodiazepínicos (*e.g.* clordiazepóxido, **21**, Figura 5). A indometacina (**22**), um importante fármaco anti-inflamatório não-esteróide de natureza indólica, surgiu nesta época (1962), dando início ao desenvolvimento dos fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais (NSAIDs). Nesta época, os produtos naturais tiveram declínio em termos de investimentos e interesse da indústria farmacêutica.²⁰

1.1.3 As tecnologias modernas

A pesquisa por novas entidades químicas bioativas pelos laboratórios de pesquisa industriais passam a adotar a química combinatória, ao invés da extração de plantas, para se obter maior número de substâncias.¹⁹⁻²² De modo geral, as reações são feitas em várias etapas, ocorrendo em paralelo ou em misturas, a partir de poucos reagentes. Os produtos reacionais resultantes são combinações aleatórias dos reagentes e, portanto, um número muito grande de novos compostos podem ser gerados.¹⁹⁻²³

Paralelamente ocorreu o desenvolvimento de métodos de "screening" biológicos automatizados ("high throughput screening"– HTS), que passaram a permitir a avaliação *in vitro* de milhares de substâncias por

experimento. Estas técnicas, empregadas concomitantemente, permitem a identificação de novos compostos capazes de interagir com os alvos terapêuticos ensaiados em escala, inicialmente, micromolar e, atualmente, nanomolar. Cabe mencionar que graças ao emprego destas estratégias combinadas surgiu o termo "hit", definindo uma nova substância identificada pelo emprego destas estratégias, *i.e.* ativa *in vitro* sobre um alvo determinado, na escala indicada.

A introdução das novas tecnologias tornou a química medicinal mais ampla em sua concepção, ampliando seu caráter interdisciplinar. Em uma visão moderna, a química medicinal dedica-se à compreensão das razões moleculares da ação dos fármacos, da relação entre estrutura química e atividade farmacológica dos mesmos, considerando fatores farmacodinâmicos e farmacocinéticos que se traduzam em propriedades farmacoterapeuticamente úteis e, portanto, representem um novo composto-protótipo, candidato efetivo a novo fármaco.²⁴

A maioria dos fármacos são micromoléculas bioativas, que exercem seu efeito terapêutico graças a interações específicas com uma biomacromolécula ou receptor. Métodos computacionais modernos permitem que se determinem quali- e quantitativamente as diferentes contribuições das distintas sub-unidades estruturais dos fármacos, tanto aquelas de natureza eletrônica como estérica, quando de seu reconhecimento molecular pelos sítios receptores. Ademais, fatores farmacocinéticos e toxicofóricos das substâncias candidatas a novos fármacos podem ser simuladas virtualmente através de ferramentas computacionais modernas. Pelo exposto, observa-se que a informática passou a ser aliada inseparável da química medicinal, especialmente através da química computacional que permite estudos de modelagem e dinâmica molecular. Desta forma, pode-se planejar, virtualmente,

candidatos a novos ligantes de determinados sítios receptores, em três dimensões (3D), através da construção de mapas farmacofóricos.²²⁻²⁶

A estrutura química de uma substância é fator determinante na sua atividade no organismo. E, em geral, substâncias diferentes com estruturas químicas semelhantes possuem atividade biológica também similar. Uma das áreas que vem se destacando é a neuroquímica, ciência que estuda a relação entre a estrutura química de certas moléculas e suas atividades no Sistema Nervoso Central (SNC). Devido à formação de íons amônio, alguns amino compostos são especialmente estudados para este fim.

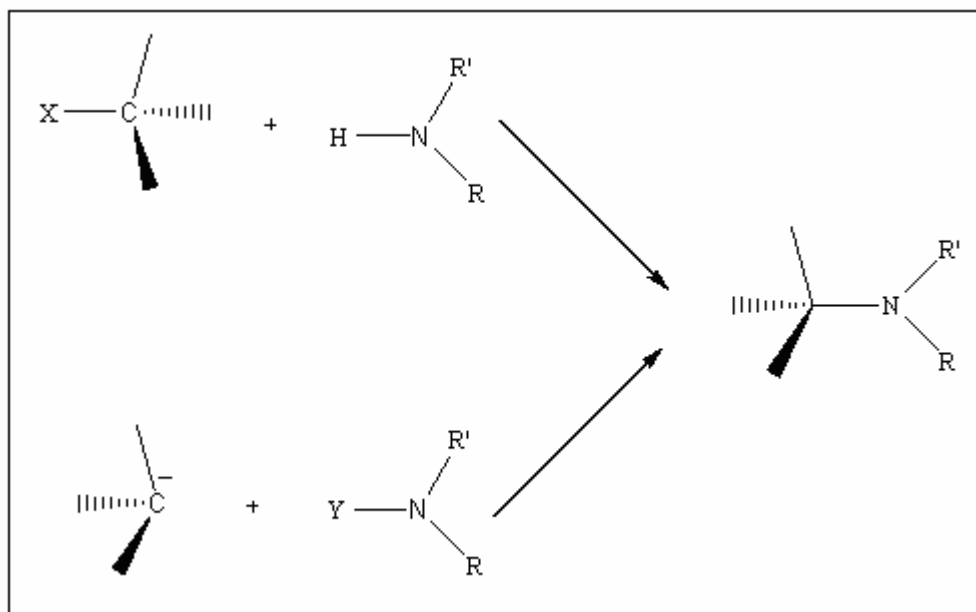
Apesar dos avanços tecnológicos observados nesse período para a pesquisa de novas entidades químicas, a quantidade de novos fármacos lançados no mercado não tem aumentado proporcionalmente. A química combinatória não conseguiu atingir seu objetivo de ser uma fonte primária de expressiva diversidade química, a qual asseguraria a descoberta de numerosas moléculas ativas capazes de representar, efetivamente, novos candidatos a fármacos inovadores.

1. 2 Aminação

Aminação é o processo pelo qual um grupo amino é introduzido em uma molécula orgânica. Isto pode ocorrer, na maioria dos casos, por aminação 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**).

O estudo de reações como as de acoplamento, adição ou redução de compostos com ligação do tipo carbono-nitrogênio tem sido muito atraente nas últimas décadas, pois, um crescente e rápido desenvolvimento de novos métodos por aminação tem quebrado barreiras do ponto de vista

operacional, econômico e ambiental, como também o surgimento de aplicações farmacológicas e de novos materiais.²⁷



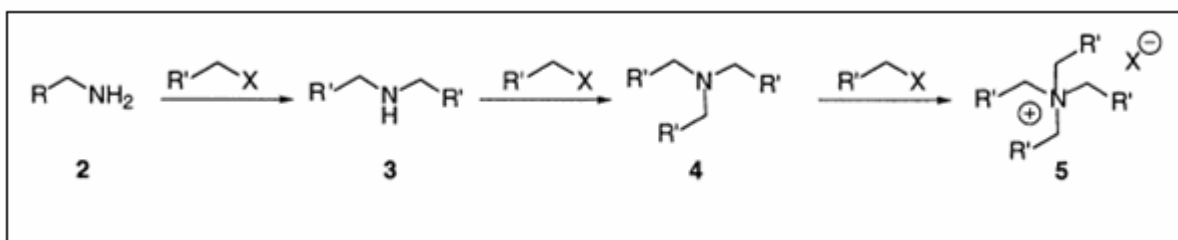
Esquema 1: Método geral para formação de ligações carbono-nitrogênio.

À descoberta de novos compostos, discutidos no tópico anterior, e aplicação de novos métodos, desenvolvidos pela química orgânica sintética, medicinal, e de produtos naturais tornam as reações de aminação importantes para uso prático. Serão apresentadas, nas próximas seções, as reações de aminação do tipo S_N2 e aminação redutiva dando ênfase as reações de Mannich, Leuckart-Wallach, Eschweiler-Clarke, hidrogenação catalítica e reagentes de boro.

1.2.1 Aminação do tipo S_N2

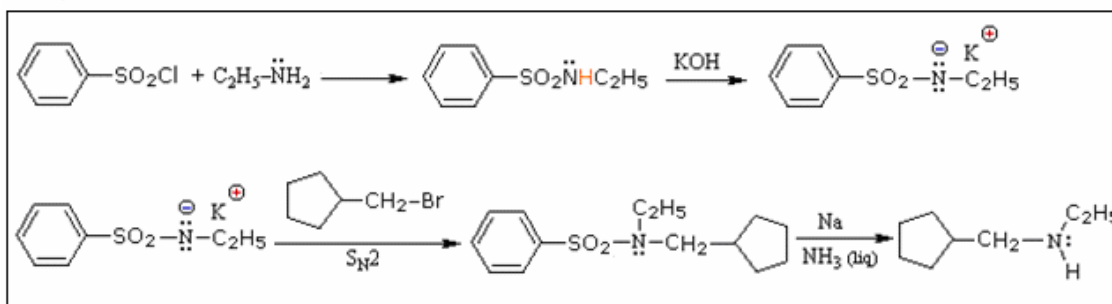
A introdução de um grupo amino a partir de haletos alquílicos ou compostos organometálicos é exemplo de formação direta de ligação carbono-nitrogênio.

A *N*-alquilação direta é, em princípio, a rota mais usada para preparação de amins secundárias e terciárias. O tratamento de amins 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 amins primárias **2**, secundárias **3**, terciárias **4** e sais de amônio quaternários **5**. Tradicionalmente, amins secundárias **3** podem ser obtidas predominantemente por tratamento de um haleto alquílico com excesso de amina primária **2** (**esquema 2**).²⁸ Este é um processo usualmente caro e que implica desperdício, especialmente quando amins quirais são exploradas. Consequentemente, o rendimento das reações depende da natureza das amins utilizadas, e da quantidade excessiva de material de partida.



Esquema 2. Alquilação de Hofmann.

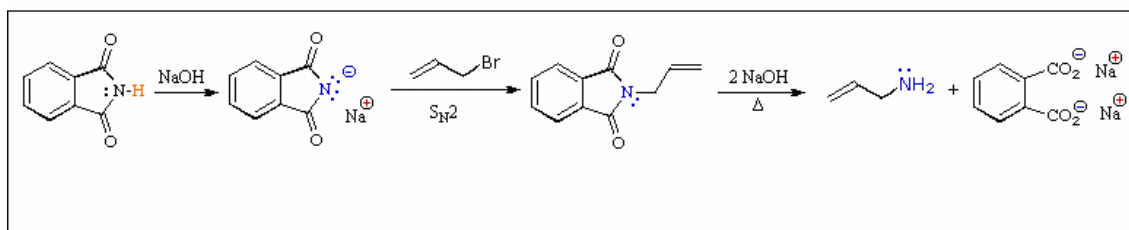
Para minimizar as alquilações múltiplas grupos de proteção são empregados.



Esquema 3. Síntese de amins secundárias pelo método de Hinsberg.

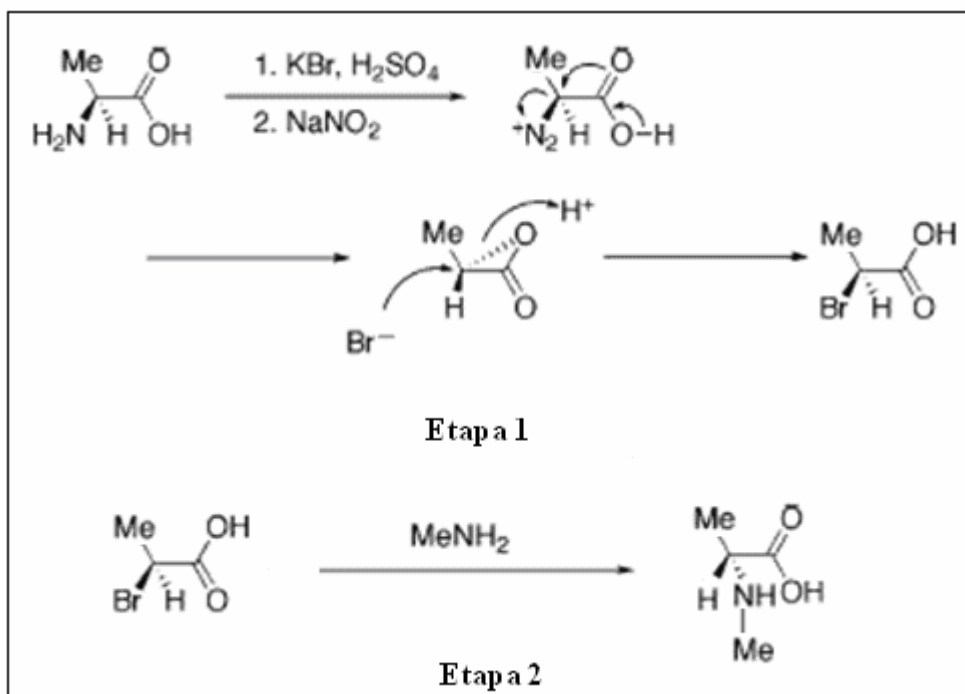
Em 1880 Hinsberg²⁹ sintetizou sulfonamidas, intermediários na síntese de aminas secundárias, a partir de cloreto de tosilato e aminas primárias (**esquema 3**). É comum nos livros de química orgânica encontrar relatos sobre o teste de Hinsberg para determinação de aminas primárias e secundárias.

Em 1887 Gabriel³⁰ utilizou ftalimidas (**esquema 4**) juntamente com haletos orgânicos para síntese de aminas primárias.



Esquema 4. Síntese de Gabriel.

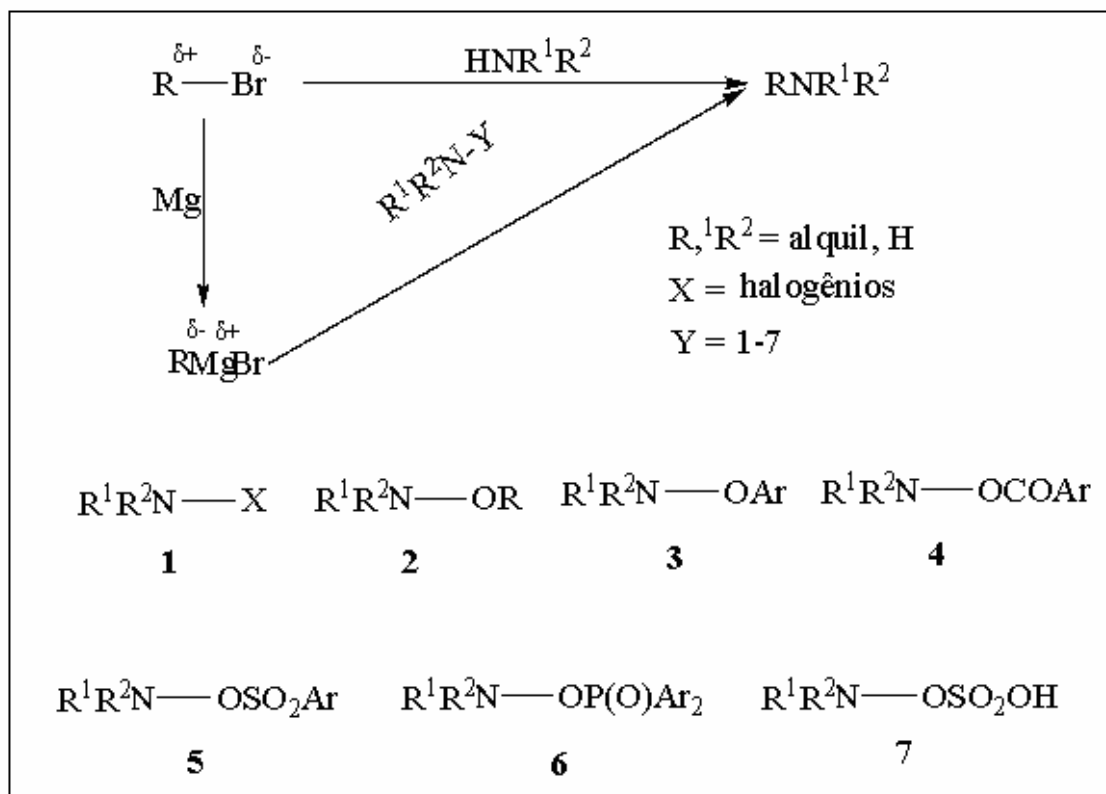
Em 1915 Fischer^{31, 32} e colaboradores forneceram uma base para a



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

aminação, envolvendo até mesmo aminoácidos e peptídeos, quando α -bromo-ácidos carboxílicos, produzidos via diazotação, sofriam substituição nucleofílica obtendo-se aminoácidos alquilados (**esquema 5**). Enfim, muitos trabalhos hoje relatados são baseadas em reações clássicas.³³

Reagentes de Grignard ou organolítio podem ser formados a partir da conversão de haletos alquílicos, tornando-se espécies nucleofílicas (**esquema 6**), que reagem subsequente com derivados do tipo R^1R^2N-Y . A reação de aminação eletrofílica permite a transferência de um grupo amino ou substituinte amino a partir de vários reagentes de aminação em diferentes nucleófilos. Vários reagentes do tipo R^1R^2N-X são utilizados em aminação, onde X é um bom grupo de saída dependendo do ambiente químico. Geralmente grupos halogenados ou grupos oxigenados do tipo *N*-halogenoaminas **1**, *O*-alquil **2**, *O*-aril **3**, *O*-alcil **4**, *O*-sulfonil **5**, fosfinilhidroxilaminas **6**, ácido hidroxil-*O*-sulfonilamina **7** (**esquema 6**) são capazes de reagir diretamente com o C nucleofílico.



Esquema 6. “Umpolung” metodologia direta de formação de ligação C-N.

1.2.2 Aaminação redutiva

Aaminação redutiva é o termo aplicado ao processo de introduzir grupos alquílicos à amônia, a uma amina primária ou secundária por meio de um aldeído ou de uma cetona na presença de um agente redutor. O termo é aplicado também a compostos que não são carbonílicos, mas que são convertidos no curso da reação.³⁴⁻³⁶

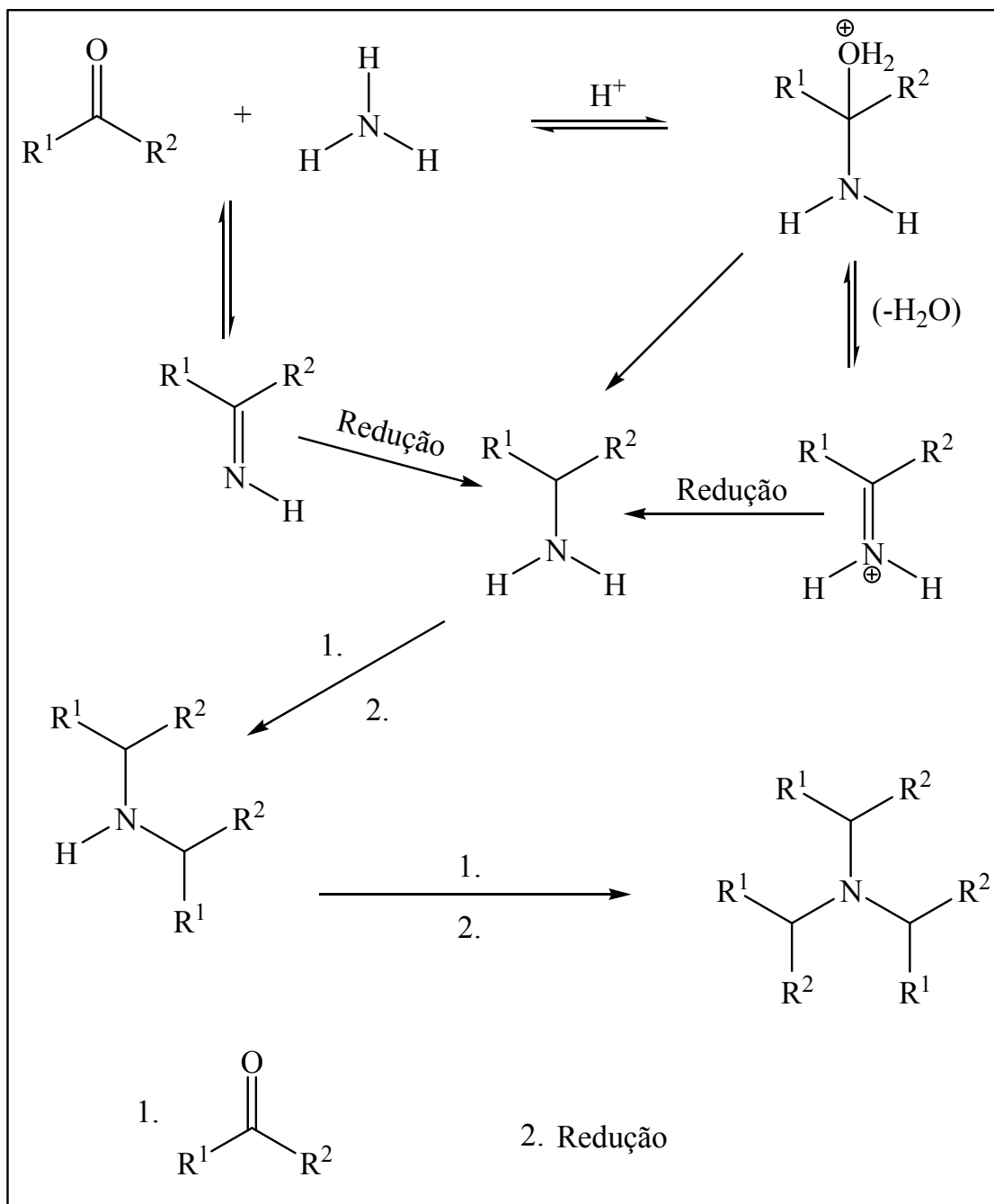
Aaminação redutiva de aldeídos, cetonas e álcoois tem sido aplicada à *N*-alquilação de aminas primárias, secundárias, heterocíclicas, aromáticas e até mesmo a amino ácidos. Isto ocorre por que a amina comporta-se como nucleófilo e os compostos carbonílicos (aldeídos e cetonas) como eletrófilos proporcionando a obtenção de aminas secundárias e terciárias.

A reação é baseada na redução de uma imina ou íon imínio, obtidos a partir de aminas e compostos carbonílicos, necessitando assim de um agente redutor para promover a redução. Aminas e compostos carbonílicos (aldeídos e cetonas) são primeiramente condensados para dar um intermediário que possa sofrer desidratação, formando uma imina ou íon imínio (se for em meio ácido) que seja subsequentemente reduzido (**esquema 7**).

1.2.2.1 Aaminação redutiva com amônia

A amônia reage com aldeídos ou cetonas, na maioria dos casos, para formar iminas (reação de condensação com eliminação de água). A redução subsequente da imina para a amina é realizada por reagentes convencionais. Geralmente utiliza-se um grande excesso de amônia que conduz predominantemente a uma amina primária. A amina primária pode também condensar-se com a cetona, uma reação consecutiva, para formar uma imina que seja reduzida à amina secundária. A redução de iminas (isoladas)

é um método de aminação redutiva indireta, sendo mais vantajosa a aminação redutiva direta a partir de aminas e compostos carbonílicos sem isolamento dos intermediários.



Esquema 7. Aminação redutiva com reações consecutivas.

O isolamento e purificação de iminas são acompanhados de uma série de problemas. As iminas derivadas da amônia tendem a ser instáveis,

sofrem hidrólise em meio ácido e são frequentemente sujeitas à polimerização.³⁷

1.2.2.2 Aaminação redutiva de aaminas primárias

Na maioria das vezes, não é fácil controlar as alquilações múltiplas, devido ao aumento da nucleofilicidade do nitrogênio da amina subsequente (**esquema 7**). Assim como no caso da amônia, as aaminas primárias são utilizadas em excesso quando a monoalquilação é preferida. Geralmente as aaminas primárias reagem uma única vez em meio neutro. Em outros casos, grupos de proteção são utilizados a fim de se obter monoalquilação.³⁸

1.2.2.3 Aaminação redutiva de aaminas secundárias

As aaminas secundárias só podem ser alquiladas uma única vez e são mais nucleofílicas em relação às primárias precursoras. As aaminas secundárias estericamente impedidas sofrem aaminação redutiva de forma mais lenta e na maioria dos casos dependem do agente redutor, que pode reduzir outros grupos que não deveriam ser modificados.³⁸ Atualmente, novas metodologias sintéticas têm sido desenvolvidas em busca de seletividade na obtenção dos produtos e baixo custo operacional.

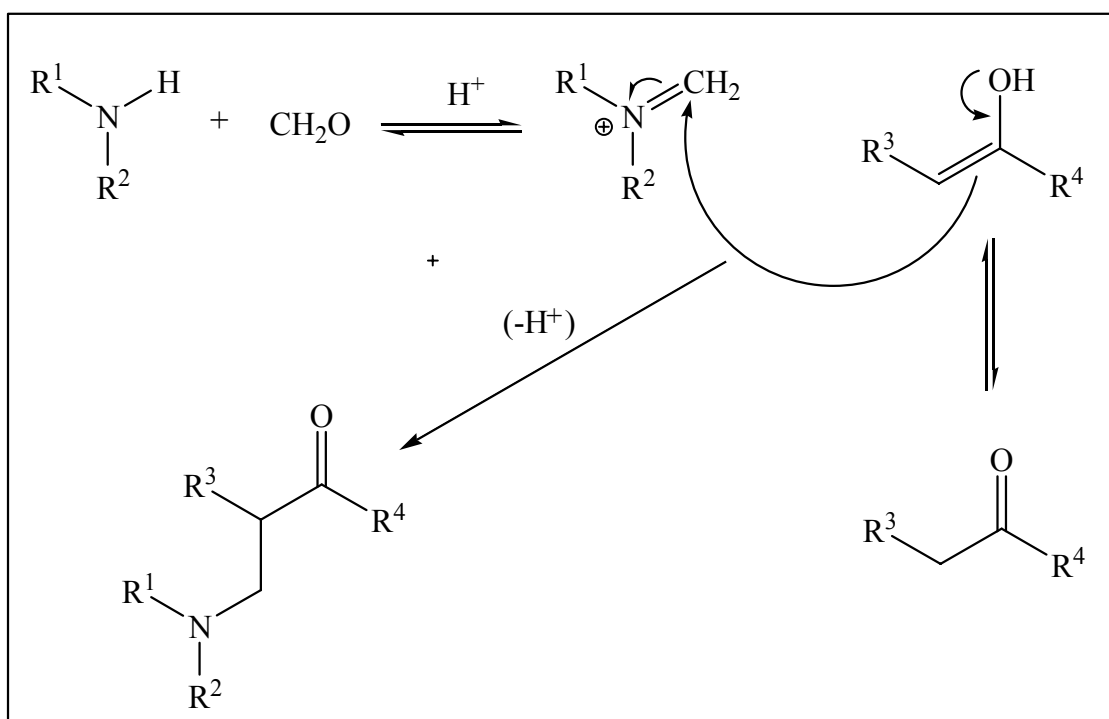
Vejamos alguns métodos sintéticos aplicados comumente em aaminação redutiva.

1.2.2.4 A reação de Mannich

A reação de Mannich³⁹ é um dos mais importantes métodos de formação de ligação carbono-carbono e exemplifica o método clássico de preparação de sistemas β -amino carbonílicos. Devido sua importância

singular para síntese orgânica, tem merecido a atenção de muitos pesquisadores ao longo dos anos, traduzida na publicação de vários artigos de revisão.⁴⁰

Na sua forma original, a reação de Mannich (aminometilação) consiste na condensação concomitante de 3 componentes: a) amina primária ou secundária, b) formaldeído e c) um composto carbonílico (aldeído ou cetonas enolizáveis), para a formação da ligação C-C do carbono α de compostos carbonílicos (**esquema 8**).



Esquema 8. Reação de Mannich.

O íon imínio é formado *in situ* a partir da condensação de uma amina com formaldeído em meio ácido. A cetona sofre enolização, o enol ataca nucleofilicamente o íon imínio, formando o composto β -amino carbonílico. Apesar de ser uma reação de adição ao íon imínio, a reação de

Mannich pode ser considerada como aminação redutiva devido à redução do formaldeído.

Embora não seja objetivo desta dissertação, vale salientar a importância da reação de Mannich na obtenção de intermediários sintéticos como β -amino carbonílicos (bases de Mannich). Uma das características mais importantes desta classe de compostos está ligada diretamente ao desenvolvimento científico de drogas do tipo antineoplásicas, analgésicos e antibióticos, diuréticos, ou ainda como relaxantes do sistema nervoso central com grande potencial farmacológico.⁴¹

Sistemas β -amino carbonílicos ocorrem fartamente na natureza, principalmente na forma de alcalóides, cujas estruturas estão quase sempre relacionados com acentuadas atividades biológicas como: a cocaína (**14**, figura 4), a lycopodina **23** e elaeocarpina **24** (figura 6).

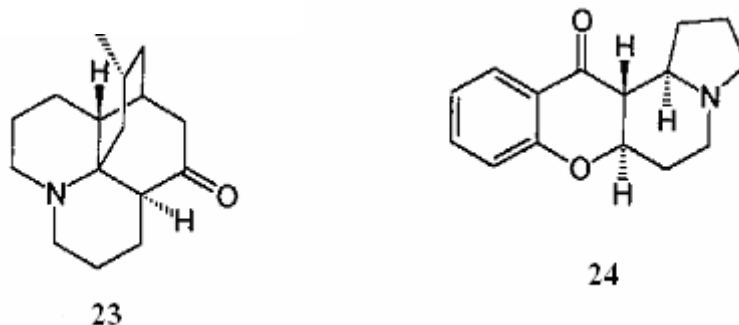
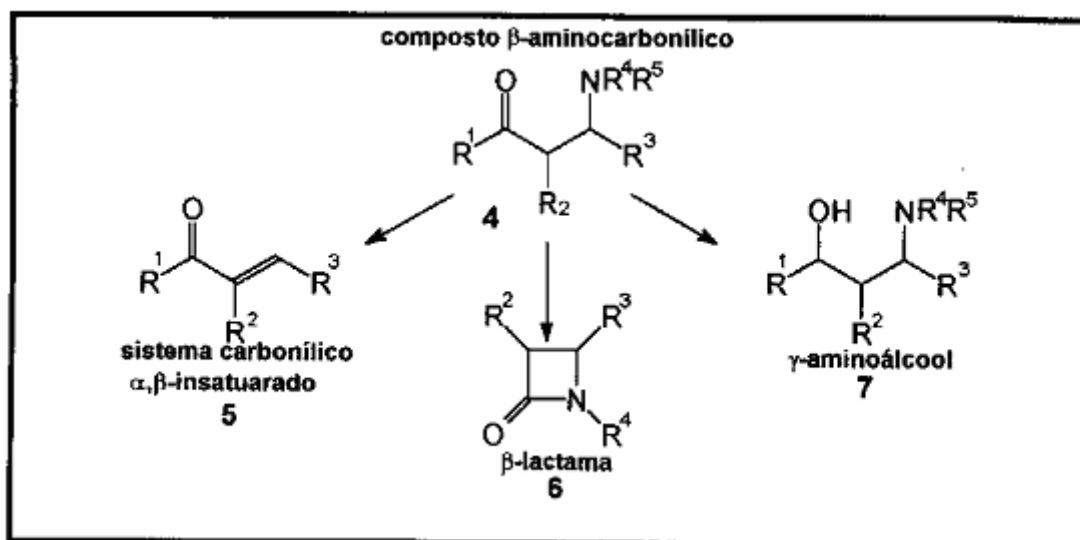


Figura 6. β -amino carbonílicos com atividades biológicas

Do ponto de vista sintético, os compostos β -amino carbonílicos são intermediários de grande versatilidade, podendo ser transformados em outras classes de compostos, como sistemas carbonílicos α,β -insaturados,⁴² heterocíclicos como β -lactamas,⁴³ ou ainda possibilitando a preparação de γ -aminoálcoois⁴³ (esquema 9).

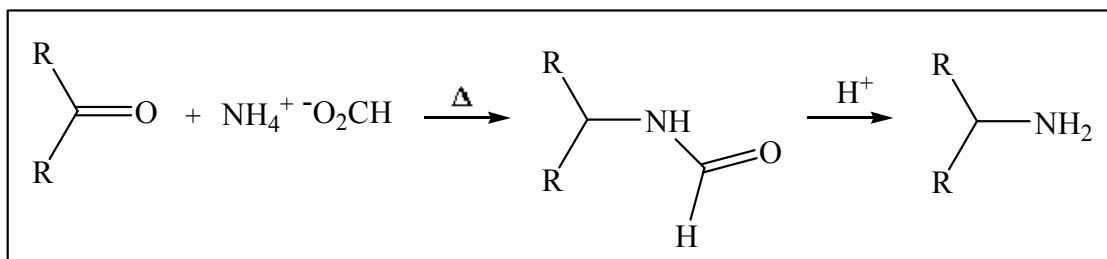


Esquema 9. β-amino carbonílicos, intermediários na síntese de α,β-insaturados, heterocíclicos, e γ-aminoálcoois.

A participação da reação de Mannich foi proposta em muitos caminhos biossintéticos,⁴⁵ especial para alcalóides. Como discutido em tópicos anteriores reações paralelas podem ocorrer, o que limita algumas vezes a reação de Mannich. A formação do íon imínio também é ponto de partida para esta dissertação, como intermediário proposto para a síntese de *N*-alquilaminas, demonstrando assim uma estreita relação mecanística com a reação de Mannich.

1.2.2.5 Reação de Leuckart-Wallach

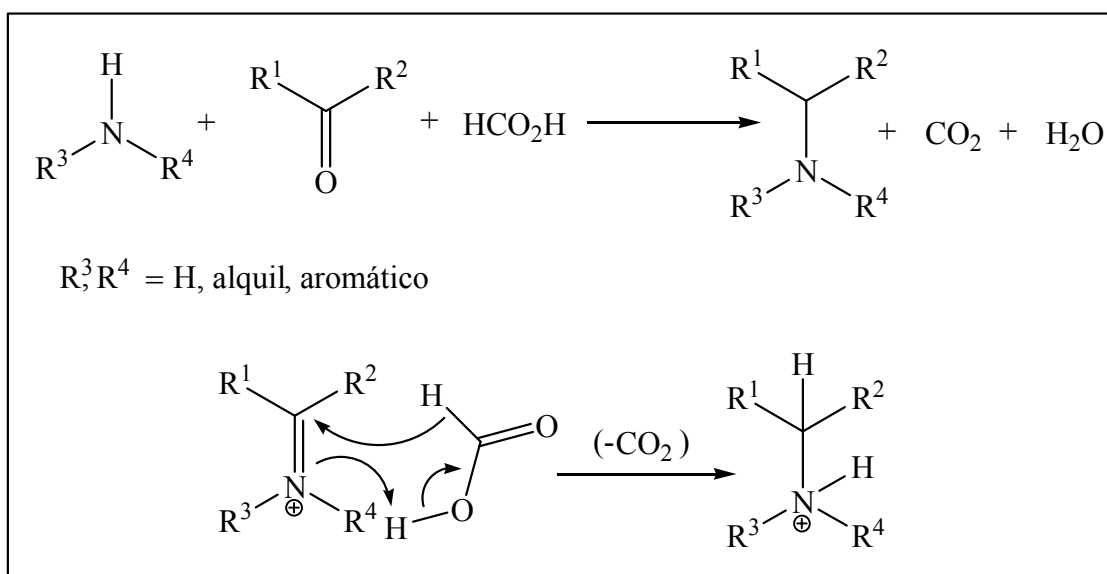
A reação de Leuckart-Wallach^{46, 47} é um processo de alquilação redutiva, em princípio, da amônia e hoje estendida a aminas primárias e secundárias por aldeídos e cetonas. Leuckart (1885) descobriu que cetonas e aldeídos reagem com formiato de amônio, para formar aminas primárias correspondentes (**esquema 10**).



Esquema 10. Reação de Leuckart

Os experimentos de Leuckart com aldeídos e cetonas alifáticos não foram muito extensos, mas o mecanismo da reação e o método foi ampliado por Wallach (1893) e outros para muitos compostos.

A reação ocorre por aminação redutiva de um composto carbonílico e uma amina em presença de excesso de ácido fórmico, fonte de prótons e de hidreto.



Esquema 11. Reação de Leuckart-Wallach.

O íon imínio é formado conforme o **esquema 11** e subsequentemente reduzido, por meio do ácido fórmico com liberação de CO_2 .

Os trajetos da reação de Leuckart-Wallach foram investigados por meio de uma série de sistemas catalíticos,^{48, 49} já que em sua forma original somente substratos reativos, fossem relatados. Análogos do ácido fórmico também são usados a fim de redução, abrindo-se uma porta para outros sistemas. Kitamura⁵⁰ e *et al.* trataram cetonas e α -ceto ácidos com formato de amônio e catalisadores metálicos. O gráfico abaixo mostra o potencial de conversão da acetofenona para a amina primária análoga, por meio do estudo da reatividade de complexos metálicos do grupo 8, 9 e 10 em diferentes ligantes.

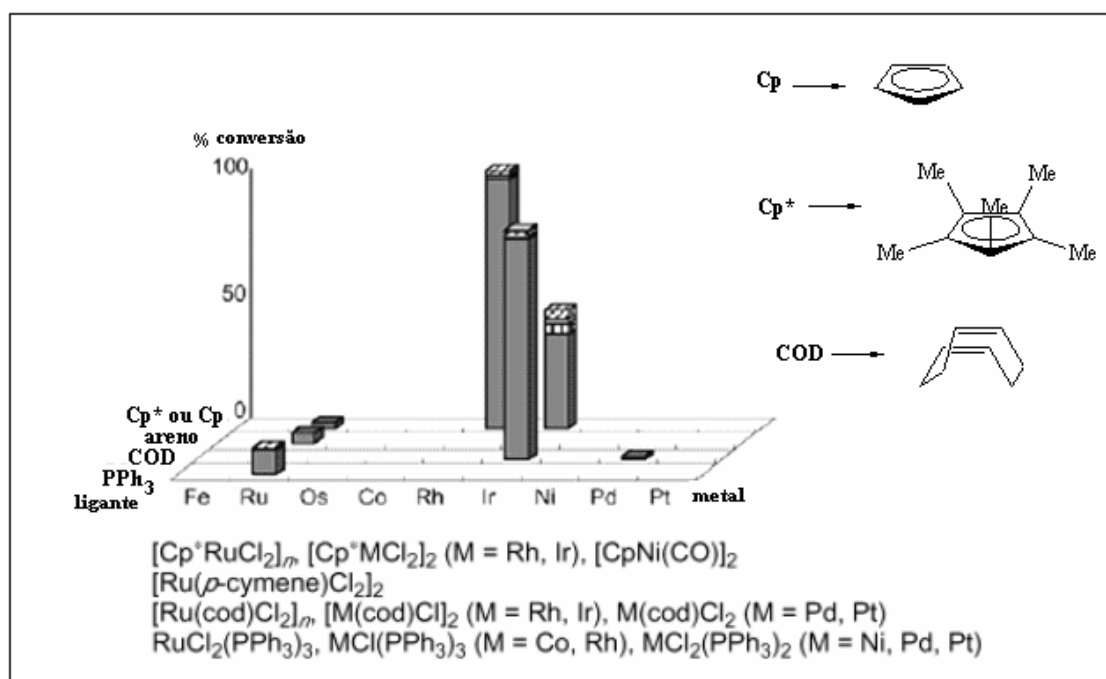
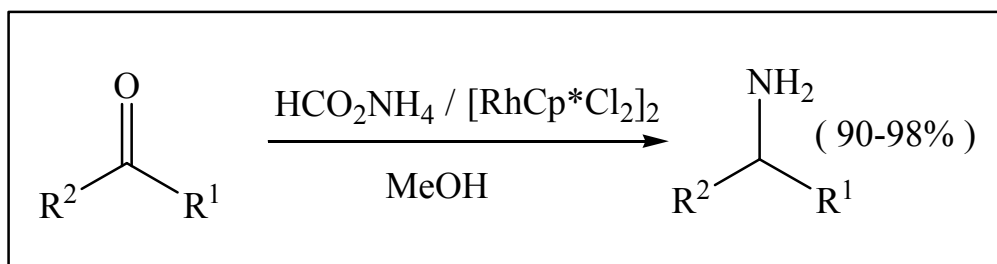


Figura 7. Atividade catalítica de complexos de metálicos do grupo 8, 9 e 10 com diferentes ligantes.

Nota-se nitidamente (**figura 7**) que o catalisador de $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ teve maior desempenho reacional e também foi seletivo para síntese da amina primária. O catalisador $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ teve atividade catalítica, em segundo plano, mas amina secundária e álcool também eram formados. O **esquema 12** ilustra a formação da amina análoga a partir da cetona.

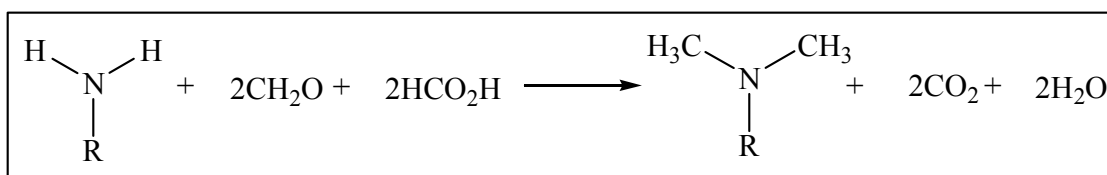


Esquema 12. Aaminação tipo Leuckart-Wallach catalisada por Cp*Rh(III).

Enfim, muitos compostos já foram sintetizados pelo método de Leuckart-Wallach, como: adamantil-aminas terciárias,⁵¹ *ácido 3α e 3β-amino-5β-colan-24-óicos* (com atividade antimicrobiana)⁵² e uma série de anfetaminas, constituindo assim uma ferramenta essencial para aaminação redutiva.

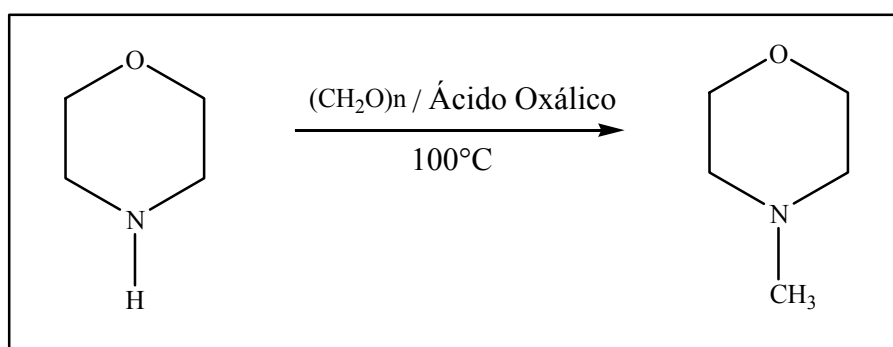
1.2.2.6 Reação de Eschweiler-Clarke

A reação permite a preparação de *N*-metilaminas através de aaminas primárias e secundárias, a partir do tratamento com formaldeído (único agente alquilante) na presença de ácido fórmico, 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 13**). Uma das vantagens deste método é que não há formação de sais quaternários.



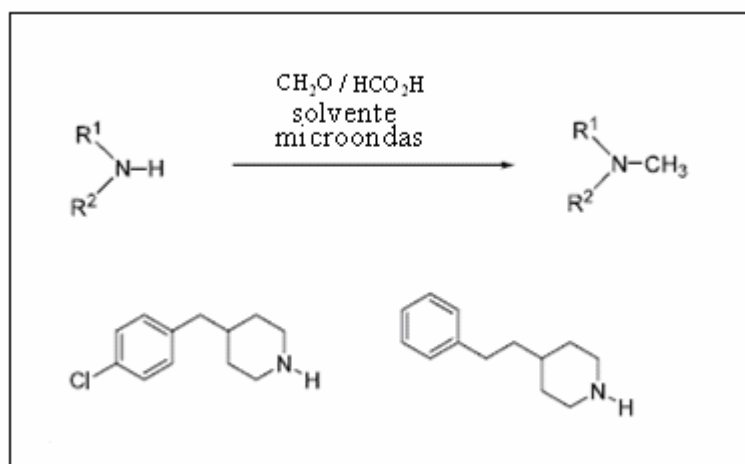
Esquema 13. Reação de Eschweiler-Clarke

Muitas técnicas, atualmente, têm chamado atenção com respeito à reação de Eschweiler-Clarke.⁵³⁻⁵⁵ Muitos optaram pelo uso do paraformaldeído devido muitas vezes a difícil manipulação do formaldeído em meio reacional anidro. Anos recentes Rosenau⁵⁶ e colaboradores utilizaram ácido oxálico, que sofre descarboxilação a altas temperaturas, gerando ácido fórmico, e paraformaldeído, fonte de formaldeído, para síntese de *N*-metil-morfolina sem nenhum solvente (**esquema 14**). Vale acrescentar que este método foi aplicado apenas a aminas secundárias.



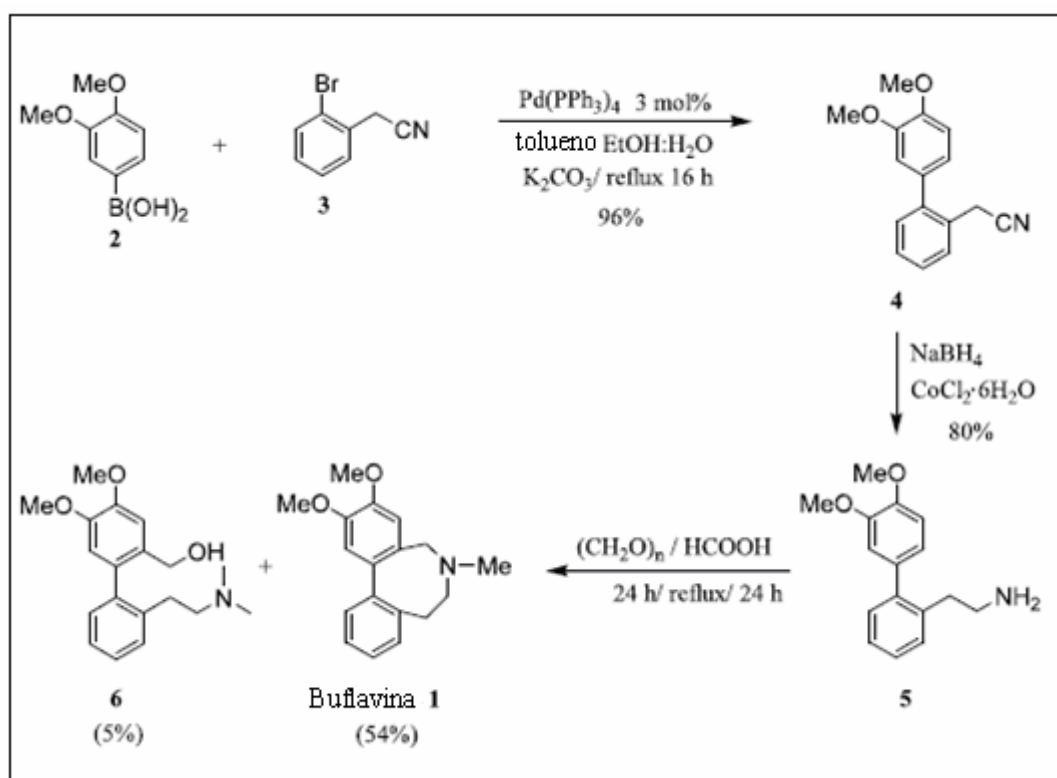
Esquema 14. Síntese da *N*-metil-morfolina.

Aminação redutiva tem sido investigada com microondas (**esquema 15**). Em 2002, Harding⁵⁷ *et al.* obtiveram aminas *N*-metiladas em bons rendimentos e estudaram a rota sintética, da reação de Eschweiler-Clarke, a partir de CH_2O e HCO_2H deuterados.



Esquema 15. Síntese de *N*-metil-aminas por microondas.

A reação de Eschweiler-Clarke tem sido utilizada em muitas rotas sintéticas.^{58, 59} Recentemente Sahakitpichana⁶⁰ e Ruchirawata sintetizaram buflavina (**esquema 16**), alcalóide pertencente ao grupo *Amaryllidaceae*, que foi isolado a partir da *Boophane flava*.⁶¹ A etapa de ciclização tipo Mannich com metilação subsequente tipo Eschweiler-Clarke permite a formação da buflavina com eficiência sintética.

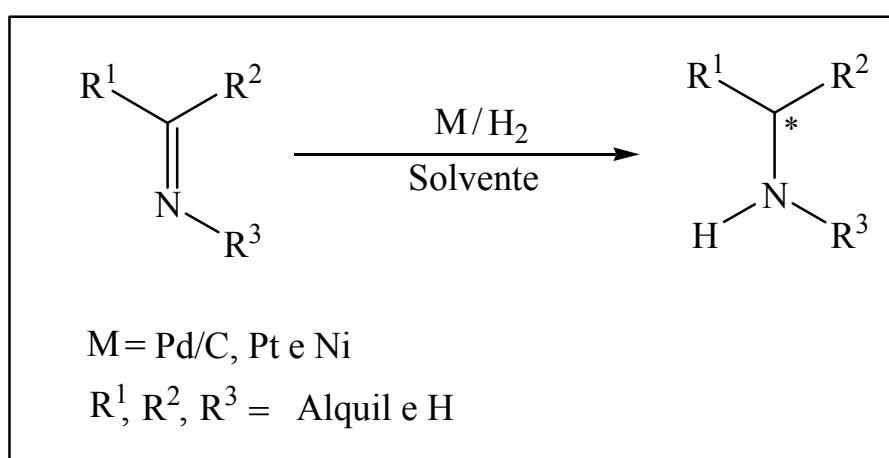


Esquema 16. Uma rota para síntese de buflavina.

1.2.2.7 Hidrogenação catalítica aplicada em aminação reductiva

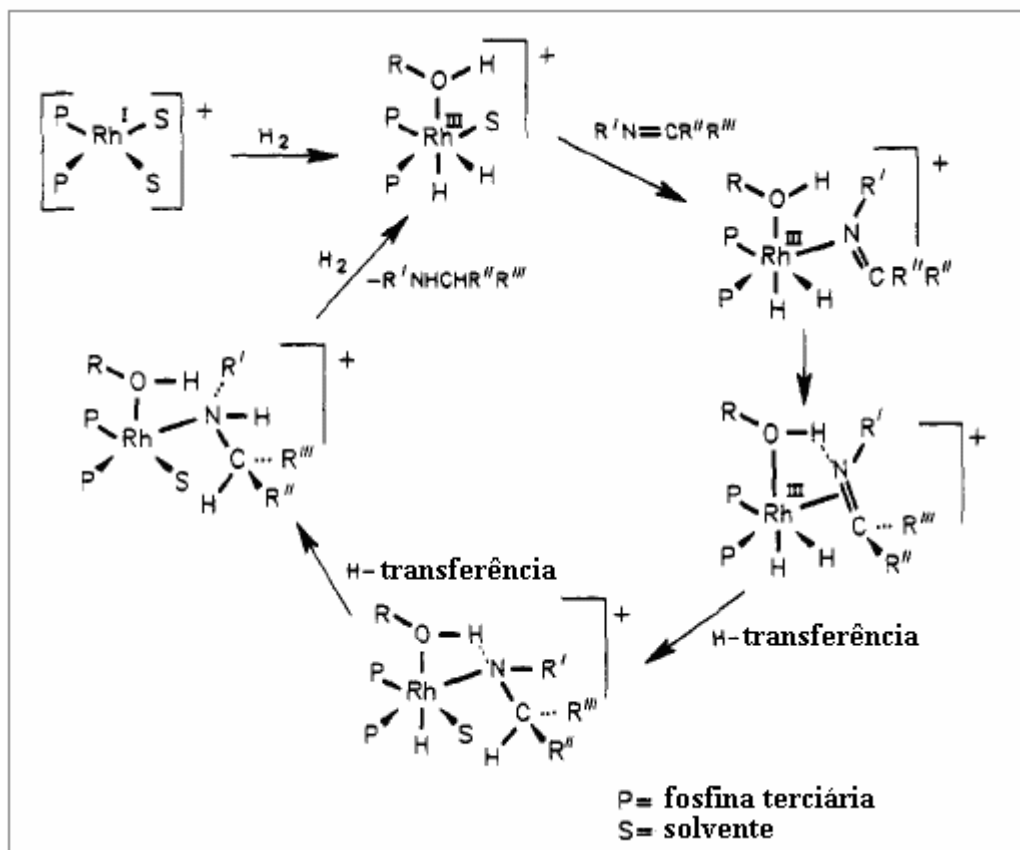
Hidrogenação catalítica é uma das ferramentas mais poderosas no arsenal do químico orgânico sintético. A maioria dos grupos funcionais, do tipo C=C, C=O e C=N, podem prontamente ser reduzidos, sob condições branda e freqüentemente com alta quimio-, regio-, e estereosseletividade. Existem dois tipos de hidrogenação catalítica, heterogênea e homogênea.

Os catalisadores heterogêneos são sólidos que formam uma fase distinta do líquido e podem ser filtrados da mistura para obtenção de uma solução livre do catalisador. A grande maioria das hidrogenações é feita com este tipo de catalisador. Para utilizar gás hidrogênio como um reagente redutor, Pd/C, Ni e Pt geralmente são os mais usados, porém sua reatividade é difícil de controlar (**esquema 17**).^{62, 63}



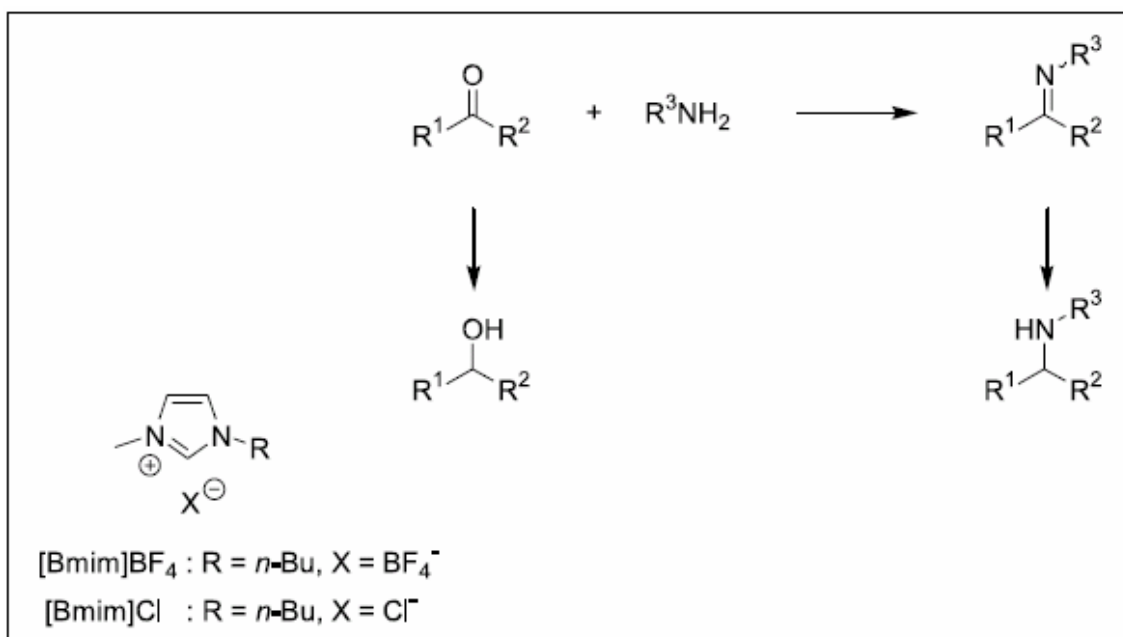
Esquema 17. Hidrogenação de iminas com catalisadores heterogêneos.

Os catalisadores homogêneos dissolvem-se no meio reacional, formando uma única fase e necessitam ser removidos de outra maneira, o que pode representar uma desvantagem para este tipo de catalisador. Os catalisadores deste tipo foram descobertos há décadas atrás; o primeiro exemplo foi relatado por Calvin⁶⁴ em 1939, mas a área cresceu lentamente até que trabalhos realizados por Wilkinson⁶⁵ com $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, catalisador que leva seu nome, aumentaram novamente o interesse. Para exemplificar Vejamos o ciclo catalítico da hidrogenação de uma imina, proposta por Becalski e *et al* que tem os seguintes passos: adição oxidativa de H_2 , coordenação da imina, formação de complexo π , transferência de H e eliminação redutiva da amina (**esquema 18**).⁶⁶



Esquema 18. Ciclo de hidrogenação catalítica de iminas com complexo de ródio proposto por Becalski.

Para fins de redução, uma variedade de diferentes catalisadores baseados em Ir, Rh, Ru, e Ti foram utilizados.^{62, 67} Recentemente Imao⁶⁸ e colaboradores descreveram um estudo comparativo na aminação reductiva direta (ARD) de aldeídos e cetonas por meio de $\text{Ir}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ e H_2 (50 kg/m²) com temperatura de 100°C. Reações paralelas poderiam ocorrer, formando álcoois e iminas ao invés da amina alquilada conforme o **esquema 19**. Eles perceberam que líquidos iônicos eram mais seletivos em comparação a solventes orgânicos convencionais.



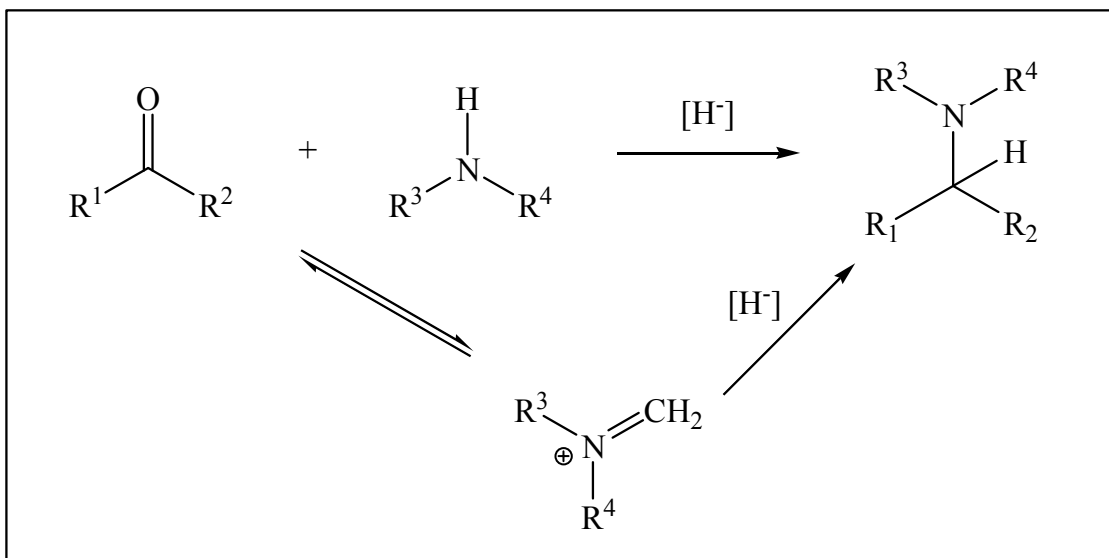
Esquema 19. Hidrogenação catalítica com complexos de irídio em líquido iônico.

Algumas desvantagens do uso de gás hidrogênio é que este é inflamável, sua manipulação requer equipamentos caros e especializados. Um outro inconveniente com esta metodologia é que outros grupos funcionais que estiverem presentes podem reagir, devido a alta reatividade do meio.

1.2.2.8 Agentes redutores baseados no boro

Como já foi discutido, o mecanismo das reações de aminação redutiva é dependente do agente redutor e aditivo empregados. Porém, a formação de uma imina ou íon imínio, mecanismo proposto no **esquema 7**, na maioria das vezes é o mesmo. Com a finalidade de redução subsequente, a formação da amina, boroidretos são os redutores mais “populares”. Para este fim uma grande variedade de substratos podem ser utilizados, incluindo compostos carbonílicos alifáticos, aromáticos e até mesmo pouco reativos. Esta seção destaca as reações de aminação redutiva (**esquema 20**)

com agentes redutores baseados no boro e aditivos, equivalentes a agentes desidratantes ou ácido de Lewis. Será dado destaque aos métodos comuns, como também às limitações e desvantagens, partindo-se do NaBH_4 até reagentes mais complexos.



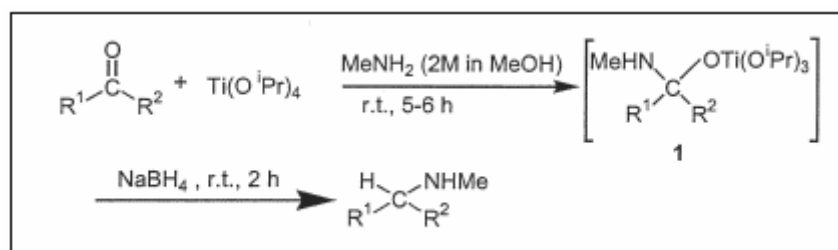
Esquema 20. Aminoação redutiva por transferência de hidreto.

1.2.2.8.1 Aminoação redutiva com boroidreto de sódio

Boroidreto de sódio é um agente redutor solúvel em água, é comercialmente disponível e exhibe propriedades ímpares na química orgânica.⁶⁹ Ele pode reduzir aldeídos, cetonas, cloretos de ácido e anidridos. Nas últimas quatro décadas tem servido como ponte na obtenção de outros boroidretos mais seletivos ou com maior força redutora, para redução de uma série de funções orgânicas como ácidos carboxílicos, ésteres, haletos orgânicos, lactonas e lactamas. Algumas destas reduções ocorrem em virtude da formação *in situ* de boranas a partir do boroidreto de sódio. Uma das desvantagens do boroidreto de sódio, para aminoação redutiva, é que este pode reduzir os reagentes de partida (aldeídos e cetonas), ao invés dos intermediários (iminas ou íons imínios) formados a

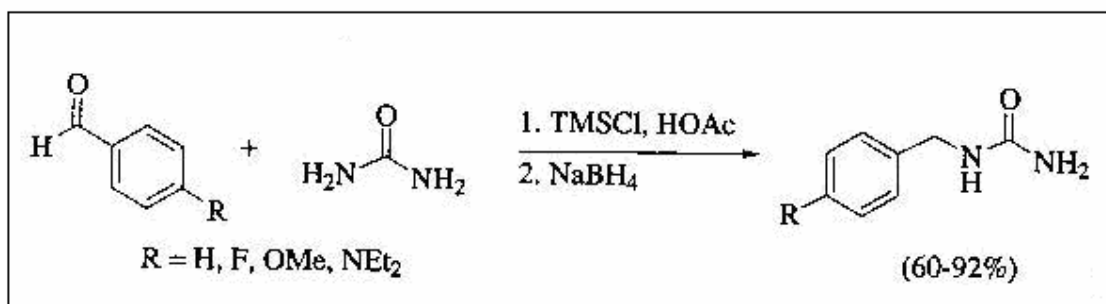
partir da condensação das aminas com compostos carbonílicos. Para eliminar a possibilidade da redução dos materiais de partida carbonílicos, é necessário que a reação de condensação e formação da carbinolamina seja efetuada completamente. Para este fim, agentes desidratantes como sulfato de sódio, sulfato de magnésio e sulfato de cálcio,⁷⁰ como também peneiras moleculares de 3A°⁷¹ e 4A°,⁷² têm sido usados para facilitar a formação de intermediários nas reações de boroidreto de sódio. Cloreto de cézio, cloreto de níquel e cloreto férrico também têm sido utilizados.⁷³ A adição de um ácido aumenta a reatividade da imina intermediária. Condições reacionais envolvendo ácidos tamponados e ácido sulfúrico em THF tem sido demonstrado.⁷⁴ Aditivos como sais de zinco e titânio (IV) são empregados como ácidos de Lewis nas reações de aminação redutiva com boroidreto de sódio. Estes podem ser utilizados para abstração de H₂O, facilitando a formação da imina intermediária.⁶⁹

Bhattacharyya⁷⁵ obteve *N*-metil aminas secundárias, por meio de aldeídos e cetonas e uma solução comercial de metilamina em metanol em presença isopropóxido de titânio (IV). O método evita convenientemente o uso de metilamina gasosa e diminui as possibilidades de redução dos compostos carbonílicos ocasionados pelo boroidreto de sódio. A reação passa possivelmente pela formação de um complexo de titânio (IV) (**esquema 21**) como um intermediário, que é reduzido diretamente ou através de uma espécie de imínio.



Esquema 21. Aaminação com isopropóxido de titânio(IV) e $NaBH_4$.

Uréias não reagem por alquilação redutiva nas condições típicas, pois são insuficientemente eletrofílicas para formar uma imina. Porém, procedimentos para uréias tem sido desenvolvidos com componentes reativos tais como cloreto de trimetilsilano em ácido acético seguido de NaBH_4 (**esquema 22**). Estas transformações são utilizadas para aldeídos aromáticos, mas são problemáticas para aldeídos enolizáveis e α,β -insaturados.⁷⁶



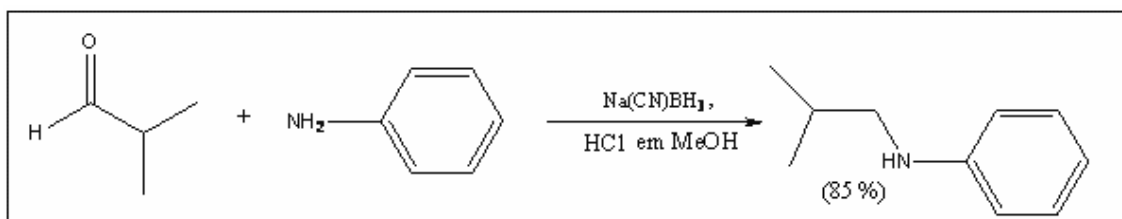
Esquema 22. Alquilação redutiva da uréia com NaBH_4 .

Outros boroidretos como boroidretos de lítio e de potássio têm sido usados em aminação redutiva.^{77, 78} Outros são formados *in situ* como, por exemplo, boroidreto de zinco.⁷⁹ A limitação no uso de boroidreto é que mesmo com aditivos, grupos funcionais, desejados ao fim da reação, são reduzidos. Alguns boroidretos não são disponíveis comercialmente e requerem excesso estequiométrico.

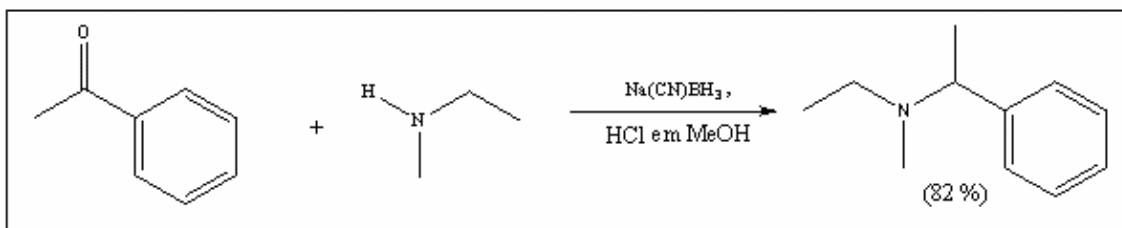
1.2.2.8.2 Cianoboroidreto de sódio

Borch e colaboradores introduziram cianoboroidreto de sódio para aminação redutiva em 1971.⁸⁰ Este reagente é comercialmente disponível e pode ser preparado a partir de boroidreto de sódio e ácido cianídrico ou cianeto de mercúrio.^{81, 82} O ligante ciano (do cianoboroidreto de sódio) é retirador de elétrons com isso a reatividade hidrídica decresce ao comparar 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 aminação redutiva como fonte de hidreto solúvel. Uma extensa variedade de associação de compostos carbonílicos com aminas são tipicamente tratados em solventes alcoólicos com cianoborohidreto de sódio, contudo CH_3CN e THF também têm sido usados. Deste modo aldeídos alifáticos como isobutiraldeído reagem facilmente com aminas aromáticas (**esquema 23**) e cetonas aromáticas, como acetofenona, com aminas alifáticas (**esquema 24**).⁸⁰ Cetonas alifáticas e cíclicas, assim como cicloexanona, reagem com aminas primárias e secundárias e amônia com bons rendimentos.



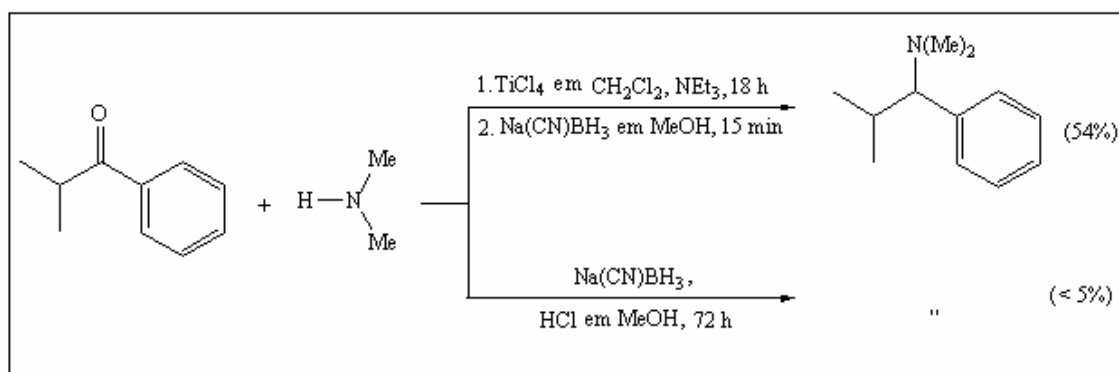
Esquema 23. Aaminação redutiva de isobutiraldeído com cianoboroidreto de sódio.



Esquema 24. Aaminação redutiva de acetofenana com cianoboroidreto de sódio.

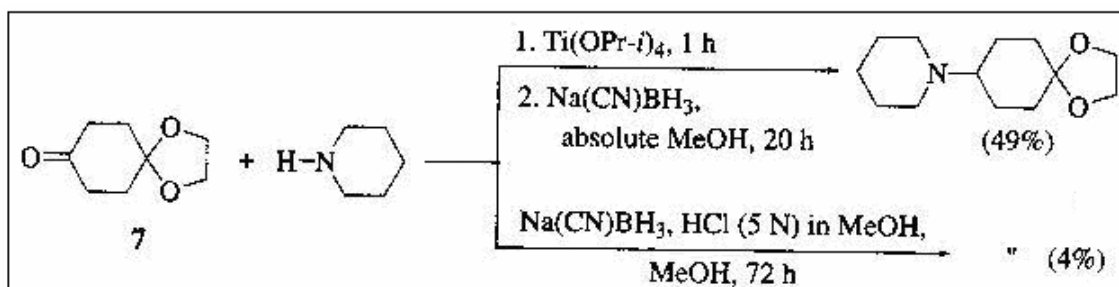
Outros cianoboroidretos têm sido utilizados em aaminação redutiva. A preparação de cianoboroidreto de lítio já tem sido relatada.⁸³ Descoberto por Borch e Durst, cianoboroidreto de lítio pode substituir cianoborohidreto de sódio, mas o seu uso é inferior por não ser comercialmente disponível.⁸⁴ Cianoboroidreto de tetrabutylamônio tem sido usado em solventes apróticos

apolares como diclorometano, THF, hexano, benzeno e acetonitrila. Este reagente é ineficiente para aaminação redutiva de cetonas e aminas secundárias e sais de amônio que são pouco solúveis em solventes apróticos. Para aumentar a eletrofilicidade do carbono carbonílico, tetracloreto de titânio tem sido utilizado com cianoborohidretos. Tratando isopropil-fenil cetona com dimetilamina em presença de tetracloreto de titânio em diclorometano ou benzeno por 18 horas seguido por adição de cianoboroidreto de sódio em metanol a reação atinge 54% de rendimento contra 5% quando comparado com as condições de Borch (**esquema 25**).⁸⁰



Esquema 25. Aaminação redutiva com TiCl_4 versus condições de Borch.

Isopropóxido de titânio também tem sido usado.⁸⁵ Este reagente é menos reativo que o tetracloreto de titânio, mas é mais compatível quando tratado com grupos funcionais sensíveis em condições ácidas como acetais, cetais, ésteres, amidas, uréias e carbamatos. Para exemplificar, o **esquema 26** mostra alquilação da piperidina, enquanto o grupo protetor do agente alquilante não sofre ruptura.

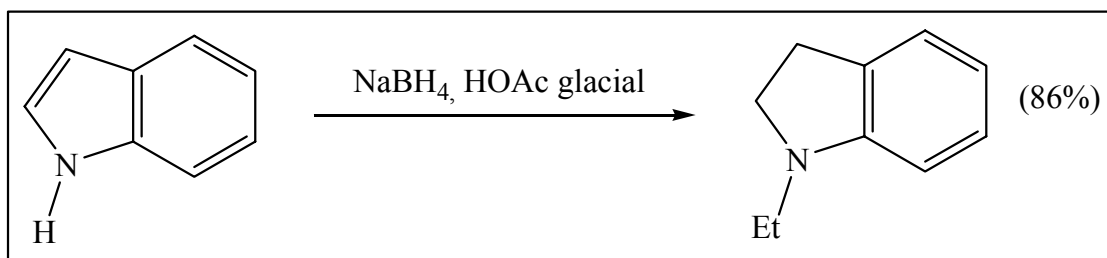


Esquema 26. Aaminação redutiva com TiCl_4 versus condições de Borch.

Embora os cianoboroidretos sejam mais eficientes em comparação com boroidreto de sódio, e sejam em muitos casos controlados reacionalmente, por adição de aditivos, é de grande desvantagem que estes sejam altamente tóxicos e que os produtos, na maioria das vezes, estejam contaminados com cianetos residuais. Além, disso são reagentes caros.

1.2.2.8.3 Triacetoxiborohidreto

Gribble e colaboradores descobriram triacetoxiboroidreto a partir de boroidreto de sódio e ácido acético, como excelentes reagentes para aaminação redutiva.⁸⁶ Eles observaram que tratando indol ou indolina com boroidreto de sódio em ácido acético, *N*-etil-indolina é formada com 86% de rendimento (**esquema 27**).

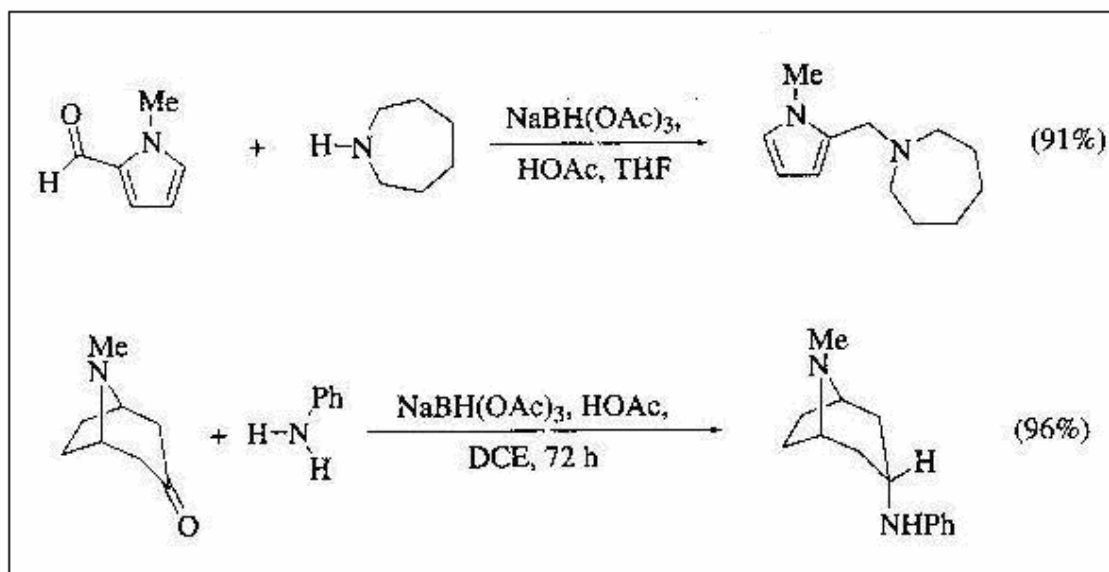


Esquema 27. Síntese da *N*-etil-indolina com NaBH₄.

Esta metodologia é eficiente para alquilação de anilinas primárias e secundárias com uma variedade de ácidos carboxílicos exceto ácido fórmico e trifluoracético.^{87, 88} Estudos posteriores mostraram que ácido fórmico e trifluoracético são reagentes realmente viáveis. Deste modo aminas pouco reativas como *N*-etil-anilina e *N,N*-difenilamina reagem nestas condições. Abdel-Magid e colaboradores introduziram o uso de

triacetoxiboroidreto de sódio comercial para aaminação redutiva de aldeídos e cetonas.⁸⁹

O triacetoxiboroidreto de sódio é apresentado como um agente redutor geral para o aaminação redutiva de aldeídos e cetonas. Este reagente moderado e seletivo tem sido utilizado em uma larga variedade de substratos que inclui cetonas acíclicas e cíclicas alifáticas, aldeídos alifáticos e aromáticos, e aminas primárias e secundárias. O 1,2-dicloroetano (DCE) é o solvente preferido da reação, mas ela pode ser realizada em THF e ocasionalmente em acetonitrila. Geralmente ácido acetico é utilizado para reações com cetona, mas não é necessário com aldeídos (**esquema 28**).^{89a}



Esquema 28. Aaminação redutiva com triacetoxiboroidreto de sódio.

O procedimento é realizado eficazmente na presença de grupos funcionais sensíveis a ácidos tais como acetais e cetais; pode também ser realizado na presença de grupos funcionais reduzíveis tais como ciano e nitro. As reações são geralmente mais rápidas no DCE do que em THF, e em ambos os solventes, as reações são mais rápidas na presença de AcOH .

Em comparação com outros procedimentos para aminação redutiva tais como NaBH_4 , $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$ e complexos de boro-piridina, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ há algumas vantagens com rendimentos superiores e poucos produtos laterais. As limitações incluem aminação redutiva com amônia, cuja fonte é acetato de amônio que é pouco solúvel em solventes apróticos, que são requeridos para este redutor, e aminação redutiva com cetonas aromáticas e insaturadas como também cetonas e aminas estericamente impedidas.

1.2.2.8.4 Outras boranas

Em reações envolvendo boranas substituídas, pode-se observar que a modificação do ambiente estérico e eletrônico no boro influenciam sua reatividade. Isto é acentuado com o aumento do volume do redutor,⁹⁰ proporcionando um maior grau de especificidade nas reduções. O complexo borana-piridina tem sido incorporado para aminação redutiva e é tipicamente redutor de iminas e sais de imínio preferencialmente relativo a grupos carbonílicos. Tetrahidrofurano-borana, dimetil sulfeto de borana com tetracloreto de titânio tem sido utilizados em aminação redutiva com muitas limitações.⁹¹

Recentemente Sato e *et al*⁹² aplicaram α -picolina-borana em aminação redutiva de aldeídos e cetonas em presença de ácido acético. Somente mono-alquilações eram observadas. O uso de pic-BH_3 compensa alguns problemas encontrados no uso de agentes redutores tais como NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ e pyr-BH_3 .⁹¹

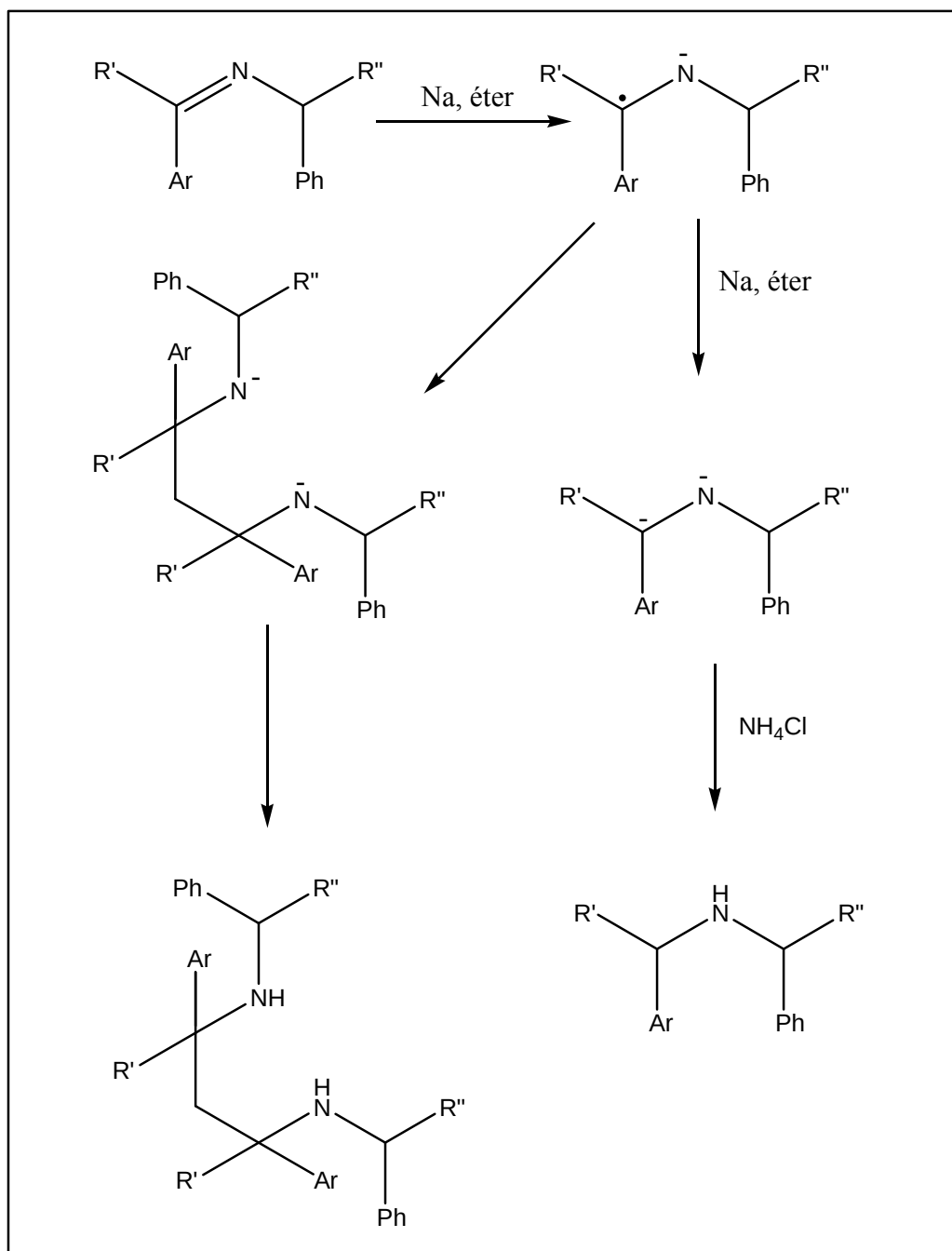
Em resumo, reagentes de boro são bons redutores em aminação redutiva se aplicados nas condições específicas a cada grupo de substratos. Porém, na maioria das vezes requerem excesso de reagente, muitos são caros ou não estão disponíveis comercialmente. Além disso, raramente

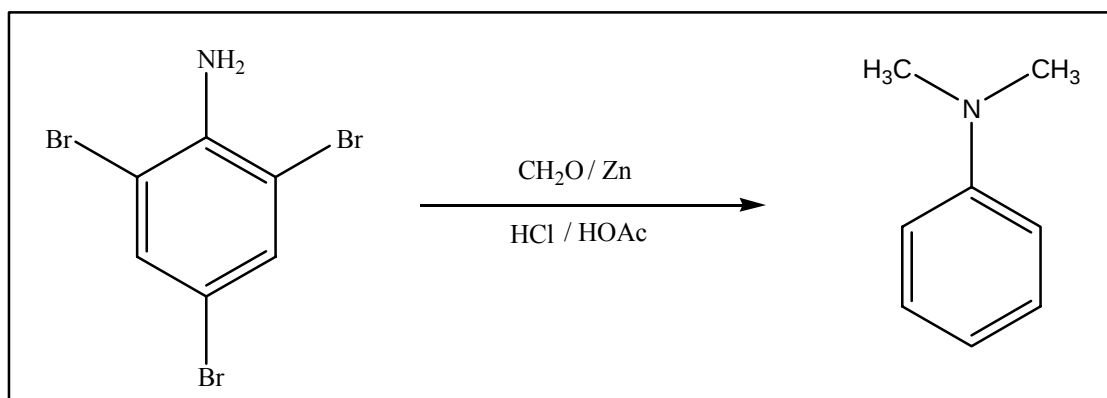
encontram-se na literatura exemplos que obedecem aos princípios da química verde¹², principalmente no caso dos cianoboroidretos que são altamente tóxicos.

1.2.2.9 Uso de metais para redução.

A redução da ligação C-N dupla 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, sódio, amálgama de sódio, alumínio em etanol, zinco ou alumínio em meio aquoso e zinco em AcOH têm sido utilizados.^{93, 94} A dimerização concorre com a redução (**esquema 29**) e metais alcalinos tendem a promover a dimerização redutiva em solventes como éter e tolueno.⁹⁵

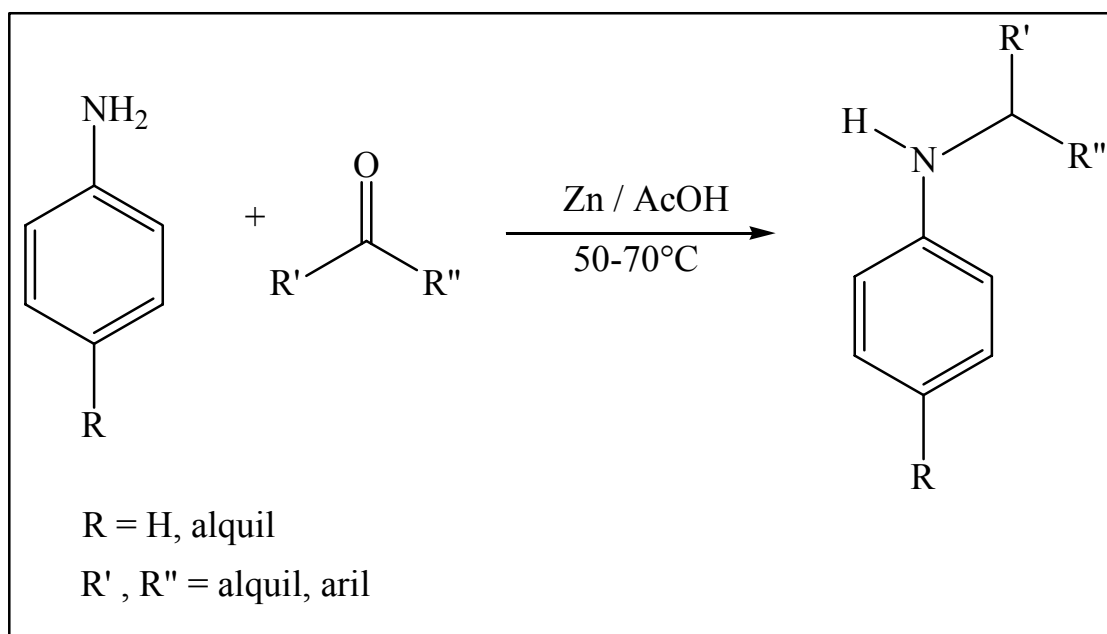
Em 1933 Wagner,⁹⁶ em seus estudos com bases Schiff (iminas) formadas a partir de aminas aromáticas com formaldeído, mostrou que aminas *N*-metiladas podem ser obtidas quando tratadas com zinco (pó) ativado por ácido clorídrico. Mais tarde Emerson⁹⁷ e Deutschman estudaram a *N*-metilação da 2,4,6-tribromoanilina com formaldeído na presença de zinco em meio ácido segundo o **esquema 30**. 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 29.** Redução de iminas por Na em éter.



Esquema 30. Alquilação redutiva de 2,4,6-tribromoanilina com formaldeído e zinco.

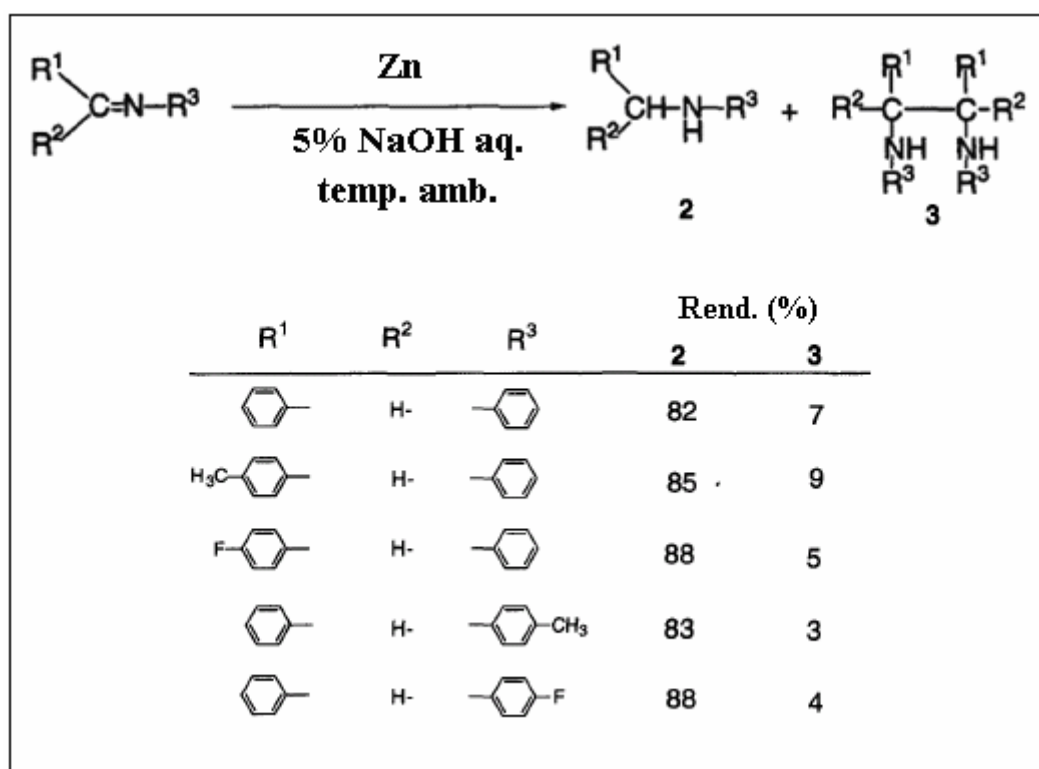
Alguns anos atrás Micovic e *et al.*⁹⁸ obtiveram aminas secundárias formadas a partir de aminas aromáticas primárias com cetonas após reação com zinco em ácido acético sob refluxo. O método se limitava apenas a aminas aromáticas, aminas terciárias não eram formadas e aldeídos não reagiam sob essas condições reacionais (**esquema 31**).



Esquema 31. Aminação redutiva promovida por zinco em ácido acético.

Anos depois Micovic⁹⁹ aplicou o método de aminação redutiva com 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 e traços de álcoois também eram observados, possivelmente pela redução dos compostos carbonílicos.

Alguns anos atrás, Tsuknoki¹⁰⁰ fez estudos para redução de iminas derivadas de aminas aromáticas, mas estas não poderiam ser tratadas em meio ácido por sofrerem facilmente hidrólise. Em sentido notável diferentemente das outras metodologias que utilizavam meios reacionais anidros, as bases Schiff foram tratadas em solução de NaOH 5% zinco em pó e água como solvente (**esquema 32**), mas com traços de dimerização.



Esquema 32. Aminação redutiva promovida por zinco em meio básico.

Como visto, a maioria dos casos eram aplicados para 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.

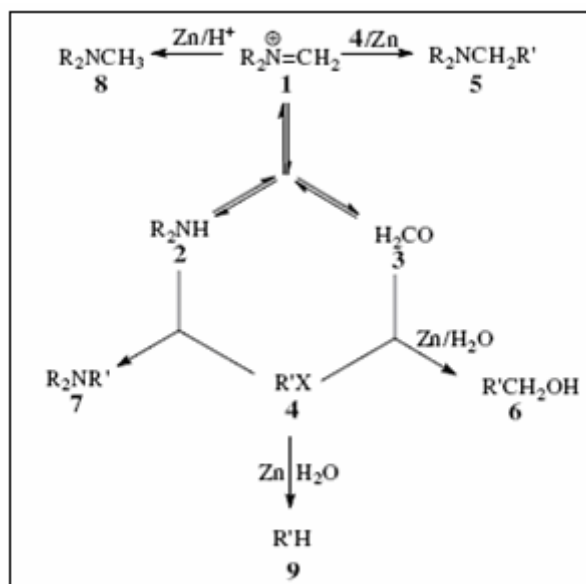
1.2.2.10 Metilação redutiva

A *N*-Metilação de aminas é largamente aplicada. Os métodos descritos nas seções anteriores, Eschweiler-Clarke, boroidretos, hidrogenação, redução por metais podem ser utilizados com formaldeído para metilação redutiva.¹⁰¹ Muitas substâncias naturais e sintéticas têm grupos metila ligados ao nitrogênio o que justifica a importância do método. Alguns exemplos são observados na parte introdutória deste trabalho. Uma revisão mais detalhada sobre a *N*-metilação de aminoácidos, escrita por Aurélio e *et al*,¹⁰² apresenta uma ampla variedade de métodos aplicados a metilação redutiva.

1.3 Motivação

O projeto de mestrado intitulado “Aminação Redutiva de Aldeídos e Cetonas Promovida por Zinco em Meio Aquoso” não surgiu do acaso. Resultados recentes, relatados por Estevam e Bieber,¹⁰³ com aminometilação de haletos alquílicos promovida por zinco para formação de aminas terciárias proporcionaram, mais tarde, a exploração da *N*-metilação redutiva de aminas primárias e secundárias. Subprodutos de redução, a princípio indesejados, eram observados, isto devido a possibilidade de reações laterais (**esquema 33**). Resolvemos explorar esta

reação secundária com o objetivo de desenvolver um novo método geral de metilação ou alquilação reductiva de aminas.



Esquema 33. Aminometilação e reações laterais.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O presente trabalho tem por objetivo geral desenvolver uma nova metodologia para aaminação de compostos carbonílicos (aldeídos e cetonas) promovida por metais em meio aquoso, visando sintetizar alquilaminas a partir de aminas primárias e secundárias, bem como aminoácidos.

2.2 Objetivos Específicos

- Encontrar condições reacionais seletivas para mono- e dimetilação de aminas a partir de estudo sistemático do pH do meio, concentração dos reagentes, tipo de metal e granulação deste, tempo de reação, temperatura, efeito de catalisadores e efeito solvente.
- Aplicar o método para uma série diversificada de aminas e aminoácidos utilizando uma ampla variedade de compostos carbonílicos como agentes alquilantes.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como visto no **esquema 33** (pg 58), o íon imínio **1**, gerado *in situ* nas condições de Mannich, serviu de ponte para formação do produto principal **5** e o subproduto **8**. Em comparação com outros subprodutos, somente **8** era observado em maior proporção. Uma revisão da literatura nos levou a concluir que a *N*-metilação promovida por agentes redutores seletivos, de baixo custo e impacto ambiental é de interesse científico.

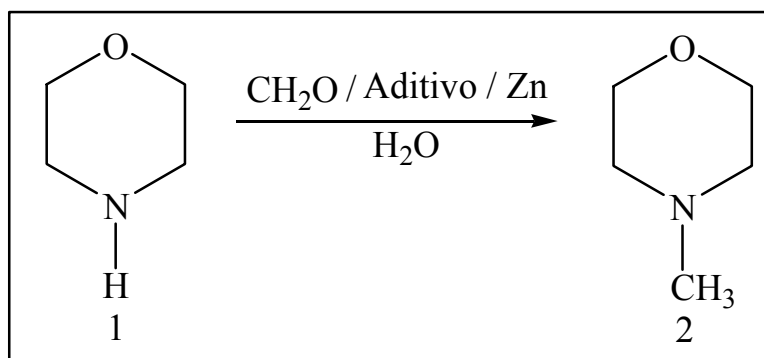
A formação do íon imínio é reversível, mas sua redução não é, sendo zinco metálico um excelente doador de elétrons. Um meio aquoso ácido não é somente necessário para solubilizar os reagentes e produtos na etapa de condensação reversível, mas também é fonte de próton quando o zinco é usado na etapa de redução.

Diante de toda informação da literatura e dos aspectos que nos levaram a seguir adiante com este projeto, será apresentado a comprovação da metodologia proposta, cujo enfoque é baseado na redução de íons imínio. Acredita-se que estes sejam solúveis em água, possuam carga formal no sítio reativo e geometria adequada, tornando-se muito úteis na realização de reações orgânicas em meio aquoso.

3.1 Metilação redutiva de aminas secundárias

A reação da morfolina **1** com formaldeído foi escolhida como ponto de partida, devido a fácil caracterização do possível produto (**figura 8**), *N*-metil-morfolina **2** (**esquema 34**) por RMN de ^1H e por não haver possibilidades de dimetilação. A princípio tratou-se 1 mmol de morfolina com 0,2 mL de formaldeído (37%), em 1 mL de H_2O por 2 horas, sem

nenhum aditivo ou metal (**ensaio 1**). Mas nenhum traço do produto era observado (**ver tabela 1**).

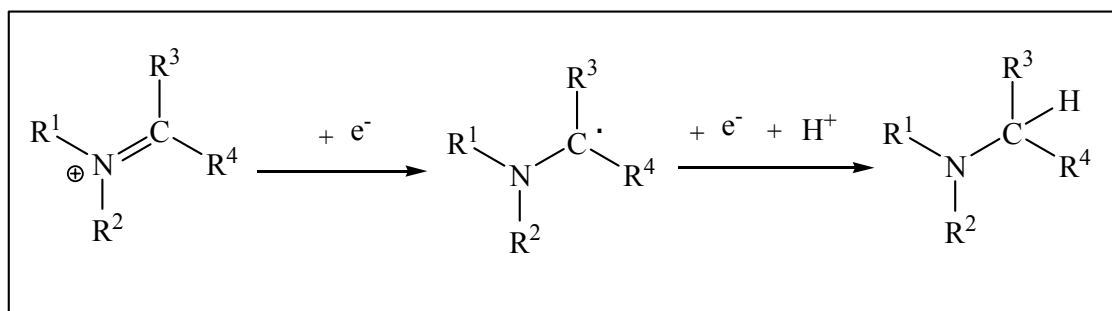


Esquema 34. Metilação redutiva da morfolina por formaldeído e zinco.

Uma vantagem desta reação-modelo é que os reagentes de partida (morfolina e formaldeído) permaneciam na fase aquosa após hidrólise com 10 mL de solução (NaOH ou NH_4OH) e não eram extraídos quando 1 mL de clorofórmio contendo 0,2 mmol de cicloexano (padrão interno) era utilizado, portanto, não eram identificados no RMN de ^1H . O próximo ensaio foi realizado com 2 mmols de AcOH sem nenhum metal (**ensaio 2**). Mesmo assim, o produto não foi observado. Vale acrescentar que a reação foi realizada também em presença de ácido fórmico sem metal (**ensaio 3**), por se imaginar uma reação do tipo Eschweiler-Clarke (discutida na seção 1.2.2.6, pg 39). Estes estudos iniciais (**ensaios 1-3**) foram necessários, pois não se sabia quais reagentes eram fundamentais para a metilação. A ausência de zinco e de um meio ácido não levou a formação do produto *N*-metilado. Logo, observou-se a formação da *N*-metil-morfolina com rendimento de 96% por meio da adição de AcOH e zinco conforme o **ensaio 4**. O resultado foi surpreendente, já que na reação de Estevam¹⁰³ apenas traços de *N*-metil-morfolina eram observados quando haletos orgânicos mais impedidos eram utilizados. (**esquema 33**)

3.2 Mecanismo proposto

Como visto na **seção 1.2.1**, aminação redutiva é baseada na redução direta ou indireta de uma imina ou íon imínio, formados a partir da condensação de uma amina com compostos carbonílicos. Os resultados iniciais mostraram que zinco e um meio ácido são necessários para o progresso da reação. Isto sugere a formação do íon imínio (**esquema 7**, pg 32) e sua redução subsequente por zinco. Após a formação do íon imínio zinco transfere um elétron, e um radical é formado. Logo outro elétron é transferido, como acontece na redução eletroquímica,¹⁰⁴ juntamente com um próton fornecido pelo ácido, promovendo assim a redução (**esquema 35**).



Esquema 35. Redução de íon imínio por transferência de elétron.

Tabela 1. Investigação da *N*-metilação da morfolina.

Ensaio	Aditivo	Zinco	Rend.(%)
1	-	-	0
2	AcOH	-	0
3	HCO ₂ H	-	0
4	AcOH	granulado	96
5	HCO ₂ H	granulado	68
6	NaH ₂ PO ₄	granulado	30
7	K ₂ HPO ₄	granulado	0
8	AcOH	Pó	81

Condições reacionais: 1 mmol de morfolina + 0,2 mL CH₂O + 2 mmol de aditivo + 2 mmol de zinco; solvente: 1mL de água; tempo: 2 horas.

Outros aditivos (ensaios 5-7) foram estudados de forma comparativa, mas a reação com AcOH (**ensaio 4**) apresentou maior rendimento em relação aos demais (ensaios 5-7). Outra modificação importante foi o tipo de granulação, pois se acreditava que efeitos cinéticos associados à superfície ativa do metal interferissem no andamento da reação, devido zinco ser reativo demais e poder ser dissolvido em meio ácido antes de reduzir o íon imínio. Logo se percebeu, a princípio, que zinco granulado é mais vantajoso em relação ao zinco em pó, pois o rendimento decaiu para 81% (**ensaio 8**). O **ensaio 4** foi repetido e a mistura reacional foi extraída com CHCl_3 , filtrada (pipeta de Paster contendo algodão e K_2CO_3 para secagem) e adicionada a uma solução de 4 mL de EtOH contendo 1 mmol de ácido pícrico. O picrato (cor amarela) obtido foi recristalizado com EtOH e depois de seco foi tratado com solução de NH_4OH , para se obter a amina livre, e extraído com 1 mL de clorofórmio contendo 0,2 mmol de ciclohexano (padrão interno) e caracterizado no RMN de ^1H (figura 8).

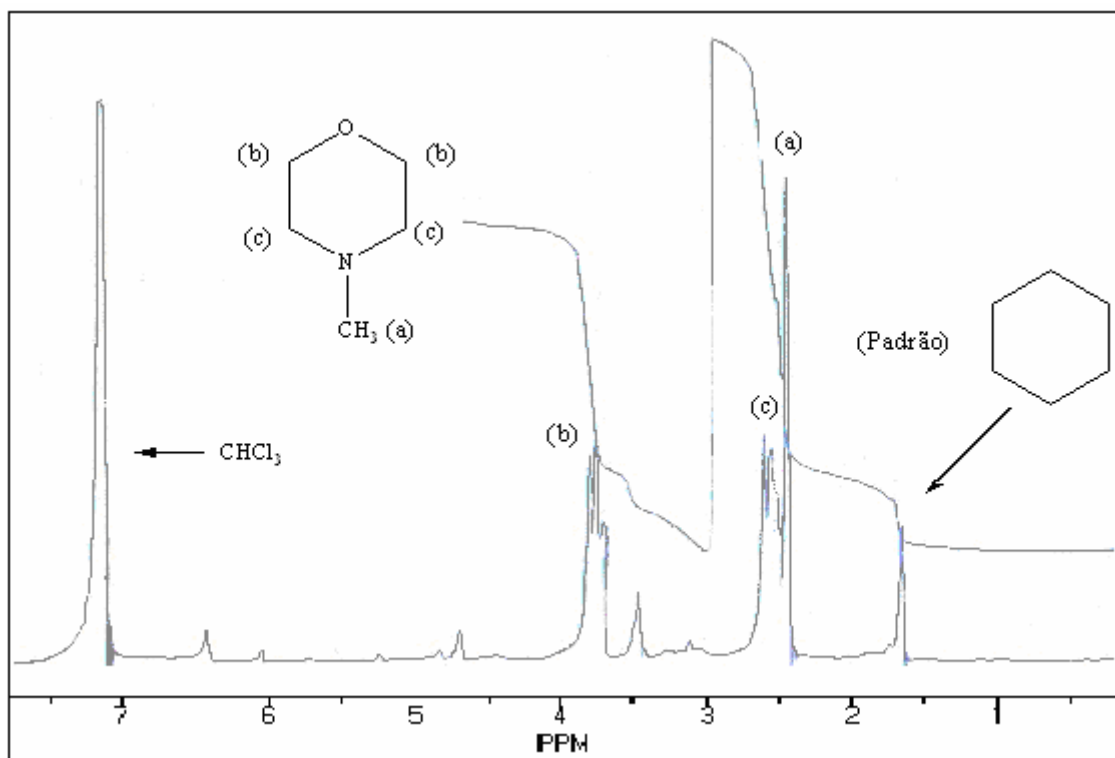


Figura 8. Espectro RMN de ^1H (90 Mz) da morfolina, obtido do **ensaio 4**.

Para testificar a importância da granulação do metal, pirrolidina e piperidina foram investigadas nas condições dos ensaios **4** e **8**, obtendo-se rendimentos próximos para ambos os casos de granulação, mas de acordo com o ensaio **9** e **11** zinco granulado continuou sendo mais eficiente.

Até agora, a metodologia de aminação redutiva em meio aquoso mostrou ser superior, em baixos custo e impacto ambiental, em relação aos outros métodos descritos na literatura, pois água e zinco são mais baratos e de baixa toxicidade em relação a solventes orgânicos, reagentes de boro e outros utilizados em hidrogenação catalítica.

Tabela 2. Investigação da *N*-metilação de aminas secundárias.

Ensaio	Amina	Zinco	Tempo	Rend.(%)
9	Pirrolidina	Pó	2h	75
10	Pirrolidina	gran.	2h	82
11	Piperidina	Pó	2h	76
12	Piperidina	gran.	2h	98
13	<i>N,N</i> -dibenzilamina	gran.	2h	0
14	<i>N,N</i> -dibenzilamina	gran.	8h	64
15 ^{a, b}	<i>N,N</i> -dibenzilamina	gran.	2h	25
16^{a, b}	<i>N,N</i>-dibenzilamina	gran.	20h	77
17	diciclohexilamina	gran.	2h	0
18	diisopropilamina	gran.	2h	0
19 ^a	<i>N,N</i> -dietilamina	gran.	2h	68
20^a	<i>N,N</i>-dietilamina	gran.	8h	80
21	<i>N,N</i>-dietilamina	gran.	20h	80
22	diciclohexilamina	gran.	20h	0
23	diisopropilamina	gran.	20h	8

Condições reacionais: 1 mmol de morfina + 0,2 mL CH₂O + 2 mmols de AcOH (P.A) 2 mmols de zinco + 2 mmols de aditivo; solvente: 1mL de água; (a) 4 mmols de AcOH (P.A); (b) 3 mmols de zinco.

Como visto, o método funcionou bem para aminas secundárias cíclicas; logo dibenzilamina, dicicloexilamina, diisopropilamina e dietilamina, para avaliar o efeito estérico, foram tratadas nas condições dos **ensaios 4, 9 e 11**. Somente a *N,N*-dietilamina reagiu bem conforme o **ensaio 19** com

rendimento de 68%. Já era de se esperar que não fosse fácil à obtenção dos produtos esperados, pois o fator estérico seria um grande empecilho. Estas observações mostram que outras variáveis devem ser estudadas, como solvente, concentração, tempo de reação, temperatura e outros aditivos.

Uma observação importante é que zinco era parcialmente consumido na mistura reacional, então a quantidade de AcOH foi aumentada para 4 mmols ao invés de 2 mmols, e o tempo reacional, otimizado em 2 horas para as aminas cíclicas, foi aumentado para no máximo 20 horas e aplicado às aminas estericamente impedidas. Conforme a **tabela 2**, os **ensaios 20 e 21** tiveram bons resultados. Pelo visto, o tempo reacional é uma variável importante e foi decisivo no aperfeiçoamento das reações. É preciso citar que a reação tornava-se mais rápida com o aumento de ácido (**ensaio 20 e 21**), mas vale acrescentar que a variação do tempo reacional inferior a 8 horas tinha a tendência de baixar o rendimento e acima de 8 horas não melhorava o rendimento. O **ensaio 15** mostrou que o rendimento da reação da *N,N*-dibenzilamina foi de 25%, logo as variáveis já otimizadas (**ensaios 4**) para as aminas cíclicas deveriam ser reavaliadas e outras variáveis deveriam ser estudadas sistematicamente, pois alguns parâmetros dependiam da natureza dos substratos.

Como já comentado, zinco foi parcialmente consumido, então a quantidade de zinco, ácido acético e concentração do substrato foram modificados (**ensaios 13-16**). Parece que o aumento da concentração de ácido desloca o equilíbrio no sentido da formação do íon imínio e é provável que a quantidade em excesso de zinco seja suficiente para reduzi-lo e formar a *N*-metil-dibenzilamina. O método funcionou com AcOH e **H₂SO₄ (somente para dibenzilamina)**, ambos com rendimento de 77% (**ensaio 16**) mostrando que um ácido mais forte pode promover a reação.

Outra variável que precisava ser estudada era o efeito solvente, mas vale lembrar que alguns ensaios foram realizados paralelamente, ou seja, a

reação da *N,N*-díciclohexilamina com rendimento de 73% foi posteriormente alcançada pela utilização de dioxano ao invés de água, devido a eficiência sintética de outras reações que serão discutidas mais a frente. Mesmo com dioxano, a reação da *N,N*-diisopropilamina não teve êxito, então esta foi deixada de lado para investigações futuras, já que a prioridade era de estudar outras aminas.

Até agora, todos os resultados foram obtidos na temperatura ambiente, a utilização de uma atmosfera inerte foi descartada, como também variação da pressão e utilização de solventes secos, já que os ensaios eram realizados em meio aquoso e em condições redutivas. Zinco granulado foi mais eficiente em relação a zinco em pó, que não precisava ser ativado como nos casos da literatura,⁹⁶⁻¹⁰⁰ e ácido acético foi o aditivo que levou a melhores resultados. A cinética das aminas impedidas era mais lenta, necessitando de um maior tempo reacional ou maior quantidade de AcOH. Como visto o método funcionou, com bons rendimentos, para 6 aminas secundárias: morfolina, piperidina, pirrolidina, *N,N*-dietilamina, *N,N*-dibenzilamina e *N,N*-dícicloexilamina. Vejamos a seguir a metilação redutiva de aminas primárias, visando encontrar seletividade na mono- e dimetilação.

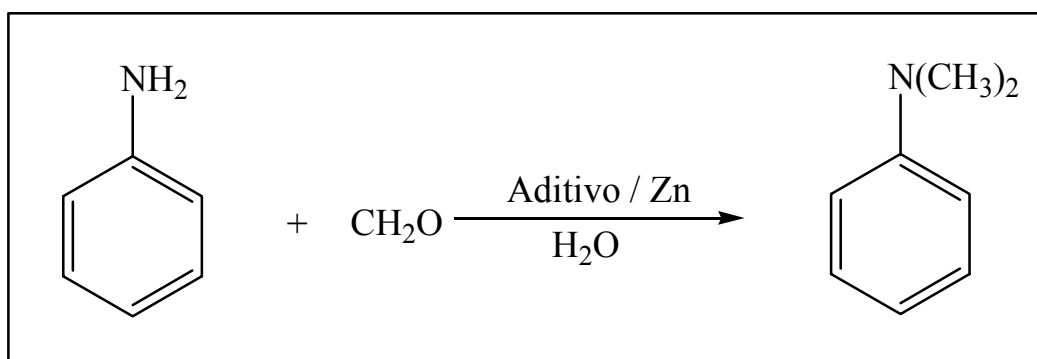
3.3 *N*-metilação de aminas primárias

As aminas primárias podem sofrer *N*-metilação ou *N,N*-dimetilação, problema não encontrado entre as aminas secundárias. É preciso lembrar que a maioria das reações de redução do tipo Eschweiler-Clarke, hidrogenação e boroidretos não são seletivas para a mono- e dimetilação.

Com os resultados obtidos para as aminas secundárias, deu-se então sequência a investigação das variáveis, já que a diferença da natureza

química das aminas requereria algumas modificações para cada caso. O método foi inicialmente investigado para anilinas, pois a maioria das reações da literatura foi aplicada a aminas aromáticas.

Ensaaios com anilina foram feitos nas condições já estudadas (**tabela 2**), visando novamente encontrar condições reacionais favoráveis como: tipo de granulação, variação de pH, aditivo, tempo reacional e efeito solvente.



Esquema 36. Metilação redutiva da anilina.

Inicialmente tratou-se 1 mmol de anilina com 0,2 mL de formaldeído (37%), 2 mmol de zinco granulado em 1mL de H_2O contendo 2 mmol de AcOH por 4h (**ensaio 24**). O produto não foi formado, mas a anilina sofria policondensação por substituição aromática com formaldeído em meio aquoso,¹⁰⁵ o peso molecular do polímero não foi investigado. Isto podia ser observado devido ao aparecimento de um singlete largo em $\sim 5,5$ ppm no RMN ^1H . Ao utilizar zinco em pó (**ensaio 25**) com 0,1 mL de formaldeído (37%), uma mistura de mono- e dimetil-anilina era observada na proporção 1:2. As reações com os aditivos NaHCO_3 , NaH_2PO_4 , NH_4Cl , H_3PO_4 , KOH e K_2CO_3 (**ensaios 26-29, 31, 33, 34**) eram propícias a polimerização. A reação com EDTA (**ensaio 30**), um meio levemente ácido, apresentou apenas dimetilação, mas com apenas 30% de rendimento e a reação com HCO_2H (**ensaio 32**) uma mistura de mono- e dimetil-anilina com

rendimentos de 35% e 63% respectivamente. Uma das observações importantes é que zinco em pó em meio ácido reage em favor dos produtos metilados, enquanto as reações com zinco granulado não conseguiam competir com a polimerização da anilina com formaldeído. Embora o pH não fosse medido quantitativamente, observava-se nitidamente que um meio ácido é essencial para a reação ocorrer, mesmo assim não se obteve uma seletividade com respeito a mono- e dimetilação pela adição de AcOH e HCO₂H. A reação com EDTA (**ensaio 30**) tinha a tendência de formar o produto dimetilado, mas com rendimento pouco satisfatório.

Tabela 3. Investigação da metilação redutiva da anilina com formaldeído.

Ensaio	Aditivo (eq.)	Zinco	Rend.(%),mono-	Rend.(%), di-
24	AcOH (4)	gran.	Polimerização	
25^a	AcOH (4)	pó	30	60
26	NaH ₂ PO ₄ (4)	gran.	Polimerização	
27	NaH ₂ PO ₄ (2)	pó	Polimerização	
28	KOH(8)	pó	Polimerização	
29	K ₂ CO ₃ (1)	pó	Polimerização	
30	EDTA (1)	pó	0	30
31	H ₃ PO ₄ (1)	gran.	Polimerização	
32^a	HCO₂H (4)	pó	35	63
33	NH ₄ Cl (8)	gran.	Polimerização	
34	NaHCO ₃ (2)	pó	Polimerização	

Condições reacionais: 1 mmol de anilina + 0,2 mL de CH₂O + Aditivo + 2 mmols de zinco; solvente: 1 mL de água; tempo: 2 horas; (a) 0,1mL de CH₂O.

Uma variável que ainda não tinha sido investigada era o efeito solvente. Então, DMSO, DMF e CH₃CN e 1,4-dioxano foram utilizados com o objetivo de melhorar a reação e encontrar alguma seletividade. Os **ensaios 35 e 37** mostraram que DMSO não é um solvente adequado, mesmo

aumentando o tempo reacional de 4h para 15 horas, o rendimento não passou de 10%, mas utilizando H₂O e DMSO como co-solvente (**ensaio 36**) o rendimento passou para 30%. Os solventes DMF (**ensaio 38**) e CH₃CN (**ensaios 39 e 40**) não proporcionaram melhoras significativas, mas traços do produto eram observados.

Tabela 4. Investigação da metilação da anilina em diferentes proporções estequiométricas e solventes.

Ensaio	CH ₂ O	AcOH	Solvente	Tempo	Rend.(%), mono-	Rend.(%), di-
35	0,2 mL	2 mmol	DMSO	4h		5
36 ^a	0,1mL	2 mmol	DMSO/H ₂ O	4h		30
37	0,2 mL	4 mmol	DMSO	15h		10
38	0,2 mL	6 mmol	DMF	4h		15
39	0,2 mL	4 mmol	CH ₃ CN	4h		10
40	0,2 mL	4 mmol	CH ₃ CN	15h		15
41 ^c	(CH ₂ O) _n	4 mmol	H ₂ O	15h	40	43
42	0,1mL	4 mmol	dioxano	2h	49	42
43 ^b	0,1mL	6 mmol	dioxano	4h		60
44 ^b	0,1mL	2 mmol	dioxano	4h		65
45^b	0,15mL	4 mmol	dioxano	2h		100
46^b	0,15mL	4 mmol	dioxano	1h		100
47^b	0,15mL	4 mmol	dioxano	45 min		100

Condições reacionais: 1 mmol de anilina + CH₂O (37%) + Aditivo + 2 mmols de zinco em pó; solvente: 1 mL. (a) 1 mL H₂O / DMSO 1 mL. (b) 3 mmol de zinco. (c) 2 eq. (CH₂O)_n

Para evitar a polimerização em água, observada em 4h, paraformaldeído foi utilizado com intuito de gerar formaldeído *in situ*, diminuindo as possibilidades de reações competitivas (polimerização), e assim poder aumentar o tempo reacional, mas paraformaldeído não se sobressaiu em relação ao formaldeído. A água como solvente principal não

foi seletiva, embora rendimentos entre 30-60% fossem observados. Os demais solventes, já discutidos, tenderam a formar produtos dimetilados, mas com rendimentos inferiores. No **ensaio 42**, uma mistura de mono- e dimetil-anilina foi obtida pela utilização de dioxano, cujo efeito mostrou ser superior aos demais solventes investigados. Outra estratégia foi diminuir a quantidade de formaldeído para 0,1 mL, pois o excesso deste favorecia a polimerização.

A próxima modificação foi aumentar a quantidade de zinco e variar a quantidade de AcOH. Logo 3 mmols de zinco em pó foram utilizados com 6 mmol (**ensaio 43**) e 2 mmol (**ensaio 44**) de AcOH por 2 horas, obtendo-se apenas dimetilação, mas os rendimentos eram bastante próximos. Então, utilizou-se 0,15 mL de formaldeído (37%), visto que uma quantidade maior tenderia a polimerização e uma quantidade menor não seria suficiente para a dimetilação. Os **ensaio 45-47** mostram que mesmo variando o tempo entre 45 minutos e 2 horas, somente *N,N*-dimetil-anilina foi observada com rendimento quantitativo. Os resultados obtidos anteriormente mostraram que o estudo sistemático das quantidades minuciosas de formaldeído e zinco, bem como um tempo reacional inferior a 2 horas são de extrema importância para evitar a polimerização. A utilização de dioxano foi essencial para se obter bons resultados, mas vale salientar que mesmo reduzindo o tempo reacional ao mínimo possível, não se obteve monometilação. Possivelmente, a segunda etapa de metilação era mais rápida e favorável à formação e redução do íon imínio.

Como visto, o estudo da reação de *N*-metilação da anilina teve resultados excelentes, embora somente dimetilação fosse observada, logo *p*-F-anilina, *p*-Cl-anilina, *p*-metil-anilina, *p*-metoxi-anilina, α -naftilamina e β -naftilamina foram tratadas nas mesmas condições do **ensaio 45**. As reações com *p*-F-anilina (**ensaio 48**) e *p*-Cl-anilina (**ensaio 49**) tiveram

rendimentos de 100% e 70% respectivamente, mas apenas dimetilação era observada. Ao tratar p-metil-anilina (**ensaios 50 e 51**) e p-metoxi-anilina (**ensaios 52 e 53**) nas condições otimizadas (solvente, aditivo, concentração dos reagentes e tempo reacional) para as anilinas anteriores, a polimerização era observada mesmo variando a temperatura entre 0° e 30°C. As reações com α -naftalamina (**ensaios 54 e 55**) e β -naftalamina (**ensaios 56 e 57**) não foram satisfatórias, ou seja, nenhum traço do produto era observado. Parece que grupos doadores não ajudam na formação do íon imínio das aminas aromáticas ou talvez aspectos termodinâmicos não favoreçam a reação.

Tabela 5. Metilação redutiva de anilinas.

Ensaios	Aminas	Temperatura	Rendimento(%)
48	p-F-anilina	30°C	100
49	p-Cl-anilina	30°C	70
50	p-metil-anilina	30°C	Polimerização
51	p-metil-anilina	0°C -10°C	Polimerização
52	p-metoxi-anilina	30°C	Polimerização
53	p-metoxi-anilina	0°C -10°C	Polimerização
54	α -naftalamina	30°C	0
55	α -naftalamina	0°C -10°C	0
56	β -naftalamina	30°C	0
57	β -naftalamina	0°C -10°C	0

Condições: 1 mmol de anilina + 4 mmol de AcOH + 0,15 mL de CH₂O (37%);
solvente: 1 mL de 1,4-dioxano; tempo: 4h

O produto foi extraído (**ensaio 47**) do meio reacional, após hidrólise com NH₄OH/H₂O, com CHCl₃ contendo 0,2 mmol de cicloexano (padrão interno) para determinação do rendimento por meio da integração dos sinais apresentados no espectro de RMN de ¹H da **figura 9**.

O próximo passo era investigar aminas alifáticas primárias, como n-butilamina, n-propilamina, benzilamina, t-butilamina e 1-amino-adamantano com objetivo de mono- e dimetilação. Os ensaios anteriores

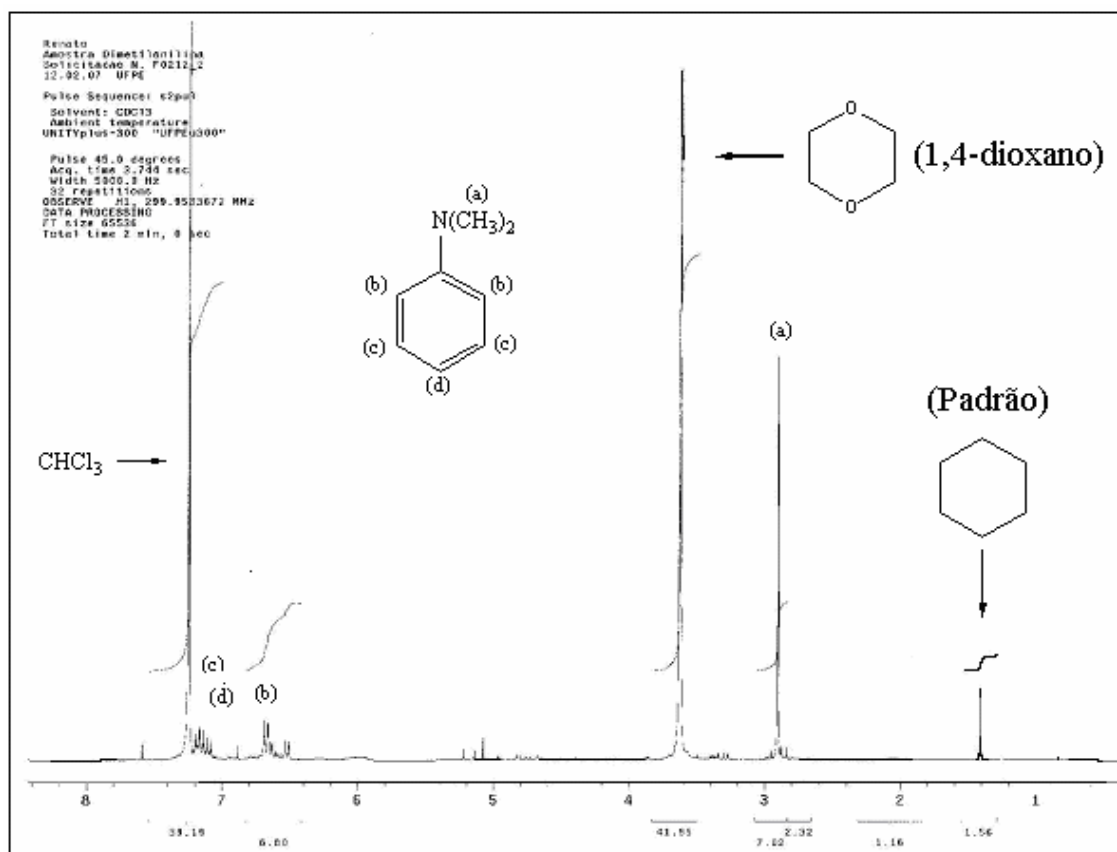


Figura 9. Espectro de RMN ^1H (300 Mz) da *N,N*-dimetil-anilina, obtido do **ensaio 47**.

tiveram bons e maus resultados, que serviram de ponto de partida para os próximos estudos das variáveis (solvente, tempo reacional, concentração dos reagentes, etc.). Logo *n*-butilamina (**ensaio 58**) foi tratada nas condições do **ensaio 4**, porém com 4 mmols de AcOH, cujo rendimento foi de 97% para dimetilação. Com o intuito de se obter monometilação o pH foi variado inicialmente com o tampão $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$ (pH~neutro) na presença de zinco em pó (**ensaio 59**) obtendo-se rendimento de 78%, porém apenas dimetilação era observada. Uma grande surpresa foi observada ao se utilizar zinco granulado (**ensaio 60**) obtendo-se rendimento de apenas 46%, mas somente para monometilação. Investigou-se um pH levemente básico, usando K_2HPO_4 e zinco em pó (**ensaio 61**) e granulado (**ensaio 62**), com rendimentos de 74% e 60% respectivamente, mas somente dimetilação foi observada. A reação da *n*-butilamina também foi

investigada com uma solução de NaOH 10% (**ensaio 63**), mas com resultado insatisfatório. Ao utilizar NaH_2PO_4 ($\text{pH} \sim 4$) como aditivo e zinco em pó, observou-se, em fim, somente a esperada monometilação (**ensaio 64**), possivelmente por não se ter equilíbrio favorável no sentido da formação do íon imínio na segunda etapa de metilação. Aplicou-se a metodologia do **ensaio 58** para a n-propilamina obtendo-se rendimento quantitativo para dimetilação (**ensaio 65**). Logo se tratou n-propilamina nas condições do **ensaio 64**, porém com zinco granulado obtendo-se rendimento quantitativo para monometilação (**ensaio 66**). Parece que NaH_2PO_4 é um aditivo apropriado para monometilação, enquanto AcOH para dimetilação. A próxima reação foi da benzilamina (**ensaio 67**), tratada nas condições do **ensaio 58** por 20 horas, obtendo-se um rendimento de 35%. Então, no **ensaio 68** utilizou-se 1,4-dioxano como solvente e o rendimento aumentou para 55%, em apenas 2 horas. A quantidade de AcOH e o tempo reacional foram aumentados e os rendimentos obtidos foram de 70% (**ensaio 69**) em 4h e 77% (**ensaio 70**) em 20h para dimetilação. O **ensaio 71** mostrou que a benzilamina não reagiu quando tratada em solução de NaOH (10%). Outra amina investigada foi a t-butilamina, inicialmente nas condições do **ensaio 58**, tratada com zinco granulado (**ensaio 72**) e em pó (**ensaio 73**) mais apenas traços do produto eram observados. Na tentativa de se obter o produto mono- ou dimetilado, dioxano foi utilizado com zinco granulado (**ensaio 75**) e em pó (**ensaio 76**), mas ambos tiveram 38% de rendimento em relação a *N,N*-dimetil-t-butilamina. Utilizando NaH_2PO_4 em 1mL de H_2O , somente monometilação era observada, mas com rendimento de 28% (**ensaio 77**). Outra opção foi utilizar o tampão $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$ e a reação atingiu um rendimento de 49% para dimetilação (**ensaio 78**). A própria literatura¹⁰⁶ relata rendimentos baixos para obtenção da t-butilamina dimetilada, provavelmente devido a eliminação como reação secundária.

Tabela 6. Investigação da metilação redutiva de aminas primárias

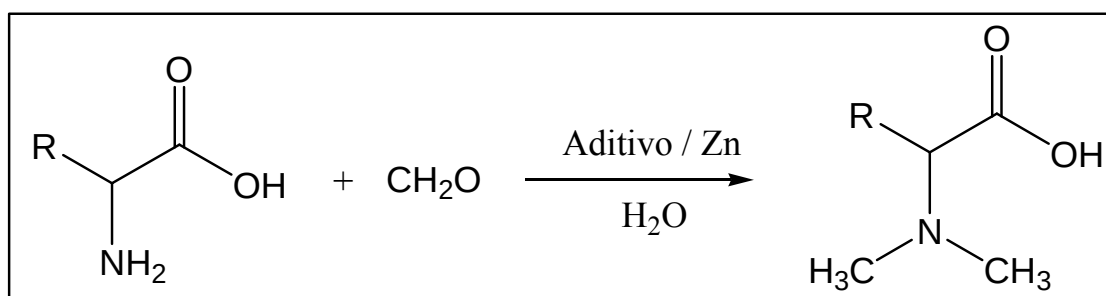
Ensaio	Amina	Aditivo (eq.)	Solvente	Tempo	Rend.(%), mono-	Rend.(%), di-
58^a	n-butilamina	AcOH (4)	H₂O	2h		97
59	n-butilamina	Tampão*	H ₂ O	4h		78
60 ^a	n-butilamina	Tampão*	H ₂ O	4h	46	
61	n-butilamina	K ₂ HPO ₄ (2)	H ₂ O	4h		74
62 ^a	n-butilamina	K ₂ HPO ₄	H ₂ O	4h		60
63	n-butilamina	NaOH (10%)	H ₂ O	2h		0
64	n-butilamina	NaH₂PO₄ (2)	H₂O	4h	100	
65^a	n-propilamina	AcOH(4)	H₂O	6h		100
66^a	n-propilamina	NaH₂PO₄ (2)	H₂O	6h	100	
67	Benzilamina	AcOH (4)	H ₂ O	20h		35
68	Benzilamina	AcOH (4)	dioxano	2h		55
69	Benzilamina	AcOH (8)	dioxano	4h		70
70	Benzilamina	AcOH (8)	dioxano	20h		77
71	Benzilamina	NaOH (10%)	dioxano	20h		0
72 ^a	t-butilamina	AcOH (4)	H ₂ O	4h		3
73	t-butilamina	AcOH (4)	H ₂ O	4h	8	4
74 ^a	t-butilamina	EDTA (1)	H ₂ O	4h		traços
75	t-butilamina	AcOH (4)	dioxano	20h		38
76 ^a	t-butilamina	AcOH (4)	dioxano	20h		38
77	t-butilamina	NaH ₂ PO ₄ (2)	H ₂ O	4h	28	traços
78	t-butilamina	Tampão*	H₂O	20h		49
79 ^a	1-amino-adamantano	AcOH (4)	H ₂ O ^b	4h		5
80	1-amino-adamantano	AcOH (4)	H ₂ O ^b	4h		5
81	1-amino-adamantano	NaH ₂ PO ₄ (2)	H ₂ O ^b	4h		6
82	1-amino-adamantano	AcOH (8)	H₂O	20h		58
83	1-amino-adamantano	Tampão*	H₂O	20h	85	traços

Condições reacionais: 1 mmol amina + 0,2 mL CH₂O (37%) + Aditivo + 2 mmol de zinco em pó; solvente: 1 mL; tempo: tampão*: NaH₂PO₄ (1) / K₂HPO₄ (1); (a) zinco granulado; (b) 2 mL de H₂O.

Os resultados anteriores mostraram que a metilação de aminas primárias é seletiva para mono- e dimetilação pelo método de aminação redutiva do formaldeído aquoso por zinco, sem necessidade da inclusão de grupos protetores, apenas pelo controle do pH e do tempo reacional quando as reações são realizadas em água. Quando AcOH era utilizado,

dimetilação era observada, mas quando usava-se NaH_2PO_4 o produto monometilado era formado. As reações em dioxano, aplicadas para anilinas, tinham a tendência de formar produtos dimetilados em bons rendimentos e os sais de fosfatos (NaH_2PO_4 e K_2HPO_4) utilizados, não solúveis neste solvente, não melhoravam a reação. Então, o próximo passo era saber o comportamento dos aminoácidos frente a esta metodologia que funcionou bem com aminas secundárias e é seletiva para mono- e dimetilação de aminas primárias.

3.4 N-metilação de aminoácidos



Nesta seção foi investigada a metilação redutiva de glicina, alanina, asparagina, fenil-glicina, leucina, isoleucina e prolina. Uma das vantagens é que os aminoácidos não precisavam ser extraídos com outros solventes, as análises eram realizadas em água, após hidrólise com 1 mL de NH_4OH (P.A), e o rendimento era determinado pela integração, por comparar os sinais dos produtos com o sinal em $\sim 8,6$ ppm do HCO_2H (padrão interno) no RMN de ^1H .

Tabela 7. *N*-metilação de alanina.

Ensaio	Aminoácido	Aditivo	CH ₂ O	Tempo	Rend.(%), mono-	Rend.(%), di-
84	Alanina	HCO ₂ H	0,2mL	2h		45
85	Alanina	H ₃ PO ₄	0,2mL	1h	2	65
86	Alanina	H ₃ PO ₄	0,2mL	4h	3	77
87	Alanina	-	0,1mL	2h		5

Condições reacionais: 1 mmol de alanina + CH₂O (37%) + 2 mmols de aditivo + 3 mmols de zinco; solvente: 2mL de H₂O; tempo: 1-4h.

Inicialmente 1 mmol de alanina foi estudada em 2 mL de H₂O, 3 mmols de HCO₂H e 0,2 mL de formaldeído (37%), 3 mmols de zinco em pó por 2 horas, obtendo-se 45% de rendimento (**ensaio 84**), mas somente *N,N*-dimetil-alanina era observada. A alanina parecia reagir mais rápido quando H₃PO₄ (85%) era utilizado como aditivo, logo foram observados 65% (**ensaio 85**) de rendimento em 1h e 77% (**ensaio 86**) em 4h, ambos para dimetilação, mas com traços de monometilação. Então a reação foi realiza-

Tabela 8. Metilação redutiva de aminoácidos.

Ensaio	Aminoácido	H ₂ O	CH ₂ O	Tempo	Rend.(%), mono-	Rend.(%), di-
88	Alanina	2 mL	0,2 mL	20h		100^a
89	Alanina	2 mL	0,1 mL	1h	3	30 ^a
90	Alanina	2 mL	0,1 mL	2h	2	35
91	Alanina	2 mL	0,1 mL	4h	2	48
92	Alanina	2 mL	0,1 mL	15min	100	
93	Glicina	1 mL	0,2 mL	1h	2	94
94	Glicina	1 mL	0,1 mL	7min	99	traços
95	Fenil-glicina	2 mL	0,2 mL	20h		5
96	Isoleucina	8 mL	0,2 mL	20h		100
97	Isoleucina	8 mL	0,2 mL	15min	100	
98	Leucina	8 mL	0,2 mL	20h		100
99	Leucina	8 mL	0,2 mL	2h	100	
100	Prolina	2 mL	0,2 mL	20h	100	

Condições reacionais: 1 mmol de aminoácido + 2 mmols de NaH₂PO₄ + CH₂O(37%) + 3mmols de zinco em pó; solvente: H₂O;

da sem nenhum aditivo ácido ou básico, mas apenas traços do produto eram observados (**ensaio 87**), comprovando que um meio ácido é necessário.

Na seção anterior, NaH_2PO_4 foi um aditivo fundamental para se obter seletividade na monometilação. Logo após 20 horas de tratamento com NaH_2PO_4 obteve-se um rendimento quantitativo para dimetilação (**ensaio 88**). A reação foi investigada variando o tempo reacional de 1-4 horas (**ensaios 89-91**), mas somente dimetilação era observada com traços de monometilação. Por surpresa, a monometilação foi conseguida em 15 minutos com rendimento quantitativo (**ensaio 92**). O controle do tempo foi essencial para se obter monometilação, sendo a etapa de introdução da segunda metila mais lenta. Logo, glicina foi tratada nas mesmas condições do **ensaio 88**, obtendo 94% de rendimento para dimetilação (**ensaio 93**). A monometilação da glicina foi conseguida em 7 minutos, com rendimento praticamente quantitativo (**ensaio 94**), embora pequenos traços de produto dimetilado pudessem ser observados (**figura 10**). As reações com a isoleucina e leucina foram realizadas em concentrações baixas, devido a pouca solubilidade em água desses aminoácidos, mesmo em meio ácido. Os **ensaios 96 e 98** revelam as condições reacionais para dimetilação, cuja única diferença para se obter a monometilação é a diminuição do tempo de reação (**ensaios 97 e 99**). A metilação da prolina, constituída de grupo amino secundário, não teve nenhum obstáculo de alquilações múltiplas e a *N*-metil-prolina foi obtida com rendimento quantitativo (**ensaio 100**). Alguns ensaios também foram feitos com asparagina, mas devido a vários sinais (singletos) observados no RMN de ^1H , que foram ocasionados por haver várias possibilidades de metilação, foram deixados de lado para investigações futuras.

Como visto, o uso do NaH_2PO_4 , meio levemente ácido, ocasionou seletividade para mono- e dimetilação de aminoácidos cujo resultado dependia da variação do tempo. Portanto, aminação redutiva do formaldeí-

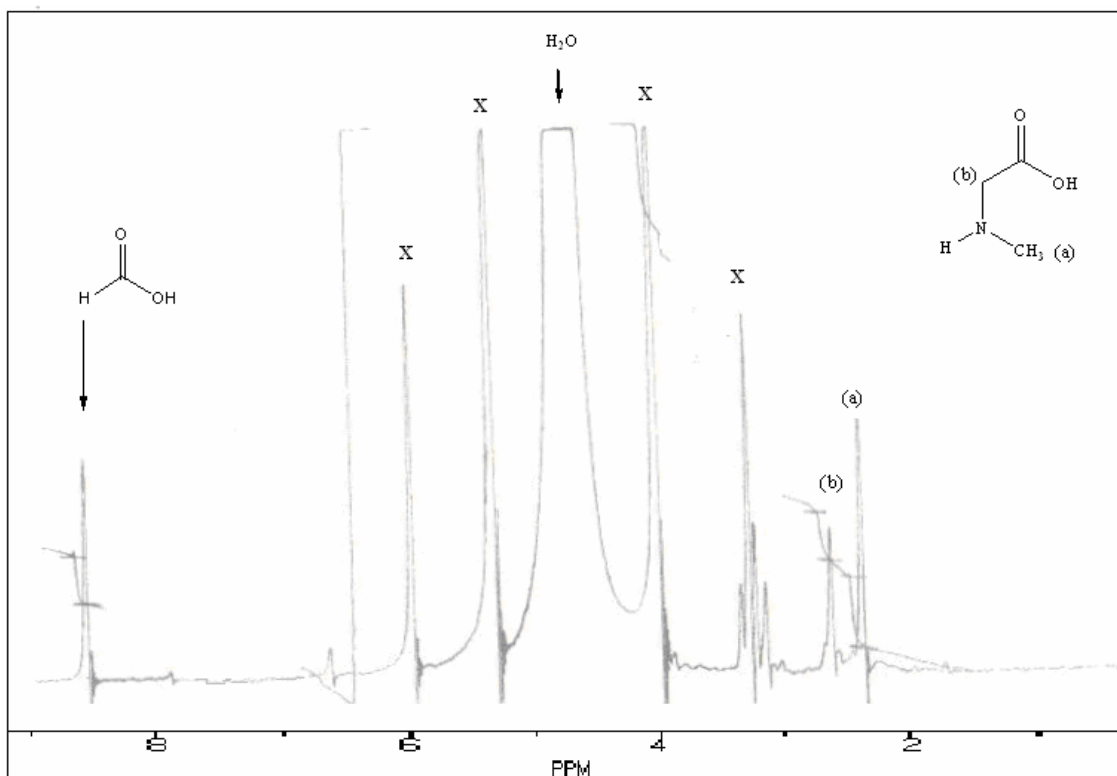
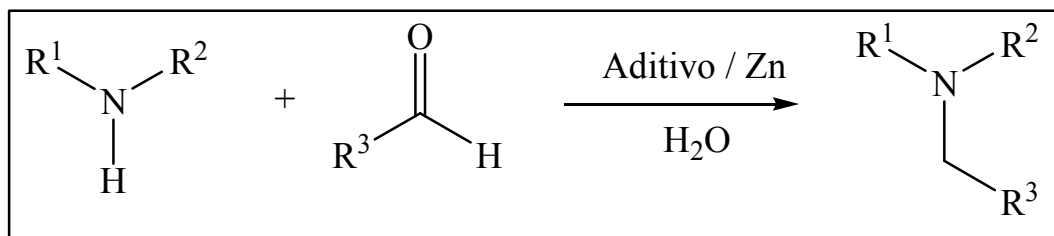


Figura 10. Espectro de RMN ^1H (90 Mz) da *N*-metil-glicina, obtido do ensaio 94. (x → satélites de rotação)

do por zinco em meio aquoso é um método geral e eficiente para metilação aminoácidos. Vejamos o comportamento reacional de outros aldeídos, ao invés de formaldeído, como agente alquilante, na metodologia proposta.

3.5 Aaminação redutiva com outros aldeídos



A partir dos parâmetros encontrados (solvente, concentração, aditivo, granulação do zinco) para as reações de *N*-metilação de amins e aminoácidos com formaldeído, deu-se seguimento as investigações com outros aldeídos. A princípio tratou-se 1 mmol de morfolina com 2 mmol de

acetaldeído (**ensaio 101**), 2 mmol de isobutiraldeído (**ensaio 104**) e 2 mmol de 3-fenil-propanal (**ensaio 103**) em presença de AcOH (4 mmol), água (1 mL) e zinco (2 mmol) granulado por 2 horas. O ensaio **104** apresentou um rendimento maior quando comparado aos **ensaios 101 a 103**, portanto, a reação com isobutiraldeído se mostrou como candidata a novas investigações. A seguir, os ensaios com morfolina e isobutiraldeído foram realizados como 1mL de DMSO (**ensaio 106**), CH₃CN (**ensaio 105**), 1,4-dioxano (**ensaio 107**) e H₂O (**ensaio 108**) por 20 horas. Com exceção de CH₃CN, os demais solventes resultaram em bons rendimentos, sendo o rendimento máximo, atingindo 80%, pela utilização de 1,4-dioxano. A reação da morfolina com 3-fenil-propanal também foi investigada em diferentes solventes. Logo, a reação mostrou ter maior rendimento em apenas 2 horas com 1,4-dioxano (**ensaio 111**) ao invés de H₂O e DMSO (**ensaios 109 e 110**).

Tabela 9. Reação da morfolina com diferentes aldeídos.

Ensaio	Aldeído	Solvente	Tempo	Rendimento(%)
101	CH ₃ CHO	H ₂ O	2h	23
102	benzaldeído	H ₂ O	2h	0
103	Ph(CH ₂) ₂ CHO	H ₂ O	2h	16
104	Isobutiraldeído	H ₂ O	2h	35
105	Isobutiraldeído	CH ₃ CN	20h	15
106	Isobutiraldeído	DMSO	20h	73
107	Isobutiraldeído	Dioxano	20h	80
108	Isobutiraldeído	H ₂ O	20h	67
109	Ph(CH ₂) ₂ CHO	H ₂ O	20h	20
110	Ph(CH ₂) ₂ CHO	DMSO	20h	56
111	Ph(CH₂)₂CHO	Dioxano	2h	92^a

Condições reacionais: 1 mmol de morfolina + 2 mmol de aldeído + 4 mmols de AcOH + 2 mmol de zinco granulado; solvente: 1 mL; tempo: 2-20 horas; (a) zinco em pó.

Outras reações foram investigadas utilizando cloridrato de dimetilamina, devido a alta volatilidade da dimetilamina. Primeiramente,

tratou-se cloridrato de dimetilamina com 3-fenil-propanal em 1,4-dioxano, já que este foi um solvente que teve destaque em relação aos outros utilizados nos ensaios anteriores, e obteve-se rendimento quantitativo em 2 horas (**ensaio 113**). Ao se utilizar cloridrato de dimetilamina com isobutiraldeído em dioxano o rendimento atingiu 56% em 2 horas (**ensaio 112**). As reações do cloridrato de dimetilamina com heptanal em H₂O (**ensaio 114**) e em 1,4-dioxano (**ensaio 115**) não tiveram bons rendimentos. Ao se tratar cloridrato de dimetilamina com benzaldeído o produto alquilado não era formado, mas os reagentes de partida (aminas e aldeídos) eram observados quando a reação era realizada em 1,4-dioxano (**ensaio 116**) e não observados em água (**ensaio 117**). Depois, dietilamina foi tratada com isobutiraldeído em 1,4-dioxano obtendo-se um rendimento de 84%.

Tabela 10. Aaminação com diferentes aldeídos.

Ensaio	Amina	Aldeído	Solvente	Rend.(%)
112	(CH₃)₂NH₂Cl	Ph(CH₂)₂CHO	dioxano	100^a
113	(CH ₃) ₂ NH ₂ Cl	Isobutiraldeído ^b	dioxano	56
114	(CH ₃) ₂ NH ₂ Cl	Heptanal	H ₂ O	8
115	(CH ₃) ₂ NH ₂ Cl	Heptanal	dioxano	20
116	(CH ₃) ₂ NH ₂ Cl	benzaldeído	dioxano	traços
117	(CH ₃) ₂ NH ₂ Cl	benzaldeído	H ₂ O	0
118	dietilamina	Isobutiraldeído	dioxano	84

Condições reacionais: 1 mmol de morfolina + 2 mmol de aldeído + 4 mmols de AcOH + 2 mmol de zinco em pó; solvente: 1 mL ; tempo reacional: 2 horas; (a) zinco em pó; (b) 2 mmol.

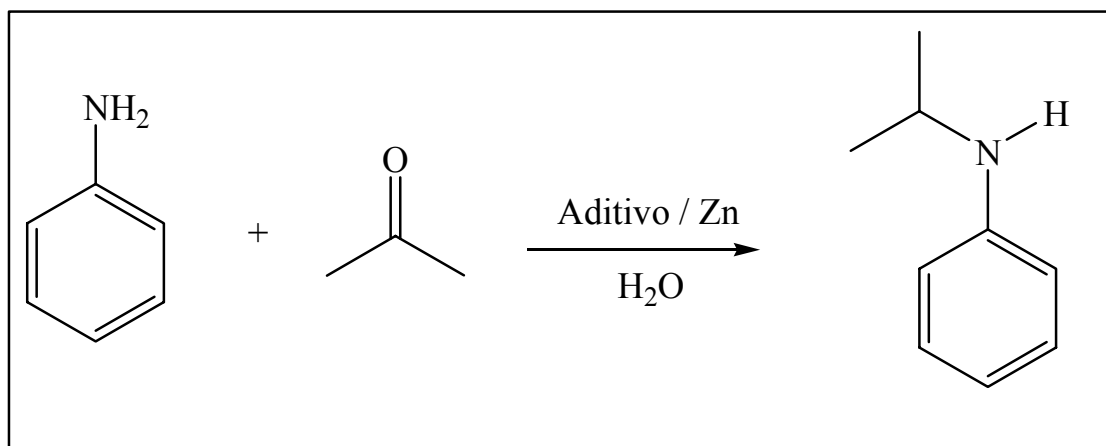
Embora muitos resultados positivos fossem conseguidos com 1,4-dioxano, este não era o solvente preferido. Um dos problemas encontrados no uso de 1,4-dioxano era com respeito ao sinal deste em ~3,69 ppm que se

sobrepunha a alguns sinais característicos dos produtos cujo rendimento era estimado por RMN de ^1H (extrato bruto). Por exemplo, a *N*-isobutil-anilina (possível produto formado pela reação da anilina com isobutiraldeído) tem um sinal (dubleto referente ao único CH_2) bem próximo ao sinal do dioxano, sendo a princípio, impossível estimar o rendimento por RMN de ^1H e determinar se houve mono- ou dialquilação. Algumas reações utilizando benzaldeído como agente alquilante também poderiam ser comprometidas pela difícil caracterização dos produtos em dioxano. Por este motivo algumas reações (**tabela 9 e 10**) foram selecionadas para que a análise de seus produtos com sinais característicos no RMN de ^1H não fossem comprometidas pelo uso de 1,4-dioxano e outras deixadas para investigações futuras com análises de espectro de massa e ^{13}C do produto purificado. Portanto, aminação redutiva de aldeídos com aminas secundárias alifáticas funciona bem em 1,4-dioxano, embora poucos exemplos aqui relatados sejam apenas o início de uma longa trajetória de estudo.

3.6 Aaminação redutiva de cetonas

Como visto, as reações com formaldeído tiveram resultados significativos e outros aldeídos, como isobutiraldeído e 3-fenil-propanal, não formaram um quadro completo de reações, mas apresentaram bons resultados com algumas aminas secundárias. Então, o método foi estendido para cetonas, a princípio, última função carbonilada a investigar. Assim como no caso dos aldeídos, precisava-se de um ponto de partida, então para estudos iniciais foi utilizada a mais simples das cetonas (acetona) e uma amina reativa (anilina). A vantagem desta etapa inicial é a fácil caracterização do possível produto formado (*N*-isopropil-anilina) com o surgimento de um sinal em $\sim 1,2$ ppm em forma de dubleto no espectro de

RMN de ^1H . Os primeiros ensaios foram realizados com 1mmol de anilina (**esquema 37**) em presença de AcOH (4 mmol) com acetona (3 mmol) em 1mL de solvente por 2h (**ensaio 119**).



Esquema 37. Síntese da *N*-isopropil-anilina.

Tabela 11. Reação da anilina com acetona em diferentes solventes.

Ensaio	Solvente	Rendimento%
119	H ₂ O	0
120	DMSO	0
121	dioxano	0
122	MeOH	0
123	CH ₃ CN	0
124	acetona	0

Condições reacionais: 1 mmol de anilina + 3 mmol de acetona + 4 mmol de AcOH + 3 mmol de zinco granulado; solvente: 1 mL; tempo: 2h

Nenhum indício de formação de produto era observado no RMN de ^1H , mas os reagentes de partida podiam ser observados. Embora zinco fosse consumido no meio reacional, nenhum tipo de reação ocorreu com os substratos orgânicos (**ensaios 119 a 124**). De antemão já se sabia que a aminação redutiva de cetonas não seria uma tarefa fácil, do mesmo modo que se encontrou condições reacionais otimizadas para metilação com formaldeído, muitos parâmetros precisariam ainda ser estudados. Os

estudos da literatura não só serviram para decidir que o projeto era viável,^{48-50, 93-102} pois o que se está relatando aqui é um novo método de aminação redutiva, mas foram de altíssima importância para adquirir conhecimento de manipulação e uso de reagentes e para tomar algumas decisões, como exemplo o uso de catalisadores, variável não investigada nos ensaios anteriormente estudados.

3.6.1 Efeito do catalisador

Uma diversidade de catalisadores foi utilizada, alguns comumente aplicados à hidrogenação catalítica. Acreditava-se que um meio mais ácido favorecesse a formação do produto, então se utilizou H₂SO₄ (2mmol) em 1mL de água por 2 horas.

Tabela 12. Reação da anilina com acetona em diferentes catalisadores.

Ensaio	Catalisador	Rendimento(%)
125	CuI	0
126	CuCl ₂	0
127	NiCl ₂	0
128	CdCl ₂	0
129	HgCl ₂	0
130	CoCl ₂	0
131	Pd(OAc) ₂	traços
132	RhI ₃	traços
133	RuCl ₃	traços
134	PtBr ₄	traços
135	IrBr₃	13
136	IrBr ₃ +(PPh ₃) ₃	0
137	(PPh ₃) ₂ PdCl ₂	0
138	(PPh ₃) ₃ RuCl ₂	0
139	(PPh ₃) ₂ NiCl ₂	0
140	Salcomina	0

Condições reacionais: 1 mmol de anilina + 3 mmol de acetona + 2 mmol de H₂SO₄ + 3 mmol de zinco granulado + 2 mg de catalisador; solvente: 1 mL de água.

Os **ensaios 131 a 135** mostraram que os catalisadores $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, RhI_3 , RuCl_3 , PtBr_4 e principalmente IrBr_3 , embora com rendimentos baixos, proporcionaram a formação do produto, que serviu de esperança a prosseguir com o projeto. Então, as reações foram monitoradas com os catalisadores selecionados nos seguintes solventes: MeOH, CH_3CN , dioxano, DMF e DMSO; os aditivos AcOH, HCO_2H , NaH_2PO_4 e K_2PO_4 também foram estudados e o tempo reacional foi variado até 20h, mas o conjunto de mudanças aplicadas de forma extensiva e diversificada a cada catalisador não melhorou o rendimento da reação e na maioria dos casos, nem mesmo o produto alquilado foi formado. Logo os efeitos do solvente, da variação do pH e do tempo reacional não melhoraram a reação. Mas, o catalisador IrBr_3 teve um comportamento catalítico diferentemente dos outros, por isso vale a pena descrever os passos que levaram este catalisador a ser eficiente na aminação redutiva de algumas cetonas.

3.6.2 Aaminação redutiva de cetonas catalisada por IrBr_3

Em virtude da atividade catalítica do IrBr_3 e da pouca ou nenhuma reatividade dos outros catalisadores, os próximos ensaios foram realizados com este catalisador. Até agora as reações eram mediadas por zinco, então outros metais foram utilizados na forma de pó e inclusive zinco para comparar sua reatividade na reação da anilina com acetona (**ensaios 150-159**), lembrando que aaminação redutiva de cetonas foi realizada com Mg.⁹⁹

Tabela 13. Reação da anilina com acetona em diferentes metais.

Ensaio	Metal	Rendimento(%)
150	Zn	38
151	Fe	10
152	Sn	0
153	Mg	0
154	Mn	0
155	Al	0
156	Cr	0
157	In	0

Condições reacionais: 1 mmol de anilina + 3 mmol de acetona + 2 mmol de H_2SO_4 + 2 mmol de metal em pó + 2 mg de IrBr_3 ; solvente: 1 mL de água; tempo: 2 horas.

A exceção de zinco (**ensaio 150**) e ferro (**ensaio 151**), os outros metais (**ensaio 152-157**) não apresentaram nenhuma reatividade. Por formar entidades possivelmente paramagnéticas que poderiam comprometer os espectros de RMN de ^1H , ferro foi deixado de lado para ensaios futuros, embora apresentasse atividade reacional, mas inferior ao zinco. Uma das vantagens do IrBr_3 é que este apresentava certa solubilidade em água, logo foi estudada a menor concentração deste (**ensaios 158-163**), chegando a 0,25mg/mL, e a quantidade de 0,1 mL desta solução para cada ensaio era suficiente para o bom andamento das reações, ou seja, a atividade catalítica não era comprometida.

Tabela 14. Reação da anilina com acetona em diferentes metais.

Ensaio	$\text{IrBr}_3(\text{mg})$	Rendimento(%)
158	2	38
159	1	38
160	0,5	42
161	0,25	41
162	0,025	45
163	0,0125	16

Condições reacionais: 1 mmol de anilina + 3 mmol de acetona + 2 mmol de H_2SO_4 + 2 mmol de zinco em pó + IrBr_3 ; solvente: 1 mL de água; tempo: 2 horas.

A reação foi realizada em 1,4-dioxano, variando as quantidades de H_2SO_4 (**ensaios 164-166**), mas o rendimento não melhorou. Outros solventes foram utilizados, mas a reação teve rendimentos inferiores (**ensaios 167-169**). Possivelmente por IrBr_3 não ser solúvel nos outros solventes.

Tabela 15. Reação da anilina com acetona em diferentes solventes.

Ensaio	Aditivo	Tempo	Solvente	Rendimento(%)
164	2,5mmols H_2SO_4	20h	dioxano	10
165	2,0 mmols H_2SO_4	20h	dioxano	16
166	1,5 mmols H_2SO_4	20h	dioxano	13
167 ^a	2,0 mmols H_2SO_4	2h	MeOH	15
168 ^a	2,0 mmols H_2SO_4	2h	CH_3CN	0
169 ^a	2,0 mmols H_2SO_4	2h	DMSO	Traços
170	8,0 mmols AcOH	4h	H_2O	55
171	2,0 mmols NaH_2PO_4	4h	H_2O	Traços
172	8,0 mmols HCO_2H	4h	H_2O	68

Condições reacionais: 1 mmol de anilina + aditivo + 3 mmol de zinco + 0,1 mL de IrBr_3 (0,25 mg/mL); solvente: 1 mL; tempo: 2-20 horas. (a) zinco granulado.

Alguns parâmetros já estavam quase definidos como zinco (pó), solução de IrBr_3 e H_2O , solvente preferido. Então, utilizou-se aditivos mais suaves como AcOH (**ensaio 170**) atingindo um rendimento de 55%, NaH_2PO_4 (**ensaio 171**) obtendo-se apenas traços do produto e HCO_2H (**ensaio 172**) que teve rendimento superior aos outros aditivos citados. Investigou-se então, o comportamento da reação diante de uma concentração mais diluída, e a adição dos reagentes em outra ordem, ou seja, adição do catalisador ao solvente, sob agitação, e depois a cetona e assim por diante (**ensaios 173 a 176**). O **ensaio 174** mostra as condições otimizadas para a reação da anilina com acetona catalisada por IrBr_3 . Uma maior diluição piora a reação, bem como uma menor quantidade de HCO_2H .

Tabela 16. Reação da anilina com acetona em concentrações diferentes.

Ensaio	Aditivo	Volume de H ₂ O	Rendimento (%)
173	HCO ₂ H(4)	1mL	74
174	HCO₂H(8)	1mL	83
175	HCO ₂ H(8)	2mL	61
176	HCO ₂ H(8)	3mL	55

Condições reacionais: 0,1 mL de IrBr₃ (0,25 mg/mL) + 1 mmol de anilina + 3 mmol de acetona; solvente: 1 mL de H₂O; tempo: 20 horas.

O método de aminação redutiva da anilina por acetona foi aplicado a ciclohexanona (**ensaio 177**), butanona (**ensaio 178**) e 2-heptanona (**ensaio 179**) nas condições do **ensaio 174**, resultando em bons rendimentos para ciclohexanona e butanona.

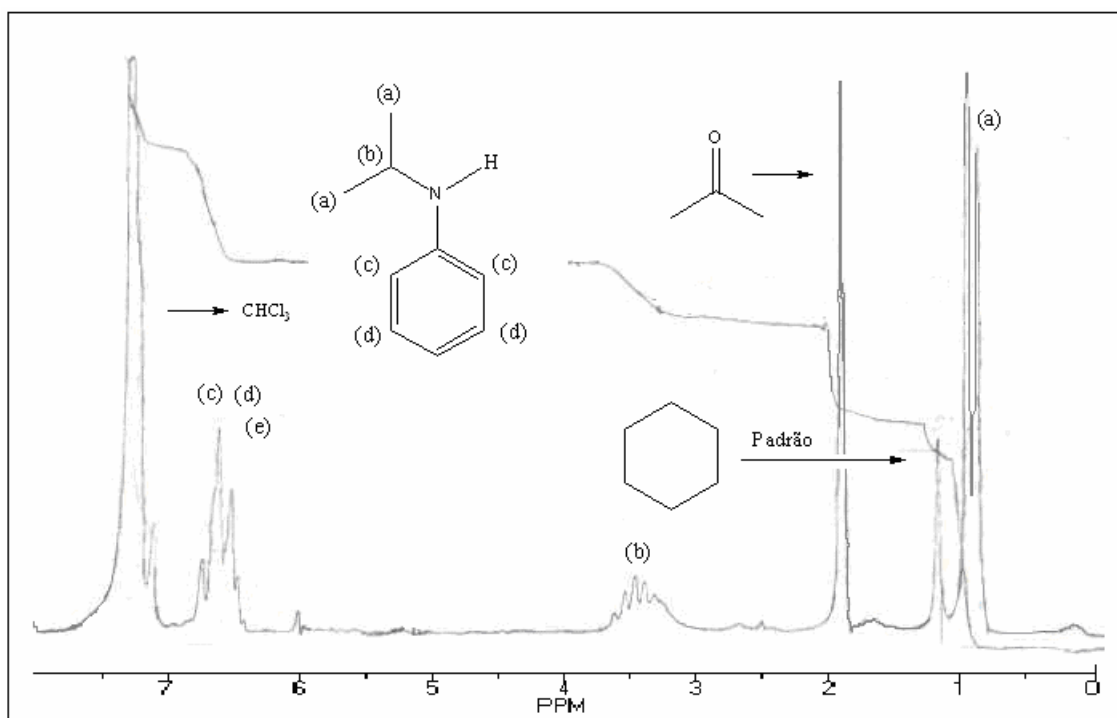
**Figura 10.** Espectro de RMN ¹H (90 Mz) da *N*-isopropil-anilina, obtido do **ensaio 174**.

Tabela 17. Reação da anilina com ciclohexanona, butanona e 2-heptanona.

Ensaio	Cetona (1mmol)	Tempo	Rendimento(%)
177	Cicloexanona	20h	90
178	butanona	4h	100
179	2-heptanona	20h	13

Condições reacionais: 0,1 mL de solução 0,25mg/mL + 1mmol de anilina + 1 mmol de aldeído + 8 de mmols HCO₂H + 3 mmols de zinco em pó; solvente: 1 mL de água; tempo: 20 horas.

Como visto o método é satisfatório para anilina, paralelamente morfolina, benzilamina, e butilamina foram investigadas com H₂SO₄, cujas reações foram realizadas em água e 1,4-dioxano por 20 horas com rendimentos baixos.

Tabela 18. Reações com outras aminas e acetona.

Ensaio	Amina	Solvente	Rendimento(%)
180	Morfolina	H ₂ O	Traços
181	Morfolina	dioxano	5
182	Benzilamina	H ₂ O	Traços
183	Benzilamina	dioxano	7
184	n-butilamina	H ₂ O	0
185	n-butilamina	dioxano	Traços

Condições reacionais: 0,1 mL de IrBr₃ (0,25 mg/mL) + 1mmol de amina + 3 mmol de acetona + 2 mmols de H₂SO₄ + 3 mmols de zinco em pó; solvente: 1 mL; tempo: 20 horas.

Portanto, aminação redutiva de cetonas promovida por zinco em meio aquoso é um método que resultou em bons rendimentos para anilina, mas não levou a resultados satisfatórios quando alquilaminas primárias e secundárias foram estudadas. As reações foram auxiliadas com pequenas quantidades de IrBr₃ (catalisador homogêneo). É preciso lembrar que os ensaios com cetonas foram realizados paralelamente com os outros ensaios, ou seja, outros parâmetros precisam ser estudados e aperfeiçoados mais uma vez, como solvente, concentração dos reagentes, pH, tempo e outros

aditivos, a fim de encontrar condições reacionais otimizadas para aminas e cetonas em geral.

3.7 As vantagens da alquilação em água

Embora muitas substâncias orgânicas não sejam solúveis, mas às vezes seus intermediários são. Acredita-se que íons imínio sejam solúveis em água, por possuir carga formal no sítio reativo. As reações em meio aquoso, como visto, têm sido abordadas pela química verde e limpa, sendo de grande importância na atualidade. Existe a necessidade de mais pesquisas nesta área, pois as vantagens de se trabalhar em meio aquoso são enormes, das quais podemos citar:

- Segurança: na maioria dos casos não é necessário trabalhar com solventes orgânicos inflamáveis, tóxicos e poluentes.
- Custo: a água é o solvente universal e muito barato.
- Eficiência sintética: dispensa sucessivas etapas de proteção e desproteção de grupos reativos.
- Meio ambiente: há uma grande redução no tratamento dos rejeitos.
- Seletividade: reações secundárias podem ser evitadas.
- Simplicidade operacional: o produto obtido, por ser pouco solúvel em água, pode ser isolado de forma mais simples e não é preciso fazer secagem de solventes, pois não é necessário trabalhar em meio anidro.

São necessários reagentes pouco reativos, ou de reatividade intermediária para que participem de reações em meio aquoso. Como visto zinco pode promover esta reação com bons rendimentos.

4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A série de reações relatadas nos capítulos anteriores como também os trabalhos apresentados da literatura mostram como as reações de aminação redutiva inicialmente limitadas a substratos pouco reativos ou de pouca seletividade podem ser estendidos a diversos tipos de espécies químicas carboniladas. Não só permitem a formação de novas ligações do tipo C-N levando a produtos intermediários ou finais com uma vasta extensão de funcionalidades, como também podem ser usados para fins biológicos.

Os resultados apresentados mostraram que zinco metálico é um redutor em potencial para aminação redutiva em meio aquoso, sem necessidade de ativação do mesmo. Aminas secundárias (cíclicas e impedidas) reagem bem com zinco granulado, enquanto as reações com aminoácidos tinham a preferência por zinco em pó, devido a fatores cinéticos. Em comparação com os reagentes citados da literatura, zinco é um redutor barato, suave, disponível comercialmente e pouco tóxico.

O pH do meio reacional foi um fator muito importante, sendo AcOH preferido para dimetilação e tampões de fosfato reagentes fundamentais para monometilação. Solventes como DMSO e 1,4-dioxano revelaram ser vantajosos em vários casos, principalmente nas reações com outros aldeídos além do formaldeído. O monitoramento das reações, por meio da variação do tempo reacional mostrou ser decisivo na mono- e dimetilação dos aminoácidos. Todos os produtos foram obtidos em condições favoráveis na temperatura ambiente (30°C), apesar da aplicação de temperaturas inferiores.

A metodologia aplicada neste trabalho procurou seguir os princípios da química verde buscando simplicidade operacional e baixa toxicidade

ambiental. A metilação redutiva por formaldeído revelou ser um método eficiente para uma série de amins e até mesmo aminoácidos, mas é preciso citar que as reações envolvendo algumas amins como naftilaminas e diisopropilamina não foram satisfatórias, possivelmente pelo equilíbrio desfavorável na formação do íon imínio. Aminação redutiva com outros aldeídos e cetonas apresentaram resultados satisfatórios, principalmente pela adição de IrBr_3 como catalisador, mas é preciso um maior número de substratos para otimização do método. No entanto, ainda há espaço para aperfeiçoamento dos parâmetros experimentais como solvente, concentração, pH do meio, temperatura e catalisador.

A utilização da água como meio reacional barato, de baixo impacto ambiental e toxidez, sugere maiores esforços nessa área de pesquisa.

Logo este trabalho tem como perspectivas:

- Ampliar o método para outros aldeídos e cetonas, visto ainda não se ter um quadro completo de reações, por se utilizar uma série diversificada de amins e aminoácidos;
- Explorar a mono- e dialquilação, metodologia obtida em bons rendimentos com formaldeído, de amins com aldeídos e cetonas como agentes alquilantes;
- Explorar a possibilidade de redução eletroquímica sem metal, justificada pelo mecanismo apresentado;
- Explorar métodos computacionais e quimiométricos, visando o aperfeiçoamento das reações, bem como explicações plausíveis da cinética e termodinâmica das mesmas;

- Estudar sistematicamente a atividade catalítica do brometo de irídio(III) e de outros catalisadores e sintetizar, se necessário, complexos baseados nestes, com o objetivo de aplicar o método para uma variedade maior de substratos.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Reagentes e solventes

As substâncias foram adquiridas com grau analítico dos fornecedores ALDRICH-SIGMA, MERCK, VETEC, REAGEN, GRUPO QUIMICA, QUIMEX, CINÉTICA, NUCLEAR e outros, e utilizadas sem secagem ou purificação prévia.

Anilina foi purificada por destilação à vácuo, sobre zinco em pó e utilizada em seguida e benzaldeído foi destilado no vácuo antes do uso.

5.2 Equipamentos e materiais adicionais

- Espectrômetro de RMN VARIAN EM 390 (90 MHz), para caracterização dos produtos brutos por RMN de ^1H .
- Espectrômetro de RMN VARIAN Unity plus 300 (300 MHz), para caracterização dos produtos por RMN de ^1H e ^{13}C .
- Cromatógrafo Gasoso acoplado a Espectrômetro de Massa FINNIGAN Mat GCQ *Íon Trap* usando uma coluna capilar DB-5, de 30 m di 0,25mm e filme 0,25 μm , para caracterização dos produtos por meio das fragmentações contidas no Espectro de Massa.
- 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, barras magnéticas e septos, para medidas e realização dos ensaios.

5.3 Padrões internos para estimativa quantitativa

Os solventes CCl_4 e CHCl_3 contendo 0,05 mol/L de cicloexano ou 0.2 mol/L de anisol padrões interno foram utilizados para determinação dos rendimentos através da integração em RMN de ^1H . Para os aminoácidos, cuja análise era realizada em água, 1mmol de ácido fórmico foi utilizado, antes da etapa de hidrólise, como padrão interno para estimativa quantitativa por integração em RMN de ^1H .

5.4 Procedimento geral

Todas as reações foram realizadas sob agitação eficiente a temperatura ambiente (30°C) e sem atmosfera inerte nas condições indicadas nos procedimentos específicos e nas tabelas do capítulo anterior. A reação foi interrompida por hidrólise básica (NH_4OH aq.) e a mistura reacional foi extraída diretamente com 1mL do solvente com padrão interno indicado e analisado 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.

5.5 Procedimentos específicos

- a) **Metilação redutiva por formaldeído:** 0,2 mL de formaldeído (37%) e 2mmol de zinco (pó ou granulado), nesta ordem, foram adicionados a 1mL de solvente contendo 1mmol de amina e 2 mmol de AcOH (as **tabelas 1-6** indicam as modificações específicas). Após o tempo de agitação, indicados nas **tabelas 1-6**, a reação foi

interrompida por adição de 10 mL de solução NH_4OH 10% (v/v), hidrólise básica, e extraída com 1 mL de CHCl_3 (anisol) com padrão interno.

- b) **Metilação redutiva de aminoácidos:** 0,2 mL de formaldeído (37%) e 2 mmol de zinco (pó) foram adicionados respectivamente ao solvente (água) contendo 1mmol de aminoácido e 2 mmol de NaH_2PO_4 (as **tabela 7 e 8** indicam as modificações específicas). Após o tempo de agitação, indicados nas **tabelas 7 e 8**, a reação foi hidrolisada por adição de 1mL de NH_4OH (P.A.) e 1 mmol de ácido fórmico (padrão interno), filtrada e analisada a partir do extrato bruto.
- c) **Aminação redutiva por aldeídos:** 1 mmol de aldeído e 2 mmol de zinco (pó ou granulado), foram adicionados a 1mL de 1,4-dioxano contendo de 1mmol de amina e 2 mmol de AcOH . (as **tabela 9 e 10** indicam as modificações específicas). Após o tempo de agitação, indicados nas **tabelas 9 e 10**, a reação foi interrompida por adição de de 10 mL de solução NH_4OH 10% (v/v), hidrólise básica, e extraída com 1mL de CHCl_3 (anisol) com padrão interno.
- d) **Aminação redutiva por cetonas:** 0,1mL de solução aquosa de IrBr_3 (0,25 mg/mL) 0,2 mL de cetona, e 3 mmol de zinco (pó ou granulado), foram adicionados a 1mL de H_2O contendo 1mmol de amina e 2 mmol de HCO_2H (as **tabela 11-18** indicam as modificações específicas). Após o tempo de agitação, indicados nas **tabelas 11-18**, a reação foi interrompida por adição de 10 mL de solução NH_4OH 10% (v/v), hidrólise básica, e extraída com 1 mL de CHCl_3 (anisol ou cicloexano) com padrão interno.

As modificações específicas para cada ensaio como tempo reacional, aditivos, solventes e outros podem ser observadas nas tabelas: a) 1- 6 , b) 7 e 8 c) 9 e 10 e d) 11-18 da seção **RESULTADOS E DISCUSSÃO**.

Todos os produtos foram caracterizados por RMN ^1H 90 MHz a partir do extrato bruto com padrão interno adequado e outros foram cristalizados sob a forma de picratos e depois dissolvidos com piridina- d_5 , para analisar o produto na forma de base livre por RMN de ^1H .

Obtenção dos picratos: Após hidrólise as aminas alquiladas eram extraídas com CHCl_3 e eram filtradas sobre K_2CO_3 (para secar). O filtrado era adicionado a 3,5 mL de etanol (à quente) contendo 1 mmol de ácido pícrico e a recristalização era feita com etanol após 24 horas. Os cristais obtidos tinham cor amarela.

5.6 Dados experimentais de RMN de ^1H dos produtos.

Os dados abaixo são referentes aos produtos caracterizados por RMN de ^1H (**90 Mz**) em CHCl_3 . Todos os produtos já foram relatados na literatura.

Ensaio 4 (picrato): **N-metil-morfolina:** 2,5 (s, 3H); 2,6 (m, 4H); 3,75 (t, 4H).^{56, 107}

Ensaio 12 (picrato): **N-metil-piperidina:** 1,6 (m, 10H); 2,4 (s, 3H).^{107, 108}

Ensaio 10 (picrato): **N-metil-pirrolidina:** 1,78 (m, 4H); 2,35 (m, 4H); 2,4 (s, 3H).^{107, 109-111}

Ensaio 16: **N-metil-dibenzilamina:** 2,4 (s, 3H); 3,5 (s, 4H); 7,06-7,14 (m, 10H).¹¹²⁻¹¹⁴

Ensaio 17(em dioxano): **N-metil-diciclohexilamina:** 1,22-1,75 (m, 10H); 2,3 (s, 3H); 2,57 (m, 2H).¹¹⁵

Ensaio 20: **N-metil-dietilamina:** 1,1 (t_{7,1} Hz, 6H); 2,3 (s, 3H); 2,5 (q 7,6 Hz, 4H).¹⁰⁸

Ensaio 78: **N,N-dimetil-t-butilamina:** 1,10 (m, 9H); 2,3 (s, 6H).¹⁰⁶

Ensaio 64: **N-metil-butilamina:** 0,92 (m, 3H); 1,12-1,69 (m, 4H); 2,43 (s, 3H); 2,56 (m, 2H).^{116, 117}

Ensaio 58: **N,N-dimetil-butilamina:** 0,91 (m, 3H); 1,1-1,54 (m, 4H); 2,5 (s, 6H); 2,52 (m, 2H).¹¹⁶

Ensaio 66: **N-metil-propilamina:** 0,96-1,43 (m, 5H); 2,27 (s, 3H); 2,36 (m, 2H).¹¹⁸

Ensaio 65: **N,N-dimetil-propilamina:** 0,95-1,43(m, 5H); 2,3(s, 6H); 2,34 (m, 2H).¹¹⁸

Ensaio 70: **N,N-dimetil-benzilamina:** 2,4(s, 6H); 3,62(s, 2H); 7,06-7,01(m, 5H).¹¹⁹

Ensaio 47: **N,N-dimetil-anilina:** 2,89 (s, 6H); 7,2-6,6 (m, 5H).^{56, 120, 121}

Ensaio 48: **N,N-dimetil-p-F-anilina:** 2,93 (s, 6H); 7,5-6,8 (m, 4H).¹²²

Ensaio 49: **N,N-dimetil-p-Cl-anilina:** 2,91 (s, 6H) 7,3-6,7 (m, 4H).¹²²

Ensaio 83: **N-metil-adamantanamina:** 1,6-1,9 (m, 12H); 2,3 (m, 3H); 2,45 (s, 3H).¹²³

Ensaio 82: **N,N-dimetil-adamantanamina:** 1,65-1,95 (m, 12H); 2,37 (m, 3H); 2,47 (s, 6H).^{123, 125}

Ensaio 94: **N-metil-glicina:** 2,35(s, 3H); 2,7(s, 2H).¹⁰²

Ensaio 93: **N,N-dimetil-glicina:** 2,36 (s, 6H); 2,7 (s, 2H).^{102, 125}

Ensaio 92: **N-metil-alanina:** 1,23 (m, 3H); 2,47 (s, 3H); 3,67 (m, 1H);.¹⁰²

Ensaio 88: **N,N-dimetil-alanina:** 1,22 (d, 3H); 2,48 (s, 6H) 3,67 (m, 1H).^{116, 125}

Ensaio 97: **N-metil-isoleucina:** 0,97 (m, 3H); 1,1 (m, 3H); 1,29 (m, 2H); 2,21(m, 1H); 2,46 (s, 3H); 3,48 (m, 1H).¹⁰²

Ensaio 96: **N,N-dimetil-isoleucina:** 0,97 (m, 3H); 1,1 (m, 3H); 1,29 (m, 2H); 2,21(m, 1H); 2,47 (s, 6H); 3,48 (m, 1H).¹⁰²

Ensaio 99: **N-metil-leucina:** 1,1(m, 6H); 1,6(m, 2H); 1,83 (m, 1H); 2,47 (s, 3H); 3,5 (m, 1H).^{102, 125}

Ensaio 98: **N,N-dimetil-leucina:** 1,12 (m, 6H); 1,7 (m, 2H); 1,82 (m, 1H); 2,48 (s, 6H); 3,5 (m, 1H).^{102, 125}

Ensaio 100: **N-metil-Prolina:** 1,64-1,94 (m, 2H); 1,70-1,95 (m, 2H); 2,20-2,30 (m, 2H); 2,4 (s, 3H); 3,12 (m, 1H).^{102, 126}

Ensaio 107: **N-isobutil-morfolina:** 1,13 (m, 6H); 2,17-2,47 (m, 7H); 3,67 (m, 4H).^{102, 127}

Ensaio 111: **4-(3-fenilpropil)-morfolina:** 1,72 (m, 2H); 2,37-2,55 (m, 8H); 3,69 (m, 4H); 7,12 (m, 5H).^{128, 129}

Ensaio 118: **N-isobutil-dietilamina:** 1,2 (m, 12H); 2,07 (m, 1H); 2,32 (m, 2H); 2,45 (m, 4H).¹³⁰

Ensaio 174: **N-isopropil-anilina:** 6,43-7,08 (m, 5H); 2,97 (m, 1H); 1,18 (d, 6H).^{131, 132}

Ensaio 177: **N-cicloexil-anilina:** 6,43-7,08(m, 5H); 2,61(m, 1H); 1,30-1,61(m, 12H).^{133, 134}

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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)
2. Rideout, D. C.; Breslow, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7816.
3. (a) Yang, Y.; Chan, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 402-403. (b) Larsen, S. D.; Grieco, P. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1768. (c) Waldman, H.; *Synthesis* **1994**, 535. (d) Waldman, H.; *Synlett* **1995**, 133. (e) Lubineau, A.; Augé, J.; Lubin, N.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7529.
4. (a) Wijnen, J. W.; Steiner, R. A.; Engberts, J. B. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5389-5392. (b) De Mattos, M. C. S.; Kover, W. B.; *Quim. Nova* **1991**, *14*, 91. (c) Inoue, Y.; Araki, K.; Shiraishi, S.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 3079. (d) Gholami, M. R.; Yangjeh, H.; *J. Chem. Reserch (S)* **1999**, 226.
5. (a) Lubineau, A.; Augé, J.; Queneau, Bellanger, N.; Caillebourdin, S.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *29*, 4147-4150. (b) Brandes, E.; Grieco, P. A.; Gajawski, J. J.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 515. (c) Luyten, M.; Keese, R.; *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1687. (d) Grieco, P. A.; Brandes, E. B.; McCann, S.; Clark, J. D.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5849.
6. (a) Kronenberg, M. E.; Havinga, E.; *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1965**, *17*, 979. (b) Lubineau, A.; *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2142. (c) Kobayashi, S.; Nagayama, S.; Busujima, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8739-8746.
7. (a) Lubineau, A.; Bouchain, G.; Queneau, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*; Y.; **1995**, 2433-2437. (b) Lubineau, A.; Augé, J.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 8073. (c) Keller, E.; Feringa, B. L.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1879. (d) Keller, E.; Feringa, B. L.; *Synlett* **1997**, 842. (e) Ballini, R.; Bosica, G.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8027.
8. (a) Lubineau, A.; Augé, J.; Queneau, Y., *Synthesis* **1994**, 741-760; (b) Li, C. J., *J. Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 2023-2035. (c) Li, C. J. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 5643-5668. (d) Li, C. J.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5643. (e) Li, C. J.; Zhang, W. -C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9102. (f) McCluskey, A.; *Green Chemistry* **1999**, *1*, 167. (g) Paquette, L. A.; Mitzel, T. M.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6863. (h) Paquette, L. A.; Rothhaar, R.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 217.
9. (a) Fringuelli, F.; Germani, R.; Pizzo, F.; Savelli, G.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1427. (b) Fringuelli, F.; Germani, R.; Pizzo, F.; Santinelli, F.; Savelli, G.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1198. (c) Thomas, A. F.; Rey, F.; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1927. (d) Yang, D. T. C.; Zhang, C. J.; Fu, P. P., Kabalka, G. M.; *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1601.
10. (a) Katritzky, A. R.; Allin, S. M.; *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 399. (b) An, J.; Bagnell, L.; Cablewski, T.; Strauss, C. R.; Trainor, R. W.; *J. Org.*

Chem. **1997**, 62, 2505. (c) Alemán, P. A.; Boix, C.; Poliakoff, M.; *Green Chemistry* **1999**, 1, 65.

11. (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

12. (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.

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

14. Dewick, P. M.; *Medicinal natural products: a biosynthetic approach*, John Wiley & Sons: New York, 1997.

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

16. 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.

17. Agosta, W. C.; *J. Chem. Educ.* **1997**, 74, 857.

18. (a) Barreiro, E. J.; *Quim. Nova* **1990**, 13, 29; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; *Quim. Nova* **1996**, 19, 182; (b) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; *Quim. Nova* **1999**, 22, 744.

19. (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.

20. Montanari, C. A.; Bolzani, V. S.; *Quim. Nova* **2001**, 24, 105.

21. Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M.; *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 1022.

22. Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; *Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos*, 1ª ed., Ed. Artmed: Porto Alegre, 2001.

23. 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.

24. Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; *Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos*, 1ª ed., Ed. Artmed: Porto Alegre, **2001**.

25. Liljefors, T.; Petterson, I.; Em ref. 22, cap. 3.

26. Högberg, T.; Norinder, U.; Em ref. 22, cap. 4.

27. Ricci, A. *Modern Amination Methods*, Wiley-VCH, Verlag GmbH **2000**, 5.

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

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

30. Gabriel, S. *Chem. Ber.* **1887**, 20, 2224.
31. Fischer, E.; Lipschitz, W. *Chem. Ber.* **1915**, 48, 360.
32. Fischer, E.; Mechel, L. V. *Chem. Ber.* **1916**, 49, 1355.
33. Li, J. J. *Name Reactions*, segunda edição Springer, **2003**.
34. Rice, R. G.; Kohn, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 77, 4052.
35. Watanabe, Y.; Tsuji, Y.; Ohusugi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2667.
36. Baiker, A.; Kijenski, J. *Catal. Rev. Sci. Eng.* **1985**, 27, 653.
37. Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*; Wiley: New York, **2001**; p 1187 e referencias citadas.
38. Salvatore, R. N.; Yoon, C. H.; Jung, K. W. *Tetrahedron* **2001**, 57, 7785-7811.
39. (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.
40. (a) Reichart, B. in "Die Mannich Reaktion", Springer-Verlag, Berlin **1959**. (b) Tramontini, M. Angiolini, L. *Tetrahedron* **1990**, 46, 179.
41. (a) Koechel, D. A.; Rankin, J. *Med. Chem.* **1978**, 21, 764. (b) Chawla, H. P. S.; Gautan, B. C.; Kapil, N. A.; Patanaik, G. K. *J. Med. Chem.* **1970**, 13, 480.
42. Henin, F.; Pete, J. P., *Synthesis*, **1986**, 895.
43. Tramontini, M. *Synthesis* **1986**, 895.
44. Huang, H.; Iwasawa, N.; Mukayma, T. *Chem Lett.* **1984**, 1465.
45. (a) S. Kobayashi, R. Matsubara, H. Kitagawa, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 143-145. (b) Y. Hayashi, W. Tsuboi, I. Ashimine, T. Urushima, M. Shoji, K. Sakai, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3805-3808.
46. Leuckart, R. *Ber. Disch Chem. Ges.* **1885**, 18, 2341.
47. Wallach, O *Ann. Chem.* **1893**, 272, 99.
48. Ito, K.; Oba, H.; Sekiya, M. *Bull. Chem. Soc. of Japan* **1976**, 49, 2485-2490.
49. Bach, R. D. *Journal of Organic Chemistry* **1968**, 33, 1647-1649.
50. Kitamura, M.; Lee, D.; Hayashi, S.; Tanaka, S.; Yoshimura, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8685-8687.
51. Islam, M. R.; Khan, M. A.; *Journal of the Bangladesh Chemical Society* **1991**, 4, 7-13.
52. Bellini, A. M.; Mencini, E. ; Quaglio, M. P.; Guameri, M. *Steroids* **1991**, 56, 395-398.
53. Eschweiler, W. *Chem. Ber.* **1905**, 38, 880.
54. Clarke, H. T., *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 4571.
55. Moore, *Organic Reactions* **1949**, 5, 301.
56. Rosenau, T.; Potthast, A.; Rohrling, J.; Hofinger, A.; Sixta, H.; Kosma, P. *Synthetic Communications*, 2002, 32, 457-465.
57. Harding, J. R.; Jones, J. R.; Lub, S. Y.; Wood, R. *Tetrahedron Letters* **2002**, 43, 9487-9488.

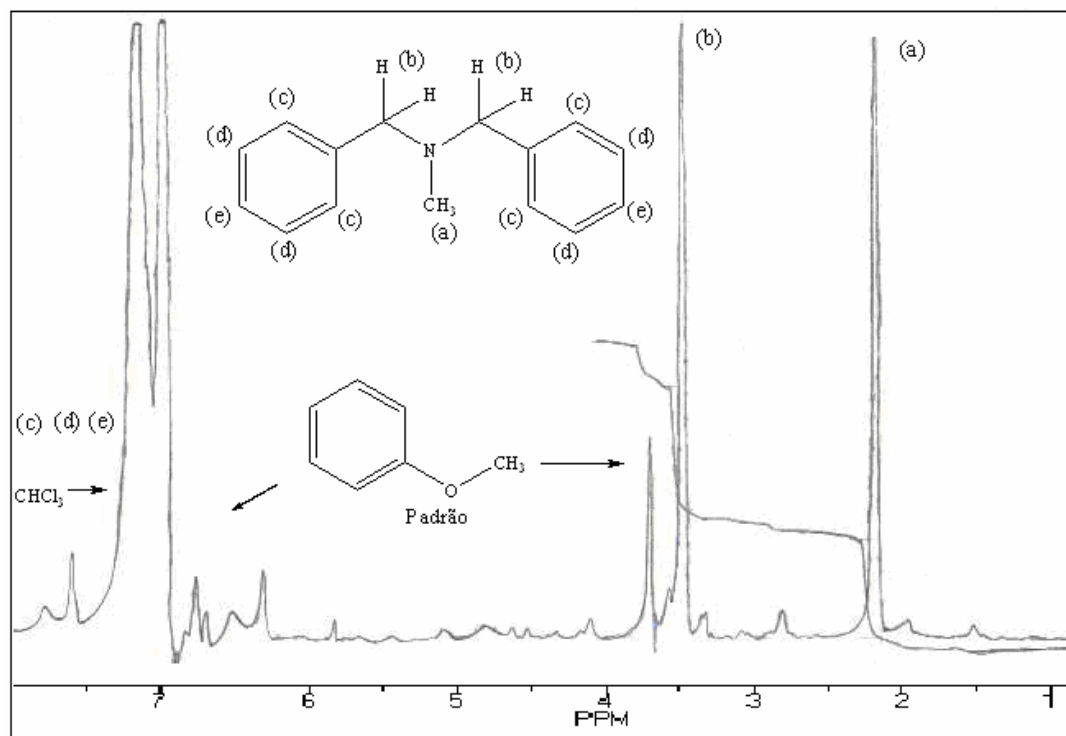
58. Farkas, E.; Sunman, C. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1110.
59. Casanova, J.; Devi, P. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 245.
60. Sahakitpichana, P.; Ruchirawata, S. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 5239-5241.
61. Viladomat, F.; Bastida, J.; Codina, C.; Campbell, W. E.; Mathee, S. *Phytochemistry* **1995**, *40*, 307-311.
62. Scaros, M. G.; Prunier, M. L.; *Catalysis of organic Reactions*, New York, **1994**, 432-435.
63. Heinen, A. W.; Peters, J. A.; van Bekkum, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2501.
64. Calvin, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2230.
65. (a) Wilkinson, *J. Chem. Soc. (A)* **1966**, 1711.
- 66- Becalski, A. G.; Cullen, W. R.; Fryzuk, M. D.; James, B. R.; Kang, G. J.; Rettig, S. J. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 5002-5008.
67. (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.
68. Imao, D.; Fujihara, S.; Yamamoto, T.; Ohta, T.; Ito, Y. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6988-6992.
69. Baxter, E. W.; Reitz, A. B. *Organic Reactions* **2002**, *59*, 13-17.
70. (a) 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.
71. Limberg, G.; Thiem, J. *Synthesis* **1994**, 317.
72. Kurihana, T.; Zakamoto, Y.; Kimura, T.; Ohishi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 900.
73. (a) Ragunathan, K. G.; Bharadwaj, P. K. *Tetrahedron Letters* **1992**, *33*, 7581. (b) Ragunathan, K. G.; Shukla, R.; Mishra, S.; Bharadwaj, P. K.; *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 5631.
74. Kriven'ko, A. P.; Nikolaeva, T. G.; Kharchenco, V. G. *Chem. Hereocycl. Compd. (Engl. Trans.)* **1987**, 363.
75. Bhattacharyya, S. *Synth. Commun.* **2003**, *33*(8), 1411-1416.
76. Armstrong, J. D., III; Wolfe, C. D.; Keller, J. L.; Lynch, J.; Bhupathy, M.; Volante, R. P.; DeVita, R. J. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 1531.
77. Czooner, L.; Kuszmann, J.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1338.
78. (a) Barton, D. H. R., Kirby, G. W. *J. Chem. Soc.* **1962**, 806. (b) Barton, D. H. R., Kirby, G. W.; Taylor, J. B.; Thomas, G. M. *J. Chem. Soc.* **1963**, 4545.
79. Cimarelli, C.; Palmieri, G. *Tetrahedron Assym.* **2000**, *11*, 2555.

80. Borch, R. F.; Berstein, M. D.; Durst, H. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897.
81. Wade, R. C.; Sullivan, E. A.; Berscjied, J. R., Jr.; Puecell, K. P. *Inorg. Chem.* **1970**, *9*, 2146.
82. Emri, J.; Györi B.; *J. Org. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1303.
83. Wittig, G.; Raff, P. *Ann* **1951**, 573, 195; *Chem. Abstr.* **1952**, 46, 39091.
84. (a) de Guchteneere, E.; Fattori, D.; Vogel, P. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10603. (b) Yu, H.-T.; Vela, M. A.; Fronczek, F. R.; McLaughlin, M. L.; Barkley, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 348.
85. Mattson, R. J.; Pharm, K. M.; Leuck, D. J.; Cowen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *55*, 2552.
86. Gribble, G. W.; Lord, P. D.; Skotnicki, J.; Dietz, S. E.; Eaton, J. T.; Johson, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7812.
87. McKenzie T. C. *Synthesis* **1983**, 288.
88. Gribble, G. W.; Nutaitis, C. F.; Leese, R. M. *Heterocycles* **1984**, *22*, 379.
89. (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.
90. Brown, H. C.; Cho, B.T.; Park, W.S.; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1231.
91. (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.
92. Sato, S.; Sakamoto, T.; Miyazawa, E.; Kikugawa, Y. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7899-7906.
93. *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*. New York , **1970**. (Harada, K.; Capítulo 8, 255-298).
94. Layer, R. W., *Chem. Rev.* **1962**, *6*, 489.
95. Mehrota, K. N.; Giri, B. P. *Synthesis*, **1977**, 489.
96. Wagner, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*(2), 724-731.
97. Emerson, W.S., Dorf, F.B., Deutschman, A.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, *62*, 2159.
98. Micovic, I. V.; Ivanovic, M. D.; Piatak, D. M. *Synthesis* **1991**, *11*, 1043-1045.
99. Micovic, I. V.; Ivanovic, M. D. *J. Chem. Soc.-Per. Trans.1* **1996**, *3*, 265-269.
100. Tsukinoki, T.; Yoshiharu, M.; Nagashima, S.; Kawaji, Hashimoto, I.; Tashiro, M. *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 8873-8876.
101. (a) Pine, S. H.; Sanchez, B. L. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*(6), 829-832. (b) Borch, R. F.; Hassid *J. Org. Chem.* **1972**, *37*(10), 1673-1674. (c) Zotto, A. D.; Baratta, W.; Sandri, M.; Verardo, G. Rigo, P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 524-529. (d) Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Alinezhad, H.

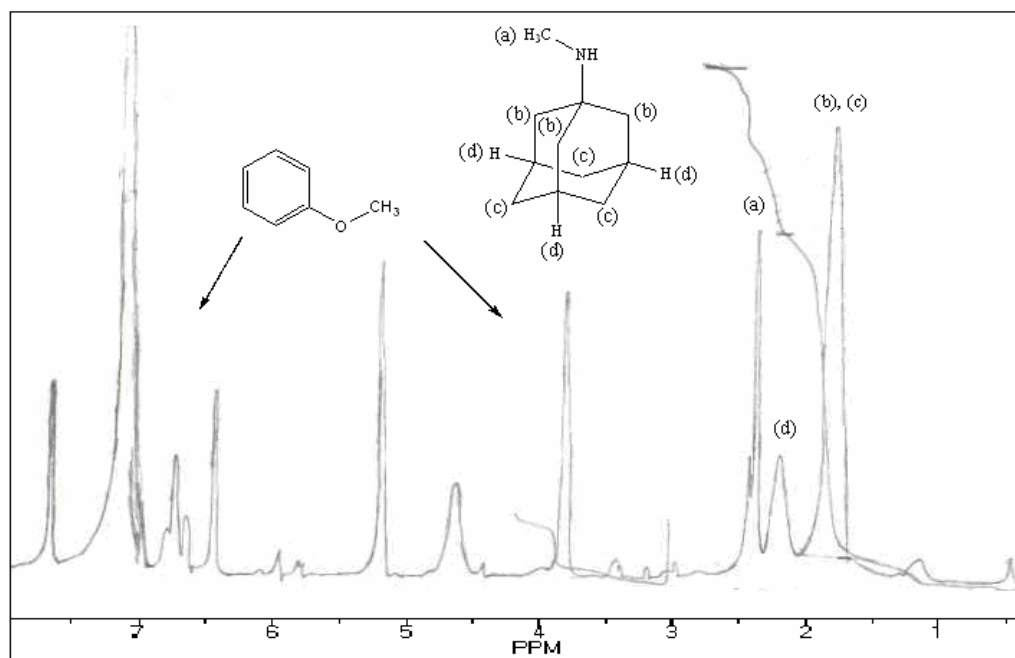
- Bulletin of the Chemical Society of Japan* **2003**, 76(1), 143-151. (e) Rahal, S.; Badache, L. *Journal de la Societe Algerienne de Chimie* **1994**, 4(1), 75-85. (f) Chen, F.-L.; Sung, K. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2004**, 41(5), 697-700. (g) Jung, Y. J.; Bae, J. W.; Yoon, C.-O. M.; Yoo, B. W.; Yoon, C. M. *Synthetic Communications* **2001**, 31(22), 3417-3421.
102. Aurelio, L.; Brownlee, R. T. C.; Hughes, A. B. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 5823-5846 e referências citadas.
103. Estevam, I. H. S.; da Silva, M. F. ; Bieber, L. W. *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 7601-7604.
104. Barton, S. D.; W. D. *Comprehensive Organic Chemistry*, Ed. Sutherland, "University of Liverpool", **1979**, vol. 2, 440-443.
105. Kuo, P.; Wey, B.; Chen, W. *Appl. Polym. Sci.* **1993**, 48, 1953.
106. Meiners, A. F.; Bolze, C. Scherer, A. L., Morris, F. V. *J. Org. Chem.* 1958, 23, 1122-1125.
107. Barton, D. H. R.; Ozbalik, N.; Ramesh, M. *Tetrahedron Letters* **1988**, 29(8), 857-60.
108. Chen, Z.; Yang, G.; Zhang, Z. *Synthetic Communications* **2003**, 33(5), 729-734.
109. Lompa-Krzymien, L.; Leitch, L. C. *Journal of Chemistry* **1978**, 52(1), 107-11.
110. Grigg, R.; Mitchell, T. R. B.; Sutthivaiyakit, S.; Tongpenyai, N. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1981**, 12, 611-12.
111. Bhattacharyya, S. *Synthetic Communications* **1995**, 25(14), 2061-9.
112. Holland, H. L.; Johnson, G. B. *Tetrahedron Letters* **1979**, 36, 3395-6.
113. Gribble, Gordon W.; Nutaitis, C. F. *Synthesis* **1987**, 8, 709-11.
114. Kurosu, M.; Dey, S. S.; Crick, D. C. *Tetrahedron Letters* **2006**, 47(28), 4871-4875.
115. Barton, D. H. R.; Fekih, A.; Lusinch, X. *Tetrahedron Letters* **1985**, 26(50), 6197-6200.
116. Oku, T.; Arita, Y.; Tsuneki, H.; Ikariya, T. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 126 (23), 7368-7377.
117. Calverley, M. J. *Synthetic Communications* **1983**, 13(7), 601-609.
118. Smirnov, Y. D.; Pavlichenko, V. F.; Tomilov, A. P. *Zhurnal Organicheskoi Khimii* (**1992**), 28(3), 461-7.
119. Wann, S. R.; Thorsen, P. T.; Kreevoy, M. M. *Journal of Organic Chemistry* **1981**, 46(12), 2579-81.
120. Garces, L. J.; Makwana, V. D.; Hincapie, B.; Sacco, A.; Suib, S. L. *Journal of Catalysis* **2003**, 217(1), 107-116.
121. Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Alinezhad, H. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **2003**, 76(1), 143-151.
122. Ayling, E. E.; Gorvin, J. H.; Hinkel, L. E. *Journal of the Chemical Society* **1941**, 613-620.

123. Lorand, J. P.; Anderson, J. L.; Shafer, Brian P.; Verral, D. L. *Journal of Organic Chemistry* **1993**, 58(6), 1560-3.
124. Bhattacharyya, S. *Tetrahedron Letters* **1994**, 35(15), 2401-4.
125. Bowman, R. E.; Stroud, H. H. *Journal of the Chemical Society* 1950, 1342-5.
126. Aurelio, L.; Box, J. S.; Brownlee, Robert T. C.; Hughes, A. B.; Sleebs, M. M. *Journal of Organic Chemistry* (**2003**), 68(7), 2652-2667.
127. Taniguchi, Y.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y.; Horie, S.; Takaki, K. *Catalysis Today* **1997**, 36(1), 85-89.
128. Hon, Y. S.; Lu, L. *Tetrahedron Letters* **1993**, 34(33), 5309-5312.
129. Hon, Y. S.; Lin, S. W.; Lu, L.; Chen, Y. J. *Tetrahedron* **1995**, 51(17), 5019-5034.
130. Heydari, A.; Khaksar, S.; Akbari, J.; Esfandyari, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48(7), 1135-1138.
131. Zhang, Z.; Mao, J.; Zhu, D.; Wu, F.; Chen, H.; Wan, B. *Tetrahedron* **2006**, 62(18), 4435-4443.
132. Zhang, Z.; Mao, J.; Zhu, D.; Wu, F.; Chen, H.; Wan, B. *Catalysis Communications* **2005**, 6(12), 784-787.
133. Hiers, G. S.; Adams, R. *Journal of the American Chemical Society* **1927**, 49, 1099-1103.
134. Botta, M.; De Angelis, F.; Gambacorta, A.; Labbiento, L.; Nicoletti, R. *Journal of Organic Chemistry* **1985**, 50, 1916-1919.

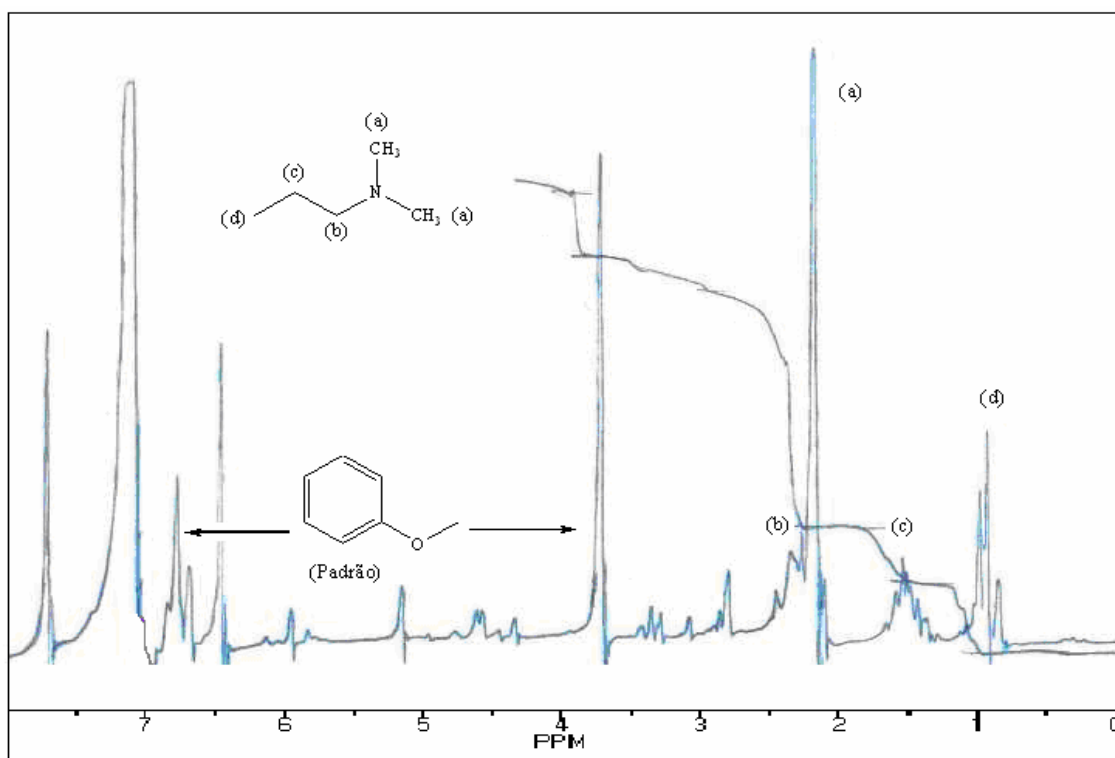
ANEXOS



Anexo 1a. Espectro de RMN ^1H (90 Mz) da *N*-metil-dibenzilamina; solvente: CHCl_3 ; padrão: anisol.



Anexo 1b. Espectro de RMN ^1H (90 Mz) da *N*-metil-adamantanamina; solvente: CHCl_3 ; padrão: anisol.



Anexo 1c. Espectro de RMN ^1H (90 Mz) da *N*-metil-adamantanamina; solvente: CHCl_3 ; padrão: anisol.