UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS

**Arilação Seletiva De Ânions Heterocíclicos
Ambidentados Por Sais De Difenil Iodônio**

Julio Cesar Artur

Tese apresentada ao Instituto de
Química de São Carlos, da Universidade
de São Paulo, para obtenção do título de
Doutor em Ciências (Físico-Química)

Orientador: Prof. Dr. Pedro Berci Filho

São Carlos
2008

Aos meus pais, pela força e paciência

Durante todos esses anos, dedico

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao Prof. Dr. Pedro Berci Filho pela orientação, amizade e liberdade nesses anos de convívio.

A toda família, em especial, meus pais e meu irmão, pelo amor, dedicação, compreensão e apoio financeiro durante a vida acadêmica.

A CAPES, pelo apoio financeiro.

Ao Instituto de Química de São Carlos também pelo apoio financeiro, acadêmico, e pela oportunidade de trabalho e aprendizado.

Aos funcionários deste instituto, em especial, ao pessoal do CAQI: Silvana, Mauro e Paulo; e ao Fernandinho, Cidinha e Renata, do laboratório de ensino pela ajuda prestada.

Às bibliotecárias Eliana e Wilneide pela correção dos dados e principalmente, pela compreensão e ajuda dispensada.

Ao pessoal do Serviço de Pós-graduação: Sílvia e Andréia.

Ao pessoal do grupo de Fotoquímica.

Aos Profs. do IQ/USP: Mario José Politi, Daisy de Brito Rezende e Ivan Pérsio, por ser tão bem recebido no laboratório, pela ajuda nas dúvidas e pelas análises de GC, GC/MS, RMN, e todas as outras, sem as quais seria impossível a realização deste trabalho.

Ao Prof. Giba e a Maiara, do IQ/UFSCar, pela ajuda com os RMNs.

Ao amigo Mandela, pelas discussões sobre o trabalho, e pelas noitadas ocorridas durante esses anos.

A todas as pessoas que me receberam em São Paulo, durante diversas idas para a realização desta obra (em ordem cronológica): Ronaldinho, Glicose, Teia, Smurf, Alan e Taís, Gabriel, Macabro, Tequila, Fabiana e Fábio.

Aos amigos da Radio Alternativa, pelas ondulatórias horas de risadas.

Aos amigos das antigas do Alojamento, pelos antigos bons momentos.

Ao CAASO, sem o qual a permanência em São Carlos seria impraticável.

E finalmente a todos que, embora sem me recordar, tornaram possível ou mais agradável minha estada nesta cidade durante tantos anos.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	15
1.1 - Fenilação seletiva de ânions	15
1.2 – Aplicação dos compostos	17
1.3 - N-Arilação pela reação de Ullmann ou adaptada	17
1.4 - Otimização da N-arilação empregando a química do paládio	19
1.5 – Reagentes organobismuto como doadores de arila	21
1.6 – Ácidos borônicos como doadores de arila	22
1.7 – N-Fenilação por iodo hipervalente (sal de iodônio)	24
1.7.1 – N-Fenilação por iodônio, com catalisadores	25
1.7.2 – N-Fenilação de ânions por iodônio, sem catalisadores	28
1.7.3 – N-Fenilação de ânions ambidentados	30
1.8 – Sonoquímica	32
1.8.1 – Efeito do ultra-som em processos químicos	33
1.9 – Tema desta tese: N-fenilação de ânions ambidentados heterocíclicos	35
OBJETIVOS	38
PARTE EXPERIMENTAL	39

3.1 – Aparelhagem	39
3.2 - Materiais	40
3.3 – Síntese dos compostos utilizados	41
3.3.1 – Ftalimida potássica	41
3.3.2 – Barbiturato sódico	41
3.3.3 – Isatina sódica	41
3.3.4 – 1,8 Naftalimida sódica	42
3.4 – Síntese dos compostos fenilados, via térmica	42
3.5 - Síntese dos compostos fenilados, via ultra-som	43
3.6 – Fusão térmica dos compostos	43
3.7 – Cromatografia em camada delgada	44
3.8 – Determinação estrutural dos produtos	44
3.8.1 – Sacarina N-fenilada	45
3.8.2 – Acessulfame N-fenilado	46
3.8.3 – Acessulfame O-fenilado	47
3.8.4 – N-Fenil ftalimida	48
RESULTADOS E DISCUSSÃO	49
4.1 – N-Fenilação de sacarinato com difenil iodônio, em diferentes meios, na ausência de catalisador	49
4.1.1 – Efeito dos solventes no meio reacional	51
4.1.1.1 – Pares iônicos	52
4.1.1.2 – Seletividade dos produtos em função dos solventes	56

4.1.1.3 – Constante dielétrica	59
4.1.2 – Efeito de concentração	61
4.1.3 – Efeito de outros fatores	61
4.2 – Fenilação de acessulfame	63
4.3 – N-Fenilação de ftalimida	67
4.4 – Fenilação do ácido barbitúrico	69
4.5 – Fenilação de 1,8-naftalimida	70
4.6 – Fenilação da isatina	71
CONCLUSÃO	72
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74
ANEXO	79

LISTA DE ESQUEMAS

1. Exemplos de ânions ambidentados	16
2. Síntese de Ullmann	19
3. N-arilação de amina	20
4. Ligantes dba e dppf	21
5. Arilação de aminas por reagentes organobismuto	22
6. N- arilação por ácido borônico	23
7. Reação de difenil iodônio e nucleófilo	24
8. Reações polares e radicalares	25
9. Arilação de aminas catalisadas por sal cuproso	26
10. N-arilação de uracila por iodo hipervalente, na presença de CuI	27
11. Formação reversível de par iônico, seguida de formação irreversível de produtos	28
12. Evidência de troca de ligante: isolamento do intermediário λ^3 -iodano e sua conversão induzida termicamente ao produto O-arila	29
13. Deslocamento eletromérico em ânions ambidentados	30
14. Deslocamento das partículas com a passagem da onda longitudinal	32
15. Fenilação de benzeno sulfoimidado por benzenodiazônio	36
16. Formação de intermediário iodano	37

17. Isômeros N- e O-fenilados da sacarina	50
18. Solvólise de Winstein	52
19. Fenil sacarina: pares iônicos ou intermediários iodano	53
20. Formação de par iônico reversível sacarinato-difenil iodônio, seguida de fusão térmica irreversível a produtos N- e O-fenilados	54
21. Formação de intermediário iodano com a sacarina, seguida de fusão térmica e produção da N- e O-fenil sacarina	55
22. Solvatação de ânion em solvente prótico	56
23. Ataque nucleofílico do sacarinato ao iodônio, em acetonitrila	57
24. Ataque nucleofílico do sacarinato ao iodônio, em mistura água/acetonitrila	58
25. Formas canônicas do acessulfame	63
26. Fenilação seletiva de acessulfame	64
27. Isomerização térmica do acessulfame	66
28. Caráter de dupla ligação entre átomos do acessulfame O-fenilado	66
29. Formas canônicas do ácido barbitúrico	69
30. Formas canônicas da 1,8-naftalimida	70
31. Formas canônicas da isatina	71

LISTA DE FIGURAS

1. GC/MS da N-fenil sacarina em mistura acetonitrila/água (1:1, v/v), via térmica	80
2. GC/MS dos isômeros da sacarina N- e O-fenilados, em etanol, via térmica	81
3. GC de isômeros da sacarina N- e O-fenilados, em isopropanol, via sonoquímica	82
4. GC dos isômeros da sacarina N- e O-fenilados, em etanol, via sonoquímica	83
5. GC/MS do acessulfame O-fenilado, em acetonitrila, via sonoquímica	84
6. GC/MS do acessulfame N-fenilado, em etanol, via sonoquímica	85
7. GC da mistura de isômeros N- e O-fenilados de acessulfame, reação feita em acetonitrila, via sonoquímica, em alta concentração	86
8. GC/MS da N-fenil ftalimida, reação feita em acetonitrila, via sonoquímica, sem catalisador	87
9. GC/MS da N-fenil ftalimida, reação feita em acetonitrila, via sonoquímica, com CuCl 10%	88
10. GC/MS da dupla fenilação do ácido barbitúrico, em etanol, via térmica, e excesso de difenil iodônio	89
11. Espectro de infravermelho da N-fenil sacarina	90
12. Espectro de infravermelho do O-fenil acessulfame	91
13. Espectro de infravermelho do N-fenil acessulfame	92
14. Espectro de infravermelho da N-fenil ftalimida	93

15. Espectro de RMN ^1H da N-fenil sacarina	94
16. Espectro de RMN ^{13}C da N-fenil sacarina	95
17. Espectro de RMN ^1H do O-fenil acessulfame	96
18. Espectro de RMN ^{13}C do O-fenil acessulfame	97
19. Espectro de RMN ^1H do N-fenil acessulfame	98
20. Espectro de RMN ^{13}C do N-fenil acessulfame	99
21. Espectro de RMN ^1H da N-fenil ftalimida	100
22. Espectro de RMN ^{13}C da N-fenil ftalimida	101
23. Espectro de absorção da N-fenil sacarina e da N-fenil ftalimida	102
24. Espectro de absorção do acessulfame N- e O-fenilados	103

LISTA DE TABELAS

1. Microanálise do produto de reação sacarinato sódico e cloreto de difenil iodônio	49
2. Microanálise dos produtos entre sacarinato sódico e difenil iodônio, após fusão térmica e extração do iodobenzeno	50
3. Variação dos produtos do sacarinato, em função das constantes dielétricas	60
4. Microanálise do acessulfame fenilado	65
5. Análise elementar da N-fenil ftalimida	68
6. Porcentagem de formação de N-fenil ftalimida, nos diversos meios de reação, e na presença e ausência de catalisador	68

RESUMO

A arilação seletiva de compostos orgânicos confere-lhes propriedades com amplas aplicações: em compostos que possuem atividade biológica, como inibidora da protease do vírus HIV-1, e de interesse como agroquímicos ou na engenharia de materiais.

Em razão disso, novos métodos e reagentes tem sido desenvolvidos com essa finalidade. Sabe-se que as reações de N-arilação de várias aminas, catalisadas por paládio, com haletos de arila e triflatos são tidas como ferramenta importante a disposição do químico sintético. Do mesmo modo, publicou-se que a N-arilação de certos α -amino ácidos por haletos de arila, procede-se facilmente quando catalisada por CuI. Alternativamente, a literatura cita outros métodos eficientes usando ácidos borônicos, compostos arilbismuto e compostos organochumbo.

Neste trabalho foi estudada a arilação seletiva de ânions ambidentados pelo sal de iodo polivalente cloreto de difenil iodônio, em diferentes condições de reação, visando a otimização da síntese: 1) reação térmica (agitação magnética), sem catalisador, e em diferentes solventes, ou mistura de solventes; 2) reação sonoquímica, sem catalisador e em diferentes soluções; 3) reação térmica e sonoquímica na presença de catalisador CuCl (10%).

Sacarinato de sódio, acessulfame de potássio e ftalimida potássica foram escolhidos como ânions ambidentados derivados de sulfoimidazidas e imidas a serem arilados. No caso de N-fenil sacarina a quimiosseletividade e o melhor rendimento são observados com

acetonitrila/água (1:1, v/v), sob refluxo para formação do par iônico intermediário (ou o iodano correspondente), seguido por fusão térmica na ausência de solvente.

O acessulfame potássico, por sua vez, forneceu seletivamente produtos de N- ou O-fenilação, de acordo com as seguintes condições estabelecidas: 1) produto de fenilação por via térmica ou sonoquímica em etanol; 2) produto de O-fenilação, por via térmica ou sonoquímica em acetonitrila.

A ftalimida potássica, na ausência de catalisador, é arilada em baixos rendimentos. A melhor condição de síntese é encontrada com acetonitrila e CuCl (10%), sendo 92% o rendimento por via sonoquímica e 78% por via térmica.

A seletividade verificada foi analisada em termos das interações dos ânions ambidentados e dos solventes em questão.

ABSTRACT

The arylation of organic compounds gives place to a wide number of applications: concerning to their biological properties as HIV-1, protease inhibitor, as well as synthetic intermediates in pharmaceuticals, agrochemical and polymer chemistry. New methodologies and reagents have been developed as consequence of this. It is already known that N-arylation of several amines, catalyzed by palladium, with aryl halides and triflates is a valuable tool to various reported organic synthesis. In the same way, it has been published that the N-arylation of certain α -amino acids by aryl halides, proceeds smoothly when catalyzed by CuI. Alternatively, the literature reports other efficient methods using boronic acids, arylbismuth and organolead compounds.

In the present work, it was studied the selective arylation of ambident anions by hypervalent iodine salts (chloride of diphenyl iodonium), in a different set of conditions, seeking the synthesis optimizations: 1) thermal reactions (silent mode, magnetic stirring), without catalyst, and, in different solvents or mixture of them; 2) sonochemical reactions, without catalyst, and in a different solvent composition; 3) thermal and sonochemical reactions carried out in the presence of (10%) CuCl as the catalyst. Sodium saccharinate, acesulfame K and potassium phthalimide were chosen as the ambident anions (derived from sulfonimides and imide functional groups) to be studied.

In the N-phenyl saccharin case the chemoselectivity was achieved along the best yields when water/acetonitrile (1:1, v/v) solvent was employed in the step to form the ion pair (or the λ^3 -iodane, intermediate), followed by the thermal fusion in the absence of

solvent. The acesulfame K, for its turn, supplied selectively products of N- and O-arylation under the following established conditions: 1) N-phenylation in ethanol through thermal and sonochemical approach; 2) O-phenylation product, in acetonitrile, by thermal and sonochemical method.

Finally, arylation of potassium phthalimide with diaryliodonium is sluggish and gives low yields without catalyst. The best protocol to this synthesis was found with the solvent acetonitrile and (10%) CuCl catalyst addition, being 92% the yield of sonochemical reaction and 78% of the thermal one.

The selectivity achieving was analyzed in accord with the solution interaction between the ambident anion and the solvent molecules.

INTRODUÇÃO

1.1 - FENILAÇÃO SELETIVA DE ÂNIONS

O desenvolvimento de métodos eficientes e reprodutíveis para a N-fenilação de aminas, sulfonaminas e carbamatos, assim como a O-fenilação de fenóis e ácidos carboxílicos é uma área de crescente interesse em síntese orgânica. Vários métodos são descritos na literatura para tais tipos de reações.

O clássico é a condensação de Ullmann¹, no qual um haleto de arila se acopla a uma amina aromática ou a um fenol, catalisados por sais de cobre. Embora úteis, tais reações necessitam de condições drásticas, como altas temperaturas e longo tempo de reação; não são reprodutíveis e apresentam baixos rendimentos.

Recentemente vários catalisadores têm sido pesquisados para a otimização dessas reações, e um notório progresso tem sido observado nos métodos disponíveis.

As dificuldades acentuam-se quando se enfoca a N-fenilação seletiva de moléculas polifuncionais, ou mais especificamente na N-fenilação de ânions ambidentados. Ânions bidentados, ou ambidentados, são aqueles capazes de reagir em dois centros ligados a um único sistema conjugado (mesomérico), isto é, são capazes de formar duas séries de derivados em reações com agentes eletrofílicos. Tal classe de compostos inclui ânions de enolatos de compostos β -dicarbonila, sulfonamidas, fenóxidos, tiocianatos, ânions de nitro-compostos, oximas, ânions de compostos heterocíclicos aromáticos e seus derivados. Alguns exemplos são mostrados no esquema 1:

Esquema 1: Exemplos de ânions ambidentados

Beringer^{38,39,40} e colaboradores relataram ainda na década de 50 a fenilação de uma série de ânions e ânions bidentados; no entanto face à dificuldade de reproduzirem-se os resultados, muitos estudos estão sendo feitos nesta área para superar esse quadro.

Alguns procedimentos presentes na literatura são descritos a seguir.

1.2 – APLICAÇÃO DOS COMPOSTOS

Tais compostos frequentemente apresentam atividade biológica², inibidora da protease do vírus HIV-1³, interesse como agroquímicos⁴, assim como em química de materiais^{5,6}.

Derivados de N-fenil ftalimida apresentam aplicações farmacológicas, com atividades hipodérmicas em dosagens relativamente baixas⁷. N-fenil naftalimidas apresentam efeitos analgésicos mais potentes que ácido acetil salicílico ou dipirona, são usados como marcadores fluorescentes⁸ e como coletores de energia solar⁹. Outros derivados, dentre os quais o acessulfame, conhecido adoçante artificial, estão sendo pesquisados como bactericida, e recentemente como líquido iônico^{10,11}. Entretanto, até o momento não foi encontrada nenhuma rota de síntese para seu derivado fenilado, nem aplicação.

Tais propriedades dependem da natureza e posição dos substituintes no anel ligado ao nitrogênio, sendo estes fatores determinantes na atuação desses compostos na redução dos níveis de colesterol e triglicídios. As N-fenil sacarinas, análogas derivadas de o-benzosulfoimididas, tem sido citadas como fungicidas, sendo suas eficácias relativas determinadas pelos substituintes do anel fenila.

1.3 - N-ARILAÇÃO PELA REAÇÃO DE ULLMANN OU ADAPTADA

Devido à importância como intermediários estruturais em numerosas moléculas, a procura por métodos que facilitem a síntese de diaril éteres, alquilaril éteres, diaril aminas, alquilaril aminas e alquilaril tioéteres, foi um dos pioneiros em síntese orgânica. No início

do século passado Frits Ullmann e Irma Goldberg¹ começaram o trabalho sobre reações de acoplamento mediadas e catalisadas por cobre, esboçadas no esquema 2. Eles exploraram várias maneiras de formar ligações C-aril, N-aril e O-aril, e abriram caminho para um grande número de compostos previamente inacessíveis. Inicialmente haletos de arila não ativados foram usados como reagentes de acoplamento, ao contrário da substituição aromática nucleofílica clássica, que requeria haletos de arila deficientes em elétrons, em combinação com nucleófilos fortes. Esses resultados representaram um avanço geral no campo da catálise e são considerados como a pedra fundamental de todas as contribuições contemporâneas a respeito das reações de arilação catalisadas por cobre. A importância dos resultados descritos é que eles conheceram diversas aplicações industriais, tais como síntese de intermediários farmacêuticos, em agroquímica e química de polímeros^{12,13}.

Entretanto, as severas condições de reação (altas temperaturas, bases fortes, quantidades estequiométricas de cobre ou sais de cobre, longo tempo de reação) necessárias para levar-se aos produtos desejados, além de rendimentos insatisfatórios, limitam em muito este método.

Esquema 2 : Síntese de Ullmann: éter, amidação de Ullmann-Goldberg e amidação de Goldberg

1.4 - OTIMIZAÇÃO DA N-ARILAÇÃO EMPREGANDO A QUÍMICA DO PALÁDIO

A química moderna do paládio teve seu início em 1960, com a engenhosa invenção do processo industrial para a produção de acetaldeído pela oxidação aeróbica do etileno, catalisado por PdCl₂ e CuCl₂, denominado processo Wacker. Em 1965 Tsuji descobriu que a formação de ligação carbono-carbono podia ser realizada pela reação de complexos π -alilpaládio e π -PdCl₂ com carbonos nucleófilos, tais como compostos metileno ativos. Desde então, notável progresso têm sido obtido na síntese orgânica usando compostos de paládio tanto como reagentes estequiométricos, tanto como catalisadores. Muitos metais de transição são usados agora em química orgânica¹⁴, mas é amplamente reconhecido que o

paládio é o mais versátil em promover ou catalisar reações, particularmente envolvendo formação de ligação C-C, as quais nem sempre são fáceis de se obter com outros metais de transição.

Uma das reações mais úteis é o acoplamento cruzado de compostos organoboro, na presença de paládio, com grupos de haletos de arila, alquenila e alquinila, chamada de reação de Suzuki-Alyaura¹⁵. O acoplamento C-C catalisado por paládio entre haletos de arila, vinila e alquenos ativados na presença de base é referida como reação de Heck.

Nos últimos anos o grupo de pesquisa de Hartwig e Buchwald^{6,16,17,5,18} publicou vários resultados da aminação de haletos de arila catalisados por paládio. Em consequência do proeminente trabalho efetuado por uma década, a síntese de aril aminas, catalisada por paládio pela reação de haletos de arila ou triflato, tornou-se rapidamente um instrumento sintético para uma variedade de aplicações¹⁹.

O processo pode formar monoalquil ou dialquil anilinas, tanto quanto diaril ou triarilaminas misturadas. Além disso, esta química pode ser estendida para a formação de ariléteres a partir de haletos de arila, muito embora este processo seja menos geral do que a síntese de arilaminas.

O acoplamento C-N, como esboçado no esquema 3, é substancialmente afetado por diversos parâmetros. Na maioria dos casos a reação catalisada por paládio demanda rigorosa otimização, no sentido de encontrar as melhores condições para um dado substrato:

Esquema 3: N-arilação de amina

No esquema 3, L significa um ligante; a literatura²⁰ traz uma lista dos mesmos, empregados na catálise por paládio. Frequentemente usam-se ligantes contendo sais ou complexos de paládio, os quais atuam catalisando e formando *in situ* a reação de acoplamento. Por exemplo, PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{Oac})_2$, $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ são bons reagentes de partida; e compostos complexos prontos para o uso como as espécies zero-valentes $[\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4]$ ou $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2]$ podem ser utilizados sem ligante adicional:

Esquema 4: ligantes dba e dppf

Todavia, o obstáculo remanescente ao uso generalizado destes ligantes é o alto custo dos mesmos.

1.5 – REAGENTES ORGANOBIsmUTO COMO DOADORES DE ARILA

A era contemporânea de arilação de organobismutos começou em 1980. A essa altura, já eram bem conhecidas as reações de C-arilação e O-arilação por reagentes de $\text{Bi}(\text{V})$ ²¹. David²² e Thieffry descreveram um surpreendentemente simples e específico exemplo de mono O-fenilação de glicóis pelo refluxo de glicol com diacetato de trifenilbismuto, sem qualquer catalisador. Pouco depois, Barton^{23,24,25} e Dodonov publicaram independentemente que a transferência de aril por diacetato de triarilbismuto a

álcoois procedia-se de forma muito mais branda (temperatura ambiente, 15 min) na presença de quantidades catalíticas de acetato de cobre²⁶. Tais observações de efeito catalítico dos sais de cobre sobre a monofenilação de glicóis levou ao desenvolvimento de novos métodos de O- e N-arilação²¹.

Os princípios básicos de N-arilação por reagentes de organobismuto foram elaborados a partir das investigações fundamentais de Dodonov e Barton²⁷. A arilação de amins ocorre segundo o esquema 5:

Esquema 5: Arilação de amins por reagentes organobismuto

1.6 – ÁCIDOS BORÔNICOS COMO DOADORES DE ARILA

Ácidos borônicos têm se estabelecido como reagentes importantes para muitas reações úteis. As vantagens que esses compostos apresentam sobre os organometálicos em processos análogos são a tolerância a uma ampla variedade de grupos funcionais, estabilidade ao ar e baixa toxicidade. Ácidos borônicos podem ser manuseados sem precauções especiais, e muitos destes reagentes são comerciais. Estes compostos, incluindo os ácidos aril e heteroarilborônicos podem também ser facilmente preparados pela reação do correspondente derivado organometálico e ésteres do ácido bórico²⁸.

O desenvolvimento de N-, O- e S-arilação usando ácidos arilborônicos, catalisados por cobre é relativamente recente e o primeiro artigo foi publicado por Chan em 1998²⁹. A N-arilação, como esboçada no esquema 6, é conduzida a temperatura ambiente e requer 2 equivalentes de ácido arilborônico:

Esquema 6: N-arilação por ácidos borônicos

O processo é lento (18-67 hs), mas compatível com uma variedade de substituintes em ambos reagentes. Aminas, anilinas, amidas, uréias, carbamatos e sulfonamidas são assim facilmente ariladas em rendimentos altos a moderados. Uma outra vantagem do uso de um ácido fenilborônico é ele ser “aril-econômico”, ou seja, no caso de reagentes organobismuto apenas um dos três grupos arila é transferido sob condições normais. Desta forma, exigindo essencialmente as mesmas condições brandas, os ácidos arilborônicos substituem com vantagens os correspondentes reagentes triarilbismuto.

1.7 – N-FENILAÇÃO POR IODO HIPERVALENTE (SAL DE IODÔNIO)

Desde a descoberta do primeiro sal de iodônio, há mais de cem anos, compostos diariliodônio têm se tornado um poderoso instrumento nas sínteses orgânica e inorgânica^{30,31,32}. Ele é capaz de fenilar eficientemente nucleófilos sob condições brandas (esquema 7); assim os sais de iodônio (Ph_2I^+) pertencem a uma pequena e importante família de equivalentes sintéticos de cátions arila.

Esquema 7: reação de difenil iodônio e nucleófilo

Porém, em termos de seletividade e rendimento, as reações de arilação com (Ph_2I^+) são frequentemente superiores aos métodos mais tradicionais que empregam reagentes arenodiazônio (PhN_2^+X^-). Além disso, ao contrário dos sais de arenodiazônio, os compostos diariliodônio não são explosivos, não são tóxicos e são estáveis³³.

A química do iodo hipervalente é baseada em sua natureza fortemente eletrofílica, que o faz suscetível ao ataque eletrofílico, juntamente com a habilidade do grupo de saída - IPhX ($\sim 10^6$ vezes maior que a do triflato)³⁴. A redução favorável do iodo hipervalente à valência normal por eliminação redutiva do iodobenzeno é o ponto chave de sua reatividade. Pode-se por isso inferir, que de acordo com a metodologia retrosintética, o iodônio é um equivalente sintético do cátion arila.

1.7.1 – N-FENILAÇÃO POR IODÔNIO, COM CATALISADORES

Há várias propostas sobre o mecanismo da referida fenilação, dentre as quais que as reações com íons diariliodônio e nucleófilos procedem-se via dois caminhos, polar e radicalar (esquema 8).

As reações polares de (Ph_2I^+) resultam na formação de iodobenzeno e o produto fenilado (esquema 8). Do mesmo modo, se ocorrer o processo de transferência de um elétron (SET, single electron transfer) de um nucleófilo para o iodônio, o último é reduzido a difenil iodo, que se decompõe prontamente para produzir iodobenzeno e um radical fenila altamente reativo.

Dependendo dos vários fatores envolvidos, o radical fenila pode abstrair um átomo de hidrogênio do solvente, dimerizar, reagir com o nucleófilo e/ou sua forma oxidada $\text{Nu}^\bullet$.

Em alguns casos, as reações de acilação polar e radicalar ocorrem simultaneamente. Um artigo sob a análise detalhada foi publicado³⁵ tratando das reações polares e radicalares de compostos iodônio com nucleófilos.

O caminho radicalar é o sugerido quando há catálise por sais cuprosos. Kang e colaboradores³⁶ estudaram a N-arilação de aminas com sais de difenil iodônio hipervalentes catalisada por sais cuprosos:

Esquema 9 : Arilação de aminas catalisadas por sal cuproso

A vantagem deste método é que a reação pode ser efetuada a temperatura ambiente e com base fraca. Em um experimento de controle, foi provado que a presença de iodeto cuproso é crítica, e que sem ele a reação não ocorre. Desta maneira, uma série de aminas alifáticas secundárias, aminas aromáticas e azóis (imidazol e benzimidazol) foram N-ariladas em bons rendimentos³⁶.

Zhov e colaboradores³⁷ investigaram a N-arilação de uracila por iodo hipervalente, na presença do catalisador CuI, obtendo uma mistura de produtos mono e difenilados, como mostrado no esquema 10:

Esquema 10: N-arilação de uracila por iodohipervalente, na presença de CuI

Com alguns íons, entretanto, a catálise por cobre não é efetiva, como no caso do íon fenóxido³⁸.

CuCl é um catalisador muito eficiente para a decomposição do cloreto de difenil iodônio em etileno glicol, assim como em água. A análise dos produtos mostra clorobenzeno e iodobenzeno como únicos produtos. A ausência de ácido, da reação de solvólise, assim como de benzeno e bifenil, esperados em uma reação de cadeia radicalar, sugere que a catálise por cobre não siga por um radical fenila. Também houve a fenilação de alguns sulfetos, o que não deveria ocorrer em reações radicalares, uma vez que mercaptanas são terminadores de tais cadeias.

Esta reação, segundo Beringer³⁹, daria-se pela intermediação de pares iônicos entre os íons de cargas opostas, de caráter reversível, seguida pela formação irreversível de produtos, esquema 11:

Esquema 11: Formação reversível de par iônico, seguida de formação irreversível a produtos

Beringer⁴⁰ propôs que as reações com difenil iodônio resultassem do ataque nucleofílico das bases ao iodônio, e não por radicais. Vários compostos foram estudados, e quanto mais forte a base, mais rápida a reação ocorria.

1.7.2 – N-FENILAÇÃO DE ÂNIONS POR IODÔNIO, SEM CATALISADORES

Os compostos organobismuto são únicos como reagentes para arilação seletiva em química orgânica⁴¹. Uma grande parte de sua química envolve derivados arilbismuto, os quais comportam-se tanto como agentes oxidantes ou agentes arilantes frente um número de substituintes nucleofílicos. A quimiosseletividade depende fortemente da escolha dos ligantes de bismuto e das condições de reação. Com diacetatos de triarilbismuto, arilação seletiva de C-, N- e O- pode ser levada a efeito sob três diferentes protocolos de reação: a) O-arilação sob condições neutras; b) C- e O-arilação via um intermediário covalente; e c) O- e N-arilação em presença de catalisador de cobre.

A O-funcionalização quimiosseletiva de grupos imídicos carbonílicos pode ser levada a cabo com êxito pelo uso de Rh(II)-cetocarbenóides⁴².

Apesar da N-arilação com sais de iodônio, na presença e ausência de catalisadores de cobre ter sido publicada, essas reações demandam vigorosas condições de reação, ou sais ativados de ariliodônio.

Quideau e Beaudenon^{43,44} estudaram a O- fenilação de fenóis por sais de iodônio, em condições básicas, na ausência de catalisadores. Esse procedimento revelou uma alternativa aos processos estequiométricos que envolvem o uso de reagentes tóxicos como aril-chumbo e aril-bismuto, e metais de transição.

O mecanismo foi estabelecido através de estudos dos intermediários, por difração de raio-X. O intermediário iodano formado inicialmente, decompõe-se via térmica para fornecer o produto fenilado, esquema 12:

Esquema 12: Evidência de troca de ligante: isolamento do intermediário λ^3 -iodano e sua conversão induzida termicamente ao produto O-aril

Os autores também estudaram a possibilidade do mecanismo ser via radicalar, para isso realizaram a síntese na presença de 1,1-difeniletileno, um eficiente captor de radicais

fenil. Sua adição ao meio reacional não alterou os resultados, descartando, pois, tal mecanismo.

1.7.3 – N-FENILAÇÃO DE ÂNIONS AMBIDENTADOS⁴⁵

A capacidade de ânions ambidentados de reagirem de duas maneiras, isto é, em dois sítios distintos tem sido conhecida há muito, mas os fatores que influenciam o rendimento relativo dos produtos e determinam sua quimiosseletividade ainda são obscuros.

Verifica-se, via de regra, que não se pode prever com segurança os produtos da reação de um eletrófilo e um ânion ambidentado, somente com base na maior densidade eletrônica dos átomos na molécula. De fato, a capacidade dos ânions ambidentados de reagir num dado sítio não depende apenas da distribuição da densidade de carga negativa, mas sim da capacidade do sistema conjugado para o deslocamento da densidade eletrônica, por ressonância, necessária para a reação, por exemplo:

Esquema 13: Ressonância em ânions ambidentados

Do mesmo modo, o problema da relação entre a estrutura do ânion ambidentado e sua capacidade de reagir de diferentes maneiras impede, em grande parte, que se obtenha

uma correlação entre os parâmetros estruturais do ânion e a facilidade do deslocamento da densidade eletrônica.

A natureza do eletrófilo é outra questão a ser considerada. A nucleofilicidade frente a haletos de alquila, por exemplo, é hierarquizada e bem estabelecida. Todavia, sais de iodônio, arildiazônio e cátions, constituem-se numa classe à parte de eletrófilos. Seu comportamento cinético foi estudado detalhadamente por Ritchie⁴⁶, que classificou-os segundo o parâmetro N_+ , descrito pela equação:

$$\text{Log } k - \text{log } k_a = N_+$$

A escala N_+ , derivada da combinação nucleófilo/eletrófilo, difere das escalas de nucleofilicidade geradas das velocidades de reação S_N2 . A equação N_+ tem sido tratada para uma ampla variedade de reações de ácidos/bases de Lewis, e há um apreciável conjunto de dados sobre a combinação de reações nucleófilo/eletrófilo.

Esta equação significa que as velocidades relativas de reação dos nucleófilos são sempre as mesmas, não importando o mesmo. Ritchie apresentou evidências que, pelo menos no caso mais estudado, a solvólise de um derivado benzidril, a aparente seletividade é um artefato que surge da captura pelo nucleófilo de dois intermediários diferentes, o par iônico separado pelo solvente e o íon livre⁴⁷.

1.8 – SONOQUÍMICA

Sonoquímica é o termo utilizado quando energia acústica ultra-sônica é empregada em sistemas químicos. O efeito de ondas ultra-sônicas sobre reações químicas foi descoberto em 1927⁴⁸.

O efeito responsável pela reatividade é o da cavitação acústica. Cavitação é o processo de formação e colapso de bolhas em um meio líquido⁴⁹. Tal fenômeno pode originar-se com a passagem de uma onda sonora longitudinal através do meio líquido. Onda longitudinal é aquela em que a direção de propagação coincide com a direção da perturbação, proporcionando ciclos oscilatórios compostos de instantes de compressão e de rarefação⁵⁰. O efeito desses ciclos no meio é que, no instante de compressão, uma certa partícula será inicialmente deslocada para um ponto A', para em seguida ser sugada para um ponto A'' pela rarefação, esquema 14:

onde: A = ponto de equilíbrio da partícula no meio

A' = deslocamento da partícula com a compressão

A'' = deslocamento da partícula com a rarefação

Esquema 14: Deslocamento das partículas com a passagem da onda longitudinal

Esses movimentos alternados de vaivém são igualmente executados por todas as partículas do meio. É importante frisar que a propagação de ondas elásticas não envolve o transporte de matéria; as partículas vibram em torno de um ponto de equilíbrio.

A origem fenomenológica dá-se quando a onda ultra-sônica, no instante de rarefação, exerce pressão negativa suficiente para romper as interações intermoleculares do líquido, isto é, vence as forças de coesão do meio resultando no aparecimento de bolhas que, no instante subsequente de compressão, podem entrar em colapso. A implosão total de uma bolha dá origem a gases, ou vapores, em altas temperaturas (5000° K) e produz elevada pressão (1000-3000 atm)⁵¹.

1.8.1 – EFEITO DO ULTRA-SOM EM PROCESSOS QUÍMICOS

A literatura traz estudos, em número crescente, de reações que mudam suas direções ou velocidades sob ação ultra-sônica. As reações podem ser divididas em dois grupos, com respeito às suas susceptibilidades a vibração acústica: algumas reações são aceleradas em um campo ultra-sônico, mas podem ocorrer também na ausência deste; e outras reações intrínsecas, que não ocorrem na ausência deste. Ultra-som possui frequências maiores que as perceptíveis pelo ouvido humano, há vibrações de frequências altas (1-10 MHz), médias (100 kHz a 1 MHz) e baixas (a partir de 20-100 kHz).

A ação das vibrações acústicas é muito diversa. As ondas ultra-sônicas podem acelerar reações químicas devido a emulsificação de componentes líquidos, dispersão de componentes sólidos ou catalisadores, degaseamento, prevenção de sedimentação dos

reagentes, intensa agitação, ou quebrar as interações soluto/solvente, conforme dito na seção anterior, deixando os reagentes mais livres, e mais susceptíveis a reagir.

Como os líquidos orgânicos são amplamente usados como solventes ou reagentes, estudos de reações sonoquímicas em sistemas não aquosos são de especial interesse. Na maioria dos casos, o uso de vibrações acústicas intensifica drasticamente as reações químicas em tais sistemas. Entretanto, a investigação dos mecanismos de reações sonoquímicas em sistemas não aquosos é complicada pelas seguintes razões: os resultados dessas reações são simultaneamente afetados pelos efeitos térmico e sonoquímico; e a ação do ultra-som pode levar a outros efeitos físico-químicos, formando micro bolhas e descontinuidades no líquido⁵². Por destruir a continuidade do meio, a cavitação deve ser compreendida como de natureza não-linear, o que implica em dificuldade de ser equacionada pela termodinâmica clássica⁴⁹.

A ação de ultra-som sobre catalisadores sólidos não se reduz apenas a dispersão, uma vez que sob condições definidas suas atividades são muito superiores ao que se esperaria pela pulverização das partículas. Dispersão resulta num aumento da área interfacial dos reagentes, e ocorre tanto em razão da fragmentação de partículas na fase sólida, como em razão da fricção entre as superfícies das fases sólidas e líquidas. Quando a espessura da camada difusional é diminuída, o número de colisões efetivas entre as moléculas dos reagentes é aumentada.

Reações em meio homogêneo, envolvendo intermediários radicalares, íons radicais ou processos de transferência de elétrons são mais suscetíveis aos efeitos da cavitação; enquanto reações com intermediários iônicos são influenciadas por processos mecânicos gerados pela passagem da radiação sonora (“falsa sonoquímica”). Neste ínterim, podem ser incluídos alguns catalisadores com cobre, que conforme seção 1.7.1, são vistos como

catalisadores radicalares. A velocidade do acoplamento de Ullmann de 2-iodobenzeno em dimetilformamida, na presença de cobre, a 60°C é aumentada 64 vezes sob sonicação.

Tem sido estabelecido que ultra-som aumenta a superfície específica, porque a cavitação previne o aglomeramento de partículas; sob tratamento ultra-sônico o aumento na atividade do catalisador é frequentemente muitas ordens de grandeza maior que o aumento de sua superfície específica. Isto pode estar associado com a ação específica do ultra-som sobre a natureza dos centros ativos. Esta mudança influencia não só a atividade catalítica, mas também a seletividade da reação, incluindo enantiosseletividade.

1.9 – TEMA DESTA TESE: N-FENILAÇÃO DE ÂNIONS AMBIDENTADOS HETEROCÍCLICOS

Os métodos de preparação de N-alkil ftalimidas e sulfoimidas são bem conhecidos, reprodutíveis e com bom rendimento. O mesmo acontece com a N-fenil ftalimida, facilmente obtida pela reação de condensação entre o anidrido ftálico e anilina. Como um procedimento análogo não pode ser empregado para sulfoimidas, a síntese de, por exemplo, N-fenil sacarina é algo mais complicada. O procedimento mais aceitável é o de Beringer⁴⁰, o qual utiliza cloreto de difenil iodônio para a fenilação de sacarinato de sódio.

A literatura nos revela um exemplo ilustrativo de fenilação de ânions de heterocíclicos aromáticos ambidentados, a fenilação do ânion bidentado de o-benzenossulfoimida. Degani e Fochi⁵³ estudaram a fenilação do sal de benzenodiazônio o-benzenossulfoimida a seco, na ausência de solvente, esquema 15:

Esquema 15: Fenilação de benzeno sulfoimida por benzenodiazônio

Neste procedimento foi observada a ocorrência de N- versus O-fenilação, após o aquecimento do sal por 10 minutos em banho de óleo a 110°C, sendo isolados 14% de O-fenilação e 79% de N-fenilação.

A análise cromatográfica dos produtos obtidos na fenilação de sacarinato, pelo procedimento de Beringer, mostra a ocorrência simultânea dos produtos O- e N-fenilados; assim estudamos a otimização da síntese do produto N-fenilado, em diferentes meios e sob indução sonoquímica. Além disso, investigamos igualmente a ocorrência do intermediário iodano, isolando-o antes da fusão:

Esquema 16: Formação de intermediário iodano

Realizamos sínteses com outros ânions bidentados, nos mesmos meios, a fim de estabelecer um método para esta classe de reação.

Investigamos também o efeito de ultra-som no sistema, nos mesmos solventes, a fim de verificar se haveria mudança na formação dos produtos, e seletividade nos sítios de reação, com os diversos solventes.

OBJETIVOS

Estudar reações de arilação de ânions heterocíclicos ambidentados derivados de imidas e sulfonimidas, com sais de iodo hipervalente (difênil iodônio), em diversos solventes e concentrações; visando otimizar o rendimento e encontrar as condições de quimiosseletividade.

Estudar o efeito de ondas ultra-sônicas sobre o sistema, e o tempo de reação, relativamente ao modo clássico: reação térmica, sob agitação.

Isolar os produtos de N- e O-fenilação e caracterizá-los.

Estudar a N-fenilação de ftalimida por difênil iodônio, na presença do catalisador CuCl, e verificar o efeito da sonicação sobre a mesma.

PARTE EXPERIMENTAL

3.1 - APARELHAGEM

- O aparelho de ultra-som utilizado foi um Thornton, de banho, 25KHz e potência 150W.
- Espectros de RMN-¹H foram adquiridos de um espectrômetro Bruker AC200 (200MHz), IQSC/USP; e RMN-¹H e RMN-¹³C em um Bruker DRX 400, do IQ/UFSCar.
- GC/MS foram obtidos em um cromatógrafo à gás capilar, modelo HP - 5890 acoplado a um detector seletivo de massas, modelo MSD 5970, IQSC; e um Shimadzu 14-B/QP5050A, detector quadrupolo, IQ/USP; ambos ionização por impacto eletrônico.
- Os espectros de absorção UV/VIS foram realizados em um JASCO V-630, Bomem, MB Series (lâmpada de deutério/xenônio, termostatizado), IQSC.
- Espectros de Infravermelho foram adquiridos em espectrofotômetro BOMEM-FTIR MB 102 na região entre 300-4000cm⁻¹, pastilha de KBr, IQSC.
- Análise elementar foi realizada em um analisador Carlo Erba, modelo EA 1110 CHNS-O, IQSC.
- Análises por CG foram obtidas em um aparelho HP 5890 Series II, coluna HP 5 (5% Ph-Me), 25m x 0,2mm x 11µm, do IQSC/USP, e em um Shimadzu GC-14A, coluna

Quadrex, série 007, metil silicone, 50m x 0,25 mm D.I., 0,25 µm filme interno, do IQ/USP.

Os detectores utilizados foram FID.

- Análises de fluorescência em estado estacionário foram realizadas em um espectro fluorímetro Hitachi 4500, lâmpada de xenônio, IQSC.

- Os pontos de fusão foram determinados em capilares abertos, num aparelho Mel – Temp (Laboratory Devices), e não foram corrigidos.

3.2 - MATERIAIS

- Isopropanol, etanol, metanol, acetonitrila, acetona, tolueno, J. T.Baker, grau espectroscópico; diclorometano, clorofórmio, diclorometano, Mallinckrodt; hexano Synth, grau P.A; clorofórmio deuterado, Merk; foram usados sem tratamento prévio. Água utilizada foi Milli-Q.

- Cloreto de difenil iodônio, Aldrich, Acros; sacarina sódica, Synth; acessulfame potássico, Hoechst, isatina; ftalimida, 1,8- naftalimida, NaH, Aldrich; ácido barbitúrico, Merk; bicarbonato de sódio, Searle; hidróxido de potássio, Merck; CuCl, Spectrun.

- Óleo silicone, Synth.

- Sílica-gel 60 (tamanho de partícula 0,063-0,2mm) (Merck) como fase estacionária para cromatografia relâmpago (*flash*-cromatografia). As placas para ccd com suporte de poliestireno e 0,25mm de sílica-gel com indicador de fluorescência UV₂₅₄ (Merck).

3.3 – SÍNTESE DOS COMPOSTOS UTILIZADOS

3.3.1 – FTALIMIDA POTÁSSICA

Para produzir-se a ftalimida potássica reagiu-se 2,9 g de ftalimida em 60 mL de etanol, em balão sob refluxo; sobre esta solução adicionou-se solução quente de 1,7g de KOH em 5 mL de etanol. Após resfriamento, o precipitado de ftalimida potássica foi filtrado, lavado com etanol gelado e seco.

3.3.2 – BARBITURATO SÓDICO

O ácido barbitúrico foi agitado com Na_2CO_3 , em etanol absoluto, havendo desprotonação de seus dois prótons ácidos. Após remoção do solvente, foi isolado o barbiturato sódico.

3.3.3 – ISATINA SÓDICA

A isatina foi agitada por alguns minutos com NaH, em CHCl_3 , e não com hidróxido, para haver remoção do próton, uma vez que seu uso acarretaria a abertura do ciclo. O precipitado de isatina sódica foi filtrado e lavado com etanol anidro gelado.

3.3.4 – 1,8 NAFTALIMIDA SÓDICA

A 1,8- naftalimida foi agitada por alguns minutos com NaH, em CHCl_3 ; depois filtrado o precipitado e lavado com etanol gelado.

3.4 – SÍNTESE DOS COMPOSTOS FENILADOS, VIA TÉRMICA

Todas as reações térmicas foram refluxadas por 24 horas, tempo no qual os reagentes foram totalmente consumidos, não havendo decomposição dos produtos. As reações foram feitas inicialmente em soluções diluídas ($10^{-3} \text{ molL}^{-1}$) e posteriormente concentradas ($10^{-1} \text{ molL}^{-1}$).

Foram utilizados os seguintes solventes, para o caso da sacarina: água, acetonitrila, isopropanol, etanol, metanol, acetona, hexano, clorofórmio, diclorometano, água/acetonitrila (1:1, v/v), e água/etanol (1:1, v/v e 1:4, v/v). Para os demais compostos, etanol absoluto e acetonitrila.

Após as 24 horas de refluxo, o solvente foi removido por rota-evaporação; e os compostos secos em estufa (50°C). Procedeu-se à separação com clorofórmio e solução água/ NaHCO_3 pH 8, para eliminar eventuais traços de reagentes de partida; após o qual o clorofórmio foi retirado por rota-evaporação, e os compostos novamente secos em estufa.

3.5 - SÍNTESE DOS COMPOSTOS FENILADOS, VIA ULTRA-SOM

A solução com os compostos foi colocada em erlenmeyer, fechada com parafilme, e deixada sob sonicação por duas horas. O meio reacional foi feito diluído ($10^{-3} \text{ molL}^{-1}$) e concentrado ($10^{-1} \text{ molL}^{-1}$). O nível da água do banho foi mantido constante, e foi colocado detergente na água, para melhorar a sonicação.

Após a reação, os compostos foram extraídos com solvente e secos, igualmente ao processo térmico.

3.6 – FUSÃO TÉRMICA DOS COMPOSTOS

Os compostos secos foram colocados em tubo de ensaio, fechados com septo e mantidos sob atmosfera de nitrogênio seco através de seringas inseridas no septo. Os tubos foram aquecidos lentamente em banho de óleo de silicone, e retirados do mesmo imediatamente após a fusão. Após resfriamento, os tubos foram abertos, e os compostos lavados com tolueno, para retirar o iodobenzeno eliminado, e secos em estufa.

3.7 – CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA

As reações com sacarina, e as concentradas com acessulfame resultaram em formação de mistura de compostos N- e O-fenilados. Procedeu-se à tentativa de separar os compostos por CCD, a qual foi insatisfatória em todos os solventes e misturas de solventes testados. Devido a semelhança estrutural dos isômeros, os mesmos apresentavam interação com a sílica muito semelhantes, tornando muito difícil sua separação.

3.8 – DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DOS PRODUTOS

Os produtos inicialmente foram analisados por GC/MS, onde foi verificada a existência de mistura de produtos, para todos os casos da sacarina, menos em água/acetonitrila (1:1, v/v), onde só um produto aparecia. Este foi isolado, caracterizado, conforme dados a seguir, e seu tempo de retenção medido em GC. Este produto mostrou ser a N-fenil sacarina, e este tempo foi usado como padrão em todas as análises nos diferentes solventes.

Procedimento análogo foi utilizado nas reações seletivas do acessulfame.

Os cromatogramas e espectros encontram-se no anexo.

3.8.1 – SACARINA N-FENILADA

Massa molecular do produto fenilado: 259.

Cristais brancos, ponto de fusão 187-190°C (literatura 189-190°C), rendimento 97%.

Temperatura da fusão térmica: 172-175°C.

IV (KBr), cm^{-1} : 1744 (carbonila), 1589, 1494, 1308, 1186, 1097.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 7,98-7,05, (m aromático).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 168,79 (carbonila); 158,37-120,71 (m, dois grupos aromáticos).

Análise elementar:

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NSO}_3$	% Carbono	% Hidrogênio	% Nitrogênio	% Enxofre
Calculado	60,23	3,40	5,40	12,35
Encontrado	59,91	3,40	5,40	12,00

O produto não apresentou fluorescência.

3.8.2 – ACESSULFAME N-FENILADO

Massa molecular do produto fenilado: 239.

Pó marrom escuro, ponto de fusão 117-119°C (não encontrado na literatura), rendimento 89%.

Temperatura da fusão térmica: 117-119°C.

IV (KBr), cm^{-1} : 3079, 1699 (carbonila), 1480, 1390, 1313, 1247, 1197, 1010, 920, 856, 791, 682, 630, 566, 501.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 2,43-2,01 (3H, CH_3); 6,13 (1H, C-H); 7,56-7,15 (m, aromático).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 160,25 (carbonila); 162,11 (quaternário, $=\text{C}-\text{O}$); 104,43 (terciário, $=\text{C}-$); 130,67-129,45 (aromáticos); 19,82 (metila).

Análise elementar:

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NSO}_4$	% Carbono	% Hidrogênio	% Nitrogênio	% Enxofre
Calculado	50,20	3,76	5,85	13,39
Encontrado	50,22	4,19	5,73	11,78

O produto não apresentou fluorescência.

3.8.3 – ACESSULFAME O-FENILADO

Massa molecular do produto fenilado: 239.

Pó marrom escuro, ponto de fusão 116-118°C (não encontrado na literatura), rendimento 83%.

Temperatura da fusão térmica: 116-118°C.

IV (KBr), cm^{-1} : 3079, 1703 (contaminante de N-fenil acessulfame, decorrente da decomposição durante fusão térmica, e caráter parcial ligação dupla, ver seção 4.2), 1593, 1496, 1395, 1312, 1191, 1063, 861, 803, 753, 692.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 2,3 (s, metila); 5,9 (s, 1H), 7,4-7,6 (m, aromático).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 162,21 (quaternário ligado a O-Ph); 160,29 (quaternário, =C-metila); 130,69-127,13 (aromáticos); 104,41 (terciário, =C-); 19,8 (metila).

O produto não apresentou fluorescência.

3.8.4 – N-FENIL FTALIMIDA

Massa molecular do produto fenilado: 223.

Pó marrom claro, ponto de fusão 203-206°C (206°C na literatura), rendimento 92%.

Temperatura da fusão térmica: 196-199°C.

IV (KBr), cm^{-1} : 1707 (carbonila), 1592, 1451, 1384, 1115, 880, 761, 718.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): multiplete aromático entre 7,97-7,17.

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 167,28 (carbonilas); 134,40-123,55 (aromáticos).

Análise elementar:

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_2$	% Carbono	% Hidrogênio	% Nitrogênio
Calculado	75,38	3,86	6,28
Encontrado	73,87	4,44	6,36

O produto não apresentou fluorescência.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 – N-FENILAÇÃO DE SACARINATO COM DIFENIL IODÔNIO, EM DIFERENTES MEIOS, NA AUSÊNCIA DE CATALISADOR

No presente trabalho, reinvestigamos a síntese de N-fenil sacarina, previamente descrita por Beringer⁴⁰, como ensaio preliminar do estudo de N-arilação seletiva de ânions heterocíclicos ambidentados. A reação com o sistema reacional cloreto de difenil iodônio e sacarinato de sódio, em solução água/etanol, rendeu um precipitado branco, que analisado por GC/MS revelou a constante presença de iodobenzeno, confirmada pela injeção de amostra autêntica.

O produto foi então purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel) e HPLC preparativa⁵⁴.

A análise elementar CHNS-O (em triplicata) efetuada a seguir forneceu a fórmula percentual compatível com a seguinte formula molecular $C_{19}H_{17}NISO_3$, tabela 1:

Tabela 1: Microanálise do produto de reação sacarinato sódico e cloreto de difenil iodônio

$C_{19}H_{17}NISO_3$	% Carbono	% Hidrogênio	% Nitrogênio	% Enxofre
Calculado	49,2	3,0	3,0	6,9
Encontrado	49,2	3,1	3,1	6,5

Procedeu-se então a fusão térmica do sólido, em analogia ao feito por Quineau⁴³, na arilação de fenóxidos, onde o iodano intermediário era decomposto termicamente para render o produto desejado. Deve ser salientado também que a despeito da alta temperatura, a fusão térmica de sais mantém o padrão de formação de pares iônicos⁵⁵, e além disso a integridade molecular dos produtos é mantida. O produto de fusão, após lavagem com tolueno, para extrair o iodobenzene liberado, foi analisado por GC/MS, que indicou a presença de dois isômeros de massa molecular 259, conforme figura 2, página 81. Os dados da análise elementar da mistura são mostrados na tabela 2:

Tabela 2: Microanálise dos produtos entre sacarinato sódico e difenil iodônio, após fusão térmica e extração do iodobenzene

$C_{13}H_9NSO_3$	% Carbono	% Hidrogênio	% Nitrogênio	% Enxofre
Calculado	60,23	3,40	5,40	12,35
Encontrado	59,91	3,40	5,40	12,00

Tratando-se de um ânion ambidentado, o sacarinato, obviamente um dos produtos é a N-fenil sacarina, e o outro a O-fenil sacarina, ou 1,2-benzisotiazol 3-fenóxi 1,1-dióxido:

Esquema 17: Isômeros N- e O-fenilados da sacarina

4.1.1 – EFEITO DOS SOLVENTES NO MEIO REACIONAL

Após ser verificada a existência de isômeros, procedeu-se novamente a tentativa de separá-los por cromatografia de camada delgada, infelizmente, com insucesso. Nenhum dos solventes ou misturas deles mostrou-se eficaz, dada a semelhança estrutural dos compostos. Enveredamos, então, na tentativa de produzir seletivamente os dois compostos, variando-se os solventes, um parâmetro fundamental para reações com ânions ambidentados.

Deve-se lembrar que as forças intermoleculares responsáveis pela associação entre íons ou moléculas dissolvidas e as moléculas de solvente consistem de muitos parâmetros, bem como de forças direcionais, não específicas, indutivas e de dispersão, que em conjunto formam a base de uma discussão quantitativa.

Quando se considera a solvatação de ânions, de acordo com Parker⁵⁶, é razoável distinguir-se entre duas classes de solventes: a) solventes próticos e b) solventes dipolares apróticos. Desta forma, a nucleofilicidade de um ânion, em última análise, é uma função de sua basicidade e polarizabilidade. Enquanto a polarizabilidade é pouco influenciada pelo solvente, a basicidade de um ânion é fortemente influenciada pelo mesmo.

4.1.1.1 – PARES IÔNICOS

Winstein demonstrou, em exaustivo trabalho na década de sessenta, que para explicar-se convincentemente as reações de solvólise era necessário considerar-se a formação de pares iônicos em solução. O conceito de par iônico foi introduzido por Bjerrum⁵⁷ para elucidar o comportamento de cromóforos em solventes de baixa constante dielétrica⁵⁸.

O esquema de solvólise de Winstein é descrito no esquema 18:

Esquema 18: Solvólise de Winstein

A associação entre íons é detectável, em solução aquosa, apenas a concentrações muito altas, em virtude da constante dielétrica excepcionalmente alta da água ($\epsilon = 80,4$), porém o é em concentrações muito inferiores em álcoois, cetonas, ácidos carboxílicos e éteres. Em solventes com constantes dielétricas menores que 10, praticamente não são encontrados íons livres (por exemplo clorofórmio, hidrocarbonetos, 1,4-dioxano); por outro

lado, quando esta excede 40, a presença de íons associados é bem baixa (em água, ácido fórmico, formamida, DMSO). Em constantes de valor intermediário (etanol, nitrobenzeno, acetonitrila, acetona, DMF), a razão entre íons livres e associados depende da estrutura do solvente e do tamanho do íon, distribuição de carga, pares iônicos, ligação de hidrogênio, solvatação específica do íon, entre outros. Em solventes com constantes baixas, como benzeno ($\epsilon = 2,28$), são encontrados altos valores de constantes de associação. Isto indica que a maioria dos pares iônicos existe na forma de agregados em tais soluções.

Os dados de microanálise são claros quanto à intermediação do par iônico ou do intermediário λ^3 -iodano:

Esquema 19: Fenil sacarina: pares iônicos ou intermediários iodano

Como citado na introdução, há duas teorias para a formação dos produtos com iodônio. Segundo Beringer³⁹, a reação ocorreria pela intermediação de pares iônicos entre os íons de cargas opostas, de caráter reversível, seguida pela formação irreversível de produtos N- e O-fenilados:

Esquema 20: Formação de par iônico reversível sacarinato-difenil iodônio, seguida de fusão térmica irreversível a produtos N- e O-fenilados

Quideau e Beaudenon⁴³ estudaram a desaromatização de fenóis por difenil iodônio, para render cetonas, éteres, ésteres, enóis e compostos dicarbonílicos, todos intermediários de síntese para moléculas complexas. Eles propõem um ataque nucleofílico ao iodônio, formando difenil iodanos com os compostos; os quais, após fusão térmica, renderiam iodobenzeno e os compostos fenilados. Aplicando ao sacarinato, o esquema ficaria conforme abaixo:

Esquema 21: Formação de intermediário iodano com a sacarina, seguida de fusão térmica e produção da N- e O-fenil sacarina

A formação dos iodanos (item (b), esquema 19) não exclui, via de regra, a ocorrência de pares iônicos, e do tipo de associação dos substratos em solução como os fatores determinantes da quimiosseletividade da reação. Em solventes muito apolares, com baixas constantes dielétricas, pode ser favorecida a formação de pares-iônicos.

Não se pode saber com absoluta certeza se a reação necessita, via de regra, de par iônico como intermediário, já que em solventes polares próticos, como água, deveria haver

solvatação muito forte dos íons, impedindo ou diminuindo a presença dos mesmos; entretanto o produto se forma.

O intermediário formado mostrou-se estável, permanecendo inalterado por mais de 12 meses, em solução de clorofórmio e em estado sólido.

4.1.1.2 – SELETIVIDADE DOS PRODUTOS EM FUNÇÃO DOS SOLVENTES

No sistema inicialmente estudado, o de Beringer, foram empregados dois solventes próticos, solução etanol/água; os quais, por definição, solvatam eficientemente espécies carregadas, principalmente o centro de maior densidade eletrônica, através de ligação de hidrogênio. Nesta situação, não há quimiosseletividade, e ocorre formação simultânea de produtos fenilados, já que os solventes próticos solvatam ambas as espécies iônicas, mesmo mais eficientemente no átomo mais eletronegativo.

Esquema 22: Solvatação de ânion em solvente prótico

No entanto, as interações solvente/solvente entre as moléculas de água e etanol⁴⁷ levam a uma diminuição do efeito “diretor” ou “inibitório”, por parte da mistura água/etanol; e assim a reação quimiosseletiva. Deve-se lembrar que a habilidade do solvente prótico de formar ligações de hidrogênio não está refletida em sua constante dielétrica ou momento dipolo.

A reação em acetonitrila, um solvente dipolar aprótico, conhecido por nivelar a nucleofilicidade dos ânions, que ficam “nus” (sem camada de solvatação) para reagirem de acordo com suas reatividades nucleofílicas relativas, rende uma mistura de produtos O- e N-fenilados. Com os outros solventes apróticos utilizados, ocorre efeito parecido, não havendo solvatação eficiente, permanecendo os dois sítios, então, livres para o ataque. O efeito líquido acaba sendo o mesmo, onde os solventes próticos solvatarem ambos os ânions, mesmo que não igualmente, e nos apróticos, onde não há boa solvatação; sendo como resultado uma mistura de produtos.

Esquema 23: Ataque nucleofílico do sacarinato ao iodônio, em acetonitrila

Em anexo, encontram-se cromatogramas ilustrando a formação de produtos, nos diferentes solventes.

Muito possivelmente, nos casos onde há baixa constante dielétrica, há formação prévia de pares iônicos entre o átomo de oxigênio e nitrogênio, respectivamente.

A quimiosseletividade é encontrada na mistura acetonitrila:água (1:1, v/v), onde verifica-se apenas N-fenilação, figura 1, em anexo. Nestas condições, o solvente prótico (água) interage mais fortemente com o átomo mais eletronegativo (oxigênio), deixando o nitrogênio, menos eletronegativo, mais solvatado por acetonitrila; e conseqüentemente mais susceptível ao ataque pelo eletrófilo.

Esquema 24: Ataque nucleofílico do sacarinato ao iodônio, em mistura água/acetonitrila

O efeito físico da sonicação pode ser detectado pela perda de seletividade da reação na mesma mistura acetonitrila:água (1:1, v/v), obtendo-se mistura dos isômeros. Em todos os outros solventes também houve formação de misturas, aproximadamente 1:1; ressaltando-se, então, a perda do efeito de solvatação na indução por ultra-som. Nas figuras em anexo, ilustram-se alguns exemplos da formação de produtos via sonoquímica.

Os produtos formados são estáveis, permanecendo inalterados por mais de 12 meses, em solução ou estado sólido. Os rendimentos foram superiores a 95%, tanto na formação de misturas ou da N-fenil sacarina isolada.

4.1.1.3 – CONSTANTE DIELÉTRICA

Kornblum⁵⁹ atribuiu a variação de produtos em reações com ânions ambidentados ao efeito da constante dielétrica do solvente. Ele realizou alquilações em β -naftóxido de sódio, em DMF e trifluoroetanol, obtendo produtos diferentes, alquilados no anel ou no oxigênio.

Entretanto, foi constatado que o efeito dominante no caso de reações com ânions bidentados é a capacidade de solvatação dos ânions pelo solvente⁶⁰. A análise das constantes dielétricas dos solventes utilizados no presente trabalho mostra não haver qualquer correlação entre as mesmas e a formação de produtos. Solventes com valores opostos, como água e hexano, ou clorofórmio, rendem igualmente mistura de produtos. Isto evidencia claramente o efeito da solvatação, pois como colocado no item anterior, na mistura acetonitrila/água, o solvente prótico forma ligação de hidrogênio com o oxigênio, deixando o nitrogênio livre para reagir com o eletrófilo.

Na repetição das reações, via térmica ou ultra-sônica, a porcentagem dos produtos O- e N-fenilados na mistura foi aproximadamente 1:1, com variação de aproximadamente 5%; daí não estarem com valores exatos na tabela 3, e apenas assinalados como mistura. Nos cromatogramas nos anexos pode-se ver as pequenas variações.

Tabela 3: Variação dos produtos do sacarinato, em função das constantes dielétricas

Solvente	Constante dielétrica	Produtos - via Térmica	Produtos - via Sonoquímica
Água	80,4	Mistura	Mistura
Acetonitrila/Água	50,3	N-fenilação	Mistura
Etanol/Água	49,2	Mistura	Mistura
Acetonitrila	37,5	Mistura	Mistura
Metanol	32,6	Mistura	Mistura
Etanol	24,3	Mistura	Mistura
Acetona	20,7	Mistura	Mistura
2-Propanol	18,3	Mistura	Mistura
Diclorometano	9,1	Mistura	Mistura
Clorofórmio	4,8	Mistura	Mistura
Hexano	1,9	Mistura	Mistura

Após ser constatado que a constante dielétrica não é um fator decisivo nas reações com ânions ambidentados, optamos por trabalhar apenas com dois solventes, um prótico e um aprótico; acetonitrila e etanol mostraram-se os mais reprodutíveis, e com raros produtos laterais.

4.1.2 – EFEITO DE CONCENTRAÇÃO

Para o caso do sacarinato, não houve efeito de concentração dos reagentes de partida na formação de produtos. Exploratoriamente, as reações foram feitas diluídas (10^{-3} molL⁻¹), via térmica e sonoquímica, em todos os solventes. Em segundo instante, realizamos experimentos usando soluções mais concentradas (10^{-1} molL⁻¹), e não houve mudança, nem no sistema acetonitrila/água térmico, onde ainda só houve formação do produto N-fenilado.

4.1.3 – EFEITO DE OUTROS FATORES

Como já mencionado na introdução, o sítio de reação de um ânion bidentado frente a um eletrófilo é de difícil previsão, a quimiosseletividade, quando observada, depende das condições estabelecidas para o caso específico em estudo, isto é, ela representa um parâmetro empírico.

Como regra, tem-se que a maior densidade de carga é concentrada no átomo mais eletronegativo (de acordo com a escala de eletronegatividade de Pauling), do mesmo modo que o átomo menos eletronegativo, do outro centro de reação, é mais polarizado^{61,62,45}. Todavia, o fato de um possuir densidade eletrônica mais elevada que o outro, não implica necessariamente que a reação com o eletrófilo se dê no sítio de maior densidade eletrônica; frequentemente ocorre a formação de ligação covalente com o átomo de menor densidade eletrônica. Sabe-se também, segundo Bunnett⁶³, que a reatividade nucleofílica é governada por 17 fatores. Dessa forma, não há critério confiável para se construir uma correlação entre a estrutura do ânion ambidentado e os demais parâmetros.

Pode-se no entanto observar que em muitos exemplos, onde os produtos são termodinamicamente controlados, que o agente eletrofílico formará preferencialmente ligação com o átomo do ânion ambidentado correspondente à base de Bronsted mais forte, rendendo, assim : $C > N > O > S$.

Por outro lado, se a reação é cineticamente controlada, a composição dos produtos é determinada pela nucleofilicidade relativa de cada um dos átomos doadores no ânion ambidentado, em relação a um dado eletrófilo⁴⁷.

Não deve ser esquecido que para eletrófilos muito reativos, como cloreto de difenil iodônio, a hierarquia das velocidades de ataque por nucleófilos é determinada apenas por suas reatividades intrínsecas num dado solvente.

A irradiação por ultra-som, por sua vez, promove uma “perturbação” na camada de solvatação dos íons, modificando o padrão de interação soluto/solvente, fazendo com que o sistema se comporte de modo distinto do comum⁶⁴.

Há relativamente poucos exemplos referentes ao modo de reação de ânions ambidentados. Há exemplos que quando em baixa concentração, em solventes próticos, o rendimento do produto de alquilação do centro de máxima densidade eletrônica aumenta. Enquanto em solventes dipolares próticos este efeito pode ser explicado por um aumento do grau de dissociação do par iônico, em meio aprótico de baixa polaridade (éter, THF, e outros) a existência de íons livres é extremamente duvidosa; possivelmente nesses meios a diluição conduz à dissociação de espécies altamente agregadas em agregados menores, o que aumenta a acessibilidade ao centro duro.

Tem sido descrito para ânions de compostos monocarbonila que, em contraste ao meio aprótico, em meio prótico a fração de O-alquilação diminui com a diluição; ao que os autores atribuem um aumento da efetividade das ligações de hidrogênio.

Ainda menos dados são disponíveis sobre o efeito da temperatura. Na alquilação de sais de pirrol em dioxano e tolueno, a fração do isômero N- aumenta com a temperatura. Nos casos de enolatos de éster acetoacético, o aumento da temperatura provoca um aumento da O-alquilação, quando a reação é efetuada em DMSO.

O comportamento observado pode ser explicado por um aumento no grau de dissociação do par iônico (ou grandes agregados) com o aumento da temperatura. No caso particular de ésteres acetoacéticos, em HMPA, onde as espécies reagentes devem estar como “ânions livres”, esse efeito de temperatura não é observado. Entretanto, isto não explica o decréscimo de O-alquilação do enolato do éster acetoacético com o aumento da temperatura, em N-metilpirrolidona.

4.2 – FENILAÇÃO DE ACESSULFAME

O acessulfame (6-metil 2,2-dioxatiazina 4-enolato de potássio) é uma molécula muito parecida com a sacarina, um edulcorante 200 vezes mais potente que esta, e quando dissociado forma um ânion ambidentado:

Esquema 25: Formas canônicas do acesulfame

Sua fenilação com difenil iodônio foi efetuada em etanol e acetonitrila, via térmica e sonoquímica, esquema 26:

Esquema 26: Fenilação seletiva de acesulfame

Como no caso da sacarina, quando utilizados solventes próticos (etanol ou mistura acetonitrila:água (1:1, v/v)) a maior solvatação no oxigênio, onde está a maior densidade negativa, deixa o nitrogênio mais livre para atacar o eletrófilo, fornecendo seletivamente o produto N-fenilado. No caso de solvente aprótico (acetonitrila), a maior nucleofilicidade do oxigênio resulta na formação seletiva do produto O-fenilado; em contraste com a sacarina, onde havia ocorrência de mistura.

Os dados de análise elementar estão de acordo com a porcentagem esperada para os compostos fenilados, tabela 4:

Tabela 4: Microanálise do acessulfame fenilado

$C_{10}H_9NSO_4$	% Carbono	% Hidrogênio	% Nitrogênio	% Enxofre
Calculado	50,20	3,76	5,85	13,39
Encontrado	50,22	4,19	5,73	11,78

Diferentemente da sacarina, o acessulfame mostrou efeito de concentração do reagente de partida na formação dos produtos. A quimiosseletividade só é alcançada em soluções diluídas ($< 10^{-3} \text{ molL}^{-1}$), acima deste valor há formação de misturas, conforme figura 7, em anexo, página 86. Também como na sacarina, os produtos formam-se aproximadamente 1:1, com pequenas variações entre as repetições.

A cavitação induzida sonoquimicamente tem efeito marcante sobre a velocidade de reação, diminuindo o tempo da mesma; muito embora os produtos sejam os mesmos obtidos termicamente.

Quando a reação é efetuada em acetonitrila, um solvente dipolar aprótico, o produto cinético de O-fenilação é formado quimiosseletivamente, em detrimento do produto termodinâmico de N-fenilação. Este último, mais estável, pode ser formado por isomerização térmica:

Esquema 27: Isomerização térmica do acesulfame

Durante o processo de fusão térmica, parte do composto (< 10 %) é convertido ao produto N-fenilado. No espectro de infravermelho do composto O-fenilado, figura 12, página 91, em anexo, percebe-se claramente o pico referente a carbonila a 1703 cm^{-1} , muito embora análise por GC indique o composto N-fenilado em minoria.

Também segundo Barley⁶⁷, compostos com a configuração do acessulfame O-fenilado apresentam conjugação entre o nitrogênio, oxigênio e anel:

Esquema 28: Caráter de dupla ligação entre átomos do acesulfame O- fenilado

O resultado é um considerável caráter de dupla ligação entre os átomos envolvidos, que aparece em difração de raio-X como um encurtamento da ligação C-O; assim como

uma mudança do ângulo de ligação C-O-C. Tal comportamento confere à ligação caráter parcial de ligação sp^2 , deixando-a com uma reatividade diferente da esperada; sendo assim um interessante caso de estudo. Finalmente, sendo a carbonila um pico muito representativo no espectro de infravermelho, tal característica parcial de dupla ligação é evidenciada no espectro.

Os intermediários e produtos também são estáveis ao tempo, em solução de clorofórmio ou estado sólido.

O sistema apresentou alto rendimento, acima de 93%, com poucos produtos laterais.

Os produtos N- e O-fenilados não foram encontrados listados na literatura, nem tampouco rotas de síntese ou aplicações; devendo, assim, tratarem-se de produtos inéditos.

4.3 – N-FENILAÇÃO DE FTALIMIDA

A ftalimida é uma imida aromática com pKa muito mais elevado que a sacarina e o acessulfame. Na ausência de catalisador, ela não é eficientemente fenilada por difenil iodônio, apresentando rendimentos baixos. O catalisador empregado é via de regra um sal de cobre⁶⁵. Suk-Ku Kang *et al* estudaram a N-fenilação por tetrafluorborato de difenil iodônio, na presença de CuI. Segundo esse trabalho, a adição de CuI é crítica para a otimização dos rendimentos obtidos, e foi observado que outros sais de cobre, como CuBr e CuCl e CuCl₂ são igualmente eficientes⁶⁶.

O cloreto cuproso, por sua vez, tem sido igualmente empregado como reagente (quantidades estequiométricas) ou como catalisador (10%), em reações de N- e O- arilação com ácidos arilborônicos.

Neste trabalho a otimização do rendimento de N-fenil ftalimida foi conseguida reagindo-se ftalimida potássica com cloreto de difenil iodônio, na presença de 10% de CuCl, em concordância com os trabalhos citados. A microanálise da N-fenil ftalimida isolada é mostrada na tabela 5, conforme porcentagem esperada:

Tabela 5: Análise elementar da N-fenil ftalimida

$C_{14}H_9NO_2$	% Carbono	% Hidrogênio	% Nitrogênio
Calculado	75,38	3,86	6,28
Encontrado	73,87	4,44	6,36

A tabela 6 resume os rendimentos de N-fenilação da ftalimida, na presença e ausência de catalisador, e nos diversos meios de reação:

Tabela 6: Porcentagem de formação de N-fenil ftalimida, via térmica, Δ , e sonoquímica, γ), na presença e ausência de catalisador

	Etanol γ)	Etanol Δ	Acetonitrila γ)	Acetonitrila Δ
Sem Catalisador	35	5	11	25
10% CuCl	45	29	92	78

A sonicação promove sinergisticamente os dois efeitos citados (rendimento e tempo de reação), através da cavitação, sendo mais eficiente que o método térmico. Além disso, o efeito catalítico do CuCl é acentuado pela interação com as ondas ultra-sônicas. Claramente, o cátion mais dissolvatado reage mais livremente; sendo a acetonitrila, portanto, mais eficaz que o etanol.

O produto obedece a ordem termodinâmica de nucleofilicidade, isto é, $N > O$, não havendo produto O-fenilado.

Os intermediários são estáveis ao tempo, e a N-fenil ftalimida é conhecida e estável.

4.4 – FENILAÇÃO DO ÁCIDO BARBITÚRICO

O ácido barbitúrico é uma imida com dois hidrogênios desprotonáveis, sendo, por definição, um ânion polidentado. Ele possui várias formas de ressonância, dentre as quais as mais estáveis são mostradas no esquema 29:

Esquema 29: formas canônicas do ácido barbitúrico

A reação do ácido foi pesquisada nas mesmas condições, via térmica e sonoquímica, em ultra-som e etanol, em proporção estequiométrica com o difenil iodônio, e em excesso do mesmo. Ele apresentou somente dupla fenilação, conforme indicado pela análise do seu cromatograma de massas, através do pico do íon molecular de massa 280, figura 10, página 89, em anexo. Entretanto, apresentou baixo rendimento, e muitos produtos laterais, impedindo seu isolamento; e consequentemente identificar em quais posições foi fenilado.

4.5 – FENILAÇÃO DE 1,8-NAFTALIMIDA

A 1,8-naftalimida mostrou-se muito sensível a água, aparecendo reprotonada em todas as situações. No esquema 30 vêem-se as formas de ressonância da mesma:

Figura 30: 1,8 naftalimida na forma iônica

4.6 – FENILAÇÃO DA ISATINA

A isatina, quando desprotonada, também forma um ânion bidentado:

Esquema 31: Isatina na forma iônica

Entretanto, a mesma é muito sensível a água, e não apresentou resultados identificáveis.

CONCLUSÃO

O método de fenilação seletiva de ânions heterocíclicos ambidentados por difenil iodônio apresentado mostrou-se eficaz.

Foram feniladas sulfonimidas (sacarina e acessulfame) e imidas (ftalimida e ácido barbitúrico), sob aquecimento, e sonicação.

Foram usados os seguintes solventes, para o caso da sacarina: água, acetonitrila, isopropanol, etanol, metanol, acetona, hexano, clorofórmio, diclorometano, água/acetonitrila, e água/etanol. A constante dielétrica dos solventes (responsável pela formação de pares iônicos) não alterou a formação dos produtos, ficando a mesma exclusivamente em função da capacidade de solvatação das espécies; e da presença de catalisador, no caso da ftalimida. Para os demais compostos foram utilizados apenas etanol, acetonitrila, e mistura acetonitrila/água (1:1, v/v).

A sacarina produziu mistura de produtos O- e N-fenilados em todos os solventes usados, tanto via térmica quanto sonoquímica; exceto na mistura acetonitrila/água (1:1, v/v), onde houve exclusiva formação de N-fenil sacarina, em via térmica. Não há influência de concentração dos reagentes de partida. Os intermediários e produtos são estáveis ao tempo, em solução ou sólido. O rendimento de todas as reações foi alto.

Para o acessulfame, houve seletividade em função do solvente, a baixas concentrações. Em etanol, e acetonitrila/água (1:1, v/v), só ocorreu formação de N-fenil acessulfame, em refluxo ou sonicação; e em acetonitrila, O-fenil acessulfame, também em refluxo ou sonicação. Em concentrações altas, há formação de mistura dos dois produtos. Os intermediários e produtos são estáveis ao tempo, em solução ou sólido, e o produto O-

fenilado, decompõe-se parcialmente ao N-fenilado sob aquecimento. Não foram encontrados aplicações, rotas de síntese ou menções aos dois produtos fenilados; correspondendo, pois, a compostos inéditos. O rendimento das reações foi alto.

A ftalimida só forneceu produto N-fenilado, em qualquer faixa de concentração. Na ausência de catalisador, os rendimentos foram baixos a moderados; e quando utilizado catalisador CuCl, os rendimentos passaram a altos. Os intermediários e produtos são estáveis ao tempo, em solução ou sólido.

O ácido barbitúrico só apresentou dupla fenilação, tanto em proporção estequiométrica com o difenil iodônio, tanto em excesso do último. Entretanto, os rendimentos foram baixos, e em misturas complexas, difíceis de analisar.

A 1,8-naftalimida mostrou-se muito sensível a água, aparecendo inalterada em todas as situações.

A isatina também mostrou-se sensível a água, porém esta decompunha-se, tornando difícil sua análise.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ULLMANN, F. Ueber die Phenylirung von Phenolen. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 38, p. 2211-2212, 1905.
2. NICOLAOU, K. C.; CHRISTOPHER, N. C. B. Atropselective macrocyclization of diaryl ether ring systems: application to the synthesis of Vancomycin model systems. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, p. 10451-10455, 2002.
3. TURNER, S. R.; STROHBACH, J. W.; TOMMASI, R. A.; ARISTOFF, P. A.; JOHNSON, P. D.; SKULNICK, H. I.; DOLAK, L. A.; SEEST, E. P.; TOMICH, P. K.; BOHANON, M. J.; HORNG, M. M.; LYNN, J. C.; CHONG, K. T.; HINSHAW, R. R.; WATENPAUGH, K. D.; JANAKIRAMAN, M. N.; THAISRIVONGS, S. Tipranavir (PNU-140690): a potent, orally bioavailable nonpeptidic hiv protease inhibitor of the 5,6-dihydro-4-hydroxy-2-pyrone sulfonamide class. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, p. 3467-3476, 1998.
4. MILNE, G. W. A. **Handbook of pesticides**. New York: CRC, 1994. 402 p.
5. GOODSON, F. E.; HARTWING, J. F. Regiodefined poly(*n*-arylaniline)s and donor-acceptor copolymers via palladium-mediated amination chemistry. **Macromolecules**, v. 31, p. 1700-1703, 1998.
6. GOODSON, F. E.; HARTWING, J. F. Palladium-catalyzed synthesis of pure, regiodefined polymeric triarylaminines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 121, p. 7527-7530, 1999.
7. CHAPMAN, J. M.; VOORSTAND, P. J.; COROLAS, G. H.; HALL, I. L. Hypolipidemic activity of phthalimide derivatives. 2. N-phenylphthalimide and derivatives. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 2, p. 237, 1983.
8. NAKAYA, K.; FUNABIKI, K.; MURAMATSU, H.; SHIBATA, K.; MATSUI, M. N-Aryl-1,8-naphthalimides as highly sensitive fluorescent labeling reagents for carnitine. **Dyes and Pigments**, v. 43, p. 235-239, 1999.
9. QIAN, X.; CHEN, K.; ZHU, K. The synthesis, application and prediction of stokes shift in fluorescent dyes derived from 1,8-naphthalic anhydride. **Dyes and Pigments**, v. 11, p. 13-20, 1989.
10. PERNAK, J.; STEFANIAK, F.; WEGLEWSKI, J. Phosphonium acesulfamate based ionic liquids. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 650-652, 2005.
11. NOCKEMANN, P.; THIJS, B.; DRIESEN, K.; JANSSEN, C. R.; HECKE, K.; MEERVELT, L.; KOSSMANN, S.; KIRCHNER, B.; BINNEMANS, K. Choline saccharinate and choline acesulfamate: ionic liquids with low toxicities. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 111, p. 5254-5263, 2007.

12. HE, H.; WU, Y. J.; Copper-catalyzed N-arylation of sulfonamides with aryl bromides and iodides using microwave heating. **Tetrahedron Letters**, v. 44, p. 3385-3386, 2003.
13. KUNZ, K.; SHOL, U.; GANZER, D. Renaissance of Ullmann and Goldberg reactions – progress in copper catalyzed C-N, C-O and C-S coupling. **Synlett**, p. 2428-2439, 2003.
14. NIKOLAEV, V.; HENNIG, L.; SIELER, J.; RODINA, L.; SCHULZ, B. Cyclic and acyclic sulfonimidas in reactions with Rh (II) – ketocarbenoids: a new access to chemoselective O-functionalization of the imidic carbonyl groups. **Organic Biomolecular Chemistry**, p. 4108-4116, 2005.
15. MIYAURA, N.; SUZUKI, A. Palladium catalyzed cross coupling. **Chemical Reviews**, v. 95, p. 2457-2483, 1995.
16. YIN, J.; BUCHWALD, S. L. Pd-Catalyzed intermolecular amidation of aryl halides: the discovery that xantphos can be trans-chelating in a palladium complex. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, p. 6043-6048, 2002.
17. ZIM, D.; BUCHWALD, S. L. An air and thermally stable one-component catalyst for the amination of aryl chlorides. **Organic Letters**, v. 5, n. 14, p. 2413-2415, 2003.
18. HARRIS, M. C.; HUANG, X.; BUCHWALD, S. L. Improved functional group compatibility in the palladium-catalyzed synthesis of aryl amines. **Organic Letters**, v. 4, n. 17, p. 2885-2888, 2002.
19. LAROCK, R. C.; LIU, Z. Facile N-arylation of amines and sulfonamides and *o*-arylation of phenols and arenecarboxylic acids. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 8, p. 3198-3209, 2006.
20. WOLFE, J. P.; BUCHWALD, S. T. A highly active catalyst for the room-temperature amination and Suzuki coupling of aryl chlorides. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 38, p. 2413-2416, 1999.
21. BARTON, D. H. R.; FINET, J. P. Bismuth (V) reagents in organic synthesis. **Pure and Applied Chemistry**, v. 58, n. 8, p. 937-946, 1987.
22. DAVID, S.; THIEFFRY, A. Conversion of one hydroxy group in a diol to a phenyl ether with triphenylbismuth diacetate, a new glycol reaction showing axial preference in six-membered rings. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 48, n. 4, p. 441-447, 1983.
23. BARTON, D. H. R.; FINET, J. P.; KHAMSI, J. Metallic copper catalysis of N-arylation of amines by triaryl bismuth diacylates. **Tetrahedron Letters**, v. 27, p. 3615-3618, 1986.
24. BARTON, D. H. R.; FINET, J. P.; KHAMSI, J. Copper salts catalysis of N-phenylation of amines by trivalent organobismuth compounds. **Tetrahedron Letters**, v. 28, p. 887-890, 1987.
25. BARTON, D. H. R.; OZBALIK, N.; RAMESH, M. Alkylation of amines using trivalent bismuth derivatives. **Tetrahedron Letters**, v. 29, p. 857-860, 1988.

26. CHAN, D. M. T. Promotion of reaction of N-H bonds with triarylbiismuth and cupric acetate. **Tetrahedron Letters**, v. 37, n. 50, p. 9013-9016, 1996.
27. COMBES, S.; FINET, J. P. On the exclusion of radical species in the ligand coupling reactions with pentavalent triarylbiismuth derivatives. **Tetrahedron**, v. 55, p. 3377-3386, 1999.
28. TYRRELL, E.; BOOKES, P. The synthesis and applications of heterocyclic boronic acids. **Synthesis**, p. 469-483, 2004.
29. CHAN, D. J.; FORSYTH, S. A. Cupric acetate mediated N-arylation by boronic acids: a preliminary investigation into the scope of application. **Tetrahedron Letters**, v. 39, p. 7979-7982, 1998.
30. STANG, P. J.; ZHDANKIN, V. V. Organic polyvalent iodine compounds. **Chemical Reviews**, v. 96, p. 1123-1178, 1996.
31. WIRTH, T.; HIRT, U. H. Hypervalent iodine compounds: recent advances in synthetic applications. **Synthesis**, n. 8, p. 1271-1287, 1999.
32. ZHDANKIN, V. V.; STANG, P. J. Recent Developments in the chemistry of polyvalent iodine compounds. **Chemical Reviews**, v. 102, p. 2523-2584, 2002.
33. GRUSHIN, V. V. Cyclic diaryliodonium ions- old mysteries solved and new applications envisaged. **Chemical Society Reviews**, v. 29, p. 315-324, 2000.
34. WIRTH, T.; OCHIAI, M.; VARVOGLIS, A.; KOSER, G. F.; TOHMA, H.; KITA, Y. **Topics in current chemistry: hypervalent iodine chemistry/modern developments in organic synthesis**. Berlin: Springer-Verlag, 2002. 224 p.
35. SATHEESHKUMAR, K. S.; JAYAKUMAR, R. Sonication induced sheet formation at the air-water interface. **Chemical Communications**, p. 2244-2245, 2002.
36. KANG, S.; LEE, S.; LEE, D. Copper-catalyzed N-arylation of amines with hypervalent iodonium salts. **Synlett**, n. 7, p. 1022-1024, 2000.
37. ZHOV, T.; CHEN, Z. C. Hypervalent iodine in synthesis. Part 86. Selective copper catalyzed N-monoarylation and an N¹, N³ diarylation of uracil and its derivatives with diaryliodonium salts. **Helvetica Chimica Acta**, v. 88, p. 290-292, 2005.
38. BERINGER, F. M.; GINDLER, E. M. Diaryliodonium salts. III. Kinetics of the reaction of diphenyliodonium and phenoxide ions. **Journal of the American Chemical Society**, p. 3203, 1955.
39. BERINGER, F. M.; GEERING, E. J.; KUNTZ, I.; MAUSNER, M. Diaryliodonium salts. IV. Ion-pairs and copper catalysis in the reactions of diphenyliodonium ions with halide ions and hydroxylic solvents. **Journal of Physical Chemistry**, v. 60, p. 141-150, 1956.

40. BERINGER, F. M.; DREXLER, M.; GINDLER, E. M.; LUMPKIN, C. C. Diaryliodonium salts. I. Synthesis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 75, p. 2705-2708, 1953.
41. FEDEROV, A. Y.; FINET, J. P. Synthesis and reactivity of pentavalent biphenyl 1-2, 2'-ylebismuth. **Journal of Chemical Society Perkin Trans I**, p. 3775-3778, 2000.
42. VICIU, M. S.; KISSLING, R. M.; STEVENS, E. D.; NOLAN, S. P. An air-stable palladium/*n*-heterocyclic carbene complex and its reactivity in aryl amination. **Organic Letters**, v. 4, p. 2229-2231, 2002.
43. BEAUDENON-OZANNE, A.; QUIDEAU, S. Regioselective hypervalent-iodine(III)-Mediated dearomatizing phenylation of phenols through direct ligand coupling. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 44, p. 7065-7069, 2005.
44. QUIDEAU, S.; POYSÉGU, L.; OZANNE, A.; GAGNEPAIN, J. Oxidative dearomatization of phenols and anilines via λ^5 -iodane-mediated phenylation and oxygenation. **Molecules**, v. 10, p. 201-216, 2005.
45. SHEVELEV, S. A. Dual reactivity of ambident anions. **Russian Chemical Reviews**, v. 39, n. 10, p. 844-858, 1970.
46. RICHARDSON, K. S.; LOWRY, T. H. **Mechanism and theory in organic chemistry**. New York: Harper and Row, 1981. 338 p.
47. REICHARDT, C. **Solvents and solvents effects in organic chemistry**. New York: VCH, 1990. 440 p.
48. SULMAN, M. G. Effects of ultrasound on catalytic processes. **Russian Chemical Reviews**, v. 69, n. 2, p. 165-177, 2000.
49. SHUTLOV, V. A. **Fundamental physics of ultrasounds**. London: Gordon and Breach Science, 1988. 378 p.
50. FOLMER, J. T. N. **Oscilações, ondas, acústica**. São Paulo: Livraria Nobel, 1968, 127 p.
51. FLINT, E. B.; SUSLICK, K. S. The Temperature of Cavitation. **Science**, v. 253, p. 1397, 1991.
52. LOUPY, A.; HAUDRECHY, A. **Effets de milieu en synthèse organique. des effets de solvants aux méthodes d'activation non classiques**. Paris: Editora Masson, 1996. 349 p.
53. BARBERO, M.; DEGANI, C. M.; FOCHI, R.; PERRACINO, P. New dry arenediazonium salts, stabilized to an exceptionally high degree by the anion of *o*-benzenedisulfonimide. **Synthesis**, p. 1171-1175, 2002.

54. ZAHROBOKY, M.; CAMPORESE, D.; RIST, O.; CARLSEN, H. J. HPLC analysis of aliphatic sulfonate surfactants using ion-pair detection. **Molecules**, v. 10, p. 1179-1189, 2005.
55. ARTSDALEN, E. R. V. Complex ions in molter salts. Ionic association and common ion effect. **Journal of Physical Chemistry**, v. 60, p. 172-177, 1956.
56. PARKER, A. J. Effects of solvation in the properties of anions in dipolar aprotic solvents. **Quarterly Review of Chemical Society**, p. 163-187, 1962.
57. KRAUS, C. A. The ion pair concept: the evolution and some applications. **Journal of Physical Chemistry**, v. 60, n. 2, p. 129, 1956.
58. WINSTEIN, S.; CLIPPINGER, E.; FAINBERG, A. H.; ROBINSON, G. C. Salt effects and ion-pairs in solvolysis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 76, p. 2597, 1954.
59. KORNBLUM, N.; SELTZER, R.; HEBERFIELD, P. Solvation as a factor in the alkylation of ambident anions: the importance of the dielectric factor. **Journal of the American Chemical Society**, v. 85, p. 1148, 1963.
60. ZOOK, H.; RUSSO, T.; FERRAND, E. Chemistry of enolates. V. Solvent effects on the activity of carbanions. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 33, p. 2222, 1968.
61. EDWARDS, J. O. Polarizability, basicity and nucleophilic character. **Journal of the American Chemical Society**, v. 78, p. 1819, 1956.
62. EDWARDS, J. O.; PEARSON, R. G. The factors determining nucleophilic reactivities. **Journal of the American Chemical Society**, v. 84, p. 16, 1962.
63. BUNNETT, J. F. Nucleophilic reactivity. **Annual Review of Physical Chemistry**, p. 271-290, 1963.
64. BOWEN, D. E.; THOMPSON, J. C.; MILLETT, W. E. Velocity of ultrasound in lithium-ammonia solutions. **Physical review**, v. 168, n. 1, p. 114-120, 1968.
65. BADANYAN, S. O.; VOSKANYAN, M. G. Copper salts in catalytic reactions of organic compounds. **Russian Chemical Reviews**, v. 50, p. 1074-1086, 1981.
66. KANG, S. K.; LEE, S. H.; LEE, D. Copper catalyzed N-arylation of amines with hypervalent iodonium salts. **Synllett**, n. 7, p. 1022-1024, 2000.
67. BARKLEY, J. V.; CRISTIANO, M. L. S.; JOHNSTONE, R. A. W.; LOUREIRO, R. M. S. 3-(E)-but-enoxy-1,2-benzisothiazole 1,1-dioxide: unusual C-O-C ether bond lengths and reactivity. **Acta Crystallografica**, C 53, p. 383-386, 1997.

ANEXO

PKNO	R.TIME	%Total
1	11.499	99.23
2	12.329	0.77

Figura 1: GC/MS da N-fenil sacarina em mistura acetonitrila/água (1:1, v/v), via térmica

Figura 2: GC/MS dos isômeros da sacarina N- e O-fenilados, em etanol, via térmica

CLASS-GC10 Ver.=1.62 SYS=1 Ch=1 REPORT.NO=29 DATA=1910051.D16 05/10/19 16:47:08

Sample :
ID :
Dilution Factor: 1
Type : Unknown
Detector : Other
Operator :

SACARINATO ISO.OM)))

*** Chromatogram *** Filename:1910051.C16

*** Peak Report ***

PKNO	TIME	AREA	HEIGHT	MK	IDNO	CONC	NAME
1	3.073	743	405			0.4669	
2	3.254	18586	5530			11.6757	
3	3.514	2707	2095			1.7004	
4	3.563	2983	2027	V		1.8741	
5	4.785	65441	40561	SV		41.1095	
6	5.235	905	459			0.5686	
7	5.403	67822	39750			42.6049	

159188 90827 100.0000

Figura 3: GC de isômeros da sacarina N- e O-fenilados, em isopropanol, via sonoquímica

sample :
 ID :
 Dilution Factor: 1 SACARINATO
 Type : Unknown
 Detector : Other E t o m))
 Operator :

*** Chromatogram *** Filename:1910051.C15

*** Peak Report ***

PKNO	TIME	AREA	HEIGHT	MK	IDNO	CONC	NAME
1	3.275	7632	2701			5.6409	
2	3.519	1598	1267			1.1810	
3	3.568	1329	1059			0.9824	
4	4.787	66223	41477			48.9459	
5	5.236	705	388			0.5210	
6	5.404	57811	34157			42.7289	
		135297	81049			100.0000	

Figura 4: GC dos isômeros da sacarina N- e O-fenilados, em etanol, via sonoquímica

PKNO	R.TIME	%Total
1	15.493	99.90
2	15.992	0.01

Figura 5: GC/MS do acessulfame O-fenilado, reação feita em acetonitrila, via sonoquímica

PKNO	R.TIME	%Total
1	4.111	4.41
2	14.376	95.59

Figura 6: GC/MS do acessulfame N-fenilado, em etanol, via sonoquímica

PKNO	R.TIME	%Total
1	4.250	73.74
2	14.309	18.79
3	16.118	7.47

Figura 7: GC da mistura de isômeros N- e O-fenilados de acessulfame, reação feita em acetonitrila, via sonoquímica, em alta concentração

Figura 8: GC/MS da N-fenil ftalimida, reação feita em acetonitrila, via sonoquímica, sem catalisador. O primeiro pico é o reagente de partida, inalterado

Figura 9: GC/MS da N-fenil ftalimida, reação feita em acetonitrila, via sonoquímica, com CuCl 10%

Figura 10: GC/MS da dupla fenilação do ácido barbitúrico, em etanol, via térmica, e excesso de difenil iodônio

Figura 11 : Espectro de infravermelho da N-fenil sacarina

Figura 12: Espectro de infravermelho do O-fenil acessulfame

Figura 13: Espectro de infravermelho do N-fenil acessulfame

Figura 14: Espectro de infravermelho da N-fenil ftalimida

Figura 15: Espectro de RMN ^1H da N-fenil sacarina

sacarina (1)

Current Data Parameters
NAME Julio_USP_1
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20080723
Time 12.42
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Multinucl
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 2048
DS 0
SWH 23980.814 Hz
FIDRES 0.731836 Hz
AQ 0.6832628 sec
RG 4096
DW 20.850 usec
DE 10.00 usec
TE 300.0 K
D1 0.11000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 0.01000000 sec
TDO 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PL1 -3.00 dB
SFO1 100.6429474 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 0.00 dB
PL12 18.40 dB
PL13 18.40 dB
SFO2 400.2116008 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 100.6328949 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 3.00 Hz
GB 0
PC 1.00

Figura 16: Espectro de RMN ^{13}C da N-fenil sacarina

acesulfame O-fenilado (4)

```

Current Data Parameters
NAME      Julio_USP_4
EXPNO     1
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20080723
Time      14.29
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm Multinucl
PULPROG   zg
TD         65536
SOLVENT   CDCl3
NS         8
DS         0
SWH        4789.272 Hz
FIDRES     0.073078 Hz
AQ         6.8420086 sec
RG         18
DE         104.400 usec
TE         298.0 K
D1         1.00000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         8.50 usec
PL1        0.00 dB
SFO1       400.2120072 MHz

F2 - Processing parameters
SI         65536
SF         400.2100183 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
    
```

Figura 17: Espectro de RMN ^1H do O-fenil acessulfame

Figura 18: Espectro de RMN ^{13}C do O-fenil acessulfame

Figura 19: Espectro de RMN ^1H do N-fenil acessulfame

Figura 20: Espectro de RMN ^{13}C do N-fenil acessulfame

Figura 21: Espectro de RMN ^1H da N-fenil ftalimida

Figura 22: Espectro de RMN ^{13}C da N-fenil ftalimida

Figura 23: Espectro de absorção da N-fenil sacarina e da N-fenil ftalimida

Figura 24: Espectro de absorção do acessulfame N- e O-fenilados