

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICO-QUÍMICA

O USO DE 2,2,2-TRICLORO-1-ARILETANONAS COMO AGENTES
BENZOILANTES

TESE SUBMETIDA À UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE
"MESTRE EM CIÊNCIAS"

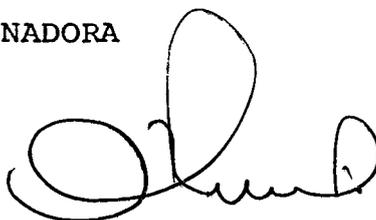
RICARDO ANDRADE REBELO

FLORIANÓPOLIS
SANTA CATARINA - BRASIL
AGOSTO - 1987

O USO DE 2,2,2-TRICLORO-1-ARILETANONAS COMO AGENTES
BENZOILANTES

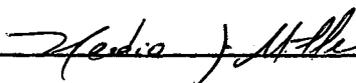
RICARDO ANDRADE REBELO

ESTA TESE FOI JULGADA E APROVADA EM SUA
FORMA FINAL PELO ORIENTADOR E MEMBROS
DA BANCA EXAMINADORA



PROF. CÉSAR ZUCCO, Dr.

ORIENTADOR



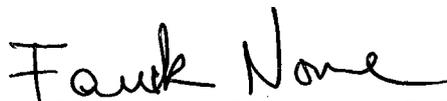
PROF. HÉDIO JOSÉ MÜLLER, Dr.

COORDENADOR

BANCA EXAMINADORA:



PROF. CÉSAR ZUCCO, Dr.



PROF. FARUK JOSÉ NOME AGUILLERA, Dr.



PROF. HUGO ALEJANDRO GALLARDO OLMEDO, Dr.

Aos meus pais Zani e Dilma, aos meus irmãos Renato, Rosana, Raquel e Rute, à minha esposa Letícia e à minha filha Ana Carolina dedico este trabalho.

A G R A D E C I M E N T O S

Após anos de convivência, trabalho e de bom relacionamento com professores, funcionários, alunos e colegas do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina e por um período menor, mas não menos importante, com os companheiros do Instituto de Pesquisas Tecnológicas da Fundação Universidade Regional de Blumenau, torna-se difícil citar tantos nomes. Entretanto pela participação direta na minha formação acadêmica, profissional e na elaboração desta dissertação ressalto os nomes dos professores César Zucco, Faruk Nome, Dino Zanette, Marcos Rezende e Rosendo Yunes. A todos sou grato.

Ao anônimo trabalhador brasileiro que gerando riquezas permite a existência de programas nacionais de formação de recursos humanos e fomento à pesquisa.

A Deus, em Jesus Cristo, exalto e agradeço fazendo uso das palavras de August Ludvig Storm:

Graças dou por esta vida
Pelo bem que revelou;
Graças dou pelo futuro
E por tudo que passou.
Pelas bênçãos derramadas,
Pelo amor, pela aflição,
Pelas graças reveladas,
Graças dou pelo perdão.

Pela cruz e o sofrimento
E, afinal, ressurreição;
Pelo amor que é sem medida,
Pela paz no coração.
Pela lágrima vertida
E o consolo que é sem par,
Pelo dom da eterna vida,
Sempre graças hei de dar.

S U M Á R I O

	PÁG.
I - <u>INTRODUÇÃO</u>	
1.1 - Objetivos	01
1.2 - Contribuição do grupo de catálise e mecanismos de reações orgânicas da UFSC no estudo do gru- po CCl_3	02
1.3 - O uso das 2,2,2-tricloro-1-ariletanonas na pre- paração de ácidos carboxílicos e derivados	05
1.4 - Principais métodos de preparação de amidas	06
1.4.1 - Preparação de amidas a partir dos áci- dos carboxílicos e seus derivados - considerações	06
1.4.1.1 - A partir de ácidos carboxílicos ..	08
1.4.1.2 - A partir de cloretos de ácido - procedimento de Schotten - Bau- mann	11
1.4.1.3 - A partir de ésteres	12
1.4.1.4 - A partir de anidridos	15
1.4.1.5 - A partir de amidas	15
1.4.2 - Preparação de amidas a partir de nitrilas, cetonas e oximas	17
1.4.2.1 - A partir de nitrilas (Reação de Ritter)	17
1.4.2.2 - A partir de cetonas (Reação de Haller-Bauer e Reação de Schmidt). ..	18
1.4.2.3 - A partir de oximas (Rearranjo de Beckmann)	20

1.5 - As 2,2,2-tricloro-1-ariletanonas(1) como potenciais precursoras de compostos com atividade biológica	21
1.5.1 - Anestésicos locais	22
1.5.1.1 - Conceito	22
1.5.1.2 - Características e emprego	22
1.5.1.3 - Estrutura molecular	23
1.5.1.4 - Métodos de preparação de anestésicos locais derivados de ésteres e amidas	26
1.5.2 - Analgésicos, Antipiréticos e Antiinflamatórios - Salicilatos	27
1.5.2.1 - Conceito	27
1.5.2.2 - Atividade farmacológica dos salicilatos	27
1.5.2.3 - Estrutura molecular	29
1.5.3 - Atividades biológicas diversas	31

II - PARTE EXPERIMENTAL

2.1 - Instrumentação e materiais	33
2.2 - Preparação das 2,2,2-tricloro-1-ariletanonas(1) ...	34
2.2.1 - 2,2,2-tricloro-1-feniletanona(TCA)	34
2.2.2 - 2,2,2-tricloro-1-(p-clorofenil)-etanona-(p-ClTCA)	34
2.2.3 - 2,2,2-tricloro-1-(p-metilfenil)-etanona-(p-MeTCA)	35
2.2.3.1 - Oxidação do 2,2,2-tricloro-1-(p-metilfenil)-etanol	35
2.3 - Preparação de amidas	36
2.3.1 - A partir de aminas alifáticas	36
2.3.2 - Reação de 2,2,2-tricloro-1-ariletanona com	

o nucleófilo anfifílico etanolamina	43
2.3.3 - A partir de aminas aromáticas	45
2.4 - Reação da 2,2,2-tricloro-1-feniletanona (TCA) com t-butilamina e N-metilnilina	48
2.5 - Reação da 2,2,2-tricloro-1-feniletanona com tio- fenol e 2-mercaptobutano	49
III - <u>RESULTADOS E DISCUSSÃO</u>	
3.1 - Amidas preparadas a partir de aminas alifáticas ..	51
3.2 - Amidas preparadas a partir de aminas aromáticas ..	61
3.3 Limitações do método	61
3.4 - Reação da 2,2,2-tricloro-1-ariletanonas (1) com etanolamina	63
3.5 - Comportamento das 2,2,2-tricloro-1-ariletanonas (1) frente a mercaptanas	66
IV - <u>CONCLUSÕES</u>	70
BIBLIOGRAFIA	72

Í N D I C E D E T A B E L A S

	PÁG.
TABELA 1 - Reatividade e Derivados dos ácidos carboxílicos comumente usados na preparação de amidas	07
TABELA 2 - Preparação de Benzamidas a partir de dimetilalu- mínio amida e ésteres	14
TABELA 3 - Benzamidas preparadas de N-alquil-N-nitrosoamidas com aminas primárias alifáticas	16
TABELA 4 - Anestésicos locais derivados de ésteres	25
TABELA 5 - Diferentes salicilatos	30
TABELA 6 - Amidas preparadas pela reação de 2,2,2-tricloro-1- -ariletanonas com aminas alifáticas	53
TABELA 7 - Dados do espectro de massas do composto N-n-decil- benzamida	54
TABELA 8 - Amidas preparadas da reação de 2,2,2-tricloro-1- -ariletanonas com aminas aromáticas (<u>anilinas</u>)	62
TABELA 9 - Amidas preparadas da reação de 2,2,2-tricloro-1- -ariletanonas com aminas aromáticas (naftilaminas) .	63
TABELA 10 - Reação da 2,2,2-tricloro-1-ariletanona com etano-	

lamina 67

TABELA 11 - Compostos isolados da reação de 2,2,2-tricloro-1-feniletanona com tiofenol (e 2-mercaptobutano) ... 68

Í N D I C E D E F I G U R A S

	PÁG.
FIGURA 1 - Espectro de absorção no infravermelho da N-n-decil-p-metilbenzamida	55
FIGURA 2 - Espectro de absorção no infravermelho da N-isopropil-p-clorobenzamida	56
FIGURA 3 - Espectro de absorção no infravermelho da N-isopropil-p-metilbenzamida	57
FIGURA 4 - Espectro de absorção no infravermelho da 1-(p-clorobenzoil)-piperidina	58
FIGURA 5 - Espectro de absorção no infravermelho da N-n-decilbenzamida	59
FIGURA 6 - Espectro de ressonância magnética nuclear em CDCl_3 da 1-(p-clorobenzoil)-piperidina	60
FIGURA 7 - Espectro de absorção no infravermelho da N-1-naf-tilbenzamida	64
FIGURA 8 - Espectro de absorção no infravermelho da N-2-naf-tilbenzamida	65

A B R E V I A T U R A S

chl - clorofórmio

DHU - N,N'-díciclohexilurêia

EM - espectro de massa

i - insolúvel

IV - infravermelho

RMN - ressonância magnética nuclear

s - singlete

sol - solúvel

THF - tetrahydrofurano

UV - ultravioleta

R E S U M O

A preparação de diversas amidas e hidrazidas pela reação de 2,2,2-tricloro-1-ariletanona (1) com diferentes nucleófilos demonstrou ser um processo sintético geral, de fácil execução e com elevados rendimentos.

As reações processam-se rapidamente com aminas alifáticas e mais lentamente com aminas aromáticas, sendo neste caso necessária a presença de uma amina terciária como catalisador.

O estudo da seletividade das 2,2,2-tricloro-1-ariletanonas (1) frente ao nucleófilo anfifílico etanolamina é também apresentado, bem como os resultados preliminares da reação de (1) com mercaptanas.

A B S T R A C T

The preparation of several amides and hydrazides from the reaction of 2,2,2-trichloro-1-arylethanones (1) with different nitrogen nucleophiles is shown to be a general high yield synthetic process.

The reactions with aliphatic amines are very rapid, while with aromatic ones are slower and the presence of a tertiary amine as a catalyst was needed.

A study on the selectivity of the title compounds toward amphiphilic nucleophiles is presented.

The preliminary results of the reaction of (1) with some thiols are also included.

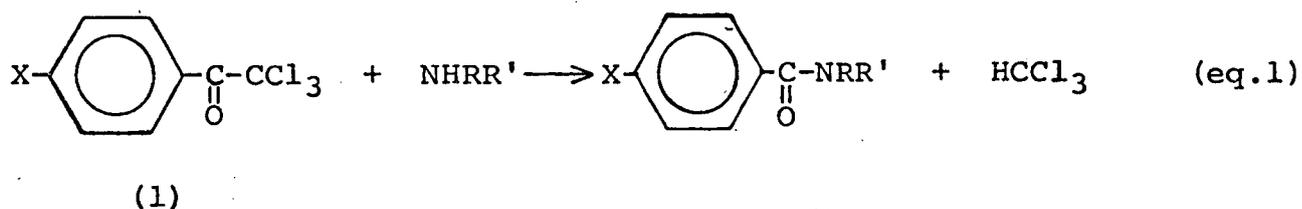
CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

1.1. Objetivos

Neste trabalho propõe-se desenvolver métodos sistemáticos de benzoilação de diferentes nucleófilos nitrogenados a partir de 2,2,2-tricloro-1-ariletanonas (1), em duas etapas.

A 1ª é a preparação das tricloroetanonas (1) e a 2ª, aminólise destas (equação 1), onde X é igual a H, Cl ou CH₃ e, R e R' são hidro-



gênios ou, radicais alquilas ou arilas.

Estudar-se-ã também a seletividade dos compostos (1) frente a um nucleófilo anfifílico e seu comportamento na presença de mercaptanas.

Para melhor compreensão deste trabalho, sua abrangência e profundidade, abordar-se-ã seqüencialmente os seguintes tópicos distribuídos em quatro capítulos:

Na introdução far-se-ã uma revisão bibliográfica dos pontos:

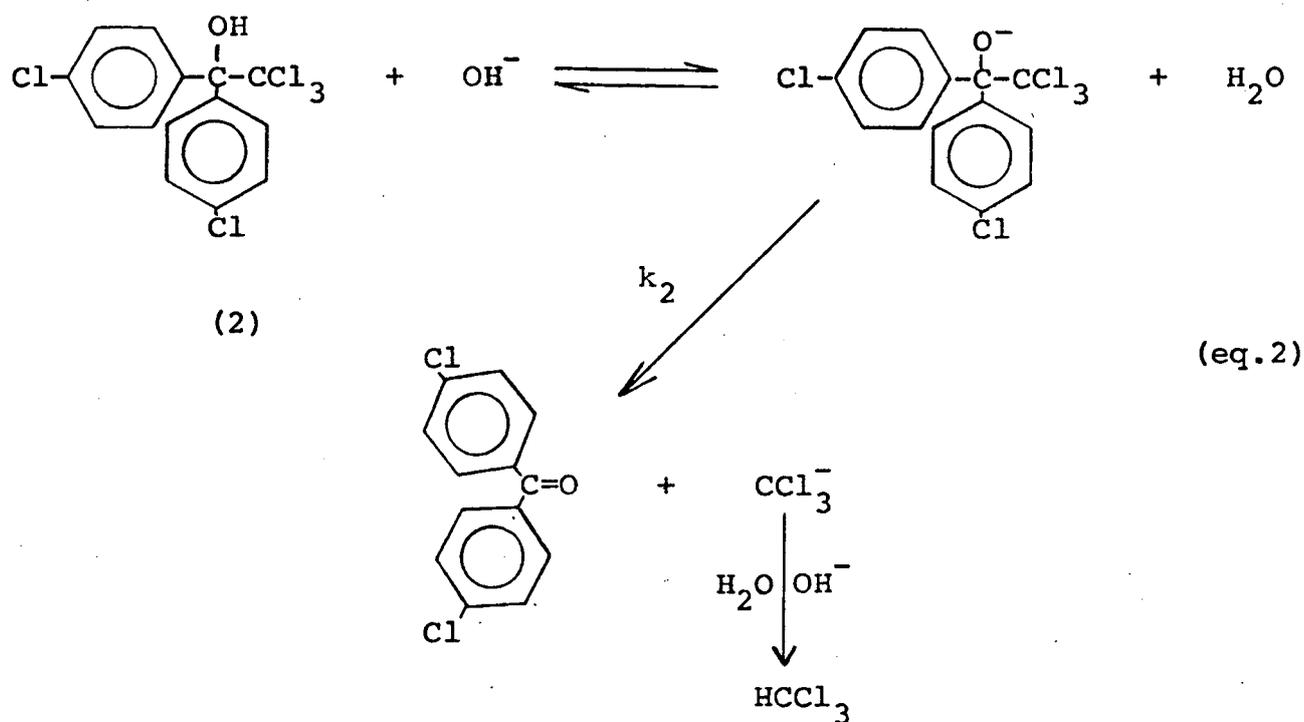
- Contribuição do grupo de catálise e mecanismos de reações orgânicas da UFSC no estudo do grupo CCl_3 ;
- O uso das 2,2,2-tricloro-1-ariletanonas na preparação de ácidos carboxílicos e derivados;
- Principais métodos de preparação de amidas;
- As 2,2,2-tricloro-1-ariletanonas (1) como potenciais precursoras de compostos com atividade biológica.

No capítulo dois, parte experimental, descreve-se as técnicas experimentais e compostos preparados, no capítulo três os resultados e discussão e, no quarto capítulo, as conclusões.

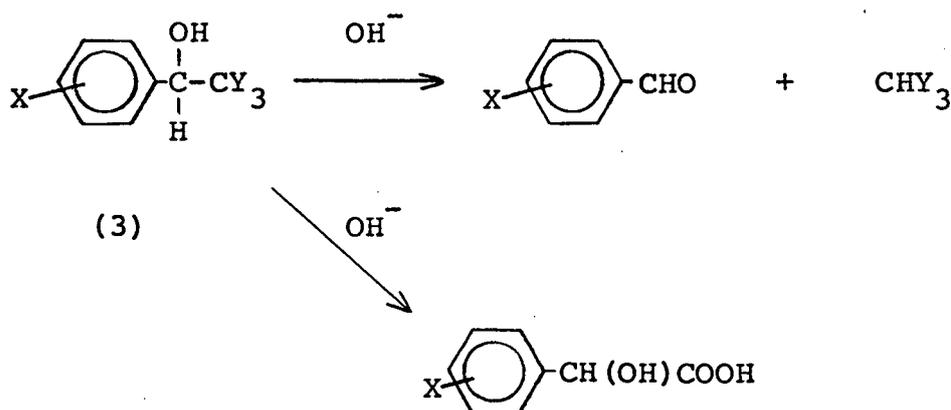
1.2. Contribuição do grupo de catálise e mecanismos de reações orgânicas da UFSC no estudo do grupo CCl_3

Ultimamente diversos estudos mecanísticos e preparativos têm sido desenvolvidos pelo grupo de catálise e mecanismos de reações orgânicas do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina envolvendo o grupo CX_3 como grupo de saída, dos quais a reação do iodoformio é um exemplo clássico¹.

Assim, estudos cinéticos e termodinâmicos da clivagem oxidativa catalisada por base de 2,2,2-tricloro-1, 1-bis(p-clorofenil)-etanol (2) apontam para um mecanismo tipo E_{IcB}^2 (equação 2).



Similarmente estudos cinéticos de 2,2,2-trihalogeno-1-ariletanóis (3) em soluções aquosas básicas (esquema 1) mostraram que os res-

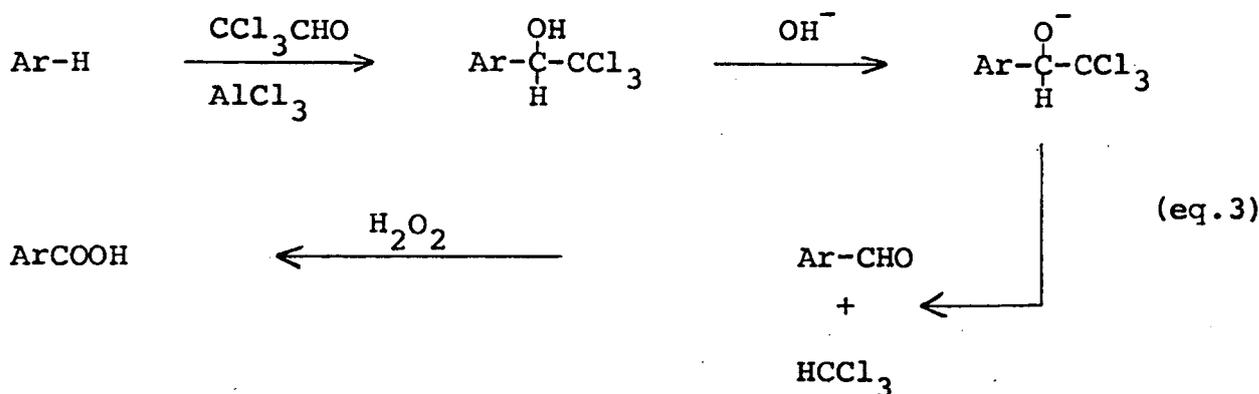


X= H, p-(MeO, N(CH₃)₂, Cl, NO₂) ou m-NO₂ e Y= Cl ou Br

Esquema 1

pectivos benzaldeídos e halofórmios são produzidos via mecanismo ElcB, e que a formação de derivados do ácido mandêlico não é uma reação cineticamente competitiva com a formação de benzaldeídos a partir do intermediário alcóxido, a não ser que excesso de base e de halofórmio formado garantam uma alta e permanente concentração do alcóxido que lentamente pode produzir os derivados do ácido³.

A preparação e decomposição em meio básico de carbônios (3, Y=Cl) foi efetuada com o objetivo de se estabelecer um método sintético para formilação de arenos, bem como de preparação de ácidos benzóicos substituídos⁴ (equação 3).



Sabe-se que a decomposição das 2,2,2-tricloro-1-ariletanonas (1), em meio básico forma os respectivos sais de ácidos benzóicos e clorofórmio⁵, bem como as reações de nucleófilos com compostos carbonílicos geralmente ocorrem através da formação de intermediários tetraédricos, que podem ser produtos finais da reação ou intermediários da reação total⁶, porém nenhum estudo mecanístico dessa reação foi encontrado na literatura. Por isso foram averiguadas as reações de hidratação⁷ de (1) e sua decomposição numa larga faixa de pH (5,5-13,2), sendo que o mecanismo postulado prevê a formação dos produtos através de um mono e um diânion, respectivamente⁸.

Associado ao estudo da decomposição de (1) foi otimizado o método de preparação de clorofórmio deuterado^{9,10}, importante solvente para a espectroscopia de ressonância magnética nuclear, pela ação de D₂O/NaOD sobre a 2,2,2-tricloro-1-feniletanona.

A cinética da reação de (1, X=Cl ou H) com nucleófilos do tipo ROH (R = Me, Et, n-Pr, n-Bu) foi estudada na presença de quantidades catalíticas de etilamina e resultou na formação do éster do ácido benzóico correspondente. Quando a reação foi realizada na ausência de etilamina, o produto final, em solução, foi o

fática), R é um radical benzila ou alquila, R' e R'' são hidrogênios ou radicais alquilas, Openshaw, Atherton e Todd¹³, com o propósito de comparar com a reação do fosfito (4), examinaram o comportamento da 2,2,2-tricloro-1-feniletanona como agente acilante. A acilação de poucas aminas alifáticas foi realizada com rendimentos superiores a 90% e, segundo os mesmos autores, impraticável com aminas aromáticas.

Recentemente o uso das 2,2,2-tricloro-1-ariletanonas foi descrito na preparação de ésteres¹⁴⁻¹⁷ e amidas¹⁸⁻²⁰, entretanto, a maioria das descrições referem-se à rotas sintéticas específicas, sem referência às reações de benzoilação. Encontrou-se ainda trabalhos envolvendo a acilação com cloreto de tricloroacetila (Cl_3CCOCl) de compostos heterocíclicos ricos em elétrons, a qual ocorre facilmente e com rendimentos satisfatórios, sendo o tratamento posterior com íon hidróxido um bom método para carboxilação desses sistemas^{21,22}.

1.4. Principais métodos de preparação de amidas

Amidas são compostos que resultam dos ácidos carboxílicos por substituição do grupo -OH pelo grupo -NH₂, apresentando a fórmula geral RCONH₂, onde R é um radical alquila ou arila. O grupo amino poderá ser ainda mono ou dissubstituído, originando respectivamente, amidas N-substituídas e N,N-disubstituídas.

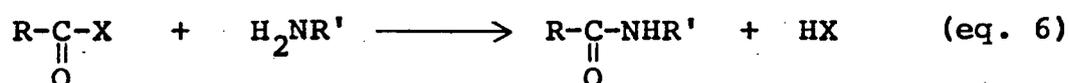
A preparação das amidas dá-se por diferentes métodos, os quais podem ser reunidos, conforme o reagente empregado, em dois grupos básicos: os que utilizam ácidos carboxílicos e seus derivados e aqueles que utilizam outras classes de compostos orgânicos (principalmente nitrilas, cetonas e oximas).

1.4.1. Preparação de amidas a partir dos ácidos carboxílicos e seus derivados

A preparação de amidas a partir dos ácidos carboxílicos

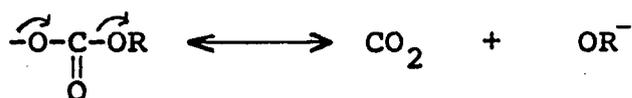
e seus derivados é o caminho comumente empregado. Na Tabela 1 estão mostrados alguns compostos de partida do tipo RCOX (equação 6), bem como várias características dessa reação.

TABELA 1. Reatividade e Derivados dos ácidos carboxílicos comumente usados na preparação de amidas.



X	Função Orgânica	HX	pKa/HX	Reatividade
-OH	ácido carboxílico	HOH	16	fraca
-Cl	cloreto de ácido	HCl	-6	boa
-N ₃	acilazida	HN ₃	3	boa
-OCOCH ₃	anidrido de ácido	HOCOCH ₃	4,75	moderada
-OCOOR	alquilcarbonato	-	-	boa (a)
-NHR''	amida	HNHR	-	fraca
-OCH ₂ CH ₃	éster	HOCH ₂ CH ₃	16	fraca
-OPh	éster	HOPh	9,89	moderada
-OPhp-NO ₂	éster	HOPhp-NO ₂	7,15	boa

(a) Bom grupo de saída, provavelmente por causa da decomposição associada a produtos mais estáveis (esquema 2).

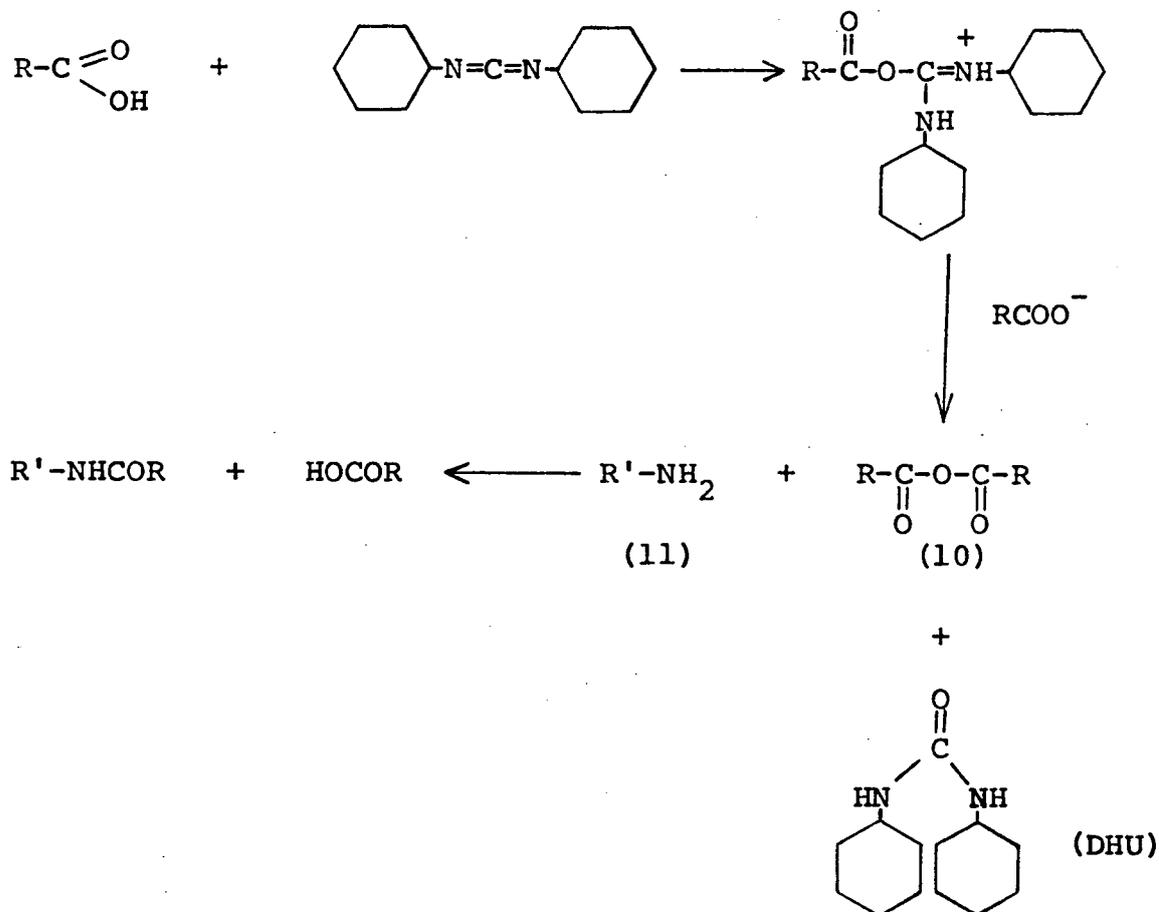


Esquema 2

A reação é do tipo substituição acílica nucleofílica, com o grupo de saída X desempenhando importante papel na reatividade de formação das amidas, o que significa dizer que quanto melhor for X como grupo de saída, mais reativo será RCOX.

Esta característica, com uma razoável margem de segurança, pode

O mecanismo provável¹ para o processo, representado pelo esquema 3, indica que um anidrido de ácido (10) é a espécie que reage com a amina (11).



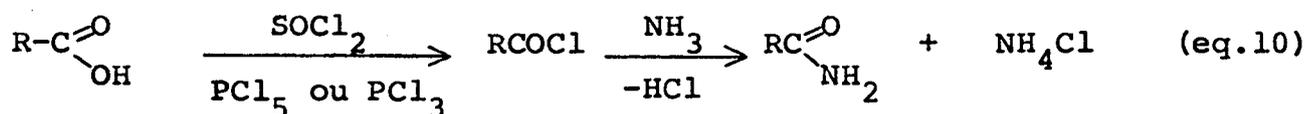
Esquema 3

A reação de condensação entre isocianatos²⁷ e ácidos carboxílicos é outro método alternativo na preparação de amidas alifáticas N-substituídas e anilidas.

As reações são conduzidas em atmosfera de argônio e reagentes secos na presença de tolueno e trietilamina. A partir do ácido benzóico preparou-se a N-p-nitrofenilbenzamida (59%) e a N-2-cloroetilbenzamida (53%). O mecanismo da etapa de descarboxilação não é inteiramente conhecido, sabe-se, no entanto, que é perdido o carbono sp do isocianato.

1.4.1.2. A partir de cloretos de ácido

As amidas são habitualmente preparadas a partir dos cloretos de ácido. Embora implique em duas operações, ambas, a preparação do cloreto de acila, e a reação com amina, são rápidas e essencialmente irreversíveis (equação 10).



As reações com cloreto de ácido alifáticos são altamente exotérmicas e devem ser cuidadosamente controladas, usualmente pelo resfriamento ou diluição da mistura reacional. Os rendimentos são praticamente quantitativos.

Os cloretos dos ácidos aromáticos (ArCOCl) são consideravelmente menos reativos, sendo a reação freqüentemente realizada pela técnica de Schotten-Baumann²³: adiciona-se o cloreto de acila aos poucos (seguido de agitação vigorosa) à mistura da amina com uma base, geralmente hidróxido de sódio em solução aquosa ou piridina (base orgânica). Embora a função da base não esteja totalmente esclarecida, parece que neutraliza não só o cloreto de hidrogênio, que de outra forma protonaria o nucleófilo, como catalisa a reação.

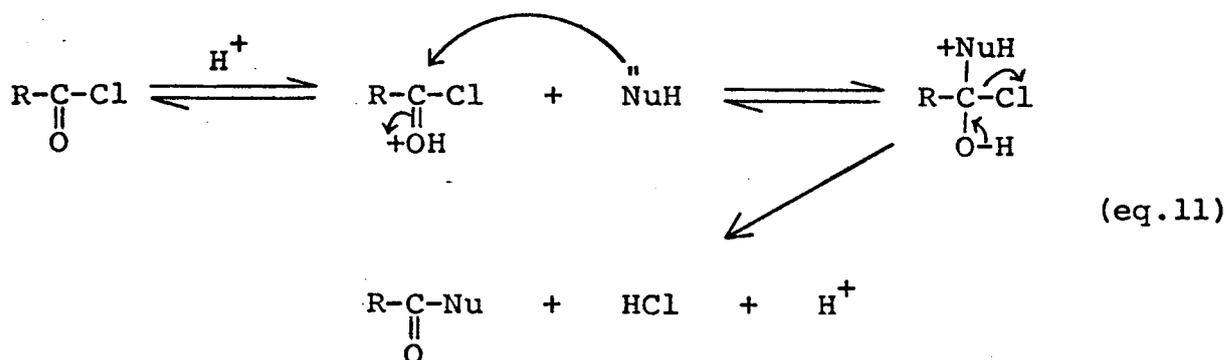
Através do procedimento de Schotten-Baumann foi preparado o ácido hipúrico ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$) fazendo-se reagir, na presença de hidróxido de sódio 10N, cloreto de benzoíla e ácido aminoacético. Duas horas são necessárias para a mistura dos reagentes, conduzida de maneira lenta, e o término da reação. O produto é obtido com rendimento mínimo de 64%^{25b}.

Pelo mesmo procedimento foi formada a o-benzoiloxiacetofenona ($\text{O}-(\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})\text{C}_6\text{H}_4\text{COCH}_3$), onde a solução de hidróxido de sódio foi substituída por piridina. A reação é bastante rápida, 15 minutos, não sendo necessário o fornecimento de calor externo. A agitação é

necessária somente quando a mistura reacional é vertida sobre solução de ácido clorídrico 3% para precipitação do produto bruto com 91% de rendimento^{25c}.

As reações de benzoilação com BzCl (Bz=benzoíla) também são conduzidas adicionando-se à mistura dos reagentes algumas gotas de ácido sulfúrico concentrado. Aquecimento brando é empregado, tendo sido por este método benzoiladas, entre outras, a 2,4-dinitroanilina e a 2,3,5-trinitro-p-anisidina²⁸.

O ácido sulfúrico atua como catalisador por permitir a formação de uma ligação do oxigênio carbonílico com hidrogênio (equação 11),



tornando o carbono carbonílico mais suscetível ao ataque nucleofílico²³.

Reações de N,N-bis(bromomagnésio)arilaminas (12, ArN(MgBr)₂) com cloreto de benzoíla produzem, com bom rendimento, as correspondentes imidas, desta forma foram preparadas a o-MeC₆H₄NBz₂ com 91% de rendimento, e a C₆H₅NBz₂ com 74,2%²⁹.

A preparação de (12) é feita misturando-se as soluções etéreas do brometo de etilmagnésio e da amina aromática (2:1), sendo a mistura refluxada por 0,5 hora com evolução de etano.

1.4.1.3. A partir de ésteres

A conversão de ésteres em amidas é uma reação extremamente útil, e amidas não substituídas, N-substituídas e N,N-disubstituídas podem ser preparadas por este método. Os grupos substi-

onde R, R' podem ser hidrogênios, radicais alquias ou arilas e R'' um radical alquila.

Os compostos (13) são preparados a partir do trimetilalumínio com amônia, aminas primárias e secundárias numa relação 1:1 a temperatura ambiente em cloreto de metileno com evolução de metano.

A adição de ésteres a um desses reagentes seguido pelo aquecimento brando por 5-48 horas sob atmosfera de nitrogênio, produz amidas com alto rendimento (Tabela 2).

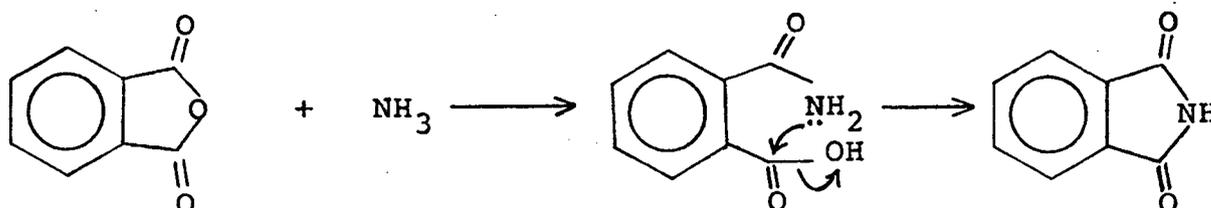
TABELA 2. Preparação de Benzamidas a partir de dimetilalumínio amida e ésteres

Reagente químico	Éster usado	Produto	Reação t, T	Rendi- mento %
$(\text{CH}_3)_2\text{AlNHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COOCH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	20hs/25°C	95
$(\text{CH}_3)_2\text{AlN}$ 	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COOCH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CON}$ 	5hs/40°C	94
$(\text{CH}_3)_2\text{AlN}$ 	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COOCH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CON}$ 	34hs/40°C	74
$(\text{CH}_3)_2\text{AlNHC}_6\text{H}_5$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CONHC}_6\text{H}_5$	40hs/41°C	76

Assim como o cloreto de benzoíla pode ser usado na benzoilação de aminas aromáticas em reações com N,N-bis(bromomagnésio) arilaminas (12), quantidades equimoleculares de (12) em éter etílico e do éster são refluxadas por 0,5h, sendo o produto isolado mediante o uso de ácido clorídrico diluído. Desta forma benzoato de etila (BzOEt) e N,N-bis(bromomagnésio)fenilamina deram 83,3% de N-fenilbenzamida; BzOEt e N,N-bis(bromomagnésio)2-naftilamina deram 88,4% de N-(2-naftil)benzamida; BzOEt e N,N-bis(bromomagnésio)o-metilfenilamina deram 97,3% de N-(o-metilfenil)benzamida e o-hidroxibenzoato de metila e N,N-bis(bromomagnésio)fenilamina deram 37,7% de N-fenil-o-hidroxibenzamida²⁹.

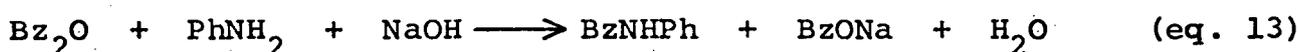
1.4.1.4. A partir de anidridos

O processo pode ser conduzido com a amônia, aminas primárias ou secundárias. No entanto, amônia e aminas primárias podem também dar imidas, principalmente com anidridos cíclicos (esquema 5)¹.



Esquema 5

Por extensão do princípio de Schotten-Baumann, anidridos atuam como eficientes agentes benzoilantes, reagindo de acordo com a equação 13.



A mistura de anilina em água, 1 mol de anidrido e 2 moles de NaOH é aquecida em banho-maria até completa fusão do anidrido e então agitada vigorosamente até o resfriamento. Obtiveram-se as seguintes benzamidas:

PhNHbz (90%), $p\text{-MeBzNHbz}$ (100%), BzNHp-MePh (100%), $\text{BzNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (60%) e $p\text{-MeBzNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (64%)³¹.

1.4.1.5. A partir de amidas

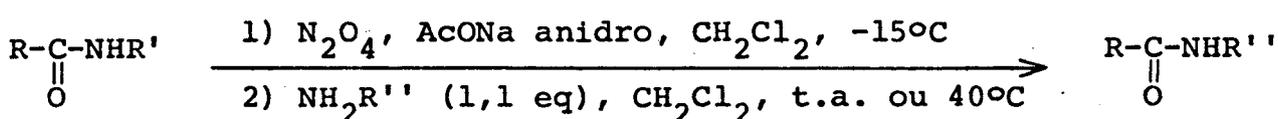
Esta é uma reação de troca conforme a equação 14, tam-



bém chamada de transamidação por analogia à conhecida reação de transesterificação.

O grupo de saída é usualmente o NH_2 , e BF_3 pode ser adicionado para complexá-lo. Aminas primárias na forma de seus sais são os reagentes preferenciais¹.

N-alquil-N-nitrosoamidas ($\text{RCON}(\text{NO})\text{R}'$)³², reagem com aminas primárias alifáticas em diclorometano sob refluxo ou a temperatura ambiente, segundo o esquema 6.



Esquema 6

A N-alquil-N-nitrosoamida, obtida na 1ª etapa, por ser termoinstável e potencialmente carcinogênica, não é necessariamente isolada. Na Tabela 3 estão apresentados alguns produtos benzoilados preparados por este método.

TABELA 3. Benzamidas preparadas de N-alquil-N-nitrosoamidas com aminas primárias alifáticas.

Nitrosoamida	R''/amina	Produto	Rendimento %	Condições
$\text{PhCON}(\text{NO})\text{CH}_3$	etil	$\text{PhCONHCH}_2\text{CH}_3$	86	refluxo/1h
$\text{PhCON}(\text{NO})\text{CH}_3$	n-butil	$\text{PhCONH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	84	refluxo/5h
$\text{PhCON}(\text{NO})\text{CH}_3$	benzil	$\text{PhCONHCH}_2\text{Ph}$	84	refluxo/65h
$\text{PhCON}(\text{NO})\text{CH}_3$	ciclohexil	$\text{PhCONHC}_6\text{H}_{11}$	68	refluxo/65h

1.4.2. Preparação de amidas a partir de nitrilas, cetonas e oximas

1.4.2.1. A partir de nitrilas

As alquil ou aril nitrilas fornecem, por hidrólise parcial, um método satisfatório para a preparação de amidas não substituídas, a qual é particularmente conveniente quando induzida sob condições básicas moderadas com peróxido de hidrogênio. Pode-se ter, alternativamente, a hidrólise catalisada por um ácido ou base fortes.

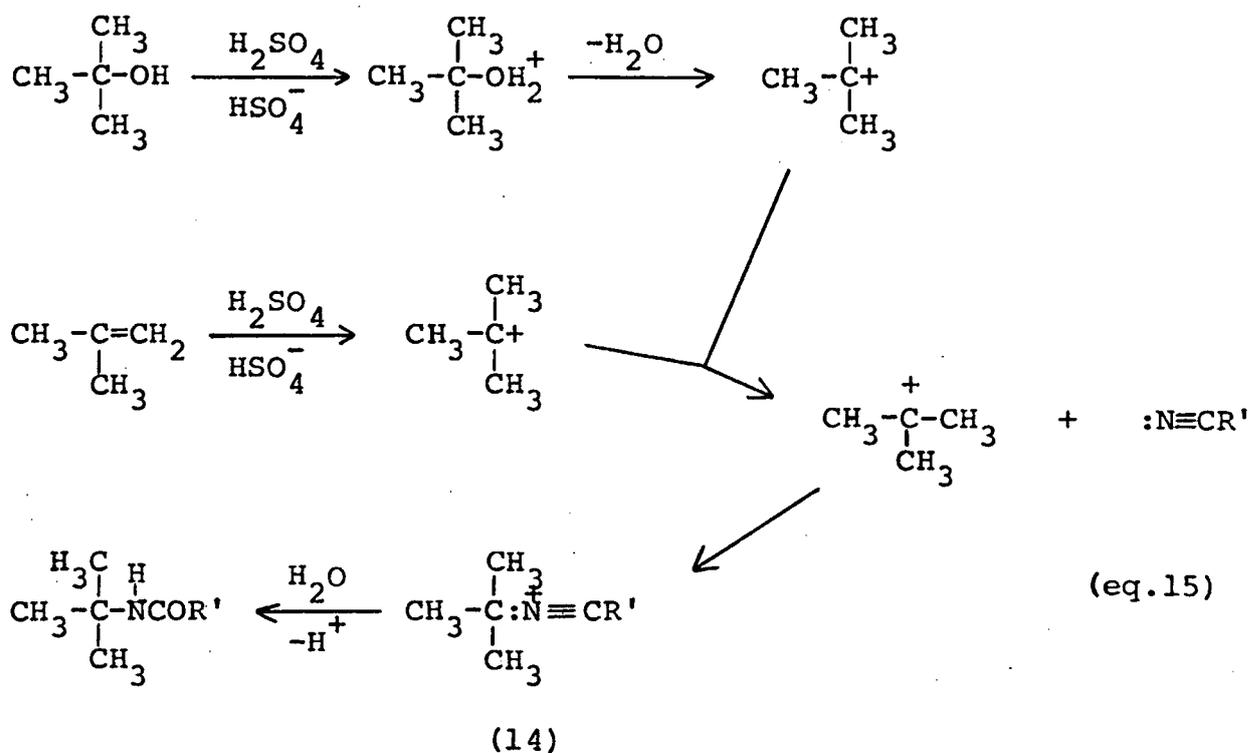
Desta forma, a o-toluamida foi preparada pela mistura de o-toluenitrila, excesso de peróxido de hidrogênio a 30%, álcool etílico e hidróxido de sódio 6N, sendo a temperatura do meio reacional mantida na faixa de 40 - 50°C por 4 horas. Após prévia neutralização com ácido sulfúrico 5%, o produto purificado foi isolado com rendimentos de 90 - 92% da quantidade teórica^{25e}.

Éteres com o átomo de oxigênio ligado a pelo menos um átomo de carbono secundário ou terciário de um grupo alquila, reagem com nitrilas na presença de ácidos fortes, a temperatura ambiente, formando amidas N-alquil secundárias ou terciárias.

Assim, $(\text{Me}_2\text{CH})_2\text{O}$ ³³, sec-BuOMe ou tert-BuOMe e fenilnitrila, em 2 horas, a temperatura ambiente e com ácido sulfúrico como catalisador formaram, respectivamente, os seguintes compostos:

BzNHCHMe₂ (81%), BzNHCHMeEt (46%) e BzNHCMe₃ (85%).

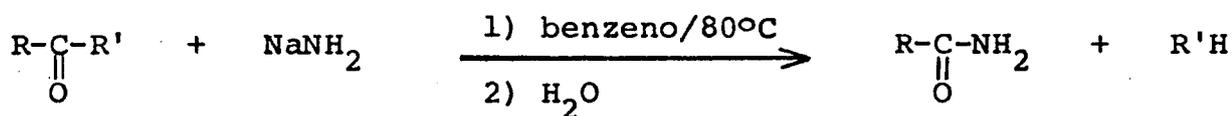
A reação de Ritter²³ de um álcool ou olefina com nitrila ou cianeto de hidrogênio é altamente vantajosa para a preparação de amidas do tipo $\text{R}_3\text{CNHCOR}'$, que tem um grupo alquil terciário ligado ao nitrogênio e R' sendo um radical alquila ou arila. Esta reação envolve a formação de um carbocátion, pela ação de ácido sulfúrico concentrado sobre álcool ou olefina, que liga-se ao nitrogênio. Posteriormente temos a hidrólise do íon nitrílio (equação 15).



1.4.2.2. A partir de cetonas

A. Cetonas não enolizáveis (Reação de Haller-Bauer)^{1,23}

Cetonas que não possuem hidrogênios - α , na presença de amideto de sódio (NaNH_2) são convertidas em amidas (esquema 7),



Esquema 7

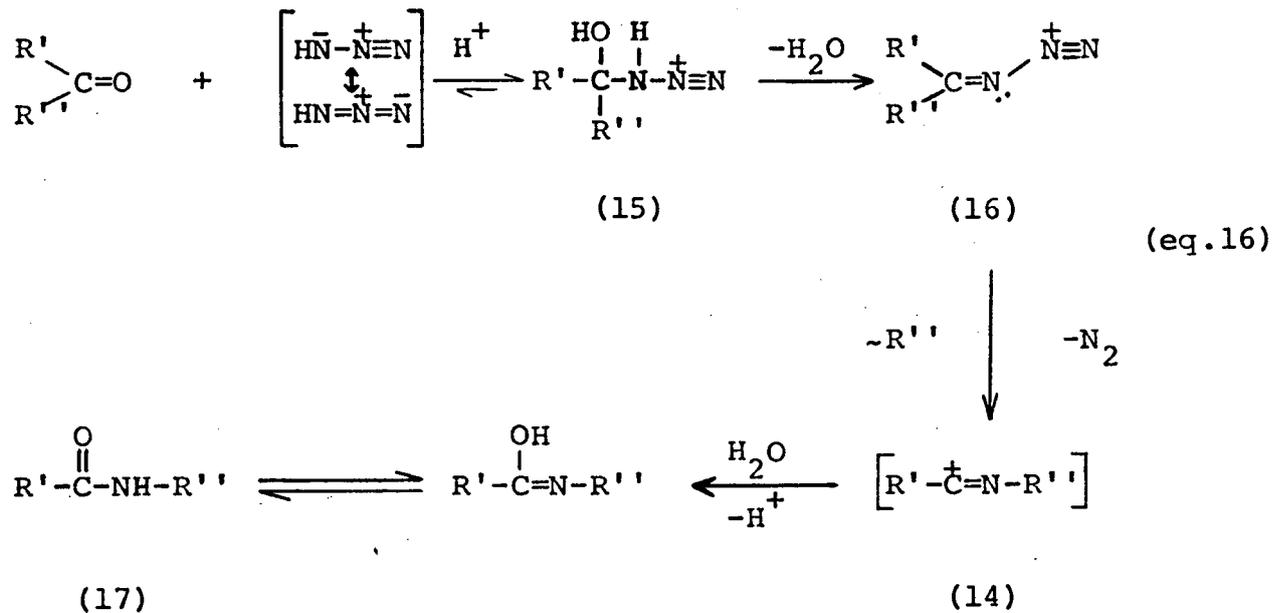
sendo a reação conhecida como de Haller-Bauer. O método é útil para a preparação de amidas do tipo ArCONH_2 e tert-RCONH_2 .

B. Reação de Schmidt³⁴

A reação de compostos carbonílicos com azoteto de hidrogênio (ou ácido hidrazônico) na presença de ácidos fortes chamamos de Schmidt.

Utilizando-se cetonas, o processo fica assim representado (equação

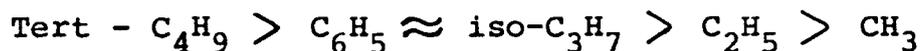
16).



Na 1ª etapa ocorre uma simples reação de adição-eliminação com formação de (16). Posteriormente tem-se um rearranjo, que muito provavelmente ocorre simultaneamente à eliminação do nitrogênio. O intermediário (14) assim formado, por hidrólise gera a amina (17).

A eliminação da água a partir de (15) conduz, em geral, ao isômero no qual o grupo (R) mais volumoso e o grupo diazônio se encontram em posição trans, sendo este o grupo (R) a migrar na etapa subsequente.

Considerando-se cetonas quirais, a seguinte série de capacidade migratório foi observada:

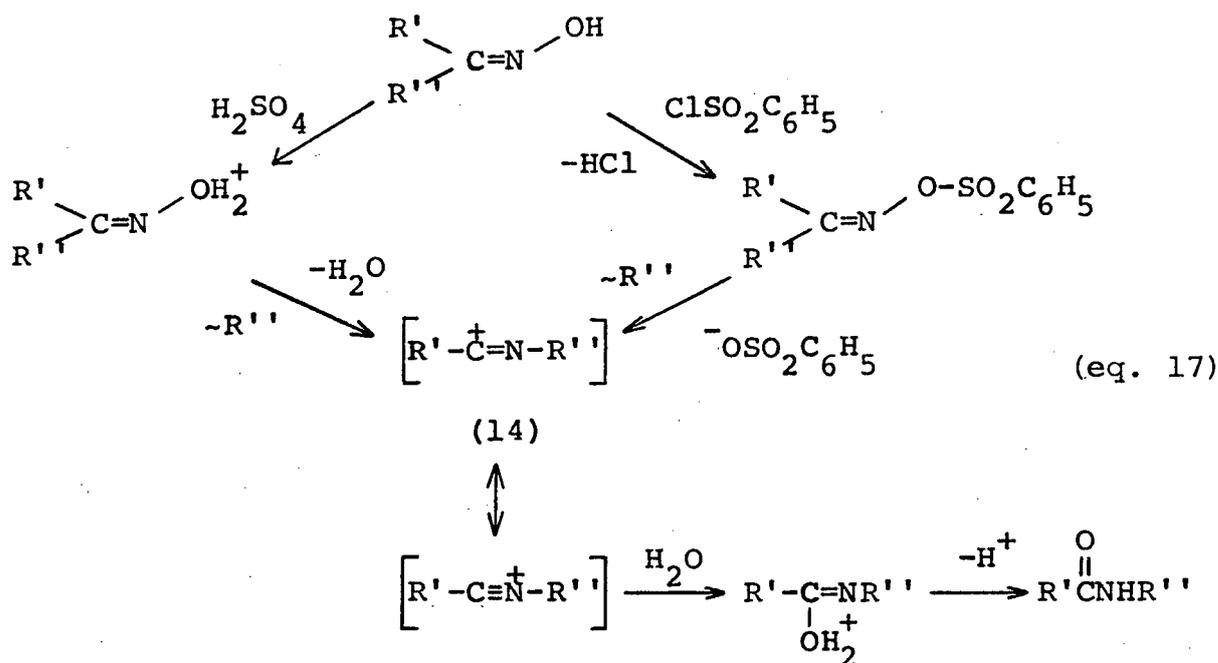


Assim, acetofenona produz acetanilida, e 1-naftil metil cetona a N-1-naftilacetamida.

Por este método a benzanilida foi preparada a partir da benzofenona com 80% de rendimento. Para o isolamento da amida, a fase aquosa foi neutralizada com amônia concentrada e o produto filtrado.

1.4.2.3. A partir de oximas (Rearranjo de Beckmann)²³

Quando aquecidas com um ácido forte, as oximas sofrem rearranjo, provendo uma reação útil para a síntese de amidas. Estudos mecanísticos mostraram que além dos ácidos próticos como o ácido sulfúrico, haletos de ácido ($C_6H_5SO_2Cl$, PCl_5) tornam o grupo hidroxila sobre o nitrogênio (equação 17) um melhor grupo de saída



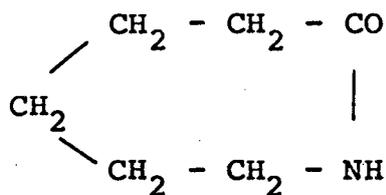
por formar intermediários $-OH_2^+$ ou $-OSO_2C_6H_5$.

Oximas com $R' \neq R''$ existem como isômeros E e Z, e como indica a equação 17, o grupo trans em relação ao grupo de saída é quem migra. Portanto, partindo-se de uma mistura de isômeros E e Z, teremos amidas na forma $R'CONHR$ e $RCONHR'$.

A saída do grupo hidroxila e a transposição de (R) com formação do íon nitrílio (14) ocorrem simultaneamente, daí a manutenção da configuração observada quando da migração de grupos quirálicos. Salienta-se ainda que a última etapa de hidrólise envolvendo (14), é a mesma observada nas reações de RITTER e de SCHMIDT.

Por este método preparou-se a ϵ -caprolactama (18), no qual o rearranjo foi conduzido em recipiente contendo a oxima da ciclohexanona e ácido sulfúrico 85%. Agitação e aquecimento ini-

cial em chama baixa é exigido para dar início à reação, a qual desenvolve-se de maneira violenta em poucos segundos sem aquecimento



(18)

externo. A solução ácida da amida é então neutralizada com solução de hidróxido de sódio e a amida isolada com rendimento não inferior a 65%^{25f}.

1.5. As 2,2,2-tricloro-1-ariletanonas (1) como potenciais precursoras de compostos com atividade biológica

Dentre os hidrocarbonetos clorados com a atividade pesticida comprovada, o DDT (1,1,1-tricloro-2-bis(p-clorofenil)-etano foi, sem dúvida, um dos mais utilizados defensivos agrícolas. Seu contínuo desuso, ainda que empregado para este fim em muitos países menos desenvolvidos, se dá em função do prolongado tempo de atividade sobre espécies não-alvo, incluindo o homem, provocando indução enzimática²³.

A investigação de pescitidas aparentados com o DDT, mas com menor toxicidade, mostrou que muitos deles apresentam atividade semelhante ao DDT, citando-se as tricloroetanonas (1), usadas como herbicidas e desfolhantes³⁵.

Considerando as reações de benzoilação, assim como o uso dos compostos (1) como agentes benzoilantes alternativos, inúmeras substâncias com atividade biológica poderão ser obtidas por esse processo, notadamente aquelas incluídas em duas classes básicas de medicamentos, quais sejam: anestésicos locais derivados de ésteres e amidas, e os analgésicos, antipiréticos e antiinflamatórios da classe dos salicilatos.

1.5.1. Anestésicos locais

1.5.1.1. Conceito

São drogas que bloqueiam reversivelmente a transmissão de impulsos através da fibra nervosa, inibindo a sensação da dor sem perda de consciência. Sua ação, além de temporária, é seletiva, estando a anestesia como função do local de aplicação, ou seja:

(a) se próxima de uma terminação nervosa periférica, impedirá reações nervosas somente nesta área específica (v.g. anestesia por in filtração extravascular - quando o fármaco é injetado na proximida de da área em que se efetuará o ato cirúrgico, como a extração de um dente); (b) se num órgão nervoso central, induzindo uma anestesia mais abrangente, bloqueará somente a transmissão ou recepção de estímulos deste órgão (v.g. a anestesia epidural bloqueará os nervos mistos do espaço paravertebral e as raízes nervosas)³⁶.

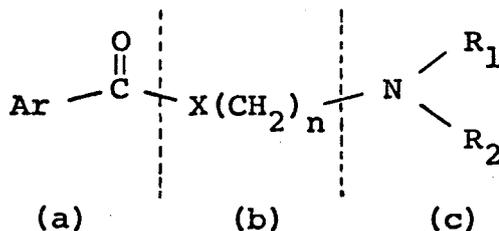
1.5.1.2. Características e emprego

Uma série de requisitos são exigidos para que um anes_tésico seja utilizado na terapia. Desta forma um bom anestésico não deve ser irritante aos tecidos, não deve causar dano permanente, precisa apresentar baixa toxicidade sistêmica, ser efetivo topicamente e, quando injetado, deve ter um período de latência curto, duração de ação adequada, ser solúvel em água e estável em solução, ser esterilizável sem deterioração, e não ter um preço proibitivo - fator este geralmente dependente do processo empregado na sua preparação³⁷.

Estes agentes são amplamente empregados, especialmente em cirurgia, odontologia e oftalmologia, com o intuito de provocar o bloqueio parcial ou completo, mas necessariamente reversível, da transmissão de impulsos em nervos periféricos ou terminações nervosas³⁸.

1.5.1.3. Estrutura molecular

Os anestésicos locais podem ser representados pela fórmula geral (19), onde (a) é um centro lipofílico, (b) uma cadeia

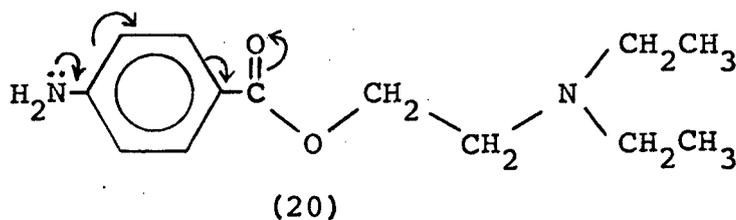


(19)

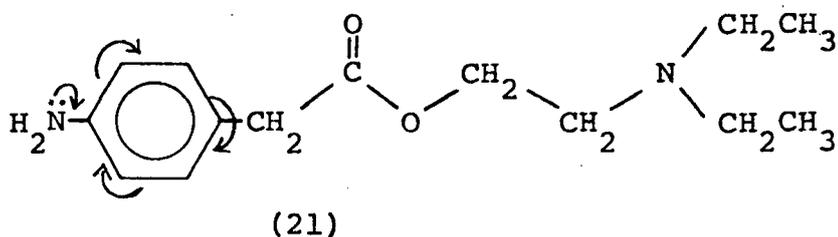
intermediária e (c) um centro hidrofílico. (Ar) é geralmente um radical fenila, R_1 e R_2 radicais alquilas e X comumente oxigênio, podendo ser nitrogênio ou enxofre.

Um aspecto estrutural-eletrônico importante para a existência da atividade é a possibilidade de deslocalização dos elétrons π do anel aromático até o oxigênio da carbonila (20). Essa deslocalização poderá ser impedida pela inserção de um ou dois átomos de carbono entre o anel aromático e o grupo carbonila (21)³⁹.

Mudanças podem ser feitas em qualquer parte da molécula. Assim, o aumento da cadeia intermediária (b) de 2 para 3 carbonos aumenta a potência anestésica e a toxicidade. Da mesma forma,



(20)

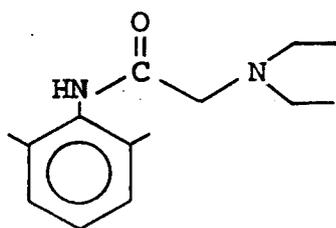


(21)

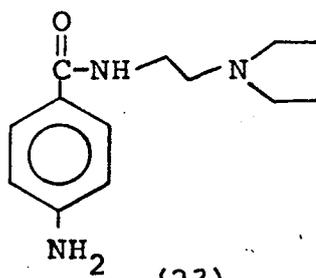
a introdução de grupos doadores de elétrons no anel em posição "para" aumenta a potência porque intensifica a deslocalização dos elétrons π . O inverso ocorre com grupos desativantes. Na Tabela 4 são representados alguns dos principais anestésicos locais derivados de ésteres.

Aplicando-se o princípio do bioisosterismo aos ésteres anestésicos locais, redefinido por Erlenmeyer em 1932 como sendo o estudo farmacodinâmico de átomos, íons ou moléculas com igual número de elétrons na camada periférica, a substituição do -O- pelo -NH- permite obter-se excelente anestésicos locais com atividade anestésica mais prolongada em função da maior resistência das amidas à hidrólise^{37,38}.

Comumente os anestésicos locais derivados de amidas têm a carbonila separada do anel aromático pelo nitrogênio amídico, conforme representação estrutural do anestésico lidocaína (22), também conhecido como xilocaína.



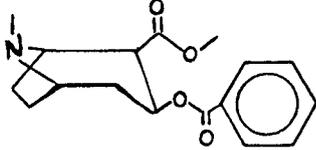
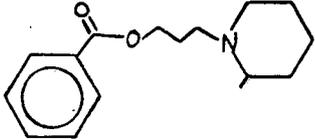
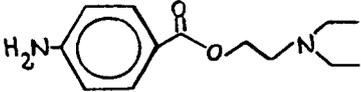
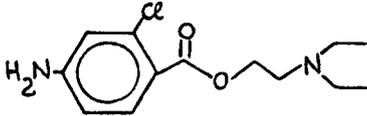
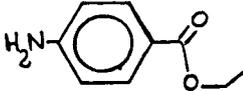
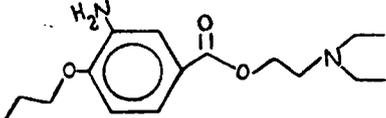
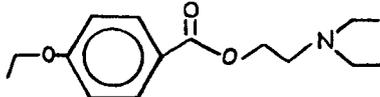
(22)



(23)

No entanto, são conhecidas importantes amidas que apresentam o grupo benzoíla, entre as quais está a procainamida (23). Além desta, um grande número de benzamidopropilaminas de fórmula geral $p\text{-RC}_6\text{H}_4\text{CONHCHPhCHR}'\text{CHR}''\text{R}'''$ ⁴⁰, e seus sais, foram preparados nos laboratórios da Eli Lilly & Co., onde R pode ser H, radical alcóxido contendo 1 ou 2 átomos de carbono, cicloalcoxi, amino ou dialquilamino; R' e R'' são H ou radical alquila contendo 1 ou 2 átomos de carbono, e R''' radical dialquilamino, piperidino, metilpi-

TABELA 4 - Anestésicos locais derivados de ésteres

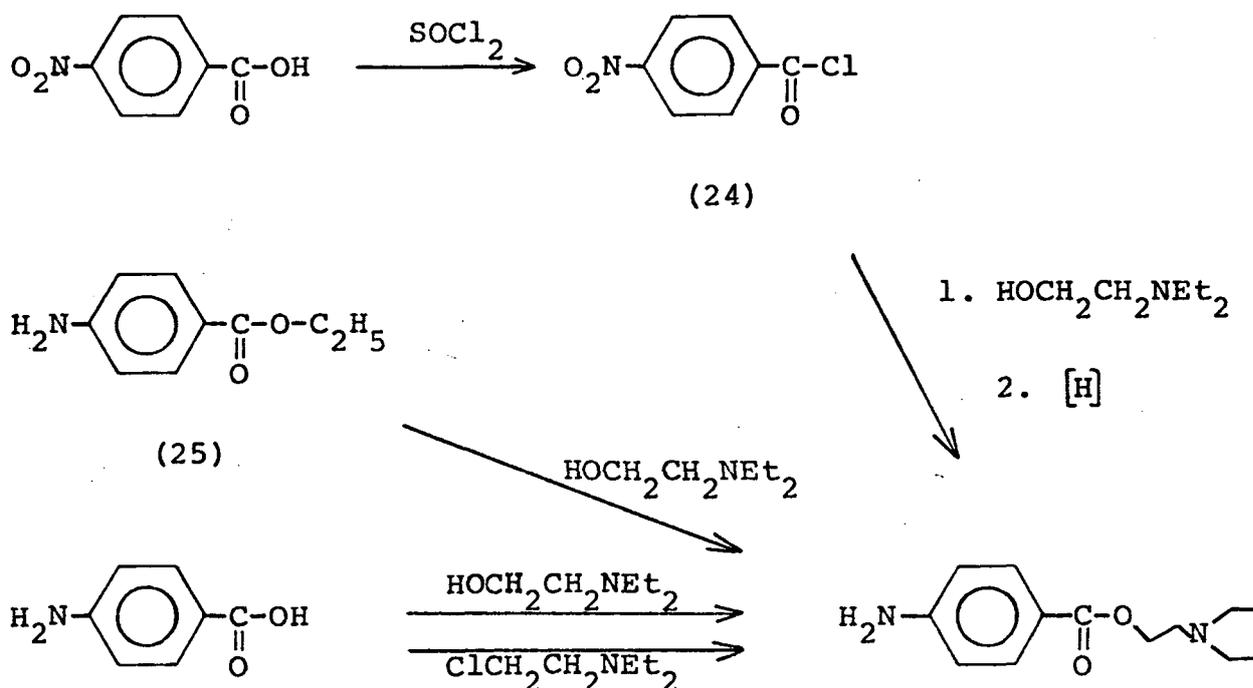
Nome oficial	Nome químico	Estrutura
<u>Ésteres do ác. benzóico</u>		
Cocaína	éster metílico do ácido 1R-(exo,exo)-3-(benzoi-loxi)-8-metil-8-azabici-clo 3.2.1. -octano-2-carboxílico	
Piperocaína	benzoato de 2-metil-1-piperidinopropanol	
<u>Ésteres do ác. p-aminobenzóico</u>		
Procaína (novocaína)	éster 2-(dietilamino)etílico do ácido 4-amino-benzóico	
Cloroprocaína	éster 2-(dietilamino)etílico do ácido 4-amino-2-clorobenzóico	
Benzocaína	éster etílico do ácido 4-aminobenzóico	
<u>Ésteres do ác. m-aminobenzóico</u>		
Proximetacaína	éster 2-(dietilamino)etílico do ácido 3-amino-4-propoxibenzóico	
<u>Ésteres do ác. p-alcoxibenzóico</u>		
Paretoxicaina	éster 2-(dietilamino)etílico do ácido 4-etoxiben-zóico	

peridino ou morfolino.

Merece destaque o fato de que os anestésicos locais derivados de amidas são também utilizadas no tratamento de arritmias, entendidas como distúrbios de frequência, ritmo, origem ou condução de impulsos do coração. Fazem parte do arsenal terapêutico moderno como drogas antiarrítmicas a lidocaína (22) e a procainamida (23).

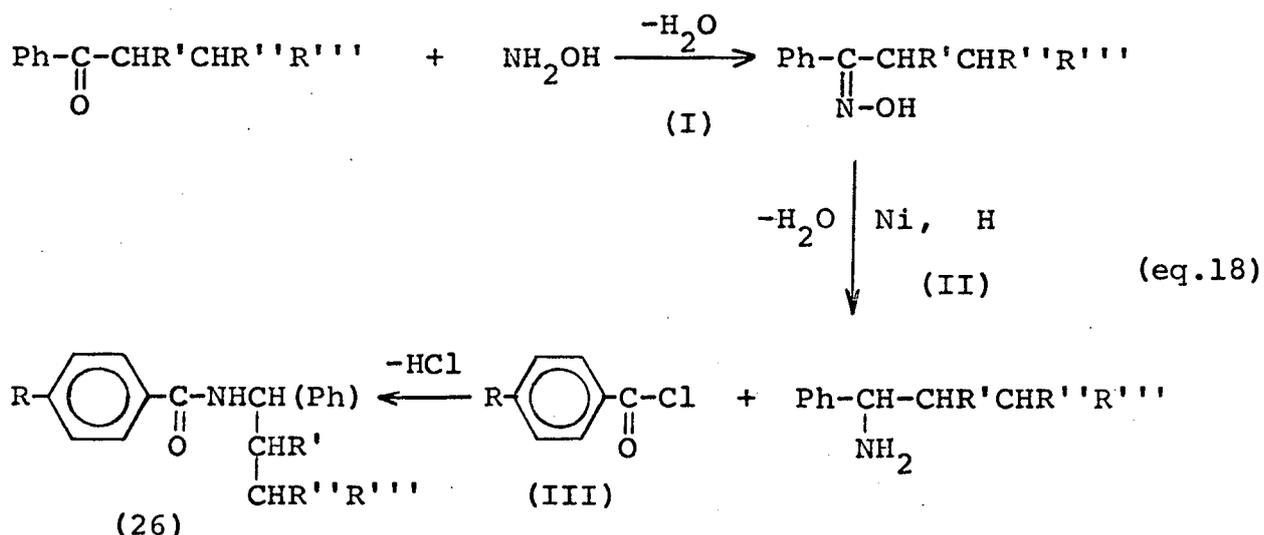
1.5.1.4. Métodos de preparação de anestésicos locais derivados de ésteres e amidas

Basicamente o composto de partida para a preparação desses anestésicos é o ácido benzóico ou um seu derivado (24, 25). Isto é exemplificado pelos métodos representados no esquema 8³⁸.



Esquema 8

As benzamidopropilaminas (26) foram preparadas pela reação do cloreto de benzoíla com o correspondente nucleófilo nitrogenado, sendo o processo global representado pela equação 18.



Na etapa I temos uma reação de adição-eliminação com formação de oxima. Na segunda etapa a oxima é hidrogenada cataliticamente com eliminação de água, formando a amina, que reagindo com o cloreto de ácido através de uma reação de substituição nucleofílica, etapa III, gera a amina com liberação de ácido clorídrico⁴⁰.

1.5.2. Analgésicos, Antipiréticos e Antiinflamatórios - Salicilatos

1.5.2.1. Conceito

As drogas usadas para aliviar a dor, moderar o suor, o calor e o desconforto generalizado de condições inflamatórias agudas ou crônicas são designadas de agentes analgésicos, antipiréticos e antiinflamatórios. Estas drogas não provocam perda de consciência nem dependência³⁶.

1.5.2.2. Atividade farmacológica dos salicilatos

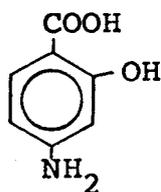
Os salicilatos apresentam amplo espectro de atividades farmacológicas. São particularmente eficazes para o alívio de cefaléia, mialgia e artralgia, mas são pouco efetivos para aliviar a dor visceral.

Diminuem a temperatura corporal de pacientes febris (atividade antipirética), mas não exercem nenhum efeito sobre a temperatura normal do corpo. São grandemente utilizados na artrite reumatóide, e

na febre reumática, onde reduzem as dores das articulações edemaciadas e a febre.

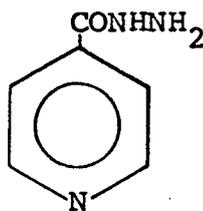
A ação uricosúrica dos salicilatos é decorrente da inibição da secreção e reabsorção tubular do ácido úrico. Entretanto, devido à existência de drogas uricosúricas mais efetivas e menos tóxicas, os salicilatos não são muito usados com esta finalidade³⁶.

Importante atividade quimioterápica anti-microbiana apresentam os aminossalicilatos, sendo o ácido p-aminosalicílico (PAS, 27) e seus sais sódico, potássio e cálcico um dos mais usados. Em grau ainda que reduzido, apresentam também as atividades

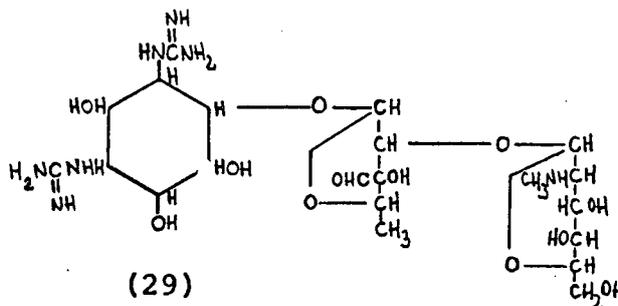


(27)

clássicas dos salicilatos tais como analgésica e antipirética. Os aminossalicilatos são utilizados no tratamento da tuberculose, devendo o PAS ser administrado em associação com outras drogas, entre elas a isoniazida (28) e a estreptomicina (29), as quais potencializam sua atividade bacteriostática^{36,38}.



(28)



(29)

TABELA 5 - Diferentes Salicilatos

Nome oficial	Nome químico	Estrutura
Salicilamida	2-hidroxibenzamida	
Ác. acetilsalicílico (aspirina)	ác. 2-acetiloxiben-zóico	
Acetilsalicilato	bis(2-acetiloxiben-zoato-o')-hidroxia-lumínio	
Saletamida	1-(2-hidroxibenzami-do)-2-dietilaminoe-tano	
Acetaminossalol	2-hidroxibenzoato de 4-acetamidofenila	
Benorilato	2-acetiloxibenzoato de 4-acetamidofenila	

A 1ª etapa, de fenolatação, é extremamente importante, pois a pureza do fenolato (30) determinará a qualidade do produto final. Na 2ª etapa temos a carboxilação de (30) que, a 125°C em atmosfera de dióxido de carbono e passando pelo complexo (31) onde o carbono do CO₂ está mais positivo e orientado para o ataque eletrofílico em posição "orto", origina o salicilato de sódio (32). Após a acidificação de (32), a última etapa envolve a acilação de (33) com formação do ácido acetilsalicílico (34)^{1,38}.

1.5.3. Atividades biológicas diversas

Pode-se ainda citar diferentes atividades biológicas observadas com o uso de amidas derivadas do ácido benzóico, tais como:

Repelente^{41a}: Na investigação de compostos com propriedades repelentes, as N-benzoil-piperidinas são excelentes contra a *Xenopsylla cheopis*.

Antimicótica^{41b,c}: Uma série de hidroxibenzoatos halogenados foram testados quanto à propriedade antimicótica, tendo o composto 4,2-Cl(OH)C₆H₃CONHn-Bu demonstrado ser um eficiente agente fungistático e fungicida. É muito bem tolerado pela pele, sendo hoje o princípio ativo de um medicamento comercializado pelo nome de Jadit.

Inseticida^{41d}: Algumas benzamidas N-substituídas apresentaram toxicidade contra vários insetos. As amidas ativas, bem como o nº de espécies sensíveis (mostrado entre parênteses) foram: 1-benzoil-2-fenilhidrazina (5), N-N-diisopropilbenzamida (3), N-n-butilbenzamida (2), N-sec-butilbenzamida (2), N-N-dibutilbenzamida (2), N-iso-propilbenzamida (2), N-amilbenzamida (1), N-iso-butilbenzamida (1) e 1-(1-metilamil) benzamida (1).

Anti-helmíntica^{41e}: A niclosamida (2,5'-dicloro-4'-nitrosalicilamida) é descrita na farmacopéia britânica como eficiente anti-helmíntico para o tratamento de infestações por *Taenia* sp. no homem e

Echinococcus granulosus em cães.

Herbicida^{4lf}: As N-alquilclorobenzamidas podem ser empregadas como agentes preventivos contra a germinação de plantas indesejáveis.

C A P Í T U L O I I

PARTE EXPERIMENTAL

2.1. Instrumentação e Materiais

Todos os compostos preparados foram caracterizados por espectroscopia de Ultravioleta (aparelho Shimadzu UV-VIS 210A com registrador Shimadzu modelo U-135, utilizando-se celas de quartzo com caminho ótico de 1 cm), Infravermelho (Perkin-Elmer modelo 781) e, quando necessário, por Ressonância Magnética Nuclear Protônica (Bruker AW 80, sendo o tetrametilsilano- Me_4Si utilizado como padrão interno de referência) e Espectroscopia de Massa (Varian MAT 311A).

Todos os pontos de fusão, não corrigidos, foram determinados em aparelho de chapa quente tipo KOFFLER, com os compostos rigorosamente secos em estufa a vácuo na presença de pentóxido de fósforo.

Para o acompanhamento das reações empregou-se cromatografia em camada delgada (TLC), utilizando-se placas de vidro (2 X 5 cm) em silicagel-tipo 60 Merck e eluídas com clorofórmio. A mesma técnica foi utilizada para avaliação do grau de pureza dos produtos isolados, tendo-se empregado como eluentes o clorofórmio,

tetracloroeto de carbono e éter etílico para todas as amidas, com exceção da N-N'-dibenzoil-etilenodiamina, quando empregou-se ácido acético.

A pureza do composto 2,2,2-tricloro-1-(p-metil-fenil)-etanona foi testada por cromatografia gasosa (aparelho CG 30-S/ Instrumentos Científicos CG LTDA, equipado com detector de ionização de chama e nitrogênio como gás de arraste).

Na separação dos produtos obtidos nas reações com etanolamina, empregou-se cromatografia em coluna com 2,5 cm de diâmetro e 12 cm de altura. Como fase estacionária utilizou-se sílica-gel 60, tamanho das partículas 0,062-0,20 mm com 70-230 mesh ASTM e como fase móvel clorofórmio e metanol.

Todos os reagentes utilizados apresentavam pureza analítica e eram de procedência MERCK, ALDRICH ou REAGEN, exceção feita ao cloro que foi preparado "in situ"⁴².

2.2. Preparação das 2,2,2-tricloro-1-ariletanonas (1)

2.2.1. 2,2,2-tricloro-1-feniletanona (TCA)

A TCA foi preparada pela cloração da respectiva acetofenona⁴³.

Caracterização:

p.e. Lit^a 142°C (25 mm Hg)

UV (etanol); $\lambda_{\text{máx.}}$ = 256 nm

IV (filme), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3410, 3065, 1710, 1600, 1580, 1450, 1225,
1010, 850, 820, 775, 685 e 650

2.2.2. 2,2,2-tricloro-1-clorofeniletanona (p-ClTCA)

A p-ClTCA foi preparada pela cloração da 1-p-clorofeniletanona⁴³, sendo esta obtida através da acilação de Friedel-Crafts

(a) Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 7¹, 152, 1925.

feita de modo análogo à síntese da p-bromoacetofenona^{25g}.

Caracterização:

p.e. Lit^b: 177°C (40 mm Hg) / 108-10°C (15 mm Hg)

UV (dioxano), $\lambda_{\text{m\acute{a}x.}} = 269\text{nm}$

IV (filme) , $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 1715, 1590, 1400, 1225, 1095, 1005, 850,
790, 720 e 705.

2.2.3. 2,2,2-tricloro-1-metilfeniletanona (p-MeTCA)

A p-MeTCA foi obtida via oxidação do carbinol correspondente, sendo este preparado pela condensação de cloral anidro ao tolueno⁴.

2.2.3.1. Oxidação do 2,2,2-tricloro-1-p-metilfeniletanol

A mistura de 2,2,2-tricloro-1-p-metilfeniletanol (0,27 mol; 64,6g), diclorometano (600ml) e piridinium clorocromato⁴⁴ (0,41 mol; 88,3g) foi mantida sob agitação magnética por 7 horas, desenvolvendo-se a reação segundo o procedimento geral de oxidação de álcoois⁴⁵.

Na etapa de purificação, substituiu-se a florisil por carvão ativo (5,0g), sendo a mistura previamente aquecida a 75°C. Deixou-se esfriar a temperatura ambiente e filtrou-se. O produto foi destilado à pressão reduzida, tendo-se obtido 53g da p-MeTCA (83%).

Acompanhou-se a reação por TLC com clorofórmio como eluente.

Por cromatografia gasosa detectou-se a presença de pequena impureza que não impediu a caracterização espectroscópica do composto.

(b) Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 7, 283, 1925

Caracterização:

p.e. Lit ^c 145°C (20 mm Hg)

UV (etanol), $\lambda_{\text{máx.}} = 269 \text{ nm}$

UV (THF) , $\lambda_{\text{máx.}} = 265 \text{ nm}$

IV (filme) , $\bar{\nu} (\text{cm}^{-1})$: 3040, 2930, 1710, 1610, 1230, 1190, 1010,
850, 820, 750 e 715

2.3. Preparação de Amidas

2.3.1. A partir de Aminas Alifáticas

A preparação das amidas a partir de aminas alifáticas foi executada através de dois métodos gerais, quais sejam:

Método A

A solução de 2,2,2-tricloro-1-ariletanona (1) (3 mmol) em n-hexano (10 ml), sob agitação magnética, adicionou-se a amina alifática (4,5 mmol) seca a 25°C (ver notas 1-6). As reações completaram-se num tempo máximo de 30 minutos, quando por TLC observou-se o desaparecimento da tricloroetanona (1). A mistura foi então resfriada em banho de gelo, o produto filtrado, lavado com n-hexano e seco a vácuo.

N O T A S

1. Com os nucleófilos amônia, metilamina e etilamina aqueceu-se as respectivas soluções aquosas e borbulhou-se as aminas na solução n-hexano/tricloroetanona (1).

2. Para as reações com hidrato de hidrazina simplesmente misturou-se os dois reagentes, sendo o sólido branco resultante triturado com n-hexano, filtrado, lavado com n-hexano e seco.

3. Na reação com piperidina empregou-se quantidades eqüimoleculares dos reagentes, sendo a mistura mantida sob agitação magnética, a temperatura ambiente, por 90 minutos na ausência de solvente. Após 24 horas em repouso ocorreu a cristalização da amida.

4. Com 1-(2-aminoetil)-piperidina a mistura de quantidades eqüimoleculares dos reagentes, foi agitada magneticamente, na ausência de solvente, por 2 horas a 70°C. Deixou-se esfriar e adicionou-se 5 ml de água destilada, ocorrendo a solidificação do produto. Decantou-se a fase aquosa e adicionou-se 10 ml de n-hexano, sendo o produto triturado, filtrado e seco.

A cristalização foi realizada em uma mistura de acetona: água (1:3).

5. O cloridrato de 1-(2-benzamidoetil)-piperidínio foi obtido dissolvendo-se 0,5g da amida correspondente em 8 ml de acetona e posterior adição de 2,5 ml de ácido clorídrico concentrado.

Por evaporação do solvente isolou-se o cloridrato.

6. As reações com n-hexadecilamina, n-dodecilamina e n-decilamina foram realizadas empregando-se quantidades eqüimoleculares dos reagentes e temperatura de 65°C para solubilização das aminas.

A cristalização do produto deu-se com o resfriamento a temperatura ambiente da mistura reacional.

Por este método preparou-se as seguintes amidas

- Benzamida (35)

Rendimento: 96%

p.f. 127 - 129°C

Lit^d 127 - 128°C

UV (etanol), $\lambda_{\text{máx.}} = 230 \text{ nm}$

IV (KBr), $\bar{\nu} (\text{cm}^{-1})$: 3370, 3175, 1660, 1580, 1400, 1120, 790,

770, 700 e 680.

- N-metilbenzamida (36)

Rendimento: 95%

p.f. 78 - 81°C

Lit ^e 76-78°CUV (etanol), $\lambda_{\text{m\acute{a}x.}} = 232 \text{ nm}$ IV (KBr) , $\bar{\nu} \text{ (cm}^{-1}\text{)}$: 3330, 3060, 1640, 1550, 1410, 1310, 1165,
710 e 695- N-etilbenzamida (37)

Rendimento: 95%

p.f. 66 - 68,5°C

Lit ^f 69 - 70°CUV (etanol), $\lambda_{\text{m\acute{a}x.}} = 234 \text{ nm}$ IV (KBr) , $\bar{\nu} \text{ (cm}^{-1}\text{)}$: 3300, 3090, 1640, 1550, 1335, 1295, 1235
e 695- N,N'-dibenzoil-etilenodiamina (38)

Rendimento: 100%

p.f. 246 - 248°C

Lit ^g 245 - 247°CUV (etanol), $\lambda_{\text{m\acute{a}x.}} = 233 \text{ nm}$ IV (KBr) , $\bar{\nu} \text{ (cm}^{-1}\text{)}$: 3300, 3090, 2940, 1640, 1555, 1335, 1295,
1235 e 695- N-n-propilbenzamida (39)

Rendimento: 95%

p.f. 82 - 85°C

Lit ^h 83-84,5°CUV (etanol), $\lambda_{\text{m\acute{a}x.}} = 232 \text{ nm}$ IV (KBr) , $\bar{\nu} \text{ (cm}^{-1}\text{)}$: 3300, 3080, 2960, 28,70, 1635, 1550, 1320,
1150 e 700- N-isopropilbenzamida (40)

Rendimento: 92%

p.f. 97 a 99°C

Lit ⁱ 98 - 99°C

UV (etanol), $\lambda_{\text{m\AA{x.}}} = 226 \text{ nm}$

IV (KBr) , $\bar{\nu} (\text{cm}^{-1})$: 3300, 3100, 2975, 2880, 1630, 1535, 1350,
1170 e 700

- N-sec-butilbenzamida (41)

Rendimento: 91%

p.f. 83 - 85°C

Lit ^j 84 - 85°C

UV (etanol), $\lambda_{\text{m\AA{x.}}} = 230 \text{ nm}$

IV (KBr) , $\bar{\nu} (\text{cm}^{-1})$: 3260, 3070, 2970, 2880, 1630, 1540, 1310,
1160 e 695

- N-n-octilbenzamida (42)

Rendimento: 95%

p.f. 43 - 45°C

Lit ^k 43,5 - 44°C

UV (etanol), $\lambda_{\text{m\AA{x.}}} = 228 \text{ nm}$

IV (KBr) , $\bar{\nu} (\text{cm}^{-1})$: 3340, 3060, 2920, 2860, 1635, 1535, 1300,
e 695

- N-n-decilbenzamida (43)

Rendimento: 91%

p.f. 51 - 53,5°C

UV (etanol), $\lambda_{\text{m\AA{x.}}} = 228 \text{ nm}$

IV (KBr) , $\bar{\nu} (\text{cm}^{-1})$: 3345, 2920, 2850, 1630, 1525, 1320, 710,
e 690 (v. fig. 5).

EM , m/e (intensidade relativa) : 28(100), 32(21), 45(25), 77 (8,3), 105(25), 260(29) e M+ (6,3).

- N-n-dodecilbenzamida (44)

Rendimento: 91%

p.f. 67 - 69°C

Lit ^l 68 - 68,5°CUV (etanol), $\lambda_{\text{m\acute{a}x.}} = 232 \text{ nm}$ IV (KBr) , $\bar{\nu} (\text{cm}^{-1})$: 3340, 2920, 2850, 1630, 1530, 1465, 1300,
710 e 690- N-n-hexadecilbenzamida (45)

Rendimento: 91%

p.f. 78,5 - 81°C

Lit ^m 78,5 - 79,5°CUV (etanol), $\lambda_{\text{m\acute{a}x.}} = 231 \text{ nm}$ IV (KBr) , $\bar{\nu} (\text{cm}^{-1})$: 3340, 2920, 2840, 1630, 1520, 1415, 1300,
710 e 685- Hidrazida do \u00e1cido benz\u00f4ico (46)

Rendimento: 95%

p.f. 111 - 113°C

Lit ⁿ 112,5°CUV (etanol), $\lambda_{\text{m\acute{a}x.}} = 225 \text{ nm}$ IV (Nujol) , $\bar{\nu} (\text{cm}^{-1})$: 3300, 3200, 1665, 1620, 1570, 1460, 1380,
1350 e 690- 1-(2-benzamidoetil)-piperidina (47)

Rendimento: 95%

p.f. 72 - 73°C

Lit ^o 71°CUV (etanol), $\lambda_{\text{m\acute{a}x.}} = 227 \text{ nm}$ IV (KBr) , $\bar{\nu} (\text{cm}^{-1})$: 3420, 3220, 3080, 2940, 2840, 1640, 1555,
1360, 1125 e 715- Cloridrato de 1-(2-benzamidoetil)-piperid\u00ednio (48)

p.f. 146 - 148°C

Lit ^P 143 - 144°CUV (etanol), $\lambda_{\text{m\acute{a}x.}} = 228 \text{ nm}$ IV (KBr) , $\bar{\nu} (\text{cm}^{-1})$: 3250, 2930, 2650, 2540, 1655, 1570, 1310,

735 e 700.

- p-clorobenzamida (49)

Rendimento: 100%

p.f. 172 - 177°C Lit^q 172 - 176°CUV (etanol), $\lambda_{\text{m\acute{a}x.}} = 236 \text{ nm}$ IV (KBr) , $\bar{\nu} (\text{cm}^{-1})$: 3375, 3190, 1650, 1620, 1410, 1190, 845 e
790.- N-isopropil-p-clorobenzamida (50)

Rendimento: 92%

p.f. 139 - 142°C

UV (etanol), $\lambda_{\text{m\acute{a}x.}} = 236 \text{ nm}$ IV (KBr) , $\bar{\nu} (\text{cm}^{-1})$: 3320, 3070, 2980, 1630, 1535, 1095, 845,
765, 725 e 710 (V. fig. 2)- N-n-butil-p-clorobenzamida (51)

Rendimento: 92%

p.f. 79 - 80°C Lit^r 81 - 83°CUV (etanol), $\lambda_{\text{m\acute{a}x.}} = 234 \text{ nm}$ IV (KBr) , $\bar{\nu} (\text{cm}^{-1})$: 3320, 2960, 2875, 1630, 1545, 1090, 840
e 760.- 1-(p-clorobenzoil)-piperidina (52)

Rendimento: 100%

p.f. 69 - 71°C

UV (etanol), $\lambda_{\text{m\acute{a}x.}} = 227 \text{ nm}$ IV (KBr) , $\bar{\nu} (\text{cm}^{-1})$: 2920, 2860, 1630, 1590, 1425, 1290, 1265,
1100, 1000, 845, 755, 705 (V. fig. 4).RMN de H¹ (CCl₄), δ (ppm): 7,3(s,4H), 3,5(s,4H) e 1,7(s,6H) (V.
fig. 6).

- p-metilbenzamida (53)

Rendimento: 90%

p.f. 157 - 158°C Lit ^S 155°CUV (etanol), $\lambda_{\text{m\acute{a}x.}} = 234 \text{ nm}$ IV (KBr) , $\bar{\nu} \text{ (cm}^{-1}\text{)}$: 3340, 3170, 1665, 1615, 1570, 1410, 840,
790 e 730- N-isopropil-p-metilbenzamida (54)

Rendimento: 75%

p.f. 128 - 130°C

UV (etanol), $\lambda_{\text{m\acute{a}x.}} = 234 \text{ nm}$ IV (KBr) , $\bar{\nu} \text{ (cm}^{-1}\text{)}$: 3300, 3040, 2970, 2880, 1630, 1535, 1350,
1170, 755, 720 e 680 (V. fig. 3)- N-n-decil-p-metilbenzamida (55)

Rendimento: 89%

p.f. não determinado

UV (etanol), $\lambda_{\text{m\acute{a}x.}} = 234 \text{ nm}$ IV (filme) , $\bar{\nu} \text{ (cm}^{-1}\text{)}$: 3320, 2920, 2850, 1635, 1540, 1310, 750
e 730 (V. fig. 1)- Hidrazida do \u00e1cido toluico (56)

Rendimento: 80%

p.f. 114 - 115°C Lit ^t 116°CUV (etanol), $\lambda_{\text{m\acute{a}x.}} = 235 \text{ nm}$ IV (Nujol) , $\bar{\nu} \text{ (cm}^{-1}\text{)}$: 3300, 3200, 1660, 1610, 1560, 1460, 1375
e 720M\u00e9todo B

Similar ao M\u00e9todo A, por\u00eam utilizando-se trietilamina (1 ml) como catalisador e agita\u00e7\u00e3o magn\u00e9tica por 3 horas a 25°C.

O precipitado hidrazida foi filtrado, lavado com n-hexano e seco. Por este método preparou-se as seguintes amidas:

- N-benzoil-N'-fenilhidrazina (57)

Rendimento: 98%

p.f. 168 - 170°C Lit^u 168°C

UV (etanol), $\lambda_{\text{m\acute{a}x.}}$ = 236 e 278 nm

IV (KBr) , $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3330, 3260, 3060, 1645, 1605, 1530, 1500, 1310, 1260, 750 e 695

- N-(p-clorobenzoil)-N'-fenilhidrazina (58)

Rendimento: 100%

p.f. 188 - 190°C Lit^v 187°C

UV (etanol), $\lambda_{\text{m\acute{a}x.}}$ = 239 e 278 nm (om.)

IV (KBr) , $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3350, 3240, 3040, 1645, 1600, 1530, 1490, 1330, 1245, 110, 850, 750, 700 e 660

- N-(p-metilbenzoil)-N'-fenilhidrazina (59)

Rendimento: 89%

p.f. 168 - 170°C Lit^w 167°C

UV (etanol), $\lambda_{\text{m\acute{a}x.}}$ = 238 e 275 nm (om.)

IV (KBr) , $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3290, 3050, 1650, 1605, 1500, 1310, 1260, 750 e 695

2.3.2 Reação de 2,2,2-tricloro-1-ariletanona com o nucleófilo anfifílico etanolamina

Foram definidos 3 procedimentos, conforme descritos abaixo:

Procedimento 1: Sobre a 2,2,2-tricloro-1-(p-clorofenil)-etanona (3 mmol; 0,77g) foi gotejado etanolamina (3 mmol; 0,18g), a 25°C, sob agitação magnética. Após 15 minutos ocorreu a solidificação da

mistura.

Isolou-se os seguintes produtos:

- N-(β -oxietil)-p-clorobenzamida (60)

Rendimento: 45%

p.f. 114 - 116°C Lit ^x 113 - 114°C

UV (etanol), $\lambda_{\text{máx.}}$ = 236 nm

IV (KBr) , $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3300, 3080, 2960-2880, 1635, 1600, 1550,
1090-1060, 850 e 755

- N-(β -p-clorobenzoiloxietil)-p-clorobenzamida (61)

Rendimento: 48%

p.f. 143 - 145°C Lit ^y 144-6°C

UV (etanol), $\lambda_{\text{máx.}}$ = 239 nm

IV (KBr) , $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3335, 2980, 1715, 1640, 1600, 1545, 1270,
1100, 850 e 760

Procedimento 2: Sobre a 2,2,2-tricloro-1-(p-clorofenil)-etanona (3 mmol; 0,77g) foi gotejado etanolamina (1,5 mmol; 0,09g), a 25°C, sob agitação magnética. Após 15 minutos ocorreu a solidificação da mistura.

Na reação com 2,2,2-tricloro-1-feniletanona (3 mmol) ; 0,67g) a mistura reacional foi aquecida a 60°C com agitação magnética por 50 minutos.

Isolou-se os seguintes produtos, respectivamente:

- N-(β -p-clobenzoiloxietil)-p-clorobenzamida (61)

Rendimento: 85%

p.f. 143 - 145°C Lit ^y 144-6°C

- N-(β -benzoiloxietil)-benzamida (62)

Rendimento: 80%

p.f. 86 - 88°C Lit ^z 88°C

UV (etanol), $\lambda_{\text{m\acute{a}x.}}$ = 229 nm

IV (KBr) , $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3390, 1700, 1645, 1600, 1580, 1515, 1485,
1340, 1285, 1270, 710 e 685

Procedimento 3: A soluçãõ de etanolamina (9 mmol; 0,54g) em cloro-
fõrmio (10 ml), a 0°C, sob agitaçãõ magnética, adicionou-se, duran-
te 20 minutos, gota ã gota, 2,2,2-tricloro-1-(p-clorofenil)-etano-
na (3 mmol; 0,77g), tendo-se mantida a agitaçãõ por mais 30 minutos.
Obteve-se assim o produto:

- N-(β -oxietil)-p-clorobenzamida (60)

Rendimento: 94%

p.f. 114 - 116°C Lit ^x 113 - 114°C

Os compostos obtidos pelo procedimento 1 foram isolados e purificados por cromatografia em coluna. Pelo mesmo método cromatográfico foram purificados os compostos obtidos pelos procedimentos 2 e 3.

2.3.3. A partir de Aminas Aromáticas

A preparaçãõ de amidas a partir de aminas aromáticas foi realizada por dois métodos gerais descritos abaixo:

Método C

A mistura de anilina (9 mmol; 0,84g), 2,2,2-tricloro-1-ariletanona (3 mmol) e trietilamina (2 ml) em n-hexano (10 ml) foi refluxada, sob agitaçãõ magnética, por 3 horas e, apõs, resfria da em banho de gelo. O produto cristalizado foi filtrado, lavado com n-hexano e seco.

Preparou-se as seguintes amidas por este método:

- N-fenilbenzamida (63)

Rendimento: 100%

p.f. 162 - 163°C Lit ^{a'} 163°C

UV (etanol), $\lambda_{\text{m\acute{a}x.}}$ = 223 e 266 nm

IV (KBr) , $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3345, 3040, 1655, 1600, 1530, 1440, 1325,
750 e 715

- N-fenil-p-metilbenzamida (64)

Rendimento: 75%

p.f. 145 - 146°C Lit ^{b'} 147 - 148°C

UV (etanol), $\lambda_{\text{m\acute{a}x.}}$ = 212, 240 (om.) e 267 nm

IV (KBr) , $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3350, 3060, 2940, 1650, 1600, 1525, 1440,
1325, 745 e 690

- N-fenil-p-clorobenzamida (65)

Rendimento: 100%

p.f. 195 - 196°C Lit ^{c'} 194°C

UV (etanol), $\lambda_{\text{m\acute{a}x.}}$ = 234 e 269 nm

IV (KBr) , $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3350, 1655, 1600, 1530, 1440, 1325, 845,
755 e 730

Método D

Similar ao Método C, mas empregando-se acetonitrila (5 ml) como solvente e 5 horas de refluxo. O procedimento para o isolamento dos produtos apresentou particularidades para cada reação.

A N-(p-clorofenil)-p-clorobenzamida cristalizou-se no próprio meio reacional a temperatura ambiente, sendo posteriormente lavada com n-hexano e seca.

A N-(p-nitrofenil)-p-clorobenzamida foi obtida após evaporação da acetonitrila em rotavapor e tratamento do resíduo com ácido clorídrico 10% (2 X 25 ml). A amida, insolúvel, foi então filtrada e re cristalizada em etanol: água (2:1).

As N-(1-naftil)-benzamidás foram obtidas concentrando-se a mistura reacional em rotavapor e a ela adicionando 7 ml de solução n-hexano: éter etílico (3:7). Os produtos cristalizaram após 24 horas a temperatura de -4°C .

A N-(2-naftil)-benzamida foi obtida concentrando-se a mistura reacional em rotavapor e adicionando-se 10 ml de éter etílico. O sólido, levemente amarelado, foi triturado, esfriado a -4°C , filtrado, lavado com éter etílico a frio (5 ml) e seco.

Caracterização das amidas preparadas por este método:

- N-(p-clorofenil)-p-clorobenzamida (66)

Rendimento: 75%

p.f. $207 - 208^{\circ}\text{C}$ Lit ^{d'} 207°C

UV (etanol), $\lambda_{\text{máx.}} = 236$ e 274 nm

IV (KBr) , $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3280, 3120, 1650, 1600, 1530, 1490, 1330, 1090, 825 e 735

- N-(p-nitrofenil)-p-clorobenzamida (67)

Rendimento: 65%

p.f. $221 - 223^{\circ}\text{C}$ Lit ^{e'} $222 - 223^{\circ}\text{C}$

UV (etanol), $\lambda_{\text{máx.}} = 233$ e 318 nm

IV (KBr) , $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3300, 1660, 1620, 1600, 1560, 1510, 1340, 1120 e 855

- N-(1-naftil)-benzamida (68)

Rendimento: 55%

p.f. $159 - 161^{\circ}\text{C}$ Lit ^{f'} $160 - 162^{\circ}\text{C}$

UV (etanol), $\lambda_{\text{máx.}} = 223$ e 291 nm

IV (KBr) , $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3240, 3050, 1650, 1600, 1530, 1500, 1290, 795, 770 e 715 (V. fig. 7)

- N-(2-naftil)-benzamida (69)

Rendimento: 60%

p.f. 157 - 158°C Lit ^{g'} 158 - 160°C

UV (etanol), $\lambda_{\text{m\acute{a}x.}}$ = 225, 260 (om.) e 296 nm

IV (KBr) , $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3270, 1645, 1580, 1505, 1365, 1290, 820,
745 e 700 (v. fig. 8).

- N-(1-naftil)-p-metilbenzamida (70)

Rendimento: 54%

p.f. 172 - 173°C Lit ^{h'} 173°C

UV (etanol), $\lambda_{\text{m\acute{a}x.}}$ = 227 e 296 nm

IV (KBr) , $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3200, 3040, 1640, 1600, 1525, 1495, 1300,
835, 790 e 755

2.4. Reaçãõ da 2,2,2-tricloro-1-feniletanona (TCA) com t-butilamina e N-metilanilina

A mistura de 2,2,2-tricloro-1-feniletanona (3 mmol; 0,67g) e t-butilamina (4,5 mmol; 0,33g) foi submetida à agitação segundo o Método A das reações de 2,2,2-tricloro-1-ariletanonas com aminas alifáticas.

O sólido formado, sendo provavelmente o benzoato de t-butilamônio (71), foi isolado por filtração, lavado com n-hexano e seco.

Por TLC, com clorofórmio como eluente, observou-se a presença de significativa quantidade de TCA.

Características do sólido (71) isolado:

Solubilidade: clorofórmio (i)

água (sol)

IV (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3200- 2540, 1635, 1600, 1525, 1385, 720 e 670.

Pelo Método C, das reações de 2,2,2 -tricloro-1-ariletanonas com aminas aromáticas, reagiu-se a 2,2,2-tricloro-1-feniletanona (5mmol; 1,12g) e N-metilanilina (15 mmol; 1,6g).

Por TLC, com clorofórmio como eluente, verificou-se a ausência de reação.

A 2,2,2-tricloro-1-feniletanona foi recuperada pelo tratamento da mistura reacional com HCl 10% (15 ml) e posterior extração com éter etílico (15 ml).

2.5. Reação da 2,2,2-tricloro-1-feniletanona com tiofenol e 2-mercaptobutano

A mistura de tiofenol (12 mmol; 1,32g), 2,2,2-tricloro-1-feniletanona (3 mmol; 0,67g) e trietilamina (2 ml) em n-hexano (15 ml) foi agitada vigorosamente por 90 minutos a temperatura ambiente.

O sólido branco formado, constituído por fenil ditiofenilmetil cetona e cloridrato de trietilamônio, foi filtrado e transferido para um bêquer contendo 15 ml de água destilada e aquecido a 60°C com agitação para solubilização do sal. A mistura foi então filtrada, tendo-se isolado a fenil ditiofenilmetil cetona. Em rotavapor concentrou-se a fase aquosa, obtendo-se então o cloridrato.

A fase orgânica, contendo o dissulfeto de difenila, foi também concentrada em rotavapor e o resíduo sólido seco.

Caracterização dos sólidos resultantes:

- Fenil ditiofenilmetil cetona (72)

Rendimento: 80%

p.f. 98 - 100°C Lit ^{i'} 99 - 100°C

UV (etanol), $\lambda_{\text{máx.}}$ = 219 e 249 nm

IV (KBr) , $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 1675, 1575, 1470, 1265, 1185, 1150, 995, 805, 720 e 690

- Cloridrato de trietilamônia (73)

p.f. 258-9°C (d) Lit ^{j'} 260(d)°C

Solubilidade: clorofórmio (sol)

água (sol)

UV (etanol): transparente

IV (KBr), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 2980, 2940, 2740, 2680, 2490, 1475, 1435,
1400, 1170, 1040, 850 e 805

- Dissulfeto de difenila (74)

p.f. 60 - 62°C Lit ^{k'} 61-62°C

UV (etanol), $\lambda_{\text{m\AA{x.}}} = 240 \text{ nm}$

IV (KBr) , $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 1575, 1475, 1440, 1070, 1025, 740 e 685

Com o nucleófilo 2-mercaptobutano utilizou-se a mesma relação estequiométrica que para o tiofenol, no entanto, a mistura foi refluxada por 7 horas sob agitação magnética. O sólido formado foi filtrado, seco e identificado como sendo o clo₂ridrato de trietilamônio.

C A P Í T U L O I I I

RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Amidas preparadas a partir de amins alifáticas

A preparação de amidas a partir das 2,2,2-tricloro-1-ariletanonas (1) e amins alifáticas foi conduzida através de dois métodos gerais, diferenciados entre si pelo uso de uma amina terciária (triethylamina) como catalisador, atividade esta identificada na alcoólise das 2,2,2-tricloroetanonas (1)^{11,12}.

O método, indicado por B, que fez uso do catalisador, foi usado com o nucleófilo fenilhidrazina, sendo que o emprego de um grande excesso de triethylamina é justificado pelo seu papel de cosolvente. Pelo método A, onde as reações foram desenvolvidas na ausência do catalisador, apesar da grande variedade de compostos nitrogenados utilizados, somente com os nucleófilos n-hexadecil, n-dodecil, e n-decilamina, piperidina e 1-(2-aminoetil)-piperidina foram necessárias pequenas modificações no procedimento. Estas alterações, no tadamente na temperatura do meio reacional e relação estequiométrica, foram devidas às características físicas dos reagentes e produ tos.

As reações são de fácil execução, rápidas e limpas ,

sendo realizadas a temperatura ambiente, utilizando-se somente vidraria básica e de agitador magnético, disponíveis em qualquer laboratório.

As amidas formadas precipitam-se no meio reacional (n-hexano), de onde são isoladas com alto grau de pureza por simples filtração. Na Tabela 6 estão relacionadas as amidas obtidas a partir de amidas alifáticas, bem como os rendimentos baseados na quantidade de tricloroetanol (1) empregada.

O rendimento levemente inferior observado quando foi usado o agente benzoilante (1) p-metil substituído, deve-se basicamente à presença de impureza detectada neste reagente por cromatografia gasosa.

A identificação dos compostos, foi feita mediante determinação dos pontos de fusão e análise dos espectros de ultravioleta e infravermelho. Para os compostos 1-(p-clorobenzoil)-piperidina e N-n-decilbenzamida, foram registrados os espectros de RMN de próton e massa, respectivamente.

Os espectros de ultravioleta apresentaram uma única banda de absorção referente a banda K, como resultado da presença do cromóforo carbonila ($\text{C}=\text{O}$) conjugado ao anel aromático.

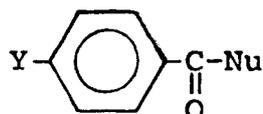
Em função da existência de uma mesma estrutura eletrônica nos compostos preparados pelo método A, os $\lambda_{\text{máx.}}$ desses compostos fornecem valores na faixa de 230 ± 6 nm.

O infravermelho exhibe bandas características da carbonila amídica (1640 cm^{-1}), deformação axial do N-H ($3330 - 3060 \text{ cm}^{-1}$) e deformação do grupamento OC-N-H ($1570 - 1515 \text{ cm}^{-1}$).

As figuras de 1-5 apresentam os espectros de infravermelho da N-n-decil-p-metilbenzamida, N-isopropil-p-clorobenzamida, N-isopropil-p-metilbenzamida, 1-(p-clorobenzoil)-piperidina e N-n-decilbenzamida, respectivamente.

O Espectro de RMN de próton da 1-(p-clorobenzoil)-pipe

TABELA 6 - Amidas preparadas pela reação de 2,2,2-tricloro-1-ari-
letanonas com aminas alifáticas



Y	Nucleófilo (Nu)	Método	Rendimento %	P.F. (°C)	P.F.Lit (°C)
H	amônia	A	96	127-9	127-8 ^d
H	metilamina	A	95	78-81,5	76-8 ^e
H	etilamina	A	95	66-8,5	69-70 ^f
H	etilenodiamina	A	100	246-8	245-7 ^g
H	n-propilamina	A	95	82-5	83-4,5 ^h
H	isopropilamina	A	92	97-9	98-9 ⁱ
H	sec-butilamina	A	91	83-5	84-5 ^j
H	n-octilamina	A	95	43-5	43,5-4 ^k
H	n-decilamina	A	91	51-3,5	
H	n-dodecilamina	A	91	67-9	68-,5 ^l
H	n-hexadecilamina	A	91	78,5-81	78,5-9,5 ^m
H	hid. de hidrazina	A	95	111-3	112,5 ⁿ
H	1-(2-aminoetil)- piperidina	A	95	72-3 (146-7)	71 ^o (143-4) ^p
Cl	amônia	A	100	172-7	172-6 ^q
Cl	isopropilamina	A	92	139-42	
Cl	n-butilamina	A	92	75-6,5	81-3 ^r
Cl	piperidina	A	100	69-71	
CH ₃	amônia	A	90	157-8	155 ^s
CH ₃	isopropilamina	A	75	128-30	
CH ₃	n-decilamina	A	89		
CH ₃	hid. de hidrazina	A	80	114-5	116 ^t
H	fenilhidrazina	B	98	168-70	168 ^m
Cl	fenilhidrazina	B	100	188-90	187 ^v
CH ₃	fenilhidrazina	B	89	168-70	167 ^w

OBSERVAÇÕES: Método A - sem catalisador

Método B - com catalisador trietilamina

(m) - cloridrato de 1-(2-benzamidoetil)-piperidínio.

(d) Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 9, 195, 1926;
 (e) Idem, 9, 201, 1926; (f) Idem, 9, 202, 1926; (g) Idem, 9,
 187, 1926; (h) Idem, 9, 203, 1926; (i) Chem. Abstr., 45 (1),
 661a, 1951; (j) Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 9
 (II), 166, 1949; (k) GEISELER, G. et alii. Chem. Ber., 4, 1008,
 1961; (l) Chem. Abstr., 51, 16346f, 1957; (m) Idem; (n) Beilsteins
Handbuch der Organischen Chemie, 9, 319, 1926; (o) Chem. Abstr.
50, 13837d, 1956; (p) Idem; (q) Beilsteins Handbuch der Organischen
Chemie, 9, 341, 1926; (r) Chem. Abstr., 54 (5), 14111e, 1960;
 (s) Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 9, 193, 1926;
 (t) Idem, 9 (II), 331, 1949; (u) Idem, 15², 97, 1951; (v) Chem.
Abstr., 67, 53860v, 1967; (w) Beilsteins Handbuch der Organischen
Chemie, 15, 262, 1932.

ridina apresenta deslocamentos químicos respectivamente em δ (ppm)
 1,7 (s,6H), 3,5(s,4H) e 7,3(s,4H) (fig. 6).

Através do espectro de massa da N-n-decilbenzamida iden-
 tificamos os seguintes íons moleculares, representados na Tabela 7,
 os quais são compatíveis com a estrutura da amida.

TABELA 7: Dados do espectro de massa
 do composto N-n-decilbenza-
 mida.

m/e	Intensidade Relativa
28	100
32	21
45	25
77	8,3
105	25
260	29
261 (M ⁺)	6,3

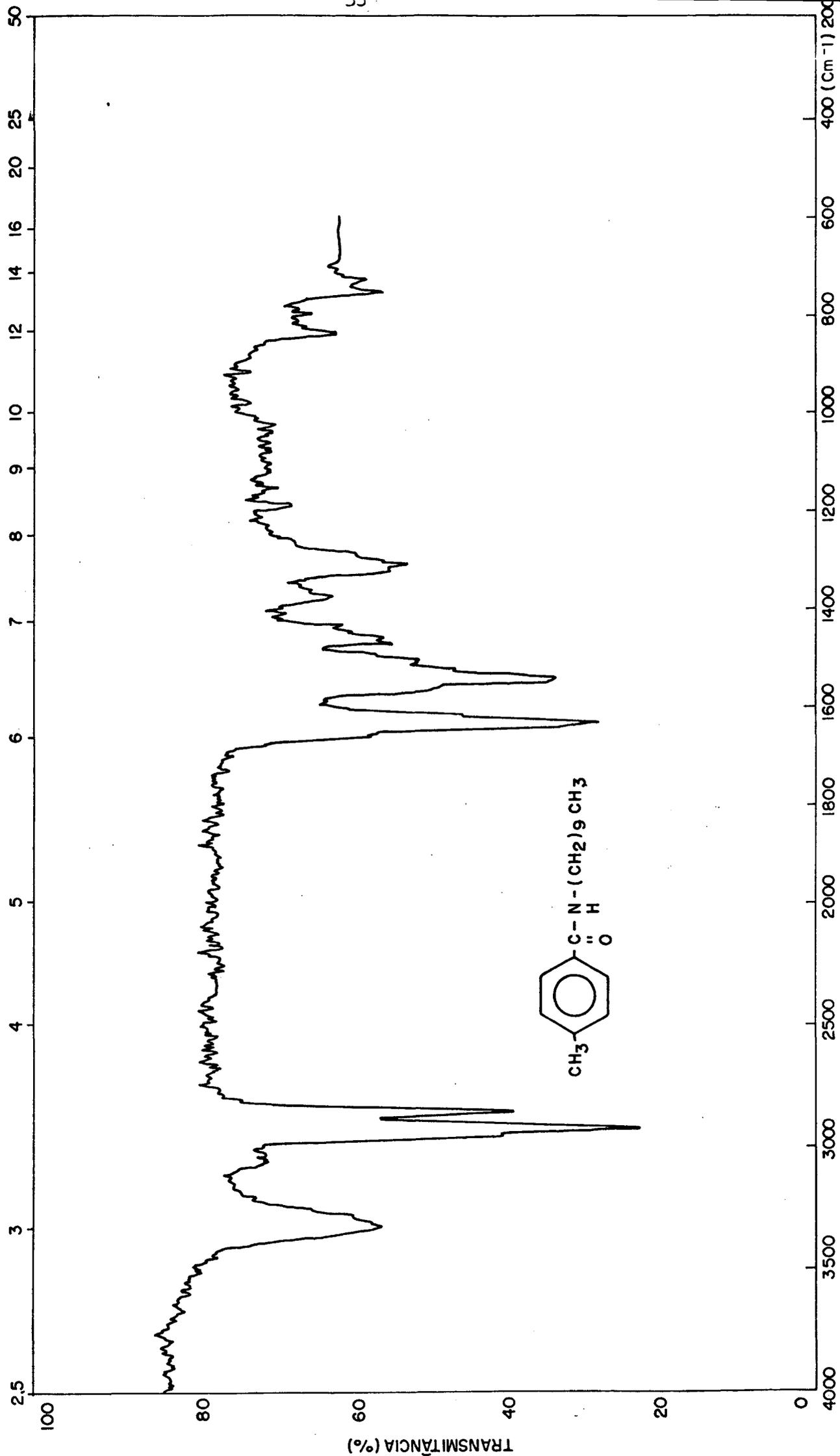


Fig. 1 - Espectro de absorção no infravermelho da N-n-decil-p-metilbenzamida.

TRANSMITÂNCIA (%)

4000 3500 3000 2500 2000 1800 1600 1400 1200 1000 800 600 400 (Cm⁻¹)

2.5 3 4 5 6 7 8 9 10 12 14 16 20 25 50

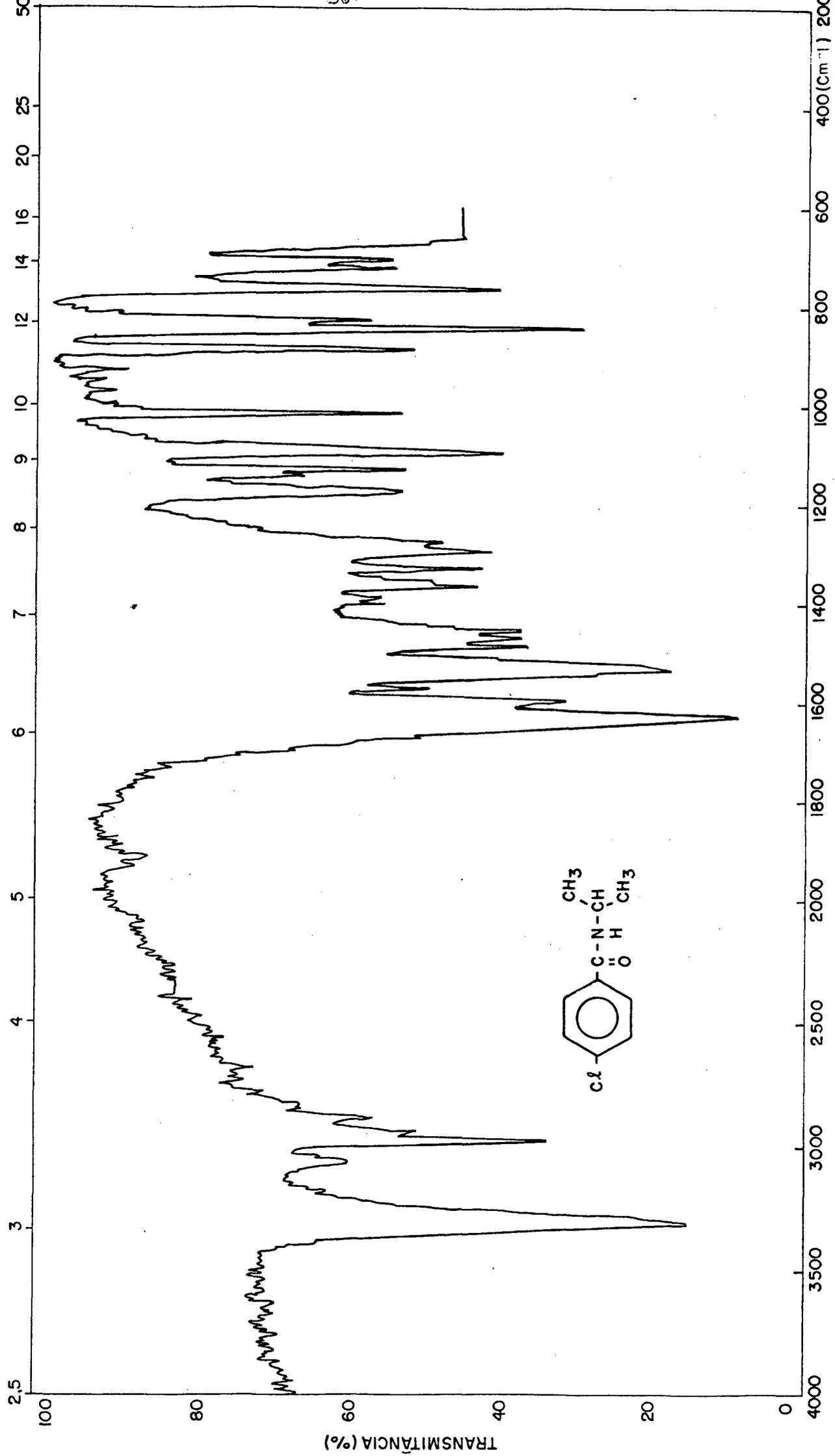


Fig. 2 - Espectro de absorção no infravermelho da N-isopropil-p-clorobenzamida.

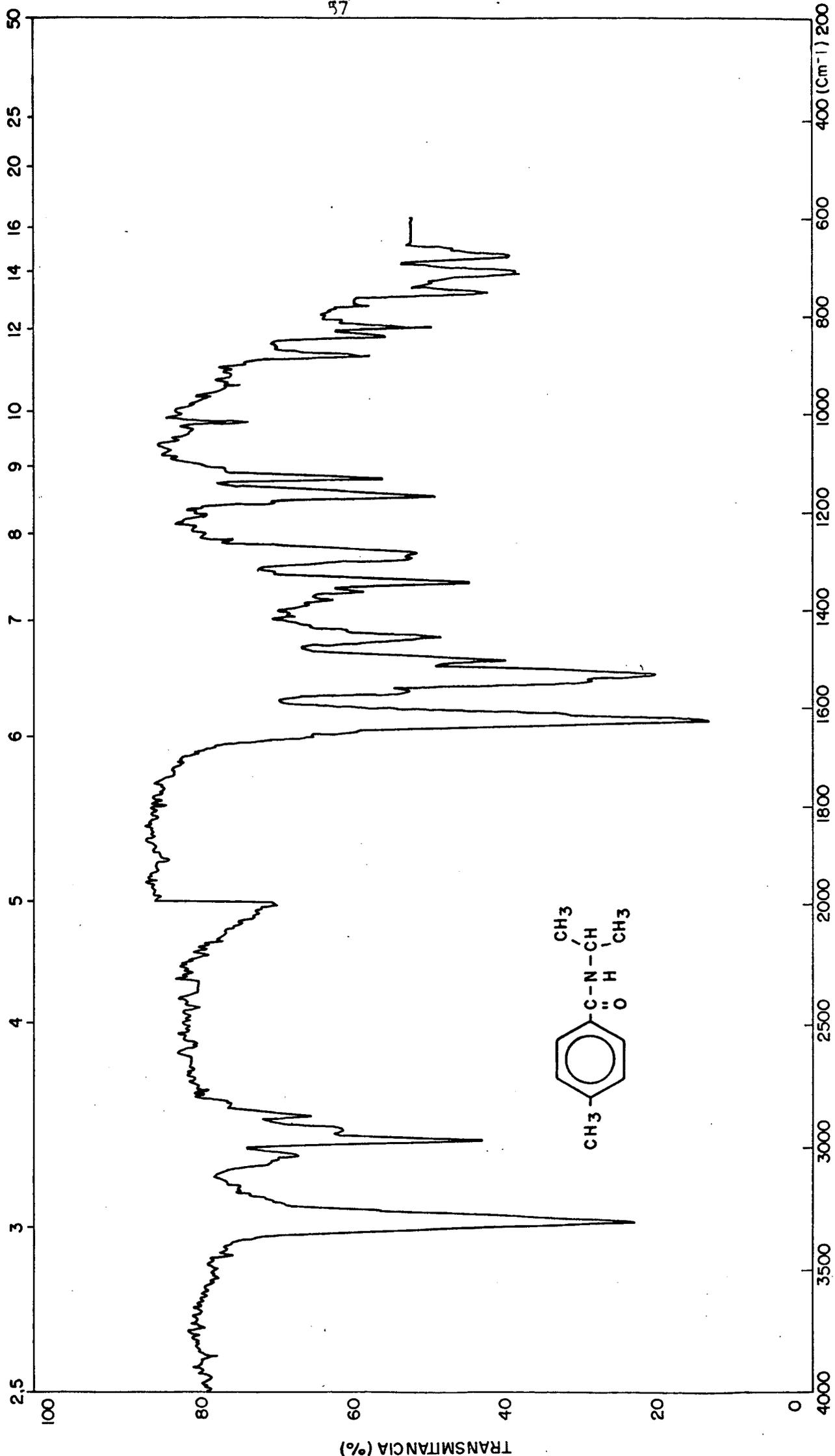


Fig. 3 - Espectro de absorção no infravermelho da N-isopropil-p-metilbenzamida.

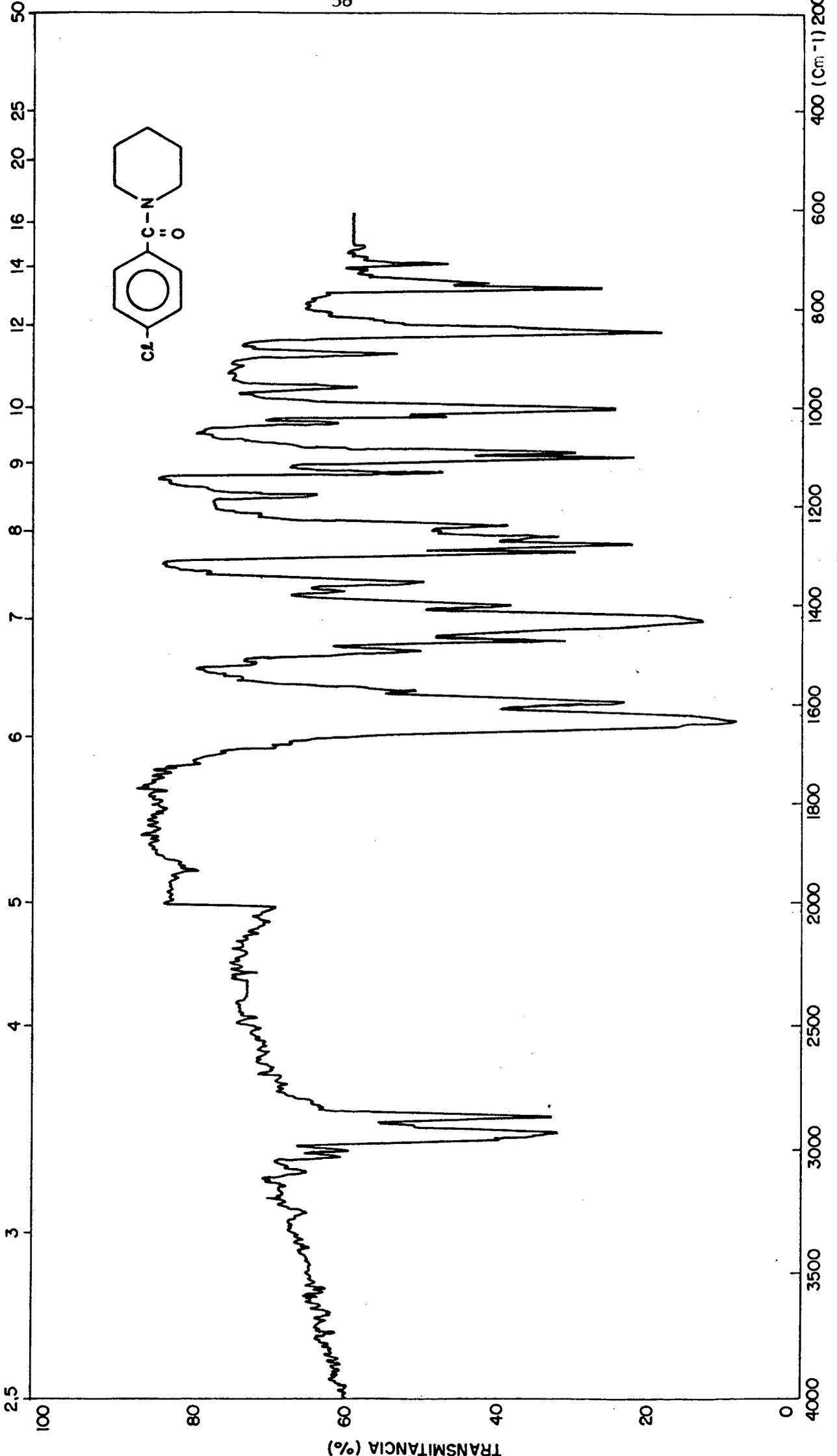


Fig. 4 - Espectro de absorção no infravermelho da 1-(p-clorobenzoil)-piperidina.

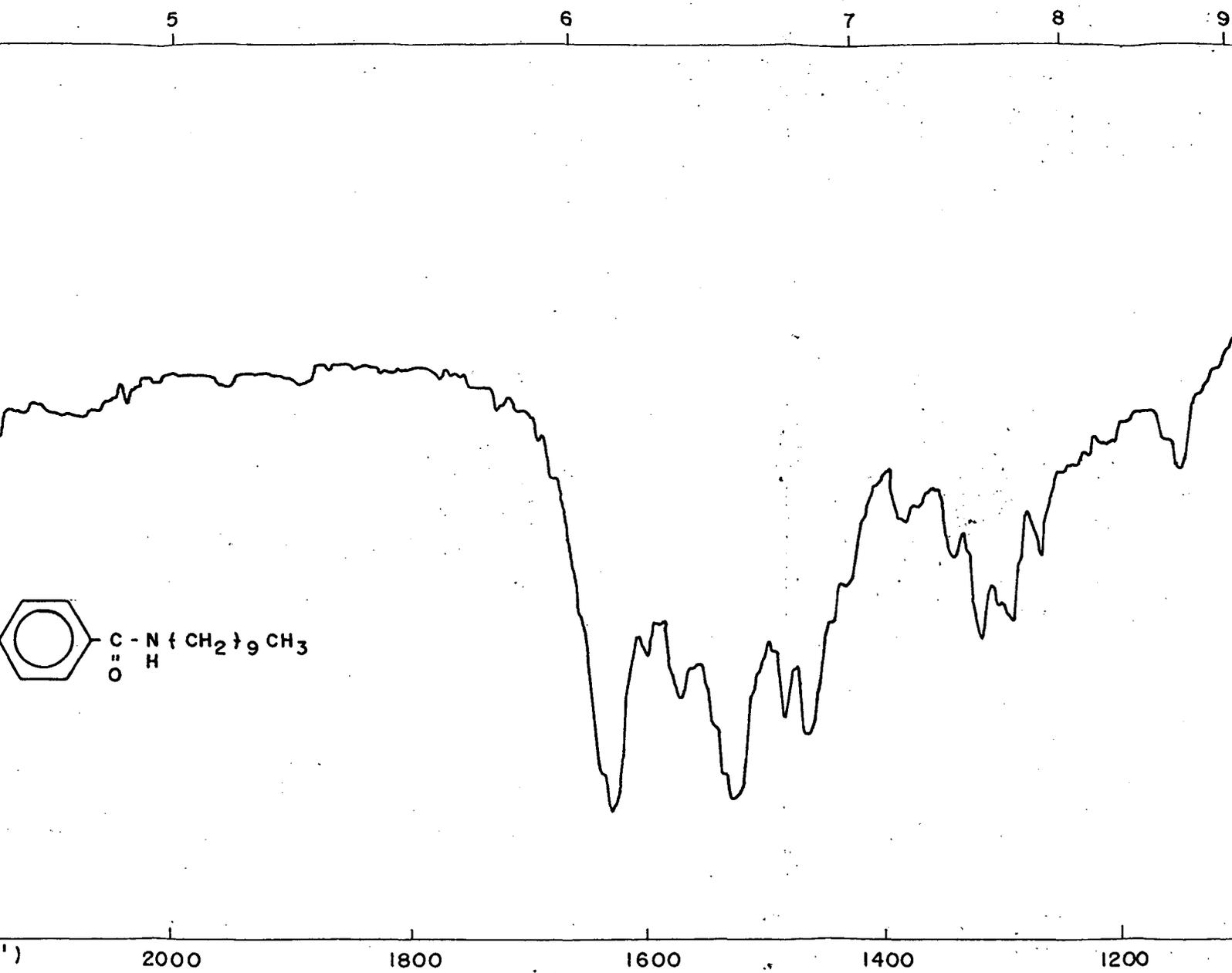


Fig. 5 - Espectro de absorção no infravermelho da N-n-decilbenzamida.

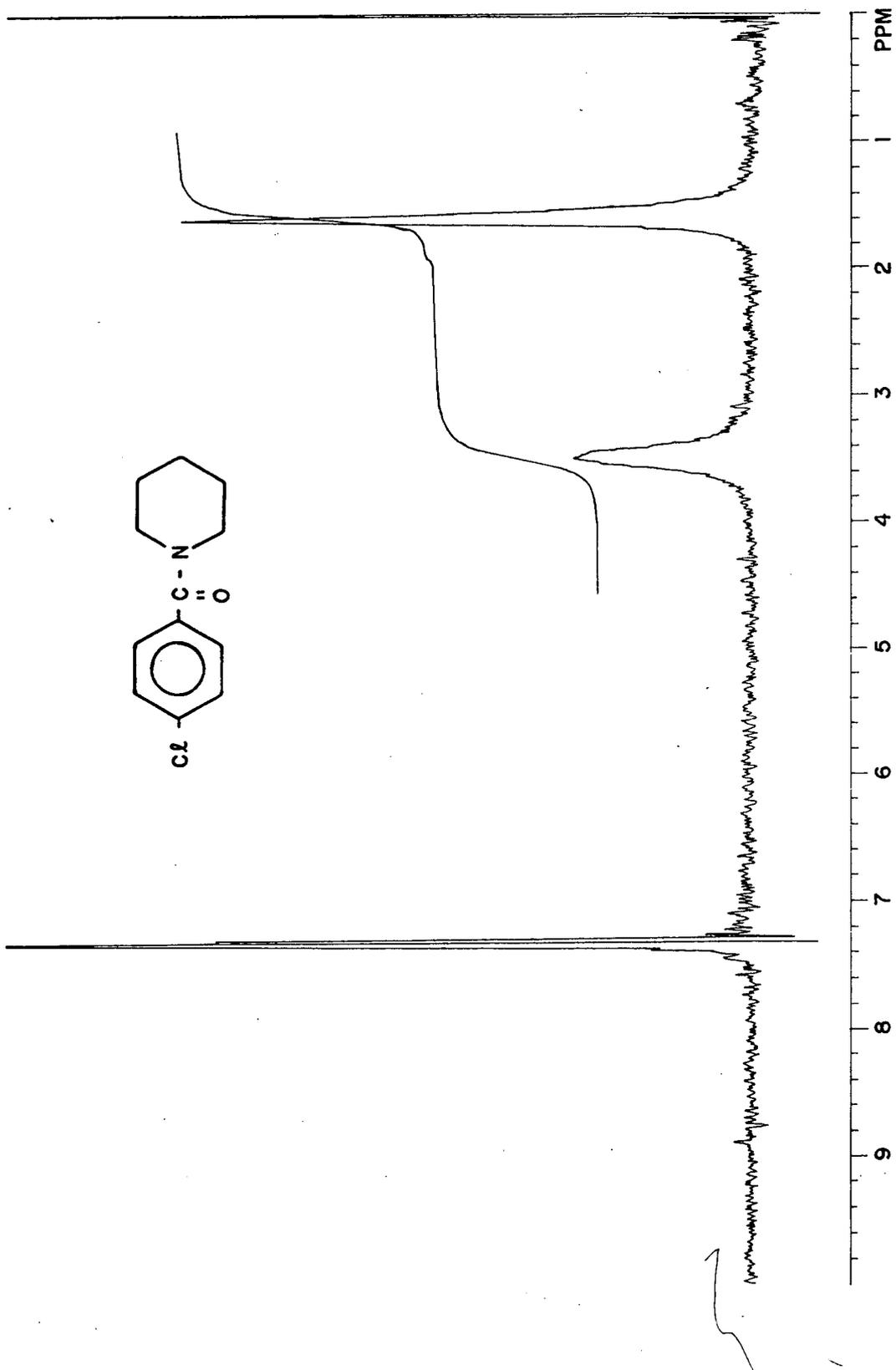


Fig. 6 - Espectro de ressonância magnética nuclear em CDCl₃ da 1-(p-clorobenzoil)-piperidina

3.2. Amidas preparadas a partir de amins aromáticas

Tendo em vista a menor reatividade das amins aromáticas, a reação de benzoilação exige condições mais enérgicas (refluxo) e catalisador. Como catalisador empregou-se a trietilamina, podendo esta ser substituída por outra amina alifática terciária. O tempo de reação elevou-se para até 5 horas, sendo mantido, entretanto, o mesmo solvente n-hexano e os elevados rendimentos quando do nucleófilo anilina (Tabela 8). Por filtração foram isoladas as benzanilidas.

Ao usar-se anilinas substituídas sólidas e naftilaminas, ambas insolúveis em n-hexano, este solvente foi substituído por acetonitrilo.

Todas as reações foram conduzidas em balão adaptado para refluxo, durante o qual a mistura foi também mantida sob agitação. Para o isolamento dos produtos, um procedimento geral não pode ser adotado, apresentando cada reação sua particularidade.

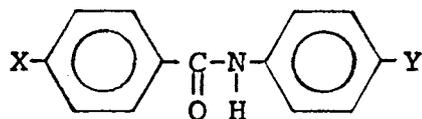
Os rendimentos, ainda satisfatórios, foram nitidamente inferiores, especialmente com as α e β -naftilaminas (Tabela 9). As figuras 7 e 8 permitem a comparação dos espectros de IV dos compostos α e β -naftilbenzamidas.

3.3. Limitações do método

Além de discriminar entre as amins alifáticas e as menos reativas amins aromáticas, as tricloroetanonas (1) são sensíveis à desativação estérica dos nucleófilos. A reação de t-butilamina com 2,2,2-tricloro-1-feniletanona não ocorre sob as mesmas condições empregadas para outras amins alifáticas menos impedidas. Da mesma forma, a N-metil-anilina não reage com as ariletanonas (1) segundo o método que produziu a benzanilida com rendimento de 100%.

A inibição estérica pode ser responsável também pelo fraco rendimento obtido com as α e β -naftilaminas.

TABELA 8: Amidas preparadas da reação de 2,2,2-tricloro-1-arietanonas com aminas aromáticas (anilinas)



X	Y	Método	Rendimento %	P.F. (°C)	P.F.Lit (°C)
H	H	C	100	162,5-3	163 ^{a'}
CH ₃	H	C	75	145-6	147-8 ^{b'}
Cl	H	C	100	195-6	194 ^{c'}
Cl	Cl	D	75	207-8	207 ^{d'}
Cl	NO ₂	D	65	221-3	222-3 ^{e'}

MÉTODOS C: Mistura reacional sob refluxo, com n-hexano como solvente e trietilamina como catalisador.

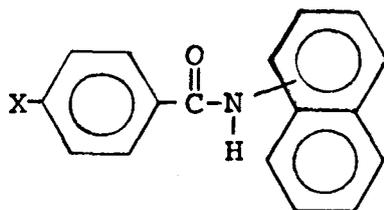
MÉTODOS D: Mistura reacional sob refluxo, com acetonitrila como solvente e trietilamina como catalisador.

(a') Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 12², 152, 1950;

(b') Chem. Abstr., 22(3), 4486, 1928; (c') Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 12, 267, 1929; (d') Idem, 12, 613, 1929;

(e') VERKADE, P. E. et alii. Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 70: 127, 1951.

TABELA 9: Amidas preparadas da reação de 2,2,2-tricloro-1-ariletanonas com aminas aromáticas (naftilaminas).



X	Isômero	Método	Rendimento %	P.F. (°C)	P.F. Lit (°C)
H	α	D	55	159-61	160-2 ^{f'}
H	β	D	60	157-9	158-60 ^{g'}
CH ₃	α	D	54	170-2	173 ^{h'}

MÉTODO D: Mistura reacional sob refluxo, com acetonitrila como solvente e trietilamina como catalisador.

(f') Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 12(II), 684, 1950;

(g') Chem. Abstr., 54, 24667c, 1960; (h') Beilsteins Handbuch der

Organischen Chemie, 12(II), 685, 1950.

3.4. Reação da 2,2,2-tricloro-1-ariletanonas (1) com etanolamina

O nucleófilo anfifílico etanolamina reage com um ou com dois sítios, dependendo da concentração dos reagentes e da temperatura empregadas. Desta forma, a simples mistura de quantidades equimoleculares dos reagentes (Procedimento 1), conduziu à formação de dois produtos, a hidroxiamida (ArCONH(CH₂)₂OH) e o éster (ArCOO(CH₂)₂NHCOAr), com rendimentos semelhantes. A separação desses compostos

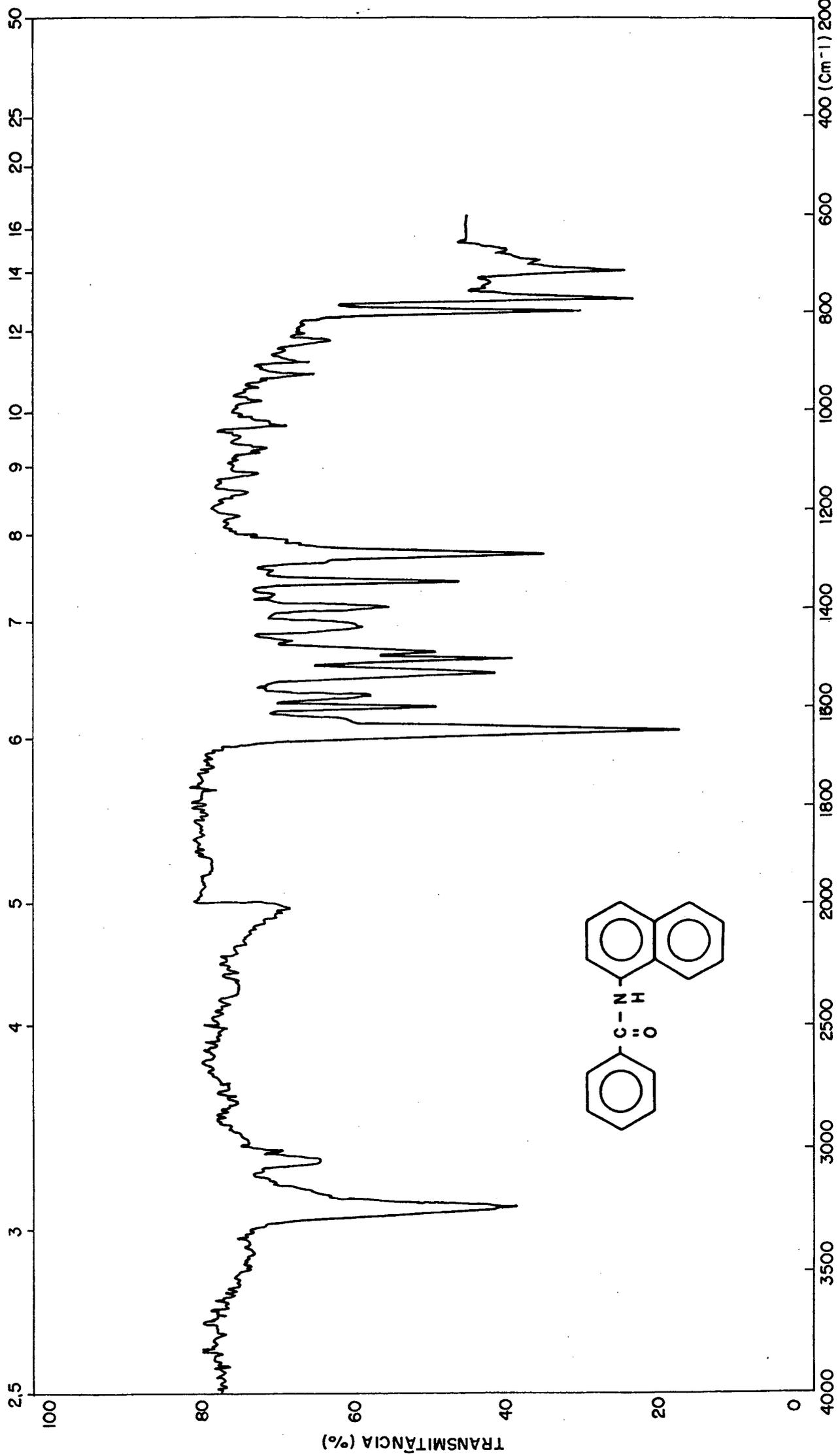


Fig. 7 - Espectro de absorção no infravermelho da N-1-naftilbenzamida.

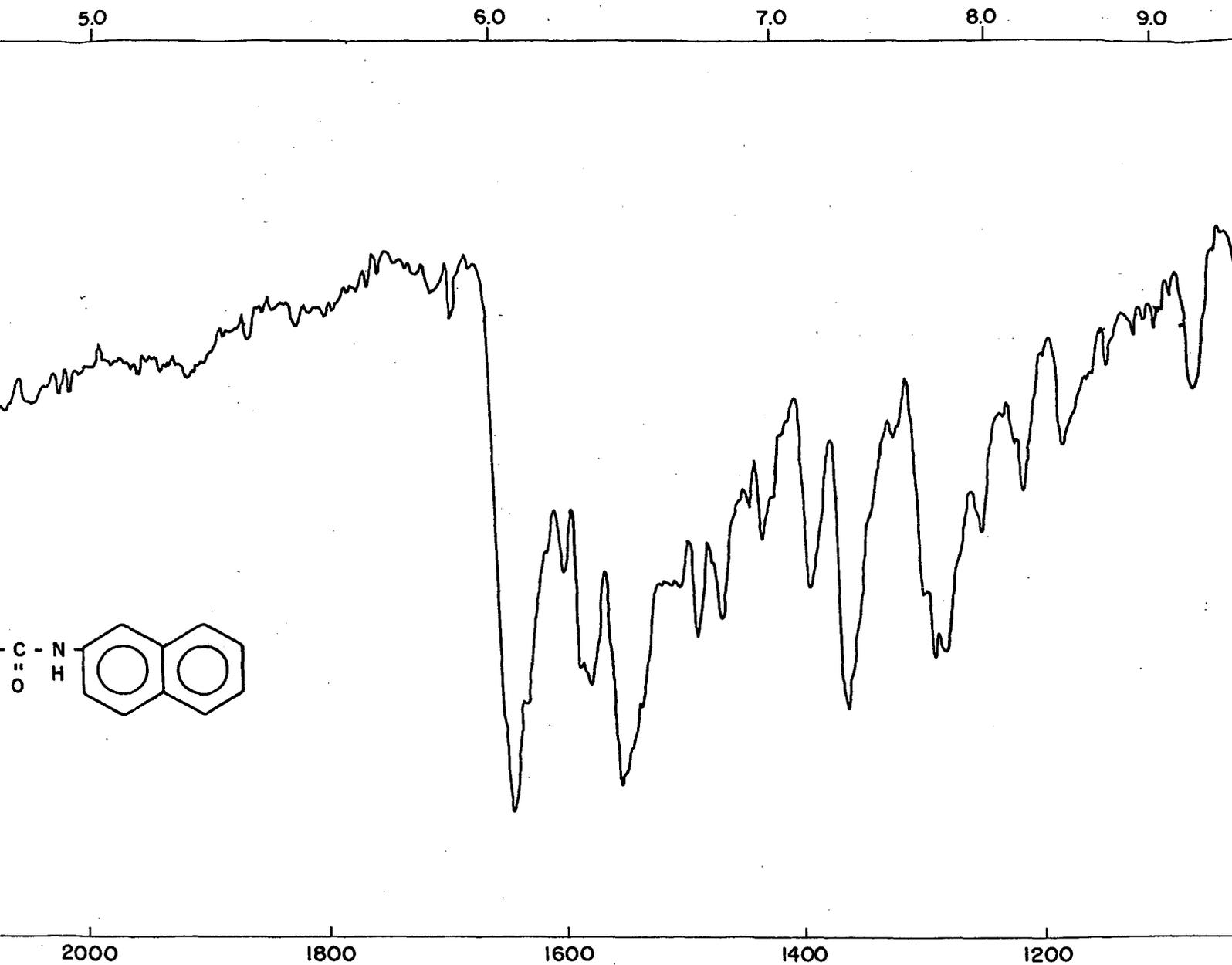


Fig. 8 - Espectro de absorção no infravermelho da N-2-naftilbenzamida

foi feita mediante o uso de cromatografia em coluna, sendo utilizado clorofórmio e metanol como fase móvel. Da fração do clorofórmio isolou-se a hidroxiamida, e da alcoólica o éster.

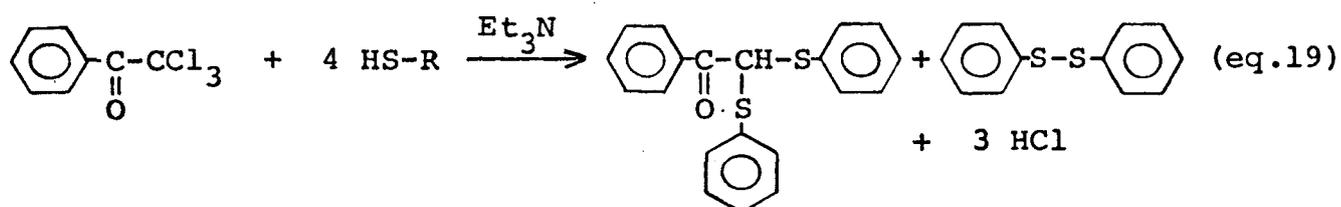
Um excesso da tricloroetanona (1), correspondendo ao dobro da quantidade do nucleófilo (Procedimento 2), conduziu à formação dos ésteres $\text{PhCOO}(\text{CH}_2)_2\text{NHCOPh}$ e $p\text{-ClPhCOO}(\text{CH}_2)_2\text{NHCOP-ClPh}$. Com a etilenodiamina o produto foi exclusivamente a diamida $\text{PhCONH}(\text{CH}_2)_2\text{NHCOPh}$ (Tabela 6).

Usando-se excesso do nucleófilo e temperatura de 0°C , o produto hidroxiamida foi o único obtido e com elevado rendimento (Procedimento 3).

Na Tabela 10 estão relacionados os produtos isolados bem como os seus rendimentos.

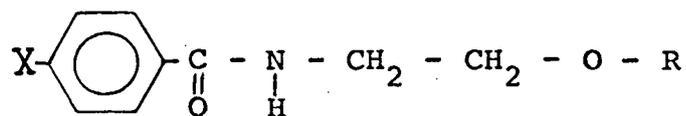
3.5. Comportamento das 2,2,2-tricloro-1-ariletanonas (1) frente a mercaptanas

Os resultados preliminares do uso de mercaptanas como agentes nucleofílicos em reações com as cetonas tricloradas (1) demonstraram que, contrariamente à substituição acíclica observada quando aminas foram usadas, tioésteres não são formados. O processo geral pode ser representado pela equação 19, onde R é um grupo fenil ou sec-butil.



A reação com tiofenol exige agitação vigorosa, sendo realizada a temperatura ambiente no tempo máximo de 1 hora. Já para o nucleófilo 2-mercapto-butano, possivelmente por fatores estéricos, fez-se necessário aquecimento externo e ampliação do tempo de reação para 7 horas.

TABELA 10: Reação da 2,2,2-tricloro-1-ariletanona com etanolamina



X	R	Procedimento	Rendimento %	P.F. (°C)	P.F.Lit (°C)
Cl	H	1	45	114,5-16	113-4 ^x
	COPh-Cl		48	143-5	144-6 ^y
H	COPh	2	80	86-8	88 ^z
Cl	COPhp-Cl	2	85	143-5	144-6
Cl	H	3	94	114,5-6	113-4

Procedimento 1: Quantidades equimoleculares dos reagentes

Procedimento 2: Relação 2:1 entre a 2,2,2-tricloro-1-ariletanona e etanolamina, respectivamente

Procedimento 3: Em presença de excesso da 2,2,2-tricloro-1-(p-clorofenil)-etanona.

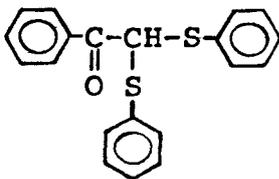
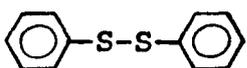
(x) BEHRENS, O.K. et alii. J. Biol. Chem., 175, 771, 1948;

(y) HOBBS, M.E. et alii. J. Am. Chem. Soc., 76, 206, 1954;

(z) Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie., 9, 205, 1926.

Os produtos representados na equação 19 foram isolados e identificados somente para R igual a um grupo fenil, tendo-se isolado apenas o cloridrato de trietilamônio para R igual a sec-butil (Tabela 11).

TABELA 11: Compostos isolados da reação de 2,2,2-tricloro-1-feniletanona com tiofenol (e 2-mercaptobutano).

Compostos	Rendimento %	Solubilidade	P.F. (°C)	P.F.Lit (°C)
	82		98-100	99-100 ^{i'}
(C ₂ H ₅) ₃ NH ⁺ Cl ⁻ (73)	86	água (sol) chl (sol)	258-9 (d)	260 (d) ^{j'}
	85		60-2	61-2 ^{k'}

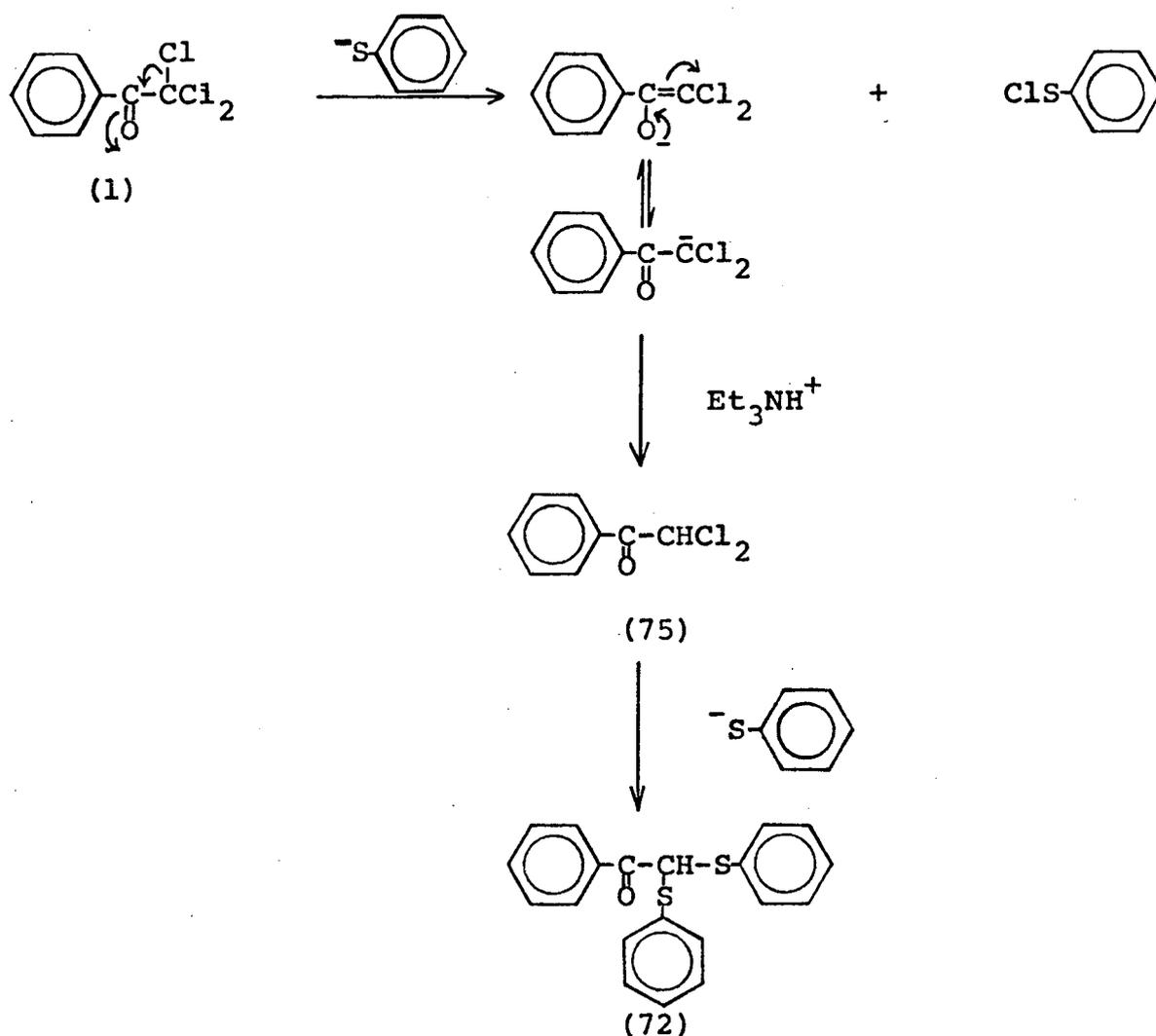
OBSERVAÇÕES: a. A reação com tiofenol foi desenvolvida a temperatura ambiente.

b. Sob refluxo foi desenvolvida a reação com 2-mercaptobutano, tendo-se isolado somente o composto (73).

(i') Chem. Abstr., 50, 8509a, 1956; (j') Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 4¹, 348, 1929; (k') Idem, 6, 323, 1923.

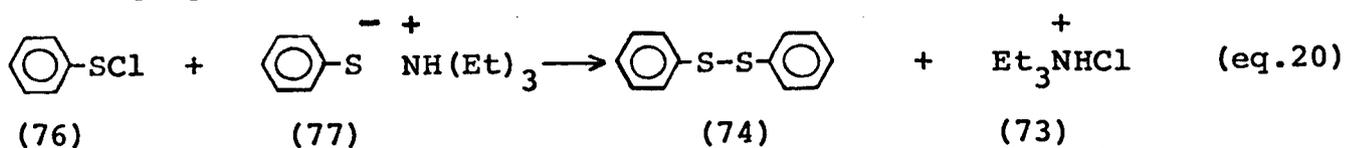
As tricloroetanonas (1) que comportam-se como derivados de ácidos carboxílicos quando na presença de amins e álcoois rea-

gem tipicamente como cetonas com mercaptanas, sofrendo reação de deslocamento de halogênio⁴⁶. No esquema 10 está representado um provável mecanismo para o processo. Inicialmente a tricloroetanona (1) sofre abstração de um íon clorônio pelo fenolato, e através de um equilíbrio ceto-enólico forma a dicloroetanona (75). Esta então, sofrendo dupla reação de substituição nucleofílica no carbono halogenado, forma o produto (72).



Esquema 10

Paralelamente, a reação do cloreto de tiofenila (76) com o tiofenolato de trietilamônio (77) produz o dissulfeto (74) e o cloridrato (73), equação 20.



C A P Í T U L O I V

CONCLUSÕES

1. As tricloroetanonas (1) comportam-se como derivados de ácidos carboxílicos e sofrem, na presença de nucleófilos nitrogenados, reação de substituição acílica formando amidas.
2. Nas reações com nucleófilos anfifílicos do tipo $\text{HO}-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, as 2,2,2-tricloro-1-ariletanonas (1) reagem seletivamente, produzindo compostos de fórmula geral $\text{ArCOO}(\text{CH}_2)_n\text{NHCOAr}$ e $\text{ArCONH}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, segundo as condições da reação.
3. As aminas aromáticas reagem, na presença de um catalisador, com as tricloroetanonas (1) formando benzanilidas. Os rendimentos são excelentes para anilinas não-substituídas e satisfatórias para as substituídas.
Aminas alifáticas reagem prontamente com (1), sendo os rendimentos praticamente quantitativos.
4. Nucleófilos desativados estericamente não reagem com as tricloroetanonas (1) nas mesmas condições empregadas para aminas alifátiu

cas e aromáticas não impedidas.

5. As 2,2,2-tricloro-1-ariletanonas, na presença de mercaptanas, sofrem reação de substituição nucleofílica no C- α halogenado com formação de sulfetos.

6. As tricloroetanonas (1) representam uma boa alternativa como agentes benzoilantes na preparação de amidas.

B I B L I O G R A F I A

1. MARCH, J. Advanced organic chemistry: reactions, mechanisms and structure. 2 ed. Tokyo, McGraw-Hill Kogakusha, 1977.
2. NOME, F. & ERBS, W. & CORREIA, V.R. Kinetic and thermodynamic study of the base-catalyzed oxidative cleavage of 1,1-bis-(p-chlorophenyl)-2,2,2-trichloroethanol. J. Org. Chem., 46(19):3802-4, 1981.
3. LINS, H.S. & NOME, F. & REZENDE, M.C. & SOUZA, I. Kinetic of the decomposition of 1-aryl-2,2,2-trihaloethanols in aqueous base. J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, 1521-6, 1984.
4. REZENDE, M.C. & ZUCCO, C. & MENEGHELI, P. Synth. Comm., 17(4):457-64, 1987.
5. BOYER, W.M. et alii. Investigation of the deuterohaloform synthesis. A new preparation of chloroform-d. J. Am. Chem. Soc., 73:770-2, 1951.
6. RITCHIE, C.D. Reactions of α, α, α -trifluoroacetophenone with nucleophiles in 10:1 water: acetonitrile solution. J. Am. Chem. Soc., 116:7187-94, 1984.
7. (a) MARCONI, D.M.O. Reação de hidratação da 2,2,2-tricloro-1-feniletanona e derivados. Estudo do efeito isotópico. Tese (M.Sc.) Curso de Pós-Graduação em Físico-Química. UFSC, Florianópolis, 1986.

- (b) TANAKA, A.S. Reações da 2,2,2-tricloro-1-feniletanona e derivados. Efeito isotótipo e degradação alcalina. Tese (M.Sc.) Curso de Pós-Graduação em Físico-Química. UFSC, Florianópolis, 1983.
8. ZUCCO, C. & LIMA, C.F. & REZENDE, M.C. & VIANNA, J.F. & NOME, F. Mechanistic studies on the basic hydrolysis of 2,2,2-trichloro-1-arylethanones. J. Org. Chem., 1987 (no prelo).
9. KLUGER, R. A convenient preparation of chloroform-d. J. Org. Chem., 29:2045-6, 1964.
10. GOPAKUMAR, G & NAIR, P.M. Preparation of deuteriochloroform from trichloroacetophenone. Indian J. Chem., 2(3):128-9, 1964 apud Chem. Abstr. 61, 561b, 1964.
11. UIEARA, M. & ZUCCO, C. & ZANETTE, D. & REZENDE, M.C. & NOME, F. Kinetic and thermodynamic parameters for the alcoholysis of 2,2,2-trichloro-1-arylethanones. J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, 175-9, 1987.
12. HOUBEN, J. & FISCHER, W. Alkoholische, phenolische und hydrolytische spaltung organischer verbindungen durch katalysatoren. Ber., 64:2636-45, 1931.
13. ATHERTON, F. R. & OPENSHAW, H.T. & TODD, A.R. Studies on phosphorylation. Part II. The reaction of dialkyl phosphites with polyhalogen compounds in presence of bases. A new method for the phosphorylation of amines. J. Chem. Soc., 660-3, 1945.

14. SATOH, K. & YAMAGUCHI, M. & OGURA, I. Aspects of azulene chemistry. Kinki Daigaku Genshiryoku Kenkyusho Nempo, 18:51-7, 1981 apud Chem. Abstr. 96, 218046y, 1982.
15. KUZ'MENKO, T.A. et alii. Studies on derivatives of imidazol (1,2-a) benzimidazole. XVI. Synthesis of 3-alkoxycarbonyl-2-arylimidazol (1,2-a) benzimidazoles. Khim. Geterotsikl Soedin., (4):522-5, 1978. (Russ) apud Chem. Abstr. 89, 43247r, 1978.
16. BELANGER, P. Eletrophilic substitutions on 2-trichloroacetyl pyrrole. Tetrahedron Lett., (27):2505-8, 1979.
17. SUNDBERG, R.J. & PEARCE, B.C. 3-(3-pyrrolyl)-thiopyrrolidones as precursors of benzo(1,2-b:4,3-b')-dipyrroles. Synthesis of structures related to the phosphodiesterase inhibitors PDE-I and PDE-II. J. Org. Chem., 50(4):425-32, 1985.
18. BAILEY, D.M. 4,5-Dihalopyrrole-2-carboxamides. U.S. 4, 046, 775 apud Chem. Abstr. 87, P184364x, 1977.
19. FOLEY, L.H. & BÜCHI, G. Biomimetic synthesis of dibromophakellin. J. Am. Chem. Soc., 104:1776, 1982.
20. KREMLEV, M.M. & PLOTNIKOVA, M.T. Arenesulfonamides. II L. Acylation of arenesulfonamides with w-trihalomethylaryl (or alkil) ketones. Khim. Tekhnol., (21):25-8, 1971. (Russ) apud Chem. Abstr. 77, 34100n, 1972.
21. GOLUBEV, V.E. & SHUMAKOV, V.A. Deposited Doc. 1981, VINITI 913-81, 4pp. apud Chem. Abstr. 97, 23574g, 1982.

22. BONJOUKLIAN, R. Synth. Comm., 15:711, 1985.
23. ROBERTS, J.D. & CASERIO, M.C. Basic principles of organic chemistry. 2 ed. California W.A. Benjamin, 1977.
24. MITCHELL, J.A. & REID, E.E. The preparation of aliphatic amides. J. Am. Chem. Soc., 53:1879-83, 1931.
25. Organic Synthesis: (a) Coll. 1, 82-4, 1941; (b) 12, 40-2; (c) 32, 72-4; (d) 23, 35-6; (e) Coll. 2, 586-7; (f) 19, 20-1; (g) Coll. 1, 109-11.
26. SHEEHAN, J.C. & HESS, G.P. A new method of forming peptide bonds. J. Am. Chem. Soc., 77:1067-8, 1955.
27. BLAGBROUGH, I.S. et alii. The condensation reaction between isocyanates and carboxylic acids. A practical synthesis of substituted amides and anilides. Tetrahedron lett., 27(11): 1251-4, 1986.
28. (a) REVERDIN, F. Benzoylating amino compounds. U.S.I, 296, 602 apud Chem. Abstr. 13(2), P1477, 1919.
(b) REVERDIN, F. Benzoylating of some aromatic hydroxy and amino derivatives. Helv. Chim. acta, 1:205-9, 1918. apud Chem. Abstr. 13, 313, 1919.
29. PETYUNIN, P.A. & BERDINSKII, I. S. & SHKLYAEV, V.S. Zhur. Obshchei Khim., 24:178-80, 1954. apud Chem. Abstr. 49, 1610i, 1955.

30. BASHA, A. et alii. General method for conversion of esters to amides. Tetrahedron Lett., (48):4171-4, 1977.
31. AUTENRIETH, W. & THOMAE, G. Extension of the principle of the Schotten-Baumann benzoylation method to acid anhydrides. Ber., 578:1002-8, 1924. apud Chem. Abstr. 18, 3050, 1924.
32. GARCIA, J. & VILARRASA, J. New synthetic "tricks" using old reagents. A mild method for conversion of RCONHR' to RCONHR''. Tetrahedron Lett., (23):1127-8, 1982.
33. MAGAT, E.E. Reaction of ethers with nitriles. U.S. 2, 518, 156, Aug. 08, 1950. apud Chem. Abstr. 45, P661a, 1951.
34. ORGANIKUM, Química orgânica experimental. 5 ed. Fundação Calouste Gulbenkian, 1965.
35. (a) KALTWASSER, H. et alii. Halogenated acetophenone herbicides and desfoliants. Ger. (East) 71,245, Feb. 05, 1970. apud Chem. Abstr. 73, P86830n, 1970.
- (b) NAGAI, S. et alii. Methylbenzylalcohol herbicide for rice paddies. Japan Kokai 77 79, 026, Jul. 02, 1977. apud Chem. Abstr. 88, P17323x, 1978.
- (c) LENG, H.F. et alii. Chemical structure of 1-(3,4-dichlorophenyl)-2,2,2-trichloroethyl acetate analogs and their insecticidal activities. K'un Ch'ung Hsueh Pao, 24(2): 121-6, 1981. (Ch) apud Chem. Abstr. 95, 127364p. 1981.
36. BEVAN, J.A. Fundamentos de farmacologia - Introdução aos princípios de ação de drogas. HARBRA, Ed. Harper & Row do Brasil, 1979.

37. MINGÓIA, Q. Química farmacêutica. São Paulo, Melhoramentos, 1967.
38. KOROLKOVAS, A. & BURCKHALTER, J.H. Química farmacêutica. Rio de Janeiro, Guanabara Dois, 1982.
39. KOROLKOVAS, A. Fundamentos de farmacologia molecular. São Paulo, EDART - São Paulo Livraria, Ed. Universidade de São Paulo, 1974.
40. ELI LILLY & Co. Brit. 739, 741, Nov. 02, 1955. apud Chem. Abstr. 50, P10774i, 1956.
41. (a) ZOLOTAREV, E. Kh. et alii. Investigation of repellents. XI. Relation between the repellency and chemical structure of acylated piperidines, and hexamethylenimines. Nauchn. Dokl. Vyssei Shkoly, Biol. Nanki, (4):16-9, 1961.
- (b) KORGER, G. & NESEMANN, G. Halogenated hydroxybenzoates as antimycotics. Arzneimittel - Forsch., 10, 104-9, 1960. apud Chem. Abstr. 54, 14111a, 1960.
- (c) FREGERT, S. & MOELLER, H. Photo cross-sensitization among halogenhydroxybenzoic acid derivatives. J. Invest. Dermatol., 43:271-4, 1964. apud Chem. Abstr. 62, 8249f, 1965.
- (d) GERTLER, S.I. Review of laboratory tests on the toxicity of some N-substituted benzamides to various insects. Bur. Entomol. Plant Quarantine, E-732, 12pp, 1947. apud Chem. Abstr. 42, 1961i, 1948.
- (e) BRITISH PHARMACOPOEIA, Vol. I, 1980.

(f) LEMIN, A. Herbicidal N-alkylchlorobenzamide compositions.

U.S. 3, 531, 277, Sep. 29, 1970. apud Chem. Abstr. 74,
123959e, 1971.

42. VOGEL, A.I. Química orgânica, análise orgânica qualitativa.

São Paulo, Universidade de São Paulo. V. 1.

43. ASTON, J.G. et alii. The mechanism of the haloform reaction.

The preparation of mixed haloforms. J. Am. Chem. Soc., 64:
1413-6, 1942.

44. COREY, E.J. & SUGGS, J.W. Pyridinium chlorochromate. An effi-

cient reagent for oxidation of primary and secondary alco-
hols to carbonyl compounds. Tetrahedron Lett., (31):2647-50,
1975.

45. PIANCATELLI, G. & SCETTRI, A. & D'AURIA, M. Pyridinium chloro-

chromate: A versatile oxidant in organic synthesis. Synthe-
sis, (4):245-58, 1982.

46. PATAI, S. The chemistry of the thiol group. London, J. Wiley,

1974. pt. 2.