

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA MATEMÁTICA E DA NATUREZA
INSTITUTO DE QUÍMICA

ALEXANDRE NARCELLI PESTANA DE AGUIAR

CONVERSÃO DE AMINAS A NITRILAS PROMOVIDA POR ÁCIDOS
TRIALOISOCIANÚRICOS

RIO DE JANEIRO

2020



Universidade Federal do Rio de Janeiro
Centro de Ciências da Matemática e da Natureza
Instituto de Química

Alexandre Narcelli Pestana de Aguiar

**CONVERSÃO DE AMINAS A NITRILAS PROMOVIDA POR ÁCIDOS
TRIALOISOCIANÚRICOS**

Projeto final de curso apresentado ao corpo docente do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Químico.

Orientador: Marcio Contrucci Saraiva de Mattos

Rio de Janeiro

Fevereiro de 2020

CONVERSÃO DE AMINAS A NITRILAS PROMOVIDA POR ÁCIDOS TRIALOISOCIANÚRICOS

Alexandre Narcelli Pestana de Aguiar

Projeto final de curso submetido ao corpo docente do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IQ/UFRJ), como parte dos requisitos necessários a obtenção do grau de Químico.

Aprovado por:

_____ - (Orientador)
Prof. Dr. Marcio Contrucci Saraiva de Mattos (IQ/UFRJ)

Prof. Dr. João Francisco Cajaíba da Silva (IQ/UFRJ)

Prof^a. Dr^a. Nanci Câmara de Lucas Garden (IQ/UFRJ)

Rio de Janeiro

Fevereiro de 2020

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, ao meu orientador, professor Marcio Contrucci, não só pela orientação durante a maior parte da graduação, mas pela imensa dedicação presente em todos os ensinamentos e conselhos; minha formação nunca seria a mesma sem eles.

Ao meu pai, pelo porto seguro, pela motivação e pelo apoio sempre incondicional aos estudos; sem isso, teria sido muito mais difícil.

À minha mãe, pela herança da fome por livros e pela busca por conhecimento que se originou disso, e por todas as férias em outra dimensão; foram as melhores.

Aos meus amigos, por tornarem a faculdade extremamente mais fácil e prazerosa.

À Gabriela, por todo o suporte e por todo o amor. Por ter andado junto comigo durante todo esse tempo. Por sempre estar ali.

Ao professor João Cajaíba e a todos os membros do NQTR, pelo meio social incrível e estimulante, e por me apresentarem um novo mundo acadêmico, repleto de desafios e de degraus no horizonte.

RESUMO

PROJETO DE CURSO

TÍTULO: CONVERSÃO DE AMINAS A NITRILAS PROMOVIDA POR ÁCIDOS TRIALOISOCIANÚRICOS

ALUNO: Alexandre Narcelli Pestana de Aguiar

ORIENTADOR: Marcio Contrucci Saraiva de Mattos – Instituto de Química – UFRJ

DATA DA DEFESA: 05/02/2020

PALAVRAS-CHAVE: amina, nitrila, ácido trialoisocianúrico, síntese

O número de aplicações relevantes que as nitrilas encontram nos dias atuais é crescente. Contudo, as rotas sintéticas disponíveis hoje na literatura para sintetizar nitrilas estão muitas vezes atreladas a metodologias problemáticas. Portanto, a elaboração de novos métodos para sintetizar nitrilas é um trabalho de contínuo interesse, tanto acadêmico quanto industrial. Assim, o objetivo deste trabalho consistiu em desenvolver uma nova metodologia para a síntese de nitrilas; utilizar ácidos trialoisocianúricos como reagentes capazes de, em meio básico, viabilizar reações práticas e eficientes para converter aminas em nitrilas. A metodologia foi desenvolvida e otimizada. Para isso, foram estudadas diversas condições reacionais, que possibilitaram o levantamento de dados – com o auxílio de técnicas analíticas instrumentais – necessário para que a reação pudesse ser otimizada. As condições *ótimas* de reação foram obtidas com acetonitrila como solvente, ácido tricloroisocianúrico como agente de cloração e num tempo mínimo de 72 h. Aplicando a metodologia otimizada, foram obtidas a benzonitrila, a 2-cianopiridina, a adiponitrila e a hexadecanonitrila, Os rendimentos variaram de 70 à 85 %.

Autorizamos a divulgação no Repositório Institucional da UFRJ-Pantheon.

Aluno: _____

Assinatura

Orientador: _____

Assinatura

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CG-EM – cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas

δ – deslocamento químico

d - dubleto

eq - equivalente

Ph – fenila

HMPA – hexametileno fosforamida

M – íon molecular

m – multiplete

DMF – *N,N*-dimetilformamida

P.M. – peso molecular

ppm – parte por milhão

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

s – simpleto

S_N2 – substituição nucleofílica de segunda ordem

t - tripleto

TMS - tetrametilsilano

*t*_R – tempo de retenção

X – halogênio

h – hora

min - minuto

TCCA – ácido tricloroisocianúrico

TBCA – ácido tribromoisocianúrico

TXCA – ácido triaisocianúrico

NEt₃ – trietilamina

T.A – temperatura ambiente

O.N. – pernoite

Cat. – catalisador

SUMÁRIO

RESUMO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ÍNDICE DE ESQUEMAS

ÍNDICE DE TABELAS

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE ESPECTROS

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Nitrilas e suas aplicações	1
1.2 Síntese de nitrilas	3
1.2.1 Amoxidação	4
1.2.2 Cianação	5
1.2.2.1 Hidrocianação	5
1.2.2.2 Síntese de nitrilas de Kolbe	6
1.2.3 Reação de Rosenmund-von Braun de haletos de arila	7
1.2.4 Reação de Sandmeyer de sais de diazônio	7
1.2.5 Nitrilação catalisada por metais de transição.....	8
1.3 Relevância de desenvolver novas metodologias de síntese de nitrilas	8
1.4 Ácidos trialoisocianúricos como agentes de halogenação	9
2. OBJETIVO	11
3. MATERIAIS E MÉTODOS	12
3.1 Reagentes e solventes	12
3.2 Técnicas e Instrumentos utilizados	12
3.2.1 Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas.....	12
3.2.2 Espectroscopia de infravermelho	13
3.2.3 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear	13
3.3 Procedimento geral para a preparação das nitrilas.....	13
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	16
4.1 Testes iniciais e otimização da reação.....	16
4.1.1 Isolando a etapa de halogenação	20
4.1.2 Retirando a água do meio reacional	20
4.1.3 Influência do agente de halogenação.....	21
4.1.4 Influência da base	22

4.1.5 Influência do tempo de reação	24
4.1.6 Determinação das condições <i>optimas</i> de reação	26
4.2 Aplicação da metodologia para diferentes substratos	27
5. CONCLUSÃO	30
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
7. ESPECTROS.....	34

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Exemplos de processos de amoxidação	5
Esquema 2 – Processo de hidrocianação do butadieno para a produção de adiponitrila	6
Esquema 3 - Síntese de nitrila de Kolbe otimizada para a formação prioritária de nitrilas ...	6
Esquema 4 – Reação de Rosemund-von Braun	7
Esquema 5 – Reação de Sandmeyer para a formação de nitrilas	7
Esquema 6 – Nitrilação catalisada por metais de transição	8
Esquema 7 – Metodologia proposta para a síntese de nitrilas	11
Esquema 8 – Racionalização da reação	18
Esquema 9 – Aplicação da primeira proposta de otimização e o rendimento obtido de benzonitrila	20
Esquema 10 – Processos de modificação da Amberlyst-15 e captura de aldeídos	29

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Reagentes e solventes utilizados	12
Tabela 2 – Rendimentos obtidos com cada solvente	17
Tabela 3 – Resultado das reações utilizando TBCA	21
Tabela 4 – Reação de teste da influência da base em diferentes condições	22
Tabela 5 – Rendimentos de acordo com a quantidade de base	23
Tabela 6 – Rendimentos das reações em tempos diferentes	25
Tabela 7 – Resultados relevantes do desenvolvimento da metodologia	27
Tabela 8 – Resultados de acordo com o substrato empregado	28

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Nitrilas de ocorrência natural	1
Figura 2 – Funções que podem ser obtidas a partir de nitrilas	2
Figura 3 – Fármacos com nitrilas no esqueleto	3
Figura 4 – Estrutura dos ácidos triaisocianúricos	10
Figura 5 – Curva analítica para o cálculo de rendimento cromatográfico	16
Figura 6 – Cromatograma da reação utilizando TCCA como reagente, MeCN como solvente e NaOH _(aq) como base	18
Figura 7 – Cromatograma da reação (a) sem adição de base e (b) com adição de base	24
Figura 8 – Cromatogramas da reação em (a) 24 h; (b) 48 h; (c) 72 h e (d) 144 h	26

ÍNDICE DE ESPECTROS

Espectro 1 – Espectro de infravermelho da benzonitrila	34
Espectro 2 – Espectro de massas da benzonitrila	35
Espectro 3 – Espectro de RMN ^1H da benzonitrila	36
Espectro 4 – Espectro de RMN ^{13}C da benzonitrila	37
Espectro 5 – Espectro de infravermelho da 2-cianopiridina	38
Espectro 6 – Espectro de massas da 2-cianopiridina	39
Espectro 7 – Espectro de RMN ^1H da 2-cianopiridina	40
Espectro 8 – Espectro de RMN ^{13}C da 2-cianopiridina	41
Espectro 9 – Espectro de infravermelho da adiponitrila	42
Espectro 10 – Espectro de massas da adiponitrila	43
Espectro 11 – Espectro de RMN ^1H da adiponitrila	44
Espectro 12 – Espectro de RMN ^{13}C da adiponitrila	45
Espectro 13 – Espectro de infravermelho da hexadecanonitrila	46
Espectro 14 – Espectro de massas da hexadecanonitrila	47
Espectro 15 – Espectro de RMN ^1H da hexadecanonitrila	48
Espectro 16 – Espectro de RMN ^{13}C da hexadecanonitrila	49

1. INTRODUÇÃO

1.1. Nitrilas e suas aplicações

O propósito da síntese orgânica, como área de pesquisa e atuação, é converter substratos em produtos de interesse. Se determinada molécula conta com grupos funcionais que podem ser convertidos, essa é uma molécula que poderá ser utilizada como material de partida para a síntese de novos compostos – com propriedades diferentes e potencialmente úteis. Esses novos compostos, por sua vez, poderão encontrar aplicações diretas relevantes ou servir como base para outras conversões. Dito isso, dentre as incontáveis moléculas conhecidas atualmente que se enquadram como intermediários orgânicos e/ou possuem aplicações diretas já documentadas, destacam-se as nitrilas.

Nitrilas são moléculas que contêm o grupo funcional –CN, no qual o nitrogênio se liga ao carbono por meio de uma ligação tripla. Nitrilas não ocorrem em altas concentrações na natureza, mas já foram detectadas em vários tipos de plantas¹, como é o caso da indol-3-acetonitrila (IAN) e da cianoalanina (**Figura 1**)², dois exemplos importantes de nitrilas de ocorrência natural. A indol-3-acetonitrila é precursora do ácido indolacético (AIA), um hormônio vegetal essencial para regular o crescimento e o desenvolvimento das plantas. A cianoalanina, por sua vez, é uma substância com potencial de representar uma nova forma de incorporar cianeto livre².

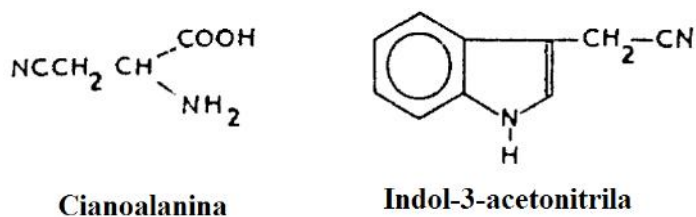


Figura 1: Nitrilas de ocorrência natural.

O interesse em nitrilas se estende do meio acadêmico ao industrial, visto que são compostos que podem servir como matéria prima para uma grande gama de produtos de valor econômico agregado (e.g. polímeros, fármacos, pesticidas), bem como para a conversão em diversas moléculas orgânicas funcionalizadas (**Figura 2**)

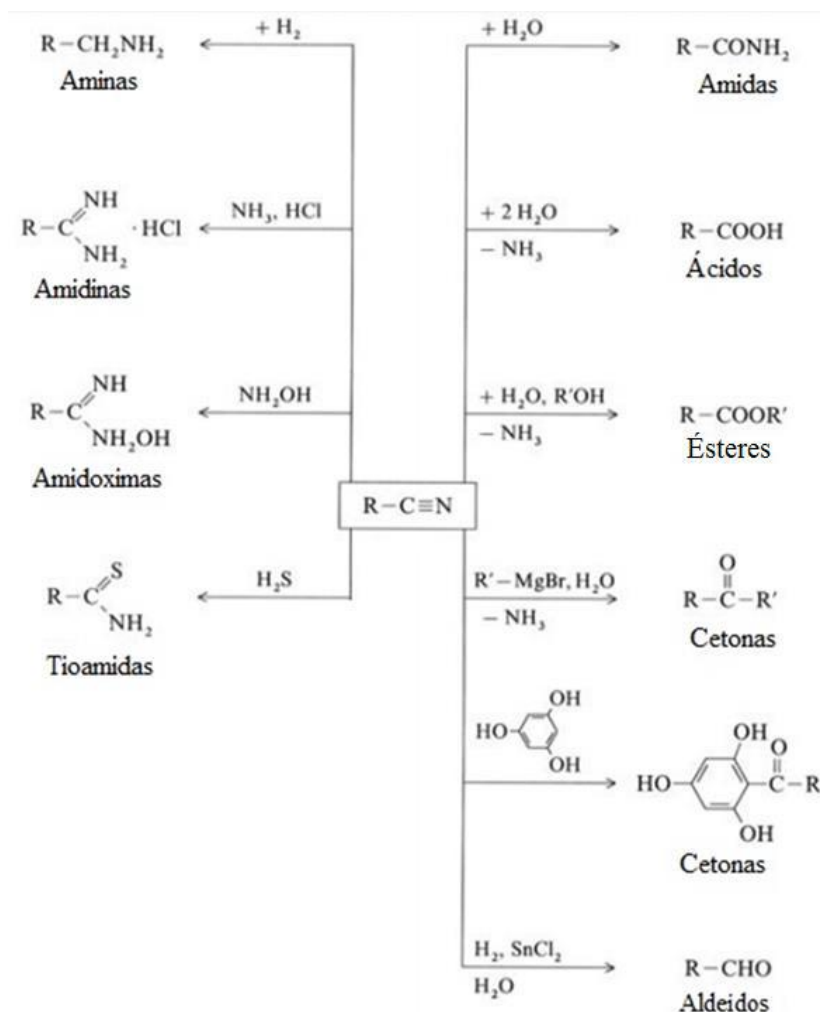


Figura 2: Funções que podem ser obtidas a partir de nitrilas.

Alguns exemplos de nitrilas de importância industrial são a acetonitrila, a adiponitrila e a acrilonitrila. A acetonitrila é um solvente com ampla utilização em reações orgânicas e química analítica; já a adiponitrila e a acrilonitrila podem ser materiais de partida para a preparação de polímeros. Já na década de 90, há 30 anos atrás, de acordo com Weissermel e Arpe (*Industrial Organic Chemistry*, 1997, p. 245 e 302), a capacidade de produção mundial da adiponitrila e da acrilonitrila eram de $1,0 \times 10^6$ e $4,3 \times 10^6$ toneladas por ano, respectivamente.

Contudo, em termos de relevância industrial, a linha dos fármacos, em específico, merece destaque, tendo em vista o número crescente de drogas contendo nitrilas que hoje são estudadas e comercializadas⁴. A função biológica do grupo $-CN$ varia extensivamente, de modo que medicamentos com nitrilas em seu esqueleto (**Figura 3**)⁵ vêm sendo aplicados numa quantidade extremamente diversificada de tratamentos – inclusive no combate ao câncer (Anastrozol) e à diabetes

(Saxagliptina).

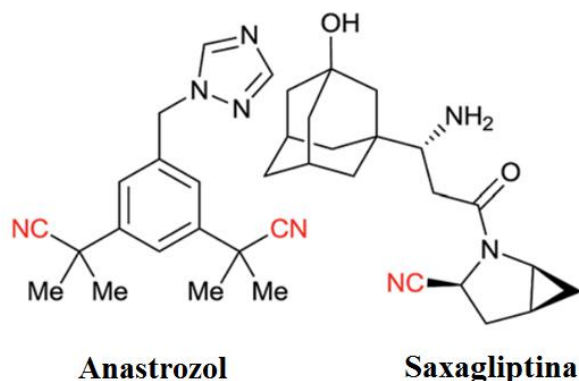


Figura 3: Fármacos com nitrilas no esqueleto.

1.2. Síntese de nitrilas

Os métodos para a síntese de nitrilas variam para nitrilas alifáticas e aromáticas.

Dos métodos dispostos na literatura para sintetizar nitrilas alifáticas, se destacam:

1. A amoxidação (reação de precursores não nitrogenados – alcanos, alquenos, álcoois, aldeídos ou ácidos – com amônia);
2. A cianação (reação de íons cianeto – cianeto de hidrogênio ou de sódio, por exemplo – com compostos que contêm ligação dupla, carbonila, hidrogênio ou halogênios, tendo no último caso o nome de *síntese de nitrila de Kolbe*).

Dos métodos dispostos na literatura para sintetizar nitrilas aromáticas, se destacam:

1. A reação de Rosenmund-von Braun de haletos de arila;
2. Reação de Sandmeyer de sais de diazônio;
3. As reações de nitrilação catalisadas por metais de transição.

Vale ressaltar que a amoxidação também é aplicada para a síntese de nitrilas aromáticas, sendo, inclusive, uma das principais rotas adotadas pela indústria⁶.

1.2.1. Amoxidação

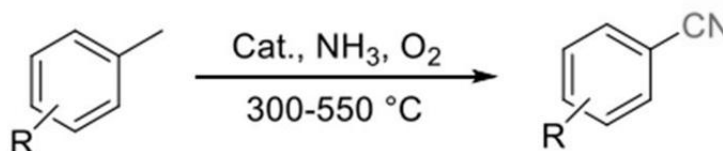
A amoxidação (**Esquema 1**) é um processo de formação de nitrilas a partir do uso de amônia e oxigênio, no qual um grupo metila é convertido em nitrila por oxidação catalítica (baseada em catalisadores metálicos, como os de vanádio ou molibidênio)^{1,3}. A amoxidação ocorre em fase gasosa, com a inserção seletiva do nitrogênio da amônia em um grupo metila ativado, que pode ser ligado a compostos olefínicos ou aromáticos.

Geralmente, utiliza-se como substrato um derivado de tolueno ou um alqueno, que é oxidado na presença de oxigênio e amônia. Pode-se utilizar como substrato, por exemplo, o propeno, que formará a acrilonitrila como produto. Esse processo é conhecido como processo de Sohio (**Esquema 1**). Álcoois e aldeídos, no entanto, também podem ser utilizados como substratos.

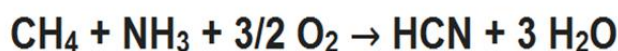
A amoxidação é um processo amplamente empregado e detém grande relevância industrial³. É um dos principais métodos aplicados na indústria para produção em larga escala de nitrilas aromáticas, utilizando derivados de tolueno como substratos e ocorrendo sob catálise heterogênea em leito fixo. Já o processo de Sohio é uma das vias principais para a síntese da acrilonitrila, uma precursora de plásticos e fibras de comercialização mundial em larga escala⁷. Cianeto de hidrogênio também é um composto que pode ser obtido por amoxidação, como mostra o **Esquema 1**.



Processo de Sohio



Amoxidação de derivados de tolueno



Processo de Andrussov

Esquema 1: Exemplos de processos de amoxidação.

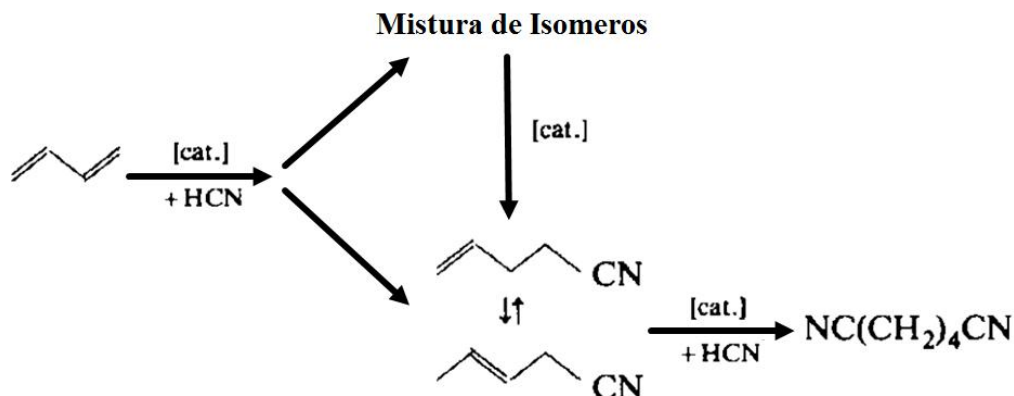
1.2.2. Cianação

A cianação é o processo pelo qual íons CN^- são adicionados diretamente ou substituídos por outro grupo numa estrutura molecular. Se o agente de cianação for cianeto de hidrogênio e o substrato for um alqueno, também será adicionado um próton na estrutura, e o processo é chamado de hidrocianação. Se o substrato for um haleto de alquila e o grupo -CN substituir o halogênio, o processo é chamado de síntese de nitrilas de Kolbe.

1.2.2.1. Hidrocianação

A hidrocianação é outro processo que ganhou grande destaque no setor industrial, principalmente por ser um dos caminhos mais utilizados para a manufatura da adiponitrila, que pode ser um intermediário na produção do nylon 66⁸. A adiponitrila é preparada pela hidrocianação do butadieno, metodologia primeiramente relatada pela DuPont⁸. O processo (**Esquema 2**)^{9,10} se dá pela adição de HCN ao butadieno, formando uma mistura de isômeros (penteno nitrilas e metilbuteno nitrilas), que então são isomerizados a somente 3-penteno nitrila e 4-penteno nitrila. Em seguida, adiponitrila é formada a partir de uma nova hidrocianação. A reação pode ser catalisada por complexos de níquel(0) com ligantes

fosfina (tal como $[(C_6H_5)_3PO]_4Ni^0$) e por um ácido de lewis (cloreto de alumínio, por exemplo).

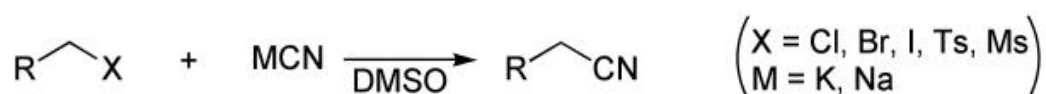


Esquema 2: Processo de hidrocianação do butadieno para a produção de adiponitrila.

1.2.2.2. Síntese de nitrilas de Kolbe

Outro importante método clássico para sintetizar nitrilas, como já mencionado, é a síntese de nitrilas de Kolbe; uma reação simples e prática – não por acaso, uma das mais utilizadas até hoje para a obtenção de nitrilas alifáticas em laboratório – reportada por Hermann Kolbe no século XIX.

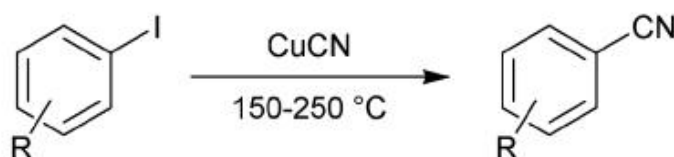
A síntese de nitrilas de Kolbe^{1,11,12} se dá pela substituição nucleofílica (S_N2) entre um cianeto metálico (CuCN, KCN, NaCN) e um haleto de alquila (**Esquema 3**). Forma-se como produto, geralmente, uma mistura de nitrila e isonitrila, visto que o íon cianeto atua como um nucleófilo ambidente, isto é, reage através do carbono ou do nitrogênio. A proporção de formação de nitrila e isonitrila depende do tipo do solvente e do haleto utilizado. Para priorizar a formação de nitrilas, a reação funciona melhor com o uso de cianetos de metais alcalinos (KCN ou NaCN) e solventes polares, como o DMSO. A reação se limita ao uso de haletos de alquila primários e secundários como substratos e traz como produto nitrilas alquílicas.



Esquema 3: Síntese de nitrila de Kolbe otimizada para a formação prioritária de nitrilas.

1.2.3. Reação de Rosenmund-von Braun de haletos de arila

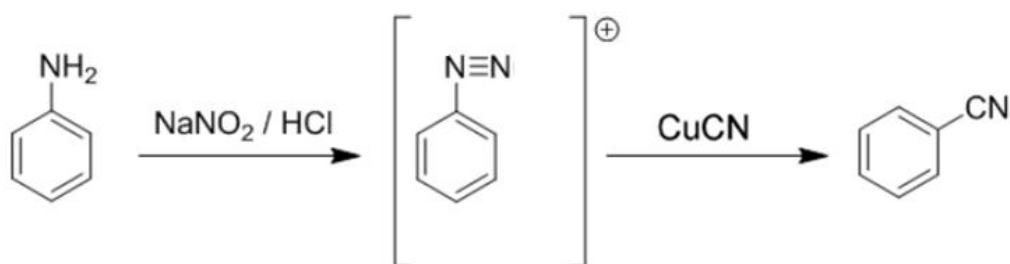
A reação de Rosenmund–von Braun^{1,13,14} se dá entre haletos de arila e cianeto de cobre(I), produzindo uma nitrila aromática (**Esquema 4**). O substrato reage com excesso de cianeto de cobre(I) sob refluxo em solventes polares (geralmente DMF ou piridina). As temperaturas atingidas na reação frequentemente variam na faixa de 150 – 250 °C.



Esquema 4: Reação de Rosemund-von Braun.

1.2.4 Reação de Sandmeyer de sais de diazônio

A reação de Sandmeyer^{12,15} para a produção de nitrilas consiste na formação de sais de diazônio (que são gerados e mantidos *in situ* devido à alta reatividade) a partir de aminas e subsequente reação com cianeto de cobre(I). Os sais de diazônio são sintetizados a partir de um processo chamado diazotação, no qual aminas aromáticas primárias (como a anilina) reagem com agentes nitrosantes (fontes de íons $[\text{N}\equiv\text{O}]^+$), tal como o nitrito de sódio em ácido clorídrico. A partir da diazotação, são formados os sais de diazônio, que sofrem substituição aromática nucleofílica de radical na presença de sais de cobre. O **Esquema 5** ilustra a formação da benzonitrila via reação de Sandmeyer.



Esquema 5: Reação de Sandmeyer para a formação de nitrilas.

1.2.5 Nitrilação catalisada por metais de transição

Nos últimos anos, inúmeros métodos catalíticos para a produção de nitrilas foram documentados e ganharam destaque na literatura ^{6,16-19}. Como exemplo, pode-se citar a síntese de benzonitrilas substituídas a partir da cianação de haletos de arila catalisada por metais de transição (**Esquema 6**)¹⁶. Os agentes de cianação podem ser cianeto de sódio ou potássio e os catalisadores utilizados são, geralmente, complexos de paládio ou níquel. A primeira reação de nitrilação catalisada por paládio foi reportada em 1973²⁰, precedendo as metodologias catalíticas promissoras que vêm sendo estudadas e reportadas recentemente.



Esquema 6: Nitrilação catalisada por metais de transição.

1.3. Relevância de desenvolver novas metodologias de síntese de nitrilas

Além do crescente escopo de aplicações que as nitrilas encontram nos dias atuais, muitas de suas rotas sintéticas, especialmente no caso de nitrilas aromáticas, estão atreladas a metodologias problemáticas. As reações de Rosenmund-von Braun e de Sandmeyer, por exemplo, utilizam cianeto de cobre(I) em quantidades estequiométricas, o que resulta em quantidades significativas de resíduos de metal tóxico. A reação de Rosenmund-von Braun, além disso, ocorre em altas temperaturas (150–250°C). Nas reações de nitrilação catalisadas por metais de transição, a grande desvantagem é a alta afinidade que existe entre o cianeto e os catalisadores à base de Pd, Ni e Cu, o que muitas vezes resulta na rápida desativação do sistema catalítico³. Já a amoxidação, além de também ocorrer sob altas temperaturas (300-550 °C) e utilizar um grande excesso de amônia, é um método que não tolera o uso de substratos com grupos funcionais, de modo que as nitrilas obtidas não serão funcionalizadas^{8,16}, o que basicamente limita a amoxidação à manufatura de benzonitrila.

Os métodos com os quais contamos para a produção de nitrilas alifáticas

também não estão isentos de contratempos; a amoxidação se restringe a determinados substratos, como já mencionado, devido às condições severas de reação, e a hidrocianação empregada em escala industrial, além de requerir o uso de catalisadores de alta especificidade, se dá por um processo complicado e de múltiplas etapas, envolvendo a formação de isômeros indesejados.

Vê-se, portanto, que o desenvolvimento de novos métodos para a síntese de nitrilas ainda é de expressivo interesse, tanto acadêmico quanto industrial.

1.4. Ácidos trialoisocianúricos como agentes de halogenação

Uma estratégia para a elaboração de novas metodologias para a síntese de certos tipos de compostos orgânicos é propor, inicialmente, reações de halogenação, nas quais o substrato – um hidrocarboneto, por exemplo – é halogenado, o que o torna muito mais reativo, visto que os halogênios geralmente são bons grupos de saída e são eficientes em impulsionar reações de substituições nucleofílicas ou de eliminação. Também não é incomum que, para a obtenção dos produtos desejados, como disposto anteriormente, sejam empregadas reações pouco práticas e de múltiplas etapas, ou reações que envolvam o uso de catalisadores ou de reagentes tóxicos e pouco econômicos.

Como já relatado na literatura²¹, ácidos trialoisocianúricos (TXCA, **Figura 4**) podem ser empregados como doadores de halogênio eletrofílico, servindo como uma alternativa segura e prática ao uso de Cl₂ ou Br₂, que são substâncias tóxicas e de difícil manipulação. Tanto o ácido tricloroisocianúrico (TCCA) como seu análogo de bromo (TBCA) são reagentes estáveis, de fácil manuseio e com ótima eficiência atômica; ambos podem gerar, *in situ*, até três equivalentes do respectivo halogênio, proporcionando uma eficaz economia de reagente. Isso se dá pois cada molécula de TXCA possui três halogênios em sua estrutura, podendo, assim, ser utilizada na proporção 3:1. Em resumo, cada equivalente de TXCA é capaz de reagir com três equivalentes de mol substrato.

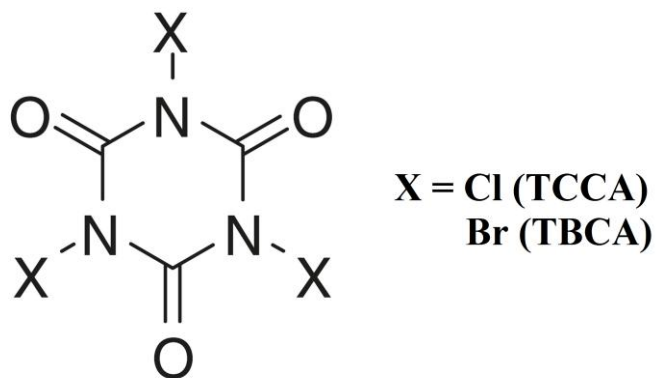


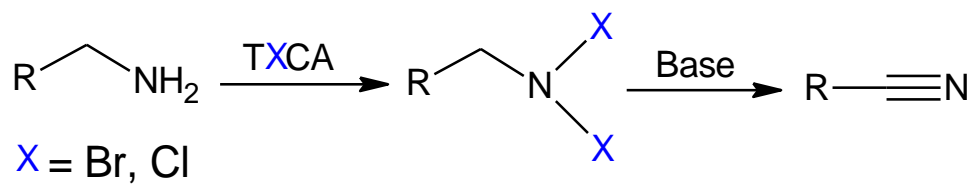
Figura 4: Estrutura dos ácidos trihaloisocianúricos (TXCA).

Também é conhecido de literatura que o TCCA reage com aminas para formar *N*-cloroaminas²². De Luca relata que é possível diclorar o nitrogênio de uma amina para formar uma *N,N*-dicloroamina utilizando TCCA.

Dito isso, e visto que a proposta de novas rotas sintéticas deveria, idealmente, contornar os problemas citados previamente, um horizonte para o desenvolvimento de uma nova metodologia para sintetizar nitrilas é utilizar ácidos trihaloisocianúricos como reagentes capazes de oxidar aminas a nitrilas – ao operarem como agentes de halogenação –, viabilizando reações limpas e em condições brandas²³.

2. OBJETIVO

Desenvolvimento de uma metodologia prática e eficiente para a síntese de nitrilas, utilizando, para isso, ácidos trialoisocianúricos (**Esquema 7**).



Esquema 7: Metodologia proposta para a síntese de nitrilas.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Reagentes e solventes

Todos os reagentes foram usados como recebidos e se encontram listados na **Tabela 1**.

Tabela 1: Reagentes e solventes utilizados.

Solventes e reagentes	Pureza	Procedência
água	-	destilada
acetato de etila	P.A	Vetec
acetonitrila	P.A	TEDIA
diclorometano	P.A	Vetec
DMF	P.A	Vetec
hidróxido de sódio	P.A	Vetec
trietilamina	99%	Fluka
ácido tricloroisocianúrico	97 %	Comercial
benzilamina	99%	Aldrich
2-picolilamina	99%	Aldrich
1,6-diamino-hexano	98 %	Aldrich
hexadecilamina	98%	Aldrich

3.2. Técnicas e instrumentos utilizados

3.2.1 Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas

As análises por CG-EM foram realizadas no cromatógrafo gasoso GC-2010 Shimadzu com coluna capilar DB 5 MS de 30 m, 0,25 mm de diâmetro interno e 0,25 µm de espessura de fase acoplado ao espectrômetro de massas QP2010S Shimadzu. O gás de arraste utilizado foi hélio com fluxo de 1 mL/min e pressão de 41,8 kPa. A técnica de ionização foi de impacto por elétrons (70 eV) e os fragmentos foram definidos por sua razão carga massa (m/z) e suas abundâncias relativas em porcentagem. As condições para a

cromatografia utilizada foram: temperatura inicial de 80 °C com isoterma de 12 min; temperatura final de 280 °C com isoterma de 1 min; taxa de aquecimento de 16,5 °C por minuto; temperatura do injetor de 250 °C e temperatura do detector de 280 °C. Pressão de 57 kPa. Vazão total de 12,8 mL/min. Velocidade linear de 36,5 cm/s.

3.2.2 Espectroscopia de infravermelho

Os espectros de infravermelho dos produtos foram obtidos utilizando o equipamento Nicolet6700 FTIR iS50. As amostras foram analisadas utilizando pastilhas de KBr.

3.2.3 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN ^1H e RMN ^{13}C) foram obtidos em um equipamento Bruker AV-400, sendo empregadas frequências de 400 e 100 MHz para a análise de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . Utilizou-se clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solvente. Os valores de deslocamentos químicos (δ) foram descritos em unidades adimensionais que representam parte por milhão (ppm) da frequência aplicada. As áreas relativas foram obtidas por integração eletrônica e a multiplicidade dos sinais representada por: s (simpleto), d (duplete), t (triplete), q (quarteto), dd (duplo duplete), dt (duplo triplete) e m (multiplete).

3.3. Procedimento geral para a preparação das nitrilas

Adicionou-se a um balão de 50 mL o substrato (6 mmol), acetonitrila (20 mL) e TCCA (4 mmol para monoaminas e 8 mmol para diaminas). O sistema foi posto sob agitação, à temperatura ambiente, por 72 h. Após esse tempo, para aminas alifáticas, adicionou-se 2/3 de equivalente de mol de trietilamina e a reação ocorreu por mais 1 h. Em seguida, a solução foi filtrada e o sólido retido foi descartado. Para o caso da 2-Picolilamina, a solução foi apenas filtrada e o sólido retido foi descartado. Para o caso da benzilamina, a solução foi filtrada, o sólido retido foi descartado e, em seguida, adicionou-se 4 g de uma resina de Amberlyst-15 modificada com isoniazida à solução e agitou-se o sistema manualmente por 10 minutos. Após a agitação, retirou-se a resina – e o aldeído junto – por filtração. Em

seguida, para retirar a *N*-benzil-benzamida, a solução foi submetida a 10 minutos de agitação por ultrassom, o que levou à precipitação da amida, que foi retirada também por filtração.

Por fim, em todos os casos, o solvente foi evaporado e o produto foi armazenados para a caracterização via CG-EM, RMN de ^1H e ^{13}C e espectroscopia de infravermelho.

Benzonitrila

Rendimento: 81 %

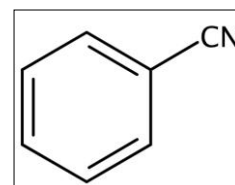
Aspecto: Líquido incolor

CG-EM: t_R 5,34 min; m/z : 103 (M^+ , 100 %), 76, 50.

IV (KBr): ν 3065, 2229, 1599, 1582, 1491, 1448, 758, 688, 548 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,42 – 7,45 (t, 2H), 7,56 – 7,62

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 112,39, 118,88, 129,16, 134,15, 135,84.



2-cianopiridina

Rendimento: 85 %

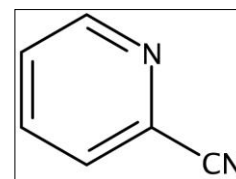
Aspecto: Líquido marrom-avermelhado

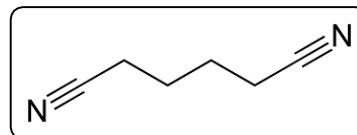
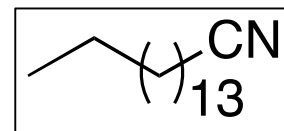
CG-EM: t_R 6,43 min; m/z : 104 (M^+ , 100 %), 78, 77, 50.

IV (KBr): ν 3059, 2237, 1757, 1712, 1581, 1462, 1433, 992, 781, 738. 552 cm^{-1} .

RMN ^1H da (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,58 – 7,62 (m, 1H), 7,76 – 7,78 (d, 1H), 7,90 – 7,94 (m, 1H), 8,78-8,79 (d, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 117,00, 126,83, 128,40, 133,85, 136,94, 150,98.



Adiponitrila**Rendimento:** 70 %**Aspecto:** Líquido incolor**CG-EM:** t_R 7,87 min; m/z : 109 (M + 1), 68, 55, 54, 50, 41 (100 %).**IV (KBr):** ν 2985, 2947, 2876, 2247, 1627, 1461, 1425, 1397, 1106, 1071, 1037, 829 cm^{-1} .**RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz):** δ 2,43 (s, 4H), 1,82 (s, 4H).**RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz):** 16,74, 24,31, 118,81, 136,94, 150,98.**Hexadecanonitrila****Rendimento:** 80 %**Aspecto:** Líquido incolor e sólido branco**CG-EM:** t_R 14,00 min; m/z : 238 (M + 1), 208, 194, 180, 166, 152, 138, 124, 110, 97 (100 %), 96, 82, 70, 57, 55.**IV (KBr):** ν 2925, 2854, 2247, 1663, 1466, 1378, 722 cm^{-1} .**RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz):** δ 0,81-0,84 (t, 2H), 1,21 – 1,34 (m, 19H), 1,58 – 1,64 (m, 1H), 2,28 – 2,31 (t, 1 H), 3,06 – 3,11 (m, 7H), 3,22 – 3,33 (m, 1H).**RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz):** δ 14,09, 17,08, 22,65, 25,33, 28,63, 29,31, 29,46, 29,55, 29,60, 29,62, 29,64, 31,88, 119,92.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Testes iniciais e otimização da reação

Iniciou-se o estudo da metodologia de conversão de aminas a nitrilas utilizando 2/3 mol eq. de TCCA, 2 mol eq. de hidróxido de sódio aquoso e benzilamina como substrato modelo. Os rendimentos cromatográficos de benzonitrila foram determinados com o auxílio de uma curva analítica (**Figura 5**). A curva foi traçada a partir de soluções contendo um padrão de benzonitrila e um padrão interno (cianeto de benzila); manteve-se a quantidade de padrão interno e o volume constantes em todas as soluções, variando-se apenas a concentração do padrão da nitrila. A curva foi construída com base na correspondência entre a massa de benzonitrila adicionada e sua área – gerada no cromatograma – em relação a uma massa conhecida de padrão interno. Com o auxílio da curva, através da relação entre as áreas dos picos, é possível determinar a relação entre as massas de padrão interno e de benzonitrila em solução, o que possibilita uma boa estimativa da conversão.

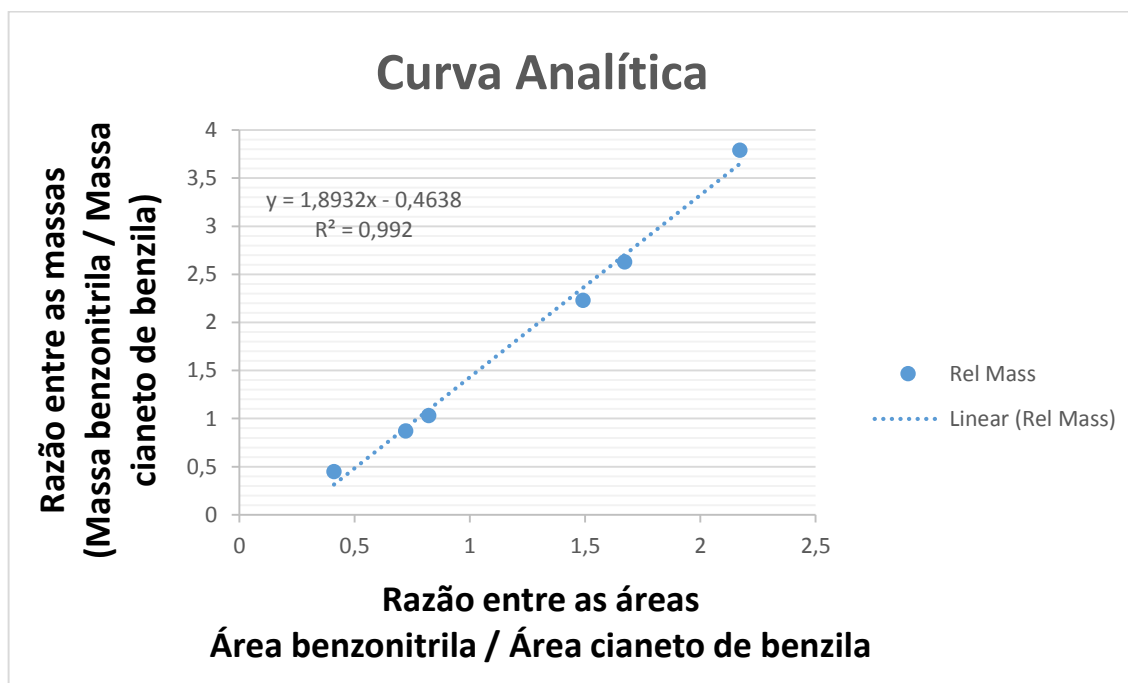
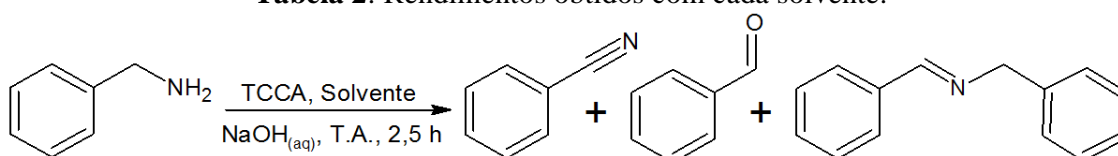


Figura 5: Curva analítica para o cálculo de rendimento cromatográfico.

A reação ocorreu por 2,5 h (tempo para consumo total do substrato) e foram testados solventes variados, sendo obtida uma mistura de produtos que consistia de

benzonitrila (produto de interesse), benzaldeído e uma base de Schiff (*N*-benzilideno benzilamina). A **Tabela 2** fornece uma estimativa dos rendimentos cromatográficos de benzonitrila para cada solvente empregado. O maior rendimento alcançado foi com o emprego de acetonitrila (30%). O rendimento baixo pode ser justificado pela presença de subprodutos (benzaldeído e base de Schiff), que consomem substrato para outro fim que não é a formação da nitrila.

Tabela 2: Rendimentos obtidos com cada solvente.



Solvente	Benzonitrila (%) ^a
MeCN	30
DMF	19
EtOAc	14
CH ₂ Cl ₂	6
H ₂ O	1

^aRendimento determinado por CG-EM (padrão interno: cianeto de benzila)

A partir dos resultados dispostos na **Tabela 2**, supôs-se que a maior polaridade do solvente impulsiona a formação da nitrila. O baixo rendimento obtido no caso da reação em água pode ser explicado pela baixa solubilidade das espécies orgânicas na mesma.

Os dados levantados por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (*e.g.* **Figura 6**) revelaram que, dependendo do tempo e das condições empregadas, a reação pode gerar benzonitrila, benzaldeído, uma base de Schiff e uma cloroimina.

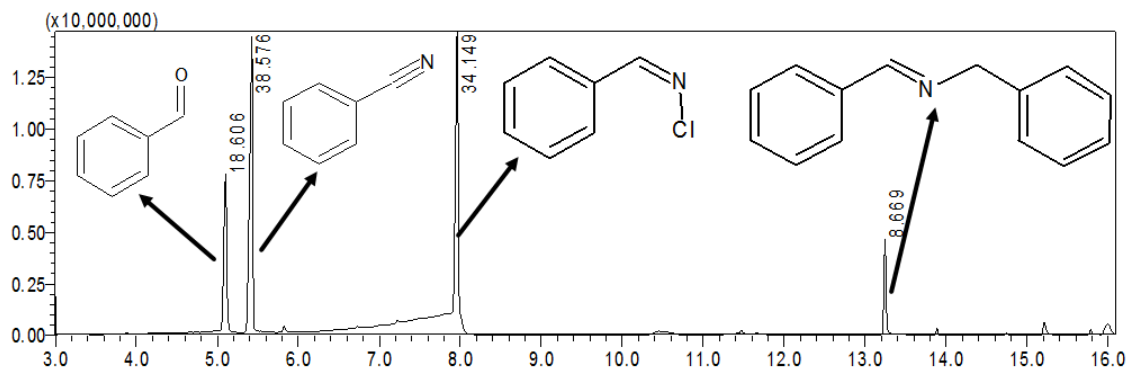
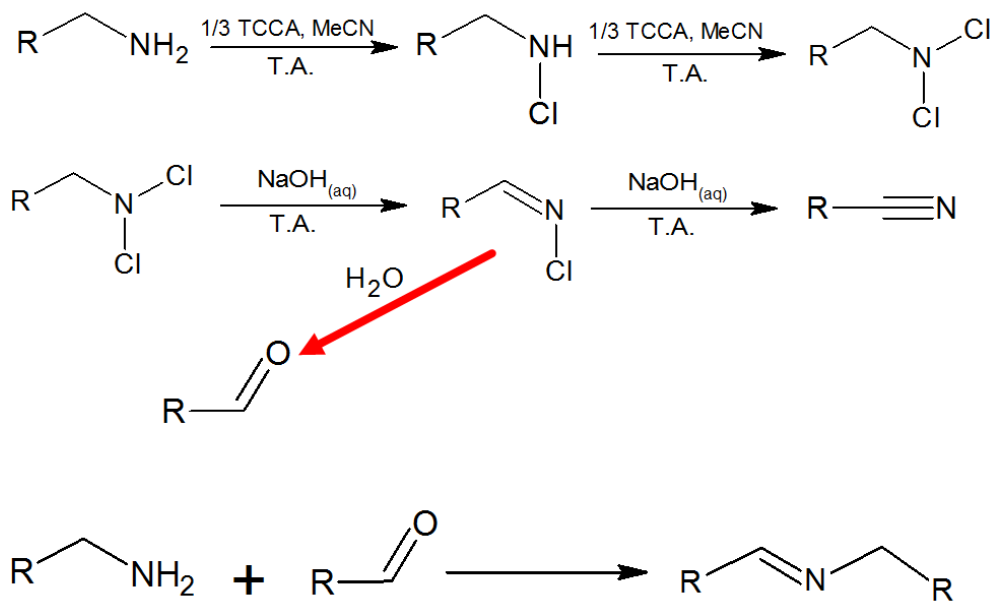


Figura 6: Cromatograma da reação utilizando TCCA como reagente, MeCN como solvente e $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ como base.

A análise desses resultados possibilitou a elaboração de uma proposta de racionalização (**Esquema 8**) para a reação, na qual se estima que a benzilamina pode ser clorada duas vezes, formando uma dicloroamina. Essa dicloroamina, quando em meio básico, elimina HCl duas vezes consecutivas, formando a nitrila de interesse.

Para justificar o aldeído, supõe-se que um dos intermediários – a imina clorada – sofra hidrólise no meio, formando, assim, seu aldeído correspondente. E havendo um aldeído no meio reacional, sabe-se que o mesmo pode condensar com a benzilamina, o substrato da reação, para formar uma base de Schiff.



Esquema 8: Racionalização da reação.

A partir dessa racionalização, foi possível estabelecer algumas considerações principais:

1. A etapa de halogenação da benzilamina ocorre de forma independente, o que significa que é uma etapa passível de formar um produto estável e não é subordinada ao progresso posterior da reação;
2. O benzaldeído se forma a partir da hidrólise de um intermediário da reação – a imina clorada;
3. Existem reações competitivas no meio reacional, visto que o aldeído é um dos produtos da reação e reage com a benzilamina para formar um segundo subproduto, a base de Schiff.

O rendimento máximo da benzonitrila proporcionado pela metodologia, até aqui, fora de 30% (**Tabela 2**). Esse valor de rendimento servirá como base para discutir, posteriormente, quais propostas de otimização foram eficazes ou ineficazes.

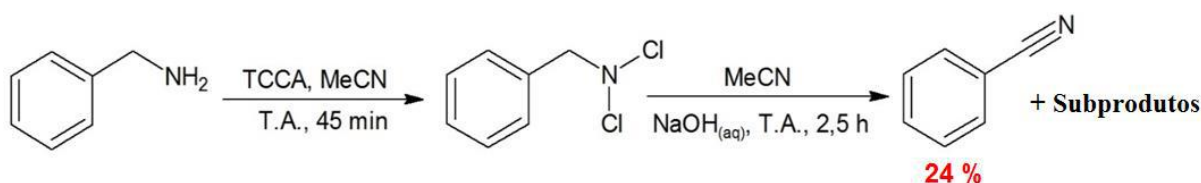
Analisando as considerações feitas, reforça-se que o baixo rendimento encontra duas principais justificativas; primeiro, um dos intermediários sofre hidrólise e gera um produto que não é a nitrila desejada. Segundo, o benzaldeído gerado começa a consumir substrato numa reação competitiva.

Trabalhando em cima das considerações, foi possível elaborar as seguintes propostas para otimizar a reação:

- I. Isolar a etapa de halogenação da benzilamina, visando garantir que todo o substrato tenha sido clorado antes de prosseguir para a formação do aldeído, impedindo a reação competitiva que dá origem à base de Schiff;
- II. Retirar a água do meio reacional, visando impedir a formação do aldeído.
- III. Estudar a influência do agente de halogenação;
- IV. Estudar a influência da base;
- V. Estudar a influência do tempo de reação, mesmo após o consumo de todo o substrato.

4.1.1 Isolando a etapa de halogenação

Deixou-se a benzilamina reagir somente com TCCA por 45 min antes de adicionar a base, e então a reação prosseguiu por mais 2,5 h (**Esquema 9**). O rendimento de benzonitrila obtido foi de 24%, menor do que o obtido inicialmente nas melhores condições. Concluiu-se, portanto, que isolar a etapa de halogenação não otimizou a reação.



Esquema 9: Aplicação da primeira proposta de otimização e o rendimento obtido de benzonitrila.

4.1.2 Retirando a água do meio reacional

Utilizou-se uma base orgânica (triethylamina) no lugar de $\text{NaOH}_{(aq)}$. Dessa forma, não foi preciso adicionar água no sistema para solubilizar a base. Esperava-se que sem água no meio reacional não houvesse formação de aldeído – que é um produto de hidrólise da imina clorada –, o que levaria a um aumento no rendimento de benzonitrila. Porém, o rendimento obtido foi de 34%, ou seja, não houve mudança relevante na quantidade de nitrila formada. O pequeno aumento do rendimento pode ser devido ao fato de que, sem água no meio, não houve perdas pelo processo de extração nem por adsorção em agentes dessecantes.

Concluiu-se, portanto, que retirar a água do meio reacional não influenciou no rendimento de benzonitrila, o que foi uma descoberta inusitada, já que, pela racionalização da reação (**Esquema 8**), supunha-se que a água presente no meio reacional fosse prejudicial para a formação de nitrilas, já que consumiria substrato para formar benzaldeído.

Esse resultado levou à dedução de que a água em quantidades estequiométricas era suficiente para hidrolisar toda a quantidade de intermediário presente no meio. Como nessa fase de otimização da metodologia a quantidade de substrato utilizada variou de 1 mmol a 3 mmol, a água proveniente do solvente orgânico e do ar

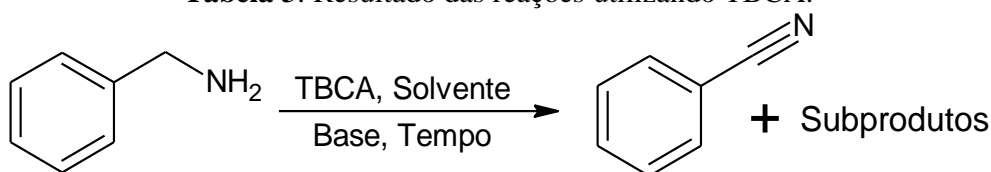
provavelmente já era suficiente para formar toda a quantidade de aldeído que se formaria caso houvesse adição de excesso de água. Portanto, o fato da adição de água não influenciar no rendimento da nitrila encontrou uma justificativa plausível, sem que a racionalização adotada para a reação fosse invalidada.

4.1.3 Influência do agente de halogenação

Testou-se o uso de ácido tribromoisocianúrico (TBCA) no lugar de TCCA, com o intuito de que o TBCA pudesse ser um reagente mais reativo, com o bromo agindo como melhor grupo de saída do que o cloro. Para isso, foram realizadas três reações com o TBCA em condições que já haviam sido empregadas com o TCCA. A primeira reação teve acetonitrila como solvente e NaOH(aq) como base, a segunda reação teve acetonitrila como solvente e trietilamina como base e a terceira reação teve diclorometano como solvente e trietilamina como base. As reações com TBCA, no entanto, foram incompletas, e ainda apresentavam substrato não consumido após 2,5 h de reação.

A reação com TBCA – em suas melhores condições, i.e., utilizando MeCN como solvente e trietilamina como base – foi então deixada por 24 h. Após esse tempo, os resultados mostraram que o substrato, dessa vez, fora completamente consumido. O rendimento obtido, no entanto, foi de 35 %, ou seja, não variou consideravelmente do melhor resultado utilizando TCCA (34 %), comprovando que ambos os reagentes possuem reatividade semelhante para essa reação e, nesse aspecto, não há diferença na escolha entre os dois. A **Tabela 3** mostra os resultados obtidos para as reações com o TBCA.

Tabela 3: Resultado das reações utilizando TBCA.



Solvente	Base	tempo (h)	Benzonitrila (%) ^a
MeCN	NaOH _(aq)	2,5	25
MeCN	NEt ₃	2,5	28
CH ₂ Cl ₂	NEt ₃	2,5	5
MeCN	NEt ₃	24	35

^aRendimento determinado por CG-EM (padrão interno: cianeto de benzila)

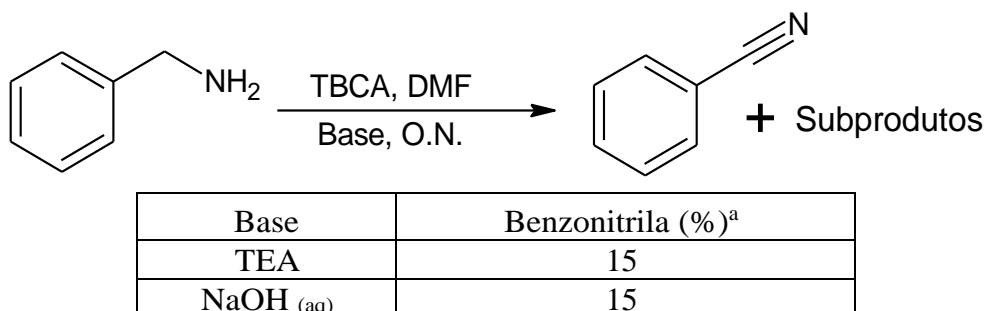
Apesar de o substrato ter sido completamente consumido na reação de 24 h com TBCA, o rendimento de benzonitrila não aumentou. Concluiu-se, portanto, que o substrato fora consumido para formar subprodutos – como a base de schiff – em vez de formar a nitrila.

4.1.4 Influência da base

Primeiramente, avaliou-se a influência do *tipo* de base (orgânica ou inorgânica) no meio reacional. Para isso, comparou-se os resultados das reações da **seção 4.1.2** e da **Tabela 2**. O maior rendimento obtido, em ambos os casos, foi próximo a 30%, evidenciando que o tipo da base não influencia na reação. Para confirmar essa suposição, foram realizadas reações em condições diferentes, mudando-se o reagente e o solvente e comparando o impacto do tipo de base nessas novas condições.

Na primeira reação, empregou-se DMF como solvente, TBCA como reagente e trietilamina como base. Na segunda reação, empregou-se DMF como solvente, TBCA como reagente e NaOH_(aq) como base. Ambas as reações apresentaram um rendimento em torno de 15%, confirmando que o tipo de base realmente não tem qualquer influência no resultado da reação, como evidencia a **Tabela 4**.

Tabela 4: Reação de teste da influência da base em diferentes condições.

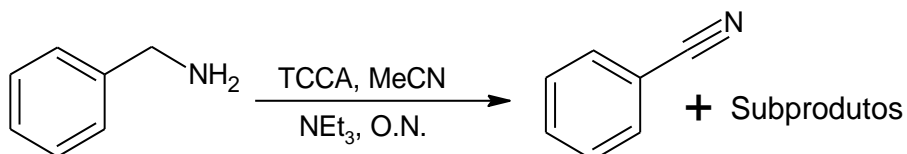


^aRendimento determinado por CG-EM (padrão interno: cianeto de benzila)

Em seguida, estudou-se a influência da *quantidade* de base. Realizaram-se três reações sob condições iguais – MeCN como solvente, TCCA como reagente e trietilamina como base –, nas quais a única variável foi a quantidade de base. Na primeira reação, adicionou-se ½ mol eq. de base; na segunda, adicionou-se ¼ mol eq.

de base; na terceira, adicionou-se 3 mol eq. de base (i.e., excesso de 1 mol eq.). O rendimento de nitrilas, nas três reações, oscilou em torno de 28%, ou seja, não variou de forma apreciável (**Tabela 5**). Concluiu-se, dessa forma, que a quantidade de base também não carrega nenhum impacto no rendimento de nitrilas.

Tabela 5: Rendimentos de acordo com a quantidade de base.



mol eq. de base	Benzonitrila (%) ^a
1/4	28
1/2	26
3	30

^aRendimento determinado por CG-EM (padrão interno: cianeto de benzila)

Visto que nem a quantidade, nem o tipo de base influenciam no rendimento de benzonitrila, e levando em conta que, pela racionalização assumida no **Esquema 8**, precisa haver a ação de uma base para a formação de nitrila, assumiu-se que devia haver alguma outra espécie no meio reacional agindo como base. Sendo assim, a conclusão lógica foi a de que apenas o solvente poderia estar agindo como base para impulsionar a formação de nitrilas.

Sabendo disso, ficou claro que não era a polaridade do solvente que aumentava o rendimento da reação, mas sim a sua basicidade. Não por acaso, o melhor solvente para a formação de benzonitrila foi acetonitrila em todos os casos, o que é plausível, visto que foi o solvente mais básico utilizado.

O passo seguinte, naturalmente, foi realizar a reação sem adicionar nenhuma base além do solvente. A reação se deu apenas com benzilamina, acetonitrila e TCCA, e ocorreu por 24 h. Realizou-se também, para fins comparativos, uma segunda reação sob as mesmas condições, porém com adição de trietilamina. O rendimento obtido para a reação com a adição de base foi de 38 %, enquanto o rendimento obtido para a reação sem a adição de base foi de 53 %, o maior rendimento obtido até então.

Observando os cromatogramas referentes a essas reações (**Figura 7**), percebe-se que o fator chave para explicar esse aumento relevante no rendimento é o fato de que, no caso da reação que ocorreu sem adição de base (**Figura 7a**), não houve

formação apreciável da base de Schiff, ou seja, uma maior quantidade de substrato ficou livre para ser consumido para formar preferencialmente benzonitrila. Constatou-se, também, que a reação sem adição de base demora mais tempo (24 h) para consumir todo o substrato.

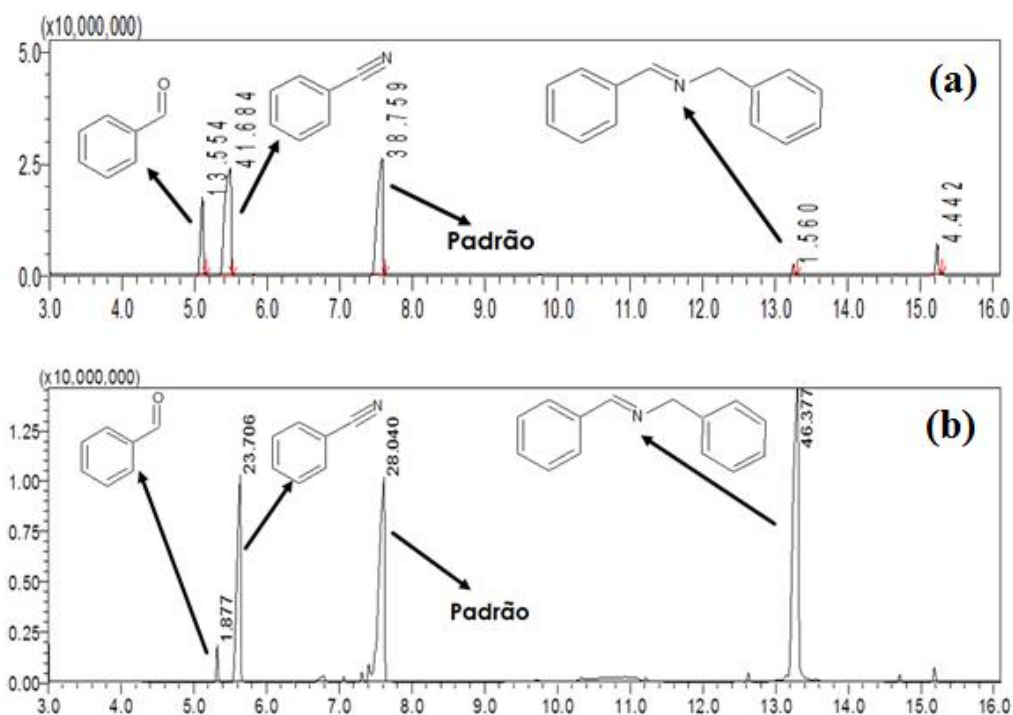


Figura 7: Cromatograma da reação (a) sem adição de base e (b) com adição de base .

A partir desses resultados, foi possível concluir que adicionar uma base ao meio reacional acelera a reação para a formação da base de Schiff. Ao não adicionar nenhuma base mais forte do que o solvente, é possível que não haja nenhuma espécie agindo como catalisador para acelerar a formação da base de Schiff, o que não inibe a formação da nitrila, que, conseqüentemente, passa a ser formada em maior quantidade.

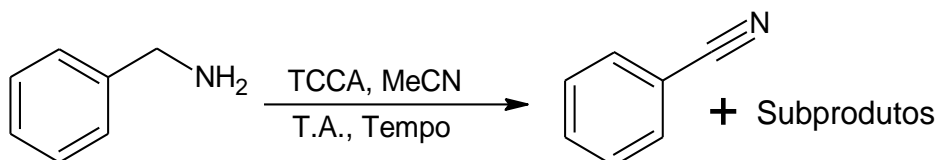
4.1.5 Influência do tempo de reação

Apesar de já ter sido estabelecido o tempo ideal para o consumo de todo o substrato, decidiu-se estudar a influência do tempo de reação, visando acompanhar o comportamento dos intermediários e subprodutos.

Duas reações foram realizadas nas melhores condições até então – i.e.,

utilizando acetonitrila como solvente e sem adição de base. A primeira ocorreu por 48 h e a segunda por 72 h. Os rendimentos obtidos, de acordo com o tempo de reação, se encontram na **Tabela 6**.

Tabela 6: Rendimentos das reações em tempos diferentes.



Tempo (h)	Benzonitrila (%) ^a
24	53
48	65
72	85

^aRendimento determinado por CG-EM (padrão interno: cianeto de benzila)

Analisando os resultados, vê-se que o aumento no tempo da reação levou a um aumento expressivo no rendimento de benzonitrila, o que sugere que, mesmo após o consumo de toda benzilamina, ainda há conversão de outras espécies em nitrila. Com isso, fica claro que os compostos que vinham sendo tratados como subprodutos eram, na verdade, intermediários; tanto a base de Schiff como o benzaldeído, antes tidos como subprodutos termodinâmicos, se revelaram intermediários cinéticos. Na **Figura 8**, que representa o avanço da mesma reação – injeções feitas no CG-EM em 24, 48 e 72 h, respectivamente –, é possível perceber o aumento da quantidade de nitrila em relação aos picos de três intermediários utilizados como referência (base de Schiff, aldeído e um cloreto de ácido). Nota-se, nos cromatogramas, que o tempo de 24 h já havia sido suficiente para que todo substrato fosse consumido, mas não para que os intermediários fossem convertidos em benzonitrila. Contudo, em tempos maiores do que 72 h, começa-se a observar a conversão dos intermediários em *N*-benzilbenzamida, como é mostrado no cromatograma da reação após 144 h.

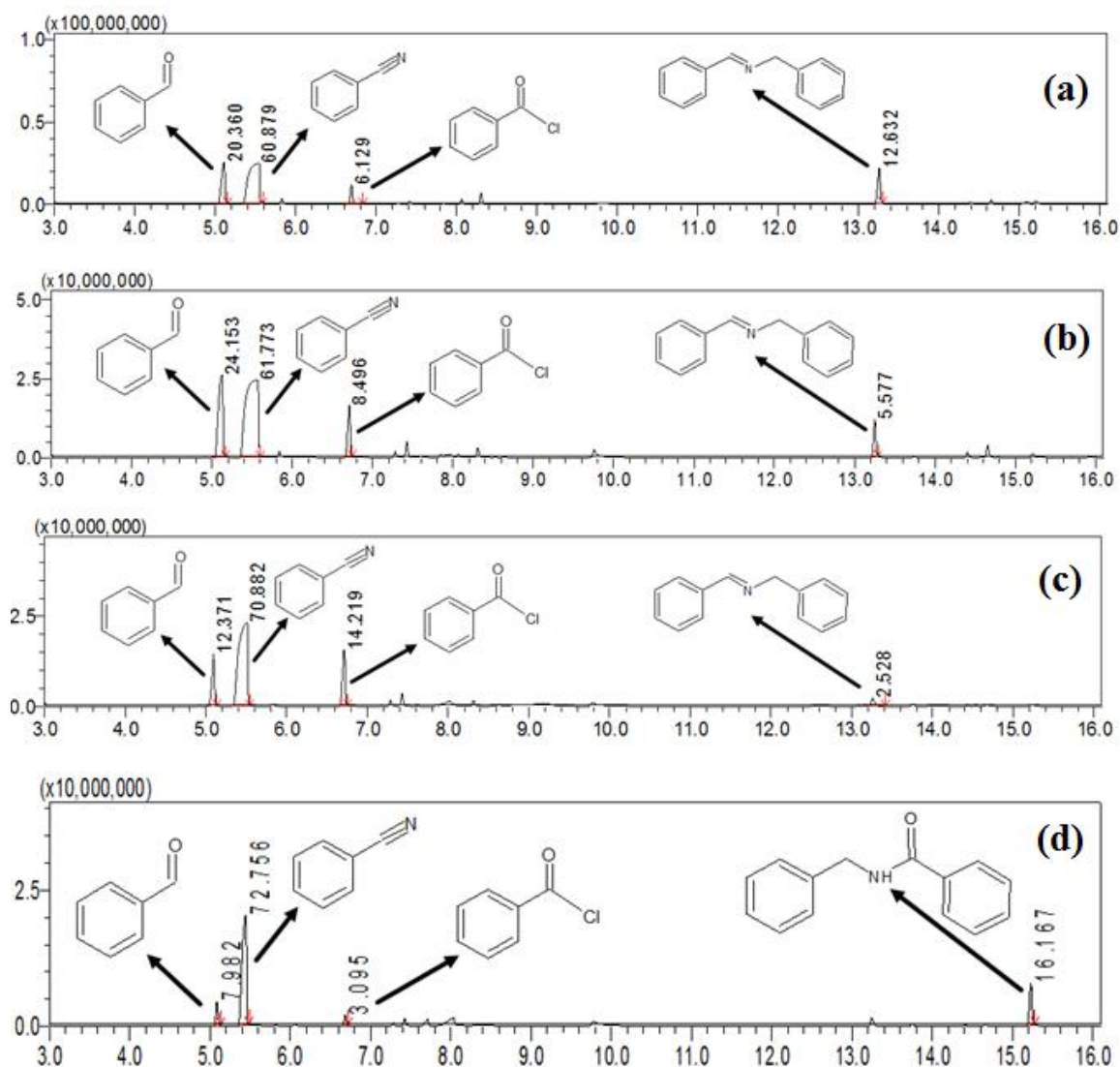
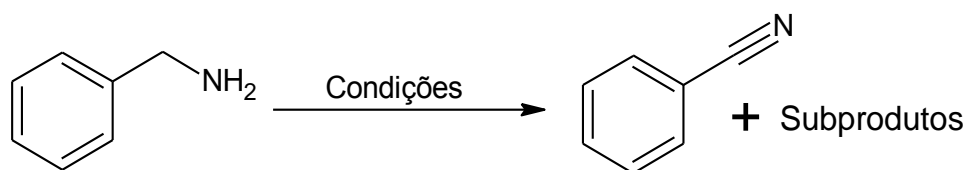


Figura 8: Cromatogramas da reação em (a) 24 h; (b) 48 h; (c) 72 h e (d) 144 h.

Concluiu-se, dessa forma, que o tempo de 72 h é o tempo mínimo para a reação atingir seu potencial máximo de formação de benzonitrila. Após esse tempo, não foi observado nenhum aumento relevante no rendimento da nitrila.

4.1.6 Determinação das condições *ótimas* de reação

Um resumo dos resultados obtidos na otimização da metodologia para a conversão de benzilamina em benzonitrila se encontra na Tabela 7.

Tabela 7: Resultados relevantes do desenvolvimento da metodologia.

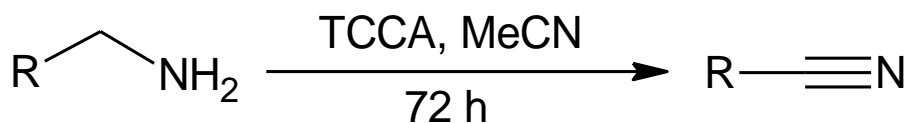
Solvente	Base	Reagente	Tempo (h)	Proposta de otimização	Rendimento (%)
MeCN	NaOH _(aq)	TCCA	2,5	-	30
MeCN	NaOH _(aq)	TCCA	2,5	Isolou a etapa de halogenação	24
MeCN	NEt ₃	TCCA	2,5	Não adicionou água no meio reacional	34
MeCN	NaOH _(aq)	TBCA	2,5	Trocou de TCCA para TBCA	25
MeCN	NEt ₃	TBCA	2,5	Trocou de TCCA para TBCA	28
MeCN	NEt ₃	TBCA	24	Trocou de TCCA para TBCA e aumentou o tempo de reação	35
MeCN	NEt ₃	TCCA	24	Aumentou o tempo de reação utilizando TCCA	38
MeCN	-	TCCA	24	Não adicionou base	53
MeCN	-	TCCA	48	Não adicionou base e aumentou o tempo de reação	65
MeCN	-	TCCA	72	Não adicionou base e aumentou o tempo de reação	85

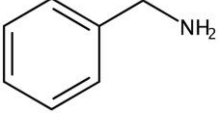
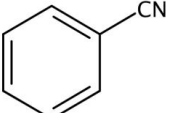
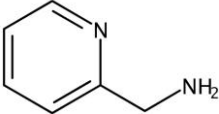
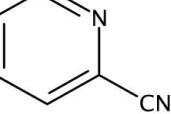
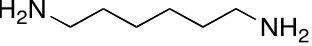
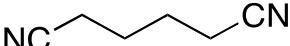
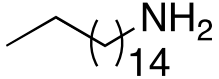
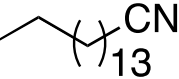
^aRendimento de benzonitrila determinado por CG-EM (padrão interno: cianeto de benzila)

A partir dos resultados apresentados acima, foi possível determinar as condições *ótimas* de reação, que são: acetonitrila como solvente, TCCA como agente de halogenação, tempo de 72 h e ausência de base no meio.

4.2 Aplicação da metodologia para diferentes substratos

Após otimizada, a metodologia foi aplicada para substratos variados. A **Tabela 8** mostra os substratos utilizados e seus respectivos produtos, bem como os rendimentos para cada caso.

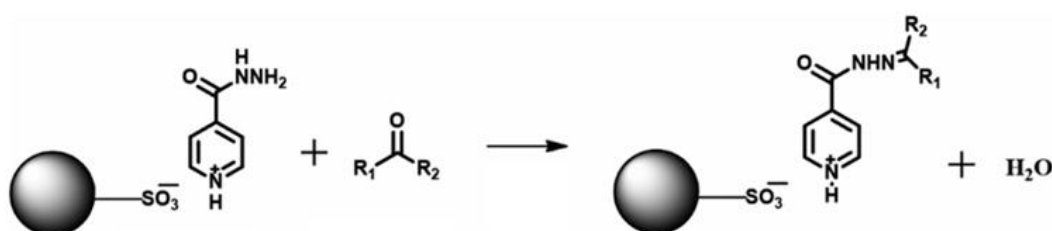
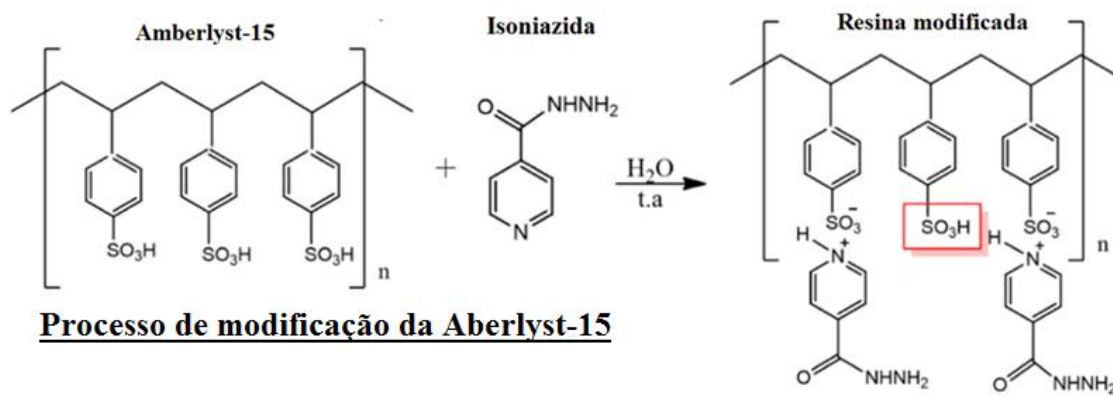
Tabela 8: Resultados de acordo com o substrato empregado.

Substrato	Produto	Rendimento (%)
		81 ^a
		85 ^a
		70 ^{a,b}
		80 ^{a,b}

^aRendimento de produto isolado; ^badicionou-se 2/3 equiv de NEt_3 após 72 h;

Após as reações, não houve necessidade de nenhum processo além de filtração – como lavagem ou recristalização –, exceto no caso da síntese da benzonitrila. A reação utilizando benzilamina como substrato resultou em benzonitrila (produto), benzaldeído e *N*-benzil-benzamida (subprodutos). A benzonitrila foi o composto obtido em quantidade majoritária, porém, procedimentos de purificação se mostraram necessários.

Para retirar o benzaldeído de solução, adicionou-se ao sistema uma resina de Amberlyst-15 modificada com isoniazida, procedimento primeiramente reportado por *de Oliveira*²⁴. O **Esquema 10**²⁴ ilustra o processo de modificação da Amberlyst-15 e o processo de captura de aldeídos pela resina modificada.



Processo de captura de aldeídos

Esquema 10: Processos de modificação da Amberlyst-15 e captura de aldeídos.

Para retirar a *N*-benzil-benzamida do sistema, a solução foi submetida a 10 minutos de agitação por ultrassom, o que levou à precipitação da amida, que foi retirada também por filtração.

Em geral, os produtos apresentaram pureza elevada quando analisados por CG-EM, com padrões de fragmentação e íons moleculares compatíveis com os dos produtos esperados. Os espectros de infravermelho apresentaram a banda característica do grupo nitrila nas proximidades de 2300 cm^{-1} e os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C também se mostraram compatíveis com os esperados pela literatura.

5. CONCLUSÃO

Foi possível desenvolver uma metodologia prática e eficiente para a síntese de nitrilas.

A partir dos resultados dispostos nas seções anteriores, também concluiu-se que:

1. Ácidos trialoisocianúricos podem ser utilizados, em meio básico, para oxidar aminas a nitrilas, passando por uma *N*-cloroimina como intermediário.
2. A adição de base ao meio impulsiona a formação de subprodutos. O rendimento de nitrila é otimizado quando a reação ocorre em solvente básico, porém sem adição de base – condição na qual a formação de subprodutos é minimizada.
3. Dependendo do substrato empregado, as nitrilas produzidas podem vir acompanhadas de subprodutos (*e.g.* benzonitrila) ou completamente puras (*e.g.* 2-cianopiridina). No entanto, são sempre obtidas em quantidade majoritária.
4. A eficácia da metodologia pode depender do substrato empregado, apesar dos resultados sugerirem uma eficácia alta para uma considerável variedade de tipos de substratos (aminas alifáticas, aminas aromáticas, diaminas e aminas aromáticas com heterociclos, pelo menos).
5. Os maiores rendimentos e graus de pureza foram obtidos na produção de nitrilas aromáticas, contrariando o esperado pela literatura, que conta com métodos mais problemáticos para a produção de nitrilas aromáticas do que para a produção das alifáticas.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

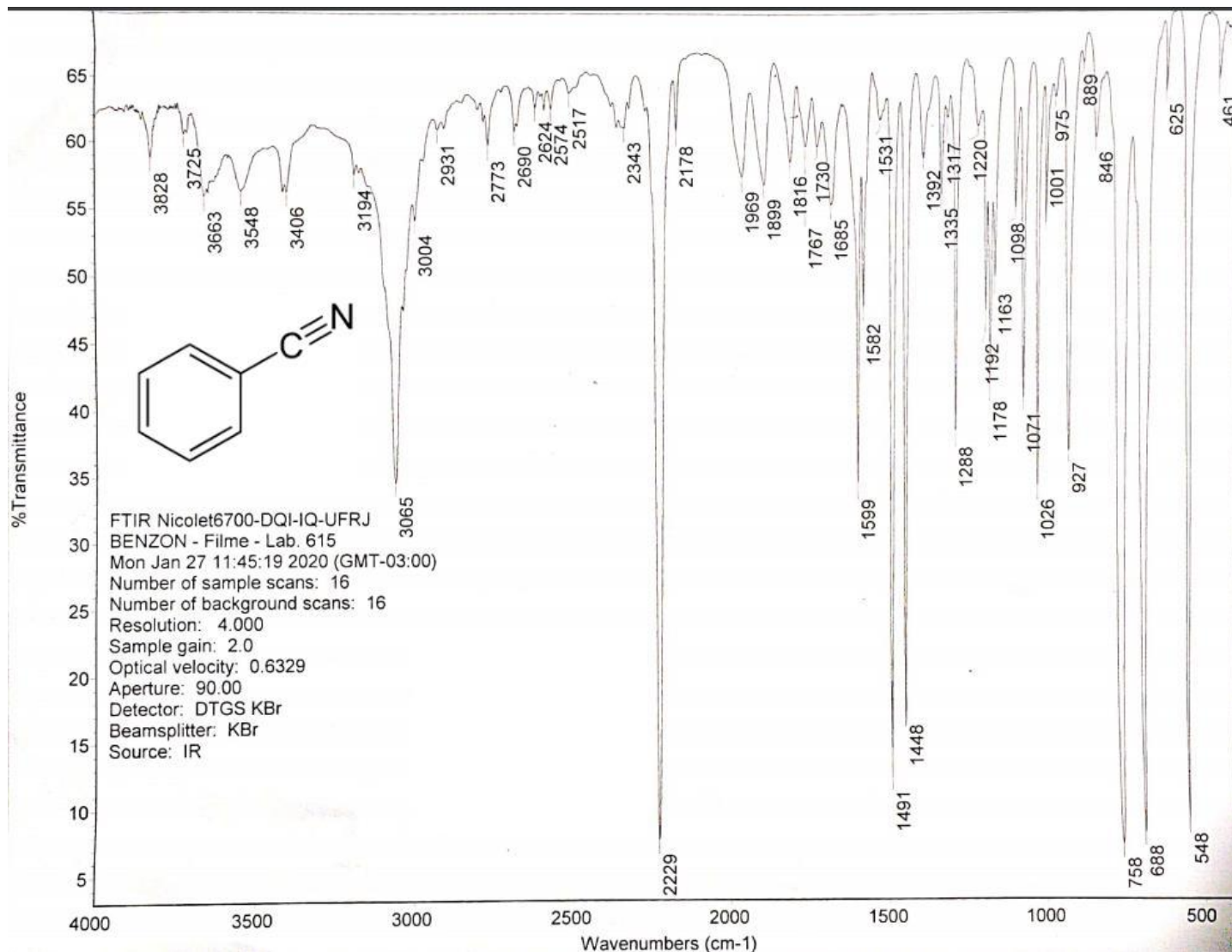
1. Mowry, D. T. **The Preparation of Nitriles**. Chemical Reviews, 42(2), 189–283, 1948.
2. Legras, J. L., Chuzel, G., Arnaud, A., & Galzy, P. **Natural nitriles and their metabolism**. World Journal of Microbiology & Biotechnology, 6(2), 83–108, 1990.
3. Pollak, P., Romeder, G., Hagedorn, F., & Gelbke, H.-P. **Nitriles**. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 2000.
4. Fleming, F. F., Yao, L., Ravikumar, P. C., Funk, L., & Shook, B. C. **Nitrile-Containing Pharmaceuticals: Efficacious Roles of the Nitrile Pharmacophore**. Journal of Medicinal Chemistry, 53(22), 7902–7917, 2010.
5. Le Vaillant, F., Wodrich, M. D., & Waser, J. **Room temperature decarboxylative cyanation of carboxylic acids using photoredox catalysis and cyanobenziodoxolones: a divergent mechanism compared to alkynylation**. Chemical Science, 8(3), 1790–1800, 2017.
6. Anbarasan, P., Neumann, H., & Beller, M. **A Convenient Synthesis of Benzonitriles via Electrophilic Cyanation with N-Cyanobenzimidazole**. Chemistry - A European Journal, 16(16), 4725–4728, 2010.
7. Brito, C. A. R., Fleming, R. R., Pardini, L. C., & Alves, N. P. **Empregados na Indústria. Polímeros Ciência e Tecnologia**, 23(6), 764–770, 2013.
8. Musser, M. T. **Adipic Acid**. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 2000.
9. K. weissermel, H.-J. Arpe. **Industrial Organic Chemistry**. 3. ed. Wiley-VCH. 1997.
10. Bini, L., Müller, C., Wilting, J., von Chrzanowski, L., Spek, A. L., & Vogt, D. **Highly Selective Hydrocyanation of Butadiene toward 3-Pentenitrile**. Journal of the American Chemical Society, 129(42), 12622–12623, 2007.
11. Friedman, L., & Shechter, H. **Preparation of Nitriles from Halides and Sodium Cyanide: an Advantageous Nucleophilic Displacement in Dimethyl Sulfoxide**. The Journal of Organic Chemistry, 25(6), 877–879, 1960.
12. Isenmann, A. F. **Princípios da Síntese Orgânica**. 1. ed. Timóteo, MG: Edição do Autor, 2011.

13. Lindley, J. **Copper assisted nucleophilic substitution of aryl halogen.** *Tetrahedron*, 40(9), 1433–1456, 1984.
14. Koelsch, C. F., & Whitney, A. G. **The Rosenmund-von Braun nitrile synthesis.** *The Journal of Organic Chemistry*, 06(6), 795–803, 1941.
15. Hodgson, H. H. **The Sandmeyer Reaction.** *Chemical Reviews*, 40(2), 251–277, 1947.
16. Anbarasan, P., Schareina, T., & Beller, M. **Recent developments and perspectives in palladium-catalyzed cyanation of aryl halides: synthesis of benzonitriles.** *Chemical Society Reviews*, 40(10), 5049, 2011.
17. Ellis, G. P., & Romney-Alexander, T. M. **Cyanation of aromatic halides.** *Chemical Reviews*, 87(4), 779–794, 1987.
18. Shang, R., Ji, D.-S., Chu, L., Fu, Y., & Liu, L. **Synthesis of α -Aryl Nitriles through Palladium-Catalyzed Decarboxylative Coupling of Cyanoacetate Salts with Aryl Halides and Triflates.** *Angewandte Chemie International Edition*, 50(19), 4470–4474, 2011.
19. Mariampillai, B., Alliot, J., Li, M., & Lautens, M. **A Convergent Synthesis of Polysubstituted Aromatic Nitriles via Palladium-Catalyzed C–H Functionalization.** *Journal of the American Chemical Society*, 129(49), 15372–15379, 2007.
20. Takagi, K., Okamoto, T., Sakakibara, Y., & Oka, S. **Palladium(ii) catalyzed synthesis of aryl cyanides from aryl halides.** *Chemistry Letters*, 2(5), 471–474, 1973.
21. De Almeida, L. S., Esteves, P. M., & de Mattos, M. C. S. **Tribromoisocyanuric acid as a green reagent for benzylic bromination of alkylarenes.** *Tetrahedron Letters*, 56(49), 6843–6845, 2015.
22. De Luca, L., & Giacomelli, G. **An Insight of the Reactions of Amines with Trichloroisocyanuric Acid.** *Synlett*, (12), 2180–2184, 2004.
23. de Mattos, M. C. S.; Mendonça, G. F.; **Green Chlorination of Organic Compounds Using Trichloroisocyanuric Acid (TCCA).** *Current Organic Synthesis*, v.10, n.6, p. 820-836, 2013.
24. de Oliveira AVB, Kartnaller V, Costa Neto C, Cajaiba J. **Effects of Solvent Polarity on the Reaction of Aldehydes and Ketones with a Hydrazone-Bound**

Scavenger Resin. ACS Omega 4 (8), 13530-13537, 2019.

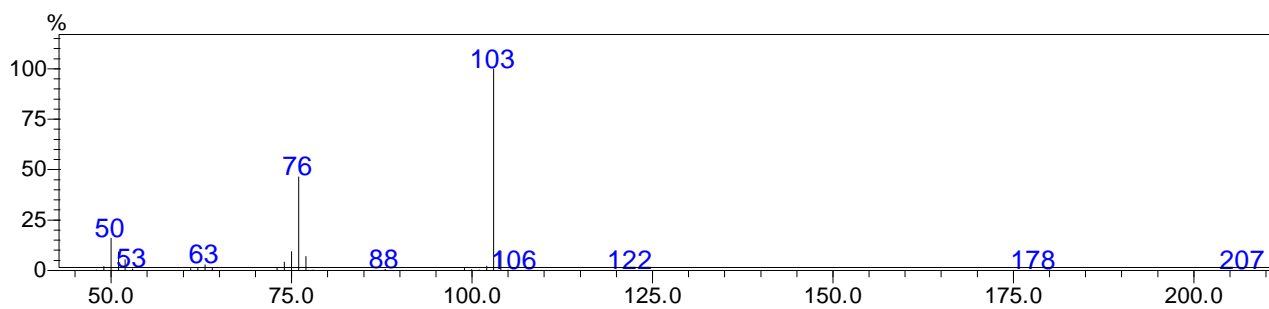
7. ESPECTROS

▪ Benzonitrila

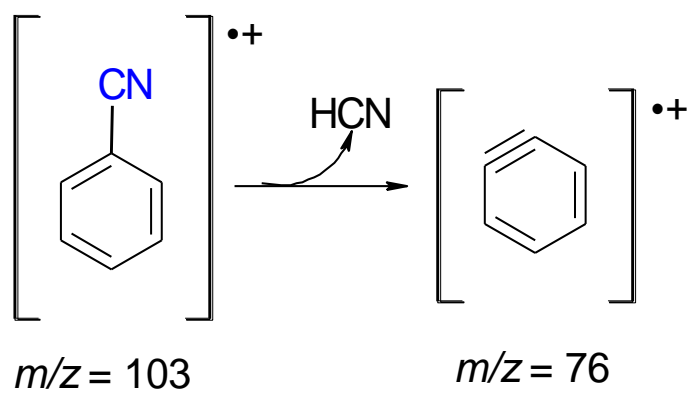


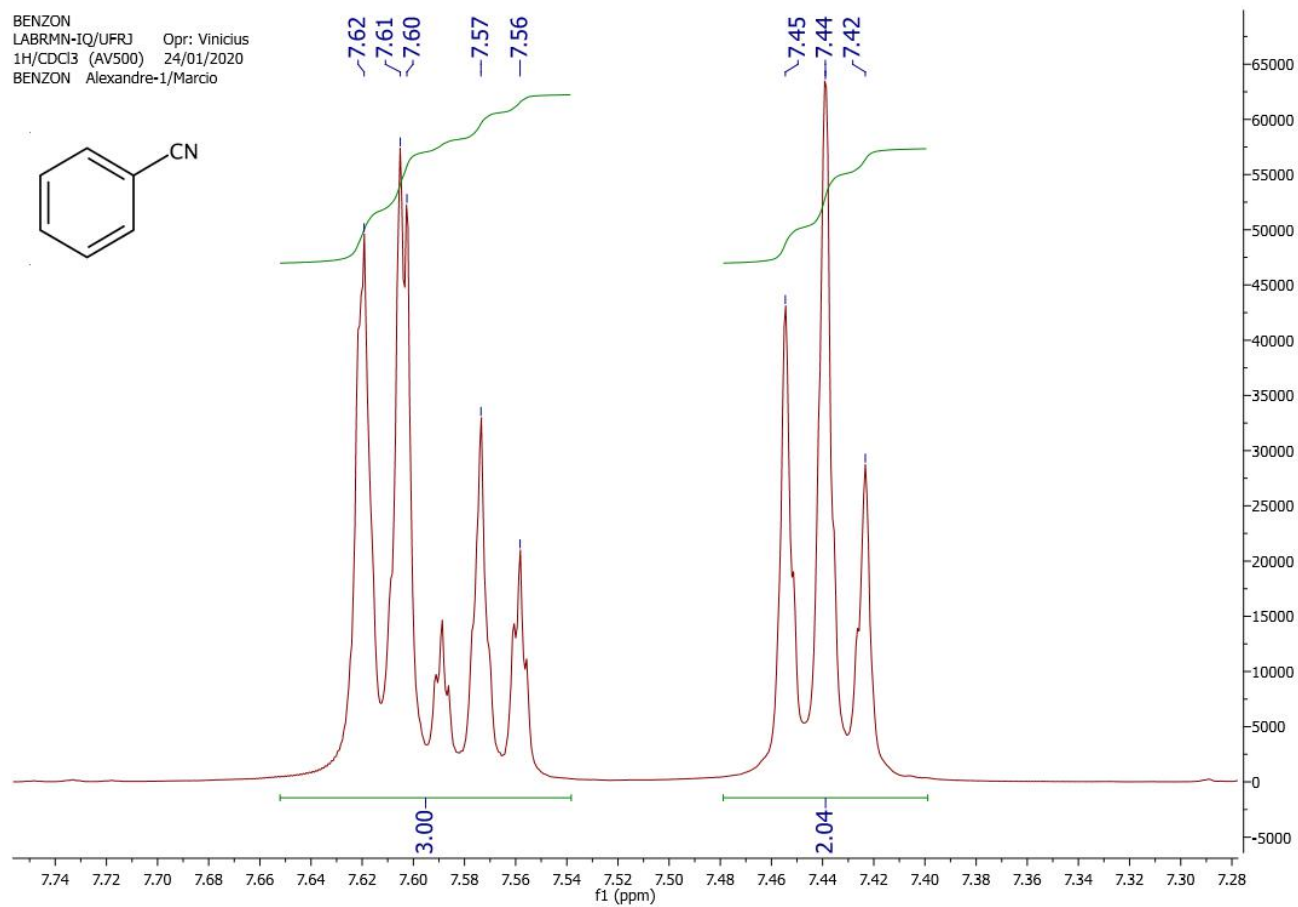
Espectro 1 – Espectro de infravermelho da benzonitrila.

ν (cm ⁻¹)	Grupamento característico
3065	C-H do anel aromático
2229	CN
1491, 1448	C=C do anel aromático
758, 688	H adjacentes do anel aromático



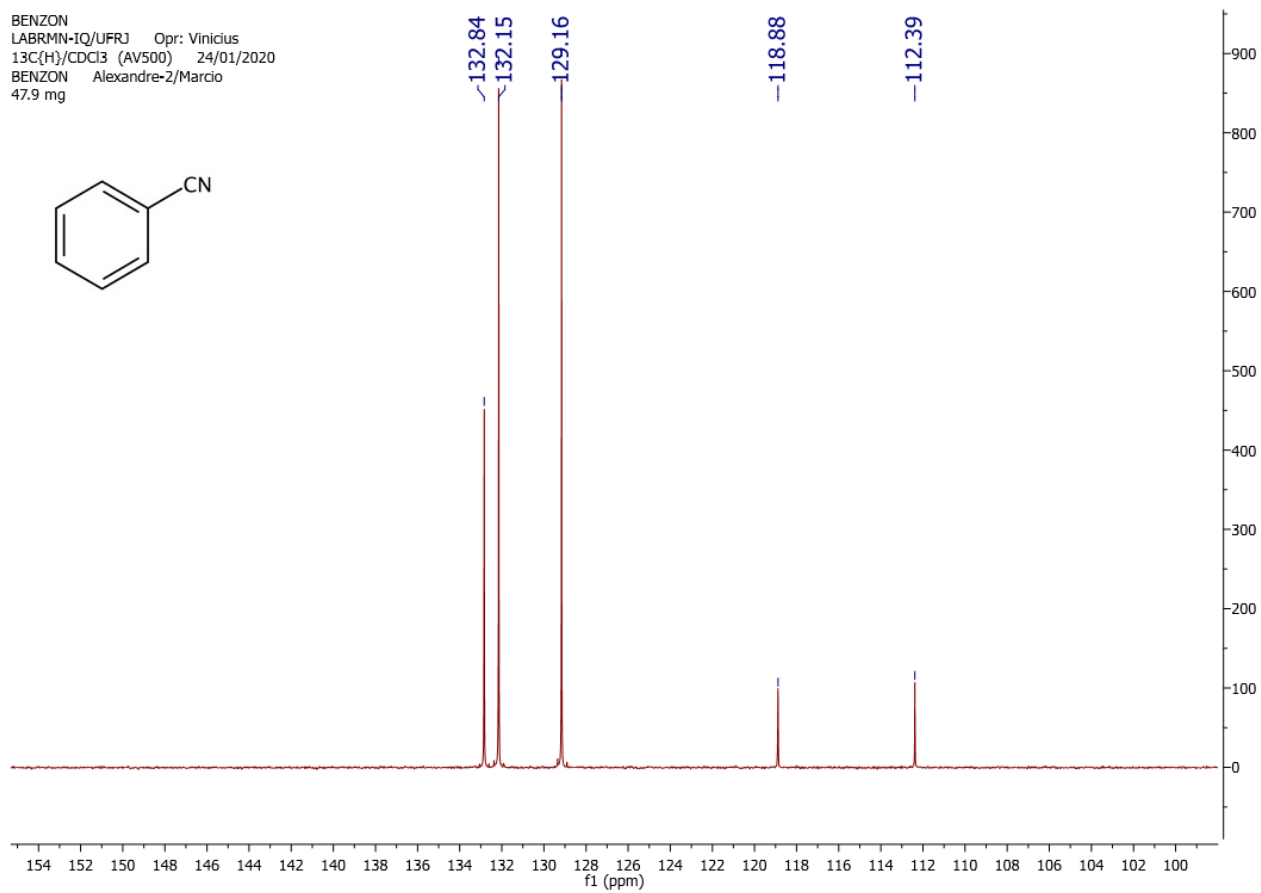
Espectro 2 – Espectro de massas da benzonitrila.





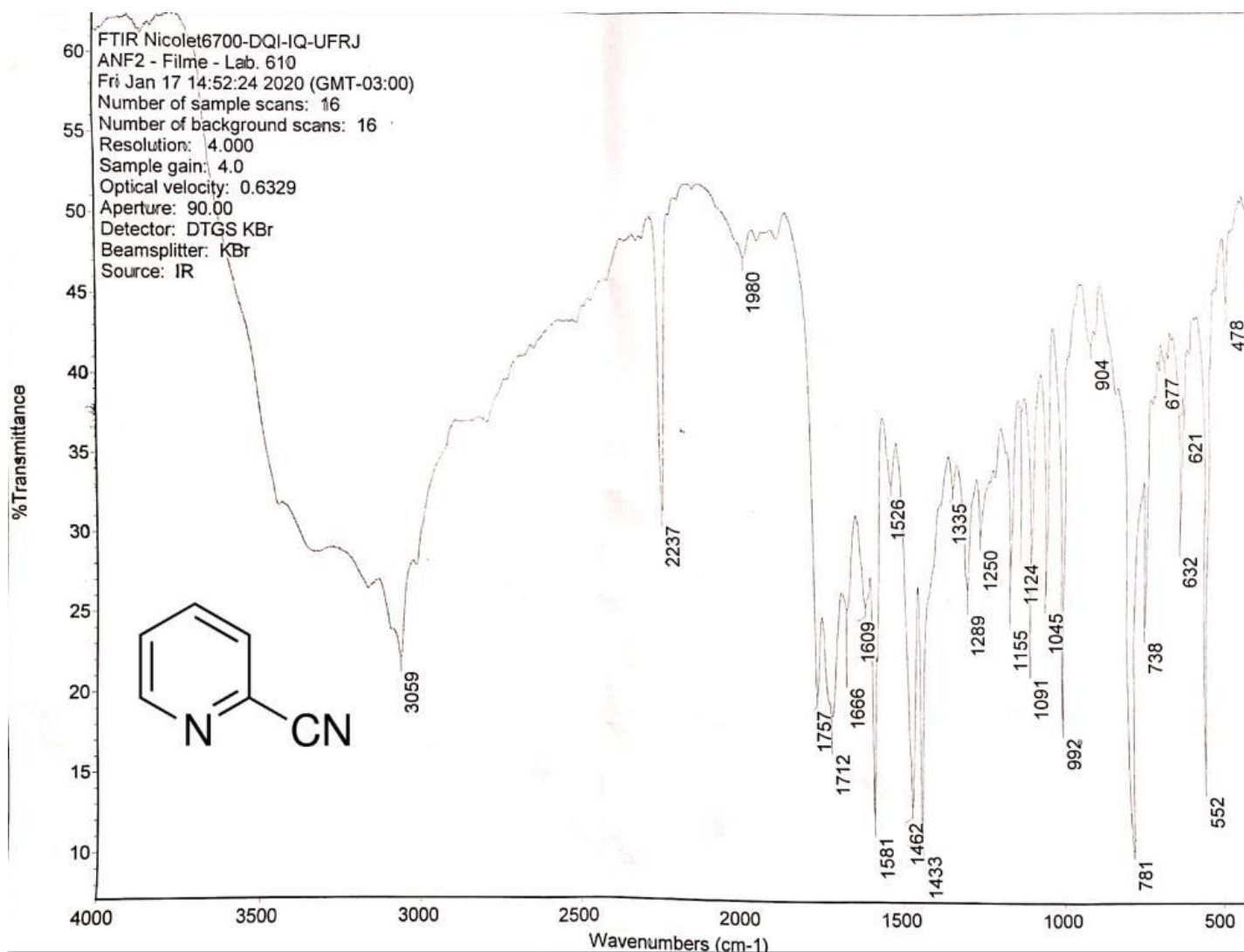
Espectro 3 – Espectro de RMN de ^1H da benzonitrila (CDCl_3 , 400 MHz).

BENZON
LABRMN-IQ/UFRJ Opr: Vinicius
13C{H}/CDCl3 (AV500) 24/01/2020
BENZON Alexandre-2/Marcio
47.9 mg



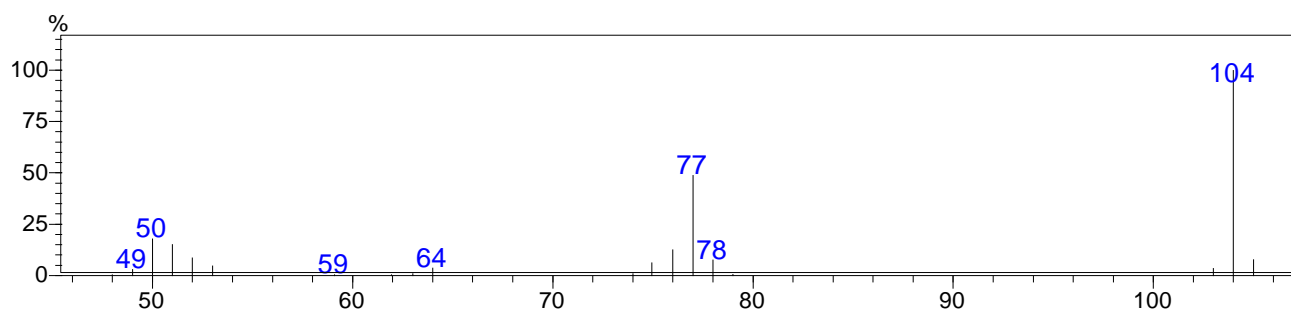
Espectro 4 – Espectro de RMN de ^{13}C da benzonitrila (CDCl_3 , 100 MHz).

▪ 2-Cianopiridina

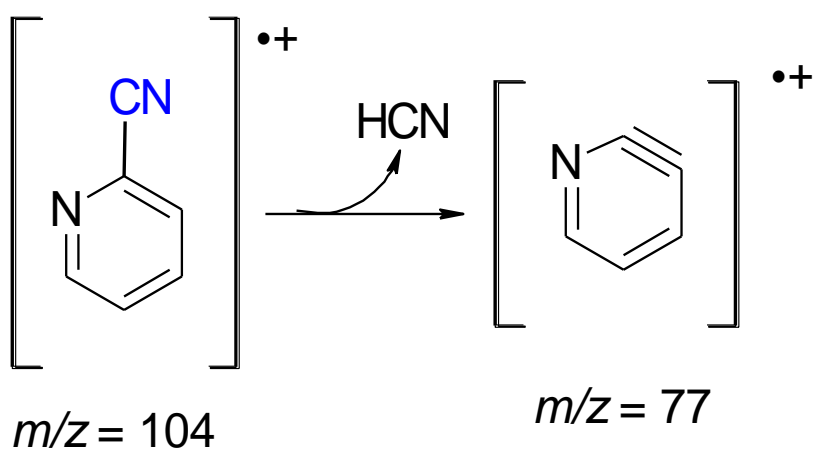


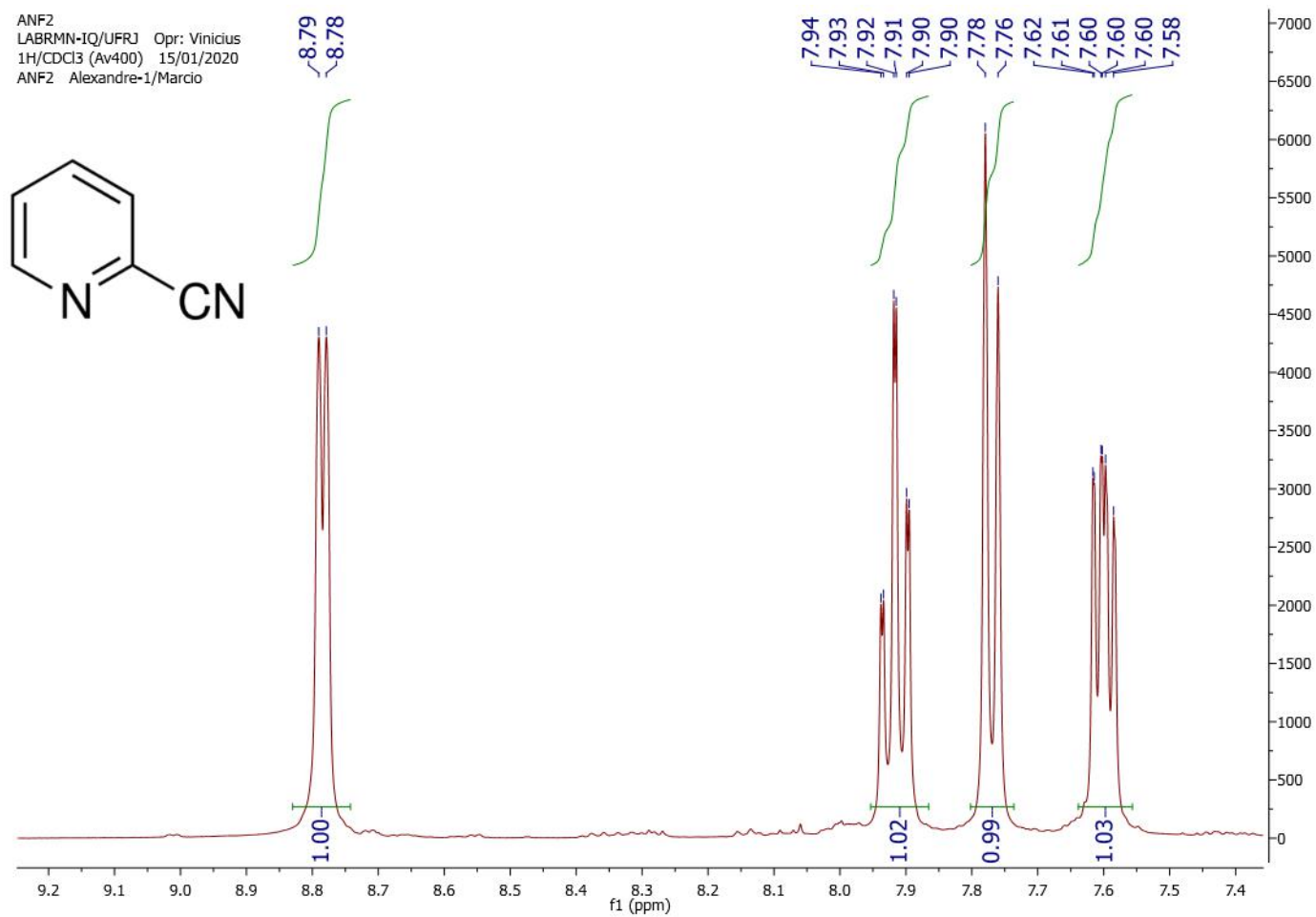
Espectro 5 – Espectro de infravermelho da 2-cianopiridina.

ν (cm ⁻¹)	Grupamento característico
3059	C-H do anel aromático
2237	CN
1462, 1433	C=C do anel aromático
781, 738	H adjacentes do anel aromático



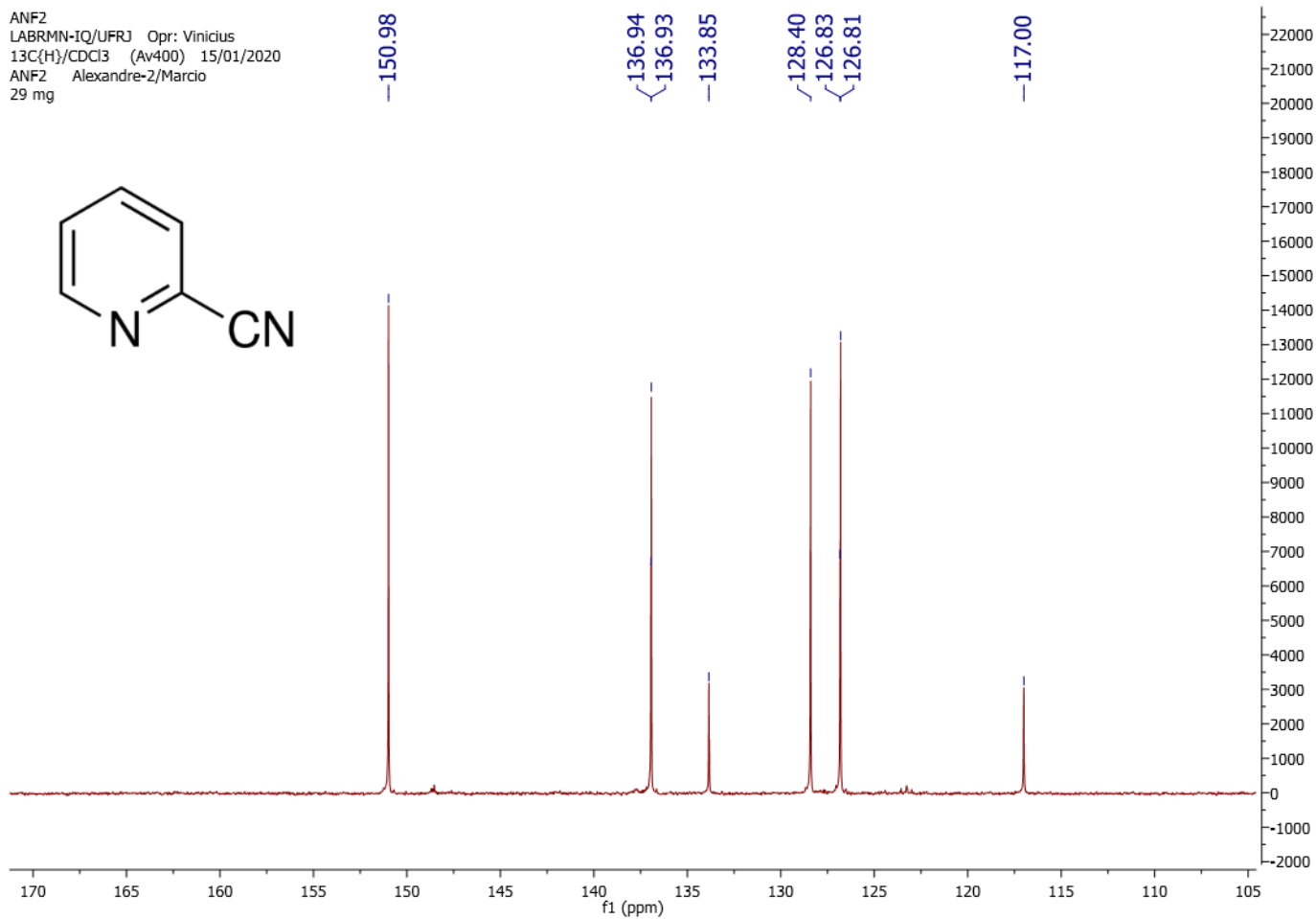
Espectro 6 – Espectro de massas da 2-cianopiridina.





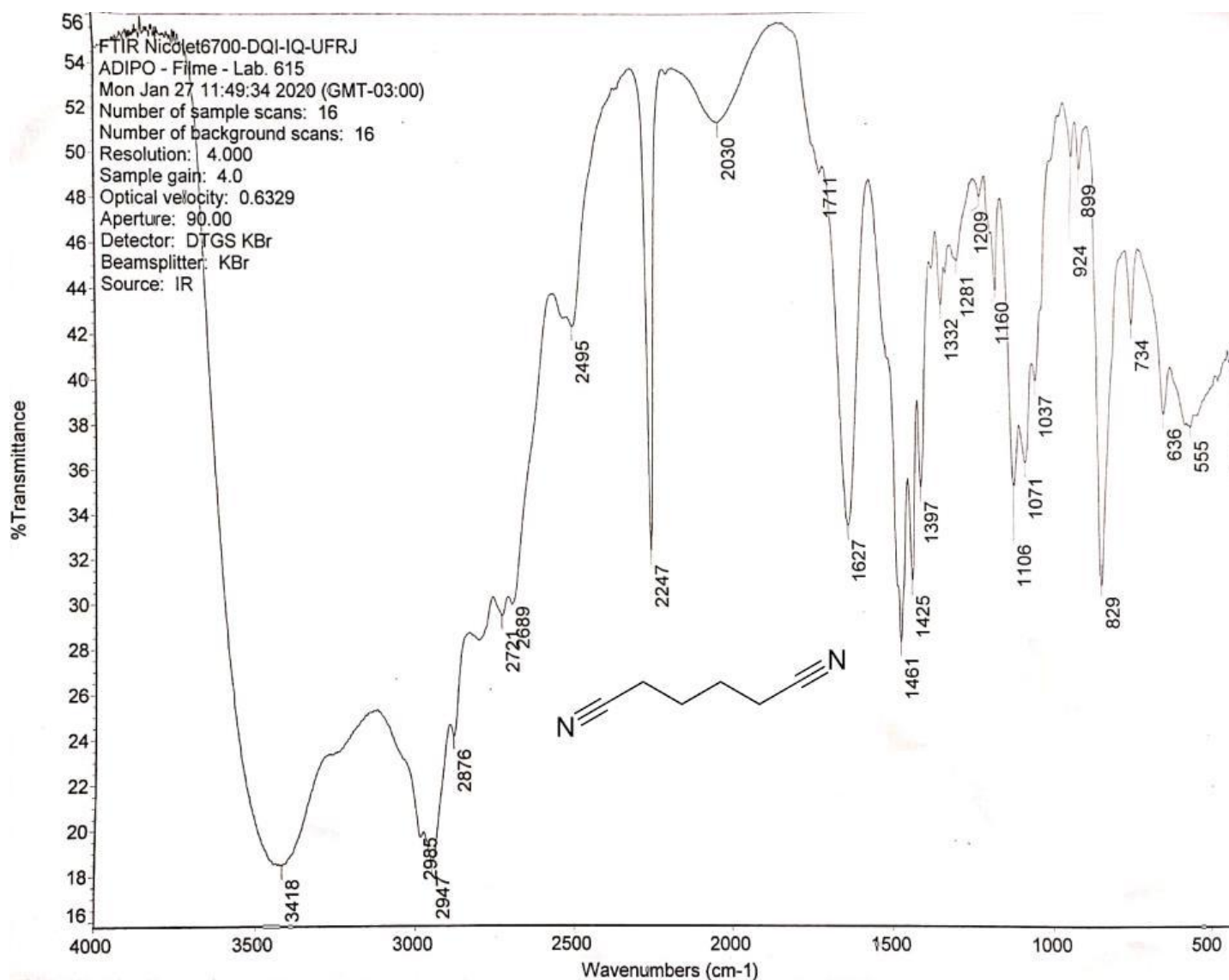
Espectro 7 – Espectro de RMN de ^1H da 2-cianopiridina (CDCl_3 , 400 MHz)..

ANF2
LABRMN-IQ/UFRJ Opr: Vinicius
13C(H)/CDCl3 (Av400) 15/01/2020
ANF2 Alexandre-2/Marcio
29 mg



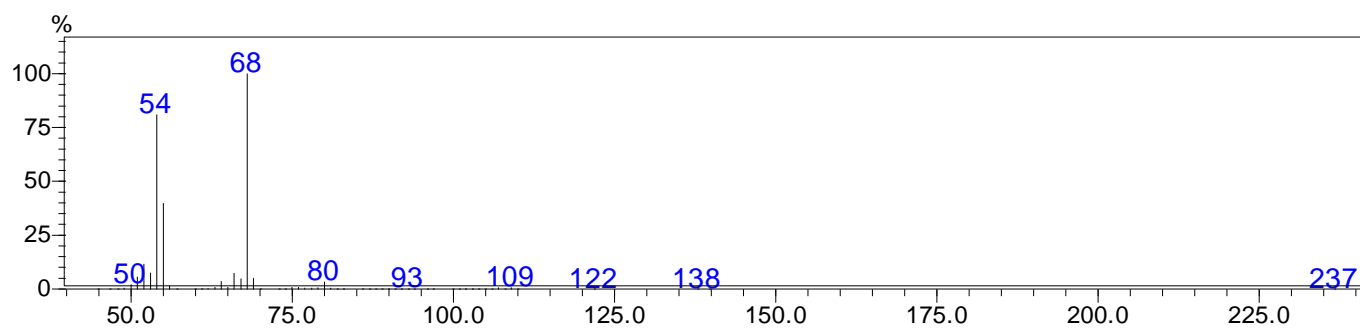
Espectro 8 – Espectro de RMN de ^{13}C da 2-cianopiridina (CDCl_3 , 100 MHz).

▪ Adiponitrila

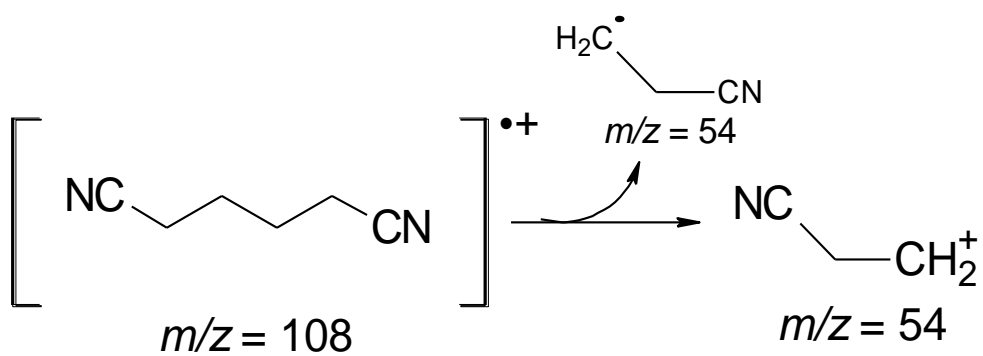
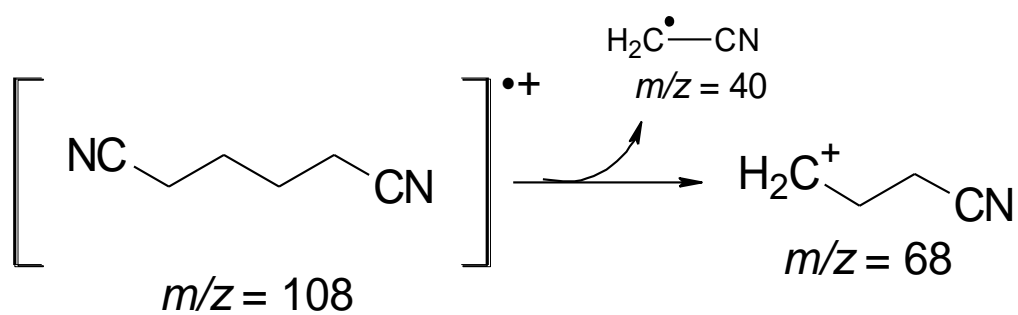


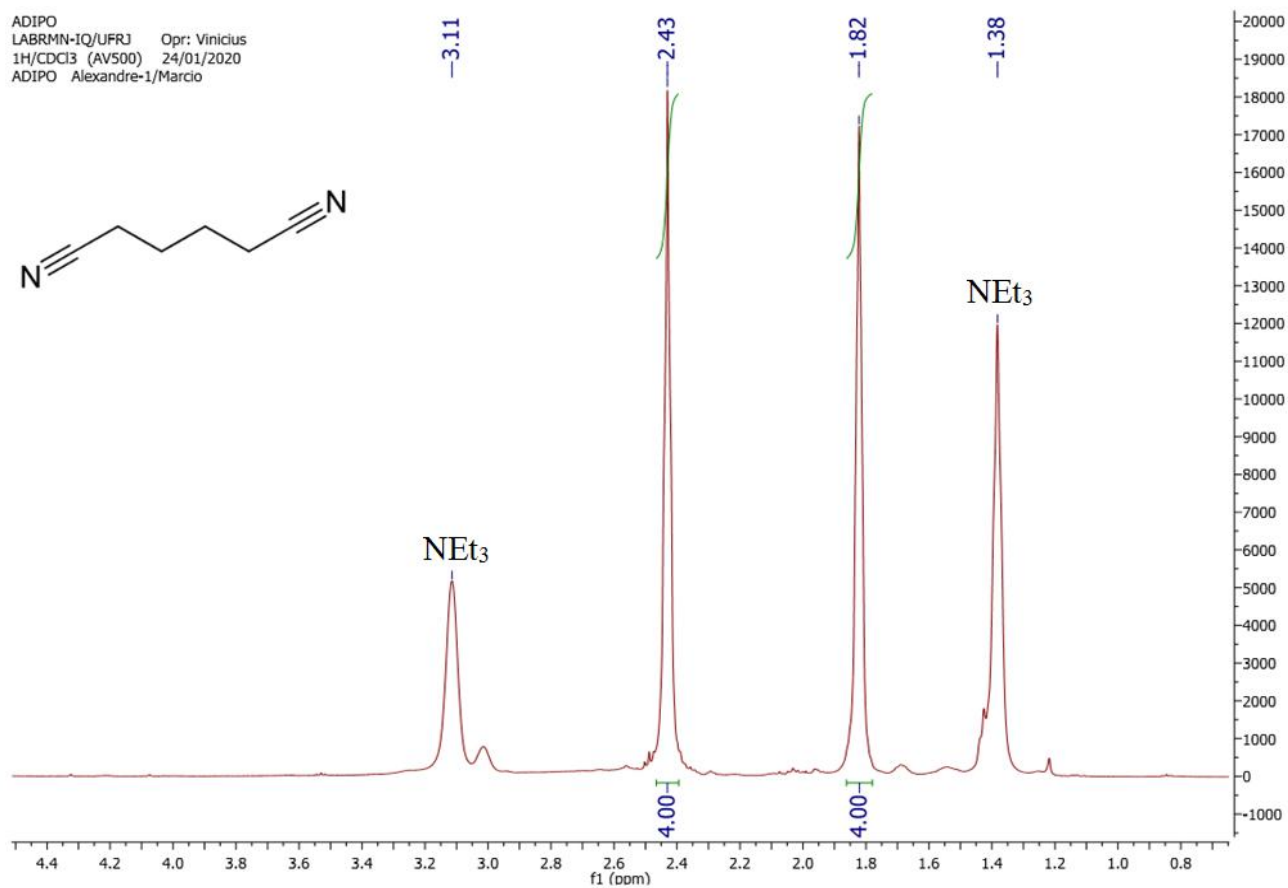
Espectro 9 – Espectro de infravermelho da adiponitrila.

ν (cm ⁻¹)	Grupamento característico
2985, 2947, 2876	C-H (deformação axial)
2247	CN
1461, 1425	CH ₂ (deformação angular)

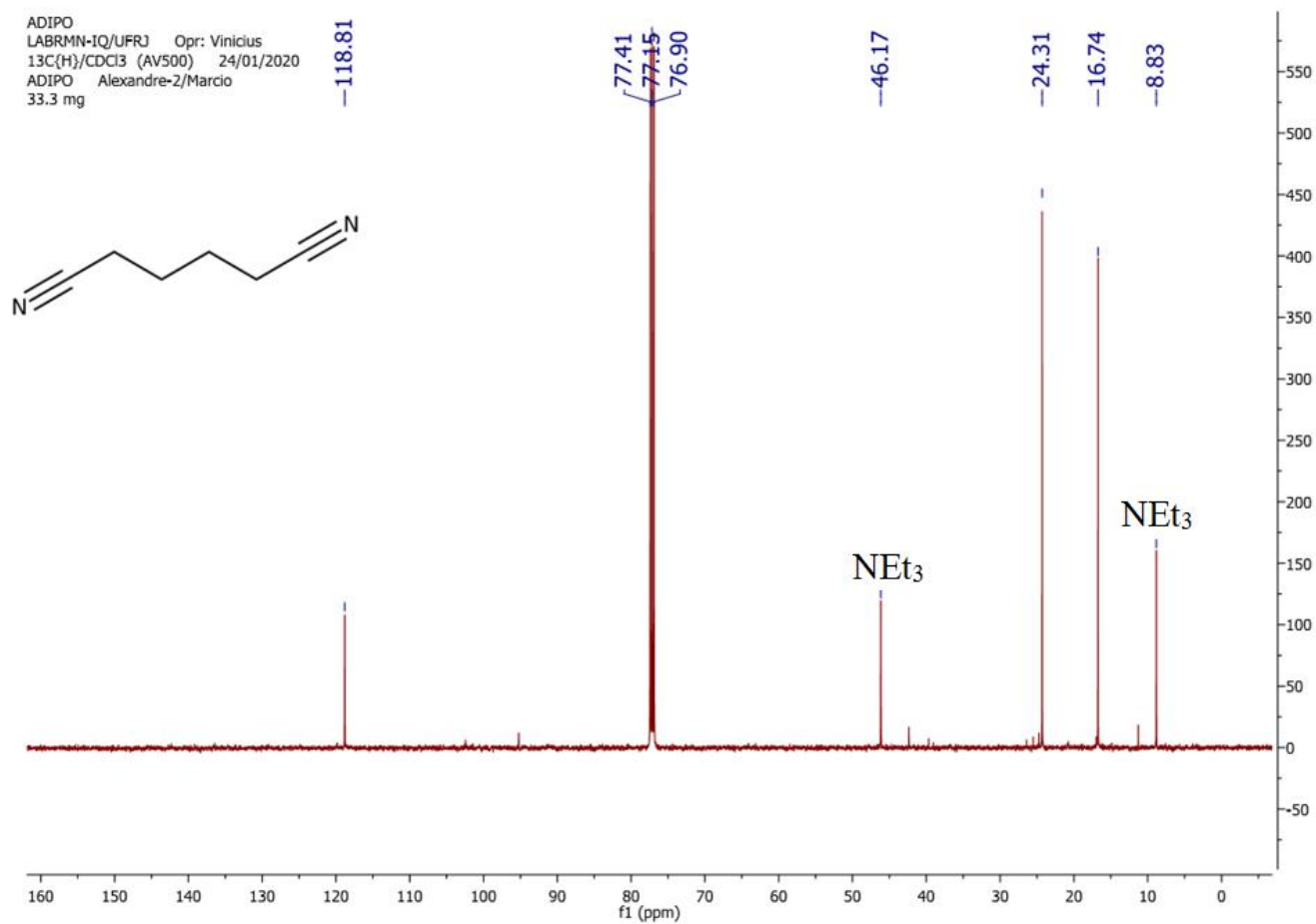


Espectro 10 – Espectro de massas da adiponitrila.



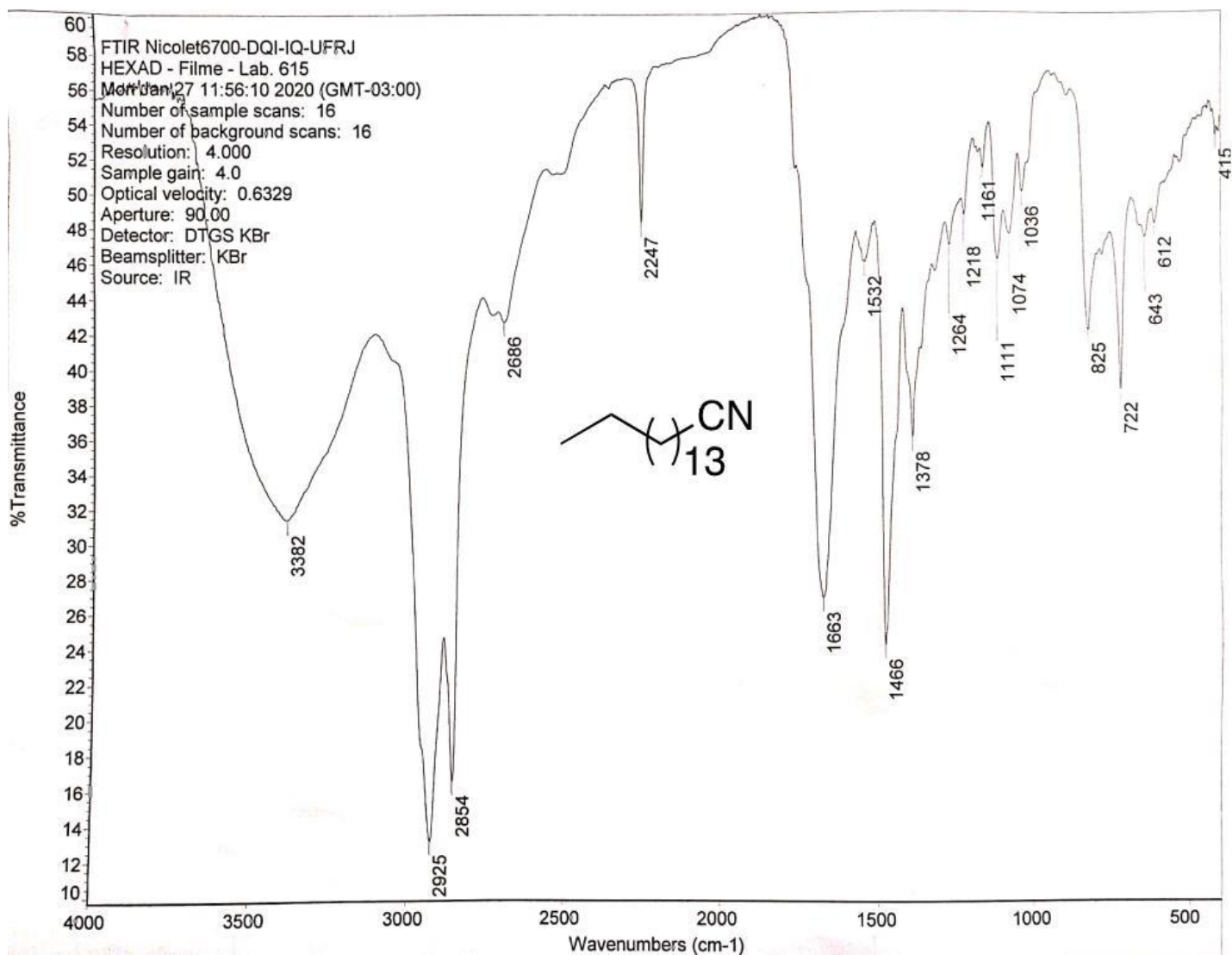


Espectro 11 – Espectro de RMN de ¹H da adiponitrila. (CDCl₃, 400 MHz).



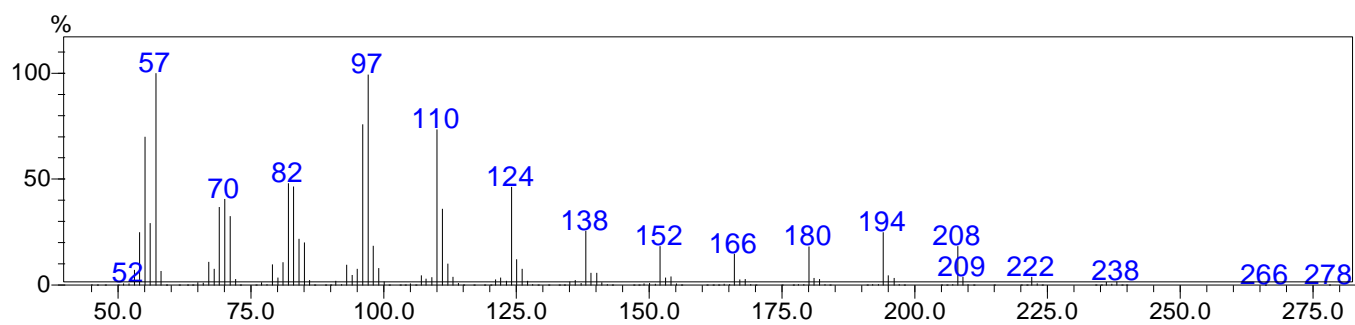
Espectro 12 – Espectro de RMN de ¹³C da adiponitrila (CDCl₃, 100 MHz).

▪ Hexadecanonitrila

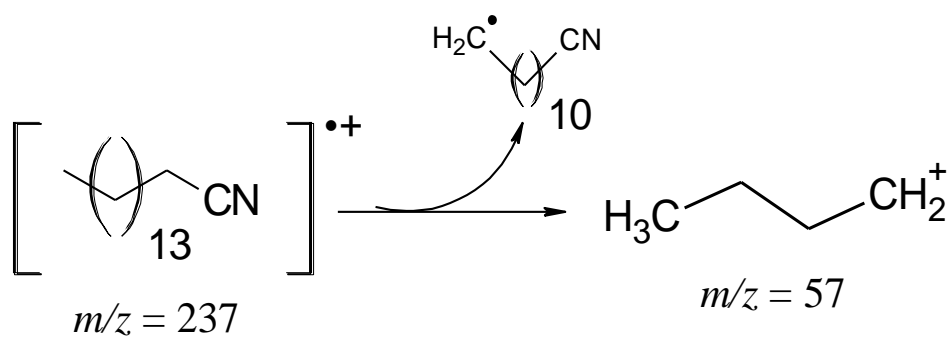
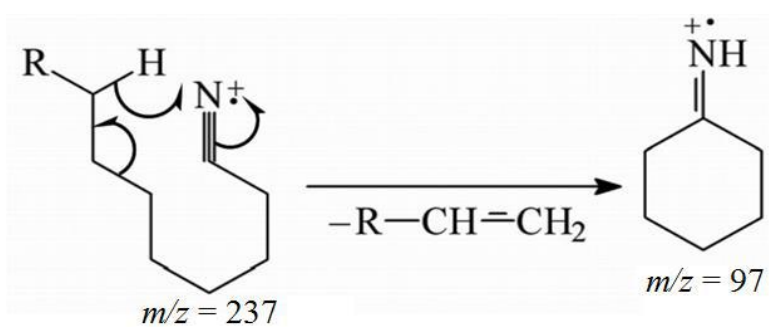


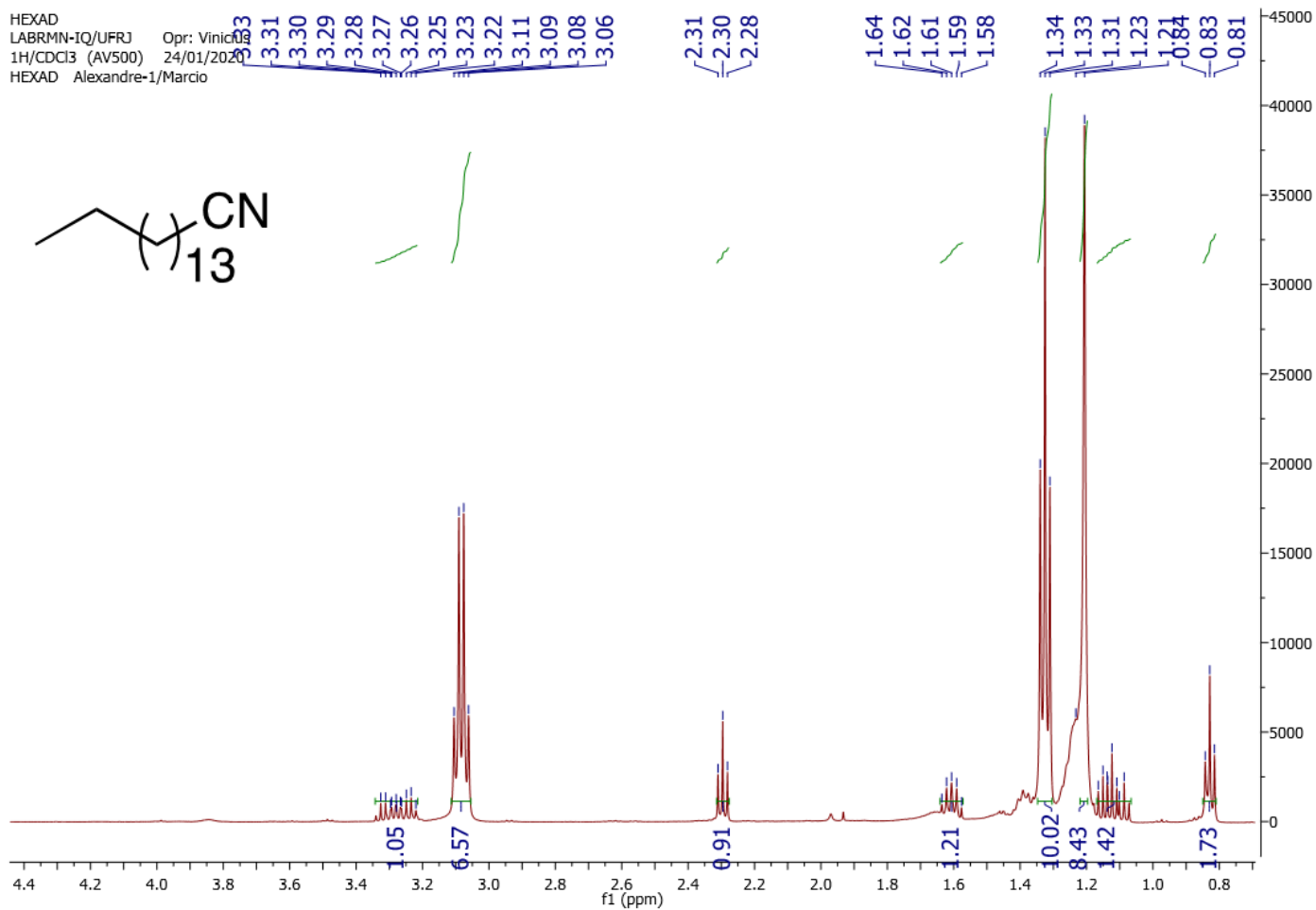
Espectro 13 – Espectro de infravermelho da hexadecanonitrila.

ν (cm ⁻¹)	Grupo característico
2925, 2854	C-H (deformação axial)
2247	CN
1466	CH ₂ (deformação angular)
1378	CH ₃ (deformação angular)
722	Deformação angular cadeia longa



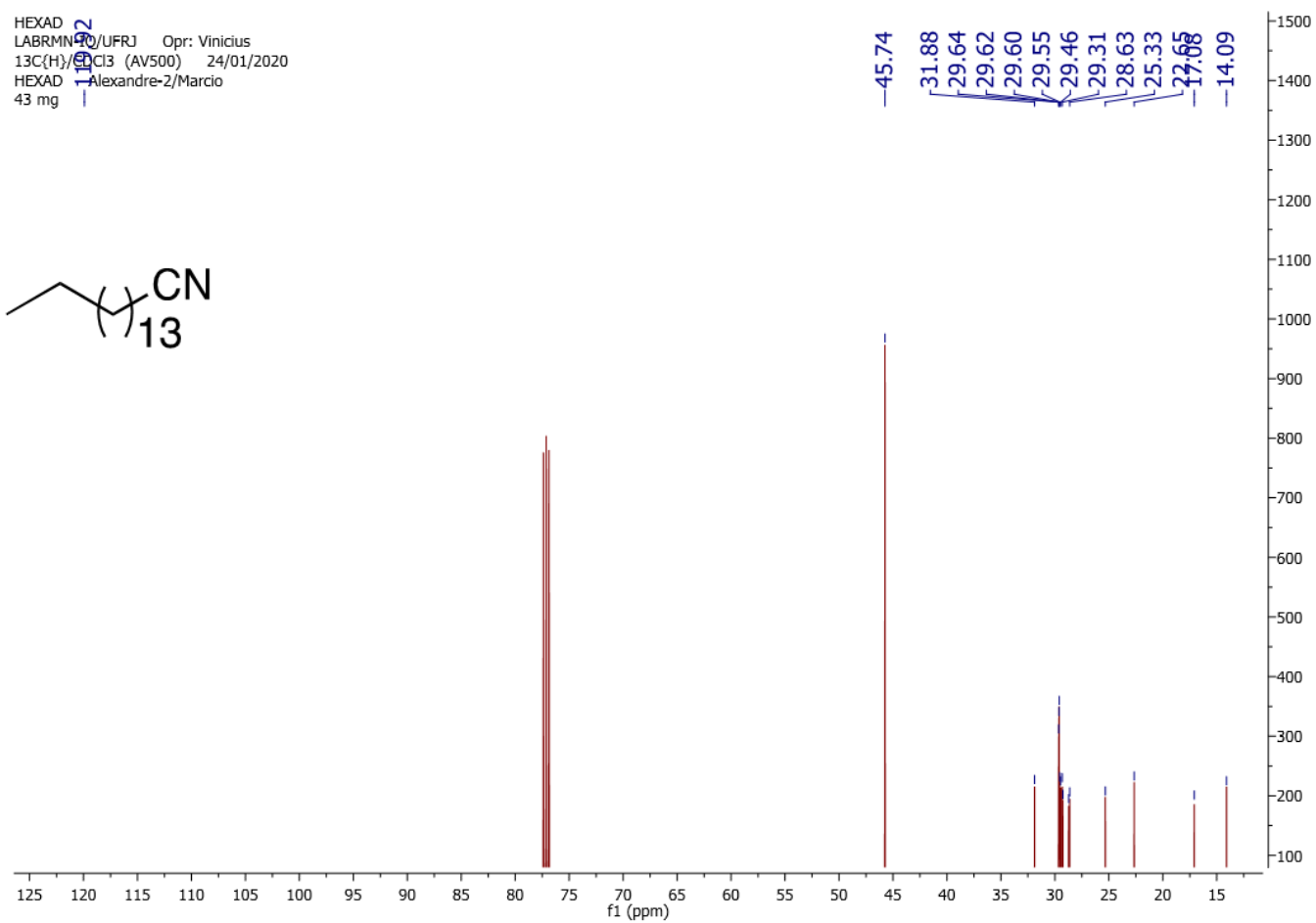
Espectro 14 – Espectro de massas da hexadecanonitrila.





Espectro 15 – Espectro de RMN de ^1H da hexadecanonitrila (CDCl_3 , 400 MHz).

HEXAD
LABRMN-10/UFRJ Opr: Vinicius
13C{H}13 (AV500) 24/01/2020
HEXAD Alexandre-2/Marcio
43 mg



Espectro 16 – Espectro de RMN de ¹³C da hexadecanonitrila (CDCl₃, 100 MHz).