UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENGENHARIA DE LORENA

BRENO LEITE DE MATTOS E MENDES

***Redução, oxidação e cicloadição de compostos
nitrogenados buscando a síntese de
intermediários de fármacos***

Lorena – SP

2011

BRENO LEITE DE MATTOS E MENDES

***Redução, oxidação e cicloadição de compostos
nitrogenados buscando a síntese de
intermediários de fármacos***

Dissertação apresentada à Escola de Engenharia de Lorena – Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química.

Área de concentração: Novos Materiais e Química Fina

Orientador: Prof. Dr. Antônio Aarão Serra

LORENA – SP

2011

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

Catálogo na Publicação

Biblioteca “Cel. Luiz Sylvio Teixeira Leite”

Escola de Engenharia de Lorena da Universidade de São Paulo

Mendes, Breno Leite de Mattos e

Redução, oxidação e cicloadição de compostos nitrogenados buscando a síntese de intermediários de fármacos. / Breno Leite de Mattos e Mendes. – 2011.

163 p: il.

Dissertação (Mestre em Ciências – Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química na área de Novos Materiais e Química Fina) – Escola de Engenharia de Lorena da Universidade de São Paulo, 2011.

Orientador: Antônio Aarão Serra.

1. Tecnologia de Fármacos 2. Nitronas 3. Cicloadição (Reações químicas)
4. Ultra-som (Reações químicas). I. Título.

547 – CDU

Dedico esta dissertação ao
Mundo Bem Melhor.

AGRADECIMENTOS

A “Aquele que, com seu Compasso, marcou os limites do mundo, e determinou, dentro deles, tudo o que é visível e tudo o está oculto.”

À presença autêntica de meu pais, Ângela e Raimundo; irmãos, João Robinson e Fanka; avós, Robinson e Áurea; tia-avó Neyna; e aos tios e primos, pelo incentivo.

Aos Profs. Drs. Antônio Aarão Serra e Jayne Carlos de Souza Barboza, pela orientação, pelo suporte afetivo, pela convivência familiar, pelo exemplo de dignidade e humanidade.

Aos antigos mestres, especialmente, Profs. Drs. Ivoní de Freitas Reis e João Batista Alves dos Reis, por me introduzirem no encantamento da filosofia natural (química e física), e à professora Marilene Godinho, pela introdução às belas-letras.

Aos Profs. Drs. Amilton Martins dos Santos, George Jackson de Moraes Rocha, Adilson Roberto Gonçalves, e aos colegas do Laboratório de Polímeros e do Laboratório de Conversão de Biomassa Vegetal, pelos conhecimentos compartilhados nos tempos das Iniciações Científicas.

Aos colegas da BASF, em especial ao Sandro, pelo exemplo profissional e pessoal, pelos *feedbacks*, pela confiança, e pela hospitalidade, e ao Juraci, pelos exemplos de perspicácia, maturidade, ética, respeito, competência, liderança e amizade.

Aos companheiros das repúblicas. Aos colegas do Laboratório de Química Fina. Aos antigos amigos de Minas Gerais. Aos novos amigos de São Paulo. Ao Amigo Dr. Celso Charuri.

“Verum sine mendacio, certum et verissimum: quod est inferius est sicut quod est superius, et quod est superius est sicut quod est inferius, ad perpetranda miracula rei unius.”

Hermes Trismegisto

“Nur rekte, kuragxe, kaj ne flankigxante, ni iru la vojon celitan.”

L. L. Zamenhof

“O homem pretende ser imortal e para isto defende princípios efêmeros. Um dia, inexoravelmente, descobrirá que para ser imortal, deverá defender Princípios Absolutos. Nesse dia, morrerá para a carne, efêmera, e viverá para o espírito, Eterno. Será imortal!”

Dr. Celso Charuri

“A mais nobre alegria dos homens que pensam é haverem explorado o concebível e reverenciarem em paz o incognoscível.”

Johann Goethe

“A liberdade pessoal não se delega. Ela se exerce em primeira pessoa. Ora, só os livres podem construir a sociedade dos livres. (...) A solução das contradições entre a vida e a consciência é possível de duas maneiras. Mudar a consciência ou mudar a vida”.

Liev Tolstói

“Pedras no caminho? Guardo todas! Um dia ainda vou construir um castelo.”

Fernando Pessoa

“Passei por muita coisa na vida e agora penso que encontrei o que é necessário para a felicidade. Uma vida tranqüila e isolada no campo, com a possibilidade de ser útil às pessoas para quem é fácil fazer o bem, e que não estão acostumadas que o façam; além disso, trabalhar em algo que se espera tenha alguma utilidade; depois, descanso, natureza, livros, música, amor pelo próximo - essa é a minha ideia de felicidade. E depois, no topo de tudo isso, você como companheira, e filhos talvez - o que mais pode o coração de um homem desejar?”

Liev Tolstói

RESUMO

MENDES, B. L. M. **Redução, oxidação e cicloadição de compostos nitrogenados buscando a síntese de intermediários de fármacos**. 2011. 163 p. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Escola de Engenharia de Lorena, Universidade de São Paulo, Lorena, 2011.

Com o crescente clamor da sociedade por tecnologias mais benignas ao ambiente, as reações de síntese orgânica devem se guiar por práticas mais sustentáveis. Nesse campo, o conceito da *Green Chemistry* e seus doze princípios são um norte para o desenvolvimento de novas rotas. Neste estudo, tem-se buscado a redução ou eliminação do uso de solventes e a adaptação dos sistemas de reação para operação em temperatura ambiente. O objetivo principal consiste da preparação de compostos nitrogenados com potencial aplicação como intermediários de fármacos, através de processos de redução, oxidação e cicloadição. Na primeira etapa, aldeídos aromáticos (benzaldeído, 4-anisaldeído, furfural, acetato de vanilina e vanilina) e aminas primárias (anilina, benzilamina e furfurilamina) foram combinados de maneiras diferentes, à temperatura ambiente, para originar nove iminas distintas. Na segunda etapa, as iminas foram reduzidas às aminas secundárias correspondentes com NaBH_4 ativado por B(OH)_3 , em condições preferencialmente livres de solvente. Na etapa seguinte, nitronas foram preparadas por oxidação das aminas secundárias com H_2O_2 na presença de $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ como catalisador. Por fim, sete das nitronas geradas nesse processo foram tratadas com compostos vinílicos, notadamente o n-butil vinil éter, a N-vinil caprolactama, e a quinidina, visando à formação de isoxazolidinas por cicloadição 1,3-dipolar.

Palavras-chave: Tecnologia de Fármacos, Nitronas, Cicloadição (Reações Químicas), Ultra-som (Reações Químicas).

ABSTRACT

MENDES, B. L. M. **Reduction, oxidation and cycloaddition of nitrogen containing compounds looking for the synthesis of pharmacon intermediates.** 2011. 163 p. Dissertation (Master of Science) – Escola de Engenharia de Lorena, Universidade de São Paulo, Lorena, 2011.

With the growing clamor of the society for technologies more benign to the environment, the reactions of organic synthesis should be guided by more sustainable practices. In this field, the concept of Green Chemistry and their twelve principles guide the development of new routes. In this study, we have sought to reduce or eliminate the use of solvents, and the adaptation of reactive systems for operation at room temperature. The main goal consists of preparing nitrogen compounds with potential use as pharmacon intermediates, through processes of reduction, oxidation and cycloaddition. In the first stage, aromatic aldehydes (benzaldehyde, furfural, 4-anisaldehyde, vanillin acetate and vanillin) and primary amines (aniline, benzylamine and furfurylamine) were combined in different ways, at room temperature, to create nine different imines. In the second stage, the imines were reduced to the corresponding secondary amines with NaBH_4 , with activation by B(OH)_3 , in rather solvent-free conditions. In the next step, nitrones were prepared by oxidation of the secondary amines with H_2O_2 in the presence of $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ as catalyst. Finally, seven nitrones were treated with vinyl compounds, especially n-butyl vinyl ether, N-vinyl caprolactam, and quinidine, for the formation of isoxazolidines by 1,3-dipolar cycloaddition.

Keywords: Pharmacon Technologies, Nitrones, Cycloaddition (Chemical Reactions), Ultra-sound (Chemical Reactions).

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 3.1 - Preparação de bases de Schiff.	37
Figura 3.2 - Desidratação do intermediário hemiaminal N-substituído.	38
Figura 3.3 - Condensação aldol de iminas.	38
Figura 3.4 - Iminação para a produção de quinolina.	39
Figura 3.5 - Oxidação de aminas secundárias.	45
Figura 3.6 - Reação de compostos carbonílicos com hidroxilaminas.	46
Figura 3.7 - Oxidação de hidroxilaminas N,N-dissubstituídas.	46
Figura 3.8 – Alquilação de oximas por haletos de alquila.	46
Figura 3.9 – Adição de alquenos a oximas.	46
Figura 3.10 - Oxidação de aminas secundárias com peroxitungstato.	48
Figura 3.11 - Mecanismo de Emmons para a formação de oxaziridinas.	50
Figura 3.12 - Mecanismo de Schmitz e colaboradores para oxaziridinas.	50
Figura 3.13 - Reação competitiva para a formação de nitrona.	51
Figura 3.14 - Formação da espécie catalítica a partir do MTO.	52
Figura 3.15 - Oxidação de aminas secundárias com DMD.	54
Figura 3.16 - Oxidação de aminas secundárias com Oxone®.	55
Figura 3.17 - 2-Fenilsulfonil-3-ariloxaziridinas, reagente de Davis.	57
Figura 3.18 – Estruturas de uma isoxazolidina e de uma oxazolidina.	58
Figura 3.19 – Modelo de reação de adição 1,3-dipolar.	59
Figura 3.20 – Mecanismo geral de formação das isoxazolidinas.	61
Figura 3.21 – Rotas de síntese a partir da 5-espirociclopropano isoxazolidina. ...	62
Figura 4.1 – Diagrama da sequência de procedimentos gerais.	65
Figura 4.2 – Preparação do acetato de vanilina.	73
Figura 4.3 - Síntese da N-benzilfenilmetanimina.	75
Figura 4.4 - Síntese da N-fenil-2-furilmetanimina.	75
Figura 4.5 - Síntese da N-fenilfenilmetanimina.	75
Figura 4.6 - Síntese da N-Fenil-4-metoxifenilmetanimina.	75
Figura 4.7 - Síntese da N-Benzil-4-metoxifenilmetanimina.	75
Figura 4.8 - Síntese da N-Furfuril-2-furilmetanimina.	75
Figura 4.9 - Síntese da N-Fenil-4-acetóxi-3-metoxifenilmetanimina.	76
Figura 4.10 – Síntese da N-Fenil-4-hidróxi-3-metoxifenilmetanimina.	76

Figura 4.11 – Síntese da N-Furfuril-4-hidróxi-3-metoxifenilmetanimina.	76
Figura 4.12 - Síntese da Dibenzilamina.	78
Figura 4.13 - Síntese da N-Furfurilanilina.	78
Figura 4.14 - Síntese da N-Benzilanilina.	78
Figura 4.15 - Síntese da N-(4-Metoxibenzil)anilina.	78
Figura 4.16 - Síntese da N-(4-Metoxibenzil)benzilamina.	78
Figura 4.17 - Síntese da Difurfurilamina.	79
Figura 4.18 – Síntese da N-(4-Acetóxi-3-metoxibenzil)anilina.	79
Figura 4.19 – Síntese da N-(4-Hidróxi-3-metoxibenzil)anilina.	79
Figura 4.20 – Síntese da N-(4-Hidróxi-3-metoxibenzil)furfurilamina.	79
Figura 4.21 - Síntese do N-Óxido de N-benzilidenobenzilamina.	81
Figura 4.22 - Síntese do N-Óxido de N-furfurilidenoanilina.	81
Figura 4.23 - Síntese do N-Óxido de N-benzilidenoanilina.	81
Figura 4.24 - Síntese do N-Óxido de N-(4-metoxibenzilideno)anilina.	81
Figura 4.25 - Síntese do N-Óxido de N-(4-metoxibenzilideno)benzilamina juntamente com N-Óxido de N-benzilideno-4-metoxibenzilamina. ..	82
Figura 4.26 - Síntese do N-Óxido de N-furfurilidenofurfurilamina.	82
Figura 4.27 – Síntese: N-Óxido de N-(4-acetóxi-3-metoxibenzilideno)anilina.	82
Figura 4.28 – Síntese: N-Óxido de N-(4-hidróxi-3-metoxibenzilideno)anilina.	82
Figura 4.29 – Síntese do N-Óxido de N-(4-hidróxi-3-metoxibenzilideno)furfurilamina, juntamente com o N-Óxido de N-furfurilideno-4-hidróxi-3-metoxibenzilamina	83
Figura 4.30 – Propostas de síntese de isoxazolidinas da série 1.	85
Figura 4.31 – Proposta de síntese de isoxazolidina da série 2.	86
Figura 4.32 - Propostas de síntese de isoxazolidinas da série 3.	86
Figura 4.33 - Proposta de síntese de isoxazolidina da série 4.	86
Figura 4.34 - Proposta de síntese de isoxazolidina da série 5.	87
Figura 4.35 - Propostas de síntese de isoxazolidinas da série 6.	87
Figura 4.36 - Proposta de síntese de isoxazolidina da série 7.	87
Figura 5.1 – Espectros de RMN (apt): imina, amina e nitrona da série 1.	91
Figura 5.2 – Espectros de RMN (apt): cicloadição com BVE, série 1.	93
Figura 5.3 – Espectro de RMN (apt): cicloadição com quinidina, série 1.	93
Figura 5.4 – Espectro de RMN (apt): cicloadição com NVCL, série 1.	94
Figura 5.5 - Espectros de RMN (apt): imina, amina e nitrona da série 2.	95

Figura 5.6 – Espectro de RMN (apt): 5-Butóxi-3-(2-furil)-2-feniltetrahydroisoxazole.	97
Figura 5.7 - Espectros de RMN (apt): imina, amina e nitrona da série 3.....	98
Figura 5.8 - Espectro de RMN (apt): 5-Butóxi-2,3-difeniltetrahydroisoxazole.	100
Figura 5.9 - Espectro de RMN (apt): 1-(2,3-Difeniltetrahydro-5-isoxazolil)-2-azepanona	101
Figura 5.10 - Espectros de RMN (apt): imina, amina e nitrona da série 4.....	103
Figura 5.11 - Espectro de RMN (apt): 5-Butóxi-3-(4-metoxifenil)-2-feniltetrahydroisoxazole.	104
Figura 5.12 - Espectros de RMN (apt): imina, amina e nitrona da série 5.....	105
Figura 5.13 – Espectros de RMN (¹ H): produtos de oxidação, série 5.	107
Figura 5.14 – Isômeros de nitronas produzidas na série 5.	107
Figura 5.15 - Espectro de RMN (apt): cicloadição com BVE, série 5.	109
Figura 5.16 - Espectros de RMN (apt): imina, amina e nitrona, série 6.....	111
Figura 5.17 – Formação da difurfurilamina.	111
Figura 5.18 – Formação da tetrafurfurilhidrazina.	112
Figura 5.19 - Espectros de RMN (apt): frações do produto de redução, série 6.	113
Figura 5.20 - Espectros de RMN (¹ H): frações do produto de redução, série 6.	114
Figura 5.21 - Espectros de RMN (¹ H): produtos de oxidação, série 6.....	116
Figura 5.22 – Espectros de RMN (apt): nitrona e cicloadição simultânea, série 6.	117
Figura 5.23 - Espectros de RMN (apt): imina e amina e nitronas, série 7.....	119
Figura 5.24 - Espectros de RMN (¹ H): imina, amina e nitrona, série 7.....	121
Figura 5.25 - Espectros de RMN (apt): imina, amina e nitrona, série 8.....	124
Figura 5.26 - Espectro de RMN (¹ H): nitrona, série 8.....	124
Figura 5.27 - Espectros de RMN (apt): imina, amina e nitrona, série 9.....	125
Figura 5.28 - Espectro de RMN (¹ H): amina, imina e nitrona, série 9.....	126
Figura 5.29 – Equilíbrios químicos de vanilina com anilina.....	129
Figura 5.30 - Ensaio de TLC, série 5, etapa C.....	136
Figura 5.31 – Isoxazolidinas efetivamente preparadas.	138

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1 - Aceitabilidade ambiental: o Fator E.	26
Tabela 3.2 - Doadores de átomos de oxigênio.	32
Tabela 3.3 – Alguns compostos 1,3-dipolares.	60
Tabela 4.1 – Aldeídos de partida.	66
Tabela 4.2 – Aminas primárias de partida.	66
Tabela 4.3 – Iminas propostas, representados apenas os isômeros <i>E</i>	67
Tabela 4.4 – Aminas secundárias propostas.	68
Tabela 4.5 – Nitronas propostas, representados apenas os isômeros <i>Z</i>	69
Tabela 4.6 – Dipolarófilos sugeridos.	70
Tabela 4.7 – Nomes IUPAC das isoxazolidinas propostas.	71
Tabela 5.1 - Rendimentos brutos das reações de redução.	133
Tabela 5.2 - Rendimentos brutos das reações de oxidação.	135

LISTA DE SIGLAS

APT	Teste do próton ligado
BVE	Butil vinil éter
CTH	Hidrogenação por transferência catalítica
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinoana
DMD	Dimetildioxirano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilssulfóxido
ESR	Ressonância de spin eletrônico
FT-IR	Transformada de Fourier - Infravermelho
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
MCPBA	Ácido m-cloroperbenzóico
MTO	Metiltrioxorênio
NVCL	N-Vinilcaprolactama
PMHS	Polimetilhidrosiloxano
PSPO	2-Fenilsulfonil-3-ariloxaziridina
RMN	Ressonância magnética nuclear
TLC	Cromatografia de camada fina
UHP	Aduto uréia-peróxido de hidrogênio
UV	Ultravioleta

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	19
2 OBJETIVOS	21
2.1 Objetivos Gerais.....	21
2.2 Objetivos Específicos.....	21
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	23
3.1 Proteção do Meio Ambiente.....	23
3.1.1 Doze Princípios da Química Verde.....	24
3.1.2 Aceitabilidade Ambiental para um Processo Químico.....	25
3.1.3 Química Fina e Farmacêutica Sustentável:.....	26
3.1.4 Meio Ambiente e Catálise	27
3.1.5 Oxidantes Ambientalmente Aceitáveis	29
3.1.6 Escolha do Oxidante.....	31
3.2 Aminas	32
3.2.1 Preparação de aminas.....	33
3.2.2 Reações de aminas	35
3.3 Iminas.....	36
3.3.1 Aplicações de iminas	36
3.3.2 Preparação de Iminas.....	37
3.3.3 Reações de iminas	40
3.4 Nitronas.....	44
3.4.1 Aplicação de Nitronas	44
3.4.2 Preparação de Nitronas	45
3.4.3 Reações de nitronas	58
3.5 Isoxazolidinas.....	58
3.5.1 Preparação por cicloadição [3+2]	59
3.5.2 Emprego de isoxazolidinas.....	61
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	63
4.1 Materiais.....	63
4.1.1 Equipamentos	63
4.1.2 Reagentes.....	63
4.1.3 Outros Materiais.....	64
4.2 Métodos	65
4.2.1 Preparação da vanilina acetilada.....	73
4.2.2 Etapa A: Iminação.....	74
4.2.3 Etapa B: Redução.....	77

4.2.4 Etapa C: Oxidação	80
4.2.5 Etapa D: Experimentos de cicloadição 1,3 dipolar.....	84
4.2.6 Ressonância Magnética Nuclear.....	88
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	91
5.1 Série 1 – Derivados de Benzaldeído com Benzilamina	91
5.2 Série 2 – Derivados de Furfural com Anilina.....	95
5.3 Série 3 – Derivados do Benzaldeído com Anilina	98
5.4 Série 4 – Derivados de Anisaldeído com Anilina	102
5.5 Série 5 – Derivados de Anisaldeído com Benzilamina	105
5.6 Série 6 – Derivados de Furfural com Furfurilamina.....	110
5.7 Série 7 – Derivados de Acetato de Vanilina com Anilina	118
5.8 Série 8 – Derivados de Vanilina com Anilina.....	123
5.9 Série 9 – Derivados de Vanilina com Furfurilamina.....	125
5.10 Discussão geral	128
5.10.1 Sobre preparação das iminas	128
5.10.2 Sobre a preparação das aminas secundárias.....	131
5.10.3 Sobre a preparação das nitronas	134
5.10.4 Cicloadição para a preparação das isoxazolidinas	136
6 CONCLUSÃO	139
REFERÊNCIAS	143

1 INTRODUÇÃO

As reações de síntese orgânica têm se transformado num alvo de preocupação ambiental. O desenvolvimento do conceito da Green Chemistry (química verde) e seus doze princípios agem como guia para as novas práticas da atividade química, em laboratório ou escala industrial¹. A química verde envolve a utilização de metodologias que racionalizam o uso de substâncias químicas, minimizando a manipulação e geração de produtos nocivos à saúde e/ou ao ambiente.

Ao longo dos anos, os princípios da química verde têm sido inseridos no meio acadêmico, em atividades de ensino e pesquisa². O desenvolvimento de alternativas catalíticas desempenha um papel significativo para esta proposta³. A substituição de solventes orgânicos tóxicos por um não tóxico, ou sua eliminação^{4,5,6,7}, é uma das metas mais perseguidas pela Green Chemistry. Como alternativa, têm se adotado ondas ultras-sonoras^{8,9,10} ou surfatantes¹¹ para dispersar o material orgânico em água, com incremento de rendimento e seletividade, redução do tempo de reação e da quantidade de catalisadores, eliminação de solventes. Com a mente focada nestes conceitos de responsabilidade ambiental, pretende-se combinar ou modificar rotas de síntese clássicas para a preparação de iminas, aminas secundárias, nitronas e isoxazolidinas.

A preparação de derivados de aminas¹², a partir de aminas primárias e aldeídos, ou cetonas, é um método importante em síntese orgânica devido à sua versatilidade como intermediários para síntese de produtos farmacêuticos e agroquímicos¹³. Para esta transformação, foi proposto o método de aminação redutiva por via indireta, na qual o produto de reação de uma amina primária com um aldeído é reduzido em presença de NaBH_4 ativado por B(OH)_3 .

O NaBH_4 é um agente redutor de baixo custo, fácil de manusear, possui baixa toxidez e não é prejudicial ao ambiente. Recentemente, foi descrito como um novo agente redutor de aldiminas e cetiminas a aminas¹⁴, mesmo na presença

de outros grupos funcionais como cetona, carboxila, nitrila, nitro, amida, furila e alquila, sendo quimiosseletivo e ainda atuando em condições livre de solvente.

Nitronas são intermediários de síntese de alto valor agregado. Em particular, são excelentes dipolos 1,3 e têm sido utilizadas para a síntese de vários compostos com atividade biológica (capacidade de provocar estímulos específicos em células vivas), como antibióticos, alcalóides, isoxazolidinas e β -lactamas. São também utilizadas como agentes ligantes, na preparação de fármacos, na preparação de novos polímeros, em complexos de transferência de cargas, como agentes anti-fungos, como antioxidantes para polímeros, reagentes de partida e como agentes antimicrobianos¹⁵. Entre outras aplicações biomédicas, algumas nitronas já são empregadas em tratamentos para doenças relacionadas com a idade^{16,17}.

Embora outros métodos de preparação de nitronas estejam disponíveis, inclusive a oxidação direta de iminas¹⁸, optou-se pela rota de oxidação da amina secundária com $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ em metanol¹⁹, procedimento seguro e eficiente, de modo a ter oportunidade de estudar tanto o processo de redução como o de oxidação.

Considerando que a síntese de intermediários de novas substâncias potencialmente ativas biologicamente está sempre em destaque nas melhores revistas das áreas de química e farmacologia, pela possibilidade de vir a colaborar com o bem-estar da humanidade, imbuídos pelo desejo de contribuir com o estado da arte com a preparação de novas isoxazolidinas, avaliou-se ainda a eficácia de algumas das nitronas preparadas em reações de cicloadição com alcenos, visando à formação de heterociclos com reconhecida atividade biológica, as isoxazolidinas, que já apresentaram aplicações terapêuticas por si mesmas (drogas anti-HIV²⁰), ou como intermediárias para a síntese de outros princípios ativos (por exemplo, no tratamento da tromboembolia²¹).

Com o intuito de contribuir com a propagação dos conceitos da “Green Chemistry”, faz parte do escopo deste trabalho: estudar a síntese de iminas e aminas secundárias sem o emprego de solventes, ou minimizando o uso deste; estudar as reações de obtenção de nitronas, buscando alternativa, notadamente a sonicação, para reduzir o tempo de reação e evitar reações laterais; empregar sempre que possível a temperatura ambiente.

2 OBJETIVOS

2.1 *Objetivos Gerais*

O objetivo principal, neste projeto, é o estudo de reações de oxidação e redução de compostos orgânicos nitrogenados, visando à preparação de nitronas, com a eliminação ou redução de solventes orgânicos nas etapas intermediárias de síntese, sempre que possível trabalhando na temperatura ambiente.

Compõe ainda o escopo deste trabalho a avaliação das nitronas produzidas em reações de cicloadição 1,3 dipolar, para a preparação de compostos heterocíclicos com potencial aplicação como intermediários para a indústria farmacêutica.

2.2 *Objetivos Específicos*

- ✓ Preparar iminas, a partir da reação de uma amina primária com aldeídos ou cetonas;
- ✓ Buscar um processo ecologicamente correto para a redução das iminas a aminas secundárias, com mínimo envolvimento de compostos nocivos;
- ✓ Preparar nitronas pela oxidação das aminas secundárias empregando oxidante e catalisador atóxico;
- ✓ Avaliar o efeito de ondas ultrassônicas durante a etapa de oxidação.
- ✓ Submeter algumas das nitronas produzidas à cicloadição 1,3 dipolar;
- ✓ No desenvolvimento do trabalho, buscar preferencialmente o emprego dos conceitos da “Green Chemistry”.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 *Proteção do Meio Ambiente*

Os processos químicos consistem na transformação de matérias-primas em produtos por meio de reações químicas. A química de processo refere-se ao desenvolvimento de rotas sintéticas no sentido de atingir o objetivo último da manufatura em escala comercial²². A identidade profissional da química de processo foi estabelecida nos anos 50, influenciada pelo advento dos produtos farmacêuticos considerados modernos (pós-Segunda Guerra Mundial), os quais requerem vários passos sintéticos e complexa regulamentação. Um papel desempenhado pelos químicos desta área é a obtenção de conhecimento que permita a produção comercial, e isto inclui a definição, estudo e otimização dos parâmetros de cada uma das etapas, desenvolvimento e validação de métodos analíticos, caracterização de impurezas e estabelecimento das estratégias de controle de qualidade. A síntese ideal, definida como aquela em que se obtém o produto pretendido a partir de materiais de partida facilmente acessíveis, numa operação simples, segura, ambientalmente aceitável e efetiva, e que seja rápida, com rendimento quantitativo, é então o objetivo último de todos os químicos. Assim, constituem critérios para a seleção de processos: segurança, qualidade, durabilidade, impacto ambiental e custo, todos inter-relacionados. O impacto ambiental da indústria química-farmacêutica a nível mundial é largamente reconhecido, incluindo a nível legislativo²³. Uma nova orientação, a qual se tornou conhecida como *Química Verde*, ou *Química Sustentável*, implica na mudança do paradigma dos conceitos da eficiência dos processos, que tem se focado exclusivamente no rendimento químico, passando a levar em conta também o valor econômico da eliminação de resíduos, os desperdícios na fonte, e a redução ou eliminação do uso de substâncias tóxicas e/ou perigosas. A Química Sustentável é transversal a todas as áreas da investigação em química e

engenharia química e pode ser definida, em termos gerais, como a *utilização de forma eficiente de matérias-primas (de preferência renováveis), a eliminação de resíduos e o evitar do uso de substâncias tóxicas e/ou perigosas na manufatura de produtos químicos*²⁴, em outras palavras, trata-se de um conceito harmônico de eficiência e responsabilidade ambiental²⁵.

3.1.1 Doze Princípios da Química Verde

O conceito de sustentabilidade dentro da Química Verde é norteado pelos doze princípios seguintes:

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

químicos devem ser realizados à temperatura e pressão ambiente;

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

3.1.2 Aceitabilidade Ambiental para um Processo Químico

A potencial aceitabilidade ambiental de processos químicos pode ser quantificada usando duas razões conhecidas: o *Fator E* (definido como a relação entre as massas do resíduo/desperdício e do produto desejado, Tabela 3.1²⁴) e a

Utilização Atômica (calculada dividindo-se o peso molecular do produto desejado pela soma dos pesos moleculares de todas as substâncias produzidas na equação estequiométrica)²⁴.

Tabela 3.1 - Aceitabilidade ambiental: o Fator E.

Tipo de indústria	Produção (ton/ano)	Factor E
Refinarias de petróleo	10^6 - 10^8	0,1
Química pesada	10^4 - 10^6	1-5
Química fina	10^2 - 10^4	5-50
Indústria farmacêutica	10 - 10^3	25-100

3.1.3 Química Fina e Farmacêutica Sustentável:

A Química Verde deve ser entendida como a procura de processos sintéticos benignos e eficientes que reduzam o impacto ambiental dentro do contexto de manutenção do nosso atual padrão de vida, o qual inclui, obviamente, a utilização de fármacos. A maioria dos doze princípios da Química Verde ou Sustentável é diretamente aplicável à química de produtos farmacêuticos. Contudo, por exemplo, o “desenvolvimento no sentido da degradação” pode ser um princípio pouco apropriado para um “ingrediente” farmacêutico ativo, que tem uma estrutura química precisa, atividade biológica adequada, e que tem de demonstrar a devida estabilidade e um tempo de vida aceitável. A utilização de matérias-primas renováveis é igualmente desejável, sendo, porém, de difícil aplicação a uma química em permanente mudança como é o caso dos medicamentos²⁵.

O fator E é frequentemente utilizado para realçar a *ineficiência relativa*, em termos ambientais, da manufatura farmacêutica em oposição à do petróleo (quanto maior o fator, menos eficiente o processo, Tabela 3.1). Todavia, na indústria química pesada e petroquímica, as moléculas envolvidas são mais simples, sendo possível trabalhar em condições drásticas e em sistemas

contínuos. No caso dos produtos de química fina e farmacêutica, as moléculas envolvidas são habitualmente complexas e multifuncionais. Assim, considerações como sua baixa estabilidade (que demanda condições brandas de trabalho), geralmente elevado ponto de ebulição, a quírmio-, a regio- e a estereosseletividade demandada pelos processos associados, o elevado custo das matérias-primas, bem como a dificuldade de se trabalhar em contínuo, assumem elevada importância. Portanto, essa complexidade estrutural e as significativamente inferiores quantidades absolutas (em relação à indústria química pesada e petroquímica) não permitem uma tão fácil adaptação em termos de engenharia, sendo ainda pouco utilizadas as tecnologias catalíticas. Ou seja, deve-se atingir um balanço entre a maior eficiência, segurança e robustez, dentro dessas referidas limitações, e ainda assim atender às considerações ambientais. Apesar da existência dos doze princípios da Química Verde ou Sustentável, não há, ainda, uma definição concreta e largamente aceita de síntese limpa. Mesmo assim, existe já um consenso internacional de que os seus objetivos devem ser alcançados através da aplicação, sobretudo em simultâneo, de:

- a) melhor uso da catálise, como pilar da Química Verde^{26,27};
- b) substituição de solventes tóxicos por outros não-tóxicos e recuperáveis, como os líquidos iônicos, os fluidos supercríticos, a água, ou, idealmente, não usar qualquer solvente;
- c) redução do número de etapas de síntese;
- d) eliminação da necessidade de armazenar ou de transportar reagentes ou intermediários tóxicos;
- e) novos fontes de energia para as reações, como ultra-sons, fotoquímica e microondas.

3.1.4 Meio Ambiente e Catálise

A maioria das sínteses industriais e quase todas as reações biológicas requerem catalisadores, sendo hoje a catálise considerada a tecnologia mais importante na proteção ambiental.²⁸

A catálise é um processo cíclico, em que o catalisador age combinando-se com os reagentes para gerar compostos intermediários, os quais se convertem em produtos por um mecanismo menos energético do que ocorreria na ausência do catalisador. Por fim, ocorre normalmente a regeneração do catalisador, ficando este apto para reiniciar o ciclo catalítico²⁸. Além de acelerarem reações, os catalisadores têm igualmente a capacidade de influenciar a seletividade das reações químicas. Isto significa que podem ser obtidos diferentes produtos a partir de um mesmo material de partida usando diferentes sistemas catalíticos. As reações com interesse industrial têm que ser rápidas e limpas, o que se consegue frequentemente à custa de um catalisador. Assim, o uso de catalisadores pode ser considerado como uma das variáveis (além da temperatura, pressão, composição e tempo de contato) que permite controlar a velocidade e direção de uma reação química.

Um grande número de transformações catalíticas utiliza como catalisadores estruturas com metais de transição. O potencial destes compostos reside no fato de tais espécies possuírem camadas eletrônicas vazias na esfera de coordenação, o que implica, por um lado, em uma significativa variabilidade de estados de oxidação, e, por outro, confere-lhes uma grande versatilidade para a formação de ligações com as moléculas de reagentes. Esta característica possibilita a formação de complexos de coordenação de vários tipos com o centro metálico, o que permite, muitas vezes, a mudança controlada da atividade e seletividade²⁹.

A utilização de processos catalíticos tem a principal vantagem de tornar viáveis reações termodinamicamente favoráveis, mas nas quais o equilíbrio químico não se estabelece em tempo economicamente aceitável. Além disso, mediante o emprego de catalisadores podem realizar-se reações em condições menos energéticas (pressões e temperaturas inferiores), o que supõe um ganho de energia considerável. Quando se trabalha a pressões e temperaturas inferiores, reduzem-se as reações secundárias e por isso formam-se menos co-produtos, havendo assim maior seletividade.

3.1.5 Oxidantes Ambientalmente Aceitáveis

Os processos oxidativos são mediados por uma larga variedade de agentes oxidantes, os quais podem ser organizados em diferentes grupos:

- a) Oxidantes baseados em metais de transição: entre estes, os baseados em cromo (por exemplo, *reagente de Jones*, clorocromato de piridina) e em manganês (por exemplo, KMnO_4 , MnO_2). Outros menos comuns são, por exemplo, os baseados em rutênio (RuO_4 , RuO_2), ósmio (OsO_4) e prata (Ag_2O , AgO). A desvantagem destes oxidantes clássicos reside na formação de quantidades estequiométricas de resíduos metálicos, normalmente tóxicos, de difícil regeneração.
- b) Oxidantes derivados do oxigênio, como o O_2 , H_2O_2 , hidroperóxido de *t*-butila (*t*-BuOOH) e peroxiácidos. Os mais aceitáveis em termos de Química Verde são o O_2 , H_2O_2 e *t*-BuOOH, embora sejam ainda muito utilizados os peroxiácidos, os quais têm o problema de gerarem resíduos ácidos.
- c) Oxidantes derivados de halogênios, como os derivados do bromo (Br_2 , *N*-bromossuccinimida, NaBrO_2 , NaBrO_3), derivados do cloro (Cl_2 , NaOCl, NaClO_2 , *N*-clorossuccinimida) e derivados do iodo (NaIO_4 , *N*-iodossuccinimida, iodosilbenzeno). A grande desvantagem dos oxidantes deste tipo é a possível formação de derivados halogenados, conhecidos pela sua toxicidade e dificuldade de eliminação do meio ambiente.
- d) Outros mais variados, como o N_2O , Oxone® ($\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$), dimetilsulfóxido activado, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquina (DDQ), etc. A maioria destes oxidantes tem vários problemas associados, como o fato de levarem à formação de resíduos, serem instáveis e caros.

Por esta razão, apenas alguns, nomeadamente o O_2 , H_2O_2 , hidroperóxidos de alquila, N_2O e o NaOCl, se enquadram no contexto da Química Sustentável. Entretanto, estes oxidantes, por si só, geralmente não originam conversões e seletividades elevadas, sendo necessário associá-los a catalisadores adequados,

frequentemente metálicos. O oxigênio molecular, O_2 é considerado o oxidante ideal pelas suas vantagens ecológicas e econômicas. A oxidação seletiva de substratos orgânicos em presença de O_2 é, então, um objetivo sintético e industrial muito importante^{30,31}. A oxidação catalítica com O_2 está tradicionalmente associada à indústria petroquímica e é a tecnologia mais importante para a funcionalização de hidrocarbonetos, porém, muitas vezes é pouco prática, por exigir condições drásticas (elevada temperatura e pressão). Além disso, estes processos não são, geralmente, muito seletivos e, por isso, são apenas aplicáveis a substratos relativamente simples.

Dentro do contexto de processos oxidativos ambientalmente aceitáveis, o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) tem assumido especial relevância, pois tem elevado conteúdo de oxigênio ativo (47%), origina água como co-produto e é relativamente econômico³². As desvantagens deste oxidante relacionam-se com a sua fraca estabilidade em relação à decomposição radicalar, ou concomitante em O_2 e H_2O . Esta decomposição leva geralmente à necessidade de utilizar grandes excessos deste oxidante para promover a total conversão dos substratos. Para ultrapassar as dificuldades associadas ao uso de soluções líquidas deste oxidante, estão disponíveis várias formas “sólidas” de H_2O_2 , como o complexo ureia- H_2O_2 (UHP), perborato de sódio e percarbonato de sódio.

Os hidroperóxidos de alquila^{33,34} dos quais o hidroperóxido de *t*-butila (*t*-BuOOH) é o mais utilizado, têm a vantagem de serem livremente solúveis em meio orgânico e, assim, poderem ser usados em meios estritamente não-aquosos. Em alguns aspectos, o *t*-BuOOH pode ser mais útil que o H_2O_2 , pois a sua eficiência como oxidante não é perdida em decomposição. Outra vantagem do *t*-BuOOH é a sua seletividade, pois é fracamente reativo na ausência de catalisadores, sendo também menos sensível à contaminação por metais. O problema deste oxidante é a sua percentagem de oxigênio ativo, que é inferior à de oxidantes como O_2 e H_2O_2 , e origina como co-produto o álcool correspondente (embora este possa ser facilmente recuperado, por destilação, tornando possível a regeneração do hidroperóxido).

O hipoclorito de sódio ($NaOCl$)³⁵ é relativamente benigno em termos ambientais, sendo muito utilizado se tratar de um eficiente monodoador de oxigênio, versátil e muito econômico. É empregado na forma de soluções aquosas pouco concentradas, o que reduz os riscos associados com problemas de

instabilidade. O clorito de sódio (NaClO_2), que é mais econômico que o NaOCl e é sólido, tem sido pesquisado para utilização em sistemas oxidativos análogos³⁶. Por fim, atualmente têm surgido diversos processos em que se utiliza como oxidante alternativo o bastante promissor N_2O ³⁷. Este oxidante é ambientalmente benigno (tendo como co-produto apenas N_2), econômico, e tem-se revelado bastante seletivo. Contudo, são ainda necessárias pressões e temperaturas relativamente elevadas para ser usado de forma efetiva.

3.1.6 Escolha do Oxidante

Enquanto na manufatura de química pesada a escolha do oxidante é largamente restrita ao oxigênio molecular, a economia associada aos produtos da química fina e farmacêutica permite uma seleção mais vasta de oxidantes. Além do preço e da simplicidade de manuseio, os outros fatores importantes que condicionam a escolha do oxidante (Tabela 3.2) são a natureza do co-produto, que é um fator óbvio no contexto ambiental, e a percentagem de oxigênio disponível, a qual influencia diretamente a produtividade. A percentagem de oxigênio ativo, definida como a relação entre o peso de oxigênio que pode ser transferido para um determinado substrato e o peso molecular do oxidante, além de condicionar o preço por quilo, também determina a quantidade de efluentes gerados, que são tanto menores quanto maior a quantidade de oxigênio ativo, sendo, por isto, um modo simples de expressar a *utilização atômica* do oxidante em questão.

O oxigênio molecular e o peróxido de hidrogênio são então, com base nestes critérios, os oxidantes comercialmente mais atrativos visto terem elevada percentagem de oxigênio ativo e terem como único co-produto a água. Deve ser notado, contudo, que o co-produto dos oxidantes orgânicos, *t*-BuOOH, ácido peroxiacético e os óxidos de aminas, podem ser reciclados através da reação da sua forma reduzida com H_2O_2 num processo global que origina água como co-produto, mas que requer uma etapa extra. Com os doadores inorgânicos de oxigênio, as considerações ambientais são relativas, sendo também mais

difficilmente reciclados que os doadores orgânicos de oxigênio. No entanto, é evidente que o NaCl (co-produto do NaClO_2 e NaOCl) e o hidrogenossulfato de potássio (do KHSO_5) são preferíveis em comparação com sais de cromo, de manganês ou de chumbo. Além disso, aos fatores ambientais e econômicos soma-se a influência da seletividade na escolha do oxidante. Neste contexto, cada oxidante tem as suas próprias condicionantes, como as reações laterais competitivas e sua própria decomposição catalítica. Assim, a seleção do oxidante requer o conhecimento e ponderação dos fatores enumerados, bem como dos mecanismos possíveis para as oxidações por ele mediadas.

Tabela 3.2 - Doadores de átomos de oxigênio.

Doador	Oxigênio ativo (%)	Produto (observações)
O_2	100	Nenhum ou H_2O_2
H_2O_2	47	H_2O
N_2O	36	N_2
O_3	33,3	O_2 (potencialmente interessante do ponto de vista ambiental; corrosivo e difícil de armazenar)
NaOCl	21,6	NaCl (relativamente muito barato)
$\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$	21,1	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ (pode ser reciclado com H_2O_2)
NaClO_2	19,9	NaCl (relativamente muito barato)
$t\text{-BuOOH}$	17,8	$t\text{-BuOH}$ (potencialmente importante em oxigenação catalítica; pode ser reciclado por reação com H_2O_2)
<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina	13,7	<i>N</i> -metilmorfolina (pode ser reciclado com H_2O_2)
KHSO_5	10,5	KHSO_4
$m\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}_3\text{H}$	10,2	$m\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$
Iodosilbenzeno (PhIO)	7,3	PhI (oxidações catalisadas por metais são bastante seletivas, mas o custo é elevado)

3.2 Aminas

Aminas são compostos orgânicos ou grupo funcionais contendo um átomo básico de nitrogênio com um par de elétrons livres. Aminas podem ser consideradas como derivados de amônia em que um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos por uma cadeia alquil ou aril, cujos átomos de carbono imediatamente ligados ao átomo de nitrogênio não estão ligados

simultaneamente a outro heteroátomo. São classificadas de primárias a terciárias de acordo com o grau de substituição.

3.2.1 Preparação de aminas

Aminas são produzidas comercialmente principalmente por alquilação de amônia com alcoóis. Muitas patentes foram inspiradas no documento da Mobil Oil Corporation reivindicando a produção de aminas primárias e secundárias pela reação de amônia com alcoóis³⁸. Aminas secundárias são também preparadas por transaminação de duas aminas primárias³⁹. O tratamento de haloalcanos com amônia ou aminas gera as aminas alquil-substituídas correspondentes. Essa reação, no entanto, é raramente empregada, devido à dificuldade de controlar o grau de alquilação⁴⁰.

A preparação de aminas é uma tecnologia madura, com inúmeras técnicas disponíveis. Neste trabalho, prepararam-se aminas secundárias a partir de aldeídos e aminas primárias, por aminação redutiva, que será explorada com detalhes mais adiante. Por enquanto, são mencionadas técnicas alternativas de preparação de aminas para ilustrar a vasta gama de possibilidades no campo da preparação de moléculas com potencial atividade biológica. Assim, entre outras formas, produzem-se aminas por reação de:

- (i) hidrocarbonetos terciários com NCl_3 na presença de AlCl_3 ⁴¹;
- (ii) formamidas com dois equivalentes de reagente de Grignard (reação de Bouveault)⁴²;
- (iii) aziridinas com organometálicos^{43,44};
- (iv) base forte (por exemplo, NaOR ou NaNH_2) com sal quaternário de amônio contendo um retirador de elétrons sobre um dos C adjacentes ao N (rearranjo de Stevens)⁴⁵;
- (v) nitrilas com H_2 na presença de catalisador de Ni (em escala de laboratório, LiAlH_4 é mais empregado)⁴⁶;

- (vi) amidas⁴⁷ e azidas⁴⁸ com LiAlH_4 ;
- (vii) enaminas em condições de hidrogenação^{49,50};
- (viii) N-óxidos e azóxi compostos com trifenilfosfina⁵¹;
- (ix) azóxi, azo e hidrazo compostos em presença de Zn ou $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ⁵²;
- (x) nitroaromáticos com H_2 , Sn ou Fe⁵³;
- (xi) nitroaromáticos com Zn, seguido de tratamento com CS_2 em acetonitrila⁵⁴, ou com In em solução EtOH/ H_2O de NH_4Cl ⁵⁵;
- (xii) nitrocompostos, eletroquimicamente⁵⁶;
- (xiii) iminas e outros compostos contendo $\text{C}=\text{N}$ com LiAlH_4 , NaBH_4 , sódio metálico em presença de EtOH, H_2 e catalisador, e outros agentes redutores^{57,58,59,60};
- (xiv) hidrocarbonetos por oxidação e α -aminação⁶¹;
- (xv) haletos de alquila primários com ftalimida de potássio (síntese de Gabriel)⁶²;
- (xvi) sal quaternário de hexametilenotetraamina, por hidrólise (Reação de Delépine)^{63,64};
- (xvii) azidas com trifenilfosfina (reação de Staudinger)⁶⁵;
- (xviii) azida, por migração de cadeia sobre a ligação C-N (reação de Schmidt)⁶⁶;
- (xix) imina, com um composto carbonílico α,β -insaturado, para a produção de aminas alílicas (reação de Aza-Baylis-Hillman)⁶⁷;
- (xx) amida, em presença de Br_2 e NaOH, com eliminação de CO_2 (Rearranjo de Hofmann)⁶⁸;
- (xxi) amina, com excesso de iodeto de metila (metilação exaustiva), seguido de óxido de prata, água e calor (Eliminação de Hofmann)⁶⁹;
- (xxii) amidas, pelo emprego de catalisador de dodecacarbonil triferro em combinação com polimetilhidrosiloxano⁷⁰;
- (xxiii) amina com haleto de arila na presença de base ou catalisador de paládio, formando uma nova ligação C-N (Reação de Buchwald-Hartwig)⁷¹;
- (xxiv) alceno ou alcino, por adição de uma ligação N-H sobre a ligação π ⁷²;
- (xxv) haloamina, convertida em uma amina cíclica, como a pirrolidina, por meio de calor e ácido (Reação de Hofmann-Löffler)⁷³.

3.2.2 Reações de aminas

As principais reações de aminas envolvidas neste trabalho compreendem a oxidação, a ser tratada detalhadamente na seção de nitronas, e a iminação, reação de aminas primárias com cetonas e aldeídos, que será revisada na seção de iminas. Mesmo assim, ilustram-se aqui outras técnicas de reação de aminas, demonstrando a relevância do domínio da química de funções nitrogenadas, dada sua versatilidade na obtenção de novas estruturas e propriedades. Assim, dentre várias possibilidades, aminas podem originar:

- (i) complexos de coordenação com íons metálicos;
- (ii) novas aminas, por alquilação com haletos de alquila; por adição de alcenos suscetíveis de ataque nucleofílico⁷⁴; por condensação com formaldeído e compostos contendo hidrogênio ativo (reação de Mannich)⁷⁵; por adição de diazo compostos⁷⁶;
- (iii) amidas, com cloretos de acila (reação de Schotten-Baumann)^{77,78} e anidridos carboxílicos; por desidratação térmica de carboxilatos de amônio; por carbonilação⁷⁹;
- (iv) amidas⁸⁰ e uréias simetricamente substituídas^{81,82}, por reação com CO ou CO₂;
- (v) sulfonamidas, com cloretos de sulfonila (reação de Hinsberg)⁸³;
- (vi) iminas e enaminas⁸⁴, por reação com aldeídos e cetonas;
- (vii) enaminas, por adição de alcinos⁸⁵; por tratamento de aminas terciárias com acetato mercúrico⁸⁶;
- (viii) N-haloaminas, por tratamento com hipoclorito ou hipobromito de sódio (ou NaCl com Oxone®)⁸⁷;
- (ix) α-cianoaminas, com NaCN, Me₃SiCN e anidrido fenilselenínico⁸⁸;
- (x) lactamas, por oxidação de aminas cíclicas com NaIO₄ e RuCl₃⁸⁹; com KMnO₄ e cloreto de benziltriethylamônio⁹⁰.
- (xi) nitroso compostos, por meio do *ácido de Caro* (H₂SO₅) ou com H₂O₂ em AcOH⁹¹;
- (xii) hidroxilaminas, com dimetildioxirano⁹²;
- (xiii) N-óxidos, com suporte Mg-Al e H₂O₂⁹³;
- (xiv) nitronas, com H₂O₂ aquoso e um complexo polimérico de fosfotungstato⁹⁴;

(xv) aldeídos, cetonas e ácidos carboxílicos, pela ação de bromo aquoso⁹⁵, permanganato em meio neutro⁹⁶, ou vários outros métodos^{97,98,99,100,101},

3.3 Iminas

Iminas são compostos químicos ou grupos funcionais contendo dupla ligação entre C e N, sendo o átomo de N ligado a um átomo de H ou a um grupo hidrocarbíl (átomo de C não ligado a heteroátomo). A fórmula geral da função imina pode ser definida como $R_1R_2C=NR_3$, R_1 sendo obrigatoriamente alquil ou aril, e R_2 e R_3 independentemente alquil, aril ou H. Quando $R_2 = H$, a imina pode ser chamada de aldimina, por analogia com aldeídos; se $R_2 =$ alquil ou aril, a imina denomina-se cetimina, por analogia com a função cetona.

A maioria das iminas com hidrogênio ligado ao nitrogênio ($R_3 = H$) polimeriza espontaneamente. Em contraste, iminas cujo átomo de nitrogênio se liga somente a átomos de carbono são estáveis o suficiente para serem isoladas.

Iminas não podem ser isoladas nas formas *syn* e *anti*. Esse fato deve ser atribuído à possibilidade de livre rotação em torno do eixo da ligação C-N, o que se justifica pela diferença de eletronegatividade presente na ligação (sendo maior no átomo de N), o que causa uma diminuição no caráter de ligação dupla na ligação imino, através de polarização.¹⁰²

3.3.1 Aplicações de iminas

Algumas iminas são conhecidas por serem cristais líquidos¹⁰³. Estas são geralmente N-benzilidenoanilinas substituídas, capazes de se arranjar em paralelo, formando grupos mais ou menos orientados espacialmente. O grupamento C=N estabelece uma ponte para a transmissão dos efeitos eletrônicos entre os anéis aromáticos, favorecendo a planaridade do sistema.

Fototropia ou termotropia são observadas em algumas iminas, especialmente N-salicilidenoanilinas^{104,105}. Além disso, as bases de Schiff têm apresentado significativa atividade biológica, dentre elas antimicrobiana¹⁰⁶ e antifúngica, especialmente contra o fungo filamentoso *Epidermophyton floacosum*¹⁰⁷, citotóxica e antitumoral^{108,109}.

3.3.2 Preparação de Iminas

O método mais conhecido de preparação de iminas é por reação de aminas primárias com aldeídos e cetonas. Essa reação foi descoberta por Schiff em 1864,¹¹⁰ sendo as iminas comumente referidas com bases de Schiff (Figura 3.1).

Figura 3.1 - Preparação de bases de Schiff.

Outros processos menos comuns podem ser citados a título de ilustração. Assim, entre outros meios, iminas podem ser geradas por:

- (i) hidrólise do sal produzido pela reação de reagentes de Grignard com nitrilas¹¹¹;
- (ii) desidrogenação de aminas secundárias¹¹², por exemplo com iodosilbenzeno (PhIO)¹¹³, DMSO com cloreto de oxalila¹¹⁴, *t*-BuOOH e catalisador de Re¹¹⁵;
- (iii) pirólise de azidas de alquila¹¹⁶;
- (iv) rearranjo de triarilmetanoaminas na presença de Pb(AcO)₄¹¹⁷;
- (v) rearranjo de hidroxilamina fortemente impedida por tratamento com PCl₅ (rearranjo de Stieglitz)¹¹⁸;
- (vi) reação de nitrocompostos com aldeídos, na presença de Rh₆(CO)₁₆¹¹⁹ ou NH₄VO₃¹²⁰, e elevadas pressões de CO;

(vii) reação de nitroarenos e benzaldeídos em presença de Fe metálico e solução EtOH-H₂O de HCl¹²¹;

3.3.2.1 Preparação de iminas a partir aminas primárias

Talvez o método mais comum de preparação de iminas seja a reação de aldeídos e cetonas com aminas¹²². A reação pode ser catalisada por ácido e realizada sob refluxo, com um agente azeotrópico se necessário. O hemiaminal¹²³ N-substituído perde água para gerar a base de Schiff estável (Figura 3.2).

Figura 3.2 - Desidratação do intermediário hemiaminal N-substituído.

Jencks defende que a carbonila e a amina reagem formando a carbinolamina, a qual é então desidratada em uma etapa catalisada por ácido¹²⁴. Mais recentemente, estudos de toxicologia e atividade antitumoral envolvendo iminas foram apresentados também discutindo os mecanismos de formação e hidrólise de iminas^{125,126}.

Aldeídos alifáticos não substituídos em α , em geral, geram produtos poliméricos pela reação com aminas, devido à facilidade com que as iminas formadas sofrem condensação aldol (Figura 3.3).

Figura 3.3 - Condensação aldol de iminas.

No entanto, Campbell e colaboradores obtiveram bons rendimentos nessa reação em meio a hidróxido de potássio a 0°C¹²⁷. Seguindo a mesma linha, a

Rohm & Haas Company reivindicou a patente de um processo para produzir aldíminas utilizando um recurso de impedimento estérico¹²⁸. Já os aldeídos alifáticos substituídos em α prontamente formam iminas com aminas primárias.

Aldeídos alifáticos aromáticos aqueles cuja carbonila se ligue a carbonos quaternários reagem rapidamente e quase quantitativamente com aminas primárias para dar as iminas correspondentes, mesmo à temperatura ambiente. Aldeídos aromáticos são tão reativos que iminas são formadas mesmo sem remoção de água durante a reação¹¹⁰. Sprung revisou a química de aldeídos com aminas, cobrindo a formação de iminas, assim como outras reações¹²⁹.

Cetonas reagem com aminas primárias mais lentamente que aldeídos, necessitando de maiores temperaturas e intervalos de tempo para atingir conversões razoáveis. Catálise ácida é sempre recomendada e a remoção de água, neste caso, é estritamente necessária para se obter rendimentos relativamente altos. Agentes dessecantes podem ser empregados, tais como: TiCl_4 ¹³⁰ e peneira molecular¹³¹. Métodos para melhorar a reatividade de cetonas foram trabalhados por Eisch e Sanchez¹³².

Tempos de reação podem variar de minutos a horas. Com tecnologia de ultra-som, obtêm-se conversões maiores em tempos mais curtos, como no trabalho de Love e Ren, que preparam iminas impedidas estericamente¹³³.

Reações específicas de aminas com aldeídos ou cetonas podem levar a compostos diferentes de iminas. Danks obteve pirróis N-substituídos pela reação de aminas primárias com 1,4-dicetonas, sob radiação de microondas¹³⁴. Katritzky, Ostercamp e Yousaf já haviam identificado a utilidade dessa reação em fechamento de anel¹³⁵. A síntese de quinolina de Friedländer, conforme exemplificada por Cheng e Yan¹³⁶ e, mais recentemente, por Arcadi e colaboradores¹³⁷ e Yadav e colaboradores¹³⁸, mostra como derivados de orto-alquenilanilina produzem quinolina (Figura 3.4).

Figura 3.4 - Iminação para a produção de quinolina.

Trabalhos relacionados com a “Green Chemistry”, usando condições de reação mais brandas, reagentes menos tóxicos e eliminação do uso de solventes, têm sido cada vez mais publicados. Vasquez e colaboradores aplicaram irradiação infravermelha com sucesso na preparação de iminas com até 97% de rendimento¹³⁹. Irradiação de microondas leva também à formação de iminas com elevados rendimentos, na ausência de solventes, usando NaHSO₄ como catalisador e diferentes suportes: Varma, Dahiya e Kumar estudaram o suporte de argila⁸⁴. Gopalakrishnan e colaboradores suportaram o catalisador em sílica-gel¹⁴⁰. Mais tarde, CaO foi testado como suporte¹⁴¹. Recentemente, Oleinik e colaboradores obtiveram êxito mesmo na ausência de catalisador¹⁴². Andrade e colaboradores prepararam iminas em líquidos iônicos¹⁴³. Quando não realizada em total ausência de solventes, a iminação pode ainda ser feita em meio aquoso¹⁴⁴.

3.3.3 Reações de iminas

Em oposição ao elevado número de trabalhos publicados abordando a reatividade dos sistemas carbonílicos, existem relativamente poucos estudos considerando os sistemas imínicos análogos. Mesmo havendo, tanto nas iminas quanto nos compostos carbonílicos, um caráter de insaturação heteropolar, as diferenças eletrônicas entre o nitrogênio e o oxigênio marcam diferenças significativas nos níveis de reatividade.

As iminas são espécies reativas susceptíveis à adição de reagentes nucleofílicos¹⁴⁵. Das reações envolvendo iminas, talvez a mais trivial seja a hidrólise, podendo ser ácida ou alcalina, com geração de uma amina primária e um aldeído ou cetona¹⁴⁶. Outra reação de sobejo interesse é a redução, para a preparação de aminas secundárias, que será objeto de aprofundamento na seção seguinte. Por ora, ilustram-se outras reações envolvendo iminas para gerar estruturas e propriedades as mais diversas. Assim, entre outras espécies, a partir de iminas é possível produzir:

- (i) aminas, por adição de reagentes de Grignard¹⁴⁷;

- (ii) aminas homoalílicas, por contato com complexos alílicos de Zn¹⁴⁸;
- (iii) aminas alquiladas, com haletos de alquila com BEt₃ em MeOH aquoso¹⁴⁹; com haletos benzílicos, fotoquimicamente¹⁵⁰;
- (iv) aziridinas, por adição de diazoalcanos¹⁵¹ na presença de catalisador metálico, como Yb(OTf)₃¹⁵²; por tratamento com Me₃SiH e butil-lítio¹⁵³;
- (v) iminas alquiladas na posição α, por tratamento com organo-lítio seguido de haleto de alquila¹⁵⁴;
- (vi) β-lactamas¹⁵⁵ e β-tiolactamas¹⁵⁶, por adição com cetenos ou tiocetenos;
- (vii) β-lactamas, quando tratadas com zinco e um α-bromo éster¹⁵⁷; com complexos de crômio carbeno¹⁵⁸; por reação com ésteres conjugados em presença de um catalisador de Ir¹⁵⁹;
- (viii) amidas, com CO e triarilboranos na presença de carbonil cobalto¹⁶⁰; com MCPBA na presença de BF₃-OEt₂¹⁶¹;
- (ix) compostos heterocíclicos insaturados pela reação de Diels-Alder^{162, 163, 164, 165};
- (x) derivados de piridina, com N-clorossuccinimida, seguida de excesso de metóxido de sódio¹⁶⁶.

Em processos redutivos, além dos métodos mais usuais, já citados na seção de preparação de aminas, uma mistura de Sm/I₂¹⁶⁷ ou In/NH₄Cl¹⁶⁸ é empregada para a redução de iminas; em HMPA (hexametilfosforamida), Bu₂SnClH (dibutilcloroestano)¹⁶⁹ e SmBr₂¹⁷⁰ apresentam quimiosseletividade. Estereosseletividade foi obtida na presença de Cl₃SiH¹⁷¹. Redução de iminas com enantiosseletividade pode ser realizada por hidrogenação catalítica com catalisadores quirais de Ir^{172, 173, 174}, Pd¹⁷⁵, Ti¹⁷⁶ e Ru^{177, 178}. Detalhes do processo de redução de iminas, com foco no emprego de borohidreto, será discutido logo em seguida.

3.3.3.1 Redução de iminas com borohidreto de sódio

Para a transformação de aldeídos e cetonas em aminas secundárias, dois métodos são possíveis: a aminação redutiva, que se procede de forma direta,

pela reação de aldeído ou cetona com uma amina primária, na presença do agente redutor; ou a reação indireta, em etapas, na qual a imina, ou sal de imínio, pode ser isolado como intermediário.

Nessas conversões, são utilizados como agentes redutores principalmente o hidrogênio gasoso (em hidrogenação catalítica) e hidretos metálicos, tais como: NaBH_3CN ¹⁷⁹, LiBH_3CN ¹⁸⁰, $(n\text{-Bu})_4\text{NBH}_3\text{CN}$ ¹⁸¹, $\text{NaBH}_3\text{CN-ZnCl}_2$ ¹⁸², $\text{NaBH}_3\text{CN-Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ ¹⁸³, $\text{NaBH}_3\text{CN-Mg}(\text{ClO}_4)_2$ ¹⁸⁴, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ¹⁸⁵, $\text{MCl}_2/\text{NaBH}_4$ ($\text{M} = \text{Co}, \text{Ni}$)¹⁸⁶, boreto de níquel¹⁸⁷, $\text{NaBH}_4\text{-ZrCl}_4$ ¹⁸⁸ ou $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4\text{-NaBH}_4$ ¹⁸⁹, $\text{NaBH}_4\text{-H}_2\text{SO}_4$ ¹⁹⁰, NaBH_4 com argila e microondas¹⁹¹, NaBH_4 com resina de troca iônica¹⁹², $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ ¹⁹³, $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2\text{-ZnCl}_2$ ¹⁹⁴, $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2\text{-SiO}_2$ ¹⁹⁵, aduto piridina-borano^{196,197}, aduto picolina-borano¹⁹⁸, diborano com MeOH ¹⁹⁹, decaborano com MeOH ²⁰⁰, Zn-AcOH ²⁰¹, polimetilhidrosiloxano (PMHS)- $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ ²⁰², $\text{PMHS-BuSn}(\text{OCOR})_3$ ²⁰³, $\text{Et}_3\text{SiH-CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ²⁰⁴, $\text{PhMe}_2\text{SiH-(C}_6\text{F}_6)_3$ ²⁰⁵, $\text{Cl}_3\text{SiH-DMF}$ ²⁰⁶, $\text{PhSiH}_3\text{-Bu}_2\text{SnCl}_2$ ²⁰⁷, $n\text{Bu}_3\text{SnH-DMF}$ ou HMPA ²⁰⁸, $n\text{Bu}_3\text{SnH-SiO}_2$ ²⁰⁹, e $n\text{Bu}_2\text{SnH}$ ou $n\text{Bu}_2\text{-SnClH}$ ²¹⁰.

Contudo, a maioria destes reagentes apresenta alguma desvantagem. Por exemplos: hidrogenação catalítica é incompatível com compostos que contenham dupla ou tripla ligação ou outros grupos funcionais redutíveis, como nitro, ciano e furila²¹¹; os cianoborohidretos e hidretos de estanho são altamente tóxicos, devido à geração de produtos secundários como HCN , NaCN , ou compostos organo-estanho; outros hidretos semelhantes como boreto de níquel, ZnBH_4 ²¹² e $\text{PHMS-Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ ²¹³, não são apropriados para reduções quimiosseletivas de iminas, na presença de outros grupos funcionais, como cetona, éster, amida e nitro.

Alguns reagentes menos nocivos e mais baratos têm sido empregados em sistemas de redução de iminas juntamente com catalisadores mais nobres. Sistemas como $\text{NH}_3/\text{Ra-Ni}$ ²¹⁴, $\text{NH}_4\text{Cl/PtO}_2$ ²¹⁵, isopropanol/isopropóxido de alumínio/ Ra-Ni ²¹⁶, acetato de amônio/ Ra-Ni ²¹⁷ foram estudados, mas apresentam limitações baseadas na quimiosseletividade, baixos rendimentos e considerações econômicas. Apenas uma recente patente americana reivindica altos rendimentos em aminação redutiva com sistema $\text{NH}_3/\text{bórax/Ra-Ni}$ ²¹⁸, contudo a competitividade econômica desse processo é duvidosa quando aminas mais comuns são pretendidas. A redução eletrolítica de iminas em solução ácida também já foi reportada, mas com baixos rendimentos²¹⁹.

Por outro lado, o NaBH_4 é um agente redutor barato, fácil de manusear e ambientalmente amigável. Para efeito de comparação, há muito tempo o NaBH_4

tem provado ser um reagente útil para a redução seletiva de sistemas carbonílicos como aldeídos e cetonas²²⁰. Ésteres já foram reduzidos com $\text{Mg}(\text{BH}_4)_2$ e $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ ²²¹. Em presença de CeCl_3 e solução de MeOH , enonas foram reduzidas seletivamente a alcoóis alílicos pelo emprego de NaBH_4 ²²². Depois disso, percebeu-se que a simples presença de solvente prótico²²³ e elevada concentração de cátion Na^+ ²²⁴ contribuem para a seletividade da redução de cetonas²²⁵.

Em estudo recente, Cho e Kang mostraram que a redução de aldiminas e cetiminas a suas aminas correspondentes, na presença de outros grupos funcionais redutíveis, como cetona, ácido carboxílico, éster, nitrila, amida, nitro, furila e alquenila, usando NaBH_4 ativado por H_3BO_3 , apresenta significativa quimiosseletividade²²⁶. O uso desse agente redutor não somente é interessante do ponto de vista ecológico, como também prova ser um método simples, limpo e rápido para a redução de derivados de iminas. Diversas combinações de aldeídos e cetonas com aminas são passíveis de aminação redutiva com NaBH_4 , na presença de ativadores ácidos (como o H_3BO_3 , ácido p-toluenosulfônico ou ácido benzóico) e na ausência de solventes.

Embora seja possível produzir aminas secundárias diretamente por aminação redutiva, partindo-se de aldeído e amina primária (mesmo que com perdas decorrentes da redução do aldeído a álcool antes da formação da imina intermediária), neste trabalho empregou-se o método indireto, no qual a imina é preparada e isolada em uma primeira etapa, para somente depois ser submetida à redução. Com isso, obtém-se maior certeza da composição do meio de reação e reduzem-se as perdas, de modo a atender os princípios da Química Verde.

3.3.3.2 Redução de iminas com sais de ácido fórmico

A hidrogenação por transferência catalítica (CTH), usando um doador de hidrogênio estável, em conjunto com um catalisador metálico, tem emergido como uma ferramenta viável para a transformação redutiva de grupos funcionais em síntese orgânica^{227,228,229,230}.

Vários sistemas CTH já foram relatados para a redução de iminas. No entanto, esses sistemas requerem longos tempos de reação sob refluxo e catalisadores caros como Ra-Ni^{231} e $\text{Pd}(\text{OAc})_2^{232,233}$. Recentemente, Zn tem sido usado com sucesso como uma alternativa barata e segura em redução de nitrocompostos, azocompostos²³⁴, azidas e até para a síntese de biarilas²³⁵. Abiraj e colaboradores propuseram a rápida e seletiva hidrogenação de iminas às correspondentes aminas secundárias, por transferência catalisada por Zn, usando HCOONH_4 em MeOH, à temperatura ambiente²³⁶. Para vários substratos, rendimentos de 75 a 85% são possíveis em tempos de reação de 20 a 30 min. Um experimento de controle realizado sem pó de Zn é útil para evidenciar a necessidade do catalisador.

3.4 Nitronas

O nome “nitrona”, uma contração de “cetona de nitrogênio”, foi sugerido pela primeira vez em 1916, para enfatizar sua grande semelhança com as cetonas²³⁷.

3.4.1 Aplicação de Nitronas

Nitronas são consideradas excelentes reagentes de captura de spin²³⁸. A técnica de captura de spin, associada à ressonância de spin eletrônico (do inglês *electron spin resonance*, ou ESR), tem emergido como uma das ferramentas mais úteis para investigar a implicação de radicais livres de vida curta em várias desordens clínicas²³⁹. Dos estudos realizados, as nitronas foram consideradas como os agentes de captura de spin mais apropriados para uso em sistemas biológicos²⁴⁰. Além disso, uma característica marcante das nitronas que as destacam entre as funções orgânicas é sua capacidade de formar compostos

biologicamente ativos, dentre os quais, citam-se antibióticos^{241,242}, alcalóides^{243,244,245,246,247,248,249}, amino-açúcares²⁵⁰ e β -lactamas²⁵¹. Nitronas também têm sido investigadas como precursores de alcoxiaminas, gerando produtos úteis no controle da polimerização mediada por nitróxidos (NMP)²⁵².

3.4.2 Preparação de Nitronas

Sendo as nitronas uma forma oxidada de amina secundária, há interesse nos processos de oxidação de aminas, especialmente pela comparação que pode ser feita entre as rotas químicas desenvolvidas em laboratório com as vias metabólicas apresentadas pelos organismos. Simulações de funções enzimáticas em oxidação de aminas, como a transformação de aminas secundárias a iminas, têm sido exploradas¹¹⁵. Por inspiração dessas simulações com catalisadores de complexos metálicos, desenvolveu-se a técnica de oxidação com H_2O_2 catalisada por $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ²⁵³ (Figura 3.5), e todos os refinamentos que surgiram depois^{254,255,256}.

Figura 3.5 - Oxidação de aminas secundárias.

Os métodos mais tradicionais de preparação de nitronas são a condensação de compostos carbonílicos com hidroxilaminas N-monossustituídas²⁵⁷ (Figura 3.6) e a oxidação de hidroxilaminas N,N-dissustituídas (Figura 3.7), com catalisador metálico²⁵⁸ ou eletroquimicamente²⁵⁹. A preparação e o isolamento de hidroxilaminas são, no entanto, procedimentos desafiadores, tornando esses métodos de difícil aplicação.

Figura 3.6 - Reação de compostos carbonílicos com hidroxilaminas

Figura 3.7 - Oxidação de hidroxilaminas N,N-dissubstituídas.

Outros métodos empregam a alquilação de oximas em presença de haletos de alquila²⁶⁰ (Figura 3.8) ou, como desenvolvido um pouco mais recentemente, a adição de alcenos ativados por substituintes eletronegativos²⁶¹ (Figura 3.9).

Figura 3.8 – Alquilação de oximas por haletos de alquila.

Figura 3.9 – Adição de alcenos a oximas.

Contudo, a N-alquilação de oximas não é muito eficiente, havendo geração de éteres oxímicos como subprodutos²⁶². Assim, a descoberta de outros métodos de preparação de nitronas foi necessária para superar as desvantagens das técnicas convencionais. A oxidação direta de amins secundárias com H₂O₂ foi então desenvolvida como método capaz de produzir nitronas com maior eficiência a partir de reagentes mais amplamente disponíveis e de manuseio fácil e seguro.

Processos de oxidação de compostos nitrogenados podem levar a outras funções orgânicas. Amins terciárias dão N-óxidos pela reação com peróxidos e catalisador metálico²⁶³. As amins primárias, dependendo de sua estrutura, sofrem oxidação originando oximas²⁶⁴, nitrocompostos²⁶⁵, e azoxicompostos²⁶⁶. Amins secundárias reagindo com H₂O₂ podem gerar hidroxilaminas N,N-dissubstituídas em baixos rendimentos²⁶⁷; quando fortemente impedidas, tais amins geram radicais nitroxilas correspondentes²⁶⁸. Hidroxilaminas secundárias

tratadas com NaOCl aquoso a 5% geram nitronas²⁶⁹. Embora com desempenho inferior, H_2O_2 também oxida aminas secundárias com catalisador SeO_2 ²⁷⁰.

3.4.2.1 Oxidação de aminas secundárias com H_2O_2 e $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

O avanço na obtenção de nitronas por oxidação de aminas secundárias ocorreu mesmo pelo uso de catalisador metálico em oxidação com H_2O_2 . Em 1990, Murahashi e colaboradores apresentaram resultados para experimentos de oxidação envolvendo vários complexos catalíticos²⁷¹, como isopropóxido de titânio, $\text{VO}(\text{acetoacetonato})_2$, $\text{Mo}(\text{CO})_6$, $\text{MoO}_2(\text{acetoacetonato})_2$, SeO_2 , WO_3 , complexos de molibdênio com H_2WO_4 , e $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Dentre os agentes oxidantes, o H_2O_2 a 30% destaca-se pelos melhores rendimentos em comparação com os demais (*t*-BuOOH a 70%, hidroperóxido de cumila, MCPBA, e NiO_2). Dentre os solventes estudados, DMF, DMSO, acetona, acetonitrila, dioxano, água e MeOH, o último apresenta destacado desempenho. Elevados rendimentos são possíveis a partir do sistema preferencial, constituído de H_2O_2 a 30% numa razão de 2 a 3 equivalentes molares, em presença de 1 a 5% molar de $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, à temperatura ambiente, usando MeOH como solvente. Por exemplo, a benzil-*t*-butilamina é oxidada nestas condições à nitrona correspondente (N-óxido de N-bezilideno-*t*-butilamina) com rendimento de 95%.

A formação de intermediários contendo função hidroxilamina é detectada em procedimentos oxidativos a baixa temperatura. Sendo a etapa de oxidação das hidroxilaminas mais rápida que a oxidação das aminas secundárias correspondentes, a conversão das últimas a nitronas se processa mais provavelmente via hidroxilaminas N,N-dissubstituídas.

Estudos polarográficos revelam que na presença de H_2O_2 há formação de dois tipos de peroxitungstatos, complexo catalítico propriamente envolvido na oxidação, Na_2WO_5 e Na_2WO_8 ²⁷². O mecanismo de oxidação das aminas secundárias (Figura 3.10) pode ser descrito como no esquema (ilustrado para a espécie catalisadora menos oxidada), via ataque nucleofílico da amina sobre o peroxitungstato.

Figura 3.10 - Oxidação de aminas secundárias com peroxitungstato.

Conclusões adicionais desses estudos mostram que estruturas cíclicas de baixo peso molecular, devido a sua alta solubilidade em água, são oxidadas com rendimentos satisfatórios quando apenas água é usada como solvente.

Como exemplo do processo oxidativo catalisado por $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, tem-se a oxidação de pirrolina a nitrona, numa mistura $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$ e catalisador de transferência de fase $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$ ²⁷³. Alilaminas são também passíveis de oxidação seletiva²⁷⁴, bem como aminobutenos, para a síntese de princípio ativo para aplicação farmacêutica²⁷⁵.

A oxidação pode ser confirmada por espectrometria na região do infravermelho, apresentando as bandas características do grupo N-O na região de $1148\text{-}1141\text{ cm}^{-1}$. Em espectrometria de RMN ^1H , observa-se o próton aldimínico ($\text{HC}=\text{N}$) das C-aril nitronas como um singlete na região de $7,94\text{-}7,39\text{ ppm}$.

A respeito do procedimento de purificação indicado por Murahashi e colaboradores²⁷¹, envolvendo evaporação de metanol, antes mesmo da remoção ou tratamento do H_2O_2 residual (procedimento considerado inseguro), Nguyen e colaboradores encontraram um método de precipitação da nitrona por simples adição de gelo, tornando possível separar o produto do meio reacional por filtração, com rendimentos de cerca de 80% e sem manipulações perigosas ou extração com solvente²⁷⁶.

Outros grupos de pesquisa vêm estudando a rota de preparação de nitronas por oxidação assistida por $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Katritzky e colaboradores alcançaram rendimentos da ordem de 60%, trabalhando de 0 a 25°C, por 12 h²⁷⁷. Outros pesquisadores obtiveram rendimentos na casa dos 70% com apenas 3h de reação, chegando a prever aplicações biomédicas para os produtos formados²⁷⁸. Varlamov e colaboradores atingiram 80% em procedimento a 25°C por 12 h²⁷⁹. Marcantoni, Petrini e Polimanti ainda fizeram um estudo comparativo com catalisadores a base de óxidos de W, Mo e Se, usado o complexo uréia- H_2O_2 como agente oxidante; seus resultados revelaram rendimento de 92% de nitrona pelo uso de $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ²⁸⁰. Outro sistema catalítico a base de complexo de óxido de tungstênio foi apresentado por Ballistreri e colaboradores, em sistema $\text{H}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$ e condições de transferência de fase, com adicionais considerações mecanísticas²⁸¹.

Além de estudos acadêmicos, a preparação de nitronas tem despertado cada vez mais interesse comercial. Murahashi e Mitsui patentearam seu procedimento de preparação de nitronas, bem como seu uso em cicloadição 1,3 dipolar²⁸². Processo semelhante foi reivindicado por Ciba-Geigy Corporation, que conseguiu rendimento de 91% com apenas uma hora de refluxo²⁸³. A empresa Sumitomo Chemical reivindicou o registro de patente para uma rota de síntese de nitronas em meio aquoso assistida por óxidos de tungstênio (ou de Mo) preparados in situ pela reação com H_2O_2 ²⁸⁴. Em documento posterior, em 2003, a mesma empresa alega ter conseguido rendimento de 96% com 3,5 h de reação²⁸⁵.

3.4.2.2 Oxidação de iminas com perácidos orgânicos

Recentemente, foi descoberto que $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ também pode ser utilizado na oxidação de N-alkil iminas com H_2O_2 , de maneira seletiva, mas gerando oxaziridinas²⁸⁶. Riebel e colaboradores já haviam oxidado iminas via ozonólise, porém com baixos rendimentos de oxaziridinas, 15 a 25% apenas²⁸⁷. A obtenção de oxaziridinas, porém, a partir de iminas, tem sido mais

extensivamente realizada pela oxidação com perácidos orgânicos, como será descrito.

Oxaziridinas, inicialmente denominadas isonitronas, foram independentemente preparadas por Emmons²⁸⁸, Horner e Jürgens²⁸⁹, e Krimm²⁹⁰. Rendimentos de 50 a 90% são relatados pela adição de solução do perácido, em solvente anidro, sobre a imina. Ácido peracético, obtido pela adição de anidrido acético sobre H_2O_2 a 90%, em banho de gelo, foi o agente oxidante preferencial nos primeiros experimentos. Ácido m-cloro-perbenzóico (MCPBA) foi utilizado posteriormente por Pews, em diclorometano, com precipitação do ácido m-clorobenzóico residual, evitando a hidrólise ácida no próprio meio reacional²⁹¹.

Estes compostos heterocíclicos possuem energia tensional comparável aos ciclopropanos; mesmo assim, são obtidos facilmente, em alguns casos com estabilidade apreciável²⁹². Dois mecanismos foram propostos para explicar essa reação. Emmons propôs o ataque nucleofílico dos elétrons da ligação dupla no átomo de oxigênio eletrofílico do perácido²⁸⁸ (Figura 3.11).

Figura 3.11 - Mecanismo de Emmons para a formação de oxaziridinas.

Um modelo inspirado no mecanismo do rearranjo de Baeyer-Villiger para a oxidação de cetonas foi proposto por Schmitz e colaboradores²⁹³. Ocorreria inicialmente a adição do perácido à ligação $\text{C}=\text{N}$ (Figura 3.12). O adulto formado se decomporia pelo ataque nucleofílico intramolecular, resultando na formação da oxaziridina.

Figura 3.12 - Mecanismo de Schmitz e colaboradores para oxaziridinas.

Após estudo abrangente, Ogata e Sawaki indicaram esse mecanismo como o mais provável¹⁸. Para chegar a essa conclusão, foi considerado: a

suscetibilidade das iminas ao ataque nucleofílico; a formação de fenóis como subprodutos da oxidação por perácidos de N-benziliminas, como resultado de rearranjo do tipo *Baeyer-Villiger*²⁹⁴; a formação de oxaziridinas a partir da oxidação de iminas alifáticas com peróxido de hidrogênio e subsequente decomposição térmica do intermediário.

Já que perácidos são eletrófilos eficientes tanto quanto núcleofilos, e iminas são bases relativamente fortes, é curioso que a reação principal dos perácidos com iminas não seja um ataque nucleofílico da imina no perácido. Mesmo assim, foi encontrado que essa reação nucleofílica de C=N efetivamente ocorre para produzir nitronas, que competem com a formação de oxaziranos. Assim, na formação competitiva de nitronas, o mecanismo de ataque nucleofílico do par de elétrons livres do nitrogênio ao perácido também foi cogitado¹⁸ (Figura 3.13).

Figura 3.13 - Reação competitiva para a formação de nitrona.

Iminas podem gerar vários produtos por oxidação e o controle da seletividade é desafiador²⁹⁵. As condições de reação podem ser manipuladas para privilegiar a formação de nitrona ou de oxaziridina. No trabalho de Ogata e Sawaki, por exemplo, nitronas foram obtidas com virtualmente 100% de rendimento pelo uso de ácido perbenzóico em solução de benzeno, a 25°C¹⁸. Estudos por RMN da isomerização térmica de oxaziridinas a nitronas propõem caminhos para a oxidação de iminas com perácidos²⁹⁶. Um tetrafluoroborato de oxaziridínio age como reagente de transferência de oxigênio na oxidação de compostos nitrogenados; em particular, Hanquet e Lusinchi produziram nitronas por aplicação dessa técnica sobre aminas secundárias e iminas²⁹⁷.

Gorrod e Gooderham oxidaram anilinas secundárias a nitronas por tratamento com MCPBA em acetona durante 1 h, com rendimentos de 55 a 70%²⁹⁸. Em uma publicação mais recente, nitronas (juntamente com nitróxidos)

foram produzidas por oxidação simultânea com MCPBA e NaIO_4 , em sistema $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$, com rendimento de 66% em 1 h de reação²⁹⁹.

Sistemas oxidantes menos usuais, porém análogos aos perácidos orgânicos, como perácidos sulfônicos, são também capazes de oxidar funções nitrogenadas quimiosseletivamente³⁰⁰. Outras possibilidades compreendem uréia- H_2O_2 ³⁰¹ e oxigênio molecular^{302,303}.

3.4.2.3 Oxidação de aminas e iminas catalisada por CH_3ReO_3

Um novo método para a oxidação catalítica quimiosseletiva de iminas diretamente a nitronas tem sido proposto, baseado no adulto uréia- H_2O_2 (UHP) e quantidade catalítica (2% molar) de metiltrioxorênio (MTO, CH_3ReO_3) em metanol, à temperatura ambiente³⁰⁴.

Até pouco tempo, apenas o processo empregando excesso de permanganato sob condições de transferência de fase foi geral o bastante para produzir rendimentos razoáveis³⁰⁵. Mesmo assim, dificuldades de oxidar iminas cíclicas³⁰⁶ e problemas quanto à seletividade³⁰⁷ foram reportados. Oxaziridinas são os produtos de oxidação mais comuns, e em alguns casos elas podem se rearranjar para nitronas sob condições ácidas³⁰⁸. Outros oxidantes deram amidas³⁰⁹ ou compostos rearranjados³¹⁰. De todos os oxidantes empregados até então, apenas os baseados em O_2 e H_2O_2 com catalisadores metálicos apresentaram uma solução ambientalmente benigna.

O H_2O_2 é o agente oxidante usual, responsável pela formação das espécies cataliticamente ativas peroxorênio (Figura 3.14). Vários outros grupos funcionais já foram oxidados por MTO/ H_2O_2 ^{311,312,313,314,315,316,317,318} e é notável que a N-oxidação de compostos nitrogenados ocorre muito facilmente.

Figura 3.14 - Formação da espécie catalítica a partir do MTO.

Soldaini, Cardona e Goti propuseram a oxidação de diversas iminas a suas nitronas correspondentes pela reação com quantidade estequiométrica de uréia- H_2O_2 (UHP) e 2% molar de MTO³⁰⁴. UHP é um complexo sólido usado como prática e segura fonte de H_2O_2 . Esse complexo substitui de forma conveniente o H_2O_2 aquoso quando o sistema reacional é sensível à hidrólise, além de ser usado em proporção estequiométrica, ao passo que a oxidação com $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ requereu excesso molar de 50%. MTO é muito mais seletivo que outros sistemas catalíticos relacionados, inclusive $\text{Na}_2\text{WO}_4/\text{UHP}$ em metanol, que resulta em apenas 35% de conversão em 21 h. Já o sistema $\text{Na}_2\text{WO}_4/\text{UHP}$ em acetonitrila produz oxaziridina quase que exclusivamente. O mecanismo de reação passando pelo intermediário contendo oxaziridina foi descartado, já que uma oxaziridina isolada não é afetada por tratamento com MTO/UHP em metanol, em um experimento de controle. A aplicação desse sistema em oxidação de aminas secundárias resulta na formação de regioisômeros em igual proporção, enquanto que a oxidação de iminas foi considerada regioseletiva, chegando a 97% de rendimento em 0,5 h de reação.

Apesar das limitações relatadas para emprego dessa técnica em oxidação de aminas secundárias, Long e Baldwin conseguiram rendimentos de 70-80% em nitronas, as quais foram posteriormente utilizadas em cicloadição 1,3-dipolar com estireno³¹⁹. Os produtos cicloadicionados podem ser em seguida hidrogenolizados para a preparação de aminoácidos exóticos. Em um sistema mais simples, Murray e Iyanar relatam altos rendimentos também na oxidação de aminas a nitronas, usando solução de H_2O_2 a 50%, em vez do complexo UHP³²⁰.

Outro grupo de pesquisa explorou a possibilidade do uso de oxigênio molecular, em vez de H_2O_2 , como agente oxidante. Baseados no único trabalho encontrado reportando o uso de MTO/O_2 em oxidação de fosfinas terciárias a óxidos de fosfina³²¹, Sharma, Jain e Sain propuseram o emprego do mesmo sistema na oxidação de compostos orgânicos nitrogenados³²². Além de nitronas, os pesquisadores propõem a síntese de N-óxidos, nitro-, azo- e azoxicompostos.

Como exemplo avançado dessa técnica, Cardona e colaboradores propõem a síntese de nitronas em um procedimento em única etapa, realizando a condensação de aldeído e amina, simultaneamente com a oxidação da imina formada com uréia- H_2O_2 , na presença de MTO³²³.

3.4.2.4 Oxidação de aminas com dimetildioxirano (DMD)

Dimetildioxirano tem sido considerado um bom agente oxidante capaz de oxidar vários compostos orgânicos³²⁴. Com o objetivo de preparar nitronas para a captura e identificação de radicais livres, particularmente com aplicações biomédicas, Murray e Singh mostraram como C-arilnitronas podem ser obtidas em uma única etapa de reação pela oxidação com DMD (Figura 3.15)³²⁵.

Figura 3.15 - Oxidação de aminas secundárias com DMD.

Uso de excesso de agente oxidante leva a reações laterais, e deve ser evitado. As soluções de DMD em acetona podem ser facilmente preparadas³²⁶. Como exemplo de aplicação da técnica, Zajac, Walters e Darcy obtiveram 81% de rendimento em nitrona pela oxidação de uma pirrolidina substituída com DMD em acetona, a 0°C, por 20 minutos³²⁷. Por oxidação de aminas polihidroxiladas com DMD (preparado in situ com monopersulfato de potássio), nitronas foram obtidas com 79% de rendimento as quais foram empregadas na preparação de intermediários biologicamente ativos por cicloadição 1,3-dipolar com compostos dipolarófilos³²⁸.

3.4.2.5 Oxidação de aminas com monopersulfato de potássio (Oxone®)

A oxidação de aminas secundárias a nitronas sem o uso de catalisadores metálicos tem sido proposta também pela aplicação de monopersulfato de

potássio (2KHSO₅.KHSO₄.K₂SO₄, ou Oxone®). Gella e colaboradores reportaram o uso eficiente de Oxone® como agente oxidante único em um sistema bifásico para conversão de amins secundárias a nitronas (Figura 3.16)³²⁹.

Figura 3.16 - Oxidação de amins secundárias com Oxone®.

Condições de transferência de fase foram também empregadas em conjunto com esse sistema oxidante para produzir oxaziridinas³³⁰.

3.4.2.6 Oxidação de amins com derivados de titânio

O emprego de derivados de Ti na oxidação de amins a nitronas foi apresentado como nova tecnologia em catálise heterogênea, com possibilidade de fácil recuperação e reutilização do sistema catalítico. Conversões quantitativas de amins secundárias em nitronas (inclusive em presença de éter vinílico, para a conversão simultânea em isoxazolidinas) foram reportadas utilizando de silicato de titânio-1 (TS-1) com solução 30% de H₂O₂ em MeOH³³¹.

Forcato, Nugent e Licini propuseram superar aspectos inconvenientes da oxidação de amins a nitronas pelo uso de hidroperóxidos de alquila (como o de cumila), em vez do H₂O₂ ou seus complexos³³². Esse trabalho faz referência ao experimento de Murahashi e colaboradores¹⁹, em que apenas traços de nitrona foram observados pela oxidação da dibutilamina com *t*-BuOOH, na presença de 4% de isopropóxido de titânio(IV). Segundo sua interpretação, as espécies ativas do catalisador de Ti podem ter sido destruídas por hidrólise conforme a reação prosseguia. Ao mesmo tempo, os pesquisadores sugerem duas possibilidades para evitar esse problema: (1) adição de peneiras moleculares para retirar a água do sistema à medida que ela é gerada; e (2) substituição de algumas das ligações

do catalisador de titânio por um sistema quelante polidentado. Em particular, trialcanolaminas são sugeridas para essa aplicação. Esses catalisadores formam sistemas robustos, mantendo a integridade da solução e o desempenho catalítico, mesmo em grande excesso de hidróperóxido ou de álcool³³³. Como exemplo de aplicação da técnica, em temperatura otimizada e na presença de peneiras moleculares, a conversão da dibenzilamina em sua nitrona correspondente é superior a 99%, em 2,5 h de reação.

Uma melhoria para esse processo foi proposta por Zonta e colaboradores³³⁴, em que um complexo aminofenolato de Ti foi empregado como quelante para estabilizar a espécie catalítica ativa, cuja concentração pôde ser reduzida para 0,01% em massa, e o oxidante pode ser substituído por H₂O₂ em solução de metanol.

Em paralelo, com a proposta de imobilizar as espécies catalíticas em matriz polimérica, Buonomenna e colaboradores produziram diferentes membranas catalíticas, e identificaram o poli(1,1-difluoreto de vinila) como melhor material para a construção de suporte, o qual permitiu boa reciclagem e preveniu eficazmente a lixiviação do catalisador³³⁵. Com esse sistema, os autores relatam rendimentos de 90% em nitrona mesmo após 5 ciclos de oxidação de aminas secundárias.

3.4.2.7 Outros métodos de oxidação de aminas e iminas

Murahashi e Shiota mostraram que a oxidação de aminas secundárias a nitronas é possível também na presença de SeO₂, com H₂O₂ em acetona³³⁶. Mais tarde, em meio aquoso, para o mesmo sistema oxidante/catalisador, Yu, Ohno e Eguchi obtiveram rendimentos comparáveis³³⁷. O mesmo sistema catalítico foi ainda usado por Ballini, Marcantoni e Petrini para preparar uma nitrona, como intermediária na síntese de ativo biológico contra protozoários e fungos³³⁸.

Mais ou menos na mesma época, mostrou-se que aminas secundárias geram nitronas pela oxidação com 2-fenilsulfonil-3-ariloxaziridinas (PSPO, reagente de Davis, Figura 3.17)³²⁷.

Figura 3.17 - 2-Fenilsulfonil-3-ariloxaziridinas, reagente de Davis.

O reagente de Davis³³⁹ tem sido usado para oxidar aminas. Aminas primárias e terciárias formam essencialmente nitroso compostos e N-óxidos, respectivamente; aminas secundárias geram misturas de hidroxilaminas e nitronas. O precursor da PSPO, N-benzilidenobenzenosulfonamida, é obtido pelo método descrito por Jennings e Lovely³⁴⁰, e é oxidado com peroximonosulfato de potássio (Oxone®) de acordo com o procedimento descrito por Davis e colaboradores³⁴¹. Outro exemplo de aplicação dessa técnica foi apresentado, pela oxidação de uma pirrolidina substituída com ótimo rendimento em nitrona isolada³⁴².

Catalisadores sólidos recicláveis, como Mg-Al-O^tBu hidrotalcita (HT-O^tBu)³⁴³ e hidroxocomplexo de Pt(II)³⁴⁴, foram propostos para a oxidação com H₂O₂ de aminas secundárias e terciárias a nitronas e N-óxidos, respectivamente.

Sob condições de transferência de fase, iminas foram oxidadas a nitronas com KMnO₄³⁰⁵. N-*t*-Butiliminas são convertidas a nitronas com relativa eficiência; no entanto, a oxidação de N-feniliminas apresenta rendimentos geralmente menores que 40%.

Observa-se que existem inúmeras metodologias para preparar nitronas, muitas delas acompanhadas de investigação sobre suas aplicações biomédicas, o que realça, mais uma vez, sua importância como intermediária em sínteses. Mesmo assim, a maioria das tecnologias apresentadas empregou solventes orgânicos nocivos ao ambiente, ou reagentes igualmente danosos. Neste trabalho, propõe-se prepará-las empregando metodologia ecologicamente sustentável, isto é, reagindo à temperatura ambiente, evitando reagentes tóxicos ao meio ambiente, e utilizando mínima quantidade de solventes orgânicos. Daí a opção pelo emprego do sistema H₂O₂/Na₂WO₄·2H₂O, como será demonstrado na seção 4.2.4 (Etapa C: Oxidação).

3.4.3 Reações de nitronas

Além da reação de cicloadição 1,3-dipolar com alcenos, gerando isoxazolidinas, que será abordada com mais detalhes, nitronas realizam uma série de outras reações típicas de dipolos 1,3, e outras análogas a compostos carbonílicos (por sua semelhança estrutural e eletrônica com cetonas). Dentre essas e outras reações, estão incluídas: dimerização, condensação aldol, iminação na presença de aminas primárias (com eliminação de hidroxilamina monossustituída), adição de cianeto de hidrogênio (formando cianoiminas), adição de reagente de Grignard (gerando hidroxilaminas dissustituídas), redução, oxidação, hidrólise, rearranjos (formando oxaziridinas, amidas, regioisômeros, e éteres oxímicos)³⁴⁵.

3.5 Isoxazolidinas

Isoxazolidinas são heterociclos de cinco membros compostos de C, N e O, em que N e O estão diretamente ligados um ao outro (o que as difere das oxazolidinas, nas quais um átomo de C separa os átomos de N e O, Figura 3.18).

Figura 3.18 – Estruturas de uma isoxazolidina e de uma oxazolidina.

Estes compostos são usualmente produzidos pela reação entre nitronas e alcenos dipolarófilos. Da reação de nitronas com dipolarófilos não-simétricos, isto é, alcenos monossustituídos, resultam isoxazolidinas sustituídas na posição 5 do anel, assim como pela adição de alcenos 1,1-dissustituídos; a formação de produtos sustituídos na posição 4 é observada apenas quando da existência de

grupos fortemente retiradores de elétrons na vizinhança da dupla ligação. Os alcenos 1,2-dissubstituídos tendem a formar misturas de regioisômeros, mas com preferência para o posicionamento do grupo mais rico em elétrons na posição 5.³⁴⁶ Particularidades como essas foram demonstradas em reações com alcinos, nitroalcenos ou vinilsulfonas³⁴⁷, tendo sido posteriormente explicadas por Huisgen³⁴⁸.

Embora tenham surgido alternativas de síntese de isoxazolidinas a partir de derivados de *N*-butenil hidroxilaminas e brometos de arila³⁴⁹; por ciclização de *O*-alil oximas³⁵⁰; por reação de nitrometanos com olefinas^{351,352,353}; ou de nitrosobenzeno e estirenos³⁵⁴, essas técnicas ficam limitadas a poucas variações dessas funções químicas, ou ao uso de catalisadores, de modo que se optou por aprofundar o estudo da técnica de cicloadição de nitronas com alcenos, dada sua versatilidade na composição de novas arquiteturas moleculares.

3.5.1 Preparação por cicloadição [3+2]

A cicloadição [3+2] (comumente também chamada de cicloadição 1,3-dipolar) é uma reação de alcenos com compostos 1,3-dipolares para a formação de heterociclos de cinco membros (Figura 3.19). Esses compostos dipolares possuem em sua estrutura uma sequência de três átomos *a-b-c*, em que *c* apresenta um sexteto de elétrons na última camada (o que é razoavelmente instável, tendendo a se estabilizar por ressonância com átomos vizinhos) e *a* apresenta um octeto, sendo um par de elétrons não compartilhados³⁵⁵.

Figura 3.19 – Modelo de reação de adição 1,3-dipolar.

Os compostos 1,3-dipolares podem ser classificados em dois tipos:

1 – Uma forma canônica dipolar apresenta dupla ligação no átomo do sexteto e a outra forma canônica apresenta tripla ligação nesse átomo:

Limitando-se apenas ao segundo período da tabela periódica, *a* pode ser C, N ou O; *b* pode ser C ou N; e *c* pode ser unicamente N. Daí resultam seis diferentes funções para essa classe de compostos 1,3-dipolares (Tabela 3.3).

2 – Uma forma canônica tem uma ligação simples no átomo do sexteto e a outra forma canônica tem uma dupla ligação:

Neste caso, *a* e *c* podem ser C, N ou O; e *b* pode ser N ou O. Da combinação destes elementos resultam 12 funções. Alguns exemplos são listados na Tabela 3.3.

Muitos destes compostos são instáveis, necessitando ser gerados in situ. Nem todos os alcenos procedem à adição 1,3-dipolar igualmente bem, mas a reação é mais bem sucedida para aqueles que, por suas características, são bons dienófilos em reação de Diels-Alder. A reação é estereoespecífica e *syn*, com mecanismo concertado³⁵⁶. Para esse tipo de mecanismo, não é esperada influência do solvente na velocidade de reação³⁵⁷, embora aceleração da reação já tenha sido observada em líquidos iônicos³⁵⁸. Outras técnicas incluem síntese assimétrica³⁵⁹, embora o estudo da isomeria ótica não faça parte do escopo deste trabalho.

Tabela 3.3 – Alguns compostos 1,3-dipolares.

	Função	Formas canônicas
Tipo 1		
	Azida	$\text{R}-\overset{\ominus}{\text{N}}-\overset{\oplus}{\text{N}}=\text{N} \longleftrightarrow \text{R}-\overset{\ominus}{\text{N}}-\overset{\oplus}{\text{N}}\equiv\text{N}$
	Diazoalcano	$\text{R}_2\text{C}-\overset{\ominus}{\text{N}}=\overset{\oplus}{\text{N}} \longleftrightarrow \text{R}_2\text{C}-\overset{\ominus}{\text{N}}\equiv\overset{\oplus}{\text{N}}$
	Óxido nitroso	$\text{O}-\overset{\ominus}{\text{N}}=\overset{\oplus}{\text{N}} \longleftrightarrow \text{O}-\overset{\ominus}{\text{N}}\equiv\overset{\oplus}{\text{N}}$
	Nitrila imina	$\text{R}-\overset{\ominus}{\text{N}}-\overset{\oplus}{\text{N}}=\text{CR}' \longleftrightarrow \text{R}-\overset{\ominus}{\text{N}}-\overset{\oplus}{\text{N}}\equiv\text{CR}'$
	Nitrila ilida	$\text{R}_2\text{C}-\overset{\ominus}{\text{N}}=\overset{\oplus}{\text{CR}}' \longleftrightarrow \text{R}_2\text{C}-\overset{\ominus}{\text{N}}\equiv\overset{\oplus}{\text{CR}}'$
	Óxido de nitrila	$\text{O}-\overset{\ominus}{\text{N}}=\overset{\oplus}{\text{CR}} \longleftrightarrow \text{O}-\overset{\ominus}{\text{N}}\equiv\overset{\oplus}{\text{CR}}$

(continua)

(continuação)

	Função	Formas canônicas
Tipo 2		
	Azometina imina	$\begin{array}{c} \ominus \quad \oplus \\ \text{R}_2\text{C}-\text{N}-\text{NR}' \\ \\ \text{R}'' \end{array} \longleftrightarrow \begin{array}{c} \ominus \quad \oplus \\ \text{R}_2\text{C}-\text{N}=\text{NR}' \\ \\ \text{R}'' \end{array}$
	Compostos azóxi	$\begin{array}{c} \ominus \quad \oplus \\ \text{O}-\text{N}-\text{NR}' \\ \\ \text{R}'' \end{array} \longleftrightarrow \begin{array}{c} \ominus \quad \oplus \\ \text{O}-\text{N}=\text{NR}' \\ \\ \text{R}'' \end{array}$
	Azometina ilida	$\begin{array}{c} \ominus \quad \oplus \\ \text{R}_2\text{C}-\text{N}-\text{CR}'_2 \\ \\ \text{R}'' \end{array} \longleftrightarrow \begin{array}{c} \ominus \quad \oplus \\ \text{R}_2\text{C}-\text{N}=\text{CR}'_2 \\ \\ \text{R}'' \end{array}$
	Nitrona	$\begin{array}{c} \ominus \quad \oplus \\ \text{O}-\text{N}-\text{CR}'_2 \\ \\ \text{R}'' \end{array} \longleftrightarrow \begin{array}{c} \ominus \quad \oplus \\ \text{O}-\text{N}=\text{CR}'_2 \\ \\ \text{R}'' \end{array}$
	Óxido de carbonila	$\begin{array}{c} \ominus \quad \oplus \\ \text{O}-\text{O}-\text{CR}'_2 \end{array} \longleftrightarrow \begin{array}{c} \ominus \quad \oplus \\ \text{O}-\text{O}=\text{CR}'_2 \end{array}$
	Ozônio	$\begin{array}{c} \ominus \quad \oplus \\ \text{O}-\text{O}-\text{O} \end{array} \longleftrightarrow \begin{array}{c} \ominus \quad \oplus \\ \text{O}-\text{O}=\text{O} \end{array}$

Assim, será avaliada a eficácia da utilização das nitronas preparadas na síntese de isoxazolidinas por cicloadição [3+2] (Figura 3.20).

Figura 3.20 – Mecanismo geral de formação das isoxazolidinas.

3.5.2 Emprego de isoxazolidinas

Mesmo que o escopo deste trabalho termine com a avaliação da preparação de isoxazolidinas, foram revisados alguns exemplos de emprego dessa função em síntese orgânica, demonstrando sua versatilidade e utilidade.

Um caso muito especial é o das 5-espirociclopropano isoxazolidinas (Figura 3.21), preparadas a partir de nitronas e metilenopropanos, as quais podem se rearranjar termicamente para originar diferentes arquiteturas moleculares, dependendo das condições do meio³⁶⁰, o que torna as isoxazolidinas versáteis intermediários em química fina.

Figura 3.21 – Rotas de síntese a partir da 5-espirociclopropano isoxazolidina.

Isoxazolidinas podem ainda ser carboniladas para a preparação de carbamatos cíclicos³⁶¹. Oxidação com peroxiácido leva a rearranjo com expansão do anel³⁶²; com $\text{RuO}_2/\text{NaIO}_4$ são convertidas em isoxazolidonas³⁶³.

Além de sua aplicação em síntese, algumas isoxazolidinas têm sido estudadas como potenciais substitutos para alguns princípios ativos de medicamentos. Poderosa ação antiinflamatória já foi encontrada em isoxazolidinas obtidas da cicloadição de um esteróide natural com uma metil nitrona³⁶⁴. Exemplos comerciais (com registro de patentes) de aplicação de isoxazolidinas por sua atividade biológica incluem inseticidas³⁶⁵, fungicidas³⁶⁶, antibióticos³⁶⁷ e ativos para tratamento de diabetes, hiperlipidemia e aterosclerose³⁶⁸.

Indoles³⁶⁹, nucleosídeos³⁷⁰ e carboidratos³⁷¹ são exemplos de moléculas de origem natural que já foram funcionalizadas com isoxazolidinas na busca de incremento em sua atividade biológica. Inspirados por esse histórico de obtenção de atividade biológica por funcionalização de moléculas naturais mediante a formação de heterociclos, propôs-se neste trabalho a avaliação de compostos como o furfural, a vanilina e a quinidina como material de partida para a preparação de nitronas e isoxazolidinas.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 *Materiais*

4.1.1 Equipamentos

- Aparelho de RMN** - Marca: Varian (Modelo: Mercury - 300 MHz)
- Balança analítica** - Marca: Shimadzu (Modelo: AY220)
- Lâmpada de UV** - Marca: Mineralight[®] Lamp (Modelo: UVGL-25)
- Rotaevaporador** – Marca: Fisaton (Modelo: 803)
- Placas de aquecimento** – Marcas: Fisaton (Modelo: 753A); Quimis (Modelo: Q.261.2).
- Banho Maria** – Marca: Fisaton (Modelo: 558)

4.1.2 Reagentes

- Aminas:** anilina, 99% (PM=93,13g - Aldrich); benzilamina, 99% (PM=107,15g - Aldrich); dibenzilamina, 98% (PM=197,28g – Acros); furfurilamina, 97% (PM=133,19g - Rhiedel).
- Aldeídos:** benzaldeído 99% (PM=106,12g – Vetec); 4-anisalaldeído, 98% (PM=136,15g - Acros); furfural, 99% (PM=97,12g – Aldrich); vanilina, 99,5% (PM=152,13g - Vetec).
- Catalisador:** tungstato de sódio dihidratado, 99% (PM=239,85g - Vetec).
- Agente oxidante:** peróxido de hidrogênio, 30 % em água (PM=34,01g - Synth).
- Agente redutor:** borohidreto de sódio 98% (PM=37,83g - Acros).

-Ácidos: ácido bórico, 99,9% (PM=61,83g - Aldrich).

-Solventes PA: clorofórmio deuterado, 99,8% (PM=120,38g - Aldrich); metanol, 99% (PM=32,04g - CAAL); diclorometano, 99% (PM=84,93g - Isofar); acetato de etila, 99% (PM=88,11g – Synth); isohexano, 99% (PM=86,18g - Servatis).

-Outros Reagentes: sulfato de sódio anidro, 99% (PM=142,04g – Vetec); cloreto de sódio, 99% (PM=58,44g - Vetec); bicarbonato de sódio, 99,5% (PM=84,01g - Vetec); n-butil vinil éter, 98% (PM=100,16g – Acros); N-vinil caprolactama 98% (PM=139,19g - Aldrich); iodo ressublimado, 99,7% (PM=253,81g – Vetec); anidrido acético, 97% (PM=102,09g –Vetec); acetato de sódio trihidratado, 99% (PM=136,08g – Vetec).

4.1.3 Outros Materiais

-Cromatografia em camada fina - Cromatofolhas de Al com sílica gel 60 F₂₅₄ – Merck;

-Cromatografia em placa preparativa – Sílica Gel GF₂₅₄ (tipo 60) – Merck;

-Cromatografia em coluna – Sílica Gel 60 – Merck.

4.2 Métodos

Os procedimentos experimentais foram organizados em nove séries de reações, envolvendo iminação, redução e oxidação de substratos relacionados entre si. Um procedimento adicional foi introduzido como forma de avaliar a preparação de isoxazolidinas a partir das nitronas produzidas.

De maneira geral, os procedimentos seguiram os passos indicados no diagrama abaixo (Figura 4.1). Procedimentos particulares foram também empregados como uma tentativa de melhoria do estado da arte, ou para adequar as condições de teste às propriedades dos materiais envolvidos, porém, sem fugir muito dos procedimentos gerais.

Figura 4.1 – Diagrama da sequência de procedimentos gerais.

Quando não expresso o contrário, todos os rendimentos foram calculados pela razão da massa de produto tratado pela massa teórica esperada do produto, servindo, portanto, como estimativa da conversão, dada a consistente pureza dos produtos sintetizados revelada por RMN.

Alguns compostos são indicados conforme seu nome usual, independentemente de isomeria espacial. Para familiarizar o leitor com os nomes usuais (como foi utilizado) e os nomes IUPAC dos compostos orgânicos utilizados

e propostos neste trabalho, estão reunidos nas tabelas: aldeídos (Tabela 4.1), aminas primárias (Tabela 4.2), iminas (Tabela 4.3), aminas secundárias (Tabela 4.4), nitronas (Tabela 4.5) e os dipolarófilos sugeridos (Tabela 4.6). As isoxazolidinas foram chamadas apenas por seu nome IUPAC, desconsiderando-se a isomeria ótica, que não é objeto de estudo neste trabalho (Tabela 4.7).

Tabela 4.1 – Aldeídos de partida.

Série	Nome comum	Nome IUPAC	Fórmula estrutural
1 e 3	Benzaldeído	Benzaldeído
2 e 6	Furfural	2-Furaldeído
4 e 5	4-Anisaldeído	4-Metoxibenzaldeído
7	Acetato de vanilina	Acetato de 4-formil-2-metoxifenila
8 e 9	Vanilina	4-Hidróxi-3-metoxibenzaldeído

Tabela 4.2 – Aminas primárias de partida.

Série	Nome comum	Nome IUPAC	Fórmula estrutural
1 e 5	Benzilamina	Benzilamina
2, 3, 4, 7 e 8	Anilina	Anilina
6 e 9	Furfurilamina	2-Furilmetanamina

Tabela 4.3 – Iminas propostas, representados apenas os isômeros *E*.

Série	Nome comum	Nome IUPAC	Fórmula estrutural
1	N-Benzil-fenilmetanimina	(<i>E</i>)- <i>N</i> -Benzil-fenilmetanimina
2	N-Fenil-2-furilmetanimina	(<i>E</i>)- <i>N</i> -Fenil-2-furilmetanimina
3	N-Fenil-fenilmetanimina	(<i>E</i>)- <i>N</i> -Difenilmetanimina
4	N-Fenil-4-metoxi-fenilmetanimina	(<i>E</i>)- <i>N</i> -Fenil-4-metoxifenilmetanimina
5	N-Benzil-4-metoxi-fenilmetanimina	(<i>E</i>)- <i>N</i> -Benzil-4-metoxifenilmetanimina
6	N-Furfuril-2-furilmetanimina	(<i>E</i>)- <i>N</i> -(2-furilmetil)-2-furilmetanimina
7	N-Fenil-4-acetóxi-3-metoxifenilmetanimina	Acetato de (<i>E</i>)-2-metóxi-4-feniliminometilfenila
8	N-Fenil-4-hidróxi-3-metoxifenilmetanimina	(<i>E</i>)-2-Metóxi-4-feniliminometilfenol
9	N-Furfuril-4-hidróxi-3-metoxifenilmetanoimina	(<i>E</i>)-4-(2-furilmetiliminometil)-2-metoxifenol

Tabela 4.4 – Aminas secundárias propostas.

Série	Nome comum	Nome IUPAC	Fórmula estrutural
1	Dibenzilamina	Dibenzilamina ou <i>N</i> -benzilfenilmetanamina
2	N-Furfurilanilina	2-Anilinometilfurano
3	N-Benzilanilina	<i>N</i> -Benzilanilina
4	N-(4-Metoxibenzil)-anilina	1-Anilinometil-4-metoxibenzeno ou 4-metoxibenzil-(fenil)amina
5	N-(4-Metoxibenzil)-benzilamina	<i>N</i> -(4-Metoxibenzil)-fenilmetanamina ou benzil(4-metoxibenzil)amina
6	Difurfurilamina	<i>N</i> -(2-Furilmetil)-2-furilmetanamina
7	N-(4-Acetóxi-3-metoxibenzil)anilina	Acetato de 4-anilinometil-2-metoxifenila
8	N-(4-Hidróxi-3-metoxibenzil)anilina	4-Anilinometil-2-metoxifenol
9	N-(4-Hidróxi-3-metoxibenzil)-furfurilamina	4-(2-Furilmetilamino-metil)-2-metoxifenol

Tabela 4.5 – Nitronas propostas, representados apenas os isômeros *Z*.

Série	Nome comum	Nome IUPAC	Fórmula estrutural
1	N-Óxido de N-benzilideno-benzilamina	<i>N</i> -Óxido de (<i>Z</i>)- <i>N</i> -benzilideno-benzilamina
2	N-Óxido de N-furfurilidenoanilina	<i>N</i> -Óxido de (<i>Z</i>)- <i>N</i> -(2-furilmetileno)anilina
3	N-Óxido de N-benzilidenoanilina	<i>N</i> -Óxido de (<i>Z</i>)- <i>N</i> -benzilidenoanilina
4	N-Óxido de N-(4-metoxibenzilideno)-anilina	<i>N</i> -Óxido de (<i>Z</i>)- <i>N</i> -(4-metoxibenzilideno)anilina
5	N-Óxido de N-(4-metoxibenzilideno)-benzilamina	<i>N</i> -Óxido de (<i>Z</i>)- <i>N</i> -(4-metoxibenzilideno)-benzilamina
5	N-Óxido de N-benzilideno-4-metoxibenzilamina	<i>N</i> -Óxido de (<i>Z</i>)- <i>N</i> -benzilideno-4-metoxibenzilamina
6	N-Óxido de N-furfurilideno-furfurilamina	<i>N</i> -Óxido de (<i>Z</i>)- <i>N</i> -(2-furilmetileno)-2-furilmetanamina
7	N-Óxido de N-(4-acetóxi-3-metoxibenzilideno)anilina	<i>N</i> -Óxido de (<i>Z</i>)- <i>N</i> -(4-acetóxi-3-metoxibenzilideno)anilina
8	N-Óxido de N-(4-hidróxi-3-metoxibenzilideno)anilina	<i>N</i> -Óxido de (<i>Z</i>)- <i>N</i> -(4-hidróxi-3-metoxibenzilideno)anilina

(continua)

(continuação)

Série	Nome comum	Nome IUPAC	Fórmula estrutural
9	N-Óxido de N-(4-hidróxi-3-metoxibenzilideno)furfurilamina	N-Óxido de (Z)-N-(4-hidróxi-3-metoxibenzilideno)-2-furilmetanamina	
9	N-Óxido de N-furfurilideno-4-hidróxi-3-metoxibenzilamina	N-Óxido de (Z)-N-(2-furilmetileno)-4-hidróxi-3-metoxibenzilamina	

Tabela 4.6 – Dipolarófilos sugeridos.

Série	Nome comum	Nome IUPAC	Fórmula estrutural
1 a 6	n-Butil vinil éter	1-Butoxietileno ou butil vinil éter	
1 e 3	N-Vinilcaprolactama	1-Vinil-2-azepanona	
1 e 3	Quinidina	(9S)-6'-metóxi-cinchonan- 9-ol	

Tabela 4.7 – Nomes IUPAC das isoxazolidinas propostas.

Série	Nome IUPAC	Fórmula estrutural
1	2-Benzil-5-butóxi-3-feniltetrahydroisoxazole ou 2-benzil-3-feniltetrahydro-5-isoxazolil butil éter
1	1-(2-Benzil-3-feniltetrahydro-5-isoxazolil)-2-azepanona
1	(1R)-((2R)-8-(2-Benzil-3-feniltetrahydro-5-isoxazolil)quinuclidin-2-il)(6-metoxiquinolin-4-il)metanol
2	5-Butóxi-3-(2-furil)-2-feniltetrahydroisoxazole ou butil 3-(2-furil)-2-feniltetrahydro-5-isoxazolil éter
3	5-Butóxi-2,3-difeniltetrahydroisoxazole ou butil 2,3-difeniltetrahydro-5-isoxazolil éter
3	1-(2,3-Difeniltetrahydro-5-isoxazolil)-2-azepanona

(continua)

(continuação)

Série	Nome IUPAC	Fórmula estrutural
3	(1R)-((2R)-8-(2,3-Difeniltetrahydro-5-isoxazolil)quinuclidin-2-il)(6-metoxiquinolin-4-il)metanol
4	5-Butóxi-3-(4-metoxifenil)-2-feniltetrahidroisoxazole
5	2-Benzil-5-butóxi-3-(4-metoxifenil)tetrahidroisoxazole
5	5-Butóxi-2-(4-metoxibenzil)-3-feniltetrahidroisoxazole
6	5-Butóxi-3-(2-furil)-2-(2-furilmetil)tetrahidroisoxazole
7	Acetato de 4-(5-butóxi-2-feniltetrahydro-3-isoxazolil)-2-metoxifenila

4.2.1 Preparação da vanilina acetilada

Procedimento de proteção de grupo fenol (série 7)

Em um balão de fundo redondo de 50mL, colocam-se 10mmol de vanilina, 5mmol de acetato de sódio (previamente seco em estufa) e 5mL de anidrido acético, deixando-se a mistura reagir por 60 minutos à temperatura ambiente, sob agitação magnética (Figura 4.2). O prosseguimento da reação foi acompanhado por cromatografia de camada fina (TLC), utilizando como eluente a mistura de isohexano e acetato de etila (10mL:1mL). Foi observado o consumo de vanilina, bem como a formação de produto menos polar. Como reveladores, foram utilizados luz ultravioleta e vapores de iodo ressublimado. O produto de reação é vertido sobre 50mL de mistura de água e gelo sob agitação. A parte orgânica cristalizada é separada da fase contínua aquosa por lavagens com duas porções de 20mL de diclorometano. A solução orgânica é então lavada com 20mL de solução saturada de NaHCO_3 para remoção de resquícios de ácido acético, depois é seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada em algodão e evaporada sob pressão reduzida. O material não-volátil, constituído de um óleo claro (tornando-se progressivamente mais viscoso com o tempo), foi utilizado na etapa seguinte sem purificação prévia.

4.2.2 Etapa A: Iminação

Procedimento geral de preparação de iminas (séries 1 a 7)

Em um balão de fundo redondo de 50mL, colocam-se 20mmol da amina primária e 20mmol do aldeído, e deixa-se a mistura reagir por 45-120 minutos à temperatura ambiente, sob agitação magnética (proposta de síntese, Figura 4.3 a Figura 4.9). Apenas no caso da série 7, devido à elevada viscosidade do meio de reação na ausência de solvente, foram acrescentados 20mL de diclorometano desde o início da reação. O prosseguimento da reação é acompanhado por cromatografia de camada fina (TLC), utilizando como eluente a mistura de isohexano e acetato de etila (10mL:1mL). Em todos os casos foi observado o consumo da amina primária, bem como a formação da imina correspondente. Como reveladores, foram utilizados luz ultravioleta e vapores de iodo ressublimado. O produto de reação é diluído em 20mL de diclorometano, seco com Na_2SO_4 anidro, filtrada em algodão (sendo a vidraria ainda rinsada com mais uma porção de 20mL de diclorometano) e evaporada sob pressão reduzida. O material não-volátil é analisado por RMN, confirmando a formação das iminas com razoável pureza e rendimentos elevados, de modo que todas as iminas foram utilizadas na etapa seguinte sem purificação prévia.

Procedimento particular de preparação de iminas (séries 8 e 9)

Em um béquer de 50mL, dissolvem-se 10mmol da amina primária em 15mL de acetato de etila; verte-se a solução em um balão de fundo redondo contendo 10mmol do aldeído; acrescentam-se 4g de Na_2SO_4 anidro e deixa-se reagir por 60-120 minutos à temperatura ambiente, sob agitação magnética (Figura 4.10 e Figura 4.11). O prosseguimento da reação é acompanhado por cromatografia de camada fina (TLC), utilizando como eluente a mistura de isohexano e acetato de etila (10mL:1mL). Em todos os casos foi observado o consumo da amina primária, bem como a formação da imina correspondente. Como reveladores, foram utilizados luz ultravioleta e vapores de iodo ressublimado. A mistura de reação é filtrada em algodão; o sólido é rinsado pelo menos 5 vezes com novas porções de 10mL de acetato de etila; os filtrados

combinados são então evaporados sob pressão reduzida. O material não-volátil é analisado por RMN, confirmando a formação das iminas com razoável pureza e rendimentos elevados, de modo que todas as iminas foram utilizadas na etapa seguinte sem purificação prévia.

4.2.3 Etapa B: Redução

Procedimento geral de redução iminas (séries 1, 2, 3, 5 e 6)

Em um almofariz equipado com pistilo, maceram-se 15mmol de borohidreto de sódio 98% (NaBH_4) e 15mmol de ácido bórico 99,9% (B(OH)_3) até se obter aspecto homogêneo de pó fino. A essa composição adicionam-se 15mmol da imina previamente preparada e macera-se a mistura resultante por 60-120 minutos (propostas de síntese, Figura 4.12 a Figura 4.20). O prosseguimento da reação é monitorado por TLC, empregando como eluente a mistura de isohexano e acetato de etila (10mL:1mL). Em todos os casos foi observado o consumo da imina, bem como a formação de produto de reação em outra altura da placa. Como reveladores, luz ultravioleta e vapores de iodo ressublimado.

O tratamento da reação é realizado com a suspensão do meio de reação em 20 mL de diclorometano e sua neutralização em 20mL de solução saturada de NaHCO_3 em funil de separação. São realizadas duas extrações com 20mL de diclorometano. As fases orgânicas separadas são combinadas, lavadas com água destilada e secas com Na_2SO_4 anidro. O extrato orgânico é então filtrado em algodão e evaporado sob vácuo. O material não-volátil é analisado por RMN, confirmando na maioria dos casos a formação das aminas secundárias com razoável pureza e rendimentos elevados, de modo que todas as aminas secundárias foram utilizadas na etapa seguinte sem purificação prévia.

Procedimento particular de redução iminas (séries 4, 7, 8 e 9)

Realiza-se o mesmo procedimento anteriormente descrito de mistura do NaBH_4 e B(OH)_3 com a imina previamente sintetizada. Sobre esse sistema, em constante agitação/maceração, adicionam-se gota a gota 2-3mL de metanol para permitir a homogeneização e favorecer o contato entre os reagentes, controlando pela velocidade de adição a formação de calor e a efervescência. No caso excepcional da série 9, emprega-se quantidade de metanol proporcionalmente maior, de 7 a 10mL (detalhes dos procedimentos e justificativas serão discutidos adiante). A mistura reacional assim preparada continua então a ser macerada por mais 30-120 minutos, para se confirmar o fim da conversão pela uniformidade na

coloração do meio e pelo teste de TLC, empregando como eluente a mistura de isohexano e acetato de etila (10mL:1mL). Em todos os casos foi observado o consumo da imina, bem como a formação de produto de reação em outra altura da placa. Como reveladores, luz ultravioleta e vapores de iodo ressublimado.

Aplica-se tratamento idêntico ao procedimento geral.

Figura 4.17 - Síntese da Difurfurilamina.

PM=177,20g; $C_{10}H_{11}NO_2$

Figura 4.18 – Síntese da N-(4-Acetóxi-3-metoxibenzil)anilina.

PM=271,31g; $C_{16}H_{17}NO_3$

Figura 4.19 – Síntese da N-(4-Hidróxi-3-metoxibenzil)anilina.

PM=229,27g; $C_{14}H_{15}NO_2$

Figura 4.20 – Síntese da N-(4-Hidróxi-3-metoxibenzil)furfurilamina.

PM=233,26g; $C_{13}H_{15}NO_3$

4.2.4 Etapa C: Oxidação

Procedimento geral de oxidação de aminas a nitronas

Em um balão de fundo redondo de 50mL, colocam-se 10mL de metanol, 10mmol da amina secundária previamente preparada, e 0,4mmol de tungstato de sódio dihidratado 99% ($\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). Resfria-se a mistura sob atmosfera de N_2 e agitação magnética a 0°C com banho de gelo/sal. Por meio de uma seringa com agulha, adicionam-se lentamente 30mmol de H_2O_2 a 30%. Após completar a adição a 0°C , retira-se o banho, deixa-se a temperatura se equilibrar com o ambiente (t.a.), e mantém-se a agitação por 90-180 minutos (propostas de síntese, Figura 4.21 a Figura 4.29). O desenvolvimento da reação é monitorado por TLC, utilizando como eluente a mistura de isohexano e acetato de etila (10mL:3mL). Como reveladores, luz ultravioleta e vapores de iodo ressublimado. Após o término da reação, o metanol é removido sob pressão reduzida, evitando-se ultrapassar a temperatura de 50°C . Ao resíduo adiciona-se 20mL de solução saturada de NaCl e 20mL de diclorometano. A mistura é separada em funil de separação. A fase orgânica é lavada com mais uma porção de 20mL de solução saturada de NaCl, seca com Na_2SO_4 anidro e evaporada. O material não-volátil é analisado por RMN, buscando-se identificar os deslocamentos característicos das nitronas.

Mesmo que as nitronas não possam ser obtidas com elevada pureza, quando claramente identificadas, elas foram utilizadas nos experimentos de cicloadição sem purificação prévia.

Procedimento particular de oxidação de aminas a nitronas

Com o intuito de investigar alternativa para diminuir o tempo de reação, experimentaram-se em alguns casos a aplicação de ondas ultrassônicas em substituição à agitação magnética. Os testes variaram de 10 a 40 minutos e em nada mais diferiram no procedimento geral (propostas de síntese com sonicação, Figura 4.22, Figura 4.23, Figura 4.25, Figura 4.26 e Figura 4.27). Foi realizado ainda um experimento adicional de oxidação da N-benzilanilina (série 3) com

sonicação, por 10 minutos, mas na ausência de catalisador (resultando em nenhuma modificação química, confirmado por RMN).

Figura 4.25 - Síntese do N-Óxido de N-(4-metoxibenzilideno)benzilamina juntamente com N-Óxido de N-benzilideno-4-metoxibenzilamina.

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$; PM=241,29g

Figura 4.26 - Síntese do N-Óxido de N-furfurilidenofurfurilamina.

PM=241,29g

Figura 4.27 - Síntese: N-Óxido de N-(4-acetóxi-3-metoxibenzilideno)anilina.

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$; PM=285,29g

Figura 4.28 - Síntese: N-Óxido de N-(4-hidróxi-3-metoxibenzilideno)anilina.

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3$; PM=243,26g

4.2.5 Etapa D: Experimentos de cicloadição 1,3 dipolar

Procedimento geral de cicloadição 1,3-dipolar

Em um balão de fundo redondo de 50mL equipado com condensador de refluxo, colocam-se 10mL de tolueno e quantidade do material previamente oxidado equivalente a 5 mmol de nitrona (considerada pura para efeito de cálculo de dosagem, embora não tenha passado por processo de purificação). Adiciona-se o alceno dipolarófilo sugerido na proporção de 2 equivalentes molares para n-butil vinil éter (BVE) e N-vinilcaprolactama (NVCL). Nos experimentos em que se empregou a quinidina como alceno, utilizou-se 1mmol de nitrona e quantidade estequiométrica de quinidina.

A mistura é mantida aquecida a 90°C, sob agitação magnética e atmosfera de N₂ por períodos entre 24h e 6 dias. (propostas de síntese, Figura 4.30 a Figura 4.36). O desenvolvimento da reação é monitorado por TLC, utilizando como eluente a mistura de isohexano e acetato de etila (10mL:3mL), buscando-se observar o consumo da nitrona e eventualmente a formação de compostos menos polares. Como reveladores, luz ultravioleta e vapores de iodo ressublimado. Após o término da reação, os componentes voláteis são removidos sob pressão reduzida a cerca de 80°C. Ao resíduo adiciona-se 20mL de solução saturada de NaCl e 20mL de diclorometano. O extrato orgânico é lavado com mais uma porção solução saturada de NaCl, seco com Na₂SO₄ anidro e evaporado sob pressão reduzida. Alguns dos materiais produzidos dessa forma foram purificados em placas preparativas, empregando-se duas corridas de eluente isohexano:acetato de etila (10mL:2mL). Tanto os produtos brutos de reação como as frações superiores (menos polares) das placas preparativas foram analisadas por RMN buscando-se identificar os deslocamentos típicos do heterociclo.

Procedimento particular de cicloadição 1,3-dipolar

Em um balão de três bocas de 100mL, colocam-se 10mL de metanol, 10mmol da amina secundária previamente preparada, 0,4 mmol de Na₂WO₄.2H₂O, 20mmol do alceno sugerido como dipolarófilo, e aquece-se a mistura, sob agitação, refluxo e atmosfera de N₂. Acrescenta-se então,

lentamente, com uma seringa, 30mmol de H_2O_2 a 30%. A mistura é deixada nessas condições por 3h (proposta de síntese, Figura 4.35). O desenvolvimento da reação é monitorado por TLC, utilizando como eluente a mistura de isohexano e acetato de etila (10mL:3mL), buscando-se observar o consumo da amina secundária e a formação de compostos menos polares, como a isoxazolidina, eventualmente passando pela nitrona intermediária. Como reveladores, luz ultravioleta e vapores de iodo ressublimado. Após o término da reação, é aplicado tratamento idêntico ao do procedimento geral.

Figura 4.31 – Proposta de síntese de isoxazolidina da série 2.

Figura 4.32 - Propostas de síntese de isoxazolidinas da série 3.

Figura 4.33 - Proposta de síntese de isoxazolidina da série 4.

Figura 4.34 - Proposta de síntese de isoxazolidina da série 5.

Figura 4.35 - Propostas de síntese de isoxazolidinas da série 6.

Figura 4.36 - Proposta de síntese de isoxazolidina da série 7.

4.2.6 Ressonância Magnética Nuclear

A ressonância magnética nuclear (ou RMN) é um fenômeno apresentado por núcleos atômicos ao absorver e reemitir energia eletromagnética quando expostos a um campo magnético.

Todos os isótopos estáveis que apresentam um número ímpar de prótons e/ou de nêutrons possuem momento magnético e momento angular, em outras palavras, um spin não nulo. Os núcleos mais estudados, especialmente por sua utilidade em química orgânica, são o ^1H e o ^{13}C .

O princípio da RMN normalmente envolve duas etapas:

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

O comportamento dos núcleos é traduzido através de ferramentas matemáticas (especialmente a transformada de Fourier) em um espectro de deslocamentos químicos sobre uma escala de frequência, em partes por milhão (PPM), da direita para a esquerda.

Dentro da tecnologia da RMN, uma técnica muito peculiar para identificação de compostos orgânicos é o APT (*Attached Proton Test*). Por esse procedimento, os deslocamentos de átomos de carbono quaternários e secundários (simbolizados por Cq e CH₂, apresentando nenhum ou dois átomos de hidrogênio diretamente ligados) são apresentados como singleto de amplitude positiva. Por outro lado, os carbonos primários e terciários (simbolizados por CH e CH₃, com um ou três átomos de hidrogênio diretamente ligados) são apresentados como singleto de amplitude negativa. Isso torna possível a contagem de átomos de carbono na molécula, bem como a determinação de seu grau de saturação, além das influências decorrentes de alterações nas vizinhanças atômicas (transformações químicas numa molécula podem aumentar ou diminuir a frequência de ressonância de um núcleo nas proximidades de um centro reativo).

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

Da etapa A deste trabalho, experimentos de **iminação**, espera-se encontrar deslocamentos característicos de alta frequência e amplitude negativa, típicos de carbono sp^2 , ligado a somente um H e na vizinhança de um grupo com alta densidade eletrônica, no caso, um átomo de N. Após procedimento de **redução**, etapa B, espera-se observar o desaparecimento desse deslocamento da região de alta frequência e o surgimento de um novo deslocamento na região de baixa frequência, agora com amplitude positiva, já que o mesmo átomo de C então se converte em sp^3 , ligado a dois H e ao N vizinho por uma ligação simples. Por ocasião da **oxidação**, etapa C, pretende-se observar o retorno desse deslocamento para a região de alta frequência, já que o mesmo átomo de carbono novamente adquire característica de insaturação, semelhante à imina. Por fim, quando realizados experimentos de **cicloadição** 1,3-dipolar, etapa D, são procurados nos espectros os deslocamentos característicos de algum dos átomos de carbono constituintes do heterociclo, já que, em todos os casos, sua forma de hibridação e seu grau de saturação são alterados durante a reação. Assim, nos espectros apresentados nas seções seguintes encontram-se destacados os deslocamentos característicos dos sítios reativos das espécies químicas envolvidas, de modo que se possa confirmar a eficácia das reações por sua migração entre regiões opostas do espectro.

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

Todos os espectros apresentados neste trabalho foram obtidos do equipamento descrito na seção 4.1.1. A técnica de ^{13}C combinada com apt foi suficiente para caracterização de boa parte dos materiais trabalhados. Quando empregada, utilizou-se a configuração de 75MHz e escala de frequência em ppm.

No entanto, para resolver as questões de isomeria e conversões incompletas que surgiram ao longo dos experimentos, foi imprescindível recorrer à técnica de ^1H , com o aparelho configurado para 300MHz.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Série 1 – Derivados de Benzaldeído com Benzilamina

Do experimento R18, etapa de **iminação** e **redução**, foram obtidos os seguintes dados espectroscópicos (Figura 5.1) de RMN apt (CDCl₃, δ , ppm, 75MHz):

N-Benzilfenilmetanimina: 64,916 (CH₂); 126,897 (CH_{Ar}); 127,885 (2CH_{Ar}); 128,190 (2CH_{Ar}); 128,401 (2CH_{Ar}); 128,507 (2CH_{Ar}); 130,686 (CH_{Ar}); 136,002 (Cq); 139,157 (Cq); **161,941 (CH=N)**.

Dibenzilamina: **52,930 (2CH₂)**; 126,871 (2CH_{Ar}); 128,071 (4CH_{Ar}); 128,295 (4CH_{Ar}); 139,974 (2Cq).

Figura 5.1 – Espectros de RMN (apt): imina, amina e nitrona da série 1.

Do experimento R22, etapa de **oxidação**, foram obtidos os seguintes dados espectroscópicos de RMN apt (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz):

N-Óxido de N-benzilidenobenzilamina: 70,953 (CH_2); 128,328 (4CH_{Ar}); 128,606 (2CH_{Ar}); 128,822 (2CH_{Ar}); 129,105 (CH_{Ar}); 130,149 (CH_{Ar}); 130,447 (Cq); 133,033 (Cq); **134,530 ($\text{CH}=\text{N}$)**.

Os três espectros mencionados foram sobrepostos em sequência, de cima para baixo, a fim de que se possam destacar os deslocamentos referentes aos sítios reativos das moléculas em cada etapa, concluindo-se pela efetividade das reações (Figura 5.1). De fato, observam-se de um espectro para outro a conversão total dos sítios reativos e a obtenção de um produto com excelente pureza, sem a necessidade de técnicas exaustivas de purificação. Para essas três etapas de reação, iminação, redução e oxidação, têm-se um histórico de rendimentos de 87,0%, 92,5% e 94,2%, respectivamente.

Já os espectros obtidos dos produtos dos experimentos R18 e R22, etapa de **cicloadição com BVE**, não apresentaram deslocamentos coerentes com o esperado para o heterociclo isoxazolidina, destacadamente o deslocamento de O-CH-O nas proximidades de 100 ppm (Figura 5.2). Com efeito, os deslocamentos próprios da nitrona original desapareceram, o que faz supor que os materiais de partida se decompuseram termicamente em vez de reagirem entre si.

Do experimento R18, etapa de **cicloadição com quinidina**, obteve-se um espectro contendo deslocamentos compatíveis com uma mistura simples dos reagentes de partida, sem que pudesse ser observada alteração nos sítios reativos de onde se esperava a formação da isoxazolidina. Para efeito de comparação, o espectro do produto de reação (superior) foi sobreposto ao da nitrona original (inferior), com indicação de alguns dos deslocamentos característicos desse material, a saber, seus carbonos quaternários e o carbono secundário (Figura 5.3). Para esclarecer, os deslocamentos dos carbonos vinílicos da quinidina aparecem intactos em suas frequências de 114,527 e 140,451 ppm ($-\text{CH}=\text{C}$ e $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$, respectivamente), ao passo que, numa hipotética isoxazolidina de que fizessem parte, seriam encontrados na região abaixo de 80 ppm, típica de átomos de carbono com hibridação sp^3 eventualmente ligados a heteroátomo.

Figura 5.2 – Espectros de RMN (apt): cicloadição com BVE, série 1.

Figura 5.3 – Espectro de RMN (apt): cicloadição com quinidina, série 1.

Por fim, o espectro obtido do produto do experimento R22, etapa de **cicloadição com NVCL**, tampouco apresentou deslocamentos coerentes com o esperado para isoxazolidina, destacadamente o deslocamento de N-CH-O nas proximidades de 80 ppm. Com efeito, os deslocamentos próprios da nitrona original desapareceram (para facilitar a comparação, o espectro da nitrona original, inferior, foi sobreposto ao do produto de reação, superior - Figura 5.4), o que indica decomposição dos materiais de partida.

Figura 5.4 – Espectro de RMN (apt): cicloadição com NVCL, série 1.

5.2 Série 2 – Derivados de Furfural com Anilina

Do experimento R20, etapa de **iminação** e **redução**, foram obtidos os seguintes dados (Figura 5.5) espectroscópicos de RMN apt (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz):

N-fenil-2-furilmetanimina: 112,055 (CH_{Furil}); 116,257 (CH_{Furil}); 120,887 (2CH_{Ar}); 126,117 (CH_{Ar}); 129,051 (2CH_{Ar}); 145,536 (CH_{Furil}); **147,621 ($\text{CH}=\text{N}$)**; 151,206 (Cq); 151,920 (Cq).

N-Furfurilanilina: **41,304 (CH_2)**; 106,893 (CH_{Furil}); 110,257 (CH_{Furil}); 113,045 (2CH_{Ar}); 117,901 (CH_{Ar}); 129,137 (2CH_{Ar}); 141,805 (CH_{Furil}); 147,525 (Cq); 152,660 (Cq).

Figura 5.5 - Espectros de RMN (apt): imina, amina e nitrona da série 2.

Na Figura 5.5, foram sobrepostos os espectros dos produtos resultantes dos experimentos de **oxidação** realizados na reação R20, com **agitação magnética** (de baixo para cima, o primeiro) e com **sonicação** (o segundo), juntamente com os espectros da amina (o terceiro) e da imina (o quarto) produzidas nessa mesma série, a fim de que se possam destacar os deslocamentos referentes aos sítios reativos das moléculas em cada etapa, concluindo-se pela efetividade das reações. Dados espectroscópicos de RMN apt (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz) para o produto submetido a ondas ultra-sonoras:

N-Óxido de N-furfurilidenoanilina: 112,597 (CH_{Furil}); 116,499 (CH_{Furil}); 120,889 (2CH_{Ar}); **124,352 ($\text{CH}=\text{N}$)**; 129,053 (2CH_{Ar}); 129,836 (CH_{Ar}); 144,626 (CH_{Furil}); 147,047 (Cq); 147,319 (Cq).

Digno de nota foi o desempenho da sonicação no processo de oxidação da amina secundária nesta série. Em tempo seis vezes menor, com apenas 30 minutos, obteve-se maior pureza e superior rendimento em nitrona. De fato, observam-se de um espectro para outro a conversão praticamente total dos sítios reativos e a obtenção de produtos com excelente pureza, sem a necessidade de técnicas laboriosas de purificação. Para essas etapas de reação, iminação, redução, oxidação com sonicação e oxidação com agitação magnética, temos um histórico de rendimentos de 90,0%, 94,4%, 93,0% e 78,3%, respectivamente.

Do experimento R20, etapa de **cicloadição com BVE**, foram obtidos os seguintes dados espectroscópicos (Figura 5.6) de RMN apt (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz):

5-Butóxi-3-(2-furil)-2-feniltetrahidroisoxazole: 13,837 ($\text{CH}_3\text{-C}$); 19,202 ($-\text{CH}_2-$); 31,563 ($-\text{CH}_2-$); 47,745 ($-\text{CH}_2-$); **63,675 ($-\text{CH-N}$)**; 68,326 ($-\text{CH}_2\text{-O}$); **101,284 (O-CH-O)**; 108,104 (CH_{Furil}); 110,503 (CH_{Furil}); 117,055 (2CH_{Ar}); 123,140 (CH_{Ar}); 128,483 (2CH_{Ar}); 142,143 (CH_{Furil}); 150,140 (Cq); 152,456 (Cq).

Da fração superior (quatro faixas com colorações de branco a amarelo claro) retirada da placa preparativa utilizada para purificar o produto de reação, obteve-se um espectro com deslocamentos totalmente coerentes com a isoxazolidina pretendida, com elevado grau de pureza. Destaca-se o centro reativo indicativo da eficácia e da regioseletividade da reação (Figura 5.6).

Deste experimento de cicloadição obteve-se uma recuperação mássica de 70% em relação ao teórico, que após purificação não exaustiva revelou um teor de cerca de 40% em isoxazolidina. Destes dados, estima-se um rendimento na

faixa de 30% para a conversão da nitrona da série 2 com BVE em isoxazolidina, nas condições experimentadas. Note-se que o procedimento de purificação permitiu a obtenção de espectros mais limpos do produto de interesse, mas não constitui técnica de perfeito fracionamento da amostra (já que há traços da isoxazolidina em diversas faixas da placa), de modo que o rendimento dessa etapa não pode ser definido com precisão. O mesmo critério se aplica a todas as isoxazolidinas purificadas em placa preparativa neste trabalho.

Figura 5.6 – Espectro de RMN (apt): 5-Butóxi-3-(2-fúril)-2-feniltetrahydroisoxazole.

5.3 Série 3 – Derivados do Benzaldeído com Anilina

Do experimento R19, etapa de **iminação** e **redução**, foram obtidos os seguintes dados espectroscópicos (Figura 5.7) de RMN apt (CDCl₃, δ , ppm, 75MHz):

N-Fenilfenilmetanimina: 120,810 (2CH_{Ar}); 125,879 (CH_{Ar}); 128,701 (2CH_{Ar}); 128,742 (2CH_{Ar}); 129,083 (2CH_{Ar}); 131,315 (CH_{Ar}); 136,115 (Cq); 151,984 (Cq); **160,352 (CH=N).**

N-Benzilanilina: 48,119 (CH₂); 112,716 (2CH_{Ar}); 117,401 (CH_{Ar}); 127,087 (2CH_{Ar}); 127,371 (2CH_{Ar}); 128,504 (2CH_{Ar}); 129,146 (CH_{Ar}); 139,339 (Cq); 147,026 (Cq).

Figura 5.7 - Espectros de RMN (apt): imina, amina e nitrona da série 3.

Na Figura 5.7, foram sobrepostos os espectros dos produtos resultantes dos experimentos de **oxidação** realizados na reação R19, com **sonicação** (de baixo para cima, o primeiro) e com **agitação magnética** (o segundo), juntamente com os espectros da amina (o terceiro) e da imina (o quarto) produzidas nessa mesma série, a fim de que se possam destacar os deslocamentos referentes aos sítios reativos das moléculas em cada etapa, concluindo-se pela efetividade das reações. Como o procedimento de sonicação resultou em conversão incompleta da amina (deslocamento de CH₂ em 48,119 ppm), apresentam-se os dados espectroscópicos de RMN apt (CDCl₃, δ, ppm, 75MHz) para o produto de oxidação por procedimento geral, com agitação magnética (Figura 5.7):

N-Óxido de N-benzilidenoanilina: 121,728 (2CH_{Ar}); 128,647 (2CH_{Ar}); 129,159 (2CH_{Ar}); 129,953 (2CH_{Ar}); 130,654 (Cq); 131,009 (CH_{Ar}); **134,822 (CH=N)**; 148,952 (Cq).

Para essas três etapas de reação, iminação, redução e oxidação com agitação magnética, observam-se de um espectro para outro a conversão total dos sítios reativos e a obtenção de produtos com excelente pureza, sem a necessidade de técnicas exaustivas de purificação. Rendimentos foram encontrados na faixa de 99,8%, 95,0% e 94,4%, respectivamente. O procedimento de sonicação resultou em conversão incompleta com 10 minutos de reação. Um aumento neste tempo de reação poderia levar melhores resultados, conforme se demonstra por outros exemplos apresentados neste trabalho.

Do experimento R19, etapa de **cicloadição com BVE**, foram obtidos os seguintes dados espectroscópicos (Figura 5.8) de RMN apt (CDCl₃, δ, ppm, 75MHz):

5-Butóxi-2,3-difeniltetrahidroisoxazole: 13,877 (CH₃-C); 19,313 (-CH₂-); 31,692 (-CH₂-); 46,673 (-CH₂-); 67,886 (-CH₂-O); **68,896 (-CH-N)**; **100,786 (O-CH-O)**; 116,410 (2CH_{Ar}); 122,307 (CH_{Ar}); 127,318 (2CH_{Ar}); 127,469 (CH_{Ar}); 128,455 (2CH_{Ar}); 128,703 (2CH_{Ar}); 141,505 (Cq); 150,303 (Cq).

Da fração superior (três faixas com colorações de branco a amarelo claro) retirada da placa preparativa utilizada para purificar o produto de reação, obteve-se um espectro com deslocamentos totalmente coerentes com a isoxazolidina pretendida, com elevado grau de pureza. Destaca-se o centro reativo indicativo da eficácia e da regiosseletividade da reação (Figura 5.8).

Deste experimento de cicloadição obteve-se uma recuperação mássica de 63,4% em relação ao teórico, que após purificação revelou um teor de cerca de 60% em isoxazolidina. Destes dados, estima-se um rendimento na faixa de 38% para a conversão da nitrona da série 3 com BVE em isoxazolidina, nas condições experimentadas.

Figura 5.8 - Espectro de RMN (apt): 5-Butóxi-2,3-difeniltetrahidroisoxazole.

Do experimento R30, etapa de **cicloadição com quinidina**, obteve-se um espectro de RMN apt contendo apenas deslocamentos típicos de CH na região de aromáticos, e mesmo assim muito fracos, concluindo-se pela degradação dos reagentes durante o experimento, provavelmente devido ao longo tempo de reação em temperatura muito elevada, ou à vedação ineficiente do sistema, que permitiu a entrada de oxigênio e consequente oxidação do material orgânico.

Do experimento R30, etapa de **cicloadição com NVCL** (produto bruto), foi obtido um espectro de RMN apt contendo dados espectroscópicos coerentes com

a formação da isoxazolidina, além de deslocamentos típicos da NVCL, que foi usada com grande excesso.

Na Figura 5.9, o espectro da nitrona de partida (superior) foi sobreposto ao do produto bruto de cicloadição (inferior) para efeito de comparação. Nota-se a conversão praticamente completa da nitrona, visto que os deslocamentos de seus dois Cq em 130,341 e 148,611 ppm não são mais observados no espectro do produto, ao passo que dois novos deslocamentos de Cq o são na região dos aromáticos, em 141,094 e 150,717 ppm. Ademais, o espectro do produto bruto ainda apresenta dois deslocamentos de N-C=O em 174,352 e 176,769 ppm, os quais são atribuídos à NVCL não reagida e à carbonila da isoxazolidina, respectivamente.

Outros deslocamentos que merecem destaque são o CH₂ vinílico da NVCL (reagente em excesso) em 92,707 ppm, e o Ph-CH-N e o N-CH-O da isoxazolidina em 69,991 e 82,473 ppm, respectivamente, confirmando a formação do heterociclo.

Figura 5.9 - Espectro de RMN (apt): 1-(2,3-Difeniltetrahidro-5-isoxazolil)-2-azepanona

5.4 Série 4 – Derivados de Anisaldeído com Anilina

Do experimento R14, etapa de **iminação, redução e oxidação**, foram obtidos os seguintes dados espectroscópicos (Figura 5.10) de RMN apt (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz):

N-Fenil-4-metoxifenilmetanimina: 55,307 (CH_3); 114,079 (2CH_{Ar}); 120,800 (2CH_{Ar}); 125,479 (CH_{Ar}); 129,025 (Cq); 129,142 (2CH_{Ar}); 130,426 (2CH_{Ar}); 152,246 (Cq); **159,620 ($\text{CH}=\text{N}$)**; 162,130 (Cq).

N-(4-Metoxibenzil)anilina: **47,533 (CH_2)**; 55,077 (CH_3); 112,665 (2CH_{Ar}); 113,830 (2CH_{Ar}); 117,270 (CH_{Ar}); 128,621 (2CH_{Ar}); 129,090 (2CH_{Ar}); 131,259 (Cq); 148,058 (Cq); 158,641 (Cq)

N-Óxido de N-(4-metoxibenzilideno)anilina: 55,148 (CH_3); 113,774 (2CH_{Ar}); 121,364 (2CH_{Ar}); 123,474 (Cq); 128,863 (2CH_{Ar}); 129,389 (CH_{Ar}); 131,008 (2CH_{Ar}); **134,081 ($\text{CH}=\text{N}$)**; 148,581 (Cq); 161,287 (Cq).

Todos os espectros foram sobrepostos na sequência, de baixo para cima, a fim de que se possam destacar os deslocamentos referentes aos sítios reativos das moléculas em cada etapa, concluindo-se pela efetividade das reações (Figura 5.10).

Para essas três etapas de reação, iminação, redução e oxidação, observam-se de um espectro para outro a conversão praticamente total dos sítios reativos e a obtenção de produtos com excelente pureza, sem a necessidade de técnicas exaustivas de purificação. Rendimentos foram encontrados na faixa de 95,0%, 91,0% e 96,9%, respectivamente.

Figura 5.10 - Espectros de RMN (apt): imina, amina e nitrona da série 4.

Do experimento R14, etapa de **cicloadição com BVE**, foram obtidos os seguintes dados espectroscópicos (Figura 5.11) de RMN apt (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz):

5-Butóxi-3-(4-metoxifenil)-2-feniltetrahidroisoxazole: 13,874 ($\text{CH}_3\text{-C}$); 19,315 ($\text{-CH}_2\text{-}$); 31,688 ($\text{-CH}_2\text{-}$); 46,688 ($\text{-CH}_2\text{-}$); 55,193 (CH_3); 67,905 ($\text{-CH}_2\text{-O}$); **68,647 (-CH-N)**; **100,748 (O-CH-O)**; 114,055 (2CH_{Ar}); 116,618 (2CH_{Ar}); 122,365 (CH_{Ar}); 128,394 (2CH_{Ar}); 128,542 (2CH_{Ar}); 133,242 (Cq); 150,282 (Cq); 158,962 (Cq).

Da fração superior (duas faixas com coloração de branco a amarelo claro) retirada da placa preparativa, obteve-se um espectro com deslocamentos totalmente coerentes com a isoxazolidina pretendida, com elevado grau de pureza. Destaca-se o centro reativo indicativo da eficácia e da regioseletividade da reação (Figura 5.11).

Deste experimento de cicloadição obteve-se uma recuperação mássica de 52,0% em relação ao teórico (mesmo que parte do material tenha sido perdida através da junta do condensador), que após purificação revelou um teor estimado

de 60% em isoxazolidina. Dos dados, estima-se um rendimento na faixa de 30% para a conversão da nitrona da série 4 com BVE em isoxazolidina, nas condições experimentadas.

Figura 5.11 - Espectro de RMN (apt): 5-Butóxi-3-(4-metoxifenil)-2-feniltetrahydroisoxazole.

5.5 Série 5 – Derivados de Anisaldeído com Benzilamina

Do experimento R21, etapa de **iminação** e **redução**, foram obtidos os seguintes dados espectroscópicos (Figura 5.12) de RMN apt (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz):

N-Benzil-4-metoxifenilmetanimina: 55,277 (CH_3); 64,895 (CH_2); 113,907 (2CH_{Ar}); 126,835 (CH_{Ar}); 127,883 (2CH_{Ar}); 128,389 (2CH_{Ar}); 129,041 (Cq); 129,768 (2CH_{Ar}); 139,498 (Cq); **161,259 ($\text{CH}=\text{N}$)**; 161,628 (Cq).

N-(4-Metoxibenzil)benzilamina: 52,413 (CH_2); 52,922 (CH_2); 55,182 (CH_3); 113,700 (2CH_{Ar}); 126,863 (CH_{Ar}); 128,099 (2CH_{Ar}); 128,321 (2CH_{Ar}); 129,284 (2CH_{Ar}); 132,235 (Cq); 140,161 (Cq); 158,541 (Cq).

Figura 5.12 - Espectros de RMN (apt): imina, amina e nitrona da série 5.

Na Figura 5.12, foram sobrepostos os espectros dos produtos resultantes dos experimentos de **oxidação** realizados na reação R21 e R23, com **sonicação** (de baixo para cima, o primeiro) e **agitação magnética** com (o segundo), juntamente com os espectros da amina (o terceiro) e da imina (o quarto) produzidas nessa mesma série, a fim de que se possam comparar os deslocamentos referentes aos sítios reativos das moléculas em cada etapa, discutindo a efetividade das reações. No espectro de ^{13}C (apt), foram encontrados 22 deslocamentos de relativa alta intensidade coerentes com uma mistura dos dois isômeros formados no processo de oxidação, N-óxido de N-(4-metoxibenzilideno)benzilamina e N-óxido de N-benzilideno-4-metoxibenzilamina. Com efeito, é fácil observar no espectro a presença de seis deslocamentos de C_q e dois de CH_2 . Os dois deslocamentos intensos nas proximidades de 65 e 70 ppm indicam a formação das duas nitronas ($-\text{H}_2\text{C}-\text{N}(\text{O})=\text{R}$), uma conjugada com o grupo fenila e outra conjugada com o 4-metoxifenila.

Não constituía escopo original deste trabalho investigar casos de isomeria geométrica. No entanto, para confirmar a formação dos dois regioisômeros, recorreu-se à análise do espectro de dos produtos oxidados. A experiência mostra que os deslocamentos típicos de prótons metilênicos de N-arilnitronas localizam-se nas proximidades de 5,00 ppm como um singlete¹⁹. Para facilitar a comparação, sobrepusemos aos espectros de ^1H dos dois produtos de oxidação da série 5, um obtido com agitação magnética (central) e outro, com sonicação (inferior), o espectro do N-óxido de N-benzilidenobenzilamina caracterizado conforme a literatura, com ampliação da região de interesse (Figura 5.13).

Fato notável é que, em vez de um singlete (ou mesmo dois singletos, como se poderia esperar de uma mistura de regioisômeros), os espectros dos produtos oxidados apresentaram quatro singletos na região de prótons metilênicos de N-arilnitronas. Os picos foram integrados para se demonstrar a ausência de simetria e de proporção entre si, bem como a discrepância entre as razões de áreas de uma condição de relação para outra. Tal fenômeno evidencia um fator a mais de complexidade para a síntese de N-benzilnitronas. Além de sua suscetibilidade à formação de dois regioisômeros por oxidação, aminas secundárias assimétricas estão ainda sujeitas à formação de dois isômeros geométricos para cada regioisômeros, no total de quatro espécies químicas diferentes (Figura 5.14).

Figura 5.13 – Espectros de RMN (^1H): produtos de oxidação, série 5.

Figura 5.14 – Isômeros de nitronas produzidas na série 5.

Fica evidente, pelos espectros, que o procedimento de sonicação agrega ainda mais uma vantagem ao processo de oxidação, a de oferecer certa seletividade para dois dos isômeros propostos (já que dois dos picos do espectro do produto sonicado apresentaram áreas significativamente maiores em comparação aos outros, respondendo juntos por 75% do teor de nitronas, embora

ainda não se possa associar cada um dos picos com um isômero diferente). Por outro lado, o procedimento geral, com agitação magnética, forneceu quantidades bem próximas de todos os isômeros.

Para esses quatro procedimentos apresentados, iminação, redução, oxidação com agitação magnética e com sonicação, observam-se de um espectro para outro a conversão praticamente total dos sítios reativos e a obtenção de produtos com excelente pureza, sem a necessidade de purificação. Rendimentos foram encontrados na faixa de 98,5%, 90,5%, 78,1% e 93,9%, respectivamente. O destacado rendimento do procedimento de sonicação reforça suas vantagens perante a técnica convencional, por converter um substrato de forma mais eficiente e em tempo consideravelmente menor.

Já o espectro obtido do produto do experimento R23, etapa de **cicloadição com BVE**, não apresentou deslocamentos coerentes com o esperado para o heterociclo isoxazolidina (independentemente dos substituintes), destacadamente o deslocamento de O-CH-O nas proximidades de 100 ppm, e -CH-N na região de 65 ppm (Figura 5.15, destaque à esquerda). Por outro lado, os deslocamentos próprios das nitronas originais não desapareceram (para facilitar a visualização, o espectro da nitrona de partida foi sobreposto na porção inferior da figura), mas foram acrescidos de outros típicos da parte saturada da cadeia do BVE, o que faz supor que a nitrona resistiu bem à temperatura, mesmo que sem adicionar o alceno, o qual, por sua vez, combinou-se sozinho ou com impurezas do meio para gerar um subproduto não-volátil insensível ao tratamento do meio de reação. A modificação do grau de saturação do alceno é patente pelo surgimento de um deslocamento adicional de baixa frequência típico de grupo metil de cadeia homogênea (Figura 5.15, destaque à direita).

Figura 5.15 - Espectro de RMN (apt): cicloadição com BVE, série 5.

5.6 Série 6 – Derivados de Furfural com Furfurilamina

Do experimento R27, etapa de **iminação**, foram obtidos os seguintes dados espectroscópicos (Figura 5.16, superior) de RMN apt (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz):

N-Furfuril-2-furilmetanimina: 56,705 (CH_2); 107,800 (CH_{Furil}); 110,262 (CH_{Furil}); 111,562 (CH_{Furil}); 114,461 (CH_{Furil}); 142,172 (CH_{Furil}); 144,183 (CH_{Furil}); **151,126 ($\text{CH}=\text{N}$)**; 151,279 (Cq); 151,283 (Cq).

Do mesmo experimento, etapa de **redução**, foi obtido o espectro (Figura 5.16, segundo de cima para baixo) contendo os deslocamentos seguintes, que, por razões que serão explicadas adiante, foram organizados em dois grupos:

a) **50,158 (CH_2)**; 110,681 (CH_{Furil}); 111,112 (CH_{Furil}); 143,059 (CH_{Furil}); 147,416 (Cq);

b) **44,793 (CH_2)**; 107,170 (CH_{Furil}); 110,008 (CH_{Furil}); 141,806 (CH_{Furil}); 152,236 (Cq).

Ambos os espectros foram sobrepostos, juntamente com os espectros dos produtos de oxidação (sonicado e agitado), para se comparar os deslocamentos referentes aos sítios reativos das moléculas em cada etapa, discutindo efetividade das reações (Figura 5.16).

Fato notável é que os deslocamentos do espectro da difurfurilamina apareceram como que duplicados em relação ao esperado. Ou seja, teoricamente, admite-se para o espectro da difurfurilamina um deslocamento de Cq, três de CH e um de CH_2 , dada a simetria da molécula. No entanto, observa-se nitidamente no espectro dessa amina um total de dez deslocamentos, exatamente o dobro para cada tipo atômico, aparecendo ligeiramente defasados uns em relação aos outros como se houvesse moléculas como a mesma estrutura química, mas com sensibilidade diversa para a ressonância magnética nuclear. A explicação mais razoável para esse comportamento atípico da etapa de redução é a geração mesma da difurfurilamina no produto de reação (grupo a de dados espectroscópicos), acrescida de uma espécie química cujos átomos de carbono se dispõem identicamente uns em relação aos outros, mas com alguma diferença estrutural na molécula como um todo.

Figura 5.16 - Espectros de RMN (apt): imina, amina e nitrona, série 6.

Conhecidas as condições e os mecanismos de reação, conclui-se que a única espécie química que satisfaz a esses requisitos seria a tetrafurfurilhidrazina (1,1,2,2-tetrakis(2-furilmetil)hidrazina, grupo *b* de dados espectroscópicos), conforme se demonstra na sequência.

O mecanismo de redução de imina por NaBH_4 na presença de ácido (ou solvente prótico) é concebido como um ataque nucleofílico do hidreto sobre o C da imina, seguido da captura do próton para a formação da amina secundária (Figura 5.17).

Figura 5.17 – Formação da difurfurilamina.

Para justificar a formação da hidrazina tetrassubstituída em paralelo com a difurfurilamina, propõe-se o ataque do intermediário negativamente carregado

sobre uma nova molécula de imina, a qual é capaz de estabilizar a carga pela ressonância dos pares eletrônicos em direção ao O do anel furano (átomo mais eletronegativo da molécula). Pela captura de um próton do ácido ativador a molécula se neutraliza, apresentando quatro substituintes idênticos e simetricamente distribuídos (Figura 5.18).

Figura 5.18 – Formação da tetrafurfurilhidrazina.

Para solucionar a questão, o produto de redução foi purificado em coluna de sílica gel com eluente isohexano:acetato de etila em proporções variando de 10mL:0,5mL até 10mL:3mL. A fração 11 foi selecionada como representativa da difurfurilamina, cujo espectro de RMN apt apresentou significativa predominância desta espécie, com seus cinco deslocamentos característicos acentuados (Figura 5.19, espectro central). O produto combinado das frações 17 a 19 foi selecionado como uma fração de pureza ainda maior da tetrafurfurilhidrazina, com seus cinco deslocamentos característicos no espectro de RMN apt (Figura 5.19, espectro inferior). O espectro do produto bruto original foi sobreposto na porção superior da figura para efeito de comparação. Foi dado destaque aos deslocamentos de CH_2 em ambas as estruturas para se evidenciar o efeito da vizinhança na sensibilidade à ressonância magnética nuclear do substituinte, embora a defasagem entre os deslocamentos dos C_q de ambas as moléculas nas proximidades de 150 ppm também seja claramente visível.

Figura 5.19 - Espectros de RMN (^1H): frações do produto de redução, série 6.

Como prova definitiva da proposta de reação lateral conduzindo à formação da tetrafurfurilhidrazina, a comparação entre os espectros de RMN ^1H das frações e do produto bruto (Figura 5.20, espectro superior) na região típica de N-H, próximo a 4,5 ppm, permite a confirmação da presença de amina secundária na fração 11 (espectro central) e ausência de qualquer função contendo N-H na fração 17-19 (espectro inferior).

Figura 5.20 - Espectros de RMN (^1H): frações do produto de redução, série 6.

Do produto de **oxidação** desse material bruto contendo difurfurilamina, sob **sonicação**, foi obtido um espectro de RMN apt (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz) apresentando, entre outros, deslocamentos coerentes com a nitrona correspondente (Figura 5.16, inferior):

N-Óxido de N-furfurilidenofurfurilamina: 61,285 (CH_2); 110,920 (CH_{Furil}); 112,235 (CH_{Furil}); 112,340 (CH_{Furil}); 115,631 (CH_{Furil}); **125,032 ($\text{CH}=\text{N}$)**; 143,784 (CH_{Furil}); 143,861 (CH_{Furil}); 145,772 (Cq); 146,437 (Cq).

Digna de nota é a permanência no espectro do produto oxidado dos deslocamentos atribuídos à tetrafurfurilhidrazina (grupo *b* de dados espectroscópicos, mencionado acima), a qual não participa do mecanismo de oxidação com Na_2WO_4 para a formação de nitronas, restando inalterada ao final do procedimento. O próprio espectro justifica essa hipótese, já que é observado um aumento de frequência do deslocamento de 50,158 (CH_2 da difurfurilamina) para 61,285 (CH_2 da nitrona), ao passo que o deslocamento de 44,793 (CH_2 da hidrazina tetrasubstituída) permanece inalterado no espectro do produto oxidado.

Para sanar completamente a dúvida, com enfoque na susceptibilidade de cada espécie à oxidação, recorre-se novamente ao espectro de RMN ^1H . Na Figura 5.21, foram sobrepostos os espectros de RMN ^1H da amina secundária de partida, contendo a difurfurilamina (espectro superior, com evidência de N-H próximo de 4,5 ppm), e dos produtos de oxidação com sonicação (central) e com agitação magnética (inferior), contendo a nitrona correspondente. O deslocamento típico do CH_2 adjacente ao N na amina secundária e na hidrazina tetrassubstituída foi encontrado como um único singleto em 3,782 ppm, o qual se repetiu nos espectros das nitronas. A confirmação de formação de nitrona veio pelo deslocamento do mesmo CH_2 adjacente ao N, em 5.034 ppm. Os picos foram integrados, e às suas áreas foram atribuídos valores tais que a soma da área do pico da nitrona com metade da área do pico da amina (pois este representa uma razão H:N duas vezes maior que o primeiro) iguale uma unidade; procedendo dessa forma, o valor da área do pico da nitrona corresponderá a sua porcentagem de conversão teórica (caso todo material de partida fosse amina secundária susceptível de oxidação). Assim, mesmo sem conhecer o verdadeiro teor de amina secundária na mistura com tetraalquilhidrazina, verifica-se no caso da sonicação uma conversão teórica de 51%, superior à apresentada pelo procedimento geral, 31%. De qualquer maneira, observa-se que os espectros dos produtos de oxidação não apresentam mais o deslocamento de N-H, porém mantêm o deslocamento de CH_2 vizinho a N, que se atribui à tetrafurfurilhidrazina, não reagida.

Para os procedimentos de iminação e redução, foram encontrados rendimentos brutos na faixa de 99,8% e 92,5%, respectivamente. Tais valores são plenamente confiáveis, dada a elevada pureza dos produtos, confirmada por RMN. Já para os procedimentos de oxidação com sonicação e com agitação magnética, foi constatada uma recuperação mássica em relação à massa teórica esperada de 88,2% e 65,8% para cada caso, respectivamente. Novamente o processo de sonicação apresentou desempenho superior na preservação das espécies orgânicas envolvidas frente à oxidação.

Figura 5.21 - Espectros de RMN (^1H): produtos de oxidação, série 6.

O produto do experimento de **cicloadição** da nitrona produzida anteriormente resultou em um espectro de ^{13}C contendo tão somente os deslocamentos do solvente, significando decomposição praticamente total dos reagentes. Com efeito, desde o início do procedimento se observou a formação de uma suspensão por insuficiente solubilização do produto oxidado em tolueno. Esse comportamento reforça a idéia da presença de um sal orgânico no produto oxidado.

Já o experimento de **oxidação simultânea com cicloadição**, em que a amina secundária foi oxidada na presença de BVE, resultou em um espectro extremamente semelhante ao do produto oxidado em condições normais (Figura 5.22), sem qualquer evidencia de formação de isoxazolidina. Para efeito de comparação o espectro do produto deste experimento (inferior) é apresentado sobreposto ao da nitrona produzida anteriormente pelo procedimento geral (superior). O domínio da reação de oxidação é crucial para prosseguir com os experimento de cicloadição nesta série.

Figura 5.22 – Espectros de RMN (apt): nitrona e cicloadição simultânea, série 6.

5.7 Série 7 – Derivados de Acetato de Vanilina com Anilina

Do experimento R26, etapa de **iminação** e **redução**, foram obtidos os seguintes dados espectroscópicos (Figura 5.23) de RMN apt (CDCl₃, δ, ppm, 75MHz):

N-Fenil-4-acetóxi-3-metoxifenilmetanimina: 20,564 (-CH₃); 55,920 (O-CH₃); 110,404 (CH_{Ar}); 120,756 (2CH_{Ar}); 122,873 (CH_{Ar}); 123,024 (CH_{Ar}); 125,948 (CH_{Ar}); 129,080 (2CH_{Ar}); 135,015 (Cq); 142,324 (Cq); 151,500 (Cq); 151,684 (Cq); **159,356 (CH=N)**; 168,651 (O-CR=O).

N-(4-Acetóxi-3-metoxibenzil)anilina: 20,535 (-CH₃); **48,028 (CH₂)**; 55,684 (O-CH₃); 111,355 (CH_{Ar}); 112,733 (2CH_{Ar}); 117,534 (CH_{Ar}); 119,380 (CH_{Ar}); 122,602 (CH_{Ar}); 129,131 (CH_{Ar}); 138,388 (Cq); 138,568 (Cq); 147,938 (Cq); 150,997 (Cq); 169,141 (O-CR=O).

Ambos os espectros são apresentados sobrepostos (primeiro e segundo, de cima para baixo), a fim de que se possam comparar os deslocamentos referentes aos sítios reativos das moléculas em cada etapa, comprovando-se a efetividade das reações.

A Figura 5.23 também apresenta os espectros dos dois experimentos de oxidação para a preparação de nitronas, um com agitação magnética e outro sob sonicação (terceiro e quarto, de cima para baixo). Em ambos os casos observou-se reação incompleta, verificada a permanência do deslocamento CH₂ da amina secundária em 48,028 ppm. Ao mesmo tempo, constata-se a possibilidade de ocorrência de reação lateral, com formação de subproduto, dado o surgimento de deslocamento de CH₂ em 64,651 ppm. Por outro lado, um aumento da frequência do deslocamento do CH₂ α da amina é coerente com a formação da hidroxilamina, forma oxidada intermediária no processo de preparação de nitronas.

Sendo a oxidação da hidroxilamina geralmente mais rápida do que a oxidação da amina¹⁹, não era de se esperar encontrar esse intermediário no meio de reação. Porém, uma justificativa (mesmo que não prova definitiva) para sua relativa estabilidade no meio reacional é a presença de grupos ativadores no anel aromático, que podem inibir moderadamente a etapa final do mecanismo de

oxidação: desidratação com eliminação de um próton benzílico (vide mecanismo de oxidação na seção 3.4.2.1). A permanência no meio de reação de parte do material de partida, do produto de oxidação parcialmente convertido, bem como de eventuais intermediários e isômeros, reflete-se no espectro de ^{13}C pela enorme quantidade de deslocamentos de CH aromáticos e Cq, que impossibilita a identificação de cada espécie química.

Figura 5.23 - Espectros de RMN (apt): imina e amina e nitronas, série 7.

Sendo a oxidação da hidroxilamina geralmente mais rápida do que a oxidação da amina¹⁹, não era de se esperar encontrar esse intermediário no meio reacional. Porém, uma justificativa (mesmo que não prova definitiva) para sua relativa estabilidade no meio reacional é a presença de grupos ativadores no anel aromático, que podem inibir moderadamente a etapa final do mecanismo de oxidação: desidratação com eliminação de um próton benzílico (vide mecanismo de oxidação na seção 3.4.2.1). A permanência no meio reacional de parte do material de partida, do produto de oxidação parcialmente convertido, bem como de eventuais intermediários e isômeros, reflete-se no espectro de ^{13}C pela enorme

quantidade de deslocamentos de CH aromáticos e Cq, que impossibilita a identificação de cada espécie química.

A técnica de RMN ^1H não é um recurso suficiente para evidenciar a hipotética presença da hidroxilamina já que esse primeiro estágio de oxidação do N não afeta significativamente o deslocamento do CH_2 vizinho, e prótons ligados a heteroátomos não apresentam boa definição de área. Além disso, a evidente desuniformidade do meio impossibilita o emprego de FT-IR para elucidar a questão, de modo que somente técnicas cromatográficas, atualmente não disponíveis no laboratório, seriam suficientes.

De qualquer maneira, os espectros de ^1H da imina, amina e nitronas obtidas sob sonicação e com agitação magnética (na sequência, de cima para baixo) foram sobrepostos, com destaque para seus deslocamentos mais característicos, provando sua conversão de uma etapa para outra (Figura 5.24). Assim, verifica-se o deslocamento característico do próton $\text{CH}=\text{N}$ da imina em 8,381 ppm, inexistente no espectro da amina secundária; esta, por sua vez, é confirmada pelo deslocamento de CH_2-N em 4,247 ppm. Pela redução proporcional da área sob este pico e pelo surgimento de dois novos deslocamentos de $\text{CH}=\text{N}$ em 9,784 e 9,910 ppm, confirma-se a formação dos dois isômeros geométricos da nitrona.

Para tecer ainda considerações sobre a conversão, integraram-se as áreas sob os picos característicos de cada função, bem como a área sob o deslocamento de CH_3-O (substituinte presente em todas as moléculas analisadas) em 3,901 ppm (ligeiramente defasada para 3,758 ppm na amina secundária). A título de confirmação da eficiência do procedimento prévio de acetilação da vanilina, integrou-se igualmente o deslocamento dos prótons do grupo CH_3CO , em 2,326 ppm.

Ao atribuir o valor de 3,00 para a área sob o pico de CH_3-O (referente a 3 prótons), encontraram-se áreas bem próximas para os deslocamentos dos prótons do grupo acetato em todas as amostras, confirmando o grau de acetilação quantitativo. As áreas sob os picos característicos da imina e da amina apresentaram valores coerentes com sua proporção de prótons em relação ao pico de referência (do grupo metoxil), bem próximas de 1,0 e 2,0, respectivamente.

Figura 5.24 - Espectros de RMN (^1H): imina, amina e nitrona, série 7.

No caso da nitrona, como não houve conversão total, e como se observou a formação de dois estereoisômeros, é de se esperar que a soma das áreas sob os picos de $\text{CH}=\text{N}$ (da nitrona) com metade da área sob o pico CH_2-N (da amina) igualem ou se aproximem da unidade, o que é fácil de perceber consultando o espectro ($0,57+0,33+0,24/2=1,02$ para o experimento sob sonicação, e $0,60+0,34+0,23/2=1,055$ para o experimento com agitação magnética). Como os reagentes foram sempre alimentados em proporções estequiométricas, e como os valores de área sob os deslocamentos foram atribuídos de forma que uma unidade corresponda a um próton, metade da área sob o deslocamento de CH_2-N no espectro da nitrona indica aproximadamente a porcentagem molar de amina (ou hidroxilamina) não reagida. Como em ambos os casos de oxidação esse valor é próximo de 0,10 (metade de 0,23 e 0,24), estima-se para os procedimentos adotados uma conversão de cerca de 90% em nitrona, com preferência (embora não muito destacada) de um estereoisômero sobre o outro.

Para os procedimentos de iminação e redução, foram encontrados rendimentos na faixa de 99,0% e 88,0%, respectivamente. Tais valores são

plenamente confiáveis, dada a elevada pureza dos produtos confirmada por RMN. Já para os procedimentos de oxidação sob sonicação e com agitação magnética, foi constatada uma recuperação mássica em relação à massa teórica esperada de 85,9% e 83,4% para cada caso, respectivamente. Aqui o processo de sonicação apresentou desempenho similar na preservação das espécies orgânicas envolvidas frente à oxidação, e mesmo não sendo suficiente para a conversão completa do substrato, apresentou igual conversão em tempo menor.

5.8 Série 8 – Derivados de Vanilina com Anilina

Do experimento R25, etapa de **iminação, redução e oxidação**, foram obtidos os seguintes dados espectroscópicos (Figura 5.25) de RMN apt (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz):

N-Fenil-4-hidróxi-3-metoxifenilmetanimina: 55,984 (O-CH_3); 108,468 (CH_{Ar}); 114,208 (CH_{Ar}); 120,855 (2CH_{Ar}); 125,306 (CH_{Ar}); 125,604 (CH_{Ar}); 128,945 (Cq); 129,110 (2CH_{Ar}); 147,142 (Cq); 149,083 (Cq); 152,079 (Cq); **160,262 (CH=N)**.

N-(4-Hidróxi-3-metoxibenzil)anilina: **48,117 (CH_2)**; 55,705 (O-CH_3); 110,103 (CH_{Ar}); 112,814 (2CH_{Ar}); 114,268 (CH_{Ar}); 117,455 (CH_{Ar}); 120,297 (CH_{Ar}); 129,094 (2CH_{Ar}); 131,141 (Cq); 144,621 (Cq); 146,559 (Cq); 148,079 (Cq).

N-Óxido de N-(4-hidróxi-3-metoxibenzilideno)anilina: 56,083 (O-CH_3); 108,789 (CH_{Ar}); 114,424 (CH_{Ar}); 122,332 (2CH_{Ar}); 125,519 (CH_{Ar}); 127,541 (2CH_{Ar}); 128,701 (CH_{Ar}); 129,797 (Cq); **131,609 (CH=N)**; 143,959 (Cq); 147,197 (Cq); 151,768 (Cq).

Contudo, outros deslocamentos foram observados na região de CH aromáticos, de modo que a identificação dos deslocamentos próprios da nitrona pode ter sido impreciso. De qualquer forma, o deslocamento característico da função (CH=N) pôde ser identificado com segurança. Para sanar qualquer dúvida, o espectro de ^1H do produto oxidado é apresentado, com destaque para o deslocamento do próton de CH=N em 9,819 ppm, em comparação com os prótons de $\text{CH}_3\text{-O}$ (que não participam de qualquer reação nessas condições), em 3,945 ppm. A integração confirma a razão esperada entre suas áreas, cerca de 1:3 (Figura 5.26).

Todos os espectros de RMN apt são apresentados sobrepostos em sequência, de cima para baixo, a fim de que se possam comparar os deslocamentos referentes aos sítios reativos das moléculas em cada etapa, comprovando-se a efetividade das reações (Figura 5.25).

Para os três procedimentos apresentados, iminação, redução e oxidação, observam-se de um espectro para outro a conversão praticamente total dos sítios reativos e a obtenção de produtos com razoável pureza, sem a necessidade de

técnicas exaustivas de purificação. Rendimentos foram obtidos na faixa de 98,9%, 89,2% e 86,6%, respectivamente.

Figura 5.25 - Espectros de RMN (apt): imina, amina e nitrona, série 8.

Figura 5.26 - Espectro de RMN (^1H): nitrona, série 8.

5.9 Série 9 – Derivados de Vanilina com Furfurilamina

Do experimento R28, etapa de **iminação** e **redução**, foram obtidos os seguintes dados espectroscópicos (Figura 5.27) de RMN apt (CDCl₃, δ , ppm, 75MHz):

N-Furfuril-4-hidróxi-3-metoxifenilmetanimina: 55,927 (O-CH₃); 56,802 (CH₂); 107,565 (CH_{Furil}); 108,305 (CH_{Ar}); 110,438 (CH_{Ar}); 114,093 (CH_{Furil}); 124,416 (CH_{Ar}); 128,363 (Cq); 142,151 (CH_{Furil}); 147,110 (Cq); 148,712 (Cq); 152,333 (Cq); **163,095 (CH=N).**

N-(4-Hidróxi-3-metoxibenzil)furfurilamina: 45,120 (CH₂); 52,600 (CH₂); 55,817 (O-CH₃); 107,113 (CH_{Furil}); 110,101 (CH_{Furil}); 110,915 (CH_{Ar}); 114,190 (CH_{Ar}); 121,156 (CH_{Ar}); 131,521 (Cq); 141,809 (CH_{Furil}); 144,762 (Cq); 146,641 (Cq); 153,637 (Cq).

Figura 5.27 - Espectros de RMN (apt): imina, amina e nitrona, série 9.

Ambos os espectros são apresentados sobrepostos em sequência, de cima para baixo, a fim de que se possam comparar os deslocamentos referentes aos sítios reativos das moléculas em cada etapa, comprovando-se a efetividade das reações.

À ilustração foi acrescentado o espectro do produto de oxidação (inferior), apresentando deslocamentos característicos das duas nitronas esperadas, notadamente os de $\text{CH}_2\text{-N}$, em 62,330 e 69,150 ppm. Dada a mistura de regioisômeros e isômeros geométricos com grande quantidade de átomos de carbono, a identificação dos compostos pico a pico se torna impraticável. Mesmo assim, fornecendo uma evidência adicional de formação das nitronas, apresenta-se o espectro de ^1H com destaque na região dos deslocamentos de prótons metilênicos de N-benzilnitronas e N-furfurilnitronas (Figura 5.28).

Figura 5.28 - Espectro de RMN (^1H): amina, imina e nitrona, série 9.

Para facilitar a visualização do movimento dos picos de acordo com as etapas das reações, os espectros de ^1H da imina (superior) e da amina secundária (central) estão sobrepostos. De uma etapa para outra, confirmam-se o

desaparecimento do deslocamento do $\text{CH}_2\text{-N}$ em 4,470 ppm da imina e a formação dos dois novos deslocamentos de $\text{CH}_2\text{-N}$ da amina secundária, em 3,708 e 3,784 ppm. Esses últimos, por fim, desaparecem, dando lugar a três deslocamentos de $\text{CH}_2\text{-N}$ de nitronas, em 4,973, 5,038 e 5,288 ppm, indicando ter havido conversão total da amina e formação de três nitronas isoméricas. Sem procedimentos mais elaborados, não é possível obter informação sobre qual dos quatro isômeros possíveis não se formou. Para efeito de ilustração, limita-se a representar os dois regioisômeros *Z*. Ainda, por integração das áreas dos três deslocamentos mencionados podemos ter uma idéia do grau de seletividade da reação, que não privilegia destacadamente a qualquer dos isômeros produzidos.

Para os três procedimentos apresentados, iminação, redução e oxidação, foi possível observar a conversão praticamente total dos sítios reativos e a obtenção de produtos com razoável pureza (mesmo que mistura de isômeros), sem a necessidade de técnicas exaustivas de purificação. Rendimentos foram obtidos na faixa de 99,5%, 94,0% e 99,9%, respectivamente.

5.10 Discussão geral

5.10.1 Sobre preparação das iminas

A preparação das iminas consistiu da primeira etapa do processo de aminação redutiva livre de solventes,¹⁴ conforme proposto por Cho e Kang. Embora o processo de redução possa ser empregado logo na sequência, sem que a imina seja isolada, optou-se por interromper o procedimento após observar o consumo dos reagentes de partida e consequente formação da imina, a fim de se confirmar sua formação por espectrometria de RMN e determinar o rendimento dessa etapa.

Nas séries em que aminas e aldeídos líquidos foram empregados (séries 1 a 6), a turvação do meio foi observada logo de início, devido à formação de gotículas de água co-produzidas durante a reação. Como esperado, dada a conhecida alta reatividade dos aldeídos aromáticos, as reações foram rápidas e exotérmicas, com evolução de vapor d'água que se condensou ainda nas paredes do balão.

Emprego de solvente – diclorometano

Na série 7, em que se empregou o acetato de vanilina, o meio de reação precisou ser solubilizado em diclorometano, já que a combinação dos reagentes originou uma mistura extremamente viscosa, com risco mesmo de se cristalizar. Não obstante, a quantidade de solvente foi limitada àquela normalmente empregada no tratamento da reação. A água co-gerada durante a reação naturalmente se separou do meio na forma de gotículas suspensas, devido à grande diferença de polaridade com relação ao solvente. Em todas as séries até aqui, essa imiscibilidade da água co-produzida no próprio meio de reação contribui para o deslocamento do equilíbrio de iminação, resultando nos grandes rendimentos observados.

Emprego de solvente – acetato de etila

As série 8 e 9 já representam um caso particular, pois é introduzida uma função orgânica que perturba o equilíbrio natural de iminação, o fenol. Com efeito, as demais funções até então apresentadas (éter e éster) não apresentam considerável reatividade com aminas nas condições empregadas. Contudo, o grupo fenol apresenta uma acidez suficiente para reagir com a amina, formando um equilíbrio ácido-base que compete com o equilíbrio de iminação. A ilustração desses equilíbrios é apresentada como exemplo para a série 8, mas aplica-se igualmente à série 9 (Figura 5.29).

Figura 5.29 – Equilíbrios químicos de vanilina com anilina.

Em testes preliminares, a preparação de iminas com esses reagentes foi experimentada primeiramente na ausência de solventes. Não houve tempo suficiente para a vanilina, que já é sólida à temperatura ambiente, dissolver-se completamente na anilina, e já se observou a formação de grumos, e depois cristais, até que o meio de reação se torna completamente um sólido duro, insolúvel em diclorometano.

Um segundo experimento preliminar foi realizado em diclorometano desde o instante da mistura dos reagentes. Neste caso, foi possível manter a agitação do meio o tempo inteiro, mas logo se observou a suspensão de cristais (insolúveis). Por esse estranho comportamento, já que se esperava que a imina formada fosse solúvel em diclorometano, concluiu-se que o material formado seria na verdade o sal orgânico resultante do equilíbrio (a) da Figura 5.29, o vanilinato de anilínio. Sendo esse sal insolúvel em diclorometano, o equilíbrio é grandemente deslocado para a direita e boa parte dos reagentes é removida do meio sem ter chance de formar a imina, comprometendo seriamente o rendimento da reação.

Para superar este problema, pensou-se então em um solvente capaz de solvatar os íons orgânicos, de modo que o sal não se precipite e que o equilíbrio (a) seja preservado. Com mais reagentes presentes no meio de reação, o equilíbrio (b) poderia também se estabelecer, aumentando a chance de formação de imina. Por fim, para garantir que o equilíbrio (b) prevalecesse sobre o (a), seria necessário o emprego de algum recurso que retirasse a água do meio reacional. Como isso, chegou-se ao sistema empregado nos experimentos, utilizando acetato de etila como solvente para solvatar o sal orgânico eventualmente formado, e Na_2SO_4 anidro como recurso para a remoção da água.

A solução encontrada se mostrou tecnicamente eficiente e ambientalmente benigna, por se tratar de um solvente com baixa toxicidade e boa degradabilidade e de um agente secante completamente atóxico. Além disso, durante o procedimento de filtração que segue à reação, observou-se a retenção de material orgânico precipitado, que precisou ser lavado várias vezes com acetato de etila para que todo material reagido fosse recuperado. Disso conclui-se que o acetato de etila é um bom solvente para ambos os reagentes e para o sal eventualmente formado a partir deles, porém, é demasiadamente polar para solubilizar completamente o produto de reação, a imina, o que contribui ainda mais para o deslocamento do equilíbrio (b) para a direita e garante o bom desempenho da reação.

Rendimento e tempos de reação

Durante os experimentos preliminares, o tempo de reação na etapa de iminação foi estipulado em 15 min. Os rendimentos brutos para todas as iminas produzidas nessas condições variaram de 84 a 95%.

Guzen e colaboradores apresentaram tempos de reação tão curtos quanto 10 minutos e conversões quantitativas na síntese de iminas com as mais variadas estruturas moleculares por sonicação³⁷². No entanto, por nossas reações terem sido realizadas sem controle da exotermia e da transferência de calor com o ambiente, é irrazoável tecer considerações cinéticas prevendo uma relação de tempo de reação com rendimento/conversão. O emprego de sonicação não foi cogitado nessa etapa do processo, por se tratar de uma reação bastante simples e não muito desafiadora. Por causa disso, optou-se por privilegiar em nossos estudos a maximização do rendimento, que está alinhada com o conceito da

Química Verde de “economia do átomo”, mesmo em detrimento dos tempos de reação. Assim, muitas vezes os reagentes foram deixados em contato por 45 a 120 minutos, a fim de garantir máxima conversão. Com efeito, para procedimentos assim realizados, rendimentos superiores a 98% foram obtidos frequentemente, mesmo com aldeídos contendo grupos ativadores, como o 4-anisaldeído.

Caracterização

A caracterização das iminas produzidas foi realizada pela análise de seus espectros de RMN de ^{13}C , pela técnica de APT, observando-se especialmente o deslocamento do carbono primário da função $\text{CH}=\text{N}$ sempre acima de 150 ppm. Os demais deslocamentos de cada espectro mostraram-se coerentes com o esperado para cada composto.

Os produtos gerados não passaram por purificação adicional, sendo utilizados nas etapas seguintes de reação. Mesmo assim, os espectros de RMN de ^{13}C (APT) permitiram constatar significativa pureza em todas as amostras, dando plena confiança ao cálculo de rendimento.

5.10.2 Sobre a preparação das aminas secundárias

A preparação das aminas secundárias consistiu da segunda etapa do processo de aminação redutiva livre de solventes¹⁴, conforme proposto por Cho e Kang. Neste estudo, as iminas foram preparadas em uma etapa separada, o que permitiu realizar a segunda etapa da aminação redutiva com total conhecimento dos componentes do meio de reação, podendo-se controlar melhor as proporções estequiométricas.

Emprego de solvente – metanol

Como parte do escopo deste projeto, e com a intenção de atender ao princípio da Química Verde de utilização de “solventes e auxiliares mais seguros”, buscou-se sempre realizar as reações em condições livres de solvente, por

simples contato dos reagentes. Contudo, devido a algumas propriedades de certos reagentes, nem sempre isso foi possível.

As séries 1, 2, 3, 5 e 6 admitiram perfeitamente a etapa de redução na ausência de qualquer recurso extra além dos reagentes de partida. Suas misturas de reação formaram suspensões com viscosidade propícia à agitação/maceração. Todavia, tal não foi o caso das demais séries, que sempre requereram pequena quantidade de metanol para promover o contato entre os reagentes, nesses casos sólidos. Mesmo assim, a quantidade de metanol empregada foi apenas o suficiente para umectar o meio de reação, e não solubilizá-lo. Com efeito, a adição de metanol provoca efervescência e grande desprendimento de calor, motivo pelo qual deve ser acrescentado em pequena quantidade, e mesmo assim bem lentamente.

Neste aspecto, a série 9 constituiu um caso à parte. Pela adição gradual de pequena quantidade de metanol, o meio de reação tornou-se rapidamente de um pó fino em uma massa fortemente aderente que impedia sua homogeneização. Para assegurar o prosseguimento da reação, neste caso foi admitida quantidade maior de metanol, exercendo este a função mesma de solvente.

Mesmo que se tenha empregado pequena quantidade de solvente, espera-se daí qualquer efeito senão positivo, pois já foi relatado favorecimento na redução de compostos carbonílicos em sistemas semelhantes pela presença de solvente polar prótico²²⁵. De fato, acompanhando os experimentos de redução por TLC, observou-se que a adição de metanol provoca um contato tão íntimo entre os reagentes que a conversão foi praticamente imediata. Mesmo assim, a maceração foi continuada até o final do tempo estipulado.

Há relato em literatura de redução de iminas empregando mesmo etanol, solvente menos tóxico, mas ainda assim em grande quantidade e com aquecimento³⁷³.

Rendimentos

Em todas as séries, altos rendimentos brutos foram obtidos na etapa de redução (Tabela 5.1). A boa resolução dos espectros de RMN de ^{13}C (apt) na maioria dos casos indica elevada pureza das amostras de produto final, dando confiabilidade ao cálculo de rendimento e dispensando uma purificação mais

exaustiva. As reações se mostraram efetivas na ausência de solvente, e não prejudicadas pelo uso de pequena quantidade de metanol.

Tabela 5.1 - Rendimentos brutos das reações de redução.

Série	Tempo de maceração	Rendimento bruto (%)
1	60 min	92,5
2	120 min	94,4
3	120 min	95,0
4	60 min (MeOH)	91,0
5	120 min	90,5
6	120 min	92,5
7	60 min (MeOH)	88,0
8	60 min (MeOH)	89,2
9	60 min (MeOH)	94,0

Caracterização

A caracterização das aminas produzidas foi realizada pela análise de seus espectros de RMN de ^{13}C (apt), observando-se especialmente o deslocamento do carbono $\text{CH}_2\text{-N}$ (obtido após redução da ligação C=N) entre 40 e 60 ppm. Os demais deslocamentos de cada espectro mostraram-se coerentes com o esperado para cada composto.

Não houve oportunidade de analisar os produtos por FT-IR. Contudo, quando esta técnica está disponível, pode-se confirmar a eficácia da reação pelo desaparecimento da intensa banda de absorção entre 1690 e 1640 cm^{-1} relativa ao estiramento C=N , e pelo aparecimento de uma grande banda de absorção entre 3500 e 3200 cm^{-1} para o grupo -NH .

Além de rendimentos quantitativos, fácil disponibilidade dos reagentes, simplicidade operacional, condições brandas de reação e rápida redução, a compatibilidade do sistema com halogênios (sistemas Pd/C e Ra-Ni são incompatíveis com halogênios em condições de CTH)³⁷⁴ torna esse processo extremamente versátil e atrativo.

5.10.3 Sobre a preparação das nitronas

A preparação das nitronas baseou-se nos trabalhos de oxidação de aminas secundárias catalisada por $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ publicados por Murahashi e colaboradores¹⁹. As aminas previamente preparadas e isoladas foram misturadas com mínima quantidade de metanol e quantidade catalítica de $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. O excesso de solução aquosa de H_2O_2 a 30% foi importante para garantir a presença de suficiente quantidade de oxigênio ativo na fase líquida, frente à decomposição do agente oxidante gerando gás O_2 .

Caracterização

A caracterização das nitronas foi realizada pela análise de seus espectros de RMN de ^{13}C (apt), buscando-se observar especialmente o deslocamento do carbono primário $\text{CH}=\text{N}$ sempre acima de 130 ppm, ou do carbono secundário CH_2-N nas proximidade de 70 ppm.

Rendimento

A literatura consultada especifica rendimento de 85% para o N-óxido de N-benzilidenobenzilamina, nitrona da série 1, após purificação em coluna cromatográfica de sílica. Nossos rendimentos para esse composto e para as nitronas das demais séries foram igualmente elevados (Tabela 5.2). Embora o processo de purificação adicional não tenha sido realizado, a qualidade dos espectros de RMN na maioria dos casos nos permite inferir um rendimento absoluto não muito inferior a esses valores.

A sonicação do meio de reação por 30 minutos se mostrou eficaz na diminuição do tempo de reação, aumento de conversão e melhoria da qualidade do produto (redução de impurezas), todos esses fatores contribuindo para o alinhamento deste trabalho com os princípios da Química Verde.

Todas as nitronas propostas foram identificadas por seus espectros de RMN, mesmo que algumas não tenham sido isoladas. Justificativas baseadas nas funcionalidades químicas dos materiais de partida foram levantadas para explicar a conversão incompleta nas séries 6 e 7, que carecem de investigação mais profunda. Aparentes anomalias em alguns espectros foram esclarecidas pela

identificação de régio- e estereoisômeros. Devido à falta de régio- e estereosseletividade, especialmente nas N-metileno nitronas, a utilização de benzilamina e furfurilamina como aminas primárias de partida é desencorajadora na busca de rotas de síntese de intermediários de princípios ativos, já que o produto de oxidação de suas aminas secundárias correspondentes pode levar à formação de até 4 isômeros diferentes. Não obstante, diferentemente dos outros exemplos que partiram da anilina como amina primária, a N-aril nitrona da série 7 apresentou estereoisomeria.

Tabela 5.2 - Rendimentos brutos das reações de oxidação.

Série	Tempo (min)	Rendimento bruto (%)
1	180	94,3
2	180	78,3
2 (ultra-som)	30	93,0
3	90	94,4
3 (ultra-som)	10	r.i.
4	180	96,9
5	90	78,1 (4 isômeros)
5 (ultra-som)	30	93,9 (4 isômeros)
6	180	r.i.
6 (ultra-som)	30	r.i.
7	180	r.i. (2 isômeros)
7 (ultra-som)	40	r.i. (2 isômeros)
8	180	86,6
9	180	99,9 (3 isômeros)

r.i. reação incompleta

TLC e casos de isomeria

A técnica de cromatografia de camada fina (TLC) foi empregada em todos os experimentos como recurso auxiliar para monitorar a conversão em tempo o mais próximo possível do real, em concordância com o princípio número 11 do protocolo da Química Sustentável.

Caso peculiar que será dado como exemplo para a investigação da formação de isômeros é o do ensaio realizado com o produto de oxidação da

série 5 (cromatoplaça ilustrada na Figura 5.30), corrido em paralelo com uma amostra da amina secundária de origem em eluente constituído de mistura 10:1 em volume de isohexano e acetato de etila, usando luz UV e vapores de iodo ressublimado como reveladores.

Figura 5.30 - Ensaio de TLC, série 5, etapa C.

Observou-se a mancha característica da amina (faixa da esquerda) numa altura intermediária, com forte adsorção de iodo, e sua ausência no produto oxidado. A amostra do meio de reação (faixa da direita), por sua vez, apresentou duas manchas distintas e bem próximas, na parte de baixo da placa. Sua posição bem inferior à da amina de origem é coerente com o aumento da polaridade da molécula causada pela oxidação. Ao mesmo tempo, a duplicidade da mancha constitui mais uma evidência da formação de isômeros, já que a polaridade de cada estereoisômero tende a ser ligeiramente diferente.

5.10.4 Cicloadição para a preparação das isoxazolidinas

A reação de cicloadição de nitronas com compostos vinílicos representou a etapa mais crítica e desafiadora do projeto, até mesmo por ainda não ter sido desenvolvida alternativa livre de solvente e à temperatura ambiente. Pela característica endergônica da reação, altas temperaturas são sempre requisitadas; pela grande massa molecular das espécies envolvidas (e consequente alto ponto de fusão), o emprego de solvente é geralmente necessário para assegurar a fluidez do meio reacional e o contato entre os reagentes. Tolueno tem sido utilizado como referência, inclusive por permitir altas temperaturas de refluxo, e foi o adotado neste trabalho, mesmo que casos particulares do emprego de etanol e 1,1-dicloroetano já tenham sido relatados³⁷⁵.

O BVE foi selecionado como dipolarófilo preferencial nos experimentos por já ter apresentado bom desempenho em cicloadição [3+2] segundo a literatura de referência¹⁹. Além dele, experimentou-se ainda a cicloadição com NVCL em duas séries, investigando a possibilidade de acrescentar um segundo heterociclo na estrutura da isoxazolidina. Embora com elevados tempos de reação, N-vinilamidas já foram utilizadas como dipolarófilos em cicloadição com nitronas, resultando em elevado rendimento mesmo na ausência de solventes³⁷⁶.

Inspirados por um crescente interesse na química de produtos naturais com atividade biológica, experimentou-se também o emprego da quinidina no papel de dipolarófilo para a reação de cicloadição com nitronas. A quinidina é um agente farmacêutico natural extraído da casca do arbusto cinchona, constituindo um poderoso agente antiarrítmico empregado em casos severos de malária³⁷⁷. Mesmo que sejam encontradas em produtos naturais diversas aplicações terapêuticas, é sabido que suas propriedades em muitos casos podem ser otimizadas por modificação química³⁷⁸. De qualquer maneira, não foi possível identificar produtos de cicloadição com quinidina.

De todas as isoxazolidinas que se pretenderam sintetizar, são apresentadas aquelas que foram identificadas e/ou isoladas neste trabalho.

Nota-se que todas as isoxazolidinas efetivamente preparadas (Figura 5.31) são derivadas de anilina; as nitronas preparadas com benzilamina não geraram isoxazolidina. Mesmo que casos de cicloadição de N-furfurilnitronas já tenham sido relatados (com acrilatos)³⁷⁹, os experimentos realizados neste trabalho não se mostraram efetivos.

A regioseletividade das reações concordou com o que já foi encontrado por outros grupos de pesquisa, mas usando excesso bem menor do reagente dipolarófilo³⁸⁰.

5-Butóxi-3-(2-furil)-2-fenil-tetrahydroisoxazole

Rendimento estimado da cicloadição, 30%.

5-Butóxi-2,3-difenil-tetrahydroisoxazole

Rendimento estimado da cicloadição, 38%.

1-(2,3-Difeniltetrahidro-5-isoxazolil)-2-azepanona

Não isolada.

5-Butóxi-3-(4-metoxifenil)-2-fenil-tetrahydroisoxazole

Rendimento estimado da cicloadição, 30%.

Figura 5.31 – Isoxazolidinas efetivamente preparadas.

6 CONCLUSÃO

As iminas propostas foram preparadas com altos rendimentos em temperatura ambiente, sem excesso estequiométrico e em condições livres de solventes e auxiliares (exceto apenas quando a presença da função fenol exigiu derivatização e aumento da complexidade):

N-Benzil-fenilmetanimina	87,0%
N-Fenil-2-furilmetanimina	90,0%
N-Fenil-fenilmetanimina	99,8%
N-Fenil-4-metoxi-fenilmetanimina	95,0%
N-Benzil-4-metoxi-fenilmetanimina	98,5%
N-Furfuril-2-furilmetanimina	99,8%
N-Fenil-4-acetóxi-3-metoxifenil-metanimina	99,0%
N-Fenil-4-hidróxi-3-metoxifenil-metanimina	98,9%
N-Furfuril-4-hidróxi-3-metoxifenil-metanoimina	99,5%

Todas as iminas foram convertidas quantitativamente nas aminas secundárias correspondentes, em temperatura ambiente, sem excesso estequiométrico e ausência de solvente (ou mínima quantidade), empregando agente redutor e ácido ativador não tóxicos e não poluentes:

Dibenzilamina	92,5 %
N-Furfurilanilina	94,4 %
N-Benzilanilina	95,0 %
N-(4-Metoxibenzil)-anilina	91,0 %
N-(4-Metoxibenzil)-benzilamina	90,5 %

Difurfurilamina	92,5 %
N-(4-Acetóxi-3-metoxibenzil)anilina	88,0 %
N-(4-Hidróxi-3-metoxibenzil)anilina	89,2 %
N-(4-Hidróxi-3-metoxibenzil)-furfurilamina	94,0 %

Todas as nitronas propostas foram preparadas a partir das aminas secundárias, também em condições ecologicamente sustentáveis, em temperatura ambiente, utilizando agente oxidante e catalisador não tóxicos e não poluentes:

N-Óxido de N-benzilideno-benzilamina	94,3 %
N-Óxido de N-furfurilidenoanilina	93,0 %
N-Óxido de N-benzilidenoanilina	94,4 %
N-Óxido de N-(4-metoxibenzilideno)-anilina	96,9 %
N-Óxido de N-(4-metoxibenzilideno)-benzilamina e N-Óxido de N-benzilideno-4-metoxibenzilamina	93,9 %
N-Óxido de N-furfurilideno-furfurilamina	Não quantificada
N-Óxido de N-(4-acetóxi-3-metoxi-benzilideno)anilina	Não quantificada
N-Óxido de N-(4-hidróxi-3-metoxi-benzilideno)anilina	86,9 %
N-Óxido de N-(4-hidróxi-3-metoxibenzilideno)furfurilamina e N-Óxido de N-furfurilideno-4-hidróxi-3-metoxi-benzilamina	99,9 %

A sonicação foi experimentada com sucesso como alternativa para reduzir o tempo de reação, preservando as espécies reativas da degradação pelo prolongado contato com o agente oxidante.

A preparação de isoxazolidinas por cicloadição 1,3-dipolar, utilizando nitronas produzidas neste trabalho, mostrou-se viável em vários casos, resultando na síntese de moléculas cujas estruturas lhes conferem potencial atividade biológica:

5-Butóxi-3-(2-furil)-2-feniltetrahydroisoxazole	30 %
5-Butóxi-2,3-difeniltetrahydroisoxazole	38 %
1-(2,3-Difeniltetrahydro-5-isoxazolil)-2-azepanona	Não isolada.
5-Butóxi-3-(4-metoxifenil)-2-feniltetrahydroisoxazole	30 %

Com isso, os objetivos gerais e específicos foram atingidos, resultando na sistematização de novos conhecimentos que poderão vir a contribuir com pesquisas futuras na área química e farmacêutica, onde se determinará a atividade biológica específica de cada uma das estruturas preparadas, ou se experimentará sua anexação em arranjos moleculares mais elaborados.

REFERÊNCIAS

- ¹ ANASTAS, P.T.; WARNER, J.C. **Green Chemistry Theory and Practice**. Oxford: Oxford University Press, 1998. p. 30.
- ² COLLINS, T.J. Toward Sustainable Chemistry. **Science**, v. 291, n. 5501, p. 48-49, 2001.
- ³ SHELDON, R.A. Atom efficiency and catalysis in organic synthesis. **Pure and Applied Chemistry**, v. 72, n. 7, 1233-1246, 2000.
- ⁴ LI, C.-J.; CHAN, T.-H. **Organic Reactions in Aqueous Media**. New York: Wiley & Sons, 1997.
- ⁵ CAVE, G.W.V.; RASTON, C.L.; SCOTT, J.L. Recent advances in solventless organic reactions: towards benign synthesis with remarkable versatility. **Chemical Communications**, n. 21, p. 2159-2169, 2001.
- ⁶ ENGBERTS, J. B.F.N.; SCOTT, J.L. Understanding organic reactions in water: from hydrophobic encounters to surfactant aggregates. **Chemical Communications**, n. 18, p. 1701-1708, 2001.
- ⁷ LINDSTRÖM, U.M. Stereoselective Organic Reactions in Water. **Chemical Reviews**, v. 102, n. 8, p. 2751-2772, 2002.
- ⁸ BARBOSA, J.C.S.; SERRA, A.A. Ultra-Som I: Influencia do Ultra-Som Na Química. **Química Nova**, v. 15, n. 4, p. 302-315, 1992.
- ⁹ BRAGHIROLI, F.L.; BARBOZA, J.C.S.; SERRA, A.A. Sonochemical epoxidation of cyclohexene in R-CN/H₂O₂ system. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 13, n. 5, p. 443-445, 2006.
- ¹⁰ BORTHAKUR, D.R.; SANDHU, J.S. Ultrasound in cycloaddition reactions: sound-promoted dipolar cycloadditions of nitrones with unactivated alkenes. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 22, p. 1444-1445, 1988.
- ¹¹ HOLMBERG, K.; JÖNSSON, B.; KRONBERG, B.; LINDMAN, B. **Surfactants and Polymers in Aqueous Solution**, New York: John Wiley & Sons, 2003. 2 ed.
- ¹² LAYER, R.W. The Chemistry of Imines. **Chemical Reviews**, v. 63, n. 5, p. 489-510, 1963.
- ¹³ DEGUSSA AG. Armin Borner, Uwe Dingerdissen, Renat Kadyrov, Thomas Riermeier, Vitali Tararov. Method for the production of amines by reductive amination of carbonyl compounds under transfer-hydrogenation conditions. US 7230134 B2, 6 Aug. 2002, 12 Jun. 2007.
- ¹⁴ CHO, B.T.; KANG, S.K. Direct and indirect reductive amination of aldehydes and ketones with solid acid-activated sodium borohydride under solvent-free conditions. **Tetrahedron**, v. 61, n. 24, p. 5725-5734, 2005.
- ¹⁵ HAMER J.; MACALUSO A. Nitrones. **Chemical Reviews**, v. 64, n. 4, p. 473-495, 1964.
- ¹⁶ FLOYD, R.A. Nitrones as therapeutics in age-related diseases. **Aging Cell**, v. 5, n. 1, p. 51-57, 2006.
- ¹⁷ RENOVIS INC. Micheal G. Kelly; Tito Serafini; Hang Chen. **Methods for Treating Multiple Sclerosis and Pharmaceutical Compositions Therefor**. WO 2005/087214 A1, 9 Mar. 2004, 22 Sep. 2005.
- ¹⁸ OGATA, Y.; SAWAKI, Y. Peracid oxidation of imines. Kinetics of oxazirane formation from benzylidene-tert-butylamines and perbenzoic acid. **Journal of the American Chemical Society**, v. 95, n. 14, p. 4687-4692, 1973.
- ¹⁹ MURAHASHI, S.-I.; MITSUI, H.; SHIOTA, T.; TSUDA, T.; WATANABE, S. Tungstate-catalyzed oxidation of secondary amines to nitrones. .alpha.-Substitution of secondary amines via nitrones. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 55, n. 6, p. 1736-1744, 1990.
- ²⁰ LOH, B.; VAZZOLO, L.; MOK, B.J.; LEE, C.C.; FITZMAURICE, R.J.; CADDICK, S.; FASSATI, A. Inhibition of HIV-1 Replication by Isoxazolidine and Isoxazole Sulfonamides. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 75, n. 5, p. 461-474, 2010.

-
- ²¹ DUPONT PHARMACEUTICALS COMPANY. Fuqiang Jin; Pasquale N. Canfalone. **Cyclic Carbamates and Isoxazolidines as IIA/IIIA Antagonists**, US 6004955, 12 Aug. 1998, 21 Dec. 1999.
- ²² ZHANG, T.Y. Process Chemistry: The Science, Business, Logic, and Logistics. **Chemical Reviews**, v. 106, n. 7, p. 2583-2595, 2006.
- ²³ ANASTAS, P.T.; KIRCHHOFF, M.M. Origins, Current Status, and Future Challenges of Green Chemistry. **Accounts of Chemical Research**, v. 35, n. 9, p. 686-694, 2002.
- ²⁴ SHELDON, R.A. Atom utilisation, *E* factors and the catalytic solution. **Comptes Rendus de l'Académie des Sciences - Series IIC - Chemistry**, v. 3, n. 7, p. 541-451, 2000.
- ²⁵ TUCKER, J.L. Green Chemistry, a Pharmaceutical Perspective. **Organic Process Research & Development**, v. 10, n. 2, p. 315-319, 2006.
- ²⁶ ANASTAS, P.T.; KIRCHHOFF, M.M.; WILLIAMSON, T.C. Catalysis as a foundational pillar of green chemistry. **Applied Catalysis A: General**, v. 221, n. 1-2, p. 3-13, 2001.
- ²⁷ CENTI, G.; PERATHONER, S. Catalysis and sustainable (green) chemistry. **Catalysis Today**, v. 77, n. 4, p. 287-297, 2003.
- ²⁸ HAGEN, J. **Industrial Catalysis: A Practical Approach**. 2nd ed., Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2006. cap. 1, p. 1-13.
- ²⁹ GUSEVSKAYA, E.V. Organometallic catalysis: some contributions to organic synthesis, **Química Nova**, São Paulo, v. 26, n. 2, p. 242-248, 2003.
- ³⁰ WENTZEL, B.B.; DONNERS, M.P.J.; ALSTERS, P.L.; FEITERS, M.C.; NOLTE, R.J.M. *N*-Hydroxyphthalimide/Cobalt(II) Catalyzed Low Temperature Benzylic Oxidation Using Molecular Oxygen. **Tetrahedron**, v. 56, n. 39, p. 7797-7803, 2000.
- ³¹ PUNNIYAMURTHY, T.; VELUSAMY, S.; IQBAL, J. Recent Advances in Transition Metal Catalyzed Oxidation of Organic Substrates with Molecular Oxygen. **Chemical Reviews**, v. 105, n. 6, p. 2329-2363, 2005.
- ³² BURKE, S.D.; DANHEISER, R.L. (Eds.) **Handbook of Reagents for Organic Synthesis. Oxidizing and Reducing Agents**. Chichester: John Wiley, 1999. p. 174-178.
- ³³ SHARPLESS, K.B.; VERHOEVEN, T.R. Metal-Catalyzed, Highly Selective Oxygenations of Olefins and Acetylenes with *tert*-Butyl Hydroperoxide. Practical Considerations and Mechanisms. **Aldrichimica Acta**, v. 12, n. 4, p. 63-74, 1979.
- ³⁴ BARTON, D.H.R.; LE GLOAHEC, V.N.; PATIN, H. Radical chemistry of *tert*-butyl hydroperoxide (TBHP). Part 2. Studies of the Fe(II)-TBHP mechanism. **New Journal of Chemistry**, v. 22, n. 6, p. 565-568, 1998.
- ³⁵ WEIJLARD, J. Hypochlorites in Organic Oxidations. **Journal of the American Chemical Society**, v. 67, n. 6, p. 1031-1032, 1945.
- ³⁶ KRAPCHO, A.P. Uses of Sodium Chlorite and Sodium Bromate in Organic Synthesis. A Review. **Organic Preparations and Procedures International**, v. 38, n. 2, p. 177-216, 2006.
- ³⁷ PARMON, V.N.; PANOV, G.I.; URIARTE, A.; NOSKOV, A.S. Nitrous oxide in oxidation chemistry and catalysis: application and production. **Catalysis Today**, v. 100, n. 1-2, p. 115-131, 2005.
- ³⁸ MOBIL OIL CORPORATION (US). Lyle A. Hamilton. **Production of Primary and Secondary Amines**. US 3384667, 28 Apr. 1964, 21 May 1968.
- ³⁹ BALTZLY, R.; BLACKMAN, S.W. The Displacement of Ammonia from Benzylamine by Benzylamide Anion. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 28, n. 4, p. 1158, 1963.
- ⁴⁰ ELLER, K.; HENKES, E.; ROSSBACHER, R.; HÖKE, H. Amines, Aliphatic, In: ULLMANN'S **Encyclopedia of Industrial Chemistry**. Weinheim: Wiley-VCH, 2005.
- ⁴¹ WNUK, T.A.; CHAUDHARY, S.S.; KOVACIC, P. Chemistry of N-haloamines. 25. Amination of acyclic and cyclic alkanes with trichloramine-aluminum chloride. **Journal of the American Chemical Society**, v. 98, n. 18, p. 5678-5682, 1976.

-
- ⁴² SMITH, L.I.; BAYLISS, M. The Boudroux-Tschitschibabin, and the Bouveaux Aldehyde Synthesis. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 06, n. 3, p. 437-442, 1941.
- ⁴³ EIS, M.J.; GANEM, B. BF_3 -etherate promoted alkylation of aziridines with organocopper reagents: a new synthesis of amines, **Tetrahedron Letters**, v. 26, n. 9, p. 1153-1156, 1985
- ⁴⁴ ONISTSCHENKO, A.; BUCHHOLZ, B.; STAMM, H. Reactions with aziridines - 39 : Ring opening of activated 2,2-dimethylaziridines by grignard reagents. A mechanistic study, **Tetrahedron**, v. 43, n. 3, p. 565-576, 1987.
- ⁴⁵ STEVENS, T.S. Degradation of quaternary ammonium salts. Part II. **Journal of the Chemical Society**, p. 2107-2119, 1930.
- ⁴⁶ AMUNDSEN, L.H.; NELSON, L.S. Reduction of Nitriles to Primary Amines with Lithium Aluminum Hydride. **Journal of the American Chemical Society**, v. 73, n. 1, p. 242-244, 1951.
- ⁴⁷ GAYLORD, N.G. The reduction of amides with lithium aluminium hydride. Cellular and Molecular Life Sciences, v. 10, n. 10, p. 423-424, 1954.
- ⁴⁸ SCRIVEN, E.F.V.; TURNBULL, K. Azides: their preparation and synthetic uses. **Chemical Reviews**, v. 88, n. 2, p. 297-368, 1988.
- ⁴⁹ HAAK, E.; SIEBENEICHER, H.; DOYE, S. An Ammonia Equivalent for the Dimethyltitanocene-Catalyzed Intermolecular Hydroamination of Alkynes. **Organic Letters**, v. 2, n. 13, p. 1935-1935, 2000.
- ⁵⁰ BYTSCHKOV, I.; DOYE, S. Microwave-Assisted Catalytic Intermolecular Hydroamination of Alkynes. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2001, n. 23, p. 4411-4418, 2001.
- ⁵¹ SANZ, R.; ESCRIBANO, J.; FERNANDEZ, Y.; AGUADO, R.; PEDROSA, M.R.; ARNÁIZ, F.J. Deoxygenation of N-Oxides with Triphenylphosphine, Catalyzed by γ -Dichlorodioxomolybdenum(VI). **Synlett**, n. 9, p. 1389-1392, 2005.
- ⁵² NEWBOLD, B.T. In: PATAI, S. (Ed.), **The Chemistry of the Hydrazo, Azo and Azoxy Groups**. New York: Wiley, 1975. part. 2, p. 629-637.
- ⁵³ ZILBERBERG, I.; PELMENSCHIKOV, A.; MCGRATH, C.J.; DAVIS, W.M.; LESZCZYNSKA, D.; LESZCZYNSKI, J. Reduction of Nitroaromatic Compounds on the Surface of Metallic Iron: Quantum Chemical Study. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 3, n. 7, p. 801-813, 2002.
- ⁵⁴ SCHWARTZ, M.A.; GU, J.; HU, X. Deoxygenation of N,N-disubstituted hydroxylamines by carbon disulfide. **Tetrahedron Letters**, v. 33, n. 13, p. 1687-1688, 1992.
- ⁵⁵ CICCHI, S.; BONANNI, M.; CARDONA, F.; REVUELTA, J.; GOTI, A. Indium-Mediated Reduction of Hydroxylamines to Amines, **Organic Letters**, v. 5, n. 10, p. 1773-1776, 2003.
- ⁵⁶ NOEL, M.; RAVICHANDRAN, C.; ANANTHARAMAN, P.N. An electrochemical technique for the reduction of aromatic nitrocompounds in H_2SO_4 medium on thermally coated Ti/TiO₂ electrodes. **Journal of Applied Electrochemistry**, v. 27, n. 7, p. 690-698, 1996.
- ⁵⁷ RANU, B.C.; SARKAR, A.; MAJEE, A. Reduction of Imines with Zinc Borohydride Supported on Silica Gel. Highly Stereoselective Synthesis of Substituted Cyclohexylamines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 62, n. 6, p. 1841-1842, 1997.
- ⁵⁸ VERDAGUER, X.; LANGE, U.E.W.; BUCHWALD, S.L. Amine Additives Greatly Expand the Scope of Asymmetric Hydrosilylation of Imines. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 37, n. 8, p. 1103-1107, 1998.
- ⁵⁹ AMIN, S.R.; CROWE, W.E. Reduction of Imines via Titanium-Catalyzed Hydromagnesation. **Tetrahedron Letters**, v. 38, n. 43, p. 7487-7490, 1997.
- ⁶⁰ BHATTACHARYYA, S.; NEIDIGH, K.A.; AVERY, M.A.; WILLIAMSON, J.S. Selective Monoalkylation of Ammonia: A High Throughput Synthesis of Primary Amines. **Synlett**, n. 11, p. 1781-1783, 1999.

-
- ⁶¹ DÍAS-RAQUEJO, M.M.; BELDERRAÍN, T.R.; NICASIO, M.C.; TROFIMENKO, S.; PÉREZ, P.J. Cyclohexane and Benzene Amination by Catalytic Nitrene Insertion into C–H Bonds with the Copper-Homoscorpionate Catalyst $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$. **Journal of the American Chemical Society**, v. 125, n. 40, p. 12078-12079, 2003.
- ⁶² GABRIEL, S. Ueber eine Darstellungsweiser primärer Amine aus den entsprechenden Halogenverbindungen. **Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft zu Berlin**, v. 20, p. 2224-2236, 1887.
- ⁶³ DELÉPINE, M. Sur l'hexaméthylène-amine; sels d'ammonium; action des acides; production d'amines primaires. **Comptes Rendus**, v. 120, p. 501-502, 1895.
- ⁶⁴ GALAT, A.; ELION, G. The Preparation of Primary Amines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 61, n. 12, p. 3585-3586, 1939.
- ⁶⁵ STAUDINGER, H.; MEYER, J. Über neue organische Phosphoverbindungen III. Phosphinmethylenderivate und Phosphinimine. **Helvetica Chimica Acta**, v. 2, n. 1, p. 635-646, 1919.
- ⁶⁶ KOLDOBSKII, G.I.; OSTROVSKII, V.A.; GIDASPOV, B.V. Schmidt Reaction with Aldehydes and Carboxylic Acids. *Russian Chemical Reviews*, v. 47, n. 11, p. 1084-1094, 1978.
- ⁶⁷ MATSUI, K.; TAKIZAWA, S.; SASAI, H. Bifunctional Organocatalysts for Enantioselective aza-Morita–Baylis–Hillman Reaction. **Journal of the American Chemical Society**, v. 125, n. 11, p. 3680-3681, 2005.
- ⁶⁸ HOFMANN, A.W. Ueber die Einwirkung des Broms in alkalischer Lösung auf Amide, **Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft zu Berlin**, v. 15, n. 1, p. 762-775, 1882.
- ⁶⁹ HOFMANN, A.W. Beiträge zur Kenntniss der flüchtigen organischen Basen **Angewandte Chemie International Edition. Annalen der Chemie und Pharmacie**, v. 78, n. 3, p. 253-286, 1851.
- ⁷⁰ ZHOU, S.; JUNGE, K.; ADDIS, D.; DAS, S.; BELLER, M. A Convenient and General Iron-Catalyzed Reduction of Amides to Amines. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 41, n. 14, 2009.
- ⁷¹ NAVARRO, O.; MARION, N.; MEI, J.; NOLAN, S.P. Rapid Room Temperature Buchwald–Hartwig and Suzuki–Miyaura Couplings of Heteroaromatic Compounds Employing Low Catalyst Loadings. **Chemistry - A European Journal**, v. 12, n. 19, p. 5142–5148, 2006.
- ⁷² HULTZSCH, K.C. Catalytic asymmetric hydroamination of non-activated olefins (Review). **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 3, n. 10, p. 1819-1824, 2005.
- ⁷³ HOFMANN, A.W. Ueber die Einwirkung des Broms in alkalischer Lösung auf die Amine. **Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft zu Berlin**, v. 16, p. 558-560, 1883.
- ⁷⁴ GASC, M.B.; LATTES, A.; PÉRIÉ, J.J. Tetrahedron report number 144: Amination of alkenes. **Tetrahedron**, v. 39, n. 5, p. 703-731, 1983.
- ⁷⁵ TRAMONTINI, M.; ANGIOLINI, L. Further advances in the chemistry of mannich bases. **Tetrahedron**, v. 46, n. 6, p. 1791-1837, 1990.
- ⁷⁶ MÜLLER, E.; HUBER-EMDEN, H.; RUNDEL, W. Untersuchungen an Diazomethanen, XIN-Methylierung von Aminen Mit Diazomethan. **Liebigs Annalen der Chemie**, v. 623, n. 1, p. 34-46, 1959.
- ⁷⁷ SCHOTTEN, C. Ueber die Oxydation des Piperidins. **Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft zu Berlin**, v. 17, p. 2544-2547, 1884.
- ⁷⁸ BAUMANN, E. Ueber eine einfache Methode der Darstellung von Benzoësäureäthern. **Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft zu Berlin**, v. 19, p. 3218-3222, 1886.
- ⁷⁹ SCHOENBERG, A.; HECK, R.F. Palladium-catalyzed amidation of aryl, heterocyclic, and vinylic halides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 39, n. 23, p. 3327-3331, 1974.

-
- ⁸⁰ MURAHASHI, S.-I.; IMADA, Y.; NISHIMURA, K. Palladium-catalyzed Carbonylation of Allylamines. Synthesis of β,γ -unsaturated amides by one-carbon homologation of Allylamines. **Tetrahedron**, v. 50, n. 2, p. 453-464, 1994.
- ⁸¹ SONODA, N.; YASHURA, T.; KONDO, K.; IKEDA, T.; TSUTSUMI, S. New synthesis of ureas. Reaction of ammonia or aliphatic amines with carbon monoxide in the presence of selenium. **Journal of the American Chemical Society**, v. 93, n. 23, p. 6344, 1971.
- ⁸² FRANZ, R.A.; APPLEGATH, F.; MORRISS, F.V.; BAIOCCHI, F.; BOLZE, C. A New Synthesis of Ureas. III. The Reaction of Aromatic Amines with Carbon Monoxide and Sulfur. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 26, n. 9, p. 3309-3312, 1961.
- ⁸³ HINSBERG, O. Ueber die Bildung von Säureestern und Säureamiden bei Gegenwart von Wasser und Alkali. **Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft zu Berlin**, v. 23, p. 2962-2965, 1890.
- ⁸⁴ VARMA, R.S.; DAHIYA, R.; KUMAR, S. Clay catalyzed synthesis of imines and enamines under solvent-free conditions using microwave irradiation. **Tetrahedron Letters**, v. 38, n. 12, p. 2039-2042, 1997.
- ⁸⁵ CHEKULAEVA, I.A.; KONDRAT'eva, L.V. Reaction of acetylene and alkynyl compounds with amines and ammonia. **Russian Chemical Reviews**, v. 34, n. 9, p. 669-680, 1965.
- ⁸⁶ LEONARD, N.J.; MUSKER, W.K. Unsaturated Amines. XVI. An Oxidative Cyclization Route to Oxazolidines and Tetrahydro-1,3-oxazines, **Journal of the American Chemical Society**, v. 82, n. 19, p. 5148-5155, 1960.
- ⁸⁷ CURINI, M.; EPIFANO, F.; MARCOTULLIO, M.C.; ROSATI, O.; TSADJOUT, A. N-Chlorination of Amides and Carbamates by Oxone® and Sodium Chloride. **Synlett**, n. 06, p. 813-814, 2000.
- ⁸⁸ BARTON, D.H.R.; BILLION, A.; BOVIN, J. Oxidation of secondary amines to α -cyanoamines. **Tetrahedron Letters**, v. 26, n. 9, p. 1229-1232, 1985.
- ⁸⁹ SHARMA, N.K.; GANESH, K.N. Regioselective oxidation of N-alkylpyrrolidines to pyrrolidin-5-ones by $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$. **Tetrahedron Letters**, v. 45, n., 7 p. 1403-1406, 2004.
- ⁹⁰ MARKGRAF, J.H.; STICKNEY, C.A. A new synthesis of N-phenyl lactams. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 37, n. 1, p. 109-110, 2000.
- ⁹¹ HOLMES, R.R.; BAYER, R.P. A Simple Method for the Direct Oxidation of Aromatic Amines to Nitroso Compounds. **Journal of the American Chemical Society**, v. 82, n. 13, p. 3454-3456, 1960.
- ⁹² MURRAY, R.W.; SINGH, M. A High Yield One Step Synthesis of Hydroxylamines. **Synthetic Communications**, v. 19, n. 20, p. 3509-3522, 1989.
- ⁹³ CHOUDRAY, B.M.; BHARATHI, B.; REDDY, CH.V.; KANTAM, M.L.; RAGHAVAN, K.V. The first example of catalytic N-oxidation of tertiary amines by tungstate-exchanged Mg-Al layered double hydroxide in water: a green protocol. **Chemical Communications**, n. 18, p. 1736-1737, 2001.
- ⁹⁴ YAMADA, Y.M.A.; TABATA, H.; TAKAHASHI, H.; IKEGAMI, S. Oxidation of Amines and Sulfides Catalyzed by an Assembled Complex of Phosphotungstate and Non-Cross-Linked Amphiphilic Polymer. **Synlett**, n. 12, p. 2031-2034, 2002.
- ⁹⁵ DENO, N.C.; FRUIT JR., R.E. The oxidative cleavage of amines by aqueous bromine at 25°C. **Journal of the American Chemical Society**, v. 90, n. 13, p. 3502-3506, 1968.
- ⁹⁶ RAWALAY, S.S.; SHECHTER, H. Oxidation of primary, secondary, and tertiary amines with neutral permanganate. Simple method for degrading amines to aldehydes and ketones. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 32, n. 10, p. 3129-3131, 1967.
- ⁹⁷ DINIZO, S.E.; WATT, D.S. Oxidative deamination of amines to ketones via oxaziridines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 97, n. 23, p. 6900-6901, 1975.
- ⁹⁸ BLACK, D.S.C.; BLACKMAN, N.A. Nitrones and oxaziridines. XIII. A convenient method for the oxidation of primary- and secondary-alkyl amines to carbonyl compounds. **Australian Journal of Chemistry**, v. 28, n. 11, p. 2547-2551, 1975.

-
- ⁹⁹ SCULLY JR., F.E.; DAVIS, R.C. Superoxide in organic synthesis: a new mild method for the oxidation of amines to carbonyls via N-chloramines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 43, n. 7, p. 1467-1468, 1978.
- ¹⁰⁰ DOLESCHALL, G. A novel method of conversion of primary amines into aldehydes. **Tetrahedron Letters**, v. 19, n. 24, p. 2131-2132, 1978.
- ¹⁰¹ BABLER, J.H.; INVERGO, B.J. A facile biomimetic method for oxidative deamination of primary amines to aldehydes via transposition of an imine functionality. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 46, n. 9, p. 1937-1938, 1981.
- ¹⁰² RABAN, M.; CARLSON, E. Syn-anti isomerism in an N-benzenesulfonylimine. Mechanism of stereomutation at the carbon-nitrogen double bond. **Journal of the American Chemical Society**, v. 93, n. 3, p. 685-691, 1971.
- ¹⁰³ PARRA, M.; ALDERETE, J.; ZÚNNIGA, C.; GALLARDO, H.; HIDALGO, P.; VERGARA, J.; FUENTES, G. Azo compounds and Schiff 's bases derived from 5-(4-pyridyl)-2-amino-1,3,4-thiadiazole: synthesis, mesomorphic properties and structural study by semi-empirical calculations. **Liquid Crystals**, v. 28, n. 11, p. 1659-1666, 2001.
- ¹⁰⁴ BREWSTER, C.M.; MILLAM, L.H. Phototropic and Thermotropic Anils from 5-Bromosalicylaldehyde. **Journal of the American Chemical Society**, v. 55, n. 2, p. 763-766, 1933.
- ¹⁰⁵ DE GAOUCK, V.; LE FEVRE, R.J.W. The phototropy of anils, and a note on the phototropy of solutions of the leuco-cyanides of malachite- and brilliant-greens. **Journal of the Chemical Society**, p. 1457-1465, 1939.
- ¹⁰⁶ DA SILVA, C.M.; DA SILVA, D.L.; MODOLO, L.V.; ALVES, R.B.; DE RESENDE, M.A.; MARTINS, C.V.B.; DE FÁTIMA, A. Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. **Journal of Advanced Research**, v. 2, n. 1, p. 1-8, 2011.
- ¹⁰⁷ ECHEVARRIA, A.; NASCIMENTO, M.G.; GERÔNIMO, V.; MILLER, J.; GIESBRECHT, A. NMR Spectroscopy, Hammett Correlations and Biological Activity of Some Schiff Bases Derived from Piperonal. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 10, n. 1, p. 60-64, 1999.
- ¹⁰⁸ DIMMOCK, J.R.; KUMAR, P. Anticancer and Cytotoxic Properties of Mannich Bases. **Current Medicinal Chemistry**, v. 4, n. 1, p. 1-22, 1997.
- ¹⁰⁹ DIMMOCK, J.R.; ADVIKOLANU, K.M.; SCOTT, H.E.; DUFFY, M.F.; REID, R.S.; QUAIL, J.W.; JIA, Z.; HICKIE, R.A.; ALLEN, T.M.; RUTLEDGE, J.M.; TEMPEST, M.L.; ORESKI, A.B. Evaluation of cytotoxicity of some mannich bases of various aryl and arylidene ketones and their corresponding arylhydrazones. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 81, n. 12, p. 1147-1152, 1992.
- ¹¹⁰ SCHIFF, H. Mittheilungen aus dem Universitätslaboratorium in Pisa: Eine neue Reihe organischer Basen, **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 131, n. 1, p. 118-119, 1864.
- ¹¹¹ PICKARD, P.L.; TOBLERT, T.L. An Improved Method of Ketimine Synthesis. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 26, n. 12, p. 4886-4888, 1961.
- ¹¹² NISHINAGA, A.; YAMAZAKI, S.; MATSUURA, T., Catalytic dehydrogenation of secondary amines with cobalt schiff base complex-oxygen system. **Tetrahedron Letters**, v. 29, n. 33, p. 4115-4118, 1988.
- ¹¹³ MÜLLER, P.; GILABERT, D.M., Oxidation of amines to imines with hypervalent iodine. **Tetrahedron**, v. 44, n. 23, p. 7171-7175, 1988.
- ¹¹⁴ KEIRS, D.; OVERTON, K. Conversion of amines into imines by Swern oxidation. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 21, p. 1660-1661, 1987.
- ¹¹⁵ MURAHASHI, S.-I.; NAOTA, T.; TAKI, H. Ruthenium-catalysed oxidation of secondary amines to imines using t-butyl hydroperoxide. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 9, p. 613-614, 1985.
- ¹¹⁶ BOCK, H.; DAMMEL, R.; AYGEN, S. Gas-Phase Reactions. 36. Pyrolysis of Vinyl Azide. **Journal of the American Chemical Society**, v. 105, n. 26, p. 7681-7685, 1983.

-
- ¹¹⁷ SISTI, A.J.; MILSTEIN, S.R. Stieglitz rearrangement with lead tetraacetate and triarylmethylamines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 39, n. 26, p. 3932-3936, 1974.
- ¹¹⁸ STIEGLITZ, J.; LEECH, P.N. The molecular Rearrangement of Triarylmethyl-Hydroxylamines and the Beckmann Rearrangement of Ketoximes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 36, n. 2, p. 272-301, 1914.
- ¹¹⁹ IQBAL, A.F.M. Catalytic deoxygenation of organic compounds by carbon monoxide. II. Direct synthesis of Schiff bases from aromatic nitro derivatives, aldehydes, and carbon monoxide. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 37, n. 17, p. 2791-2793, 1972.
- ¹²⁰ MACHO, V.; KRÁLIK, M.; HUDEC, J.; CINGELOVA, J. One stage preparation of Schiff's bases from nitroarenes, aldehydes and carbon monoxide at presence of water. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 209, n. 1-2, p. 69-73, 2004.
- ¹²¹ KORICH, A.L.; HUGUES, T.S. A Facile, One-Pot Procedure for Forming Diarylimines from Nitroarenes and Benzaldehydes. **Synlett**, n. 16, p. 2602-2604, 2007.
- ¹²² LAI, J.T. Ketoform reaction. Synthesis of hindered imines from 2,6-dialkylanilines and ketones. **Tetrahedron Letters**, v. 43, n. 11, p. 1965-1967, 2002.
- ¹²³ VELÁZQUEZ, M.; SALGADO-ZAMORA, H.; PÉREZ, C.; CAMPOS-A, M.E.; MENDOZA, P.; JIMÉNEZ, H.; JIMÉNEZ, R. Intramolecular hydrogen bond stabilization of hemiaminal structures, precursors of imidazo[1,2-a]pyridine. **Journal of Molecular Structure**, v. 979, n. 1-3, p. 56-61, 2010.
- ¹²⁴ JENCKS, W.P. Studies on the Mechanism of Oxime and Semicarbazone Formation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 81, n. 2, p. 475-481, 1959.
- ¹²⁵ WANG, M.; MCINTEE, E.J.; CHENG, G.; SHI, Y.; VILLALTA, P.W.; HECHT, S.S. A Schiff Base Is a Major DNA Adduct of Crotonaldehyde. **Chemical Research in Toxicology**, v. 14, n. 4, p. 423-430, 2001.
- ¹²⁶ REN, S.; WANG, R.; KOMATSU, K.; BONAZ-KRAUSE, P.; ZYRIANOV, Y.; MCKENNA, C.E.; CSIPHE, C.; TOKES, Z.A.; LIEN, E.J. Synthesis, Biological Evaluation, and Quantitative Structure-Activity Relationship Analysis of New Schiff Bases of Hydroxysemicarbazide as Potential Antitumor Agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 2, p. 410-419, 2002.
- ¹²⁷ CAMPBELL, K.N.; SOMMERS, A.H.; CAMPBELL, B.K. The Preparation of Unsymmetrical Secondary Aliphatic Amines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 66, n. 1, p. 82-84, 1944.
- ¹²⁸ ROHM AND HAAS COMPANY. Melvin D. Hurwitz. **Aldimines**. US 2582128, 11 Feb. 1950, 8 Jan. 1952.
- ¹²⁹ SPRUNG, M.A. A Summary of the Reactions of Aldehydes with Amines. **Chemical Reviews**, v. 26, n. 3, p. 297-338, 1940.
- ¹³⁰ WEINGARTEN, H.; CHUPP, J.P.; WHITE, W.A. Ketimine syntheses. Use of titanium tetrachloride in a new procedure for their preparation. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 32, n. 10, p. 3246-3249, 1967.
- ¹³¹ BONNETT, R.; EMERSON, T.R. Optical rotatory dispersion. Part XXII. Steroidal azomethines. **Journal of the Chemical Society**, p. 4508-4511, 1965.
- ¹³² EISCH, J.J.; SANCHEZ, R. Rearrangements of heterocyclic compounds. 5. The selective, oxophilic imination of ketones with bis(dichloroaluminum) phenylimide. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 51, n. 10, p. 1848-1852, 1986.
- ¹³³ LOVE, B.E.; REN, J. Synthesis of sterically hindered imines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 58, n. 20, p. 5556-5557, 1993.
- ¹³⁴ DANKS, T.N. Microwave assisted synthesis of pyrroles. **Tetrahedron Letters**, v. 40, n. 20, p. 3957-3960, 1999.
- ¹³⁵ KATRITZKY, A.R.; OSTERCAMP, D.L.; YOUSAF, T.I. The mechanisms of heterocyclic ring closures. **Tetrahedron**, v. 43, n. 22, p. 5171-5186, 1987.

-
- ¹³⁶ CHENG, C.-C.; YAN, S.-Y. The Friedländer Synthesis of Quinolines. **Organic Reactions**, v. 37, p. 201, 2005.
- ¹³⁷ ARCADI, A.; CHIARINI, M.; GIUSEPPE, S.; MARINELLI, F. A New Green Approach to the Friedländer Synthesis of Quinolines. **Synlett**, n. 02, p. 203-206, 2003.
- ¹³⁸ YADAV, J.S.; REDDY, B.V.S.; PREMALAH, K. Bi(OTf)₃-Catalyzed Friedländer Hetero-Annulation: A Rapid Synthesis of 2,3,4-Trisubstituted Quinolines. **Synlett**, n. 06, p. 963-966, 2004.
- ¹³⁹ VASQUEZ, M.A.; LANDA, M.; REYES, L.; MIRANDA, R.; TAMIRIZ, J.; DELGADO, F. Infrared Irradiation: Effective Promoter in the Formation of N-Benzylideneanilines in the Absence of Solvent. **Synthetic Communications**, v. 34, n. 15, p. 2705-2718, 2004.
- ¹⁴⁰ GOPALAKRISHNAN, M.; SURESHKUMAR, P.; KANAGARAJAN, V.; THANUSU, J.; GOVINDARAJU, R. Silica gel supported sodium hydrogen sulfate as an efficient and reusable heterogeneous catalyst for the synthesis of imines in solvent-free conditions under microwave irradiation. **Journal of Chemical Research**, n. 5, p. 299-303, 2005.
- ¹⁴¹ GOPALAKRISHNAN, M.; SURESHKUMAR, P.; KANAGARAJAN, V.; THANUSU, J. New environmentally-friendly solvent-free synthesis of imines using calcium oxide under microwave irradiation. **Research on Chemical Intermediates**, v. 33, n. 6, p. 541-548, 2007.
- ¹⁴² OLEINIK, I.I.; KOCHNEV, A.I.; OLEINIK, I.V.; IVANCHEV, S.S.; TOLSTIKOV, G.A. Preparative microwave-assisted synthesis of N-salicylidene-4-triphenylmethylanilines. **Russian Journal of Organic Chemistry**, v. 44, n. 6, p. 927-928, 2008.
- ¹⁴³ ANDRADE, C.K.Z.; TAKADA, S.C.S.; ALVES, L.M.; RODRIGUES, J.P.; SUAREZ, P.A.Z.; BRAND, R.F.; SOARES, V.C.D. Molecular Sieves in Ionic Liquids as an Efficient and Recyclable Medium for the Synthesis of Imines. **Synlett**, n. 12, p. 2135-238, 2004.
- ¹⁴⁴ SIMION, A.; SIMION, C.; KANDA, T.; NAGASHIMA, S.; MITOMA, Y.; YAMADA, T.; MIMURA, K.; TASHIRO, M. Synthesis of imines, diimines and macrocyclic diimines as possible ligands, in aqueous solution. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 17, p. 2071-2078, 2001.
- ¹⁴⁵ RUSSOWSKY, D.; PETERSEN, R.Z.; GODOI, M.N.; PILLI, R.A. Addition of silylated carbon nucleophiles to iminium and cyclic N-acyliminium ions promoted by InCl₃. **Tetrahedron Letters**, v. 41, n. 51, p. 9939-9942, 2000.
- ¹⁴⁶ HAJIPOUR, A.R.; KHOEE, S.; RUOHO, A.E. Regeneration of carbonyl compounds from oximes, hydrazones, semicarbazones, acetals, 1,1-diacetates, 1,3-dithiolanes, 1,3-dithianes and 1,3-oxathiolanes. **Organic Preparations and Procedures International**, v. 35, n. 6, p. 527-581, 2003.
- ¹⁴⁷ WANG, D.-K.; DAI, L.-X.; HOU, X.-L.; ZHANG, Y. Mg and Zn mediated allylation of imines with allyl bromide. **Tetrahedron Letters**, v. 37, n. 24, p. 4187-4188, 1996.
- ¹⁴⁸ LEE, C.-L.K.; LING, H.Y.; LOH, T.-P. Asymmetric Synthesis of C-Aliphatic Homoallylic Amines and Biologically Important Cyclohexenylamine Analogues. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 69, n. 22, p. 7787-7789, 2004.
- ¹⁴⁹ MIYABE, H.; UEDA, M.; NAITO, T. Free-Radical Reaction of Imine Derivatives in Water. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 65, n. 16, p. 5043-5047, 2000.
- ¹⁵⁰ JIN, M.; ZHANG, D.; YANG, L.; LIU, Y.; LIU, Z. BNAH-mediated free radical addition to aromatic imines. **Tetrahedron Letters**, v. 41, n. 38, p. 7357-7360, 2000.
- ¹⁵¹ RASMUSSEN, K.G.; JORGENSEN, K.A. Catalytic formation of aziridines from imines and diazoacetate. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 14, p. 1401-1402, 1995.
- ¹⁵² NAGAYAMA, S.; KOBAYASHI, S. Facile Synthesis of Aziridines from Imines and Diazoesters or Aldehydes, Amines, and Diazoesters Using a Catalytic Amount of Lanthanide Triflate. **Chemistry Letters**, v. 27, n. 7, p. 685, 1998.

- ¹⁵³ REETZ, M.T.; LEE, W.K. New Uses of Amino Acids as Chiral Building Blocks in Organic Synthesis. **Organic Letters**, v. 3, n. 20, p. 3119-3120, 2001.
- ¹⁵⁴ LE BORGNE, J.-F. Etude des aldimines lithiees : I. Synthese d'aldehydes ω -halogenes et de dialdehydes. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 122, n. 2, p. 123-128, 1976.
- ¹⁵⁵ SANDHU, J.S.; SAIN, B. Some Recent Advances in the Chemistry of Imines, in Particular Cycloaddition Reactions. **Heterocycles**, v. 26, n. 3, p. 777-818, 1987.
- ¹⁵⁶ SCHAUMANN, E. Cycloadditionsreaktionen von Heterokumulenen, VI: Umsetzung von Thioketenen mit Azomethinen. **Chemische Berichte**, v. 109, n. 3, p. 906-921, 1976.
- ¹⁵⁷ BANIK, B.K.; GHATAK, A.; BECKER, F.F. Indium-mediated facile synthesis of 3-unsubstituted β -lactams. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 14, p. 2179-2181, 2000.
- ¹⁵⁸ HEGEDUS, L.S.; MCGUIRE, M.A.; SCHULTZE, L.M.; CHEN, Y.; ANDERSON, O.P. Reaction of chromium carbene complexes with imines. Synthesis of β -lactams. **Journal of the American Chemical Society**, v. 106, n. 9, p. 2680-2687, 1984.
- ¹⁵⁹ TOWNES, J.A.; EVANS, M.A.; QUEFFELEC, J.; TAYLOR, S.J.; MORKEN, J.P. Stereoselective Synthesis of trans β -Lactams through Iridium-Catalyzed Reductive Coupling of Imines and Acrylates. **Organic Letters**, v. 4, n. 15, p. 2537-2540, 2002.
- ¹⁶⁰ ALPER, H.; AMARATUNGA, S. Metal carbonyl catalysis of organoborane reactions. Cobalt carbonyl catalyzed reductive carbonylation of Schiff bases. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 47, n. 18, p. 3593-3595, 1982.
- ¹⁶¹ AN, G.-I.; RHEE, H. Oxidation of N-Benzylaldimines to N-Benzylamides by MCPBA and $\text{BF}_3(\text{OEt}_2)$. **Synlett**, n. 06, p. 876-878, 2003.
- ¹⁶² NOGUE, D.; PAUGAM, R.; WARTSKI, L. High degree of exo selectivity in imino Diels-Alder reactions catalyzed by tert-butyldimethylsilyltriflate. **Tetrahedron Letters**, v. 33, n. 10, p. 1265-1268, 1992.
- ¹⁶³ COLLIN, J.; JABER, N.; LANNOU, M.I. Imino-Diels-Alder and imino-aldol reactions catalyzed by samarium diiodide. **Tetrahedron Letters**, v. 42, n. 42, p. 7405-7407, 2001.
- ¹⁶⁴ HEDBERG, C.; PINHO, P.; ROTH, P.; ANDERSSON, P.G. Diels-Alder Reaction of Heterocyclic Imine Dienophiles. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 65, n. 9, p. 2810-2812, 2000.
- ¹⁶⁵ DOMINGO, L.R. A Theoretical Study of the Molecular Mechanism of the Reaction between N,N-Dimethylmethyleammonium Cation and Cyclopentadiene. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 66, n. 9, p. 3211-3214, 2001.
- ¹⁶⁶ DE KIMPE, N.; KEPPENS, M.; FONCK, G. A new efficient synthesis of pyridines. **Chemical Communications**, n. 5, p. 635-636, 1996.
- ¹⁶⁷ BANIK, B.K.; ZEGROCKA O.; BANIK, I.; HACKFELD, L.; BECKER, F.F. Samarium-induced iodine-catalyzed reduction of imines: synthesis of amine derivatives. **Tetrahedron Letters**, v. 40, n. 37, p. 6731-6734, 1999.
- ¹⁶⁸ BANIK, B.K.; HACKFELD, L.; BECKER, F.F. Studies on the Indium-mediated reduction of imines. **Synthetic Communications**, v. 31, n. 10, p. 1581-1586, 2001.
- ¹⁶⁹ SHIBATA, I.; MORIUCHI-KAWAKAMI, T.; TANIZAWA, D.; SUWA, T.; SUGIYAMA, E.; MATSUDA, H.; BABA, A. Chemoselective Reductions of Imino Groups by Dibutyltin Chloride Hydride Complex. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 63, n. 2, p. 383-385, 1998.
- ¹⁷⁰ KNETTLE, B.W.; FLOWERS II, R.A. Influence of HMPA on Reducing Power and Reactivity of SmBr_2 . **Organic Letters**, v. 3, n. 15, p. 2321-2324, 2001.
- ¹⁷¹ IWASAKI, F.; ONOMURA, O.; MISHIMA, K.; KANEMATSU, T.; MAKI, T.; MATSUMURA, Y. First chemo- and stereoselective reduction of imines using trichlorosilane activated with N-formylpyrrolidine derivatives. **Tetrahedron Letters**, v. 42, n. 13, p. 2525-2527, 2001.

-
- ¹⁷² KAINZ, S.; BRINKMANN, A.; LEITNER, W.; PFLATZ, A. Iridium-Catalyzed Enantioselective Hydrogenation of Imines in Supercritical Carbon Dioxide. **Journal of the American Chemical Society**, v. 121, n. 27, p. 6421-6429, 1999.
- ¹⁷³ XIAO, D.; ZHANG, X. Highly Enantioselective Hydrogenation of Acyclic Imines Catalyzed by Ir-f-Binaphane Complexes. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 40, n. 18, p. 3425-3428, 2001.
- ¹⁷⁴ TRIFONOVA, A.; DIESEN, J.S.; CHAPMAN, C.J.; ANDERSON, P.G. Application of Phosphine-Oxazoline Ligands in Ir-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Acyclic Aromatic N-Arylimines. **Organic Letters**, v. 6, n. 21, p. 3825-3827, 2004.
- ¹⁷⁵ ABE, H.; AMII, H.; UNEYAMA, K. Pd-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of α -Fluorinated Iminoesters in Fluorinated Alcohol: A New and Catalytic Enantioselective Synthesis of Fluoro α -Amino Acid Derivatives. **Organic Letters**, v. 3, n. 3, p. 313-315, 2001.
- ¹⁷⁶ HANSEN, M.C.; BUCHWALD, S.L. A Method for the Asymmetric Hydrosilylation of N-Aryl Imines. **Organic Letters**, v. 2, n. 5, p. 713-715, 2000.
- ¹⁷⁷ MAGEE, M.P.; NORTON, J.R. Stoichiometric, Catalytic, and Enantioface-Selective Hydrogenation of C=N Bonds by an Ionic Mechanism. **Journal of the American Chemical Society**, v. 123, n. 8, p. 1778-1779, 2001.
- ¹⁷⁸ SAMEC, J.S.M.; BÄCKVALL, J.-E. Ruthenium-Catalyzed Transfer Hydrogenation of Imines by Propan-2-ol in Benzene. **Chemistry – A European Journal**, v. 8, n. 13, p. 2955-2961, 2002.
- ¹⁷⁹ BORCH, R.F.; BEMSTEIN, M.D.; DURST, H.D. Cyanohydridoborate anion as a selective reducing agent, **Journal of the American Chemical Society**, v. 93, n. 12, p. 2897-2904, 1971.
- ¹⁸⁰ BORCH, R.F.; DURST, H.D. Lithium cyanohydridoborate, a versatile new reagent. **Journal of the American Chemical Society**, v. 91, n. 14, p. 3996-3997, 1969.
- ¹⁸¹ HUTCHINS, R.O.; MARKOWITZ, M. Tetraalkylammonium trihydridocyanoborates. Versatile, selective reagents for reductive aminations in nonpolar media. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 46, n. 17, p. 3571-3574, 1981.
- ¹⁸² KIM, S.; OH, C.H.; KO, J.S.; AHN, K.H.; KIM, Y.J. Zinc-modified cyanoborohydride as a selective reducing agent. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 50, n. 11, p. 1927-1932, 1985.
- ¹⁸³ MATTSON, R.J.; PHAM, K.M.; LEUCK, D.J.; COWEN, K.A. An improved method for reductive alkylation of amines using titanium(IV) isopropoxide and sodium cyanoborohydride. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 55, n. 8, p. 2252-2254, 1990.
- ¹⁸⁴ BRUSSEE, J.; VAN BENTHEN, R.A.T.M.; KRUSE, C.G.; VAN DER GEN, A. Magnesium ion mediated stereospecific formation of N-substituted ethanolamines during reductive amination. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 1, n. 3, p. 163-166, 1990.
- ¹⁸⁵ ABDEL-MAGID, A.F.; CARSON, K.G.; HARIS, B.D.; MARYANOFF, C.A.; SHAH, R.D. Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with Sodium Triacetoxymborohydride. Studies on Direct and Indirect Reductive Amination Procedures. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 61, n. 11, p. 3849-3862, 1996.
- ¹⁸⁶ PERIASAMY, M.; DEVASAGAYARAJ, A.; SATYANARAYANA, N.; NARAYANA, C. Synthesis of Amines by Reduction of Imines with the $MCl_2/NaBH_4$ (M = Co, Ni) System. **Synthetic Communications**, v. 19, n. 3, p. 565-573, 1989.
- ¹⁸⁷ SAXENA, I.; BORAH, R.; SARMA, J.C. Reductive amination of aromatic aldehydes and ketones with nickel boride. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 4, p. 503-504, 2000.
- ¹⁸⁸ ITSUNO, S.; SAKURAI, Y.; ITO, K. Reduction of Some Functional Groups with Zirconium Tetrachloride/Sodium Borohydride. **Synthesis**, n. 12, p. 995-996, 1988.
- ¹⁸⁹ BHATTACHARYYA, S. Reductive alkylation of dimethylamine using titanium(IV) isopropoxide and sodium borohydride: an efficient, safe, and convenient method for the synthesis of N,N-

dimethylated tertiary amines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 60, n. 15, p. 4928-4929, 1995.

¹⁹⁰ VERARDO, G.; GIUMANINI, A.G.; STRAZZOLINI, P.; POIANA, M. Reductive N-Monoalkylation of Primary Aromatic Amines. **Synthesis**, n. 01, p. 121-125, 1993.

¹⁹¹ VARMA, R.S.; DAHIYA, R. Sodium borohydride on wet clay: Solvent-free reductive amination of carbonyl compounds using microwaves. **Tetrahedron**, v. 54, n. 23, p. 6293-6298, 1998.

¹⁹² YOON, N.M.; KIM, E.G.; SON, H.S.; CHOI, J. Borohydride Exchange Resin, a New Reducing Agent for Reductive Amination. **Synthetic Communications**, V. 23, n. 11, p. 1595-1599, 1993.

¹⁹³ KOTSUKI, H.; YOSHIMURA, N.; KADOTA, I.; USHIO, Y.; OCHI, M. A Mild Reduction of Azomethines with Zinc Borohydride. Synthetic Application to Tandem Alkylation-Reduction of Nitriles. **Synthesis**, n. 05, p. 401-402, 1990.

¹⁹⁴ BHATTACHARYYA, S.; CHATTERJEE, A.; WILLIAMSON, J.S. Reductive Amination with Zinc Borohydride. Efficient, Safe Route to Fluorinated Benzylamines. **Synthetic Communications**, v. 27, n. 24, p. 4265-4274, 1997.

¹⁹⁵ RANU, B.C.; MAJEE, A.; SARKAR, A. One-Pot Reductive Amination of Conjugated Aldehydes and Ketones with Silica Gel and Zinc Borohydride. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 63, n. 2, p. 370-373, 1998.

¹⁹⁶ PELTER, A.; ROSSER, R.M.; MILLS, S. Reductive aminations of ketones and aldehydes using borane-pyridine. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, p. 717-720, 1984.

¹⁹⁷ BOMANN, M.D.; GUCH, I.C.; DIMARE, M. A mild, pyridine-borane-based reductive amination protocol. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 60, n. 18, p. 5995-5996, 1995.

¹⁹⁸ SATO, S.; SAKAMOTO, T.; MIYAZAWA, E.; KIKUGAWA, Y. One-pot reductive amination of aldehydes and ketones with α -picoline-borane in methanol, in water, and in neat conditions. **Tetrahedron**, v. 60, n. 36, p. 7899-7906, 2004.

¹⁹⁹ NOSE, A.; KUDO, T. Selective reduction of imines with the diborane-methanol system. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 34, n. 11, p. 4817, 1986.

²⁰⁰ BAE, J.W.; LEE, S.H.; CHO, Y.J.; YOON, C.M. A reductive amination of carbonyls with amines using decaborane in methanol. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 2, p. 145-146, 2000.

²⁰¹ MICOVIC, I.V.; IVANOVIC, M.D.; PIATAK, D.M.; BOJIC, V.D. A Simple Method for Preparation of Secondary Aromatic Amines. **Synthesis**, n. 11, p. 1043-1045, 1991.

²⁰² CHANDRASEKHAR, S.; REDDY, C.R.; AHMED, M. A Single Step Reductive Amination of Carbonyl Compounds with Polymethylhydrosiloxane-Ti(OⁱPr)₄. **Synlett**, n. 11, p. 1655-1657, 2000.

²⁰³ LOPEZ, R.M.; FU, G.C. A mild, convenient, and inexpensive method for converting imines into amines: Tin-catalyzed reduction with polymethylhydrosiloxane (PMHS). **Tetrahedron**, v. 53, n. 48, p. 16349-16354, 1997.

²⁰⁴ CHEN, B.-C.; SUNDEEN, J.E.; GUO, P.; BEDNARZ, M.S.; ZHAO, R. Novel triethylsilane mediated reductive N-alkylation of amines: improved synthesis of 1-(4-imidazolyl)methyl-4-sulfonylbenzodiazepines, new farnesyltransferase inhibitors. **Tetrahedron Letters**, v. 42, n. 7, p. 1245-1246, 2001.

²⁰⁵ BLACKWELL, J.M.; SONMOR, E.R.; SCOCCITTI, T.; PIERS, W.E. B(C₆F₅)₃-Catalyzed Hydrosilation of Imines via Silyliminium Intermediates. **Organic Letters**, v. 2, n. 24, p. 3921-3923, 2000.

²⁰⁶ KOBAYASHI, S.; YASUDA, M.; HACHIYA, I. Trichlorosilane-Dimethylformamide (Cl₃SiH-DMF) as an Efficient Reducing Agent. Reduction of Aldehydes and Imines and Reductive Amination of Aldehydes under Mild Conditions Using Hypervalent Hydridosilicates. **Chemistry Letters**, v. 25, n. 5, p. 407, 1996.

²⁰⁷ APODACA, R.; XIAO, W. Direct Reductive Amination of Aldehydes and Ketones Using Phenylsilane: Catalysis by Dibutyltin Dichloride. **Organic Letters**, v. 3, n. 11, p. 1745-1748, 2001.

-
- ²⁰⁸ SUWA, T.; SUGIYAMA, E.; SHIBATA, I.; BABA, A. Chemoselective Reductive Amination of Aldehydes and Ketones by Dibutylchlorotin Hydride-HMPA Complex. **Synthesis**, n. 06, p. 789-800, 2000.
- ²⁰⁹ HIROI, R.; MIYOSHI, N.; WADA, M. Solvent-Free One-Pot Reduction of Imines Generated in situ from Aldehydes and Aniline by Tributyltin Hydride on Silica Gel. **Chemistry Letters**, v. 31, n. 3, p. 274, 2002.
- ²¹⁰ SUWA, T.; SHIBATA, I.; NISHINO, K.; BABA, A. Synthesis of Nitrogen Heterocycles by Intramolecular Michael Type of Amination via Reduction of Imines with Di-n-butyltin Hydride (n-Bu₂SnH). **Organic Letters**, v. 1, n. 10, p. 1579-1581, 1999.
- ²¹¹ TARASEVICH, V.A.; KOZLOV, N.G. Reductive amination of oxygen-containing organic compounds. **Russian Chemical Reviews**, v. 68, n. 1, p. 55-72, 1999.
- ²¹² NARASIMHAN, S.; BALAKUMAR, R. Synthetic applications of Zinc borohydride. **Aldrichimica Acta**, v. 31, n. 1, p. 19-26, 1998.
- ²¹³ REDING, M.T.; BUCHWALD, S.L. An Inexpensive Air-Stable Titanium-Based System for the Conversion of Esters to Primary Alcohols. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 60, n. 24, p. 7884-7890, 1995.
- ²¹⁴ HASKELBERG, J. Aminative Reduction of Ketones. **Journal of the American Chemical Society**, v. 70, n. 8, p. 2811-2812, 1948.
- ²¹⁵ ALEXANDER, E.R.; MISEGADES, A.L. A Low Pressure Reductive Alkylation Method for the Conversion of Ketones to Primary Amines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 70, n. 4, p. 1315-1316, 1948.
- ²¹⁶ BOTTA, M.; ANGELIS, F.A.; GAMBACORTA, A.; LABBIENTO, L.; NICCOLETTI, R. Alcohols and aluminum alkoxides in the presence of Raney nickel as alkylating agents. 3. Reduction of Schiff bases with isopropyl alcohol and aluminum isopropoxide in the presence of Raney nickel. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 50, n. 11, p. 1916-1919, 1985.
- ²¹⁷ POLAROID CORPORATION (US). Milton Green, Newon Highlands. **Reductive Amination of Ketones**. US 3187047, 7 Ago. 1961, 1 Jun. 1965.
- ²¹⁸ BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (Leverkusen, DE). Wolfgang Kiel. **Reductive Amination of Aldehydes**. US 6429335 B1, 13 Jun. 2000, 6 Ago. 2002.
- ²¹⁹ POPP, F.D.; SCHULTZ, H.P. Electrolytic Reduction of Organic Compounds. **Chemical Reviews**, Washington DC, v. 62, n. 1, p. 19-40, 1962.
- ²²⁰ CHAIKIN, S.W.; BROWN, W.G. Reduction of Aldehydes, Ketones and Acid Chlorides by Sodium Borohydride. **Journal of the American Chemical Society**, v. 71, n. 1, p. 122-125, 1949.
- ²²¹ KOLLONITSCH, J.; FUCHS, O.; GABOR, V. Alkaline-Earth Borohydrides and their Applications in Organic Syntheses, **Nature**, v. 175, p. 346, 1955.
- ²²² LUCHE, J.-L.; RODRIGUEZ-HAHN, L.; CRABBÉ, P. Reduction of Natural Enones in the Presence of Cerium Trichloride. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 14, p. 601-602, 1978.
- ²²³ D'INCAN, E.; LOUPY, A. Selectivite de la reduction de cyclohexen-2 ones par NBu₄BH₄ dans divers solvants et par NaBH₄ dans des conditions de transfert de phase. **Tetrahedron**, v. 37, n. 6, p. 1171-1179, 1981.
- ²²⁴ HANDEL, H.; PIERRE, J.L. Sur le role fondamental du cation alcalin dans les reductions par les hydrures metalliques—utilisation de coordinats macrocycliques—IV : Regioselectivite et reduction des enones conjugees. **Tetrahedron**, v. 31, n. 22, p. 2799-2802, 1975.
- ²²⁵ WALKER, E.R.H. The functional group selectivity of complex hydride reducing agents. **Chemical Society Reviews**, n. 5, p. 23-50, 1976.
- ²²⁶ CHO, B.T.; KANG, S.K. Clean and Simple Chemoselective Reduction of Imines to Amines Using Boric Acid-Activated Sodium Borohydride under Solvent-Free Conditions. **Synlett**, n. 09, p. 1484-1488, 2004.

-
- ²²⁷ JOHNSTONE, R.A.W.; WILBY, A.H.; ENTWISTLE, I.D. Heterogeneous catalytic transfer hydrogenation and its relation to other methods for reduction of organic compounds. **Chemical Reviews**, v. 85, n. 2, p. 129-170, 1985.
- ²²⁸ ZACHARIE, B.; MOREAU, N.; DOCKENDORFF, C. A Mild Procedure for the Reduction of Pyridine N-Oxides to Piperidines Using Ammonium Formate. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 66, n. 15, p. 5264-5265, 2001.
- ²²⁹ REDDY, P.G.; BASKARAN, S. A chemoselective method for the reductive N-formylation of aryl azides under catalytic transfer hydrogenation conditions. **Tetrahedron Letters**, v. 43, n. 10, p. 1919-1922, 2002.
- ²³⁰ SRINIVASA, G.R.; ABIRAJ, K.; GOWDA, D.C. The synthesis of azo compounds from nitro compounds using lead and triethylammonium formate. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 31, p. 5835-5837, 2003.
- ²³¹ BANERJEE, A.A.; MUKESH, D. Heterogeneous catalytic transfer hydrogenation of 4-nitrodiphenylamine to p-phenylenediamines. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 18, p. 1275-1276, 1988.
- ²³² BERDINI, V.; CESTA, M.C.; CURTI, R.; ANNIBALLE, G.; DI BELLO, N.; NANO, G.; NICLINI, L.; TOPAI, A.; ALLEGRETTI, M. A modified palladium catalysed reductive amination procedure. **Tetrahedron**, v. 58, n. 28, p. 5669-5674, 2002.
- ²³³ BASU, B.; BHUIYAN, M.M.H.; DAS, P.; HOSSAIN, I. Catalytic transfer reduction of conjugated alkenes and an imine using polymer-supported formats. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 50, p. 8931-8934, 2003.
- ²³⁴ GOWDA, S.; ABIRAJ, K.; GOWDA, D.C. Reductive cleavage of azo compounds catalyzed by commercial zinc dust using ammonium formate or formic acid. **Tetrahedron Letters**, v. 43, n. 7, p. 1329-1331, 2002.
- ²³⁵ ABIRAJ, K.; SRINIVASA, G.R.; GOWDA, D.C. Facile synthesis of symmetrical functionalized biaryls from aryl halides catalyzed by commercial zinc dust using ammonium formate. **Tetrahedron Letters**, v. 45, n. 10, p. 2081-2084, 2004.
- ²³⁶ ABIRAJ, K.; DINESH, B.; SRINIVASA, G.R.; GOWDA, D.C. Catalytic transfer hydrogenation of imines to secondary amines using inexpensive commercial zinc dust and ammonium formate. **Journal of Chemical Research**, n. 8, p. 534-535, 2006.
- ²³⁷ PFEIFFER, P. Lichtchemische Synthese von Indolderivaten. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 411, n. 1, p. 72-158, 1916.
- ²³⁸ JANZEN, E.G. Spin trapping. **Accounts of Chemical Research**, v. 4, n. 1, p. 31-40, 1971.
- ²³⁹ ROSEN, G.M.; FINKELSTEIN, E. Use of spin traps in biological systems. **Advances in Free Radical Biology & Medicine**, v. 1, n. 2, p. 345-375, 1985.
- ²⁴⁰ ZHANG, H.; JOSEPH, J.; VASQUEZ-VIVAR, J.; KAROURI, H.; NSANZUMUHIRE, C.; MARTÁSEK, P.; TORDO, P.; KALYANARAMAN, B. Detection of superoxide anion using an isotopically labeled nitron spin trap: potential biological applications. **Federation of European Biochemical Societies (FEBS) Letters**, v. 473, n. 1, p. 58-62, 2000.
- ²⁴¹ KAMETANI, T.; NAGAHARA, T.; HONDA, T. Chiral synthesis of the key intermediate of (+)- and (-)-thienamycin. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 50, n. 13, p. 2327-2331, 1985.
- ²⁴² MZENGEZA, S.; WHITNEY, R.A. Asymmetric induction in nitron cycloadditions: a total synthesis of acivicin by double asymmetric induction. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 53, n. 17, p. 4074-4081, 1988.
- ²⁴³ IWASHITA, T.; KUSUMI, T.; KAKISAWA, H. Syntheses of isoretronecanol and lupinine. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 47, n. 2, p. 230-233, 1982.
- ²⁴⁴ IIDA, H.; TANAKA, M.; KIBAYASHI, C. Synthesis of (±)-septicine and (±)-tylophorine by regioselective [3 + 2] cycloaddition. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 6, p. 271-272, 1983.

-
- ²⁴⁵ GRIBBLE, G.W.; BARDEN, T.C. Stereocontrolled total syntheses of (-)-hobartine and (+)-aristolene via an intramolecular nitron-olefin cycloaddition. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 50, n. 26, p.5900-5902, 1985.
- ²⁴⁶ TUFARIELLO, J.J.; PUGLIS, J.M. The stereochemistry of nitron-diene cycloadditions. Synthesis of the alkaloids of *Darlingia darlingiana*. **Tetrahedron Letters**, v. 27, n. 11, p. 1265-1268, 1986.
- ²⁴⁷ TUFFARIELLO, J.J.; WINZENBERG, K., A nitron-based synthesis of the pyrrolizidine alkaloid croalbinecine, **Tetrahedron Letters**, v. 27, n. 15, p. 1645-1648, 1986.
- ²⁴⁸ MERLIN, P.; BRAEKMAN, J.C.; DALOZE, D. Stereoselective synthesis of (±)-tetraonerine-8, a defence alkaloid of the ant *Tetraponera* sp. **Tetrahedron Letters**, v. 29, n. 14, p. 1691-1694, 1988.
- ²⁴⁹ BRANDI, A.; GARRO, S.; GUARNA, A.; GOTI, A.; CORDERO, F.; DE SARLO, F. Rearrangement of isoxazoline-5-spiro derivatives. 2. Synthesis and rearrangement of tetrahydroisoxazole-5-spirocyclopropanes. Preparation of precursors of quinoline, isoquinoline, and indole alkaloids. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 53, n. 11, p. 2430-2434, 1988.
- ²⁵⁰ DESHONG, P.; DICKEN, C.M.; LEGINUS, J.M.; WHITTLE, R.R. Stereoselection in acyclic systems. The synthesis of amino sugars via nitron cycloadditions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 106, n. 19, p. 5598-5602, 1984.
- ²⁵¹ PADWA, A.; KOEHLER, K.F.; RODRIGUEZ, A. New synthesis of β-lactams based on nitron cycloaddition to nitroalkenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 49, n. 2, p.282-288, 1984.
- ²⁵² ZINC, M.-O.; KRAMER, A.; NESVADBA, P. New Alkoxyamines from the Addition of Free Radicals to Nitrons or Nitroso Compounds as Initiators for Living Free Radical Polymerization. **Macromolecules**, v. 33, n. 21, p. 8106-8108, 2000.
- ²⁵³ MITSUI, H.; ZENKI, S.; SHIOTA, T.; MURAHASHI, S.-I. Tungstate catalysed oxidation of secondary amines with hydrogen peroxide. A novel transformation of secondary amines into nitrons. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 13, p. 874-875, 1984.
- ²⁵⁴ MURAHASHI, S.-I.; SHIOTA, T.; IMADA, Y. Oxidation of secondary amines to nitrons: 6-methyl-2,3,4,5-tetrahydropyridine N-oxide. **Organic Synthesis**, v. 70, p. 265-271, 1992.
- ²⁵⁵ MURAHASHI, S.-I.; IMADA, Y.; OHTAKE, H. Tungstate-Catalyzed Decarboxylative Oxidation of N-Alkyl-α-amino Acids: An Efficient Method for Regioselective Synthesis of Nitrons. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 59, n. 21, p. 6170-6172, 1994.
- ²⁵⁶ OHTAKE, H.; IMADA, Y.; MURAHASHI, S.-I. Highly Diastereoselective Addition of a Chiral Ketene Silyl Acetal to Nitrons: Asymmetric Synthesis of α-Amino Acids and Key Intermediates of β-Lactam Antibiotics. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 64, n. 11, p. 3790-3791, 1999.
- ²⁵⁷ ROBI, J.A.; HWU, J.R. An efficient method for the generation of N-methyl nitrons. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 50, n. 26, p. 5913-5916, 1985.
- ²⁵⁸ MURAHASHI, S.-I.; MITSUI, H.; WATANABE, T.; ZENKI, S. The reaction of N-mono and N,N-disubstituted hydroxylamines with palladium catalyst. **Tetrahedron Letters**, v. 24, n. 10, p. 1049-1052, 1983.
- ²⁵⁹ SHONO, T.; MATSUMURA, Y.; INOUE, K. Electroorganic chemistry. 92. Facile preparation of nitrons by electrochemical oxidation of N-hydroxy secondary amines using halogen ions as mediators. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 51, n. 4, p. 549-551, 1986.
- ²⁶⁰ BUEHLER, E. Alkylation of syn- and anti-benzaldoximes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 32, n. 2, p. 261-265, 1967.
- ²⁶¹ ARMSTRONG, P.; GRIGG, R.; WARNOCK, W.J. Cycloaddition reactions of oximes; powerful new carbon-carbon bond forming methodology. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 17, p. 1325-1327, 1987.
- ²⁶² SMITH, P.A.S.; ROBERTSON, J.E. Some Factors Affecting the Site of Alkylation of Oxime Salts. **Journal of the American Chemical Society**, v. 84, n. 7, p. 1197-1204, 1962.

- ²⁶³ SHENG, M.N.; ZAJACEK, J.G. Hydroperoxide oxidations catalyzed by metals. II. Oxidation of tertiary amines to amine oxides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 33, n. 2, p. 588-590, 1968.
- ²⁶⁴ KAHR, K.; BERTHER, C. Katalytische Oxydation von primären Aminen zu Oximen mit Wasserstoffperoxyd. **Chemische Berichte**, v. 93, n. 1, p. 132-136, 1960.
- ²⁶⁵ HOWE, G.; HIATT, R. Metal-Catalyzed Hydroperoxide Reactions. I. Substituent Effects in the Oxidation of Aniline. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 35, n. 12, p. 4007-4012, 1970.
- ²⁶⁶ PAYNE, G.B.; DEMING, P.H.; WILLIAMS, P.H. Reactions of Hydrogen Peroxide. VII. Alkali-Catalyzed Epoxidation and Oxidation Using a Nitrile as Co-reactant. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 26, n. 3, p. 659-663, 1961.
- ²⁶⁷ ULRICH, H.; SAYIGH, A.A.R. Hydroxyamino-derivatives from formaldehyde. Their reaction with acyl halides. **Journal of Chemical Society**, p. 1098-1101, 1963.
- ²⁶⁸ TODA, T.; MORI, E.; MURAYAMA, K. Studies on Stable Free Radicals. IX. Peroxy Acid Oxidation of Hindered Secondary Amines to Nitroxide Radicals. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 45, n. 6, p. 1904-1908, 1972.
- ²⁶⁹ CICCHI, S.; CORSI, M.; GOTI, A. Inexpensive and Environmentally Friendly Oxidation of Hydroxylamines to Nitrones with Bleach. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 64, n. 19, p. 7243-7245, 1999.
- ²⁷⁰ MURAHASHI, S.I.; SHIOTA, T. Selenium dioxide catalyzed oxidation of secondary amines with hydrogen peroxide. Simple synthesis of nitrones from secondary amines. **Tetrahedron Letters**, v. 28, n. 21, p. 2383-2386, 1987.
- ²⁷¹ MURAHASHI, S.-I.; MITSUI, H.; SHIOTA, T.; TSUDA, T.; WATANABE, S. Tungstate-Catalyzed Oxidation of Secondary Amines to Nitrones. α -Substitution of Secondary Amines via Nitrones. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 55, n. 6, p. 1736-1744, 1990.
- ²⁷² OGATA, Y.; TANAKA, K. Kinetics of the oxidation of dimethyl sulfoxide with aqueous hydrogen peroxide catalyzed by sodium tungstate. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 59, p. 718-722, 1981.
- ²⁷³ MURAHASHI, S.-I.; OHTAKE, H.; IMADA, Y. Synthesis of (*R*)- and (*S*)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-pyrroline *N*-oxides – chiral nitronas for synthesis of biologically active pyrrolidine derivative, Geissman-Waiss lactone. **Tetrahedron Letter**, v. 39, n. 18, p. 2765-2766, 1998.
- ²⁷⁴ VARLAMOV, A.; KOUZNETSOV, V.; ZUBKOV, F.; CHERNYSHEV, A.; SHURUPOVA, O.; MÉNDEZ, L.Y.V.; RODRÍGUEZ, A.P.; CASTRO, J.R.; ROSAS-ROMERO, A.J. An Improved and Stereoselective Route to All-*cis*-2,6-Disubstituted 4-Hydroxypiperidines from Accessible 4-Substituted 4-*N*-Benzylaminobut-1-enes. **Synthesis**, n. 06, p. 771-783, 2002.
- ²⁷⁵ KOUZNETSOV, V.V.; CASTRO, J.R.; PUENTES, C.O.; STASHENKO, E.E.; MARTÍNEZ, J.R.; OCHOA, C.; PEREIRA, D.M.; RUIZ, J.J.N.; PORTILLO, C.F.; SERRANO, S.M.; BARRIO, A.G.; BAHSAS, A.; AMARO-LUIS, J. Synthesis and Antiparasitic Properties of New 4-*N*-Benzylamino-4-Hetarylbut-1-enes. **Archiv der Pharmazie - Chemistry in Life Sciences**, v. 338, n. 1, p. 32-37, 2005.
- ²⁷⁶ NGUYEN, T.B.; MARTEL, A.; DHAL, R.; DUJARDIN, G. A Large-Scale Low-Cost Preparation of *N*-Benzylhydroxylamine Hydrochloride. **Synthesis**, n. 18, p. 3174-3176, 2009.
- ²⁷⁷ KATRITZKY, A.R.; CUI, X.L.; LONG, Q.H.; YANG, B.Z.; WILCOX, A.L.; ZHANG, Y.K. Efficient and Facile Routes to Nitrones. **Organic Preparations and Procedures International**, v. 32, n. 2, p. 175-183, 2000.
- ²⁷⁸ BASAK, A.; RUDRA, K.R.; BDOUR, H.M.M. Use of Nitrones in the Synthesis of Potential Antihypercholesterolemic and Antibacterial Mono and Tricyclic Beta-Lactams. **Indian Journal of Chemistry B**, v. 46, n. 6, p. 1508-1513, 2003.
- ²⁷⁹ VARLAMOV, A.; KOUZNETSOV, V.; ZUBKOV, F.; CHERNYSHEV, A.; ALEXANDROV, G.; PALMA, A.; VARGAS, L.; SALAS, S. Efficient Synthesis and Spectroscopic Analysis of 8-Nitro Spiro C-3-Annulated 2-Benzazepines and Their *N*-Oxides. **Synthesis**, n. 06, p. 849-854, 2001.

-
- ²⁸⁰ MARCANTONI, E.; PETRINI, M.; POLIMANTI, O. Oxidation of Secondary Amines to Nitrones Using Urea-Hydrogen Peroxide Complex (UHP) and Metal Catalysts. **Tetrahedron Letters**, v. 36, n. 20, p. 3561-3562, 1995.
- ²⁸¹ BALLISTRERI, F.P.; CHIACCHIO, U.; RESCIFINA, A.; TOMASELLI, G.A.; TOSCANO, R.M. One-flask transformation of secondary amines to nitrones by oxidation with hydrogen peroxide mediated by triscetylpyridinium tetrakis oxodiperoxotungsto-phosphate (PCWP). Some mechanistic considerations, **Tetrahedron**, v. 48, n. 40, p. 8677-8684, 1992.
- ²⁸² THE PRESIDENT OF OSAKA UNIVERSITY (Japan). Murahashi, S.-I.; Mitsui, H. **Synthesis of Nitron from Secondary Amine**. US 4596874, 8 Mar. 1984, 24 Jun. 1986.
- ²⁸³ CIBA-GEIGY CORPORATION (Ardsley, NY). Ravichandran, R.; Pastor, S.D.; Seltzer, R.; Patel, A.R. **Long Chain N-Alkyl-Alpha-Alkyl Nitrones and Polyolefin Compositions Stabilized Therewith**. US 4898901, 23 Mar. 1989, 6 Feb. 1990.
- ²⁸⁴ SUMITOMO CHEMICAL CO LTA. (Japan). Hagitani Koku. **Method for producing nitron compound and catalyst therefore**. WO WO2002015300, JP354780, 10 Oct. 2003.
- ²⁸⁵ SUMITOMO CHEMICAL CO LTA. (Japan). Hagitani Koku. **Method for production of alpha-aryl-n-alkylnitron**. JP JP2005053895, JP199653, 03 Mar. 2005.
- ²⁸⁶ SHAILAJA, M.; MANJULA, A.; RAO, B.V. An Inexpensive and Selective Oxygenation of N-Alkyl Imines to Oxaziridines. **Synlett**, n. 07, p. 1176-1178, 2005.
- ²⁸⁷ RIEBEL, A.H.; ERICKSON, R.E.; ABSHIRE, C.J.; BAILEY, P.S. Ozonation of Carbon-Nitrogen Double Bonds. I. Nucleophilic Attack of Ozone. **Journal of the American Chemical Society**, v. 82, n. 7, p. 1801-1807, 1960.
- ²⁸⁸ EMMONS, W.D. The synthesis of oxaziranes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 78, n. 10, p. 6208-6209, 1956.
- ²⁸⁹ HORNER, L.; JÜRGENS, E. Notiz Über Darstellung und Eigenschaften Einiger Isonitrone (Oxazirane). **Chemische Berichte**, v. 90, n. 10, p. 2184-2189, 1957.
- ²⁹⁰ KRIMM, H. Über Isonitrone. **Chemische Berichte**, v. 91, n. 5, p. 1057-1068, 1958.
- ²⁹¹ PEWS, R.G. Novel synthesis of 3-phenyloxaziridines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 32, n. 5, p. 1628, 1967.
- ²⁹² LEWIS, L.L.; TURNER, L.L.; SALTER, E.A.; MAGERS, D.H. Computation of the conventional strain energy in oxaziridine. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 592, n. 1-3, p. 161, 171, 2002.
- ²⁹³ SCHMITZ, E.; OHME, R.; MURAWSKI, D. Oxaziridine II. Herstellung von Oxaziridinen durch Aminierung von Carbonylverbindungen. **Chemische Berichte**, v. 98, n. 8, p. 2516-2524, 1965.
- ²⁹⁴ PADWA, A. Epoxidation Studies. III. The Peracid Oxidation of Substituted Benzoylimines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 87, n. 19, p. 4365-4372, 1965.
- ²⁹⁵ BOYD, D.R.; COULTER, P.B.; MCGUCKIN, M.R.; SHARMA, N.D.; JENNINGS, W.B.; WILSON, V.E. Imines and derivatives. Part 24. Nitron synthesis by imine oxidation using either a peroxyacid or dimethyldioxirane, **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 2, p. 301-306, 1991.
- ²⁹⁶ BOYD, D.R.; COULTER, P.B.; SHARMA, N.D.S.; JENNINGS, W.B.; WILSON, V.E. Normal, abnormal and pseudo-abnormal reaction pathways for the imine-peroxyacid reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 26, n. 13, p. 1673-1676, 1985.
- ²⁹⁷ HANQUET, G.; LUSINCHI, X. Action d'un tétrafluoroborate d'oxaziridinium sur les amines et les imines. **Tetrahedron**, v. 50, n. 42, p. 12185-12200, 1994.
- ²⁹⁸ GORROD, J.W.; GOODERHAM, N.J. Improved Preparation of Alpha,N-Diphenylnitrones and N-Benzyl-N-Phenylhydroxylamines by Direct Oxidation of Secondary Anilines. **Archiv der Pharmazie**, v. 319, n. 3, p. 261-265, 1986.

- ²⁹⁹ HIREL, C.; VOSTRIKOVA, K.E.; PECAUT, J.; OVCHARENKO, V.I.; REY, P. Nitronyl and Imino Nitroxides: Improvement of Ullman's Procedure and Report on a New Efficient Synthetic Route. **Chemistry: A European Journal**, v. 7, n. 9, p. 2007-2014, 2001.
- ³⁰⁰ KLUGE, R.; SCHULZ, M.; LIEBSCH, S. Sulfonic peracids — III. Heteroatom oxidation and chemoselectivity. **Tetrahedron**, v. 52, n. 16, p. 5773-5782, 1996.
- ³⁰¹ DAMAVANDI, F.A.; KARAMI, B.; ZOLFIGOL, M.A. Selective Oxidation of N-Alkyl Imines to Oxaziridines using UHP/Maleic Anhydride system. **Synlett**, , n. 06, p. 933-934, 2002.
- ³⁰² MARTINY, L.; JORGENSEN, K.A. Oxidation of imines to oxaziridines catalysed by transition metal complexes using molecular oxygen as the terminal oxidant. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 6, p. 699-704, 1995.
- ³⁰³ LIN, Y.-M.; MILLER, M.J. Oxidation of Primary Amines to Oxaziridines Using Molecular Oxygen (O₂) as the Ultimate Oxidant. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 66, n. 24, p. 8282-8285, 2001.
- ³⁰⁴ SOLDAINI, G.; CARDONA, F.; GOTI, A. Catalytic Oxidation of Imines Based on Methyltrioxorhenium/Urea Hydrogen Peroxide: A Mild and Easy Chemo- and Regioselective Entry to Nitrones. **Organic Letters**, v. 9, n. 3, p. 473-476, 2007.
- ³⁰⁵ CHRISTENSEN, D.; JOERGENSEN, K.A. Oxidation of Imines to Nitrones by the Permanganate Ion. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 54, n. 1, p. 126-131, 1989.
- ³⁰⁶ BUSQUÉ, F.; DE MARCH, P.; FIGUEIREDO, M.; FONT, J.; GALLAGHER, T.; MILÁN, S. Efficient synthesis of (S)-3,4-dihydro-2-pivaloyloxymethyl-2H-pyrrole 1-oxide. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 13, n. 4, p. 437-445, 2002.
- ³⁰⁷ LARSEN, J.; JORGENSEN, K.A.; CHRISTENSEN, D. Duality of the permanganate ion in the oxidation of imines. Oxidation of imines to amides. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 5, p. 1187-1190, 1991.
- ³⁰⁸ LIN, Y.-M.; MILLER, M.J. Practical Synthesis of Hydroxamate-Derived Siderophore Components by an Indirect Oxidation Method and Syntheses of a DIG-Siderophore Conjugate and a Biotin-Siderophore Conjugate. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 64, n. 20, p. 7451-7458, 1999.
- ³⁰⁹ AN, G.-I.; KIM, M.; KIM, J.Y.; RHEE, H. Oxidation of aldimines to amides by m-CPBA and BF₃·OEt₂. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 10, p. 2183-2186, 2003.
- ³¹⁰ NONGKUNSARN, P.; RAMSDEN, C.A. Oxidative rearrangement of imines to formamides using sodium perborate. **Tetrahedron**, v. 53, n. 10, p. 3805-3830, 1997.
- ³¹¹ GOTI, A.; NANNELLI, L. Synthesis of Nitrones by Methyltrioxorhenium Catalyzed Direct Oxidation of Secondary Amines. **Tetrahedron Letters**, v. 37, n. 33, p. 6025-6028, 1996.
- ³¹² GOTI, A.; CARDONA, F.; SOLDAINI, G. Methyltrioxorhenium catalyzed oxidation of secondary amines to nitrones: N-benzylidene-benzylamine N-oxide. **Organic Synthesis**, v. 81, p. 204-212, 2005.
- ³¹³ CARDONA, F.; SOLDAINI, G.; GOTI, A. Methyltrioxorhenium-Catalyzed Oxidation of Aromatic Aldoximes. **Synlett**, n. 09, p. 1553-1556, 2004.
- ³¹⁴ SALADINO, R.; NERI, V.; CARDONA, F.; GOTI, A. Oxidation of N,N-Disubstituted Hydroxylamines to Nitrones with Hydrogen Peroxide Catalyzed by Polymer-Supported Methylrhenium Trioxide Systems. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 346, n. 6, p. 639-647, 2004.
- ³¹⁵ MURRAY, R.W.; IYANAR, K.; CHEN, J.; WEARING, J.T. Synthesis of Nitrones Using the Methyltrioxorhenium/Hydrogen Peroxide System. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 61, n. 23, p. 8099-8102, 1996.
- ³¹⁶ YAMAZAKI, S. Methyltrioxorhenium-Catalyzed Oxidation of Secondary and Primary Amines with Hydrogen Peroxide. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 70, n. 4, p. 877-883, 1997.

-
- ³¹⁷ ZAUCHE, T.H.; ESPENSON, J.H. Kinetics and Mechanism of the Oxidation of Secondary Hydroxylamines to Nitrones with Hydrogen Peroxide, Catalyzed by Methylrhenum Trioxide. **Inorganic Chemistry**, v. 36, n. 23, p. 5257-5261, 1997.
- ³¹⁸ COPÉRET, C.; ADOLFSSON, H.; KHUONG, T.-A.V.; YUDIN, A.K.; SHARPLESS, K.B. A Simple and Efficient Method for the Preparation of Pyridine N-Oxides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 63, n. 5, p. 1740-1741, 1998.
- ³¹⁹ LONG, A.; BALDWIN, S.W. Enantioselective synthesis of homophenylalanine derivatives via nitron 1,3-dipolar cycloaddition reactions with styrenes. **Tetrahedron Letters**, v. 42, n. 32, p. 5343-5345, 2001.
- ³²⁰ MURRAY, R.W.; IYANAR, K. Synthesis of Nitrones Using Methyltrioxorhenium/ Hydrogen Peroxide System. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 61, n. 23, p. 8099-8102, 1996.
- ³²¹ ZHU, Z.; ESPENSON, J.H. Methylrhenum trioxide as a catalyst for oxidations with molecular oxygen and for oxygen transfer. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 103, n. 2, p. 87-94, 1995.
- ³²² SHARMAN, V.B.; JAIN, S.L.; SAIN, B. Methyltrioxorhenium catalyzed aerobic oxidation of organonitrogen compounds. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 16, p. 3235-3237, 2003.
- ³²³ CARDONA, F.; BONANNI, M.; SOLDAINI, G.; GOTI, A. One-Pot Synthesis of Nitrones from Primary Amines and Aldehydes Catalyzed by Methyltrioxorhenium. **ChemSusChem**, v. 1, n. 4, p. 327-332, 2008.
- ³²⁴ MURRAY, R.W. Chemistry of dioxiranes. 12. Dioxiranes. **Chemical Reviews**, v. 89, n. 5, p. 1187-1201, 1989.
- ³²⁵ MURRAY, R.W.; SINGH, M. A Facile One-Step Synthesis of C-Arylnitrones Using Dimethyldioxirane. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 55, n. 9, p. 2954-2957, 1990.
- ³²⁶ MURRAY, R.W.; JEYARAMAN, R. Dioxiranes: synthesis and reactions of methyldioxiranes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 50, n. 16, p. 2847-2853, 1985.
- ³²⁷ ZAJAC, W.W.; WALTERS, T.R.; DARCY, M.G. Oxidation of amines with 2-sulfonyloxaziridines (Davis' reagents). **The Journal of Organic Chemistry**, v. 53, n. 25, p. 5856-5860, 1988.
- ³²⁸ VAN DEN BROEK, L.A.G.M. 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Homochiral Cyclic Nitrones Derived from 1-Deoxynojirimycin. **Tetrahedron**, v. 52, n. 12, p. 4467-4478, 1996.
- ³²⁹ GELLA, C.; FERRER, È.; ALIBES, R.; BUSQUÉ, F.; MARCH, P.; FIGUEIREDO, M.; FONT, J. A Metal-Free General Procedure for Oxidation of Secondary Amines to Nitrones. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 16, p. 6365-6367, 2009.
- ³³⁰ MOHAJER, D.; IRANPOOR, N.; REZAEIFARD, A. Simple and highly efficient synthesis of oxaziridines by tetrabutylammonium Oxone®. **Tetrahedron Letters**, v. 45, n. 3, p. 631-634, 2004.
- ³³¹ JOSEPH, R.; SUDALAI, A.; RAVINDRANATHAN, T. Catalytic Oxidation of Secondary Amines with H₂O₂ over Molecular Sieves: A High Yield and Single Step Preparation of Nitrones. **Synlett**, n. 11, p. 1177-1178, 1995.
- ³³² FORCATO, M.; NUGENT, W.A.; LICINI, G. A "waterproof" catalyst for the oxidation of secondary amines to nitrones with alkyl hydroperoxides. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 1, p. 49-52, 2003.
- ³³³ BONCHIO, M.; LICINI, G.; MODENA, G.; BORTOLINI, O.; MORO, S.; NUGENT, W.A. Enantioselective Ti(IV) Sulfoxidation Catalysts Bearing C₃-Symmetric Trialkanolamine Ligands: Solution Speciation by ¹H NMR and ESI-MS Analysis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 121, n. 26, p. 6258-6268, 1999.
- ³³⁴ ZONTA, C.; CAZZOLA, E.; MBA, M.; LICINI, G. C₃-Symmetric Titanium(IV) Triphenolate Amino Complexes for a Fast and Effective Oxidation of Secondary Amines to Nitrones with Hydrogen Peroxide. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 350, n. 16 p. 2503-2506, 2008.

- ³³⁵ BUONOMENNA, M.G.; DRIOLI, E.; NUGENT, W.A.; PRINS, L.J.; SCRIMIN, P.; LICINI, G. Ti(IV)-based catalytic membranes for efficient and selective oxidation of secondary amines. **Tetrahedron Letters**, v. 45, n. 40, p. 7515-7518, 2004.
- ³³⁶ MURAHASHI, S.-I.; SHIOTA, T. Selenium Dioxide Catalyzed Oxidation of Secondary Amines with Hydrogen Peroxide – Simple Synthesis of Nitrones from Secondary Amines. **Tetrahedron Letters**, v. 28, n. 21, p. 2383-2386, 1987.
- ³³⁷ YU, Y.; OHNO, M.; EGUCHI, S. Synthesis of 4-azahomoadamant-4-ene N-oxides and their 1,3-dipolar cycloaddition reactivity. **Tetrahedron Letters**, v. 32, n. 37, p. 4965-4968, 1991.
- ³³⁸ BALLINI, R.; MARCANTONI, E.; PETRINI, M. A nitron-based approach to the enantioselective total synthesis of (-)-anisomycin. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 57, n. 4, p. 1316-1318, 1992.
- ³³⁹ DAVIS, F.A.; LAMENDOLA, J.; NADIR, U.; KLUGER, E.W.; SEDERGRAN, T.C.; PANUNTO, T.W.; BILLMERS, R.; JENKINS, R.; TURCHI, I.J.; WATSON, W.H.; SHYONG CHEN, J.; KIMURA, M. Chemistry of oxaziridines. 1. Synthesis and structure of 2-arenesulfonyl-3-aryloxaziridines. A new class of oxaziridines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 102, n. 6, p. 2000-2005, 1980.
- ³⁴⁰ JENNINGS, W.B.; LOVELY, C.J. An efficient method for the preparation of N-phosphinoyl and N-sulphonyl imines directly from aromatic aldehydes. **Tetrahedron Letters**, v. 29, n. 30, p. 3725-3728, 1988.
- ³⁴¹ DAVIS, F.A.; CHATTOPADHYAY, S.; TOWSON, J.C.; LAL, S.; REDDY, T. Synthesis of 2-sulfonyl- and 2-sulfamoyloxaziridines using potassium peroxymonosulfate (oxone). **The Journal of Organic Chemistry**, v. 53, n. 9, p. 2087-2089, 1988.
- ³⁴² BARBATI, S.; CLÉMENT, J.-L.; FRÉJAVILLE, C.; BOUTEILLER, J.-C.; TORDO, P.; MICHEL, J.-C.; YADAN, J.-C. ³¹P-Labeled Pyrroline N-Oxides: Synthesis of 5-Diethylphosphono-5-methyl-1-pyrroline N-Oxide (DEPMPO) by Oxidation of Diethyl (2-Methylpyrrolidin-2-yl)phosphonate. **Synthesis**, n. 12, p. 2036-2040, 1999.
- ³⁴³ CHOUDARY, B.M.; REDDY, Ch.V.; PRAKASH, B.V.; BHARANTHI, B.; KANTAM, M.L. Oxidation of secondary and tertiary amines by a solid base catalyst. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 217, n. 1-2, p. 81-85, 2004.
- ³⁴⁴ COLLADON, M.; SCARSO, A.; STRUKUL, G. Mild catalytic oxidation of secondary and tertiary amines to nitrones and N-oxides with H₂O₂ mediated by Pt(II) catalysts, **Green Chemistry**, v. 10, n. 7, p. 793-798, 2008.
- ³⁴⁵ DELPIERRE, G.R.; LAMCHEN, N. Nitrones. **Quarterly Reviews**, v. 19, p. 329-348, 1965.
- ³⁴⁶ RÜCK-BRAUN, K.; FREYSOLDT, T.H.E.; WIERSCHEM, F. 1,3-Dipolar cycloaddition on solid supports: nitron approach towards isoxazolidines and isoxazolines and subsequent transformations. **Chemical Society Reviews**, v. 34, p. 507-515, 2005.
- ³⁴⁷ SIMS, J.; HOUK, K.N. Reversal of nitron cycloaddition regioselectivity with electron-deficient dipolarophiles, **Journal of the American Chemical Society**, v. 95, n. 17, p. 5798-5800, 1973.
- ³⁴⁸ HUISGEN, R. 1,3-Dipolar cycloadditions. 76. Concerted nature of 1,3-dipolar cycloadditions and the question of diradical intermediates. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 41, n. 3, p. 403-419, 1976.
- ³⁴⁹ HAY, M.B.; WOLFE, J.P. Stereoselective Synthesis of Isoxazolidines through Pd-Catalyzed Carboetherification of N-Butenylhydroxylamines. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 34, p. 6492-6494, 2007.
- ³⁵⁰ TIECCO, M.; TESTAFERRI, I.; TINGOLI, M.; BAGNOLI, L. Organoselenium-induced Stereoselective Cyclisation of O-Allyl Oximes: A New Synthetic Route to Isoxazolidines. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, v. 1995, p. 235-236, 1995.
- ³⁵¹ BUDYNINA, E.M.; AVERINA, E.B.; IVANOVA, O.A.; GRISHIN, Y.K.; KUZNETSOVA, T.S.; ZEFIROV, N.S. The Reaction of Tetranitromethane with Olefins: Targeted Synthesis of 3,3-Dinitroisoxazolidines with Mixed Structures. **Doklady Chemistry**, v. 382, n. 1-3, p. 16-18, 2002.

- ³⁵² BUDYNINA, E.M.; AVERINA, E.B.; IVANOVA, O.A.; GRISHIN, Y.K.; KUZNETSOVA, T.S.; ZEFIROV, N.S. Bromotrinitromethane in Three-Component Reactions with Olefins. **Doklady Chemistry**, v. 387, n. 1-3, p. 304-307, 2002.
- ³⁵³ IVANOVA, O.A.; AVERINA, E.B.; GRISHIN, Y.K.; KUZNETSOVA, T.S.; ZEFIROV, N.S. Reactions of Tetranitromethane with Vinylcyclopropanes. **Doklady Chemistry**, v. 382, n. 1-3, p. 9-11, 2002.
- ³⁵⁴ KANG, J.Y.; BUGARIN, A.; CONNELL, B.T. Conversion of nitrosobenzenes to isoxazolidines: an efficient cascade process utilizing reactive nitron intermediates. **Chemical Communications**, n. 30, p. 3522-3524, 2008.
- ³⁵⁵ SMITH, M.B.; MARCH, J. **March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism and Structure**. Hoboken: John Wiley & Sons, 2007. p. 1187-1190.
- ³⁵⁶ DI VALENTIN, C.; FRECCERO, M.; GANDOLFI, R.; RASTELLI, A. Concerted vs Stepwise Mechanism in 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitron to Ethene, Cyclobutadiene, and Benzocyclobutadiene. A Computational Study. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 65, n. 19, p. 6112-6120, 2000.
- ³⁵⁷ KADABA, P.K. Role of Protic and Dipolar Aprotic Solvents in Heterocyclic Syntheses via 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. **Synthesis**, n. 2, p. 71-84, 1973.
- ³⁵⁸ DUBREUIL, J.F.; BAZUREAU, J.P. Rate accelerations of 1,3-dipolar cycloaddition reactions in ionic liquids. **Tetrahedron Letters**, v. 41, n. 38, p. 7351-7355, 2000.
- ³⁵⁹ KANO, T.; HASHIMOTO, T.; MAROUKA, K. Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Nitrones and Acrolein with a Bis-Titanium Catalyst as Chiral Lewis Acid. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 34, p. 11926-11927, 2005.
- ³⁶⁰ CORDERO, F.M.; DE SARLO, F.; BRANDI, A. 5-Spirocyclopropane Isoxazolidines as Versatile Intermediates in Organic Synthesis. **Monatshefte für Chemie**, v. 135, n.6, p. 649-669, 2004.
- ³⁶¹ KHUMTAVEEPORN, K.; ALPER, H. Selective Rhodium-Catalyzed Insertion of Carbon Monoxide into the Nitrogen- Oxygen Bond of Isoxazolidines. New Reduction, Migration, and Rearrangement Reactions Catalyzed by Iridium Complexes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 60, n. 25, p. 8142-8147, 1995.
- ³⁶² LEBEL, N.A.; POST, M.E.; HWANG, D. Oxidation of Isoxazolidines with Peroxy Acids. Nitrones and N-Hydroxy-1,3-tetrahydrooxazines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 44, n. 11, p. 1819-1823, 1979.
- ³⁶³ PIPERNO, A.; CHIACCHIO, U.; IANNAZZO, D.; GIOFRE, S.V.; ROMEO, G.; ROMEO, R. First Example of Direct RuO₄-Catalyzed Oxidation of Isoxazolidines to 3-Isoxazolidones. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 10, p. 3958-3960, 2007.
- ³⁶⁴ GREEN, M.J.; TIBERI, R.L.; FRIARY, R.; LUTSKY, B.N.; BERKENKOPH, J.; FERNANDEZ, X.; MONAHAN, M. Synthesis and Topical Antiinflammatory Activity of Some Steroidal [16 α ,17 α -d]isoxazolidines. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 25, n. 12, p. 1492-1495, 1982.
- ³⁶⁵ BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (Leverkusen, DE). Axel Ingendoh, Wolfgang Scheinert, Benedikt Becker, Kurt Halcour, Wilhelm Stendel. **Isoxazolidine Insecticides and Fungicides**. US 4681892, 27 Feb 1986, 21 Jul 1987.
- ³⁶⁶ SHELL OIL COMPANY. Pieter tem Haken, Shiley B. Webb. **3-(N-Heterocyclyl)isoxazolidines Fungicides**. US 4239889, 14 Jun 1979, 16 Dec 1980.
- ³⁶⁷ INFINITY PHARMACEUTICALS INC. Burton G. Christensen, Micheal A. Foley, Asimina T. Georges Evangelinos, Tao Liu, James R. Porter, Amy S. Ripka, Linping Zhang. **Isoxazolidine Compounds for Treatment of Bacterial Infections**. US Patent Application Publication 2006/0020004 A1, 17 Jun 2005, 26 Jan 2006.
- ³⁶⁸ ARYS THERAPEUTICS. Pascal Druzgala, Peter G. Milner, **Isoxazolidine Compounds Useful in the Treatment of Diabetes, Hyperlipidemia, and Atherosclerosis in Mammals**. US 6784199 B2, 21 Sep 2001, 31 Aug 2004.

- ³⁶⁹ COUTOULI-ARGYROPOULOU, E.; MALAMIDOU-XENIKAKI, E.; STAMPELOS, X.N.; ALEXOPOULOU, I.N. Formation and Reduction Reactions of 3-Indol-3-yl-isoxazolidines. **Tetrahedron**, v. 53, n. 2, p. 707-718, 1997.
- ³⁷⁰ CHIACCHIO, U.; CORSARO, A.; MATES, J.; MERINO, P.; PIPERNO, A.; RESCIFINA, A.; ROMEO, G.; ROMEO, R.; TEJERO, T. Isoxazolidine analogues of pseudouridine: a new class of modified nucleosides. **Tetrahedron**, v. 59, n. 26, p. 4733-4738, 2003.
- ³⁷¹ GHORAI, S.; MUKHOPADHYAY, R.; KUNDU, A.P.; BHATTACHARJYA, A. Intramolecular 1,3-dipolar nitron and nitrile oxide cycloaddition of 2- and 4-O-allyl and propargyl glucose derivatives: a versatile approach to chiral cyclic ether fused isoxazolidines, isoxazolines and isoxazoles. **Tetrahedron**, v. 61, n. 12, p. 2999-3012, 2005.
- ³⁷² GUZEN, K.P.; GUAREZEMINI, A.S.; ÓRFÃO, A.T.G.; CELLA, R.; PEREIRA, C.M.P.; STEFANI, H.A., Eco-friendly synthesis of imines by ultrasound irradiation. **Tetrahedron Letters**, v. 48, n.10, p. 1845-1848, 2007.
- ³⁷³ ESTEVES-SOUZA, A.; ECHEVARRIA, A.; SANT'ANNA, C.M.R. Estudo Experimental e Teórico da Redução de Bases de Schiff Derivadas da 3,3-Difenilpropilamina. **Química Nova**, v. 27, n. 1, p. 72-75, 2004.
- ³⁷⁴ CORTESE, N.A.; HECK, R.F. Palladium catalyzed reductions of halo- and nitroaromatic compounds with triethylammonium formate. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 42, n. 22, p. 3491-3494, 1977.
- ³⁷⁵ CHENG, S.; WU, H.; HU, X. Versatile Spirocyclic Glycine-Based Nitrones and Their Highly Stereoselective 1,3-Dipolar Cycloaddition. **Synthetic Communications**, v. 37, n. 2, 297-308, 2007.
- ³⁷⁶ NGUYEN, T.B.; MARTEL, A.; DHAL, R.; DUJARDIN, G. 1,3-Dipolar Cycloaddition of N-Substituted Dipolarophiles and Nitrones: Highly Efficient Solvent-Free Reaction. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 7, p. 2621-2632, 2008.
- ³⁷⁷ MILLER, K.D.; GREENBERG, A.E.; CAMPBELL, C.C. Treatment of severe malaria in the United States with a continuous infusion of quinidine gluconate and exchange transfusion, **The New England Journal of Medicine**, v. 321, n. 2, p. 65-70, 1989.
- ³⁷⁸ GUTHIKONDA, R.N.; CAMA, L.D.; QUESADA, M.; WOODS, M.F.; SALZMANN, T.N.; CHRISTENSEN, B.G. Modification of natural products to improve their biological properties. **Pure and Applied Chemistry**, v. 59, n. 3, p. 455-458, 1987.
- ³⁷⁹ MERINO, P.; ANORO, S.; FRANCO, S.; MERCHAN, F.L.; TEJERO, T.; TUÑÓN, T. 1,3-Dipolar Cycloaddition of Furfuryl Nitrones with Acrylates. A Convenient Approach to Protected 4-Hydroxypyroglutamic Acids. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 65, n. 5, p. 1590-1596, 2000.
- ³⁸⁰ TABORSKI, W.; BODURA, A.; BARANSKI, A. Synthesis and Properties of Azoles and their Derivatives. 35. Regioselectivity and Stereoselectivity of the [2+3]-Cycloaddition of Phenyl Nitrones to 1-Decene. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 34, n. 3, p. 339-343, 1998.