



Patrick Pedro Pimentel

**Estudos Sintéticos Para Obtenção Regiosseletiva de Anidrido Azaisatoico via  
Rearranjo de Curtius por Irradiação com Ultrassom**

Macaé, RJ

2023

Patrick Pedro Pimentel

**Estudos Sintéticos Para Obtenção Regiosseletiva de Anidrido Azaisatoico via  
Rearranjo de Curtius por Irradiação com Ultrassom**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Química do Centro Multidisciplinar UFRJ-Macaé, como um dos requisitos necessários para a obtenção do título de Bacharel em Química.

**Orientador:** Prof. Dr. Evanoel Crizanto de Lima

Macaé, RJ

2023

## CIP - Catalogação na Publicação

P644

Pimentel, Patrick Pedro

Estudos Sintéticos Para Obtenção Regiosseletiva de Anidrido Azaisatoico via Rearranjo de Curtius por Irradiação com Ultrassom / Patrick Pedro Pimentel - Macaé, 2023.

58 f.

Orientador(a): Evanoel Crizanto de Lima .

Trabalho de conclusão de curso (graduação) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto Multidisciplinar de Química, Bacharel em Química, 2023.

1. Anidrido. 2. Sonoquímica. 3. Química verde.

I. Lima, Evanoel Crizanto de, orient. II. Título.

CDD 540

Patrick Pedro Pimentel

Estudos Sintéticos Para Obtenção Regiosseletiva de Anidrido Azaisatoico via  
Rearranjo de Curtius por Irradiação com Ultrassom

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Química do Centro Multidisciplinar UFRJ-Macaé, como um dos requisitos necessários para a obtenção do título de Bacharel em Química.

Macaé, 07 de março de 2023.

Comissão examinadora:

Prof. Dr. Evanoel Crizanto de Lima (Presidente da banca)

Instituto Multidisciplinar de Química, Centro Multidisciplinar UFRJ-Macaé, UFRJ

<http://lattes.cnpq.br/3217533236910632>

Prof. Dr. Leandro Lara de Carvalho

Instituto Multidisciplinar de Química, Centro Multidisciplinar UFRJ-Macaé, UFRJ

<http://lattes.cnpq.br/9677921464929562>

Prof. Dr. Tiago Lima da Silva

Instituto Multidisciplinar de Química, Centro Multidisciplinar UFRJ-Macaé, UFRJ

<http://lattes.cnpq.br/3937046669738188>

Ao meu avô Izaias Pedro, *In memoriam*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente à minha família por todo o apoio durante todos esses anos de graduação bem como durante toda a minha vida, sem o qual eu não poderia tê-la cursado, muito menos me dedicado exclusivamente a ela.

Agradeço também ao meu orientador, Prof. Dr. Evanoel Crizanto de Lima, primeiramente por ter me aceitado como aluno e por todo o conhecimento transmitido durante todos os meus quase 4 anos de iniciação científica. Os projetos desenvolvidos durante esse período, mesmo os que não se mostraram frutíferos, me ensinaram muito sobre a química, muito além do que é visto em sala de aula, bem como sobre a pesquisa em química e o processo científico de modo geral.

Agradeço a todos os professores da área de orgânica da UFRJ-Macaé, em especial ao prof. Dr. Leandro Lara de Carvalho e ao prof. Dr. Tiago Lima da Silva, com quem compartilhei o espaço do laboratório. Todas as conversas sobre química, os conselhos e a sapiência transmitida durante o tempo de convivência certamente contribuíram significativamente para minha formação. Agradeço a estes também por terem aceito o convite e o compromisso para comporem a banca avaliadora deste trabalho.

Agradeço aos meus colegas de iniciação científica, principalmente Matheus Barbosa Guimarães, Thuany Barbosa de Souza Aguiar e Tiago Rodrigues Navarro pelo auxílio na condução dos experimentos.

Agradeço aos meus amigos da faculdade, em especial João Pedro Mendes Gama e Júlio de Paula Campbell Oliveira, pelo apoio durante a graduação, pelas conversas e pelos jogos de carteadado.

Agradeço ao corpo docente do CIEP Brizolão 280, onde me formei no Ensino Médio, pelos ensinamentos e incentivo e em especial ao professor Leonardo Munck, por me ter despertado o interesse pela química.

Agradeço também à Universidade Federal do Rio de Janeiro e a todo o corpo docente pelos conhecimentos transmitidos. Às agências de fomento pelo financiamento do projeto de pesquisa e em especial à FAPERJ, pela minha bolsa de iniciação científica. E, por fim, a todos que contribuíram de alguma forma para a minha formação.

## RESUMO

Atualmente, a busca por metodologias sintéticas e processos químicos mais ambientalmente amigáveis é uma tendência da área de química. Para este fim, os princípios da química verde foram criados, visando auxiliar e orientar o desenvolvimento de práticas mais verdes. O emprego de ondas sonoras como força motriz para a realização de reações químicas, a chamada sonoquímica, é uma alternativa interessante para o atendimento dos princípios da química verde devido à sua capacidade de acelerar processos convencionais, além de permitir a realização de outros processos que não ocorreriam por vias mais tradicionais. As reações de rearranjo também são do interesse da química verde pois apresentam elevada economia atômica, incorporando todos ou quase todos os átomos envolvidos na reação no produto final. O trabalho objetiva o desenvolvimento de uma metodologia empregando sonoquímica para a obtenção de anidridos azaisatoicos a partir do anidrido quinolínico, utilizando o rearranjo de Curtius seguido de uma ciclização intramolecular. Além disso, uma vez que o substrato utilizado não é simétrico, o trabalho também tem por fim o estudo da regioseletividade do processo, e a influência do solvente nesta. A molécula alvo foi obtida sob sonicação utilizando diferentes solventes, o intermediário de azida foi produzido *in situ* mediante reação do substrato com azidotrimetilsilano. O produto foi isolado por filtração simples. A metodologia desenvolvida se mostrou efetiva para a obtenção do produto alvo, com rendimentos de até 90% e regioseletividade de 10:1, além de apresentar um procedimento significativamente mais simples do que o descrito pela literatura, tempo reacional mais curto e ainda dispensa a necessidade de lavagem do produto obtido, simplificando não só a síntese como também o isolamento do produto final. Todas essas melhorias representam um grande ganho no aspecto verde do procedimento, tornando-o mais econômico e ambientalmente amigável. Foi possível obter a substância objetivada com rendimentos razoáveis a excelentes e ótima regioseletividade. A metodologia desenvolvida se mostra bastante superior à descrita pela literatura.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Os 12 princípios da química verde (GOMES et al., 2018).....	12
<b>Figura 2.</b> Deformação da bolha durante seu colapso (LUCHE, 1998).....	18
<b>Figura 3.</b> Danos cavitacionais em propulsor de navio. Imagens da internet.....	19
<b>Figura 4.</b> a) foto da luz gerada pela bolha durando o efeito de sonoluminescência; b) imagem expandida da bolha durante esse fenômeno. Adaptado de SUSLICK e FLANNIGAN (2008) .....	20
<b>Figura 5.</b> Ilustração dos efeitos sonoquímicos. Adaptado de MARTÍNEZ, CRAVOTTO e CINTAS (2021).....	21
<b>Figura 6.</b> Estado de transição do rearranjo de carbocátion .....	23
<b>Figura 8.</b> Sistema do balão no banho ultrassônico.....	29
<b>Figura 9.</b> Produtos majoritário e minoritário numerados.....	30
<b>Figura 10.</b> Espectro de massas da niacina TMS .....	31
<b>Figura 11.</b> Niacina, à esquerda, e niacina ligada ao TMS, à direita.....	31
<b>Figura 12.</b> Espectro de massas do anidrido azaisatoico .....	32
<b>Figura 13.</b> Interação do HFIP com o substrato.....	33
<b>Figura 14.</b> Espectro de massas da entrada 2.....	35
<b>Figura 15.</b> Estrutura da imizadopiridinona .....	35
<b>Figura 16.</b> Espectro de massas do produto obtido na entrada 9. ....	36
<b>Figura 17.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H da entrada 9 .....	37
<b>Figura 18.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H dos produtos, tal como mostrado no artigo de Sarmiento-Sánchez (2014).....	39
<b>Figura 19.</b> Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H da região de aromáticos da entrada 6. ....	40

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b> Síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos (SREEDHAR e REDDY, 2007) .....	21
<b>Esquema 2.</b> Rearranjo de Reformatsky-Claisen em $\alpha$ -bromoéster (ISHIHARA e HATAKEYAM, 2012) .....	22
<b>Esquema 3.</b> Exemplo de reação de $S_N1$ . Adaptado de Klein (2021) .....	23
<b>Esquema 4.</b> Esquema genérico do rearranjo de Curtius, com possibilidades de conversão do isocianato (O MUNDO DA QUÍMICA, 2023) .....	24
<b>Esquema 5.</b> Mecanismo do rearranjo de Curtius (DE, 2020) .....	25
<b>Esquema 6.</b> Obtenção de heterociclos de nitrogênio a partir de ácido carboxílico, adaptado de TAYLOR e LU, 2004.....	25
<b>Esquema 7.</b> Obtenção de fenilbenzoidrazidas a partir do anidrido isatoico .....	26
<b>Esquema 8.</b> Anidrido 8-azaisatoico planejado.....	27
<b>Esquema 9.</b> Proposta de mecanismo para a ciclização intramolecular .....	33
<b>Esquema 10.</b> Obtenção do anidrido azaisatoico, apenas o regioisômero majoritário é apresentado para simplificar. Adaptado de SARMIENTO-SÁNCHEZ <i>et al.</i> (2014).....	34

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

<b>CCF</b>	Cromatografia em camada fina
<b>CG-EM</b>	Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas
<b>h</b>	Hora(s)
<b>HFIP</b>	1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol
<b>Hz</b>	Hertz
<b>K</b>	Kelvin
<b>kHz</b>	Kilohertz
<b>mg</b>	Miligrama
<b>mL</b>	Mililitro
<b>nm</b>	Nanômetro
<b>pH</b>	Potencial hidrogeniônico
<b>RMN <sup>1</sup>H</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
<b>s</b>	Segundo
<b>THF</b>	Tetraidrofurano
<b>TMSA</b>	Azidotrimetilsilano
<b>US EPA</b>	<i>U.S. Environmental Protection Agency</i>

## SUMÁRIO

1.	<b>INTRODUÇÃO</b>	11
1.1.	Química verde	11
1.1.1.	Prevenir a formação de resíduos	12
1.1.2.	Economia atômica	13
1.1.3.	<i>Design</i> de sínteses químicas menos perigosas	13
1.1.4.	<i>Design</i> de produtos e substâncias químicas seguros	13
1.1.5.	Minimização do uso de substâncias auxiliares	14
1.1.6.	Utilização de matérias-primas renováveis	14
1.1.7.	Evitar derivatizações químicas e o uso de grupos de proteção	15
1.1.8.	Uso de catalisadores	15
1.1.9.	<i>Design</i> de substâncias químicas e produtos degradáveis	15
1.1.10.	Viabilização do monitoramento e controle em tempo real de processos	16
1.1.11.	Minimizar o potencial de acidentes	16
1.1.12.	Aumento da eficiência energética	16
1.2.	Sonoquímica	17
1.3.	Rearranjos	22
1.3.1.	Rearranjo de Curtius	23
2.	<b>JUSTIFICATIVA</b>	26
3.	<b>OBJETIVOS</b>	27
3.1.	Objetivo geral	27
3.2.	Objetivos específicos	27
4.	<b>METODOLOGIA</b>	28
4.1.	Materiais e equipamentos	28
4.2.	Metodologia para obtenção do anidrido azaisatoico	28
5.	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	31
6.	<b>CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS</b>	41
7.	<b>REFERÊNCIAS</b>	43

<b>ANEXOS</b> .....	<b>48</b>
---------------------	-----------

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Química verde

Em 1962, após a publicação do livro *Silent Spring*, de Rachel Carson, muita atenção foi dada pelo público em geral para a questão dos impactos ambientais causados em prol do avanço tecnológico e econômico, o que deu início a uma investigação sobre o uso exagerado de pesticidas e seus impactos na fauna local, inspirou muitas outras pesquisas em diversas áreas do ambientalismo, levando à criação da Agência Nacional de Proteção Ambiental nos Estados Unidos (US EPA) em 1970 (LINTHORST, 2009).

Na época, a redução de impactos da atividade industrial era feita de modo a tratar os efluentes industriais com o fim de minimizar os seus impactos ambientais. Nos anos 80, isso muda em favor de medidas visando à minimização da produção de poluentes. A partir disso, fez-se necessário o desenvolvimento de novas técnicas de produção com o intuito de diminuir a produção de poluentes e manter a produtividade (GOMES *et al.*, 2018). Grande interesse nessa área, tanto científico quanto econômico, gera uma grande produção acadêmica na área da química, facilitado pela promoção de simpósios pela US EPA acerca do tema, o primeiro dos quais acontece em agosto de 1993, na cidade de Chicago, intitulado *Benign by Design: Alternative Synthetic Design for Pollution Prevention*, com participação da *American Chemical Society* (LINTHORST, 2009).

Em 1998, Paul Anastas, que havia participado deste primeiro simpósio e de outros que sucederam, publica o seu livro intitulado *Green Chemistry: Theory and Practice* (GOMES *et al.*, 2018). Além de dar nome ao movimento, que na época também era conhecido como química limpa e química sustentável, dentre outros nomes, o livro enuncia uma série de princípios com a finalidade de guiar a prática da química verde, ilustrados na figura 1, os quais serão descritos a seguir (LINTHORST, 2009):



Figura 1. Os 12 princípios da química verde (GOMES et al., 2018)

### 1.1.1. Prevenir a formação de resíduos

É melhor prevenir a produção de rejeitos do que os tratar depois de produzidos. O bom planejamento de um processo químico, das substâncias e métodos empregados até o emprego de catalisadores e escolha de técnicas de separação e purificação adequadas, possibilita a redução da geração de resíduos, diminuindo custos no tratamento destes e minimizando danos ao meio ambiente e à vida. Esse princípio incorpora a tendência dos anos 80 à química verde e suas aplicações e vão além do âmbito laboratorial, incluindo também a simplificação e intensificação dos

processos industriais e também a reutilização ou reciclagem dos rejeitos produzidos (ERYTHROPEL *et al.*, 2018).

### **1.1.2. Economia atômica**

A economia atômica está muito relacionada com o princípio anterior, uma vez que as porções dos reagentes não incorporadas no produto produzem subprodutos que, por sua vez, são descartados. Deste modo, deve-se desenvolver metodologias sintéticas visando incorporar o maior número possível de átomos dos reagentes no produto final. Além disso, sua presença pode causar a necessidade de etapas de isolamento adicionais, o que aumenta o uso de solventes e a geração de resíduos. Além da questão ambiental, esses problemas também aumentam os custos operacionais de um processo químico (ERYTHROPEL *et al.*, 2018).

### **1.1.3. *Design* de sínteses químicas menos perigosas**

Idealmente, os processos químicos não deveriam produzir rejeito nenhum. Na prática, porém, isso muitas vezes não é possível e, portanto, é importante que ao se planejar rotas sintéticas, atenção seja tomada não apenas no produto de interesse, mas também nos resíduos gerados em cada etapa a fim de que sejam minimamente nocivos para a saúde humana e para o meio ambiente. Além disso, este princípio também se expande para os reagentes empregados durante o processo sintético, que devem aderir ao mesmo parâmetro.

### **1.1.4. *Design* de produtos e substâncias químicas seguros**

Deve-se buscar o desenvolvimento de produtos que, após realizarem a função desejada, não causem danos ao meio ambiente. Para isso, mais do que os princípios anteriores, este envolve uma abordagem mais interdisciplinar, uma vez que alia conhecimentos químicos com conhecimentos ambientais e toxicológicos para identificar e substituir substâncias tóxicas por alternativas mais ambientalmente amigáveis. Porém, devido à dificuldade de identificação de alternativas atóxicas e viáveis economicamente, este é um dos princípios da química verde menos desenvolvidos (ERYTHROPEL *et al.*, 2018).

Uma abordagem comum se baseia na relação entre atividade biológica e estrutura molecular, evitando a presença de grupos toxicóforos nos produtos desejados, tal como é feito na química medicinal. O emprego de ferramentas computacionais também é utilizado para mapear todo o ciclo de ação de um composto e suas possíveis interações toxicológicas bem como a de seus metabólitos, porém, dada a complexidade dos meios biológicos, é difícil prever todos os possíveis efeitos de uma determinada substância (ERYTHROPEL *et al.*, 2018).

#### **1.1.5. Minimização do uso de substâncias auxiliares**

Em dado processo químico, além dos reagentes em si, outras substâncias como solventes, agentes de purificação e dessecantes são também utilizados. Sempre que possível, o uso dessas substâncias auxiliares deve ser evitado, diminuindo o custo, a complexidade do processo e a geração de resíduos. Nos casos em que isso não é possível, deve-se então utilizar preferencialmente substâncias inócuas ou que possam facilmente ser reutilizadas, minimizando o seu impacto.

Sendo os solventes as substâncias presentes em maior quantidade na maioria dos processos, atenção especial deve ser dada a eles, a sua quantidade e preço muitas vezes são o fator determinante na viabilidade econômica desses processos, bem como de seu impacto ambiental e periculosidade (DUNN, WELLS e WILLIAMS, 2010). Os solventes convencionais apresentam diversas características indesejáveis à química verde, como toxicidade, inflamabilidade, imiscibilidade em água e o fato de não serem biodegradáveis. Além disso, apresentam alta volatilidade, o que aumenta a exposição dos profissionais que os manuseiam aos perigos que eles podem apresentar. Juntos, esses fatores tem dado margem ao desenvolvimento de reação isentas do uso de solventes ou que possam utilizar água como solvente, que não é orgânica e é ambientalmente amigável (ANASTAS e CRABTREE, 2009).

#### **1.1.6. Utilização de matérias-primas renováveis**

Grande quantidade dos insumos e matérias-primas utilizados na química moderna tem como origem combustíveis fósseis não renováveis, além da inviabilidade

do uso dessas fontes finitas a longo prazo, o uso desses compostos libera para a atmosfera carbono que, enquanto fixado na forma dos combustíveis fósseis, não contribuía para o aquecimento global. O uso de matérias-primas providas da biomassa representa uma alternativa ambientalmente amigável e que, em alguns casos, é capaz até mesmo de auxiliar na reversão dos efeitos do aquecimento global uma vez que o próprio CO<sub>2</sub> pode ser utilizado como matéria-prima e transformado em outros compostos, removendo-o assim da atmosfera (ACS, 2023).

#### **1.1.7. Evitar derivatizações químicas e o uso de grupos de proteção**

O emprego de grupos protetores implica na adição de mais etapas em uma rota sintética, além da necessidade de mais etapas de purificação e isolamento. Isso contribui para o aumento do uso de solventes e da demanda energética do processo, além de necessitar de mais reagentes para a introdução e posterior remoção do grupo protetor. Contornar o uso desses grupos é, portanto, de interesse da química verde. Isso pode ser alcançado mediante o desenvolvimento de catalisadores e técnicas mais seletivas, bem como o controle preciso das condições reacionais, a fim de melhor direcionar os mecanismos desejados e evitar reações paralelas.

#### **1.1.8. Uso de catalisadores**

O emprego adequado de catalisadores por si só é capaz de aumentar o rendimento, reduzir a demanda energética e aumentar a seletividade dos processos químicos, atendendo a vários princípios mencionados anteriormente. Por não serem consumidos no processo, os catalisadores são ainda, teoricamente, passíveis de serem reutilizados indefinidamente, diminuindo ainda mais os custos e a quantidade de rejeitos produzidos (ANASTAS e CRABTREE, 2009). Portanto, deve-se sempre optar pelo emprego destes ao invés do uso de reagentes estequiométricos.

#### **1.1.9. *Design* de substâncias químicas e produtos degradáveis**

Diferente dos outros princípios que tratam dos rejeitos produzidos durante a atividade química, este trata dos produtos de interesse produzidos nesses processos. Os compostos desenvolvidos precisam ser estáveis o suficiente para que realizem a

sua função de maneira adequada sem que sejam precocemente degradados, porém, uma vez realizada essa função e descartados os produtos, é importante que estes compostos não apresentem riscos duradouros para o meio ambiente. Risco é uma função do perigo apresentado por um composto e da exposição a esse composto, o 4º princípio trata da minimização da periculosidade desses compostos de interesse enquanto que este princípio visa a minimização de sua exposição via a degradação no ambiente, sendo importante que os compostos produzidos por essa degradação sejam também o mínimo nocivos possível (ERYTHROPEL *et al.*, 2018).

#### **1.1.10. Viabilização do monitoramento e controle em tempo real de processos**

A análise e o monitoramento em tempo real do meio reacional são de grande auxílio no desenvolvimento de diversos outros princípios da química verde. A capacidade de monitorar de maneira acurada a conversão de reagentes em produtos e até da produção de subprodutos ou da alteração das condições reacionais, como por exemplo, o pH, é de grande utilidade para o desenvolvimento desses processos, durante a sua fase experimental, e também para o controle de sua eficiência e segurança uma vez aplicados em escala industrial (ERYTHROPEL *et al.*, 2018).

#### **1.1.11. Minimizar o potencial de acidentes**

Muitas vezes uma consequência da aplicação dos demais princípios e, ultimamente, o objetivo final da química verde como um todo é a diminuição do risco associado à prática química, seja para o meio ambiente, para a população em geral ou, mais especificamente nesse caso, dos profissionais da área que estão em contato direto com as substâncias utilizadas durante todo o processo. Enquanto que muitas dessas substâncias apresentam grandes riscos para a saúde, o transporte, armazenamento e manuseio adequado desses compostos são vitais para a prevenção de acidentes, como vazamentos, incêndios e explosões (ERYTHROPEL *et al.*, 2018).

#### **1.1.12. Aumento da eficiência energética**

Metodologias clássicas como o aquecimento em banho de óleo ou refluxo apresentam uma grande demanda energética e grande ineficiência na transformação da energia elétrica em energia térmica, além da subsequente transferência dessa energia da placa ou manta térmica para o meio reacional.

A fim de melhorar a eficiência energética dos processos químicos, técnicas como o aquecimento em micro-ondas, o ultrassom, a eletrocatalise e a fotocatalise são empregadas, embora nem sempre seja fácil determinar o real ganho em eficiência apresentado por essas metodologias. O aquecimento em micro-ondas, por exemplo, apesar de ser capaz de substituir o aquecimento tradicional em vários processos, pode apresentar gastos energéticos ainda maiores a depender de fatores tais como o tipo de reator utilizado, da polaridade dos solventes e da natureza da reação em si (MOSELEY e KAPPE, 2011).

Similarmente ao aquecimento em micro-ondas, a sonoquímica apresenta problemas similares quanto à determinação de sua eficiência energética, com a sua eficiência energética variando significativamente a depender, principalmente, da volatilidade e viscosidade do líquido irradiado. Além disso, os estudos calorimétricos empregados na determinação da eficiência de um processo apresentam limitações quando aplicados à sonoquímica, sendo mais adequado porém mais complexo o estudo da relação entre a energia fornecida para o sistema e o efeito sonoquímico obtido (TOMA *et al.*, 2011; LÖNING, HORST e HOFFMANN, 2002).

## **1.2. Sonoquímica**

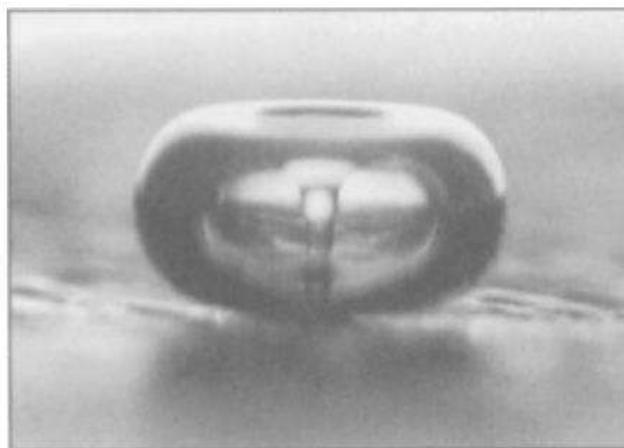
Sonoquímica se refere ao uso de ondas ultrassônicas para a realização de reações químicas e também ao estudo de como essas ondas interagem com os compostos químicos, potencializando ou alterando suas propriedades e reatividade (MARTÍNEZ, CRAVOTTO e CINTAS, 2021).

As ondas ultrassônicas são ondas de compressão que se propagam através de um meio material que pode ser sólido, líquido ou gasoso e apresentam ciclos de compressão e expansão. Elas diferem de ondas eletromagnéticas por não apresentarem natureza quântica (CHEN, SHARMA e MUDHOO, 2012). O ouvido humano é capaz de detectar essas ondas na forma de som em frequências entre aproximadamente 20 Hz e 20 kHz, sendo que esses valores variam de pessoa para pessoa e, com o envelhecimento, essa faixa tende a se estreitar, com a perda da

audição principalmente das frequências mais altas. O limite máximo de audição de um adulto é geralmente entre 15 e 17 kHz (PURVES *et al*, 2001). Ondas com frequências inferiores às audíveis são denominadas infrassom e as de frequências superiores a 20 kHz são chamadas de ultrassom, esta última sendo a região de interesse para a sonoquímica.

A geração de ondas de ultrassom é feita através de cristais de piezo, estruturas capazes de gerar sinais elétricos ao sofrerem *stress* mecânico e vice-versa. Em emissores de ultrassom isso é feito submetendo esses materiais a correntes elétricas de alta frequência, causando vibrações nos cristais que por sua vez são transmitidas para o fluido a ser sonicado. Tais dispositivos são denominados transdutores ultrassônicos (CHEN, SHARMA e MUDHOO, 2012).

Diferentemente das ondas eletromagnéticas, as ondas sonoras não são capazes de realizar alteração vibracionais ou eletrônicas nos compostos. Seus efeitos no meio químico se devem à cavitação acústica, ou seja, a formação e o colapso de pequenas cavidades dentro de um fluido. As ondas sonoras são ondas de compressão e, quando intensas o suficiente, causam uma diminuição da pressão do fluido durante as fases de expansão capaz de romper as interações intermoleculares que mantêm a coesão das moléculas do meio, isso forma pequenas cavidades ou bolhas cheias de vapor. Conforme a onda continua a se propagar e chega em sua fase de compressão o efeito contrário acontece, aumentando a pressão na região e forçando o colapso dessas cavidades (CINTAS e LUCHE, 1999; MARTINES; DAVOLOS; JÚNIOR, 2000).



**Figura 2.** Deformação da bolha durante seu colapso (LUCHE, 1998)

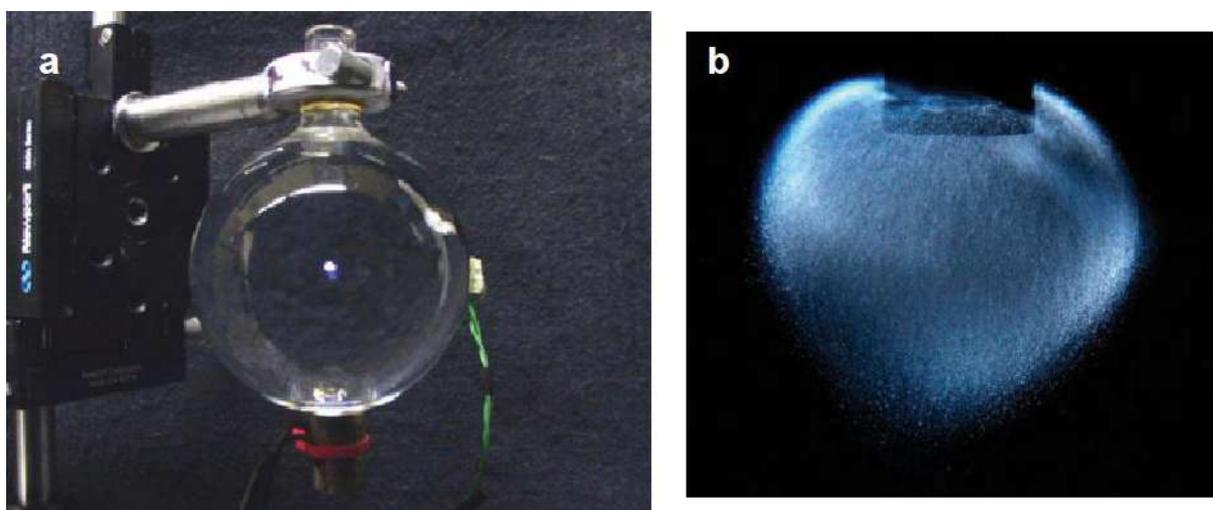
Durante o colapso dessas bolhas, a passagem do vapor de volta para o estado líquido se inicia pelas extremidades da bolha. Como a pressão no interior da bolha é menor do que nas suas vizinhanças, o vapor recém-convertido a líquido se move violentamente em direção ao interior da bolha, deformando-a e produzindo jatos de líquido com velocidades de centenas de metros por segundo, como mostrado na figura 2. Quando isso ocorre próximo a uma superfície, o movimento do fluido em direção ao interior da bolha só pode ocorrer na direção da superfície e o jato resultante é forte o suficiente para provocar a erosão dessa superfície, removendo partículas do material e subsequentemente promovendo a sua dispersão no meio líquido. Esse efeito é explorado em catálise heterogênea tanto para a erosão da superfície do material sólido, produzindo uma maior superfície de contato entre este e o líquido que o cerca, como também para auxiliar no transporte de massas próximo à superfície sólida, além de promover a mistura das partículas removidas no interior do líquido, onde também podem sofrer reações (LUCHE, 1994; 1998; CINTAS e LUCHE, 1999). Além disso, esse efeito é o principal responsável pela limpeza de superfícies em banhos ultrassônicos e, tamanha a sua força, é também responsável por danos em hélices de navios e de bombas centrífugas, como mostrado na figura 3.



**Figura 3.** Danos cavitacionais em propulsor de navio. Imagens da internet

O colapso dessas microbolhas produz condições extremas, apresentando temperaturas acima de 15000 K e pressões superiores a 1000 bar, caracterizando os denominados *hot spots*, pontos de ocorrência desse colapso e por consequência região onde tomam lugar os efeitos sonoquímicos primários. Como essas bolhas existem em um período de tempo na casa dos nanosegundos, as taxas de variação

de temperatura observadas são por volta de  $10^{12}$  K.s<sup>-1</sup> (SUSLICK *et al.*, 2018), indicando um aquecimento extremamente elevado em um intervalo de tempo muito curto seguido por um resfriamento igualmente brusco. Essas condições são capazes de realizar transições eletrônicas nas moléculas no interior da bolha que emitem luz ao retornarem para seu estado eletrônico fundamental. Esse fenômeno é chamado de sonoluminescência (figura 4) e através da análise do espectro de luz emitido é possível determinar as condições dentro da bolha, tendo sido detectadas condições similares ao plasma (FLANNIGAN e SUSLICK, 2010).



**Figura 4.** a) foto da luz gerada pela bolha durante o efeito de sonoluminescência; b) imagem expandida da bolha durante esse fenômeno. Adaptado de SUSLICK e FLANNIGAN (2008)

Além das reações que acontecem dentro da bolha durante o seu colapso, ainda há a geração de radicais devido à cisão homolítica das ligações de moléculas voláteis que adentram o interior da bolha durante seu colapso, passíveis de realizar outras reações. Juntamente com as vibrações causadas no meio pelo efeito de cavitação e de efeitos mecânicos decorrentes do violento colapso das microbolhas, esses fenômenos constituem os chamados efeitos secundários da sonoquímica. Todos esses efeitos podem ser observados na figura 5 (MARTÍNEZ, CRAVOTTO e CINTAS, 2021).

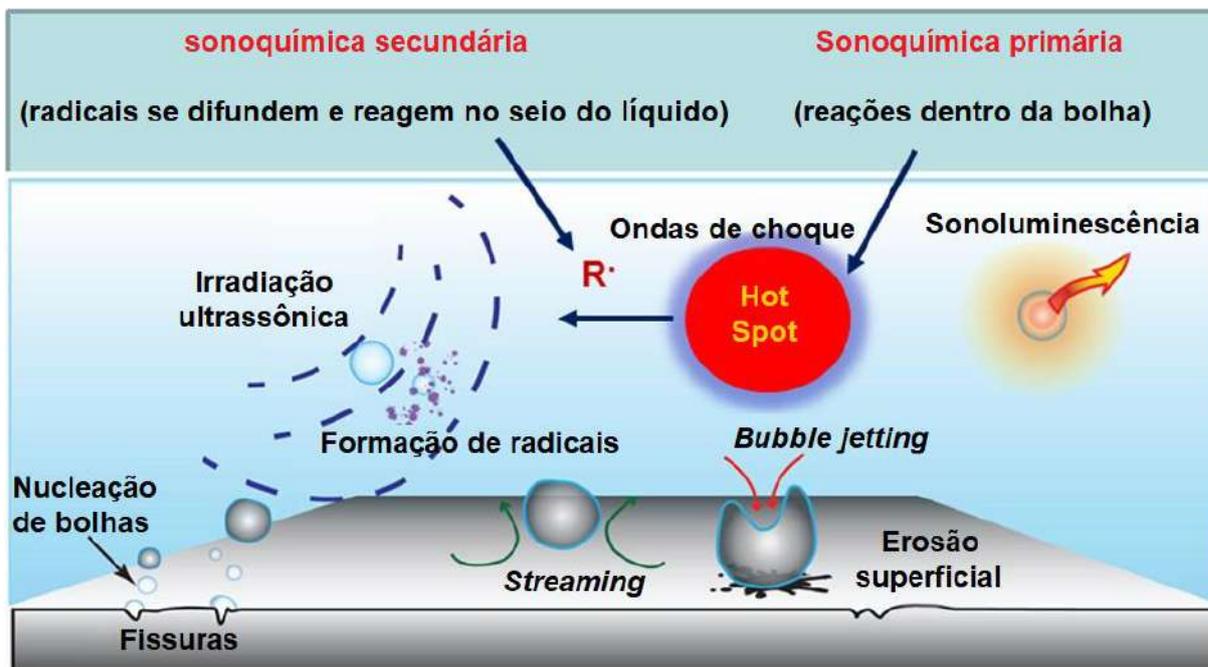
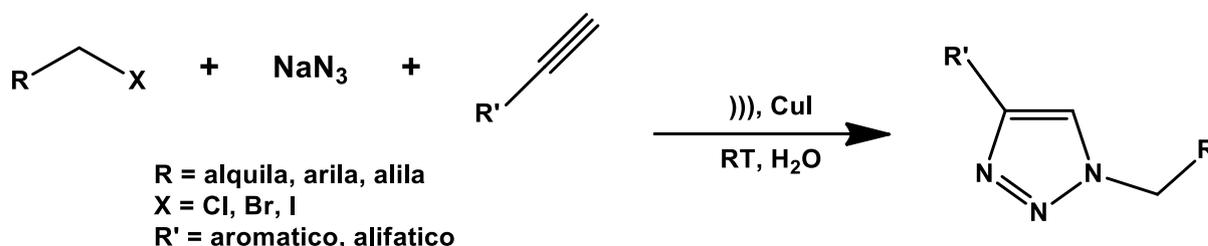


Figura 5. Ilustração dos efeitos sonoquímicos. Adaptado de MARTÍNEZ, CRAVOTTO e CINTAS (2021)

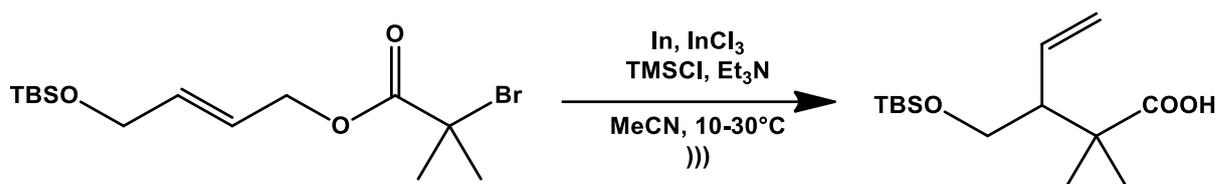
Dentre as diversas aplicações da sonoquímica, um exemplo é a produção de compostos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos. Essas substâncias são de interesse da química medicinal por apresentarem diversas atividades biológicas, tais como: antivirais, antiepiléticas e antialérgicas; além de suas aplicações na química de materiais (BUCKLE *et al.*, 1983; GENIN *et al.*, 2000; WU *et al.*, 2004), e podem ser preparados de maneira rápida e eficiente por intermédio da metodologia sonoquímica aliada à catalise com iodeto de cobre. Além disso, o solvente utilizado para a reação pode ser a água, o que torna o processo mais ambientalmente amigável (esquema 1) (SREEDHAR e REDDY, 2007).



Esquema 1. Síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos (SREEDHAR e REDDY, 2007)

Outra aplicação da sonoquímica é na realização de rearranjos de Claisen. Estes geralmente requerem o emprego de temperaturas elevadas quando utilizado

aquecimento convencional, porém, através da sonoquímica, podem ser realizados em temperatura ambiente (FREITAS *et al.*, 2017). Ishihara e Hatakeyam (2012) reportaram a realização do rearranjo de Reformatsky-Claisen em  $\alpha$ -bromoéster, produzindo seu ácido carboxílico, empregando índio como catalizador e irradiação de ultrassom em condições brandas (esquema 2). Esse tipo de reação fornece síntons empregados na síntese de produtos naturais complexos.



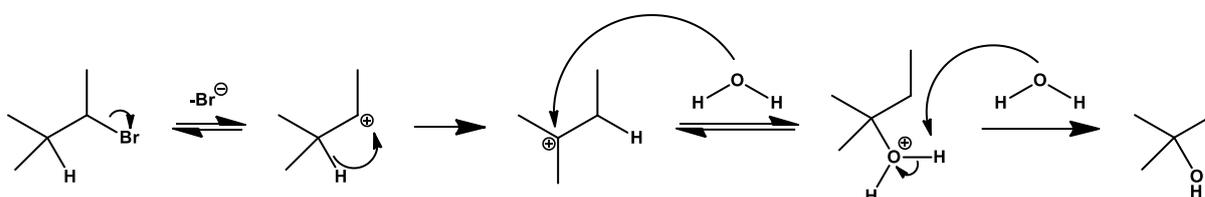
**Esquema 2.** Rearranjo de Reformatsky-Claisen em  $\alpha$ -bromoéster (ISHIHARA e HATAKEYAM, 2012)

### 1.3. Rearranjos

Reações de rearranjo são caracterizadas pela migração de um átomo ou grupo para uma outra posição dentro de uma mesma molécula. O grupo migrante pode fazê-lo juntamente com o par de elétrons de sua ligação, caracterizando um rearranjo nucleofílico, onde o grupo migrante pode ser entendido como um nucleófilo, pode ainda migrar sem a participação dos seus elétrons, agindo assim como eletrófilo e caracterizando um rearranjo eletrofílico, ou ainda carregar consigo apenas um dos elétrons de sua ligação, agindo como um radical e caracterizando uma migração radicalar. Os rearranjos também podem ser classificados quanto às posições de origem e terminal do grupo a ser rearranjado, sendo os rearranjos 1,2 os mais comuns (ou seja, a migração de um grupo de seu carbono de origem para o carbono vizinho) (SMITH e MARCH, 2020). Tipicamente, os rearranjos envolvem quebra e formação de ligações C—C, C—O ou C—N (DE, 2020).

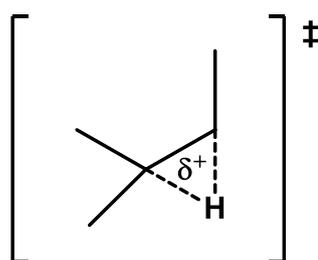
Os rearranjos podem se suceder de dois modos distintos: no primeiro, o grupo migrante é desligado completamente da molécula de origem, podendo então se ligar em outro ponto desta molécula ou em uma outra molécula do mesmo composto. No segundo caso, há um intermediário ou estado de transição cíclico onde o grupo migrante se encontra parcialmente ligado ao ponto de origem e à sua porção terminal. Os rearranjos 1,2, que são os mais comuns, geralmente são deste segundo tipo (SMITH e MARCH, 2020).

Exemplo disso são as migrações de carbocátion, muito comuns em reações de substituição nucleofílica unimolecular ( $S_N1$ ), acontecendo sempre que houver a possibilidade de se formar um carbocátion mais estável (KLEIN, 2021). Como mostrado no exemplo do esquema 3, na segunda etapa do mecanismo, o hidreto sai de sua posição original e migra para o carbono vizinho, caracterizando um rearranjo 1,2. Nota-se também que o hidrogênio, ao realizar a sua migração, o faz carregando consigo o par de elétrons de sua ligação, o que caracteriza esse rearranjo como nucleofílico.



**Esquema 3.** Exemplo de reação de  $S_N1$ . Adaptado de Klein (2021)

Neste mesmo exemplo, a estrutura mostrada na figura 6 representa o estado de transição da segunda etapa do mecanismo. Nele é possível notar que o hidreto migrante em momento algum é desconectado por completo de sua molécula de origem, tendo-se um intermediário cíclico onde o hidrogênio se encontra parcialmente ligado a ambos os carbonos de origem e de destino (SMITH e MARCH, 2020).

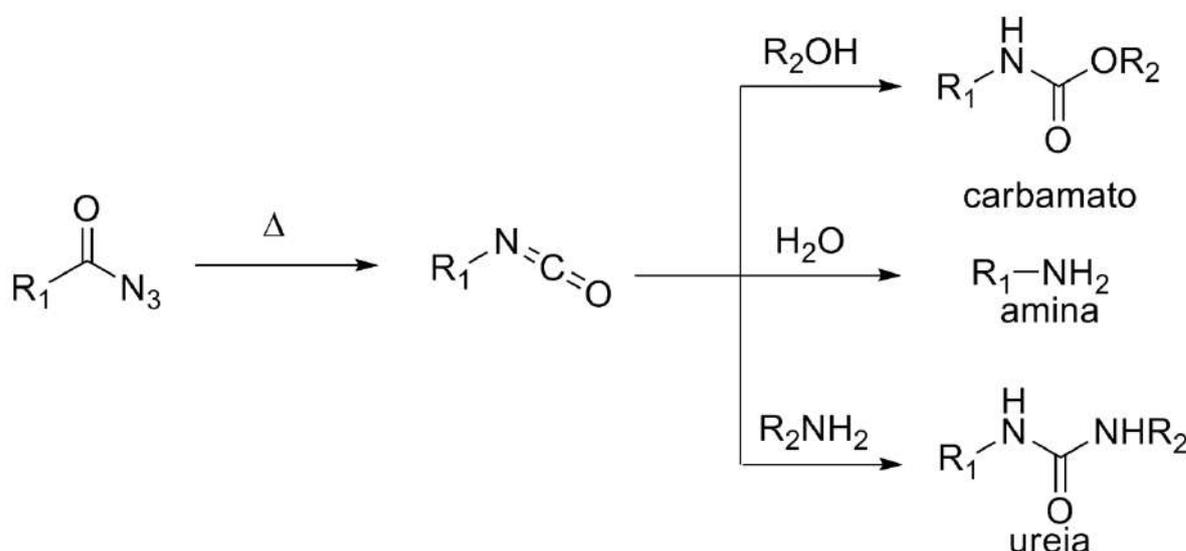


**Figura 6.** Estado de transição do rearranjo de carbocátion

Rearranjos são de grande valia para a química verde pois tem como característica englobarem em seus produtos finais todos ou quase todos os átomos rearranjados, o que resulta em uma elevada eficiência atômica (ANDERSON, 2012).

### 1.3.1. Rearranjo de Curtius

Consiste na produção de isocianatos a partir do aquecimento de azidas de acila (CURTIUS, 1890; 1894). Apresenta bons rendimentos e pode ser realizada em meio aquoso, produzindo nessas condições amina devido à hidrólise dos isocianatos. Podem ainda ser produzidos carbamatos e acil uréias na presença de álcoois ou amina terciárias, respectivamente (esquema 4). Esses grupos são frequentemente encontrados em produtos naturais, fármacos e agroquímicos (GHOSH, SARKAR e BRINDISI, 2018). A reação pode ser catalisada por ácidos de Lewis orgânicos ou ácidos minerais, porém, isso geralmente não é necessário (SMITH e MARCH, 2020).

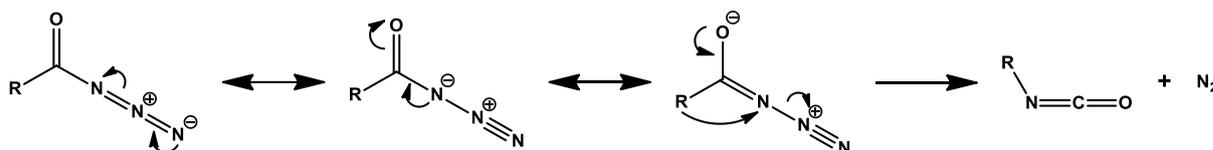


**Esquema 4.** Esquema genérico do rearranjo de Curtius, com possibilidades de conversão do isocianato (O MUNDO DA QUÍMICA, 2023)

Esta reação dá origem a amina primária sem a possibilidade de contaminação com amina secundária e terciária, além de apresentar a manutenção da estereoquímica do carbono migrante, possibilitando a obtenção de centros quirais contendo nitrogênio, sendo por isso frequentemente empregado na obtenção de amina estruturalmente complexa é extensivamente utilizado na síntese de produtos naturais e no desenvolvimento de fármacos (GHOSH, SARKAR e BRINDISI, 2018).

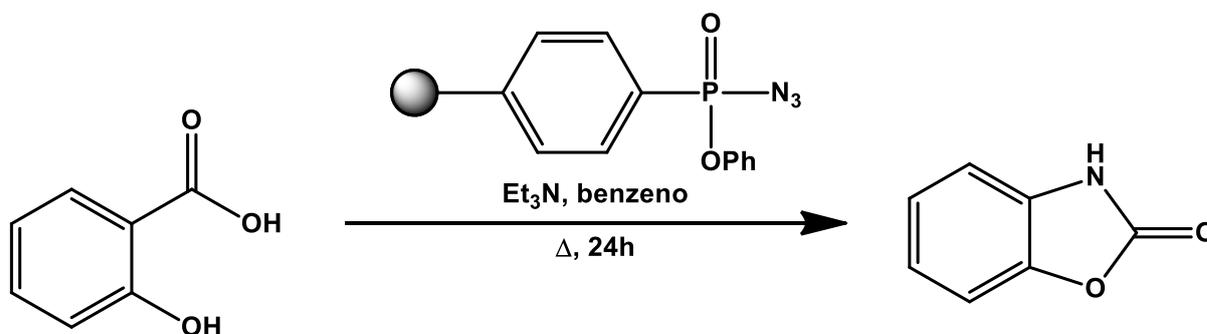
O mecanismo da reação se inicia com a movimentação das cargas da azida e da carbonila, de modo a formar uma estrutura canônica onde há uma carga negativa no oxigênio carbonílico e também a formação de uma ligação tripla entre dois nitrogênios terminais da azida, preparando-os para a sua subsequente eliminação na forma de gás nitrogênio (esquema 5). Ocorre então o restabelecimento da dupla

ligação C=O da carbonila, o que deixaria o carbono com 5 ligações, porém, simultaneamente, ocorre a migração do grupo R para o nitrogênio ligado à carbonila, de maneira concertada com a quebra da ligação entre esse nitrogênio e o seu nitrogênio vizinho, que é eliminado na forma de N<sub>2</sub> (SALATELLI e ZANIRATO, 2002; GHOSH, SARKAR e BRINDISI, 2018):



**Esquema 5.** Mecanismo do rearranjo de Curtius (DE, 2020)

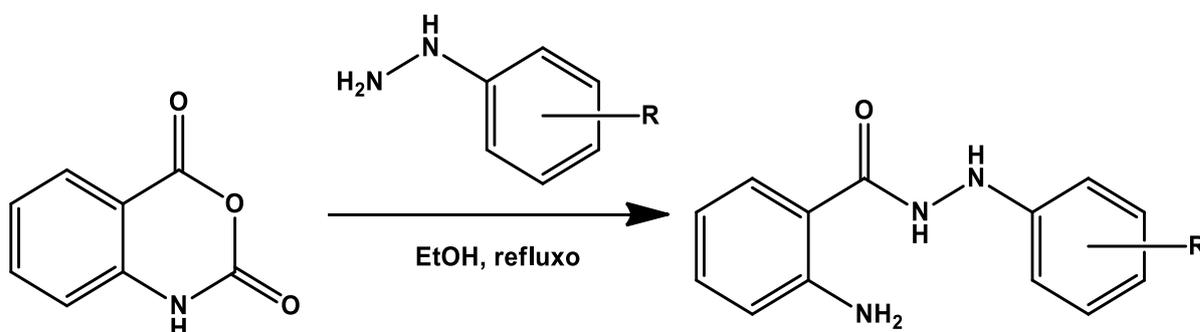
Mediante o uso do rearranjo de Curtius é possível, por exemplo, a conversão de ácidos carboxílicos a derivados de heterociclos de nitrogênio, como demonstrado no esquema 6 (a esfera solida representa um suporte polimérico ao qual a difenilfosforilazida, um dos reagentes utilizados, é acoplada). Esses compostos são de interesse da indústria farmacêutica por comporem a estrutura de fármacos antibacterianos, antialérgicos e imunossupressores. (TAYLOR e LU, 2004).



**Esquema 6.** Obtenção de heterociclos de nitrogênio a partir de ácido carboxílico, adaptado de TAYLOR e LU, 2004

## 2. JUSTIFICATIVA

O grupo de pesquisa liderado pelo prof. Evanoel Crizanto, onde desenvolvi meu trabalho, vem trabalhando com a síntese de fenilbenzoidrazidas que apresentaram atividades anti-inflamatória e leishmanicida, cuja síntese e avaliação da atividade biológica foram publicados recentemente em um artigo que contou com minha participação (de LIMA *et al.*, 2019; PAIVA *et al.*, 2022), no qual as hidrazidas foram produzidas a partir do anidrido isatóico comercialmente disponível, através do ataque nucleofílico com diferentes fenil hidrazinas, como ilustrado no esquema 7.



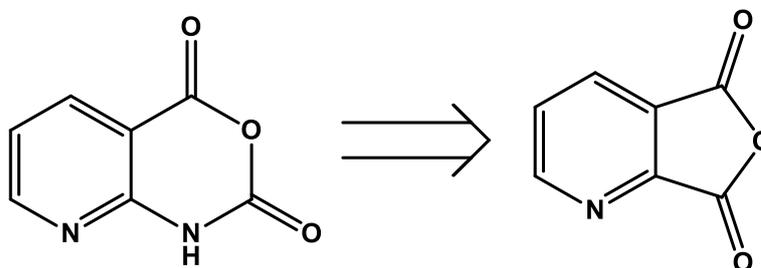
**Esquema 7.** Obtenção de fenilbenzoidrazidas a partir do anidrido isatoico

Visando dar continuidade ao desenvolvimento desta linha de pesquisa, é do interesse do grupo a obtenção de outros anidridos análogos ao isatoico, tal como o anidrido azaisatoico, que não é disponível comercialmente e, portanto, precisa ser preparado em laboratório. A metodologia sintética descrita na literatura para a obtenção de compostos similares emprega longos períodos de agitação seguida de refluxo (SARMIENTO-SÁNCHEZ *et al.*, 2014). Neste trabalho, os autores obtiveram uma mistura de regioisômeros do anidrido azaisatoico na proporção de 56:44. Visto a necessidade do grupo de grandes quantidades e variedade de anidridos como substrato a síntese de diversas hidrazidas de interesse biológico, torna-se fundamental o desenvolvimento de uma metodologia mais rápida, visando uma maior regioseletividade e que, se possível, atenda aos princípios da química verde.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivo geral

Este trabalho objetiva a obtenção do anidrido 8-azaisatoico a partir do anidrido quinolínico, como mostrado no esquema 8, bem como o estudo do efeito da irradiação sonoquímica e das condições de solvatação na sua síntese, seu efeito sobre a cinética reacional e sobre a regiosseletividade no preparo do isômero majoritário obtido por Sarmiento-Sánchez e colaboradores (2014).



Esquema 8. Anidrido 8-azaisatoico planejado

#### 3.2. Objetivos específicos

- Sintetizar o anidrido azaisatoico majoritário através do emprego da sonoquímica.
- Otimizar as condições reacionais com o fim de reduzir o tempo necessário para a obtenção do anidrido, quando comparado à literatura.
- Estudar o efeito da sonoquímica na regiosseletividade da síntese.
- Empregar diferentes solventes e misturas de solventes, com o intuito de investigar seus efeitos sobre a regiosseletividade e o rendimento reacional.

## 4. METODOLOGIA

### 4.1. Materiais e equipamentos

As reações foram realizadas em balões de fundo redondo, sob sonicação em um reator de ultrassom do tipo banho da marca Branson modelo 1800. O monitoramento reacional foi feito por meio de cromatografia em camada fina (CCF), utilizando cromatoplasmas de alumínio com sílica gel da marca Supelco e reveladas mediante incidência de radiação ultravioleta nos comprimentos de onda 254 nm e 365 nm. Os reagentes utilizados foram das marcas TCI e Aldrich, e os solventes, da Tedia, Vetec, Neon, Dinâmica e Êxodo Científica, ambos foram utilizados sem a realização de nenhuma purificação adicional. Os reagentes foram pesados em uma balança analítica BEL, modelo M214Ai. Os espectros de GC-MS foram obtidos em um espectrômetro de massas da marca Agilent, modelo 5973 acoplado a um cromatógrafo a gás da mesma marca, modelo 6890N.

### 4.2. Metodologia para obtenção do anidrido azaisatoico

Todas as reações aconteceram sob sonicação, sendo adicionados a um balão de fundo redondo 1 mmol de anidrido quinolinico, 1,05 mmol de azidotrimetilsilano (TMSA) e 3 mL de solvente. Diversas proporções de tetrahydrofurano (THF) ou 1,4-dioxano em 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (HFIP) foram testadas, variando em proporções de 2:1, 1:1 e 1:2, além de também serem testados THF e 1,4-dioxano isentos de mistura.

O balão foi então vedado com um septo furado com uma agulha conectada à uma bexiga de soprar. Esse sistema é empregado para que seja observada a evolução de gás durante o decorrer da reação. Feito isso, o balão foi disposto em um banho ultrassônico com o auxílio de um suporte universal, tomando o devido cuidado para que este se encontrasse em uma região de maior atividade ultrassônica e que o nível do solvente dentro do balão estivesse na mesma altura do nível da água no banho ultrassônico. O balão é então sonicado por uma hora na potência máxima do aparelho (figura 8).



**Figura 7.** Sistema do balão no banho ultrassônico

Ao fim de cada hora, foi realizada uma CCF para que se acompanhasse a evolução da reação, dando também tempo para que o aparelho de ultrassom esfriasse. Detectado o completo consumo do substrato, foi dada por terminada a reação, caso contrário o balão seria novamente sonicado por uma hora. O balão foi colocado na geladeira para que esfriasse, auxiliando na precipitação do produto e, subsequentemente, filtrado em papel de filtro comum, obtendo assim o produto na forma de um fino pó branco.

Dados do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do anidrido 8-azaisatoico, produto majoritário (figura 9, à direita):

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO  $\text{D}_6$ , 500 MHz,  $\delta$  ppm): 13,53 (s, 1H, H-1), 8,73 (dd,  $J = 4,8, 1,6$ , 1H, H-7), 8,24 (dd,  $J = 7,9, 1,6$ , 1H, H-5), 7,62 (dd,  $J = 7,8, 4,8$ , 1H, H-6).

Dados do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do anidrido 5-azaisatoico, produto minoritário (figura 8, à esquerda):

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO  $\text{D}_6$ , 400 MHz,  $\delta$  ppm): 12,28 (s, 1H, H-1), 8,66 (dd,  $J = 4,9, 1,8$ , 1H, H-8), 8,32 (dd,  $J = 7,8, 1,8$ , 1H, H-6), 7,31 (dd,  $J = 7,8, 4,8$ , 1H, H-7).

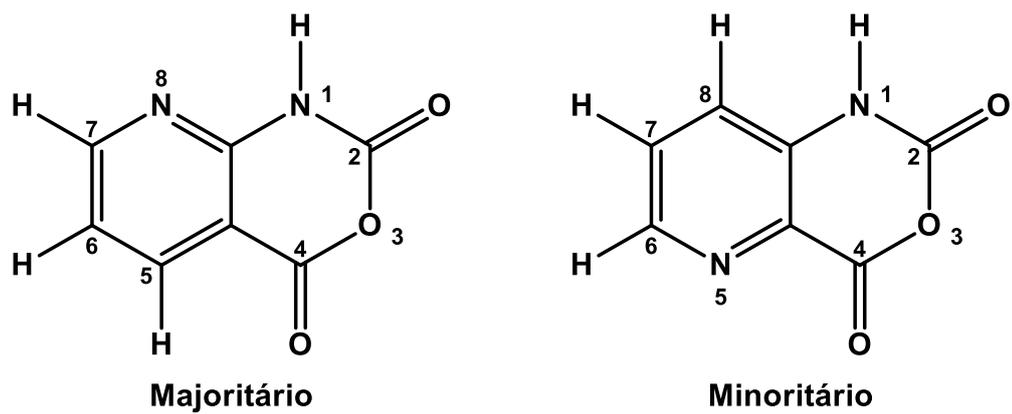
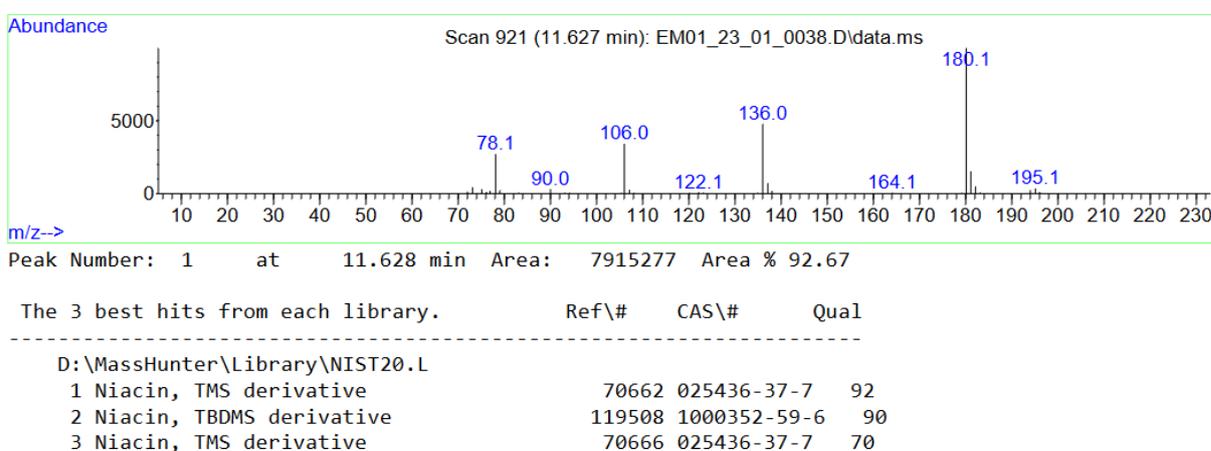


Figura 8. Produtos majoritário e minoritário numerados

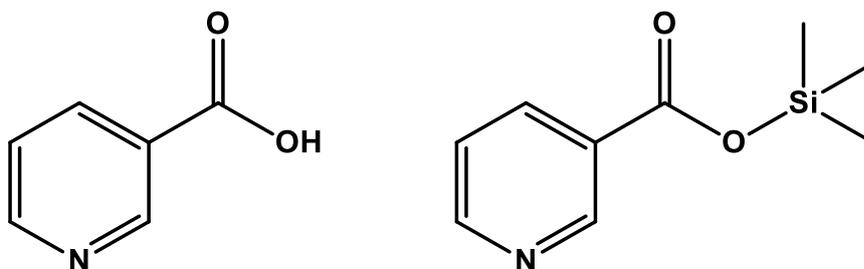
## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O procedimento descrito pela literatura para a obtenção dos compostos desejados o faz mediante aquecimento convencional, portanto os primeiros testes realizados tiveram por fim a reprodução dos resultados descritos com esta metodologia, porém, com o emprego da sonoquímica. Para isso, foram submetidos à irradiação de ultrassom os mesmos reagentes e solvente utilizados no artigo de Sarmiento-Sánchez (2014).



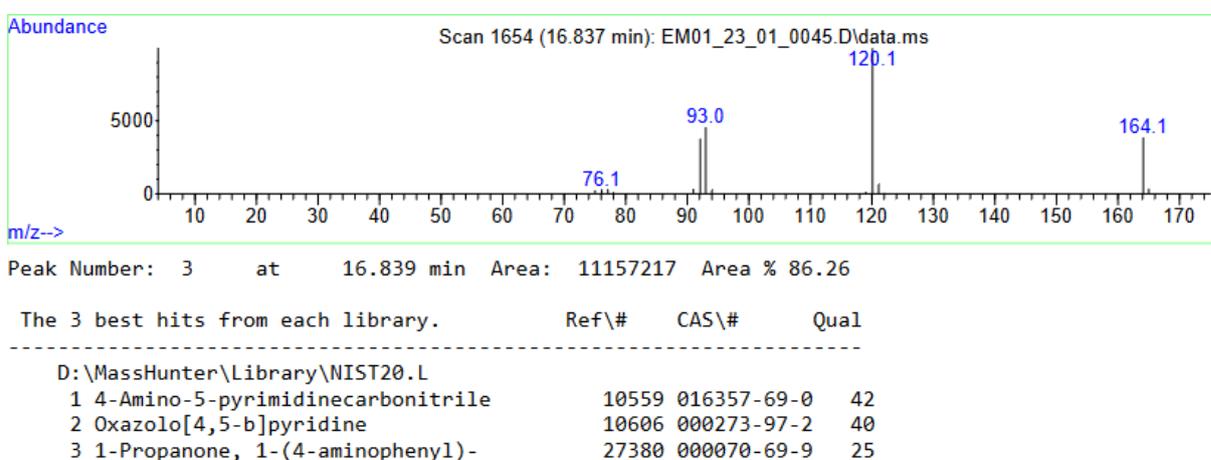
**Figura 9.** Espectro de massas da niacina TMS

Analisando os resultados obtidos nesse primeiro experimento (figura 10) não foi constatada a formação do produto desejado, porém, notou-se a presença de niacina (ácido nicotínico ou vitamina B3, figura 11) ligada ao trimetilsilano, indicando que houve alguma reação nestas condições, possivelmente uma descarboxilação seguida da entrada do trimetilsilano na hidroxila via mecanismo de adição-eliminação.



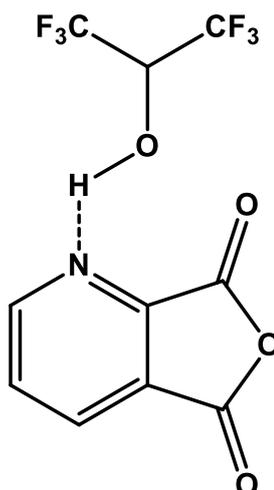
**Figura 10.** Niacina, à esquerda, e niacina ligada ao TMS, à direita

O procedimento foi então repetido empregando o HFIP como solvente auxiliar em diversas proporções. Este composto é capaz de ativar carbonilas, auxiliando o ataque da azida por atuar como ácido de Lewis, catalisando o rearranjo de Curtius, além de não ser nucleofílico, portanto, não sendo capaz de gerar produtos indesejados de adição (YAMAMOTO, SUZUKI E YOSHIDA, 2022; MOTIWALA *et al.*, 2022). Nestas condições detecta-se a formação do produto, podendo-se se observar na análise de espectrometria de massas a presença de um produto com relação  $m/z$  de 164,1, condizente com o a massa do produto desejado (figura 12).



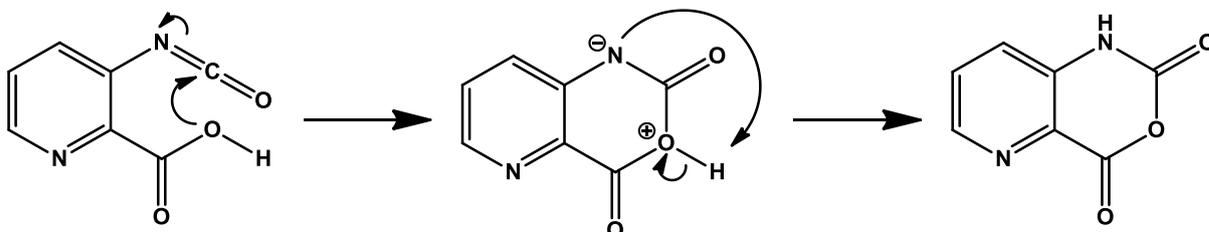
**Figura 11.** Espectro de massas do anidrido azaisatoico

Devido ao seu volume e grande capacidade de realizar ligação de hidrogênio, acredita-se também que a presença do HFIP no meio reacional seja capaz de auxiliar na regioselectividade da reação, interagindo com o nitrogênio da piridina e tornando o carbono da carbonila adjacente mais deficiente em elétrons, induzindo o ataque da azida nesta posição ao invés de na outra carbonila do anidrido, favorecendo a formação do anidrido 8-azaisatoico em detrimento do seu regioisômero, o anidrido 5-azaisatoico (figura 13).



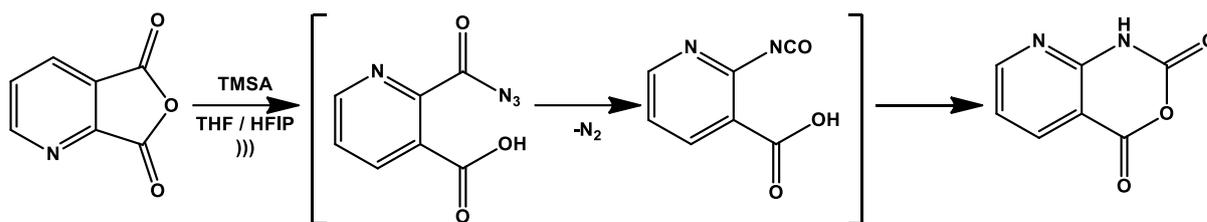
**Figura 12.** Interação do HFIP com o substrato

Uma vez atacada a carbonila do anidrido e formada a azida, esta sofre rearranjo via mecanismo de Curtius, tal como demonstrado anteriormente no esquema 4, formando o isocianato. Este por sua vez é atacado pelo oxigênio da hidroxila vizinha, proveniente do oxigênio central do anidrido do substrato, ciclizando a molécula. Por fim, o hidrogênio desta hidroxila é transferido para o nitrogênio via prototropismo, produzindo assim o produto de interesse, como pode ser observado no esquema 9.



**Esquema 9.** Proposta de mecanismo para a ciclização intramolecular

Acredita-se que a reação geral ocorra de maneira similar à descrita por Sarmiento-Sánchez (2014), sendo modificadas apenas as condições de solvente e o modo como é fornecida energia para o sistema (esquema 10).



**Esquema 10.** Obtenção do anidrido azaisatoico, apenas o regioisômero majoritário é apresentado para simplificar. Adaptado de SARMIENTO-SÁNCHEZ *et al.* (2014)

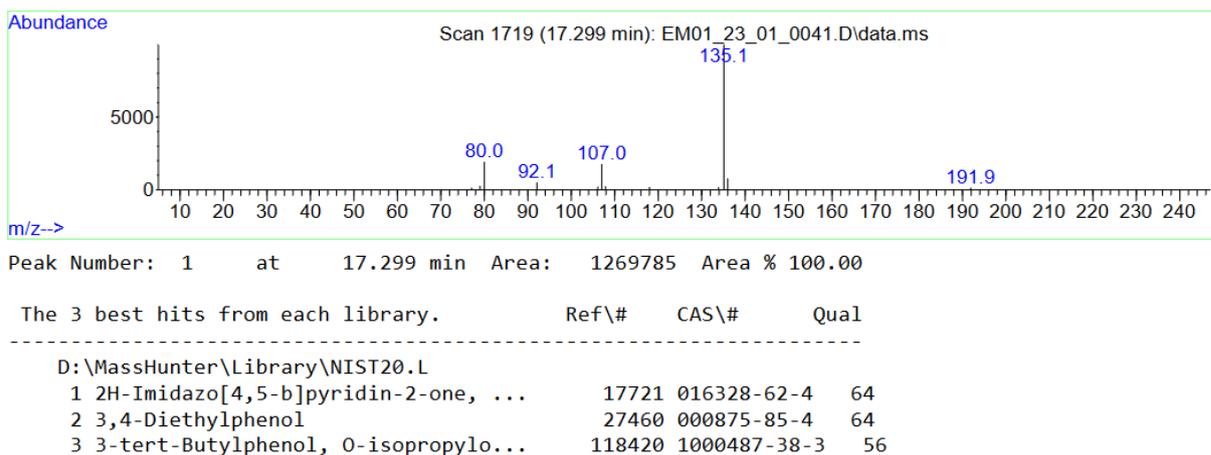
Verificado o funcionamento da metodologia desenvolvida, outros testes foram realizados empregando diferentes proporções de HFIP, bem como utilizando dioxano ao invés de THF a fim de determinar a influência destes na reação, visando sua otimização. A relação destes experimentos, juntamente com as condições de solvente utilizadas em cada um, o tempo reacional e a taxa de conversão do substrato estão dispostos na tabela 1:

Entrada	Solvente (3 mL)	Duração (h)	Conversão (%)	Regiosseletividade (%)
1	THF	4 <sup>a</sup>	—	—
2	THF / HFIP 2:1	4	—	—
3	THF / HFIP 1:1	3	86	80
4	THF / HFIP 1:2	4	—	—
5	Dioxano	4	—	—
6	Dioxano / HFIP 1:1	4	52	91
7	Dioxano / HFIP 1:2	3	76	91
8	Dioxano / HFIP 2:1	5	—	—
9	THF / HFIP 1:2	3	90	83

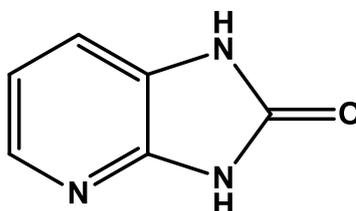
**Tabela 1.** Condições reacionais, tempo de reação e rendimentos dos experimentos realizados  
<sup>a</sup>Experimento precisará ser referido devido a imprecisão na medição do tempo reacional

A entrada 1 se refere ao primeiro experimento realizado, submetendo a condições sonoquímicas os mesmos reagentes e solventes empregados na metodologia da literatura e, como já mencionado anteriormente, não apresentou a formação do produto. Similarmente, as entradas 4 e 8 apresentam o substrato ou a niacina ligada ao TMS, sem a presença do produto desejado. As entradas 2 e 5 apresentam em seu espectro um produto de relação  $m/z = 135,1$  (figura 14), acredita-

se que nessas entradas tenha acontecido a formação da azida em ambas as carbonilas, que subsequentemente sofreram o rearranjo e se ciclizaram produzindo a imidazopiridinona (figura 15), cuja massa é condizente com o sinal observado. Como não é observada a conversão do substrato do produto de interesse, essas entradas não tem seu rendimento discriminado na tabela.



**Figura 13.** Espectro de massas da entrada 2

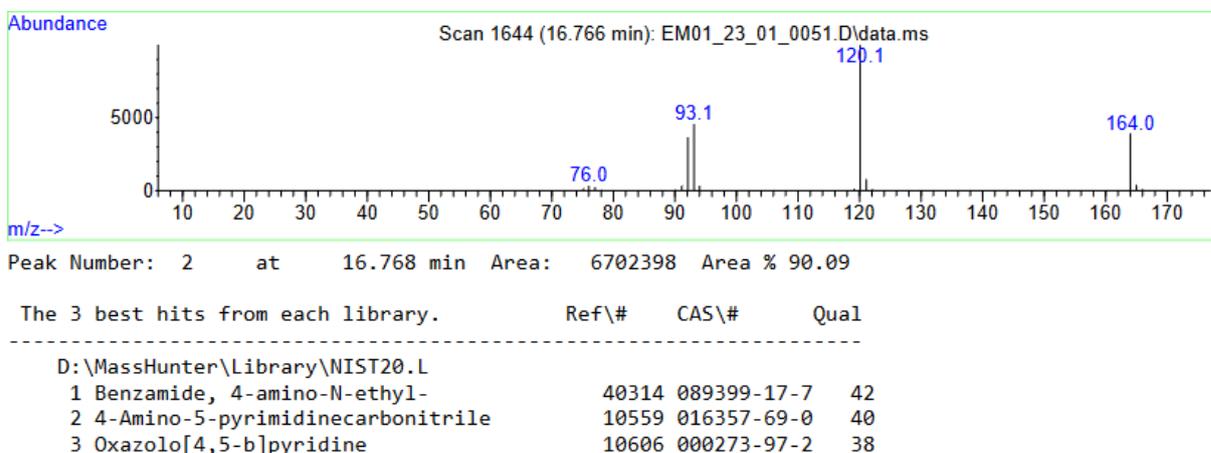


**Figura 14.** Estrutura da imidazopiridinona

As entradas 3, 6, 7 e 9 apresentaram o produto de interesse, sendo que as reações que foram realizadas com dioxano apresentaram uma menor formação do produto, indicado pelo espectro de massas. Esse resultado é esperado uma vez que a literatura sugere o THF como melhor solvente para a reação via aquecimento, porém, o experimento serve para demonstrar que essa tendência se mantém para a síntese sonoquímica no que diz respeito à conversão do substrato.

O melhor rendimento obtido foi na entrada 9, apresentando uma conversão de 90% do substrato. Como demonstrado na figura 16, a análise realizada por CG-MS indica a presença de um produto com tempo de retenção igual a 16,768 minutos e abundância de 90,09%. O íon molecular deste composto apresenta uma relação  $m/z$

= 164,0, o que equivale ao peso molecular dos anidridos azaisatoicos objetivados pelo trabalho.



**Figura 15.** Espectro de massas do produto obtido na entrada 9.

Comparado com a literatura, esse resultado é ligeiramente inferior à metodologia de Sarmiento-Sánchez (2014), que apresentou um rendimento de 98%. Apesar disso, é interessante ressaltar que a metodologia descrita na literatura apresenta um tempo reacional total de 19 horas, enquanto que a metodologia desenvolvida neste trabalho dura apenas 3 horas.

As entradas 4 e 9 foram realizadas sob as mesmas condições de solvente e apresentaram tempos reacionais similares. Elas diferem no modo como foi retirada a alíquota para a análise. Em todas as outras entradas, o produto foi filtrado e a alíquota foi posteriormente retirada do sólido obtido após secura enquanto que para a entrada 9, foi retirada uma pequena amostra do meio reacional e deixado evaporar o solvente. Nota-se que, apesar das condições reacionais serem idênticas, uma apresenta a formação de produto enquanto que na outra este não foi detectado.

Esse resultado anômalo talvez possa ser explicado pela solubilidade do produto em THF, que estaria carreando o produto pela filtração, deixando no filtrado apenas outros compostos de menor solubilidade. Como o produto final não foi isolado em grandes quantidades não foram feitos testes para averiguar a plausibilidade dessa hipótese, porém, foi observado durante o desenvolver dos experimentos que o substrato aparenta ser mais solúvel em THF do que nos outros solventes testados e, apesar da diferença estrutural entre o produto e o substrato, acredita-se que essa diferença de solubilidade também se aplique para o produto. Para se chegar a uma

conclusão sobre esta possibilidade, um outro experimento será realizado com uma pequena massa sendo retirada para análise, antes e após a filtração do produto.

Outra possível explicação para esse resultado é a diferença no tempo reacional, como a entrada 4 é deixada reagir por uma hora a mais, é possível que o produto seja formado e subsequentemente degradado. Essa segunda hipótese é menos creditada uma vez que outros experimentos também são deixados reagir por 4 horas, tal como a entrada 4, e apresentam a formação do produto.

Foram também realizados outros experimentos empregando tolueno e n-hexano como solventes, cujos resultados não foram apresentados pois não foram ainda analisados os produtos. Apesar da literatura não recomendar o uso de solventes apolares para esta reação, essas entradas tem por interesse a investigação da influência destes no método sonoquímico desenvolvido. Dito isso, esses testes apresentaram um maior tempo reacional, indicando que, do ponto de vista cinético, esses solventes são desfavoráveis à reação, corroborando a contra indicação de seu uso pela literatura.

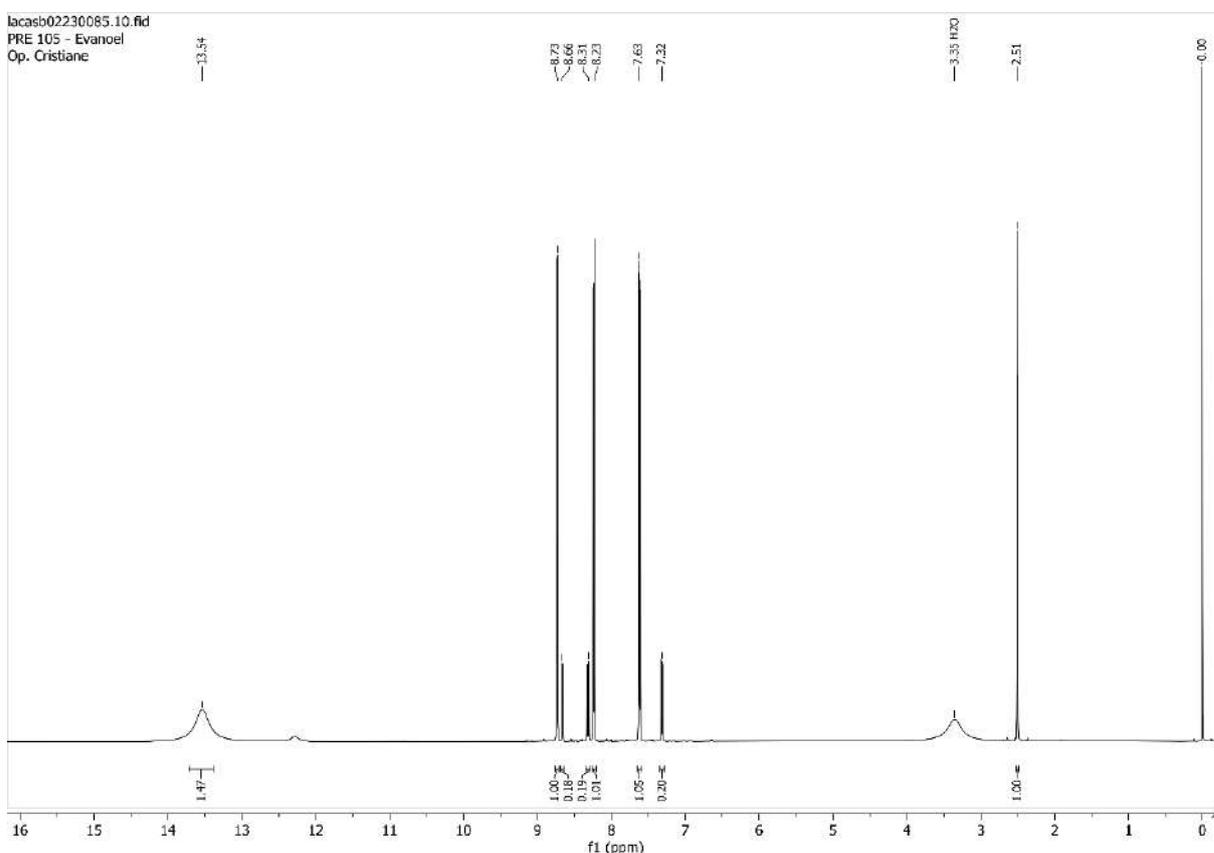
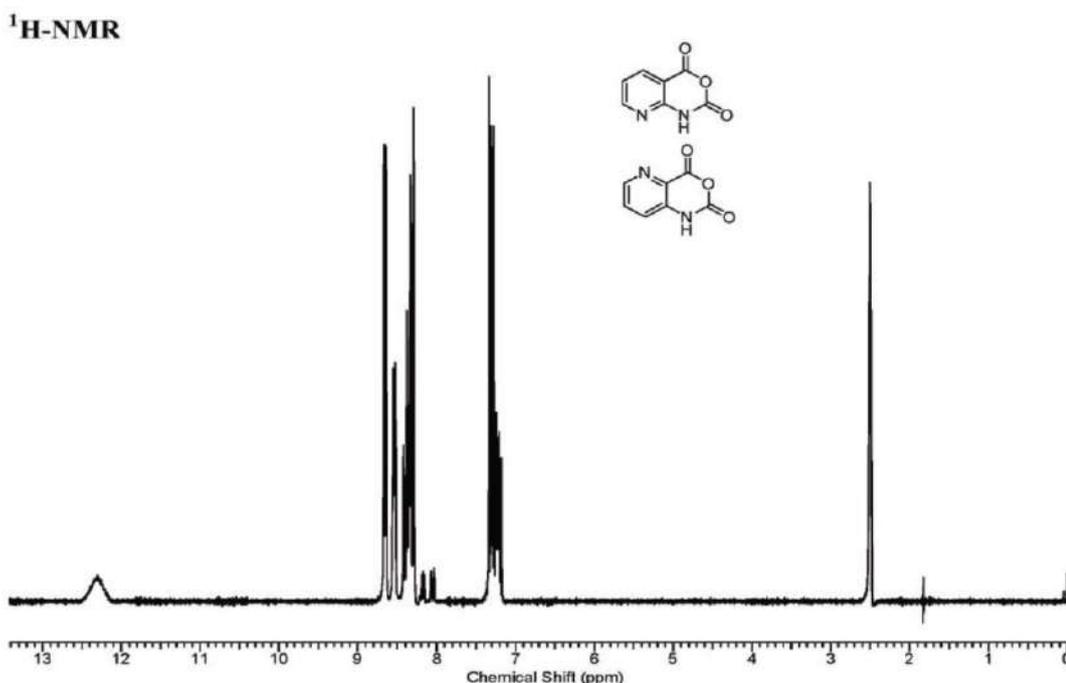


Figura 16. Espectro de RMN <sup>1</sup>H da entrada 9

A regioselectividade do processo foi analisada mediante espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e a comparação da integração dos picos na região de aromáticos. Ambos os produtos apresentam três hidrogênios nesta região, porém com deslocamentos químicos distintos (figura 17). Os sinais em 8,73, 8,23 e 7,63 ppm correspondem aos três hidrogênios do anel piridinico do composto majoritário, enquanto que os em 8,66, 8,31 e 7,32 ppm correspondem aos hidrogênios aromáticos do outro regioisômero. O valor da integração do sinal em 8,73 foi atribuído como sendo igual a 1, ajustadas com base nele, as integrações dos demais sinais referentes ao mesmo isômero apresentam valores muito próximos a 1, enquanto que para os sinais do produto minoritário a integração apresenta um valor próximo de 0,20. Com base nisso conclui-se que a proporção entre os produtos obtidos é, nesse caso, de 5:1.

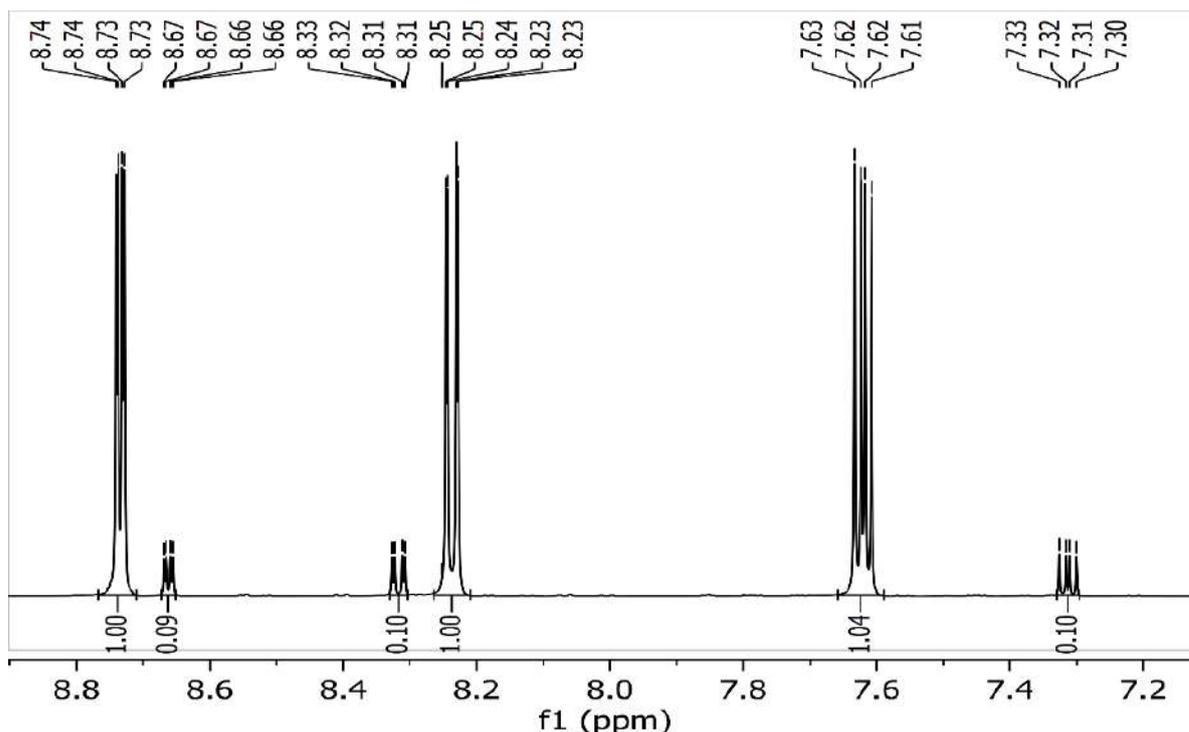
As amostras analisadas foram obtidas do mesmo modo que as utilizadas para a análise em CG-EM. Essa metodologia permite a diferenciação entre os isômeros, porém não permite a sua identificação. O artigo no qual este trabalho se baseia apresenta o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de ambos os isômeros juntos (figura 18), porém não faz a atribuição de sinais nem a caracterização dos produtos para que os resultados obtidos possam ser comparados com os da literatura. Acredita-se que o produto majoritário seja o mesmo em ambos os trabalhos, porém, serão realizados futuramente estudos de NOE para que se possa ter certeza da estrutura do produto majoritário. Apesar disso, pode-se observar no espectro publicado no artigo que os sinais dos hidrogênios aromáticos se encontram entre 9 e 7 ppm, tal como observado nos resultados obtidos por este estudo.



**Figura 17.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H dos produtos, tal como mostrado no artigo de Sarmiento-Sánchez (2014)

A comparação entre os espectros das entradas 3 e 9 sugere que o uso do HFIP foi capaz de auxiliar na regioseletividade reacional, com a entrada 3 apresentando uma seletividade de 4:1 enquanto que a entrada 9 apresenta uma de 5:1. A metodologia descrita pela literatura, empregando aquecimento convencional, apresenta um excesso regioisomérico de apenas 12%, muito inferior à observada na metodologia desenvolvida.

Os resultados mais relevantes no que diz respeito à regioseletividade não vieram do THF, solvente indicado pela literatura, e sim do dioxano. Ambas as entradas 6 e 7 apresentaram uma regioseletividade de 10:1 (figura 19), o que não só é significativamente superior à apresentada pela entrada 9, mas também indica uma menor influência do HFIP do que quando é empregado THF. Esse resultado é interessante pois permite a obtenção de uma ótima regioseletividade empregando uma menor quantidade de HFIP, que apresenta um custo mais elevado. Deve-se notar porém que, apesar de sua influência na regioseletividade ser desprezível, o HFIP tem grande influência no rendimento reacional.



**Figura 18.** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  da região de aromáticos da entrada 6.

Por fim, uma comparação do procedimento experimental mostra um significativo ganho na rapidez do processo, com a metodologia sonoquímica apresentando tempos reacionais entre 3 e 4 horas enquanto que a metodologia empregando aquecimento convencional precisa de 17 horas de agitação seguidas de mais 2 horas de aquecimento à  $53^\circ\text{C}$ , totalizando 19 horas de reação. Além disso, a necessidade de uma temperatura bastante específica durante o aquecimento traz dificuldades para a reprodutibilidade do processo, uma vez que o controle preciso da temperatura não é possível utilizando placas de aquecimento convencionais.

Ademais, o isolamento e purificação do produto como descrito na literatura é feito via rotoevaporação à pressão reduzida, seguida de lavagem com éter etílico. A metodologia desenvolvida dispensa tais processos e o produto é obtido através de uma filtração simples, o que não só simplifica o procedimento como também diminui o gasto de solvente, tornando o processo mais verde.

## 6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A metodologia sonoquímica desenvolvida se mostrou capaz de fornecer o anidrido azaisatoico objetivado com rendimentos variando de moderados a excelentes (52-90%) em tempos significativamente mais curtos do que a metodologia empregando aquecimento convencional, descrita pela literatura. A menor duração da reação sugere uma maior eficiência no fornecimento de energia para o meio reacional, permitindo a obtenção do produto desejado com um menor gasto energético, o que torna a síntese mais verde.

O processo de isolamento do produto é também simplificado na metodologia desenvolvida, dispensando a evaporação do solvente em pressão reduzida bem como a lavagem do sólido obtido, somando à economia enérgica representada pelo menor tempo reacional e também economizando solvente, diminuindo a geração de resíduos, o que também contribui para o melhor atendimento dos princípios da química verde da metodologia desenvolvida, quando comparada à descrita por Sarmiento-Sánchez (2014).

A elevada regioseletividade obtida quando empregado dioxano como solvente para a síntese, com excesso regioisomérico de 91%, também é vastamente superior à apresentada pela metodologia clássica, que apresenta um excesso de apenas 12%, contribuindo para um maior rendimento da síntese do produto desejado e também aumentando a economia atômica da reação, uma vez que uma menor porção do substrato irá dar origem ao regioisômero indesejado.

Futuramente, serão realizados mais estudos visando à otimização das condições de solvente, tentando aliar o elevado rendimento observado nas reações realizadas com THF à regioseletividade vista nas condições com dioxano, contornando o uso do HFIP em favor destes solventes mais baratos e acessíveis, além de avaliar a influência de outros solventes nessa síntese, com o intuito de se publicar um artigo. Além disso, serão testados sais de lítio e de magnésio como catalisadores, substituindo o HFIP e potencialmente aumentando a verduza do processo, uma vez que estes apresentam uma menor toxicidade.

Serão também realizados experimentos empregando apenas o HFIP como solvente a fim de melhor estudar a sua interação com o solvente, sem a interferência de outros solventes.

Os anidridos obtidos neste trabalho serão utilizados como substrato em outros projetos do grupo, visando a obtenção e avaliação da atividade biológica de novas fenilbenzoidrazidas.

## 7. REFERÊNCIAS

AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. **12 Principles of Green Chemistry**. Disponível em: <https://www.acs.org/greenchemistry/principles/12-principles-of-green-chemistry.html>. Acesso em: 28 jan. 2023.

ANASTAS, P. T.; CRABTREE, R. H. **Handbook of green chemistry**. Volume 1: Homogeneous Catalysis. 1.ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2009.

ANASTAS, P. T.; CRABTREE, R. H. **Handbook of green chemistry**. Volume 5: Reactions in Water. 1.ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2009.

ANDERSON, N. G. **Practical process research and development: a guide for organic chemists**. 2.ed. Amsterdam; Boston: Academic Press, 2012.

BUCKLE, D. R.; OUTRED, D. J.; ROCKELL, C. J. M.; SMITH, H.; SPICER, B. A. Studies on v-triazoles. 7. Antiallergic 9-oxo-1H,9H-benzopyrano[2,3-d]-v-triazoles. **Journal Of Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 2, p. 251-254, 1983.

CHEN, D.; SHARMA, S. K.; MUDHOO, A. **Handbook on applications of ultrasound: sonochemistry for sustainability**. 1.ed. Boca Raton, FL: CRC Press, 2012.

CINTAS, P.; LUCHE, J. -L. Green chemistry, The sonochemical approach. **Green Chemistry**, v. 1, n. 3, p. 115-125, 1999.

CURTIUS, Th. 20. Hydrazide und Azide organischer Säuren I. Abhandlung. **Journal Für Praktische Chemie**, v. 50, n. 1, p. 275-294, 1894.

CURTIUS, Th. Ueber Stickstoffwasserstoffsäure (Azoimid) N 3 H. **Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft** v. 23, n. 2, p. 3023-3033, 1890.

de LIMA, E. C.; CASTELO-BRANCO, F. S.; MAQUIAVELI, C. C.; FARIAS, A. B.; RENNÓ, M. N.; BOECHAT, N.; SILVA, E. R. Phenylhydrazides as inhibitors of

Leishmania amazonensis arginase and antileishmanial activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 27, n. 17, p. 3853-3859, 2019.

DE, S. K. **Applied organic chemistry: reaction mechanisms and experimental procedures in medicinal chemistry**. 1.ed. Hoboken: Wiley, 2020.

DUNN, P. J.; WELLS, A. S.; WILLIAMS, M. T. **Green chemistry in the pharmaceutical industry**. 1.ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2010.

ERYTHROPEL, H. C.; ZIMMERMAN, J. B.; WINTER, T. M. de; PETITJEAN, L.; MELNIKOV, F.; LAM, C. H.; LOUNSBURY, A. W.; MELLOR, K. E.; JANKOVIĆ, N. Z.; TU, Q. The Green ChemistREE: 20 years after taking root with the 12 principles. **Green Chemistry**, v. 20, n. 9, p. 1929-1961, 2018.

FLANNIGAN, D., SUSLICK, K. Inertially confined plasma in an imploding bubble. **Nature Phys**, v. 6, p. 598–601, 2010.

FREITAS, J. J. R. d.; AVELINO, R. A.; MATA, M. M. d. S.; SANTOS, C. S.; ALMEIDA, C. L. A.; FREITAS, J. C. R.; FREITAS FILHO, J. R. d. The most Used Claisen Rearrangements in Organic Synthesis: a review. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 4, p. 1597-1657, 2017.

GENIN, M. J.; ALLWINE, D. A.; ANDERSON, D. J.; BARBACHYN, M. R.; EMMERT, D. E.; GARMON, S. A.; GRABER, D. R.; GREGA, K. C.; HESTER, J. B.; HUTCHINSON, D. K. Substituent Effects on the Antibacterial Activity of Nitrogen–Carbon-Linked (Azolyphenyl)oxazolidinones with Expanded Activity Against the Fastidious Gram-Negative Organisms Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis. **Journal Of Medicinal Chemistry**, v. 43, n. 5, p. 953-970, 2000.

GHOSH, A. K.; SARKAR, A.; BRINDISI, M. The Curtius rearrangement: mechanistic insight and recent applications in natural product syntheses. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 16, n. 12, p. 2006-2027, 2018.

GOMES, R. N.; LIMA, P. S.; KURIYAMA, S. N.; NETO, A. A. F. Desenvolvimento da química verde no cenário industrial brasileiro. **Revista Fitos**, v. 12, p. 80-89, 2018.

KLEIN, D. R. **Organic chemistry**. 4.ed. Hoboken, NJ: Wiley, 2021.

LINTHORST, J. A.. An overview: origins and development of green chemistry. **Foundations Of Chemistry**, v. 12, n. 1, p. 55-68, 2009.

LÖNING, J. -M.; HORST, C.; HOFFMANN, U. Investigations on the energy conversion in sonochemical processes. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 9, n. 3, p. 169-179, 2002.

LUCHE, J. -L. Effect of ultrasound on heterogeneous systems. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 1, n. 2, p. S111-S118, 1994.

LUCHE, J. -L. **Synthetic organic sonochemistry**. New York: Plenum Press, 1998.

MARTINES, M. A. U.; DAVOLOS, M. R.; JAFELICCI JÚNIOR, M. O efeito do ultrassom em reações químicas. **Química Nova**, v. 23, n. 2, p. 251-256, abr. 2000.

MARTÍNEZ, R. F.; CRAVOTTO, G.; CINTAS, P. Organic Sonochemistry: A Chemist's Timely Perspective on Mechanisms and Reactivity. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 86, n. 20, p. 13833-13856, 2021.

MOSELEY, J. D.; KAPPE, C. O. A critical assessment of the greenness and energy efficiency of microwave-assisted organic synthesis. **Green Chemistry**, v. 13, n. 4, p. 794, 2011.

MOTIWALA, H. F.; ARMALY, A. M.; CACIOPPO, J. G.; COOMBS, T. C.; KOEHN, Kimberly R. K.; NORWOOD, V. M.; AUBÉ, J. HFIP in Organic Synthesis. **Chemical Reviews**, v. 122, n. 15, p. 12544-12747, 2022.

O MUNDO DA QUÍMICA. Rearranjos Úteis em Síntese Orgânica. Disponível em: [https://www.omundodaquimica.com.br/academica/org2\\_rearranjos](https://www.omundodaquimica.com.br/academica/org2_rearranjos). Acesso em: 16 de fev. 2023.

PAIVA, J. P. B.; CORDEIRO, M. S.; FRANÇA, P. R. C.; BRANCO, L. O. P.; SANTOS, I. S.; REIS, N. F.; PIMENTEL, P. P.; GIORNO, T. B. S.; LIMA, E. C.; FERNANDES, P. D. Phenylbenzohydrazides Obtained from Isatoic Anhydride Present Anti-Inflammatory Activity *In Vivo* and *In Vitro*. **Biomolecules**, v. 12, n. 12, p. 1901, 2022.

PURVES, D.; AUGUSTINE, G. J.; FITZPATRICK, D.; KATZ, L. C.; LAMANTIA, A.-S.; MCNAMARA, J. O.; WILLIAMS, S. M. **Neuroscience**. 2. ed. Sunderland: Sinauer Associates, 2001.

SARMIENTO-SÁNCHEZ, J. I.; MONTES-AVILA, J.; OCHOA-TERÁN, A.; DELGADO-VARGAS, F.; WILSON-CORRAL, V.; DÍAZ-CAMACHO, S. P.; GARCÍA-PÁEZ, F.; BASTIDAS-BASTIDAS, P. SYNTHESIS OF 1H-BENZOXAZINE-2,4-DIONES FROM HETEROCYCLIC ANHYDRIDES: evaluation of antioxidant and antimicrobial activities. **Química Nova**, v. 37, n. 8, p. 1297-1301, 2014.

SMITH, M.; MARCH, J. **March's advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure**. 8.ed. Hoboken, NJ: John Wiley, 2020.

SUSLICK, K. S.; EDDINGSAAS, N. C.; FLANNIGAN, D. J.; HOPKINS, S. D.; XU, H. The Chemical History of a Bubble. **Accounts Of Chemical Research**, v. 51, n. 9, p. 2169-2178, 2018.

SUSLICK, K. S.; FLANNIGAN, D. J. Inside a Collapsing Bubble: sonoluminescence and the conditions during cavitation. **Annual Review Of Physical Chemistry**, v. 59, n. 1, p. 659-683, 2008.

TAYLOR, R. T.; LU, Y. Syntheses of Oxazolidinone, Imidazolidinone and Thiazolidinone Derivatives Using a Polymer-supported Diphenylphosphoryl Azide. **Heterocycles**, v. 62, n. 1, p. 869-876, 2004

TOMA, M.; FUKUTOMI, S.; ASAKURA, Y.; KODA, S. A calorimetric study of energy conversion efficiency of a sonochemical reactor at 500 kHz for organic solvents.

**Ultrasonics Sonochemistry**, v. 18, n. 1, p. 197-208, 2011.

WU, P.; FELDMAN, A. K.; NUGENT, A. K.; HAWKER, C. J.; SCHEEL, A.; VOIT, B.; PYUN, J.; FRÉCHET, J. M. J.; SHARPLESS, K. Barry; FOKIN, V. V. Efficiency and Fidelity in a Click-Chemistry Route to Triazole Dendrimers by the Copper(I)-

Catalyzed Ligation of Azides and Alkynes. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 43, n. 30, p. 3928-3932, 2004.

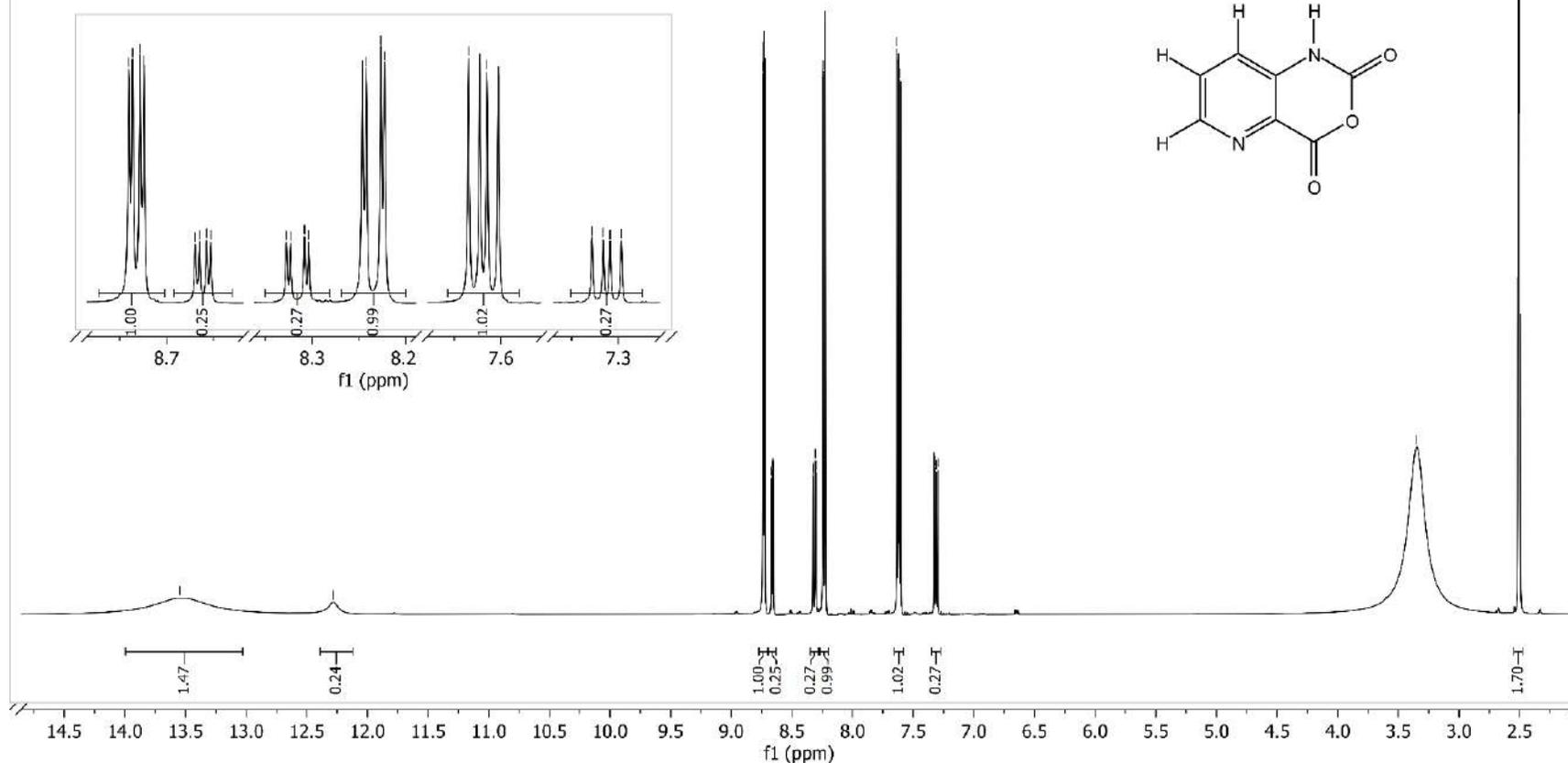
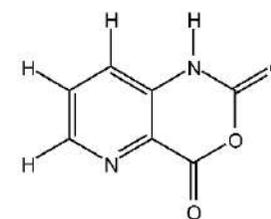
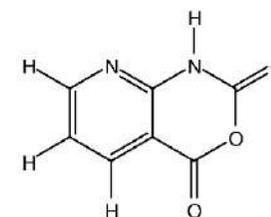
YAMAMOTO, C.; SUZUKI, M.; YOSHIDA, S. Pyridazine Synthesis from 1,2,4,5-Tetrazines and Alkynes in 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol through the Inverse Electron Demand Diels–Alder Reaction. **Bulletin Of The Chemical Society Of Japan**, v. 95, n. 12, p. 1741-1746, 2022.

## **ANEXOS**

iacasb01230023.11.fid  
 PRE 97 - Evanoel  
 Op. Cristiane

**Isômero 1:** RMN  $^1\text{H}$  (DMSO  $\text{D}_6$ , 400 MHz,  $\delta$  ppm): 13.55 (s, 1H), 8.73 (dd,  $J = 4.8, 1.6$  Hz, 1H), 8.23 (dd,  $J = 7.9, 1.6$  Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J = 7.9, 4.8$  Hz, 1H).

**Isômero 2:** RMN  $^1\text{H}$  (DMSO  $\text{D}_6$ , 400 MHz,  $\delta$  ppm): 12.28 (s, 1H), 8.66 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H), 8.32 (dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J = 7.8, 4.8$  Hz, 1H).

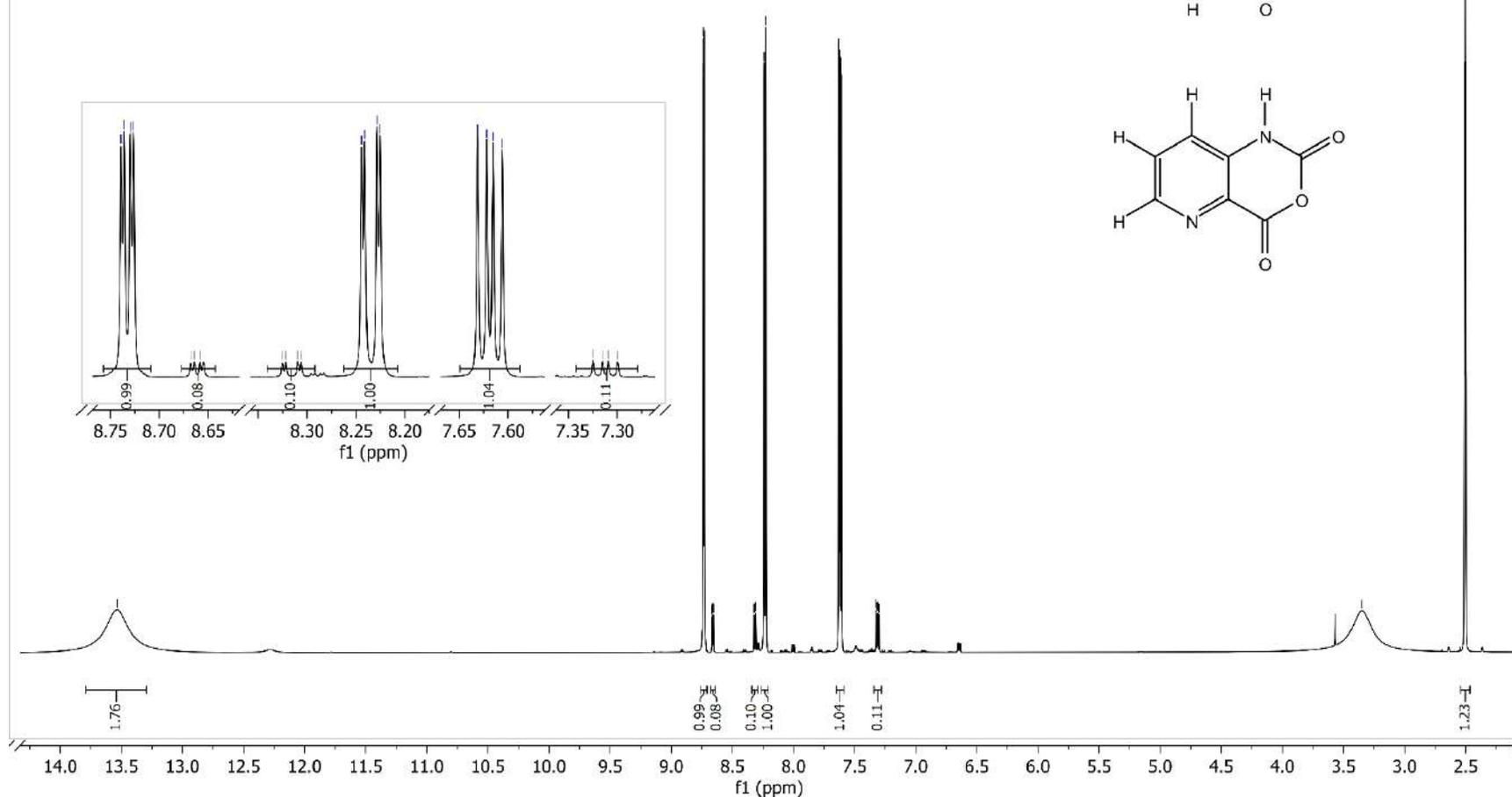
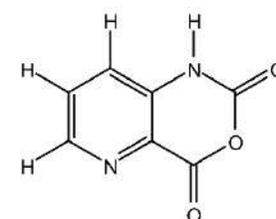
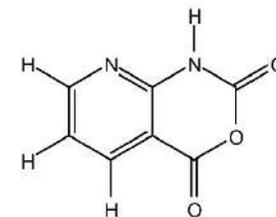


Anexo 1. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da entrada 3

iacasb02230082.10.fid  
 PRE 102 - Evanoel  
 Op. Cristiane

**Isômero 1:** RMN  $^1\text{H}$  (DMSO  $\text{D}_6$ , 500 MHz,  $\delta$  ppm): 13.54 (s, 1H), 8.73 (dd,  $J=4.8, 1.6$  Hz, 1H), 8.23 (dd,  $J=7.9, 1.6$  Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J=7.9, 4.8$  Hz, 1H).

**Isômero 2:** RMN  $^1\text{H}$  (DMSO  $\text{D}_6$ , 500 MHz,  $\delta$  ppm): 8.66 (dd,  $J=4.9, 1.8$  Hz, 1H), 8.32 (dd,  $J=7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J=7.8, 4.8$  Hz, 1H).

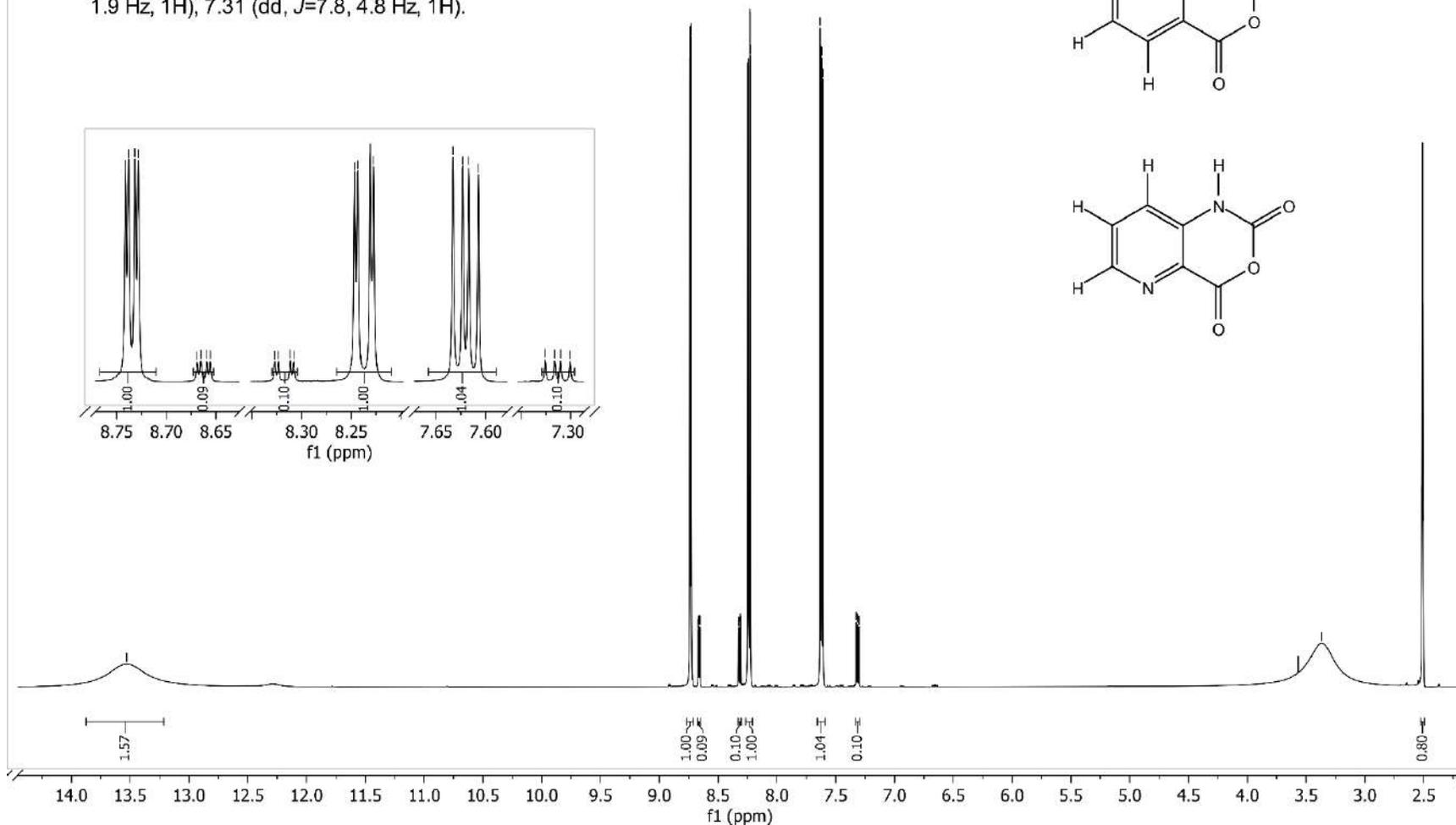
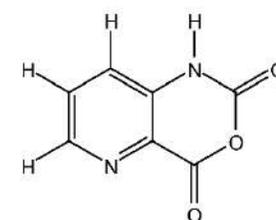
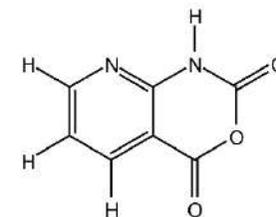


Anexo 2. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da entrada 6

iacasb02230077.10.fid  
 PRE 103 - Evanoel  
 Op. Cristiane

**Isômero 1:** RMN  $^1\text{H}$  (DMSO  $\text{D}_6$ , 500 MHz,  $\delta$  ppm): 13.53 (s, 1H), 8.73 (dd,  $J=4.8, 1.6$  Hz, 1H), 8.24 (dd,  $J=7.9, 1.6$  Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J=7.9, 4.8$  Hz, 1H),

**Isômero 2:** RMN  $^1\text{H}$  (DMSO  $\text{D}_6$ , 500 MHz,  $\delta$  ppm): 8.66 (dd,  $J=4.8, 1.8$  Hz, 1H), 8.32 (dd,  $J=7.8, 1.9$  Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J=7.8, 4.8$  Hz, 1H).

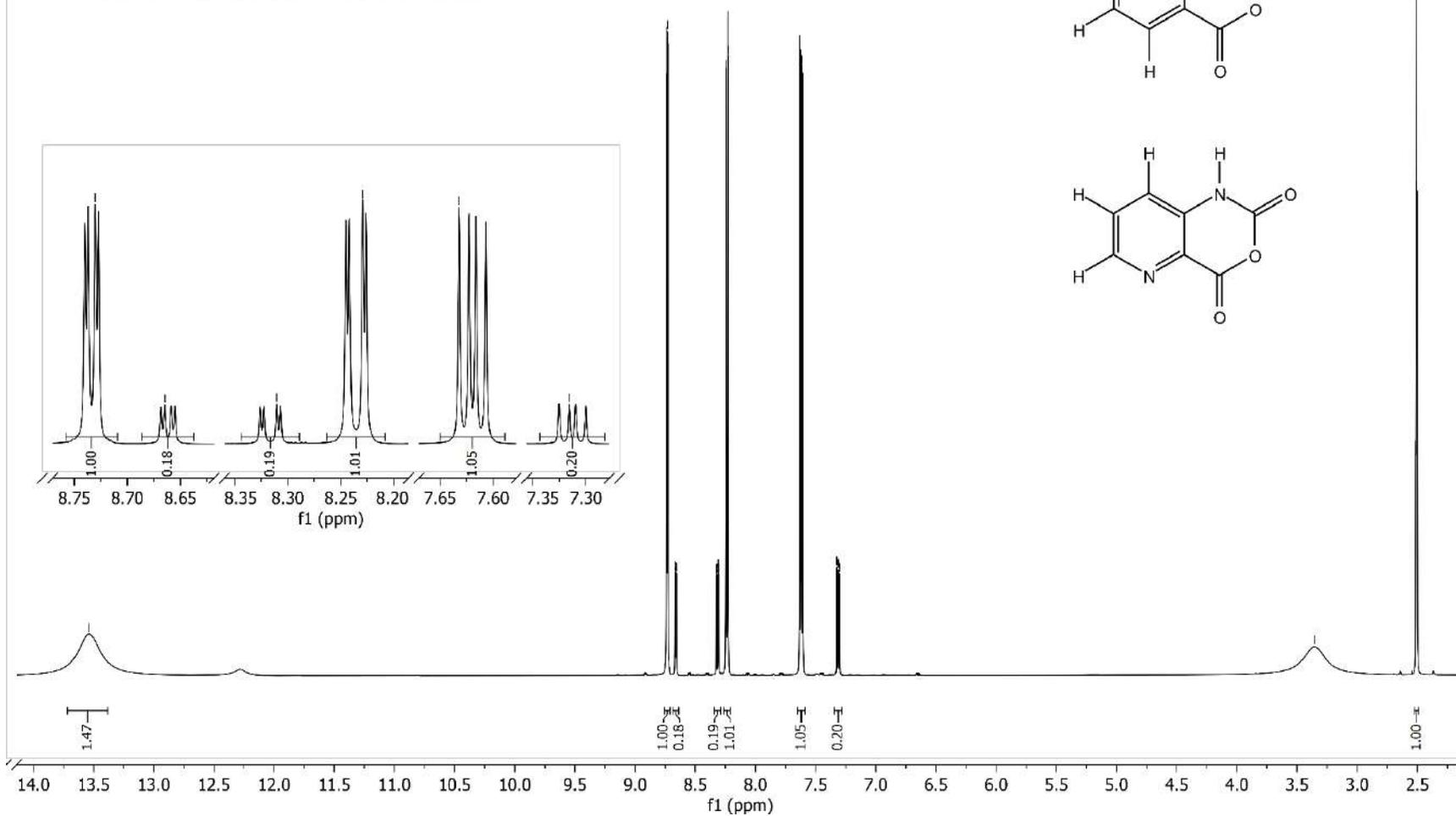
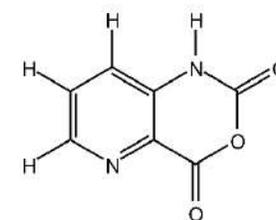
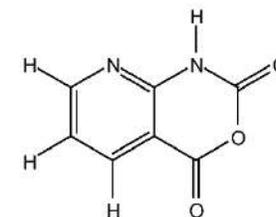


Anexo 3. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da entrada 7

iacasb02230085.10.fid  
PRE 105 - Evanoel  
Op. Cristiane

**Isômero 1:** RMN  $^1\text{H}$  (DMSO  $\text{D}_6$ , 500 MHz,  $\delta$  ppm): 13.54 (s, 1H), 8.73 (dd,  $J=4.8, 1.6$  Hz, 1H), 8.24 (dd,  $J=7.9, 1.6$  Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J=7.9, 4.8$  Hz, 1H).

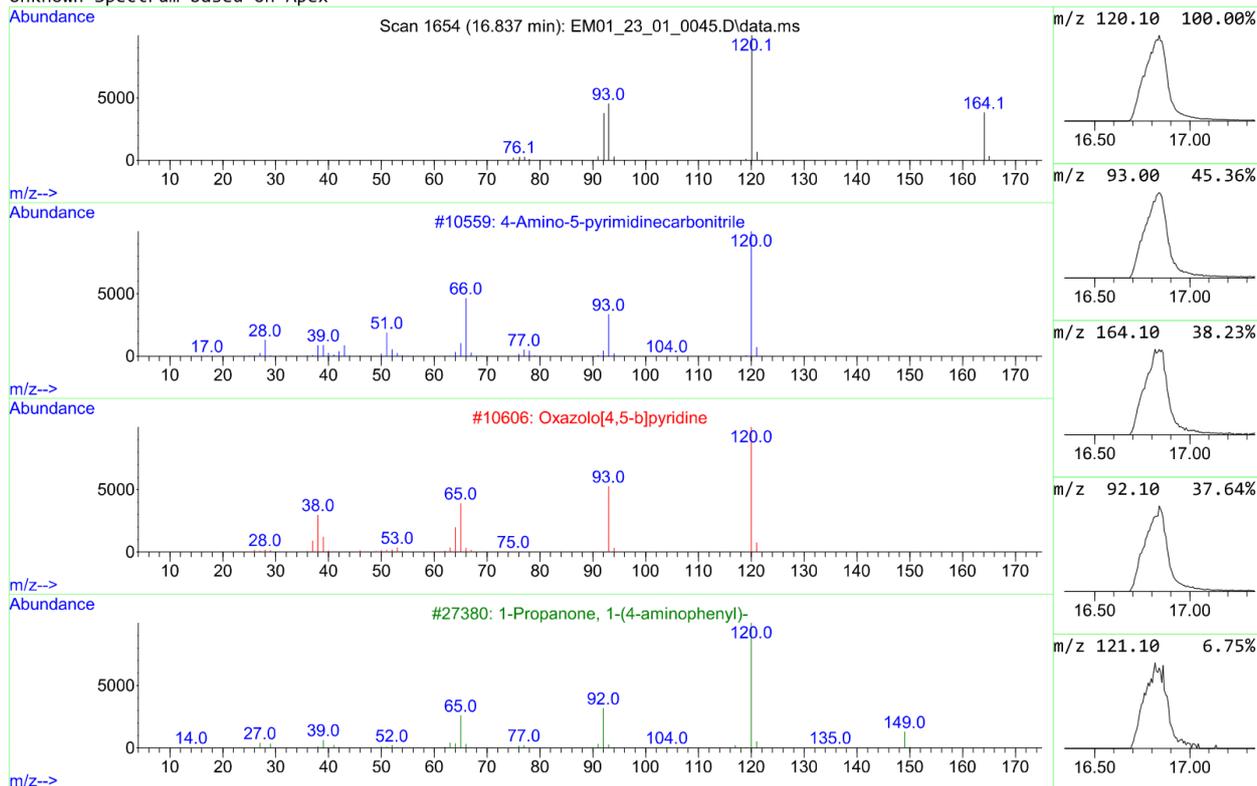
**Isômero 2:** RMN  $^1\text{H}$  (DMSO  $\text{D}_6$ , 500 MHz,  $\delta$  ppm): 8.66 (dd,  $J=4.8, 1.8$  Hz, 1H), 8.32 (dd,  $J=7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J=7.8, 4.8$  Hz, 1H).



Anexo 4. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da entrada 9

## Library Search Report - ChemStation Integrator

Unknown Spectrum based on Apex



Data File: C:\Users\admin\Documents\Backup do sistema\CG-EM-01\2023\01\_JANEIRO\_2023\BSB\EM01\_23\_01\_0045.D  
 Sample : PRE 97

Peak Number: 3 at 16.839 min Area: 11157217 Area % 86.26

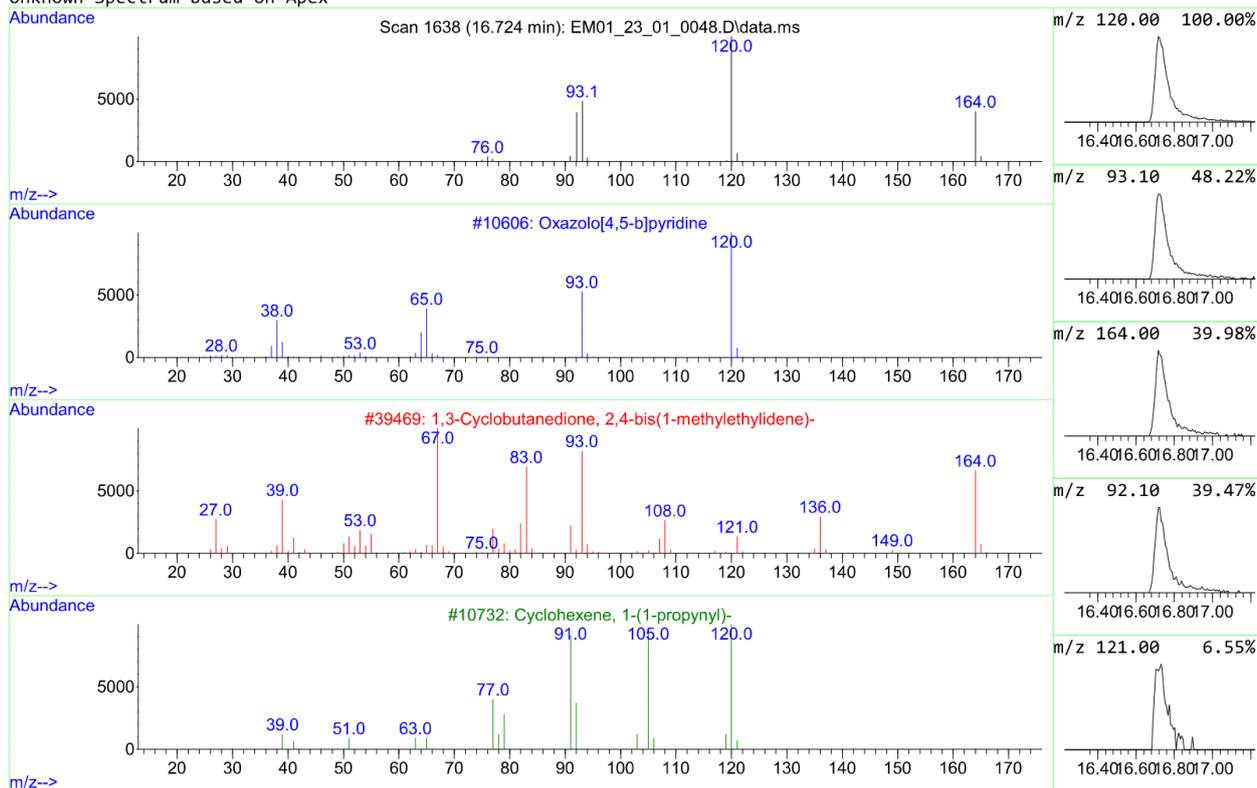
The 3 best hits from each library. Ref# CAS# Qual

	Ref#	CAS#	Qual
D:\MassHunter\Library\NIST0.L			
1		4-Amino-5-pyrimidinecarbonitrile	10559 016357-69-0 42
2		Oxazolo[4,5-b]pyridine	10606 000273-97-2 40
3		1-Propanone, 1-(4-aminophenyl)-	27380 000070-69-9 25

## Anexo 5. Espectro de massas da entrada 3

## Library Search Report - ChemStation Integrator

Unknown Spectrum based on Apex



Data File: C:\Users\admin\Documents\Backup do sistema\CG-EM-01\2023\01\_JANEIRO\_2023\BSB\EM01\_23\_01\_0048.D  
 Sample : PRE 102

Peak Number: 5 at 16.724 min Area: 2532369 Area % 52.37

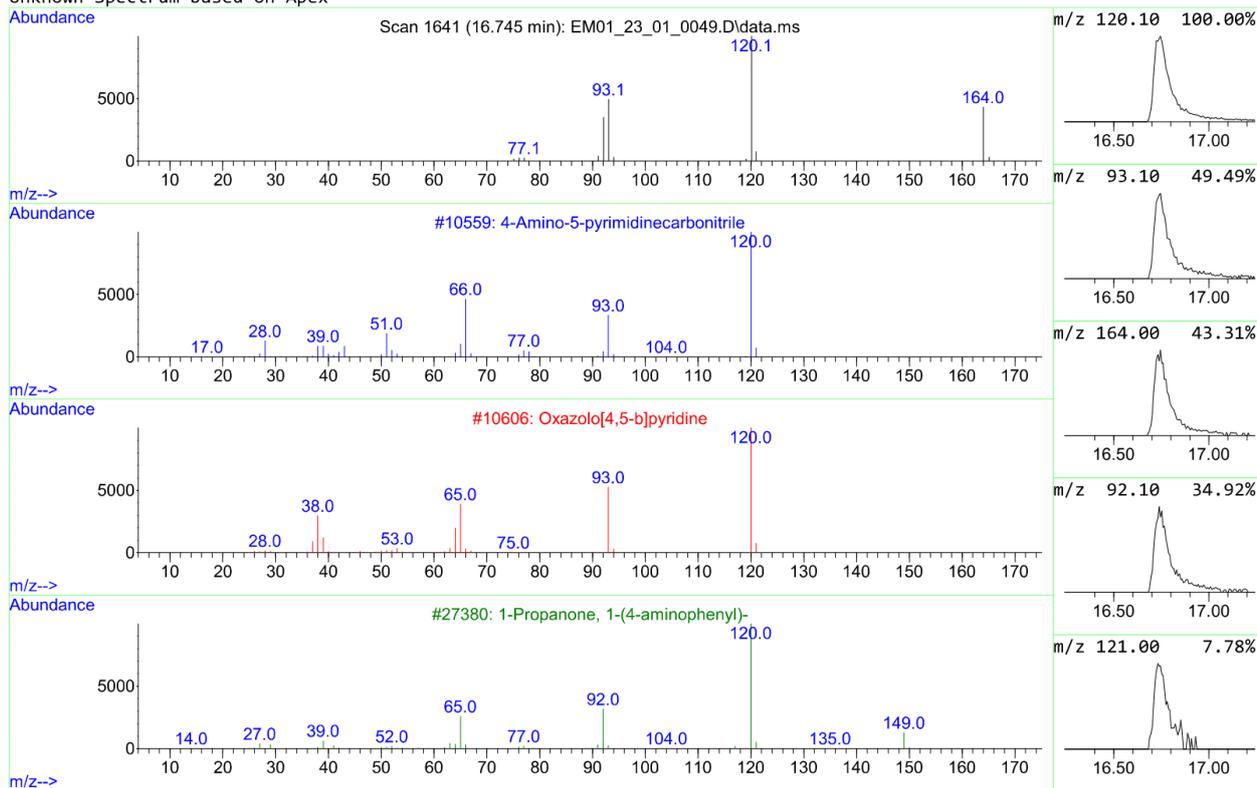
The 3 best hits from each library.

	Ref#	CAS#	Qual
D:\MassHunter\Library\NIST0.L			
1 Oxazolo[4,5-b]pyridine	10606	000273-97-2	37
2 1,3-Cyclobutanedione, 2,4-bis(1-...	39469	053942-65-7	12
3 Cyclohexene, 1-(1-propynyl)-	10732	001655-05-6	9

Anexo 6. Espectro de massas da entrada 6

## Library Search Report - ChemStation Integrator

Unknown Spectrum based on Apex



Data File: C:\Users\admin\Documents\Backup do sistema\CG-EM-01\2023\01\_JANEIRO\_2023\BSB\EM01\_23\_01\_0049.D  
 Sample : PRE 103

Peak Number: 3 at 16.744 min Area: 2430981 Area % 75.65

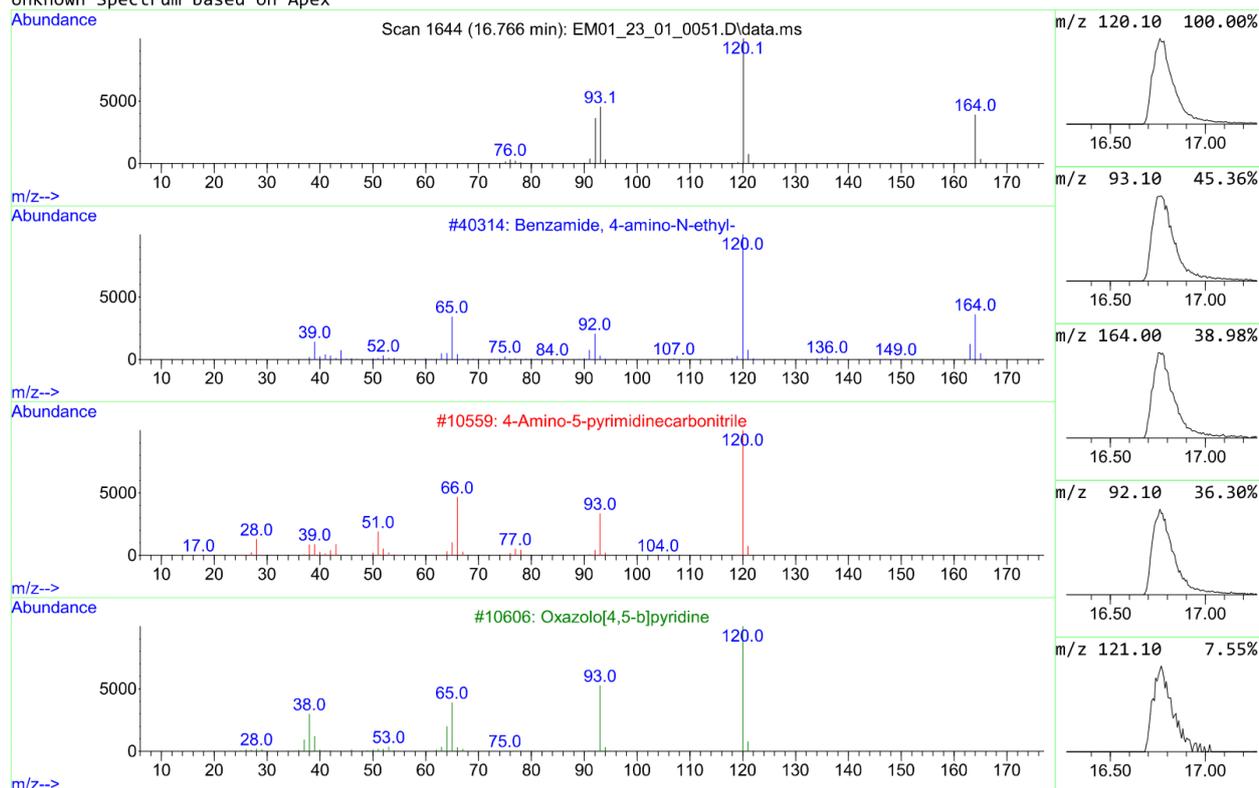
The 3 best hits from each library.

	Ref\#	CAS\#	Qual
-----			
D:\MassHunter\Library\NIST0.L			
1 4-Amino-5-pyrimidinecarbonitrile	10559	016357-69-0	40
2 Oxazolo[4,5-b]pyridine	10606	000273-97-2	40
3 1-Propanone, 1-(4-aminophenyl)-	27380	000070-69-9	25

Anexo 7. Espectro de massas da entrada 7

## Library Search Report - ChemStation Integrator

Unknown Spectrum based on Apex



Data File: C:\Users\admin\Documents\Backup do sistema\CG-EM-01\2023\01\_JANEIRO\_2023\BSB\EM01\_23\_01\_0051.D  
 Sample : PRE 105

Peak Number: 2 at 16.768 min Area: 6702398 Area % 90.09

The 3 best hits from each library.

	Ref/#	CAS/#	Qual
D:\MassHunter\Library\NIST0.L			
1 Benzamide, 4-amino-N-ethyl-	40314	089399-17-7	42
2 4-Amino-5-pyrimidinecarbonitrile	10559	016357-69-0	40
3 Oxazolo[4,5-b]pyridine	10606	000273-97-2	38

Anexo 8. Espectro de massas da entrada 9