



UNIVERSIDADE EDUARDO MONDLANE

FACULDADE DE CIÊNCIAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA

TRABALHO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA

TEMA:

**SÍNTESE E REACÇÕES DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS
TRICLOROMETIL DERIVADOS**

Autor: Abdulgani, Isac



UNIVERSIDADE EDUARDO MONDLANE

FACULDADE DE CIÊNCIAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA

TRABALHO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA

TEMA:

**SÍNTESE E REACÇÕES DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS
TRICLOROMETIL DERIVADOS**

Autor: Abdulgani, Isac

Supervisor: Professor Doutor Victor Skripets

Maputo, Maio de 2012

DEDICATÓRIA

É com grande alegria, prazer e delicadeza que humildemente dedico o presente trabalho à minha
mãe: *Carmina Maria José Justino Venâncio*,

Pela enorme ajuda psico-moral e financeira desde a nascença até então.

AGRADECIMENTOS

Meus melhores agradecimentos, vão para aqueles que directa e indirectamente contribuíram para a efectivação e elaboração deste trabalho, bem como na realização das experiências executadas no mesmo.

De forma especial, agradecer bastante ao meu supervisor Professor Doutor Victor Skripets, pelo apoio moral, material, paciência e pelos ensinamentos transmitidos durante a realização do trabalho.

Agradecer bastante aos meus pais e encarregados de educação (AbuBacar Mussa Momade e Abdulgani Burgraffe), aos meus irmãos: Justino, Satar, Munir, Miminha, Papaito, Dulcina, Sara, Fátima, Elton, Roquito, Ámina, Chinha, Fadju, aos demais familiares; aos amigos: Ivan, Arrusse, Abdulbachir, Ado, Cassamo, Sulemane, Janfar, Ibraimo Farige, Zainaba, Assaraf, Assif, ao tio Grae pelo apoio, conselhos e camaradagem ao longo de todos esses anos e que este trabalho seja um exemplo de inspiração para novos e eventuais desafios, o meu muito obrigado.

Aos colegas: dr. Zimila, Feniase, Dercia, Terêncio, Viriato, Pascoal e Eanes.

À minha amorosa amada e querida: Habíba Chitenze Inglone, pelo amor, carinho, compreensão e ainda pelo apoio moral.

E finalmente um agradecimento tão enorme à minha insubstituível mãe: Enfermeira Carminda Maria José Justino Venâncio.

DECLARAÇÃO SOB PALAVRA DE HONRA

Declaro pela minha honra que o presente trabalho foi feito por mim, com base na bibliografia destacada ao longo do texto.

O autor

(Isac Abdulgani)

Maputo, Maio de 2012

Abreviaturas

Het-CCl ₃	Compostos heterocíclicos triclorometil derivados
neq	Numero de equivalentes
CNTP	Condições normais de temperatura e pressão
equiv	Equivalentes
MW	Microondas
Pf	Ponto de fusão
Pe	Ponto de ebulição
TDAE	Tetraquis (Dimetilamino)Etileno
DMF	Dimetil formamida
IV	Infravermelho (a)
UV-Vis	Ultravioleta visível
RMN	Ressonância magnética nuclear
Rf	Tempo de retenção
CQS	Cloroquinoxalina sulfonamida
SRN ¹	Substituição radicalica nucleofílica 1
ER ¹	Eliminação radicalar 1
TLC	Cromatografia em camada fina
v	Número de onda
MINT	Ministério do interior

Enumeração dos compostos

- I.** Cafeína
- II.** Teobromina
- III.** Teofilina
- IV.** 8-Nitro-2-metilquinolina
- V.** 8-Nitro-2-triclorometilquinolina
- VI.** 6-Nitro-2-triclorometilquinolina
- VII.** 2-Triclorometilbenzoxazol
- VIII.** 2-Triclorometilbenzotiazol
- IX.** 6-Nitro-2-triclorometilbenzotiazol
- X.** 2-Metilquinoxalina
- XI.** 2-Triclorometilquinoxalina
- XII.** 2,3-Dimetilquinoxalina
- XIII.** 2,3-Bis(triclorometil)-quinoxalina
- XIV.** 2-Diclorometil-3-triclorometilquinoxalina
- XV.** 2-Metilquinazolin-4-ona
- XVI.** 4-Cloro-2-triclorometilquinazolina
- XVII.** 6-Metilimidazotiazol
- XVIII.** 6-Metil-5-nitroimidazotiazol
- XIX.** 5-Cloro-6-(triclorometil)imidazo[2,1-b]tiazol
- XX.** Pentacloro de fósforo
- XXI.** Cloreto de fosforilo
- XXII.** 6-Nitro-2-metil-quinolina

- XXIII.** 3-Triclorometilpiridina
- XXIV.** 5-Diclorometil-2-metoxipiridina
- XXV.** 2-Cloro-5-triclorometilpiridina
- XXVI.** 3-Metilquinolina
- XXVII.** 3-Triclorometilquinolina
- XXVIII.** 5-Metilpirimidina
- XXIX.** 5-Triclorometilpirimidina
- XXX.** 5-Diclorometilpirimidina
- XXXI.** 4-Cloro-5-triclorometilpirimidina
- XXXII.** Cloreto de tionilo
- XXXIII.** 5-Cloro-6-(triclorometil)imidazo[2,1-b]tiazol
- XXXIV.** Éter etilvinílico
- XXXV.** 2-Metilbenzoxazol
- XXXVI.** 5-Triclorometilisoxazol
- XXXVII.** 2-Metilbenzotiazol
- XXXVIII.** 4-Hidro-5-hidroxi,5-triclorometilisoxazol
- XXXIX.** Ácido sulfúrico
- XL.** 1,1,1-Tricloro-4,4-dietil-3-buten-2-ona
- XLI.** 6-Metilimidazo[2,1-b]tiazol
- XLII.** 6-Nitro-2-metilbenzotiazol
- XLIII.** 5-Triclorometil-3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol
- XLIV.** Ácido 6-cloropiridina-3-carboxílico
- XLV.** 3-Triclorometil-5-etoxi-pirazol

- XLVI.** Ácido 5-etóxi-pirazol-5-carboxílico
- XLVII.** Ácido isoxasol-5-carboxílico
- XLVIII.** Diclorometano
- XLIX.** 5-Etil-3-triclorometilisoselenazol
- L.** Ácido 5-etilisoselenazol-3-carboxílico
- LI.** 6-(Triclorometil)-2H-piran-2-ona
- LII.** 4-Triclorometil-cinolina
- LIII.** Ácido cinolina-4-carboxílico
- LIV.** Ácido 2-oxo-2H-pirano-6-carboxílico
- LV.** *N*-Clorosuccinimida
- LVI.** Cloreto de (2E)but-2-enoil
- LVII.** Tetrakis (Dimetilamino) etileno
- LVIII.** *P*-Nitro acetofenona
- LIX.** 2-(Dibromometil)-quinoxalina
- LX.** *p*-Cianobenzaldeído
- LXI.** Tiosemicarbazona de isonicotinaldeído
- LXII.** 5-Nitro-6-metilimidazo[2,1-b]tiazol
- LXIII.** Hidróxido de sódio
- LXIV.** Ácido úrico
- LXV.** 8-Metilxantina
- LXVI.** 8-Metilcafeína
- LXVII.** 8-Triclorometilcafeína
- LXVIII.** 8-Etilcafeína

- LXIX.** *o*-Fenilenodiamina
- LXX.** Ácido fórmico
- LXXI.** Benzimidazol
- LXXII.** 2-Metilbenzimidazol
- LXXIII.** 2-Triclorometilbenzimidazol
- LXXIV.** Ácido tricloroacético
- LXXV.** 9-Acetil-8-hidroxi-8-metil-3,7,8,9-tetrahidro-1H-purin-2,6-diona
- LXXVI.** *o*-Fenilenodiamina hidrocloreto
- LXXVII.** Etil 4-amino-6-(cianometil)-2-(triclorometil)pirimidin-5-carboxilato
- LXXVIII.** 2-Aminotiofen-3-carbonitrilo
- LXXIX.** 2-(Triclorometil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina
- LXXX.** (2*Z*)-But-2-eno-1,4-diol
- LXXXI.** 2-Amino-2-triclorometil-1,3,4,7-tetrahidro-1,3-dioxipin
- LXXXII.** 2-(Triclorometil)-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridina
- LXXXIII.** Tricloroacetilisocianato
- LXXXIV.** 1-Triclorometil-2-triclorometil-1,3-diazo-ciclobeten-4-ona
- LXXXV.** Antranilato de metilo
- LXXXVI.** 2-(Triclorometil)quinazolin-4(3*H*)-ona
- LXXXVII.** 2,6-Dimetil-4H-cromen-4-ona
- LXXXVIII.** 6-Metil-2-(triclorometil)-4H-cromen-4-ona
- LXXXIX.** 2-Metil-1,8-naftiridina
- XC.** 2-(Triclorometil)-1,8-naftiridina
- XCI.** 3-Metilquinoxalin-2(1H)-ona

- XCII.** 3-Cloro-2-(Triclorometil)quinoxalina
- XCIII.** 2,5-Dimetil-1,3,4-tiodiazol
- XCIV.** 2,5-Bis(triclorometil)-1,3,4-tiodiazol
- XCIV.** Cloreto de tricloroacetil
- XCVI.** Fenil-hidrazina
- XCVII.** Tricloroacetitrilo
- XCVIII.** (4E)-3-Oxo-5-fenilpent-4-enonitrilo
- XCIX.** 4-Oxo-6-fenil-2-(triclorometil)-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo
- C.** 3-Picolina

RESUMO

No presente trabalho, fez-se o estudo da síntese e reacções de compostos heterocíclicos triclorometil derivados, como agentes de interesse farmacológico, agrícola e precursores de compostos com a mesma importância.

A pesquisa bibliográfica consistiu primeiramente na classificação das metilxantinas e sua importância farmacológica. Seguidamente fez-se a sistematização dos métodos de síntese dos compostos heterocíclicos triclorometil derivados, como compostos intermediários estáveis na síntese de compostos potencialmente activos no combate à malária, tuberculose, alguns tipos de cancro, anti-helmínticos entre outras enfermidades. É o caso da eficiente conversão dos compostos triclorometil derivados em compostos trifluorometil derivados.

A parte experimental do trabalho, basicamente foi feita mediante a síntese de: 8-metilxantina a partir do ácido úrico, com rendimento de 86,7%; síntese de 8-metilcafeína por metilação de 8-metilxantina usando o sulfato de metil, com rendimento de 35%; síntese de 8-triclorometilcafeína por cloração de 8-metilcafeína através de $\text{PCl}_5/\text{POCl}_3$ com rendimento de 76 %; síntese de 2-triclorometilbenzimidazol a partir da reacção de o-fenilenodiamina com ácido tricloroacético bem como tricloroacetimidato de metilo com rendimento de 58.7%, 65 % e 93 % respectivamente e finalmente a síntese do ácido benzimidazol-2-carboxílico na qual se obteve um rendimento de 15%.

A caracterização dos compostos sintetizados foi feita através da cromatografia em camada fina pela diferença dos R_f dos reagentes e produtos da reacção, determinação dos P_f , espectroscopia de infravermelho e a purificação dos produtos foi mediante a recristalização dos mesmos.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJECTIVOS	2
2.1. Geral	2
2.2. Específicos.....	2
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	3
3.1. Os diferentes tipos de metilxantinas e sua importância farmacológica	3
3.1.1. Cafeína.....	3
3.1.2. Teobromina.....	6
3.1.3. Teofilina.....	7
3.2. CLASSIFICAÇÃO DOS MÉTODOS DE OBTENÇÃO DOS COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS TRICLOROMETIL DERIVADOS	8
3.2.1. CLORAÇÃO POR DIFERENTES AGENTES	8
3.2.2. REACÇÕES DE CICLIZAÇÃO.....	23
3.2. PROPRIEDADES QUÍMICAS DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS TRICLOROMETIL DERIVADOS.....	32
3.2.2. Hidrólise ácida.....	32
3.2.3. Síntese original de α -clorocetonas em séries azaheterocíclicos através do confronto de TDAE	37
3.2.4. Síntese da tiosemicarbazona de isonicotinaldeído.....	43
3.2.5. Síntese de ácido cinolina-4-carboxílico e seus derivados, usados como herbicidas.	45
3.3. Alguns métodos de identificação e purificação dos compostos orgânicos	47

3.3.1. Cromatografia.....	47
3.3.2. Espectroscopia.....	48
4. PARTE EXPERIMENTAL.....	51
4.1. EXPERIÊNCIA 1-SÍNTESE DE 8-METILXANTINA	51
4.2. EXPERIÊNCIA-2-SÍNTESE DE 8-METILCAFEÍNA.....	52
4.3. EXPERIÊNCIA 3-SÍNTESE DE BENZIMIDAZOL	54
4.4. EXPERIÊNCIA 4-SÍNTESE DE 2-METILBENZIMIDAZOL	54
4.5. EXPERIÊNCIA 5-SÍNTESE DE 2-TRICLOROMETILBENZIMIDAZOL	55
4.5.1. Síntese a partir de o-fenilenodiamina hidrocloreto.....	55
4.5.2. Síntese a partir de o-fenilenodiamina	56
4.5.3. Síntese a partir de tricloroacetimidato de metilo	57
4.6. EXPERIÊNCIA 6-SÍNTESE DE 8-TRICLOROMETILCAFEÍNA.....	57
4.7. EXPERIÊNCIA7-SÍNTESE DE ÁCIDO BENZIMIDAZOL-2-CARBOXÍLICO	58
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	59
5.1. Alguns parâmetros físicos e rendimentos dos produtos de reação	59
5.2. Análise e discussão dos resultados	59
5.2.1. Experiência 1-síntese de 8-metilcafeína	59
5.2.2. Experiência 2-síntese de 8-metilcafeína	60
5.2.3. Experiência 3-síntese de benzimidazol.....	60
5.2.4. Experiência 4-síntese de 2-metilbenzimidazol.....	60
5.2.5. Experiência 5-síntese de 2-triclorometilbenzimidazol	60
5.2.6. Experiência 7-síntese de ácido benzimidazol-2-carboxílico	61
5.3. Atribuição dos sinais espectrais no infravermelho dos compostos sintetizados	61

6. CONCLUSÃO.....	65
7. RECOMENDAÇÕES.....	67
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	68
ANEXOS.....	72

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Condições sintéticas óptimas, com os rendimentos da triclоромação de diferentes substratos.....	11
Tabela 2: Condições sintéticas óptimas, com os respectivos rendimentos da dupla triclоромação...	13
Tabela 3: Condições sintéticas óptimas, com os rendimentos da tetraclоромação de 2-metilquinazolin-4-ona	15
Tabela 4: Condições sintéticas óptimas, da síntese de 5-cloro-6-triclоромetilimidazo[2,1-b].....	16
Tabela 5: Rendimento de síntese e Pf de vários derivados bis(triclоромetil)triazinas	31
Tabela 6: Hidrólise ácida dos compostos heterocíclicos triclоромetil derivados	33
Tabela 7: Reacções de 2-triclоромetilquinoxalina com aldeídos aromáticos usando TDAE ^a	39
Tabela 8: Condições usadas na TLC para a reacção da experiência 1.....	52
Tabela 9: Condições usadas na TLC para reacção da experiência 2	53
Tabela 10: Resultados obtidos.....	59
Tabela 11: Atribuição dos sinais dos compostos com anel benzimidazol no infravermelho	61
Tabela 12: Atribuição dos sinais no infravermelho da cafeína e seus derivados	64
Tabela 13: Resumo dos métodos de síntese dos compostos heterocíclicos triclоромetil derivados	73

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Fórmula da estrutura química da cafeína	3
Figura 2: Fórmula da estrutura química da teobromina	6
Figura 3: Fórmula da estrutura química da teofilina.....	7
Figura 4: Estrutura da CQS.	37
Figura 5: Fórmula da estrutura química do TDAE	38
Figura 6: Fórmula da estrutura química da tiosemicarbazona de isonicotinaldeído	43
Figura 7: Fórmula geral da estrutura química do ácido cinolina-4-carboxílico e seus derivados	45
Figura 8: Espectro prático de infravermelho da benzimidazol.....	89

Figura 9: Espectro teórico de infravermelho da benzimidazol.....	89
Figura 10: Espectro prático de infravermelho da 2-metilbenzimidazol.....	90
Figura 11: Espectro teórico de infravermelho da 2-metilbenzimidazol.....	91
Figura 12: Espectro prático de infravermelho da 2-triclorometilbenzimidazol	92
Figura 13: Espectro teórico de infravermelho da 2-triclorometilbenzimidazol	93
Figura 14: Espectro prático de infravermelho do ácido benzimidazol-2-carboxílico	93
Figura 15: Espectro prático de infravermelho da 8-metilxantina	94
Figura 16: Espectro prático de infravermelho da 8-metilcafeína	94
Figura 17: Espectro teórico de infravermelho da cafeína	95

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1: Cloração de compostos Het-CH ₃ com uso de microondas.....	10
Esquema 2: Cloração de 2,3-dimetilquinoxalina com o uso de microondas	13
Esquema 3: Cloração de 2-metilquinazolin-4-ona por PCl ₅ /PCl ₃	14
Esquema 4: Reacção de cloração de núcleos da imidazo[2,1-b]tiazol, por PCl ₅ /POCl ₃	16
Esquema 5: Cloração de 5-metilpirimidina por cloreto de tionilo	17
Esquema 6: Cloração de 2,6-Dimetil-4H-cromen-ona por cloreto de tionilo	17
Esquema 7: Cloração de ácido 1-etil-6-fluór-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico por cloreto de tionilo	18
Esquema 8: Cloração de 2-metil-1,8-naftiridina por N-clorosuccinimida em diclorometano	18
Esquema 9: Cloração de 2-metil-1,8-naftiridina por N-clorosuccinimida em 2,2-dicloro-2,2-azopropano	19
Esquema 10: Cloração de 2-metilquinoxalina por N-clorossuccinimida	19
Esquema 11: Cloração de 3-cloroquinoxalin-2(1H)-ona, por N-clorossuccinimida.....	20
Esquema 12: Síntese de etil 4-etil-3-metil-5-(triclorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato	20
Esquema 13: Síntese de terc-butil 4-etil-3-metil-5-(triclorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato	21
Esquema 14: Síntese de 2,5-bis(triclorometil)-1,3,4-tiodiazol.....	21

Esquema 15: Síntese de 3,4-dicloro-2-(triclorometil)piridina.....	22
Esquema 16: Síntese de 2,4-dicloro-5-(triclorometil)-1,3-tiazol.....	22
Esquema 17: Síntese de 5-triclorometilpirimidina	23
Esquema 18: Obtenção de 5-Triclorometilisoxazol a partir de reacção de ciclização de cloreto de tricloroacetil com éter etilvinílico.....	24
Esquema 19: Obtenção de 5-Triclorometil-3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol a partir de reacção de ciclo-condensação de 1,1,1-Tricloro-4,4-dietil-3-buten-2-ona com fenil hidrazina.....	25
Esquema 20: Síntese de 6-triclorometil-2H-piran-2-ona	25
Esquema 21: Síntese de 2-triclorometil e seus derivados	26
Esquema 22: Síntese de Etil 4-amino-6-(cianometil)-2-(triclorometil)pirimidin-5-carboxilato...27	
Esquema 23: Síntese de 2-(triclorometil)tieno[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	27
Esquema 24: Síntese de 2-amino-2-triclorometil-1,3,4,7-tetrahidro-1,3-dioxipina	28
Esquema 25: Generalização da síntese de triclorometilpiridinas	28
Esquema 26: Síntese 4-oxo-6-fenil-2-(triclorometil)-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo	29
Esquema 27: Síntese de 2-triclorometil-[1 <i>H</i>]-pirrol[2,3- <i>b</i>]piridina	29
Esquema 28: Síntese de 1-triclorometil-2-triclorometil-1,3-diaza-ciclobeten-4-ona	30
Esquema 29: Síntese de 2-(triclorometil)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona	30
Esquema 30: Generalização da síntese de derivados bis(triclorometil)triazinas.....	31
Esquema 31: Reacção de 2-(triclorometil)quinoxalina com aldeídos aromáticos.....	39
Esquema 32: Mecanismo de formação de α -clorocetonas a partir de compostos Het-CCl ₃ com aldeídos aromáticos.....	41
Esquema 33: Reacção de obtenção de oxiranos a partir de 2-triclorometilquinoxalina com <i>p</i> -nitro-acetofenona.	42
Esquema 34: Generalização da reactividade em séries da quinolina.....	43
Esquema 35: Síntese de tiosemicarbazona de isonicotinaldeído	44
Esquema 36: Síntese de ácido cinolina-4-carboxílico	46
Esquema 37: Síntese de 8-metilcafeína (LXV) a partir de ácido úrico (LXIV).....	51
Esquema 38: Síntese de 8-metilcafeína (LXVI) a partir de 8-metilxantina (LXV)	52

Esquema 39: Síntese de benzimidazol.....	54
Esquema 40: Síntese de 2-metilbenzimidazol.....	54
Esquema 41: Síntese de o-fenilenodiamina hidrocloreto.....	55
Esquema 42: Síntese de 2-triclorometilbenzimidazol a partir de o-fenilenodiamina hidrocloreto	55
Esquema 43: Síntese de 2-triclorometilbenzimidazol a partir de o-fenilenodiamina	56
Esquema 44: Síntese de 2-triclorometilbenzimidazol a partir de tricloroacetimidato de metilo ..	57
Esquema 45: Síntese de 8-triclorometilcafeína	57
Esquema 46: Síntese de ácido benzimidazol-2-carboxílico	58

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1: RESUMO DOS MÉTODOS DE SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS TRICLOROMETIL DERIVADOS	73
ANEXO 2: ESPECTRO PRÁTICO DE INFRAVERMELHO DA BENZIMIDAZOL.....	89
ANEXO 3: ESPECTRO TEÓRICO DE INFRAVERMELHO DA BENZIMIDAZOL.....	89
ANEXO 4: ESPECTRO PRÁTICO DE INFRAVERMELHO DA 2-METILBENZIMIDAZOL	90
ANEXO 5: ESPECTRO TEÓRICO DE INFRAVERMELHO DA 2-METILBENZIMIDAZOL	91
ANEXO 6: ESPECTRO PRÁTICO DE INFRAVERMELHO DA 2-TRICLOROMETILBENZIMIDAZOL	92
ANEXO 7: ESPECTRO TEÓRICO DE INFRAVERMELHO DA 2-TRICLOROMETILBENZIMIDAZOL	93
ANEXO 8: ESPECTRO PRÁTICO DE INFRAVERMELHO DO ÁCIDO BENZIMIDAZOL-2-CARBOXÍLICO	93
ANEXO 9: ESPECTRO PRÁTICO DE INFRAVERMELHO DA 8-METILXANTINA	94
ANEXO 10: ESPECTRO PRÁTICO DE INFRAVERMELHO DA 8-METILCAFEÍNA	94
ANEXO 11: ESPECTRO TEÓRICO DE INFRAVERMELHO DA CAFEÍNA	95

1. INTRODUÇÃO

Há uma variedade de compostos orgânicos heterocíclicos usados como componentes estruturais de substâncias farmacêuticas e agro-químicos, conferindo-lhes grande actividade biológica. Actualmente, 85% dos fármacos disponíveis na terapêutica, são de origem sintética e destes, grande parte (62%) são compostos heterocíclicos, sendo que 91% contêm nitrogénio em sua estrutura (Scapin, 2006).

A título de exemplo, a tiosemicarbazona de isonicotinaldeído e seus derivados, são compostos que possuem potentes e variados graus de actividade fisiológica, sendo úteis no uso como agentes terapêuticos no tratamento da tuberculose, caso concreto das infecções causadas pelo microrganismo *Mycobacterium tuberculosis*. Além da sua actividade quimioterapêutica, também são usados como pesticidas (Konig e Offe, 1956).

O ácido cinolina-4-carboxílico e seus derivados são usados como herbicidas, isto é, na inibição do crescimento de certas plantas indesejadas (ervas daninhas) (John; Estreicher e Soloway, 1987).

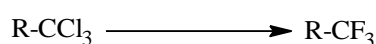
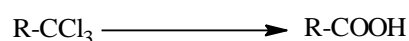
Os compostos α -clorocetónicos heterocíclicos de nitrogénio, caso concreto dos derivados α -clorocetónicos da quinolina, quinazolina, quinoxalina, são compostos potencialmente bioactivos no combate a diversos tipos de cancro (Montana; Terme e Vanelle, 2006).

Os derivados da quinazolina são agentes antimaláricos (Verhaeghe et al. 2007) sendo também que as estruturas triclórometiladas derivadas de triazinas apresentam a mesma actividade anti-infecciosa (Cartwright et al. 1995).

Os compostos químicos acima destacados, podem ser sintetizados utilizando como substrato, os compostos heterocíclicos contendo o grupo CCl_3 na cadeia lateral, estes por sua vez, podem ser sintetizados a partir dos seus análogos metilados e/ou através de reacções de ciclização.

A 2-triclorometilbenzimidazol e seus derivados, são usados como pesticidas, para além da propriedade anti-helmíntica (Harris e Sutton, 1969).

Os compostos heterocíclicos triclorometil derivados são também, precursores muito bem conhecidos na síntese dos análogos ácidos carboxílicos e das correspondentes estruturas trifluorometil:



Neste contexto, é de extrema importância o conhecimento dos métodos de síntese, bem como das propriedades químicas dos compostos heterocíclicos triclorometil derivados, como precursores de compostos com grande interesse farmacológico e agrícola.

2. OBJECTIVOS

2.1. Geral

- Estudar a síntese e reacções químicas dos compostos heterocíclicos tendo o grupo CCl_3

2.2. Específicos

- Sistematizar os métodos de obtenção dos compostos heterocíclicos triclorometil derivados;
- Classificar os diferentes tipos de metilxantinas e sua importância farmacológica;
- Sintetizar a 8-triclorometilcafeína a partir do ácido úrico; e
- Sintetizar a benzimidazol; 2-metilbenzimidazol; 2-triclorometilbenzimidazol e compará-los.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Os diferentes tipos de metilxantinas e sua importância farmacológica

Do ponto de vista médico e farmacológico existem três xantinas de extrema importância: a *cafeína* (3,7 dihidro-1,3,7 trimetil-1H-purina-2,6 diona) comumente chamada de 1,3,7-trimetilxantina; a *teobromina* (3,7 dihidro-3,7 trimetil-1H-purina-2,6 diona) mais conhecida por 3,7-dimetilxantina; e a *teofilina* (3,7 dihidro-1,3 trimetil-1H-purina-2,6 diona) habitualmente designada por 1,3-dimetilxantina que são as três xantinas metiladas, todas elas derivadas da purina (o grupo xantina é o 2,6-dioxopurina) pelo que então, como seria de esperar são designadas como metilxantinas (Soares, 2010).

3.1.1. Cafeína

Diferentemente da teobromina e da teofilina, a cafeína é uma metilxantina com três grupos metil na sua estrutura molecular, de acordo com a seguinte estrutura química:

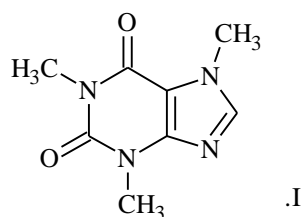


Figura 1: Fórmula da estrutura química da cafeína

É encontrada em certas plantas e usada para o consumo em bebidas, na forma de infusão, como estimulante. É extremamente solúvel em água quente e apresenta sabor amargo (Soares, 2010).

O efeito mais conhecido da cafeína é a sua acção como estimulante do sistema nervoso central, tendo capacidade de chegar à corrente sanguínea e, deste modo, atingir o córtex cerebral exercendo aí os seus efeitos. Nos seres humanos estes efeitos traduzem-se por uma redução da fadiga levando à insónia, com uma melhoria da concentração, capacidade de pensamento e também na capacidade do desempenho de actividades motoras (Soares, 2010).

Entre o grupo das xantinas (que incluem a teofilina e a teobromina) a cafeína é a que mais actua sobre o sistema nervoso central. Actua ainda sobre o metabolismo basal e aumenta a produção de suco gástrico. Doses terapêuticas de cafeína estimulam o coração aumentando a sua capacidade de trabalho, produzindo também dilatação dos vasos periféricos (Soares, 2010).

A sua rápida acção estimulante faz dela um poderoso antídoto à depressão respiratória em consequência de intoxicação por drogas como morfina e barbitúricos. A ingestão excessiva pode provocar, em algumas pessoas, efeitos negativos como irritabilidade, ansiedade, agitação, dor de cabeça e insónia (Soares, 2010).

Os portadores de arritmia cardíaca devem evitar até mesmo dosagens moderadas, ainda que eventuais, da substância. Altas doses de cafeína excitam demasiadamente o sistema nervoso central, inclusive os reflexos medulares, podendo ser letal (Soares, 2010).

- **Derivados da cafeína**

Merecem um destaque no presente trabalho os derivados de cafeína substituídos e/ou funcionalizados na posição oito (8), dentre eles podemos citar os alquil derivados como o caso da 8-metilcafeína, 8-etilcafeína, a 8-triclorometilcafeína, como também éteres ou hidróxi derivados, que também são estimulantes do sistema nervoso central, mas que especificamente actuam como antagonistas nos receptores de adenosina. Especialmente a 8-metilcafeína, além da

importância supracitada, ela serve como substrato na síntese da 8-triclórometilcafeína bem como da 8-trifluorometilcafeína que também são notáveis antagonistas nos receptores de um certo tipo de adenosina (Jacobson et al.1993).

No sistema nervoso central, mais precisamente, no sistema nervoso autónomo, a adenosina, um neurotransmissor natural, ao ligar-se aos seus receptores (A_1 e A_2), diminui a actividade neuronal, dilata os vasos sanguíneos, reduz a frequência cardíaca, a pressão sanguínea e a temperatura corporal. A popularidade da cafeína e seus derivados como drogas psicoactivas, também se deve às suas propriedades estimulantes, que depende da sua habilidade de diminuir a transmissão de adenosina no cérebro. Para a célula nervosa, a cafeína parece-se com a adenosina. A cafeína, devido a esta semelhança, liga-se aos receptores da adenosina. No entanto, não diminui a actividade das células como a adenosina o faz. Então, a célula “não pode ver” a adenosina porque a cafeína está a ocupar o seu receptor, o que leva a um aumento da actividade celular, exercendo um efeito antagonista nos receptores centrais da adenosina (Strain e Griffiths, 2000).

Quanto à síntese laboratorial dos derivados 8-substituídos da cafeína, especialmente a 8-metilcafeína, dizer que a sua síntese através de metilação da cafeína na oitava posição nunca teve sucesso quando os agentes habituais de metilação foram utilizados; tanto que, foi estabelecido que a 8-metilcafeína pode ser obtida por metilação da 8-metilxantina, e esta obtida a partir do ácido úrico e excesso de anidrido de ácido acético, pelo método de Bohringer, realizado em presença de uma base (Huston e Allen, 1934).

O método de síntese de 8-alkilcafeínas a partir de cafeína é o método de Bohringer e Sohne. Neste método, o hidrogénio da oitava posição é primeiramente substituído por um grupo contendo oxigénio, formando um éter ou um derivado hidroxilado. Este é aquecido num tubo fechado com um ligeiro excesso de anidrido de ácido acético, a uma temperatura muito mais elevada em relação à temperatura necessária para a preparação de 8-metilxantina a partir de

ácido úrico. Porém, neste método, não se é capaz de provocar a reacção por aquecimento, sob pressão atmosférica na presença de uma base orgânica tal como a piridina (Huston e Allen, 1934).

3.1.2. Teobromina

É uma dimetilxantina com a seguinte fórmula estrutural:

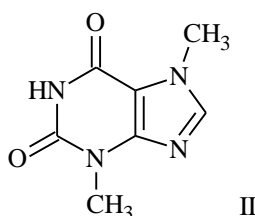


Figura 2: Fórmula da estrutura química da teobromina

A teobromina, normalmente é encontrada no fruto do *Theobroma cacao*, e por isso esse composto é normalmente encontrado no chocolate (0.5-2.7% de teobromina). É sugerida para o tratamento de edema (líquido excessivo em partes do corpo), ataques de angina sífilítica, e angina degenerativa (Soares, 2010).

O Diário americano de Nutrição Clínica diz que a teobromina era uma vez usada como tratamento para outros problemas circulatórios inclusive arteriosclerose, certas doenças vasculares, de angina peitoris e hipertensão. Na medicina moderna, a teobromina é usada como um vasodilatador (um alargador de vaso sanguíneo), uma ajuda para eliminar a urina e estimulante do coração. Além disso, o uso futuro de teobromina em campos de prevenção de câncer foi patenteado (Soares, 2010).

Ainda que a teobromina não seja uma substância viciante, foi apontada como causadora do vício por chocolate. O chocolate é considerado afrodisíaco, pois os seus efeitos incluem os efeitos estimulativos da teobromina: prazer induzido pelo hipotálamo, como o efeito da doçura de chocolate e natureza gordurosa, ou como o chocolate afecta os níveis de serotonina. Enquanto a serotonina tiver um efeito aprazível, em concentrações altas pode ser convertida à melatonina que em altas concentrações induz e aumenta o apetite sexual (Soares, 2010).

3.1.3. Teofilina

Como a teobromina, a teofilina também é uma dimetilxantina mas, com a seguinte fórmula estrutural:

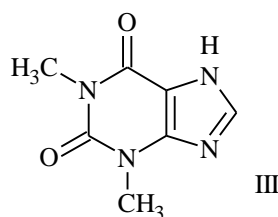


Figura 3: Fórmula da estrutura química da teofilina

Tem grande importância no tratamento da asma, da doença pulmonar obstrutiva crônica e tem a função de estimular o sistema nervoso central (Soares, 2010).

3.2. CLASSIFICAÇÃO DOS MÉTODOS DE OBTENÇÃO DOS COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS TRICLOROMETIL DERIVADOS

3.2.1. CLORAÇÃO POR DIFERENTES AGENTES

- **Cloração por PCl_5**

Cloração de substratos metilados usando como solvente o POCl_3

Os compostos heterocíclicos triclorometil derivados, são precursores muito bem conhecidos na síntese de uma etapa das correspondentes estruturas trifluorometil compostos heterocíclicos, utilizando como agentes de fluoração o SbF_5 ou SbF_3 . Estes compostos (trifluorometil heterocíclicos) são de grande interesse farmacêutico (Verhaeghe et al, 2006).

Os compostos heterocíclicos triclorometil derivados nitrogenados, apresentam um outro interesse sintético no campo de reacções radiculares. Depois de serem nitrados, são excelentes substratos nas reacções consecutivas de $\text{S}_{\text{RN}}1$ e $\text{E}_{\text{R}}1$ com sais nitroalcanos, levando a produtos de cloreto de vinilo (Verhaeghe et al, 2006).

A fim de otimizar a produção global de análogos de drogas trifluorometil, a síntese eficiente dos seus correspondentes triclorometil substratos, continua a ser uma grande preocupação para a química de síntese. Assim, a cloração controlada do grupo metil, pode ser realizada através de mecanismos radiculares, usando como agente de cloração o N-clorosuccinimida, ou o cloro gasoso sem devido controlo e com complicadas técnicas de purificação (Verhaeghe et al, 2006).

Em sínteses laboratoriais modernas, tem-se feito estudos de influência da irradiação de microondas em química orgânica, investigando a possibilidade de realizar tais reacções de cloração através de uma síntese a microondas, a fim de otimizar obtendo os derivados triclorometil em proporções maiores e curtos tempos de reacção. Aplicando este método simples,

foi estudada a síntese de vários triclорometil compostos, como a de quinolina, quinoxalina, quinazolina, benzoxazol, benzotiazol, série de imidazo[2,1-b]tiazol (Verhaeghe et al, 2006).

Estes métodos também podem ser empregues com sucesso, para triclорação da 8-metilcafeína.

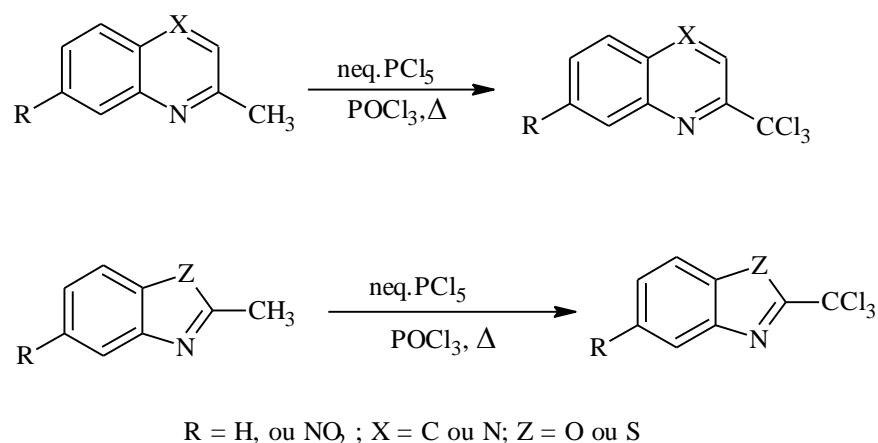
De 1967 a 1981, apresentou-se em várias publicações, um protocolo que permite a triclорação do grupo metil "ativado" em uma posição do átomo de nitrogénio sp^2 em piridina e quinolina com os respectivos compostos da série. Neste método, usa-se pentacloro de fósforo como poderoso agente de cloração iónica, e cloreto de fosforilo como solvente, aquecendo-se assim em refluxo a mistura de reacção durante um longo período de tempo, estimado em 12 a 60 horas. A limitação deste procedimento aparece rapidamente por causa do pequeno ou médio rendimento (4-61%), dependendo do substrato, como também considerando a importância do tempo necessário da reacção (Verhaeghe et al, 2006).

Em continuação dos estudos de métodos de cloração de metilcompostos heterocíclicos nitrogenados, explorando-se a reactividade do nitrogénio nestes compostos no que concerne a reacções de transferência de electrões, tentou-se melhorar este processo de síntese, trabalhando-se na progressão dessa metodologia em condições de operação clássica, actuando em dois parâmetros principais: (1) tempo de reacção e (2) quantidade do agente de cloração usado (Verhaeghe et al, 2006)

Para cada substrato, várias reacções foram investigadas tomando diversas quantidades de PCl_5 . O tempo mínimo necessário para se proceder de forma quantitativa, é mais frequentemente situado entre 12 a 24 horas. Notou-se que com mais tempo, o rendimento da reacção diminui por causa da natureza altamente activa do refluxo da mistura de reacção que prejudica o produto previamente formado. Com isso, óptima quantidade de PCl_5 foi determinada para a reacção. Ela tem que ser sempre superior ao número de átomos de hidrogénio que têm de ser substituídos por outros de cloro, tendo em conta que cada molécula de PCl_5 é capaz de liberar um único átomo de cloro para a reacção de cloração (Verhaeghe et al, 2006).

Consequentemente, para que a tricloração destes substratos forneça melhores rendimentos é necessária a utilização de 4 equivalentes de PCl_5 , mas nalguns substratos requerem-se 5 equivalentes de PCl_5 . Daí, decidiu-se realizar a mesma síntese com um protocolo de assistência de microondas de 800 W para que se pudesse estudar os dois parâmetros de funcionamento ao mesmo tempo.

Com isso, a comparação global entre o método clássico e o moderno (de microondas) permitiu demonstrar a consequente contribuição da tecnologia de microondas nesta abordagem sintética (Verhaeghe et al, 2006), como mostra o esquema abaixo:

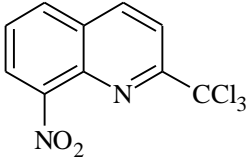
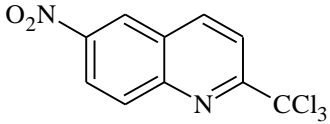
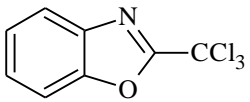


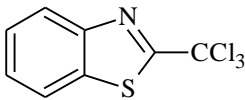
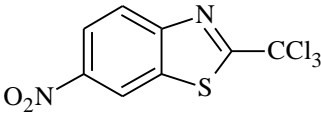
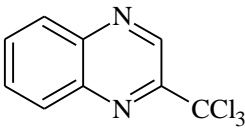
Esquema 1: Cloração de compostos Het-CH₃ com uso de microondas

Pareceu que nas reacções assistidas a microondas, os tempos reaccionais foram maciçamente reduzidos, tendo também aumentado ligeiramente o rendimento da reacção; mas que noutros casos, mesmo com a diminuição do tempo de reacção, o rendimento manteve-se constante (Verhaeghe et al, 2006).

A seguinte tabela resume os melhores resultados em ambas as condições:

Tabela 1: Condições sintéticas óptimas, com os rendimentos da tricloração de diferentes substratos

Produto da reacção, nomes e números	neq de PCl ₅	Condições clássicas ^a		Microondas ^b	
		Tempo (Horas)	Rendimento (%)	Tempo (min)	Rendimento (%)
 8-Nitro-2-triclorometilquinolina V	4	12	89	5	98
 6-Nitro-2-triclorometilquinolina VI	5	24	61	20	83
 2-Triclorometilbenzoxazol VII	4	12	74	20	75

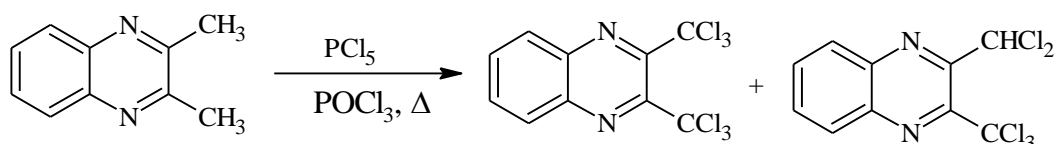
 <p>2-Triclorometilbenzotiazol VIII</p>	4	12	81	30	86
 <p>6-Nitro-2-triclorometilbenzotiazol IX</p>	4	12	84	10	89
 <p>2-Triclorometilquinoxalina XI</p>	5	1.5	75	15	84

^a Mistura de reacção aquecida a refluxo

^b Mistura de reacção aquecida sob irradiação de microondas de 800w.

Já em estudos posteriores, realizou-se a reacção de tricloração usando ambos os métodos em condições similares, utilizando-se a *2,3-dimetilquinoxalina* como substrato. Sintetizou-se o produto esperado de *2,3-bis(triclorometil)-quinoxalina*, em ambas as condições com rendimentos mais baixos em relação aos produtos obtidos com substratos monometilados. O impedimento

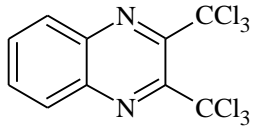
estérico, provavelmente explica este resultado, especialmente quando se considera como principal produto a 2-diclorometil-3-triclorometilquinoxalina (Verhaeghe et al, 2006).

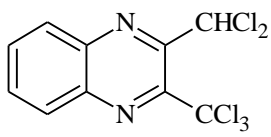


Esquema 2: Cloração de 2,3-dimetilquinoxalina com o uso de microondas

Neste caso, o número de equivalentes de PCl_5 tem de ser bastante elevado de modo a compensar as limitações estéricas (Verhaeghe et al, 2006). Usando 15 equivalentes ao invés de 4 ou 5 em ambas as técnicas, se obteve o resultado apresentado na seguinte tabela:

Tabela 2: Condições sintéticas óptimas, com os respectivos rendimentos da dupla tricloração

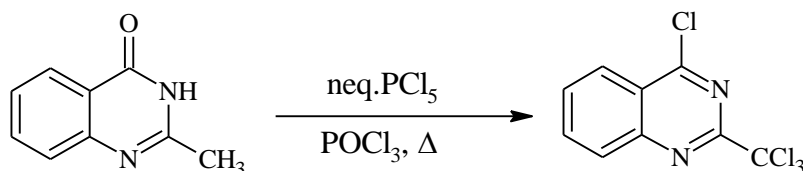
Produto da reacção, nome e número	neq de PCl_5	Condições clássicas ^a		Microondas ^b	
		Tempo (Horas)	Rendimento (%)	Tempo (min)	Rendimento (%)
 2,3-Bis(triclorometil)-quinoxalina XIII	15	24	35	30	30

 <p>2-Diclorometil-3-triclorometilquinoxalina</p> <p>XIV</p>	15	24	50	30	60
---	----	----	----	----	----

^a Mistura de reacção aquecida a refluxo

^b Mistura de reacção aquecida sob irradiação de microondas de 800w.

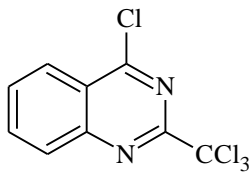
Dehof e Smith (1890,1964) nos seus trabalhos, mostraram segundo o esquema abaixo, que a cloração de 2-metilquinazolin-4-ona com o PCl_5 ou PCl_3 afecta logicamente o grupo carbonilo do anel lactâmico, formando como produto, um composto aromático tetraclorado designado por 4-cloro-2-triclorometilquinazolin-4-ona, com um rendimento de cerca de 53% (Verhaeghe et al, 2006):



Esquema 3: Cloração de 2-metilquinazolin-4-ona por $\text{PCl}_5/\text{PCl}_3$

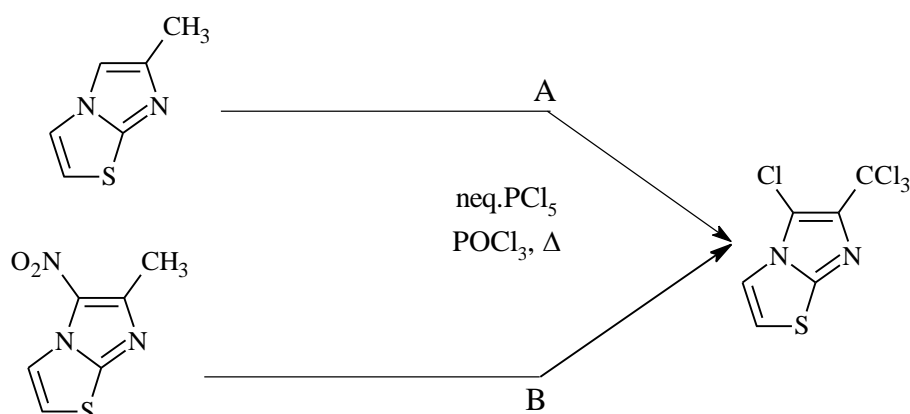
A tabela seguinte, apresenta os melhores resultados que são obtidos nas duas condições de funcionamento. De salientar que mesmo sem o uso de microondas, o rendimento da reacção foi aumentado.

Tabela 3: Condições sintéticas ótimas, com os rendimentos da tetracloração de 2-metilquinazolin-4-ona

Produto da reacção, nome e número	neq de PCl ₅	Condições clássicas ^a		Microondas ^b	
		Tempo (Horas)	Rendimento (%)	Tempo (min)	Rendimento (%)
 4-Cloro-2-triclorometilquinazolina XVI	6	24	76	15	75

^a Mistura de reacção aquecida a refluxo^b Mistura de reacção aquecida sob irradiação de microondas de 800w.

Desenvolveu-se a reacção de cloração de núcleos da *imidazo[2,1-b]tiazol*. Conforme descrito no esquema a seguir, a *6-metilimidazotiazol* e a *6-metil,5-nitroimidazotiazol* foram utilizados como substratos para a optimização da reacção de tricloração em ambas as condições de operação (1) clássica e (2) microondas. Verificou-se que, mesmo partindo com dois substratos distintos, o produto da reacção é o mesmo composto: *5-cloro-6-triclorometilimidazo[2,1-b]tiazol* (Verhaeghe et al, 2006).

Esquema 4: Reacção de cloração de núcleos da imidazo[2,1-b]tiazol, por PCl₅/POCl₃

No caso A, a cloração do grupo metilo associa também a cloração do carbono 5 em quanto que, no caso B, a cloração do grupo metilo é acompanhada de uma substituição do grupo nitro por um átomo de cloro. Conforme a tabela 4, mostram-se os resultados ideais da síntese de **5-cloro-6-triclorometilimidazo[2,1-b]tiazol**, partindo de dois substratos diferentes (Verhaeghe et al, 2006).

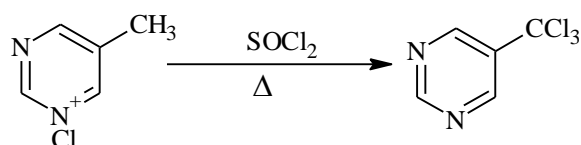
Tabela 4: Condições sintéticas ótimas, da síntese de 5-cloro-6-triclorometilimidazo[2,1-b].

Produto da reacção	Método	neq de PCl ₅	Condições clássicas		Microondas	
			Tempo (Horas)	Rendimento (%)	Tempo (min)	Rendimento (%)
 5-Cloro-6-triclorometilimidazo[2,1-b]tiazol XIX	A	5	24	86	10	85
	B	5	24	89	10	88

- Cloração por cloreto de tionilo (SOCl_2)

Síntese de 5-triclorometilpirimidina

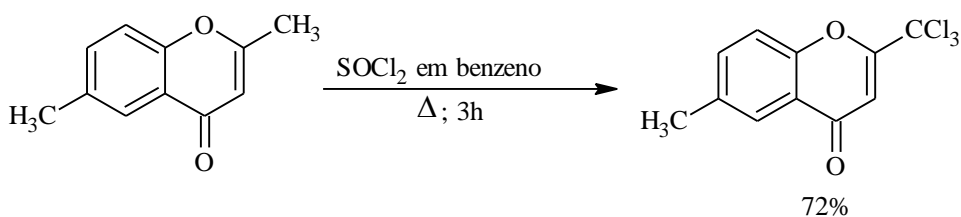
A reação do cloreto de tionilo com a 5-metilpirimidina fornece a 5-triclorometilpirimidina com alta selectividade, mas com rendimento reaccional baixo de cerca de 45% (Cartwright et al, 1995):



Esquema 5: Cloração de 5-metilpirimidina por cloreto de tionilo

Síntese de 6-metil-2-(triclorometil)-4H-cromen-4-ona

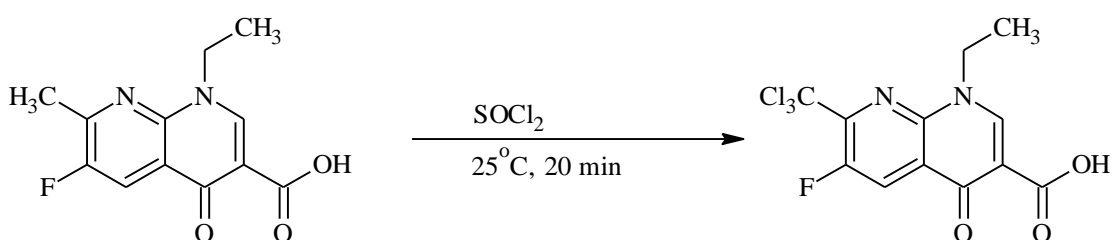
Nesta reação, usa-se como solvente o benzeno e o produto é obtido com um rendimento de cerca de 72 % (Hamed et al, 1994):



Esquema 6: Cloração de 2,6-Dimetil-4H-cromen-ona por cloreto de tionilo

Síntese de ácido 1-etil-6-fluór-4-oxo-7-(triclorometil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico

Para esta reacção usa-se o cloreto de tionilo, e a reacção ocorre a uma temperatura de cerca de 25 °C durante 20 minutos, tendo-se um rendimento reaccional de 90 % (Sanchez e Rogowski, 1987), de acordo com o seguinte esquema:

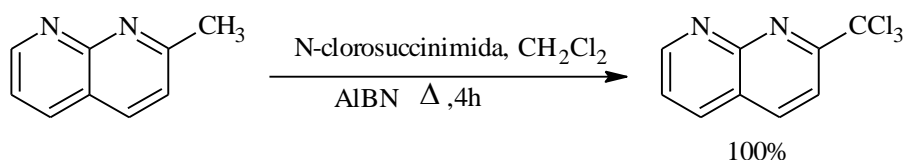


Esquema 7: Cloração de ácido 1-etil-6-fluór-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico por cloreto de tionilo

- **Cloração por N-clorosuccinimida**

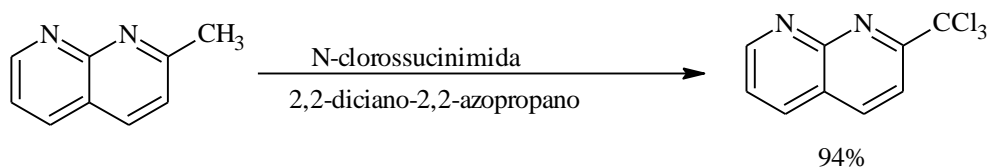
Síntese de 2-triclorometil-1,8-naftiridina

A reacção de cloração de 2-metil-1,8-naftiridina com N-clorosuccinimida para obtenção de 2-triclorometil-1,8-naftiridina, ocorre a refluxo na presença de diclorometano como solvente e AIBN como iniciador de radicais livres, com posterior lavagem da solução com Na₂CO₃. Nesta reacção, obtém-se o produto desejado como um sólido e com rendimento reaccional de cerca de 100% (Graxo, 2007), segundo o esquema:



Esquema 8: Cloração de 2-metil-1,8-naftiridina por N-clorosuccinimida em diclorometano

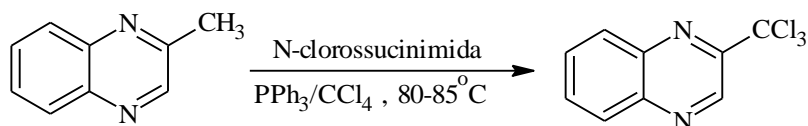
A mesma síntese pode ser feita usando como solvente o 2,2-dicloro-2,2-azopropano em diclorometano com aquecimento, obtém-se a 6-cloro-2-triclorometil-1,8-naftiridina, mas com rendimento de cerca de 94% (Newkome et al, 990):



Esquema 9: Cloração de 2-metil-1,8-naftiridina por N-clorosuccinimida em 2,2-dicloro-2,2-azopropano

Síntese de 2-(triclorometil)quinoxalina

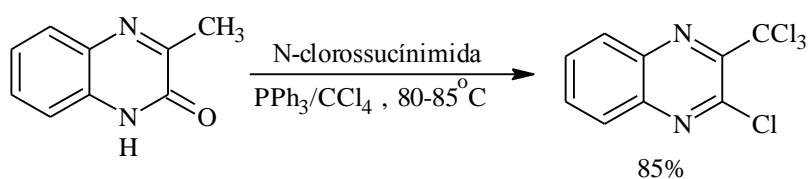
Nesta reação, usa-se como solvente a trifenilfosfina em tetracloreto de carbono, com um aquecimento a 80-85 °C durante 5 horas e finalmente tendo-se um rendimento de reação de cerca de 90 % (Goswami; Maity e Fun, 2007), de acordo com o seguinte esquema:



Esquema 10: Cloração de 2-metilquinoxalina por N-clorosuccinimida

Síntese de 3-cloro-2-(triclorometil)quinoxalina

Para esta síntese, usa-se como solvente a trifenilfosfina em tetracloreto de carbono, com um aquecimento a 80-85 °C durante 7 horas e tendo-se um rendimento de reação de cerca de 85 % (Goswami; Maity e Fun, 2007), de acordo com o seguinte esquema:

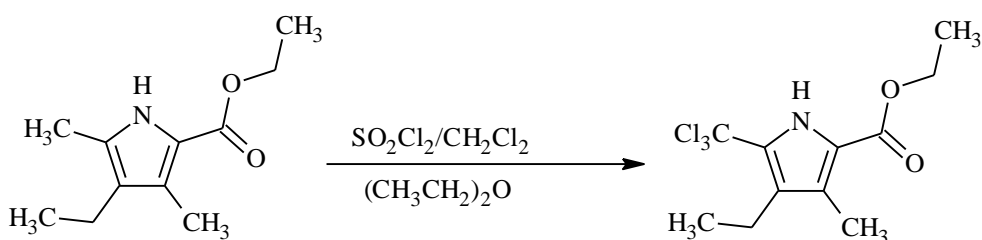


Esquema 11: Cloração de 3-cloroquinoxalin-2(1H)-ona, por N-clorossucinimida

- Cloração por cloreto de sulfúrio (SO_2Cl_2)

Síntese de etil 4-etil-3-metil-5-(triclorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato

Nesta reacção, para além do cloreto de sulfúrio em diclorometano, usa-se também o éter dietílico como solvente (Wijesekera; Paine e Dolphin, 1985), segundo a equação:

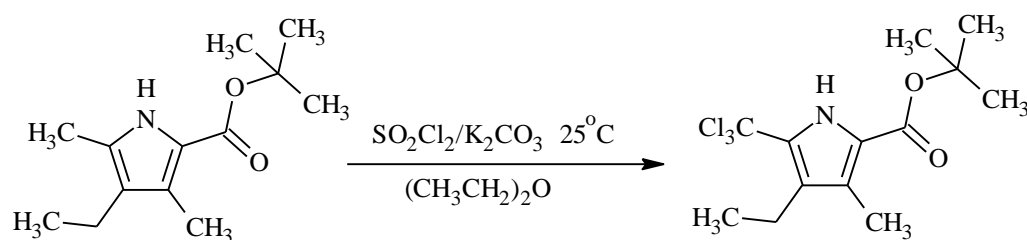


Esquema 12: Síntese de etil 4-etil-3-metil-5-(triclorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato

Como se pode ver, a cloração ocorre no grupo metil da posição adjacente ao átomo de nitrogénio heterocíclico devido ao efeito indutivo retirador por parte do nitrogénio.

Síntese de terc-butil 4-etil-3-metil-5-(triclorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato

A cloração ocorre na presença de carbonato de potássio, durante 24 horas a 25°C (Lash e Catarello, 1993), segundo o esquema:

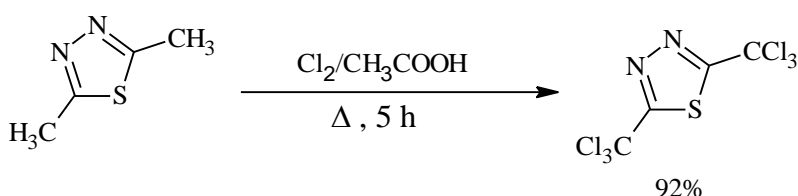


Esquema 13: Síntese de terc-butil 4-etil-3-metil-5-(triclorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato

- **Cloração por cloro**

Síntese de 2,5-bis(triclorometil)-1,3,4-tiodiazol

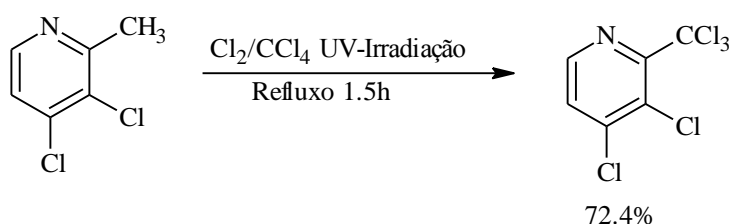
Aquece-se a mistura de reacção durante 5 horas, tendo-se um rendimento de cerca de 92% (Hagen; Kohler e Fleig, 1980), de acordo com o seguinte esquema:



Esquema 14: Síntese de 2,5-bis(triclorometil)-1,3,4-tiodiazol

Síntese de 3,4-dicloro-2-(triclorometil)piridina

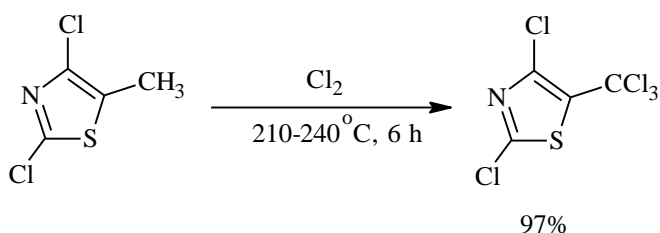
Nesta reacção, usa-se como solvente o tetraclorocarbono e a mistura de reacção é submetida a irradiação ultravioleta, com posterior refluxo durante 1.5 horas, tendo-se um rendimento de cerca de 72.4% (Tiwari; Waud e Struck, 2002), de acordo com o seguinte:



Esquema 15: Síntese de 3,4-dicloro-2-(triclorometil)piridina

Síntese de 2,4-dicloro-5-(triclorometil)-1,3-tiazol

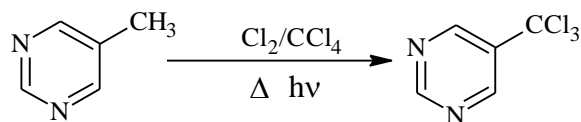
Nesta reação, aquece-se a mistura de reação a uma temperatura de cerca de 210-240 °C durante 6 horas e obtendo-se o produto com um rendimento de 91% (Bayer e Jimenez. 1993), de acordo com o seguinte:



Esquema 16: Síntese de 2,4-dicloro-5-(triclorometil)-1,3-tiazol

Síntese de 5-triclorometilpirimidina

A 5-triclorometilpirimidina é preparada através da fotocloração de 5-metilpirimidina. Este composto é muito sensível à humidade e embora seja um sólido cristalino, este é difícil de manusear e purificar. Para obter resultados com sucesso, é necessário usar solventes e reagentes bem secos, como também, controlar a reação rigorosamente para evitar cloração deficiente, resultando na 5-diclorometilpirimidina, ou uma cloração exaustiva, dando a 4-cloro-5-triclorometilpirimidina (Cartwright et al, 1995):



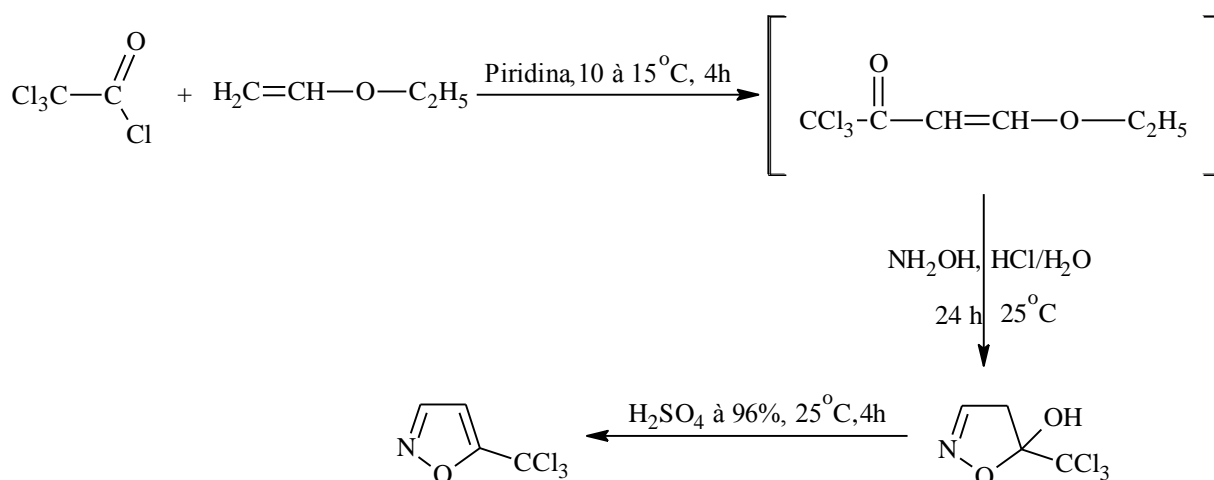
Esquema 17: Síntese de 5-triclorometilpirimidina

Para esta reacção, faz-se passar uma corrente rápida de cloreto de hidrogénio seco numa solução de 5-metilpirimidina em tetraclorometano seco (5 minutos), com formação do sal correspondente. De seguida, passa-se uma corrente de cloro gasoso, com posterior aquecimento durante 1.5 horas e irradiação de luz ultravioleta. Fornece-se a 5-triclorometilpirimidina e 4-cloro-5-triclorometilpirimidina, que são identificadas por cromatografia em camada fina (Cartwright et al, 1995).

3.2.2. REACÇÕES DE CICLIZAÇÃO

- Síntese de 5-Triclorometilisoxazol

A 5-Triclorometilisoxazol pode ser obtida na reacção entre o cloreto de tricloroacetil e éter etilvinílico (em presença da piridina), na qual obtém-se um intermediário cetónico α,β -insaturado que cicliza em presença de hidroxilamina em meio ácido, sintetizando-se a 4-hidro-5-hidroxi,5-triclorometilisoxazol, que com posterior tratamento com ácido sulfúrico a 96% obtém-se o produto de referência, com um rendimento de cerca de 91%, de acordo com o seguinte esquema:

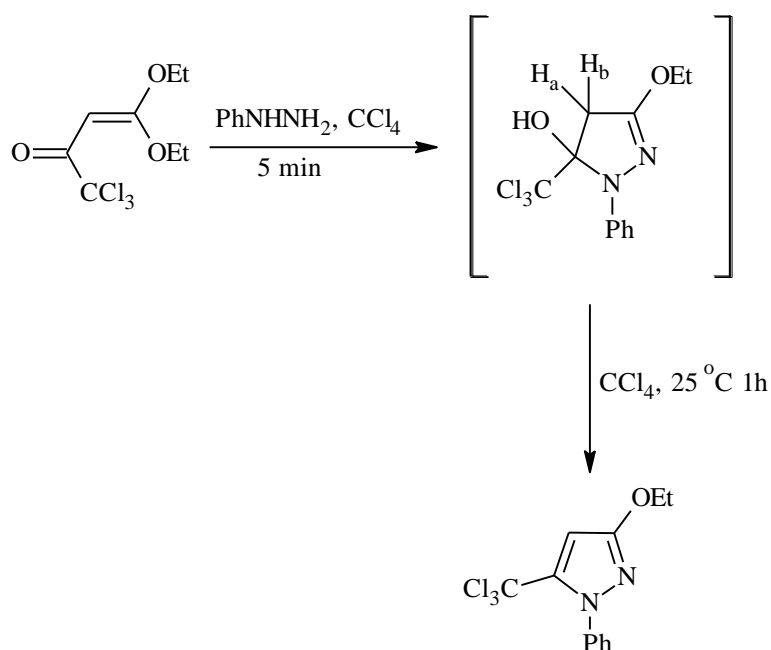


Esquema 18: Obtenção de 5-Triclorometilisoxazol a partir de reacção de ciclização de cloreto de tricloroacetil com éter etilvinílico.

- **Síntese de 5-Triclorometil-3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol**

A *5-Triclorometil-3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol*, pode ser obtida numa síntese regiospecífica através da reacção equimolar de ciclo-condensação de *1,1,1-Tricloro-4,4-dietil-3-buten-2-ona* com fenil hidrazina, na qual usa-se o tetraclorocarbono como solvente, com um rendimento reaccional de cerca de 77% (Nuquimhe, 2003).

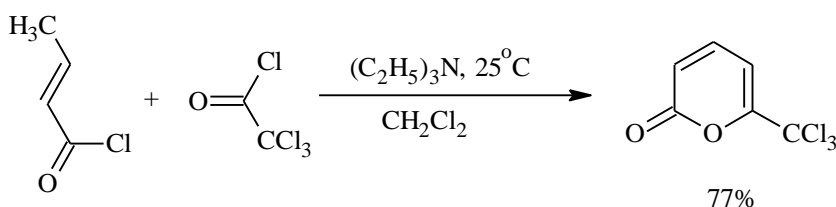
Nesta reacção, passa-se por um intermediário, a 4,5-dihidropirazol, que sendo instável em tetraclorocarbono não pode ser isolado. Assim, este intermediário converte-se no produto final por meio de uma desidratação. A 4,5-dihidropirazol é então, facilmente desidratada do que a correspondente 4,5-dihidroisoxazol. Este facto é provavelmente devido ao largo efeito de emissão de electrões pelo nitrogénio da posição 1 em pirazoles que o oxigénio em isoxazoles, efeito este que aumenta a estabilidade deste intermediário na sua forma hidratada (Nuquimhe, 2003):



Esquema 19: Obtenção de 5-Triclorometil-3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol a partir de reacção de ciclo-condensação de 1,1,1-Tricloro-4,4-dietil-3-buten-2-ona com fenil hidrazina.

- **Síntese de 6-triclorometil-2H-piran-2-ona**

A 6-triclorometil-2H-piran-2-ona pode ser sintetizada na reacção de condensação de cloreto de (2E)-but-2-enoil com cloreto de tricloroacetilo, na presença de trietilamina e diclorometano, com um rendimento reaccional de cerca de 77% (Rocca et al, 1983), segundo o esquema a seguir:



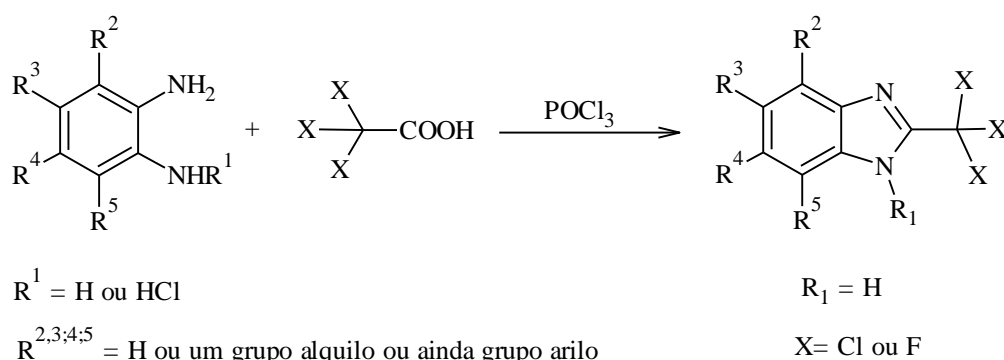
Esquema 20: Síntese de 6-triclorometil-2H-piran-2-ona

A 6-triclорометил-2H-piran-2-ona é um composto heterocíclico triclорометил derivado, usado como um substrato na síntese do seu correspondente aldeído, que por sua vez, é usado na síntese de 6-(1-pentenil)-2H-piran-2-ona, que é aplicado como uma feromona (atractores de insectos).

- **Síntese de 2-triclорометилbenzimidazol e seus derivados**

A 2-triclорометилbenzimidazol e seus derivados possuem maior actividade fisiológica, podendo destacar o seu uso como pesticidas (fungicidas, herbicidas e insecticidas), como também, são aplicados como intermediários na preparação de outros análogos 2-substituidos usados como agentes anti-helmínticos (Harris e Sutton, 1969).

A sua síntese é feita reagindo o correspondente o-fenileno diamina ou seu sal com um ácido trihalogenoacético na presença de cloreto de fosforilo:

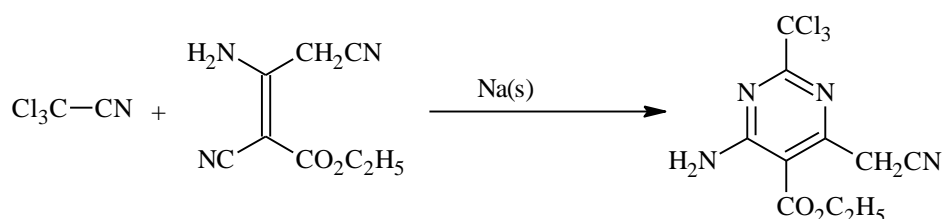


Esquema 21: Síntese de 2-triclорометил e seus derivados

Nesta reacção, preferencialmente usa-se um volume do cloreto de fosforilo suficientemente necessário para dissolver a mistura com o aquecimento ou então, pelo menos 2 moles deste para com 1 mol de o-fenileno. A temperatura e o tempo de reacção variam no intervalo de 60- 140°C, 0.5- 5 horas respectivamente (Harris e Sutton, 1969).

- **Síntese de Etil 4-amino-6-(cianometil)-2-(triclorometil)pirimidin-5-carboxilato**

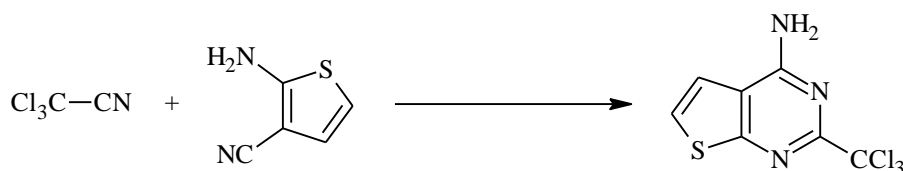
Sintetiza-se a Etil 4-amino-6-(cianometil)-2-(triclorometil)pirimidin-5-carboxilato, através da reacção de 3-amino-2-etoxicarbonilpentenodinitrilo com tricloroacetoneitrilo em tolueno na presença de sódio metálico (Sadek et al, 1984):



Esquema 22: Síntese de Etil 4-amino-6-(cianometil)-2-(triclorometil)pirimidin-5-carboxilato

- **Síntese de 2-(triclorometil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina**

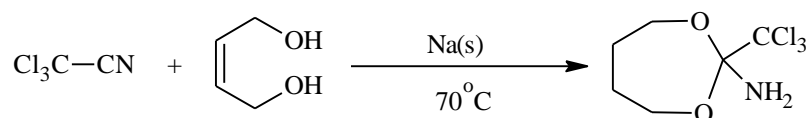
A 2-aminotiofeno-3-carbonitrilo reage com tricloronitrilo, dando a 2-(triclorometil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina, com um bom rendimento (Shishoo et al, 1990):



Esquema 23: Síntese de 2-(triclorometil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

- **Síntese de 2-amino-2-triclorometil-1,3,4,7-tetrahydro-1,3-dioxipina**

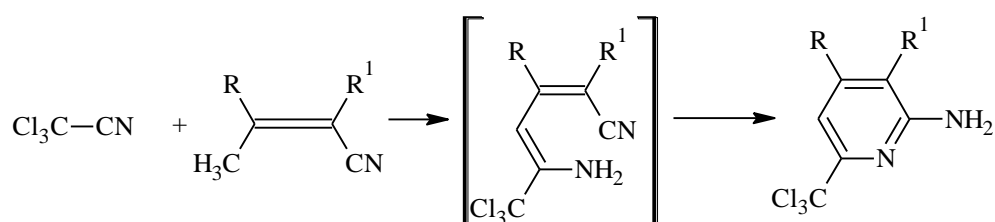
A 2-amino-2-triclorometil-1,3,4,7-tetrahydro-1,3-dioxipina pode ser sintetizada na reacção de tricloroacetoneitrilo com (2*Z*)-but-2-eno-1,4-diol na presença de um metal activo, a uma ligeira temperatura (Vyas et al, 1984):



Esquema 24: Síntese de 2-amino-2-triclorometil-1,3,4,7-tetrahydro-1,3-dioxipina

- **Síntese de derivados triclorometilpiridinas**

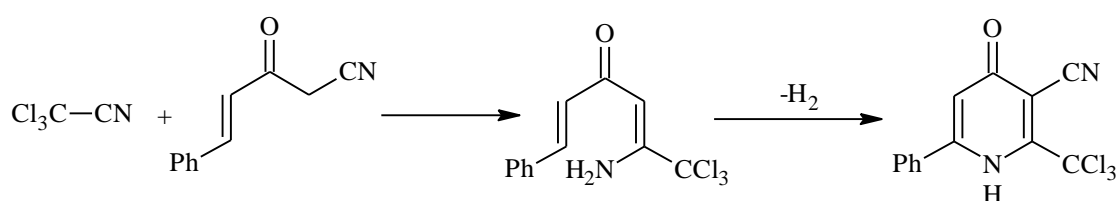
A síntese generalizada do método de obtenção de vários derivados triclorometilpiridinas a partir de nitrilos foi relatada por Gewald e Hain (1984):



Esquema 25: Generalização da síntese de triclorometilpiridinas

- **Síntese de 4-oxo-6-fenil-2-(triclorometil)-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo**

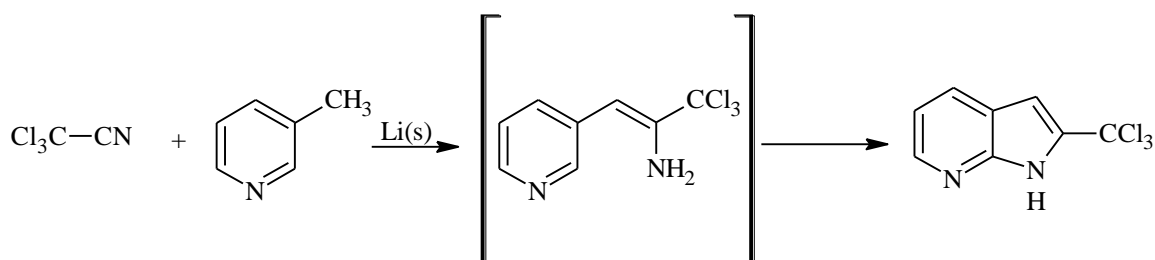
A 4-oxo-6-fenil-2-(triclorometil)-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo pode ser sintetizada reagindo a cinnamoilacetonitrilo com tricloroacetonitrilo, passando-se por um intermediário, que por conseguinte sofre uma desidrogenação (Osman et al, 1985).



Esquema 26: Síntese 4-oxo-6-fenil-2-(triclорометил)-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo

- **Síntese de 2-triclорометил-[1H]-pirrol[2,3-b]piridina**

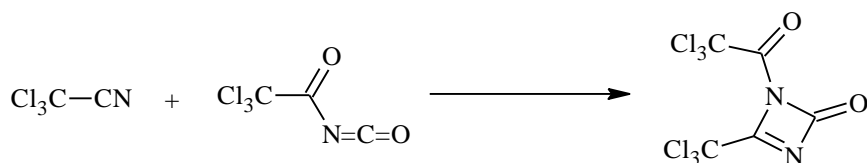
O carbânio obtido pela acção do lítio metálico em 3-picolina reage com triclороacetónitrilo para a obtenção de 2-triclорометил-[1H]-pirrol[2,3-b]piridina (Davis, Wakefield e Waldell, 1992):



Esquema 27: Síntese de 2-triclорометил-[1H]-pirrol[2,3-b]piridina

- **Síntese de 1-triclорометил-2-triclорометил-1,3-diaza-ciclobeten4-ona**

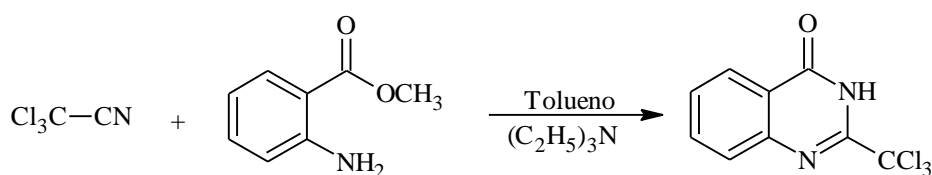
1-Triclорометил-2-triclорометил-1,3-diaza-ciclobeten4-ona um importante anticancer, é preparado na reação de cicloadição [2+2] de triclороacetil isocianato com triclороacetónitrilo (Arbuzov e Zobova, 1972):



Esquema 28: Síntese de 1-triclorometil-2-triclorometil-1,3-diaza-ciclobeten-4-ona

- **Síntese de 2-(triclorometil)quinazolin-4(3H)-ona**

A 2-(triclorometil)quinazolin-4(3H)-ona pode ser sintetizada através da reacção de antranilato de metilo com tricloroacetoneitrilo em tolueno, na presença de trietilamina, com um bom rendimento de reacção (AbdelRazek et al, 1983):



Esquema 29: Síntese de 2-(triclorometil)quinazolin-4(3H)-ona

- **Síntese de derivados de bis(triclorometil)triazinas**

Para a síntese de derivados de bis(triclorometil)triazinas, o tricloroacetoneitrilo reage com aril, alquil nitrilos, de acordo com o esquema abaixo e com bons rendimentos de reacção dependendo dos radicais substituintes como se ilustra na tabela a seguir (Gerhard, 1980):

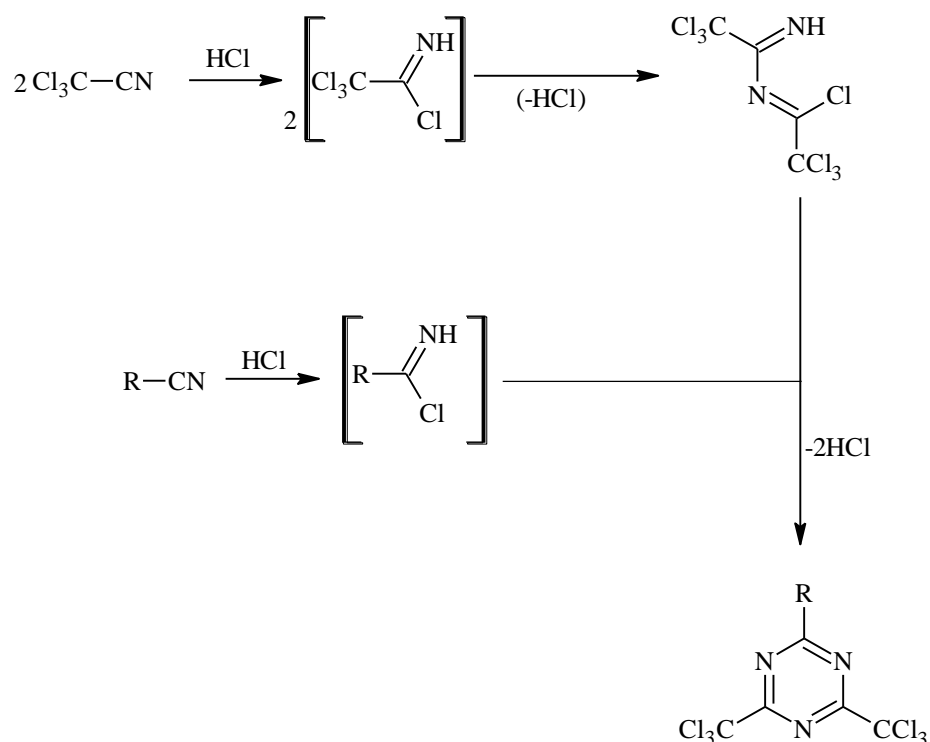


Tabela 5: Rendimento de síntese e Pf de vários derivados bis(triclorometil)triazinas

R	(%)	pf (°C)	R	(%)	pf (°C)
CH ₃	95	96-97	2-Naftil	78	210-212
C ₆ H ₅	94	97-98	C ₂ H ₅	92	34-36
2-ClC ₆ H ₄	91	120-122	n-C ₃ H ₇	93	136-138
3-ClC ₆ H ₄	93	125-127	i-C ₃ H ₇	87	170-175
4-ClC ₆ H ₄	92	158-159	n-C ₄ H ₉	90	157-159
2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	88	143-145	i-C ₄ H ₉	82	154-156
3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	90	139-140	s-C ₄ H ₉	81	142-146
2,4,5-Cl ₃ C ₆ H ₂	85	153-155	t-C ₄ H ₉	56	154-157

4-BrC ₆ H ₄	92	161-163	n-C ₅ H ₁₁	95	175-177
4-CH ₃ C ₆ H ₄	95	122-123	n-C ₉ H ₁₉	78	192-194
3-NO ₂ C ₆ H ₄	74	103-104	n-C ₁₇ H ₃₅	92	210-215
4-CH ₃ OC ₆ H ₄	90	144-145	CH ₂ ClCH ₂	69	65-67
1-Naftil	83	216-218	CH ₂ ClCCl ₂	87	47-48

3.2. PROPRIEDADES QUÍMICAS DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS TRICLOROMETIL DERIVADOS

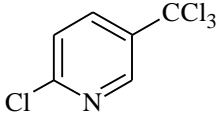
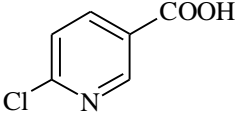
3.2.2. Hidrólise ácida

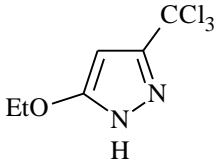
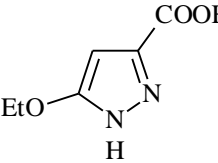
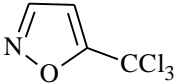
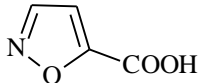
A hidrólise ácida é uma das propriedades principais e importante do grupo CCl₃, isso porque constitui uma via sintética de conversão deste grupo em ácido carboxílico.

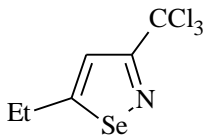
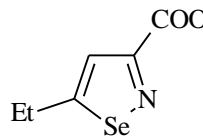
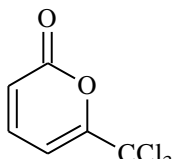
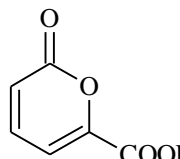
A hidrólise ácida deste grupo é feita usando um ácido forte, para permitir que haja uma hidrólise completa do grupo CCl₃ em ácido, uma vez que pode haver uma hidrólise deficiente levando a cloreto de ácido correspondente (Becker. 1965).

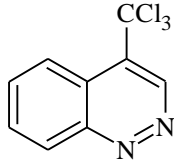
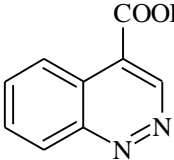
A tabela a seguir mostra as melhores condições da reacção de hidrólise de diferentes substratos heterocíclicos triclorometil derivados:

Tabela 6: Hidrólise ácida dos compostos heterocíclicos triclorometil derivados

Het-CCl ₃	Condições de reação			Produto	Características do produto		
	Ácido usado	Tempo (Hora)	Temperatura (°C)		Solvente de recristalização	Pf (°C)	Rendimento (%)
 2-cloro-5-triclorometilpiridina XXV	H ₂ SO ₄ Concentrado	2	110-120	 Ácido 6-cloropiridina-3-carboxílico XLIV	Água	-----	94 %

 <p>3-triclorometil-5-etoxi- pirazol XLV</p>	<p>HCl a 20 %</p>	<p>12</p>	<p>40</p>	 <p>Ácido 5-etóxi-pirazol- 5-carboxílico XLVI</p>	<p>-----</p>	<p>161-162</p>	<p>95</p>
 <p>5-Triclorometilisoxazol XXXVI</p>	<p>H₂SO₄ a 96 %</p>	<p>4-12</p>	<p>100-110</p>	 <p>Ácido isoxazol-5- carboxílico XLVII</p>	<p>Diclorometano</p>	<p>144-149</p>	<p>71</p>

 <p>5-Etil-3-triclorometilisoselenazol XLIX</p>	H ₂ SO ₄ a 96 %	24	25	 <p>Ácido 5-etilisoselenazol-3-carboxílico L</p>	Ciclo hexano	136-138	70
 <p>6-(triclorometil)-2H-piran-2-ona LI</p>	H ₂ SO ₄ Concentrado	-----	80	 <p>Ácido 2-oxo-2H-pirano-6-carboxílico LIV</p>	Diclorometano	229-231	89 %

 <p>4-Triclorometil-cinolina LII</p>	H ₂ SO ₄ a 95%	20	135-140	 <p>Ácido cinolina-4- carboxílico LIII</p>	Água	176-178	75
---	--------------------------------------	----	---------	---	------	---------	----

3.2.3. Síntese original de α -clorocetonas em séries azaheterocíclicos através do confronto de TDAE

Os derivados da quinoxalina apresentam propriedades biológicas muito importantes, tais como: antibacterial, antiviral, anticancerígena, antifungal, anti-HIV, inseticidal, sendo que seus interesses na química medicinal é longe de terminar (Montana; Terme e Vanelle, 2006).

Muitos consumidores de drogas, cuja base estrutural é a de quinoxalina, foram submetidos em experiências clínicas nas áreas terapêuticas antivirais, anticancerígena, antibacterial, e do sistema nervoso central. Assim, a cloroquinoxalina sulfonamida (CQS) foi reconhecida como inibidor da *anti-neoplástico quinoxalina-topoisomerase-II* (Montana, Terme e Vanelle. 2006).

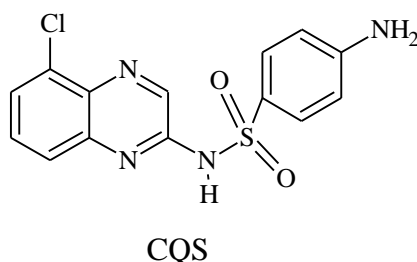


Figura 4: Estrutura da CQS.

Os compostos α -halocetônicos são intermediários sintéticos usados frequentemente na síntese de compostos orgânicos, caso da CQS. Além do mais, a sua preparação deriva geralmente pela via de um ácido ou ligeiro início da adição de cloro a cetonas. Outros métodos descritos para a preparação de α -clorocetonas utilizam cloreto de cobre (II), ácido tricloro-isocianúrico, *N*-

clorosuccinimida, cloreto de tionilo, cloro apoiado por isómeros ou cloreto de *p*-tolueno-sulfonilo (Montana, Terme e Vanelle. 2006).

Por outro lado, a partir de *o* e *p*-cloreto de nitrobenzil e Tetraquis (Dimetilamino) Etileno (fig:5) pode-se produzir um carbanião de nitrobenzil que é capaz de reagir com vários electrófilos como aldeídos aromáticos, α -ceto ésteres, dietilceto-malonato e derivados de α -ceto lactamas. A reacção de 2-(dibromometil)quinoxalina com aldeídos aromáticos na presença de TDAE, fornece uma mistura de isómeros *cis/trans* de oxiranos (Montana, Terme e Vanelle. 2005).

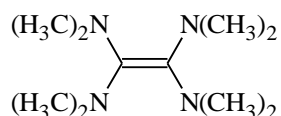


Figura 5: Fórmula da estrutura química do TDAE

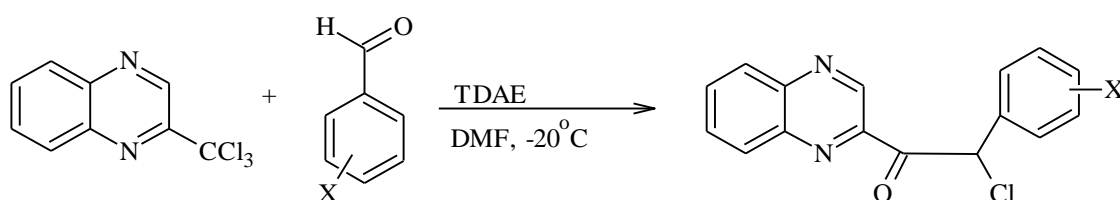
O TDAE é um agente orgânico de redução que reage com derivados haloalquil gerando um carbanião (para posterior reacção de adição nucleofílica) através de duas transferências sequenciais de electrões (Montana, Terme e Vanelle. 2006).

A formação de destes oxiranos pode explicar-se pela adição nucleofílica do bromocarbanião formado pela acção de TDAE com 2-(dibromometil)quinoxalina, no grupo carbonilo dos aldeídos seguida por uma substituição adição nucleofílica intramolecular (Montana, Terme e Vanelle. 2006).

Em continuação do estudo das simples reacções de transferência de electrões dos agentes alquilantes redutivos e a preparação dos compostos potencialmente bioactivos como agentes

anticancerígenos, salienta-se uma síntese original e eficiente de novos azaheterocíclicos α -clorocetonas baseada na estratégia de TDAE da reacção entre 2-(triclorometil)-quinoxalina e aldeídos aromáticos sendo que esta reactividade é generalizada a outros triclorometil azaheterocíclicos (Montana, Terme e Vanelle. 2006).

A reacção de 2-Triclorometilquinoxalina com 3 equivalentes dos aldeídos aromáticos na presença de TDAE a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 1 hora, seguida de 2 horas à temperatura ambiente conduz à esperada α -clorocetona, com rendimentos bons a moderados (27-69%) como é mostrado no esquema a seguir e na tabela 6 (Montana; Terme e Vanelle. 2006):



Esquema 31: Reacção de 2-(triclorometil)quinoxalina com aldeídos aromáticos.

Tabela 7: Reacções de 2-triclorometilquinoxalina com aldeídos aromáticos usando TDAE^a

Aldeído aromático	Substituínte X	Rendimento (%) ^b
1 ^o	4-Cl	60
2 ^o	4-CF ₃	69
3 ^o	4-CN	27
4 ^o	4-CH ₃	60

^a Todas as reacções são levadas a cabo usando 3 equivalentes de aldeído aromático, 1 equivalente de tricloreto e 1 equivalente de TDAE em DMF anidro.

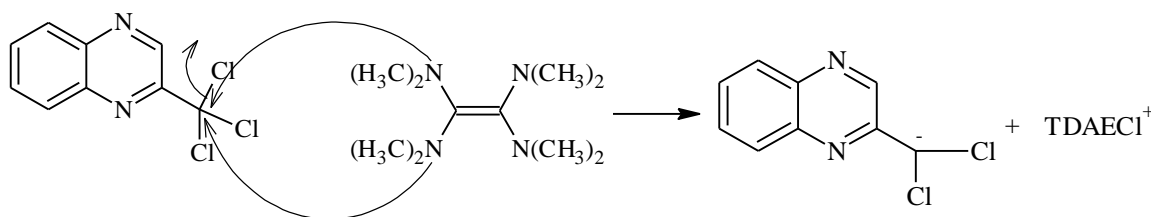
^b % Todos os rendimentos referem-se a produtos puros isolados cromatograficamente.

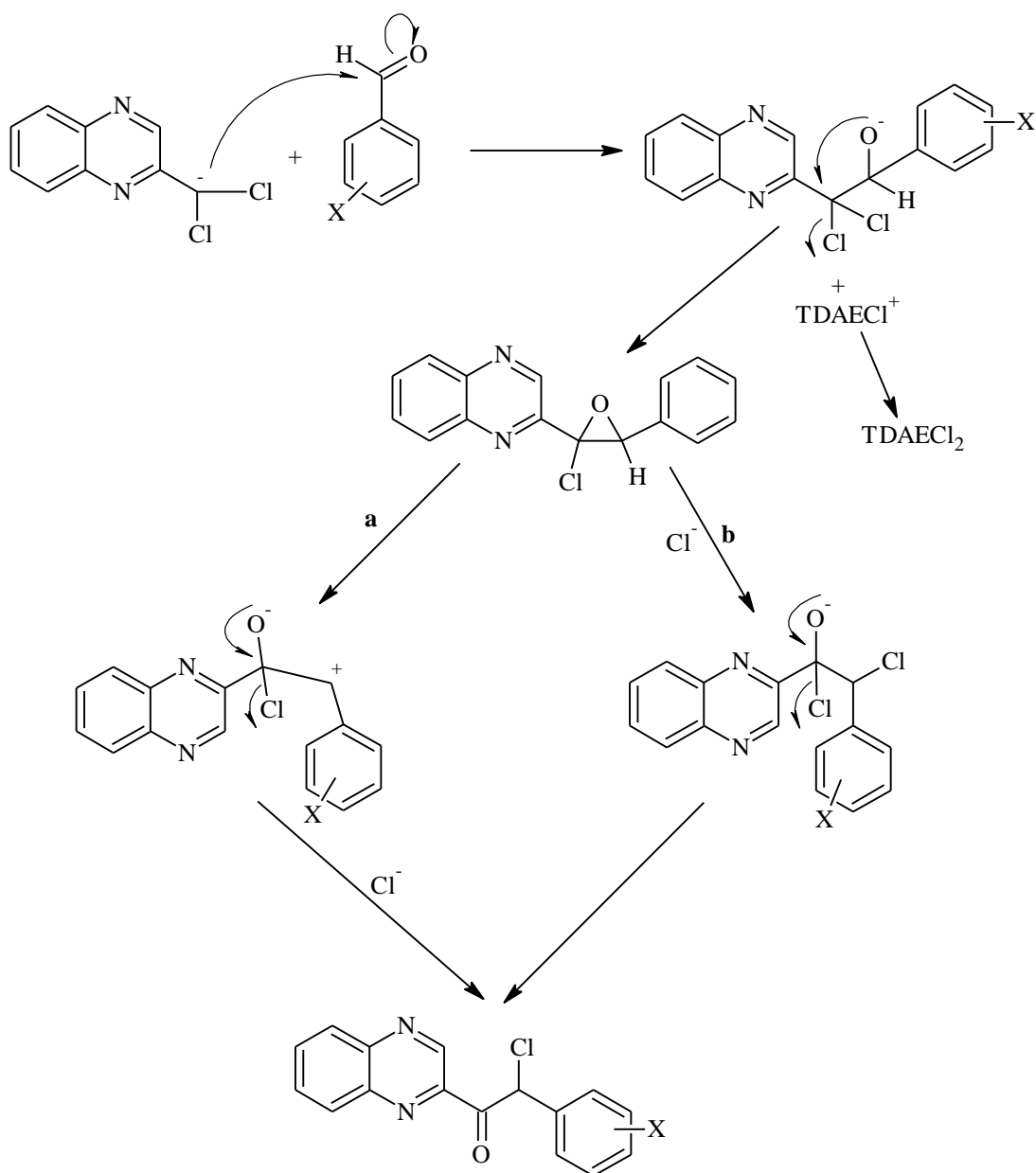
O rendimento deficiente observado com *p*-cianobenzaldeído pode ser explicado, como em séries benzílicas, pela possibilidade do grupo ciano auxiliar outras reacções competitivas. Esta estratégia de TDAE apresenta a vantagem de formar α -clorocetonas muito bem funcionalizadas e originais cujo acesso não é fácil pelos métodos clássicos de síntese.

A respeito da formação original de α -clorocetonas, pode-se considerar a formação de um cloro-oxirano como intermediário, de acordo com o mecanismo proposto para a formação de oxirano a partir de 2-(dibromometil)quinoxalina (Montana, Terme e Vanelle. 2006).

Assim, cloro-oxiranos, particularmente os aromáticos, são conhecidos pela sua maior instabilidade à temperatura ambiente ou pela acção de SiO_2 por cromatografia em coluna conduzindo-os a α -clorocetonas, por intermédio de um α -carbonil carbocatião (Caminho **a**). Todavia, a análise de RMN dos produtos brutos, antes da purificação na coluna de sílica-gel, ilustrando as características RMN das α -clorocetonas confirmam que a purificação não seria a responsável pelo novo arranjo (Montana, Terme e Vanelle. 2006).

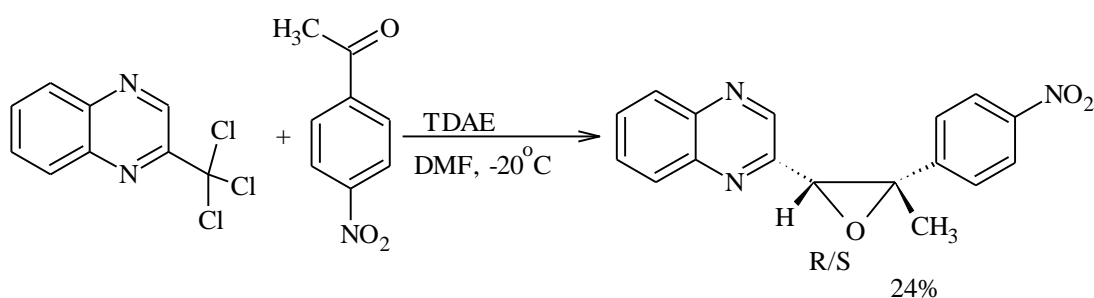
Contudo, a formação de α -clorocetonas pode ser explicada com o segundo mecanismo (Caminho **b**) onde o α -cloro-oxirano é ligado pelo anião cloreto, vindo de TDAECI_2 , conduzindo às α -clorocetonas correspondentes depois da retirada do segundo átomo de cloro (Montana; Terme e Vanelle. 2006):





Esquema 32: Mecanismo de formação de α -clorocetonas a partir de compostos Het-CCl₃ com aldeídos aromáticos.

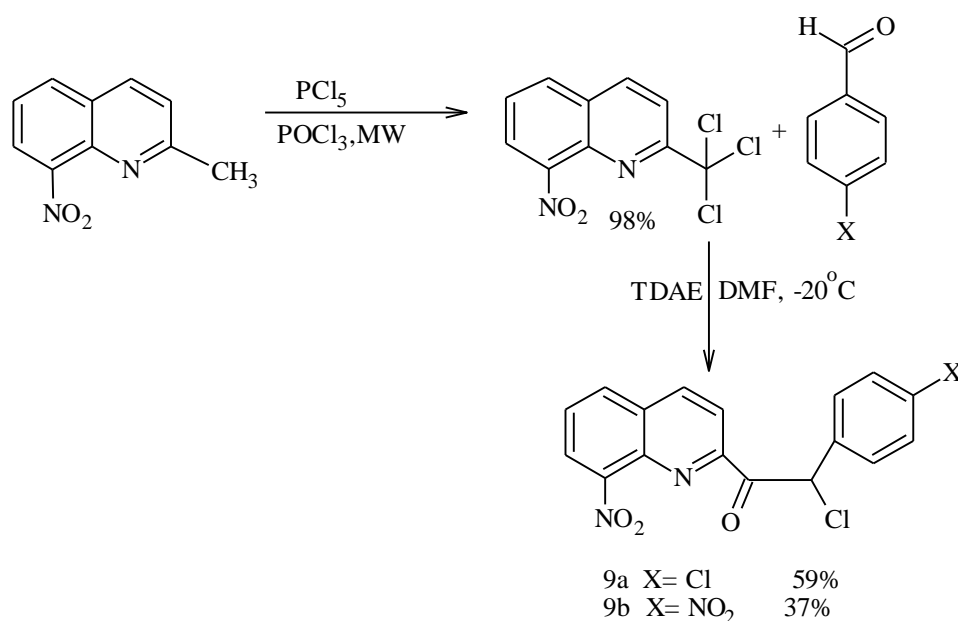
A fim de desenvolver esta metodologia para cetonas aromáticas como electrófilos, desenvolveu-se a reacção de 2-triclorometilquinoxalina com 3 equivalentes de *p*-nitro-acetofenona na presença de TDAE. Segundo o mesmo processo desenvolvido com aldeídos, esta reacção conduziu a oxiranos diastereoméricos não halogenadas com rendimento de 24% na razão de 50:50 (Montana, Terme e Vanelle. 2006):



Esquema 33: Reacção de obtenção de oxiranos a partir de 2-triclorometilquinoxalina com *p*-nitro-acetofenona.

A formação destes compostos pode ser explicada pela baixa reactividade de cetonas associada à alta reactividade do grupo CCl_3 na presença de TDAE, levando à formação de um grupo CHCl_2 (Montana, Terme e Vanelle. 2006).

Além do mais, esta reactividade foi generalizada a outros compostos azaheterocíclicos. Assim, prepara-se o 2-(triclorometil)-8-nitroquinolina com rendimento de 98%, de acordo com o mesmo processo de cloração na presença de TDAE e 3 equivalentes do aldeído aromático e nas mesmas condições experimentais sendo que o tricloreto fornece as correspondentes α -clorocetonas, em 59 a 37% respectivamente de rendimento reaccional (Montana, Terme e Vanelle. 2006):



Esquema 34: Generalização da reactividade em séries da quinolina.

3.2.4. Síntese da tiosemicarbazona de isonicotinaldeído

A presente invenção é relacionada geralmente a um novo processo melhorado de produção do composto:

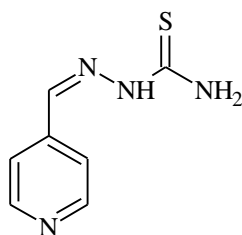
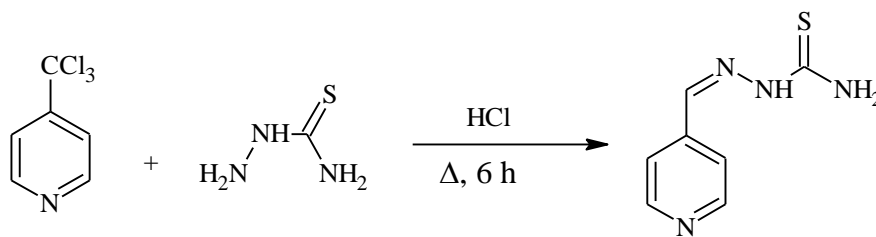


Figura 6: Fórmula da estrutura química da tiosemicarbazona de isonicotinaldeído

São compostos que possuem potentes e variados graus de actividade fisiológica que os tornam úteis no uso como agentes terapêuticos no tratamento da tuberculose, como por exemplo as

infecções causadas pelo microrganismo *Mycobacterium tuberculosis*. Um particular estudo *in vivo* e *in vitro* mostrou que este composto é o agente tuberculostático mais efectivo dentre os isómeros piridina carboxialdeído tiosemicarbazona, sendo a sua actividade comparável à de 4-acetaminobenzaldeído (Tibione-I). Para além da sua actividade quimioterapêutica, também são usados como pesticidas (Konig e Offe,1956).

Pode ser preparado prontamente pela reacção de 4-(triclorometil)-piridina ou *www*-tricloro- γ -picolina, com tio-semicarbazida em solvente contendo ácido, base ou com propriedades neutras a elevadas temperaturas ou também a temperaturas ambiental. Usa-se como solvente a piridina em solução ácida (Konig e Offe,1956):



Esquema 35: Síntese de tiosemicarbazona de isonicotinaldeído

3.2.5. Síntese de ácido cinolina-4-carboxílico e seus derivados, usados como herbicidas.

Foi descoberto que o crescimento de certas plantas é desfavoravelmente afectado por ácido cinolina-4-carboxílico e seus derivados de fórmula:

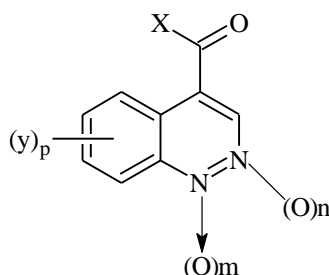


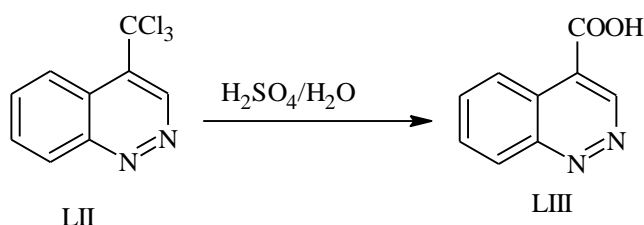
Figura 7: Fórmula geral da estrutura química do ácido cinolina-4-carboxílico e seus derivados

Onde m pode ser 0 ou 1, n é 0 ou 1, y é $-\text{CH}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ e X pode ser: $-\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{NHOH}$ e $-\text{O-R}$, onde R é:

- Hidrogénio;
- Grupo alquil de 1 a 10 átomos de carbono;
- Grupo alquil de 1 a 10 átomos de carbono substituído por um grupo ciano, carboxi, alcóxicarbonil, amino carbonil, alquiltiocarbonil, dialcoxifosfonil, tetrahydrofuranil;
- Grupo alquil de 1 a 10 átomos de carbono substituído por 1 a 3 átomos de halogénios;
- Cicloalquil de 3 a 6 átomos de carbonos;
- Opcionalmente substituição por fenil;
- Heterocíclico de 5 a 6 átomos contendo 1 ou 2 átomos de oxigénio ligados nos carbonos existentes (John, Estreicher e Soloway.1987).

O grupo de compostos desta fórmula em que p é um ou dois e o substituinte Y é ligado ao átomo de carbono da posição 8 é preferível já que estes compostos aparentemente têm o espectro mais largo da actividade fitotóxica (John, Estreicher e Soloway.1987).

Este e seus congêneres substituídos podem ser preparados por uma rota de 4-metilcinolina e seus próprios derivados substituídos são convertidos em 4-triclорометил-cinolina correspondentes, e com posterior conversão do ácido em estudo. Usando ácido sulfúrico, a conversão do grupo CCl_3 em COOH é influenciado pela baixa dissolução da cinolina no ácido sulfúrico concentrado e o aquecimento da solução a uma temperatura de aproximadamente $125\text{-}150^\circ\text{C}$. O tempo suficiente para a reação completa é a ordem de 15-25 horas. A mistura reaccional é arrefecida bruscamnete com gelo. Depois é tratada com uma solução de um metal básico como o NaOH ou com NH_4OH concentrado e depois lavada com um solvente como o cloreto de metileno, a fim de remover cinolina não reagido e é filtrado. O filtrado é cuidadosamente acidificado com ácido clorídrico para dar o ácido (John, Estreicher e Soloway.1987):



Esquema 36: Síntese de ácido cinolina-4-carboxílico

3.3. Alguns métodos de identificação e purificação dos compostos orgânicos

Para a purificação e identificação destes compostos, pode ser usada a *cromatografia* e a *espectroscopia*.

3.3.1. Cromatografia

Cromatografia é um método físico-químico de separação baseado na migração diferencial dos componentes de uma mistura, que ocorre devido a diferentes interações, entre duas fases imiscíveis, isto é, a fase móvel e a fase estacionária (Vogel.1989).

- **Cromatografia em camada fina (TLC)**

O seu princípio consiste na separação dos componentes de uma mistura através da migração diferencial desses componentes sobre uma camada delgada de adsorvente retido sobre uma superfície plana da placa, quando arrastados pela fase móvel (solvente) (Gauto; 2002/03).

Quando a placa contendo pequena mancha circular de amostra é colocada verticalmente numa cuba cromatográfica que contém uma pequena quantidade de solvente, este eluirá pela camada do adsorvente por acção capilar. À medida que o solvente sobe pela placa, a amostra é compartilhada entre a fase líquida móvel e a fase sólida estacionária, processo no qual os diversos componentes da mistura são separados mediante a diferença de velocidade de eluição. (Gauto; 2002/03)

Como na cromatografia de coluna, as substâncias menos polares avançam mais rapidamente que as substâncias mais polares se estiverem presentes várias substâncias, cada uma comportar-se-á segundo as suas propriedades de solubilidade e adsorção, dependendo assim, dos grupos funcionais presentes na sua estrutura.

Após a ascensão do solvente pela placa, esta é retirada da cuba e seca até que esteja livre do solvente. Cada mancha corresponde a um componente separado na mistura original. Se os componentes forem substâncias coloridas, as diversas manchas serão claramente visíveis. Porém, se estes forem compostos incolores recorre-se ao uso de reveladores cromatográficos, os quais podem ser agentes físicos (ultravioleta) ou químicos (vapores de iodo, H₂SO₄) que tornam visíveis as substâncias separadas.

Tempo de retenção ou índice de retenção (R_f)

O R_f (tempo de retenção ou índice de retenção) é uma grandeza adimensional que exprime a razão entre a distância percorrida pela substância ao longo da placa (distância compreendida ente o ponto de aplicação da amostra e a frente do solvente) e a distância percorrida pelo solvente.

Os valores de R_f devem estar no intervalo de 0.2 a 0.8, caso seja menor que 0.2 significa que a amostra é fortemente retida e se for superior a 0.8 significa que a amostra é muito solúvel na fase móvel.

3.3.2. Espectroscopia

A espectroscopia é o estudo da interação da energia com a matéria. Quando a energia é aplicada à matéria, ela pode ser absorvida, ser emitida, provocar uma variação química, ou ser transmitida (Solomons e Fryhle. 2005).

- **Espectroscopia no infravermelho (IV)**

A radiação infravermelha (IR), corresponde à parte do espectro electromagnético situada entre as regiões do visível e dos microondas (Silverstein; Webster.2000).

Esta região infravermelha do espectro electromagnético é dividida em três secções:

1. Infravermelho próximo (Região do som harmónico): 0.8-2.5 μm ($12500\text{-}4000\text{cm}^{-1}$);
2. Infravermelho (Região de vibração-rotação): 2.5-50 μm ($4000\text{-}200\text{cm}^{-1}$);
3. Infravermelho distante (Região de rotação): 50-1000 μm ($200\text{-}10\text{ cm}^{-1}$) (Vogel.1989).

A porção de maior utilidade para o químico orgânico, está situada entre 4000-200 (Silverstein; Webster.2000); isto é, a região de rotação-vibração.

Assim, a *espectroscopia no infravermelho (IV)* é uma técnica instrumental simples e rápida que pode evidenciar a presença de vários grupos funcionais. Como todas as outras formas de espectroscopia, a espectroscopia no infravermelho (IV) depende da interacção de moléculas ou átomos com a radiação electromagnética. A radiação infravermelha causa o aumento da amplitude de vibração das ligações covalentes entre átomos de compostos orgânicos (Solomons e Fryhle.2005).

Para absorver radiação infravermelha, uma molécula precisa sofrer uma variação no momento de dipolo como consequência do movimento vibracional ou rotacional. Apenas nessas circunstâncias o campo eléctrico alternado da radiação pode interagir com a molécula e causar variações na amplitude de um dos seus movimentos. Por exemplo a distribuição de carga ao redor de uma molécula como cloreto de hidrogénio não é simétrica, porque o cloro tem densidade electrónica maior que o hidrogénio. Assim o cloreto de hidrogénio tem um momento dipolar significativo e é referido como polar (Skoog. 2002).

O momento dipolar é determinado pela magnitude da diferença de carga e a distância entre os dois centros de carga. Quando uma molécula de cloreto de hidrogénio vibra uma variação regular do momento dipolar ocorre e surge um campo que pode interagir com o campo eléctrico associado com a radiação. Se a frequência da radiação coincidir exactamente com a frequência vibracional natural da molécula, ocorre uma transferência de energia efectiva e resulta em uma variação da amplitude da vibração molecular; a absorção da radiação é a consequência (Skoog. 2002).

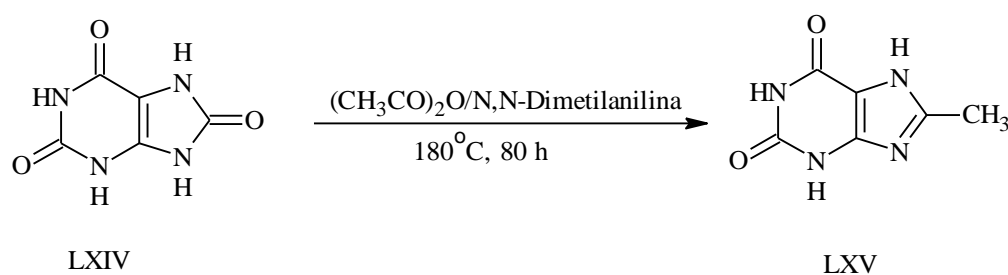
Este fenómeno da assimetria de distribuição de carga ao redor de uma molécula, é notável no grupo CCl_3 , no qual a densidade electrónica é maior nos átomos de cloro que a do carbono, o que evidencia o surgimento de um campo que pode interagir com o campo eléctrico associado com a radiação aquando vibração deste grupo.

Contudo, é de reiterar que a frequência ou o comprimento de onda de uma absorção depende das massas relativas dos átomos, das constantes de força das ligações e da geometria dos átomos (Silverstein e Webster. 2000).

Assim, embora o espectro de infravermelho seja característico da molécula como um todo, certos grupos de átomos dão origem a bandas que ocorrem mais ou menos na mesma frequência, independentemente da estrutura da molécula. É justamente a presença destas bandas características de grupos que permite ao químico a obtenção de informações estruturais úteis, através do exame do espectro e consulta a tabelas (Silverstein e Webster. 2000).

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. EXPERIÊNCIA 1-SÍNTESE DE 8-METILXANTINA



Esquema 37: Síntese de 8-metilcafeína (LXV) a partir de ácido úrico (LXIV)

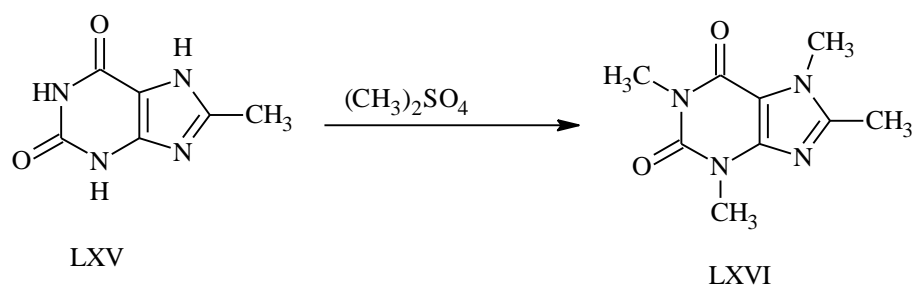
Num balão de fundo redondo de 500 mL, colocou-se 30 g (0.16 mol) de ácido úrico (LXIV), 85 mL, 90 g (0.8mol) de anidrido acético, 6,4 mL, 6 g (0.04 mol) de N,N-dimetilanilina e aqueceu-se a 180 °C, durante 80 horas. No fim do refluxo, filtrou-se e lavou-se os cristais com água bem gelada. De seguida, secou-se o produto a uma temperatura não superior a 100 °C (Huston e Allen, 1934).

Durante a experiência, foi possível observar que nas primeiras horas do aquecimento (14-21 horas) a reacção ocorre rapidamente com libertação de gás carbónico (CO₂) sendo que o passo limitante da reacção (últimas 59 horas) ocorre com libertação de ácido acético.

Análise TLC

Tabela 8: Condições usadas na TLC para a reação da experiência 1

<i>Composto</i>	<i>Solvente</i>	<i>Fase estacionária</i>	<i>Eluente</i>
<i>Ácido úrico</i>	Metanol quente	Aluminium oxide 150 F ₂₅₄ , neutral	Clorofórmio
<i>8-metilxantina</i>	Clorofórmio		Clorofórmio

4.2. EXPERIÊNCIA-2-SÍNTESE DE 8-METILCAFEÍNA

Esquema 38: Síntese de 8-metilcafeína (LXVI) a partir de 8-metilxantina (LXV)

Dissolveu-se 5 g de (0.03 mol) de 8-metilxantina (LXV) anteriormente preparada na experiência 1, com 96 g de NaOH a 5 %. Aqueceu-se a mistura durante 20 minutos com 0.5 g de carvão ativado a 60-65 °C. Filtrou-se a solução e arrefeceu-se até 18-20 °C, que depois agitando a solução (com agitador magnético), adicionou-se, com cuidado, gota a gota 11.5 mL, 15.1 g (0.1

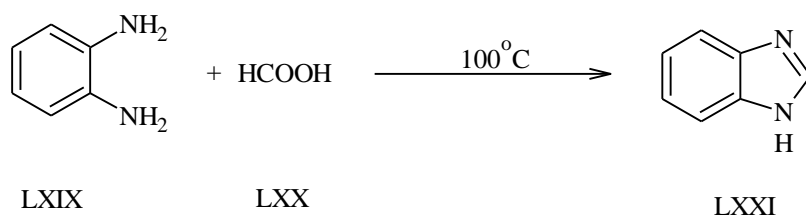
mol) de dimetilsulfato. Continuou-se com a agitação por mais de 2.5 horas a uma temperatura não superior a 22 °C. O meio da solução tornou-se neutro. De seguida, adicionou-se 0.5 g de carvão activado, aqueceu-se a solução durante 1 hora a 90-95 °C, filtrou-se e guardou-se o filtrado na geleira durante dois dias a uma temperatura não superior a 5°C. Depois, o precipitado formado foi filtrado, de seguida lavado com água bem gelada e secou-se a uma temperatura igual ou inferior a 80 °C (Huston e Allen, 1934).

A 8-metilxantina dissolveu-se ligeiramente em NaOH a 5% e o conteúdo da mistura foi de cor escura acastanhada que após o aquecimento, manteve a cor mas dissolveu-se totalmente. Depois da adição de (CH₃)₂SO₄ com a posterior agitação a reacção é exotérmica, tendo-se finalmente formado depois da lavagem, um precipitado branco.

Análise por TLC

Tabela 9: Condições usadas na TLC para reacção da experiência 2

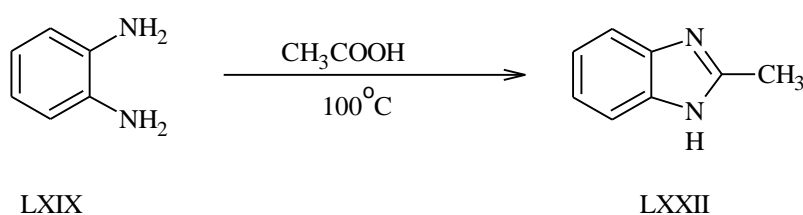
<i>Composto</i>	<i>Solvente</i>	<i>Fase estacionária</i>	<i>Eluente</i>
<i>8-metilxantina</i>	Clorofórmio	Alumina: 150 F ₂₅₄ , neutral	Clorofórmio
<i>8-metilcafeína</i>	Clorofórmio		Clorofórmio

4.3. EXPERIÊNCIA 3-SÍNTESE DE BENZIMIDAZOL

Esquema 39: Síntese de benzimidazol

Colocou-se num balão de fundo redondo de 250 mL 21.6 g (0.2 mol) do composto LXIX e arrefecendo adicionou-se 12 mL, 14.7 g (0.3 mol) de LXX e fez-se o aquecimento em banho maria durante 2 horas a 90-100°C. Arrefeceu-se a mistura de reação, adicionou-se solução de NaOH a 10% (aproximadamente 150 mL) até pH 7.5-8. Filtrou-se e recristalizou-se com água a quente em presença de carvão vegetal (Cohen, 1949).

Na primeira hora de reação há maior libertação de gás e passadas 2 horas, depois de fria, formou-se um precipitado castanho com adição da solução de NaOH a 10%.

4.4. EXPERIÊNCIA 4-SÍNTESE DE 2-METILBENZIMIDAZOL

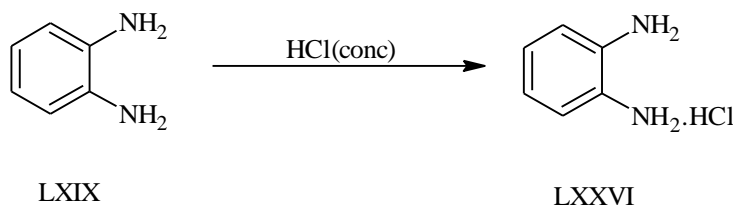
Esquema 40: Síntese de 2-metilbenzimidazol

Colocou-se 27 g (0.25 mol) de o-fenilenodiamina (LXIX) num balão de fundo redondo de 250 mL e adicionou-se 21.5 mL, 22.5 g (0.75 mol) de ácido acético glacial. A mistura de reação, foi aquecida em banho de água fervente durante 2 horas. De seguida, arrefeceu-se até a temperatura de 25 °C e agitando-se bem adicionou-se a solução de NaOH a 10% até pH= 9. O precipitado formado foi filtrado, lavado com 25 mL de água gelada e depois de ter sido secado pesou-se (Cohen, 1949).

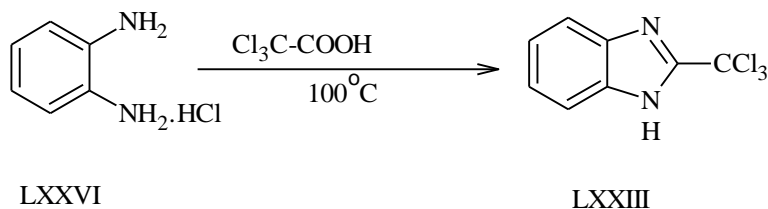
4.5. EXPERIÊNCIA 5-SÍNTESE DE 2-TRICLOROMETILBENZIMIDAZOL

4.5.1. Síntese a partir de o-fenilenodiamina hidrocloreto

Sintetizou-se o-fenileno diamina hidrocloreto (LXXVI), a partir da reação de 13 g (0.1 mol) de o-fenilenodiamina (LXIX) com 3.5 mL, 4.3 g (0.12 mol) de ácido clorídrico concentrado (Harris e Sutton, 1969):



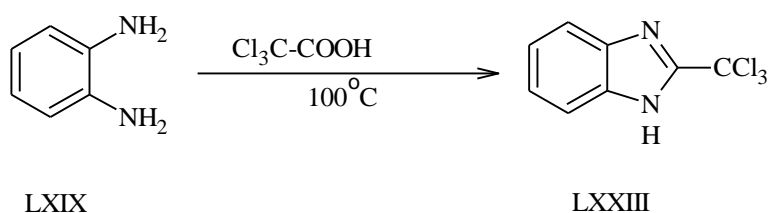
Esquema 41: Síntese de o-fenilenodiamina hidrocloreto



Esquema 42: Síntese de 2-triclorometilbenzimidazol a partir de o-fenilenodiamina hidrocloreto

Seguidamente, 4.8 g (0.03 mol) de LXXVI, preparada anteriormente, e 6 g (0.04 mol) de ácido tricloroacético, foram dissolvidos em 50.4 mL, 83g (0.54 mol) de cloreto de fosforilo e aqueceu-se a refluxo durante 48 minutos. O volume do solvente foi destilado e o produto bruto agitado com 100 mL de éter de petróleo. O produto sólido foi obtido continuamente por filtração por sucção, com posterior dissolução em 106.5 mL, 84g (1.8mol) de álcool etílico, tratado por descoloração com carvão vegetal e finalmente precipitou-se pela adição de 120 mL de água (Harris e Sutton, 1969):

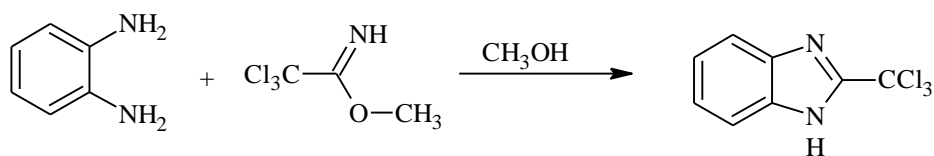
4.5.2. Síntese a partir de o-fenilenodiamina



Esquema 43: Síntese de 2-triclorometilbenzimidazol a partir de o-fenilenodiamina

4.8 g (0.04 mol) de LXIX e 6 g (0.036 mol) de ácido tricloroacético, foram dissolvidos em 83g de cloreto de fosforilo e aqueceu-se a refluxo durante 48 minutos. O volume do solvente foi destilado e o produto bruto agitado com 100 mL de éter de petróleo. O produto sólido foi obtido continuamente por filtração por sucção, com posterior dissolução em 84g (106.5 mL) de álcool etílico, tratado por descoloração com carvão vegetal precipitou-se pela adição de 120 mL de água (Harris e Sutton, 1969):

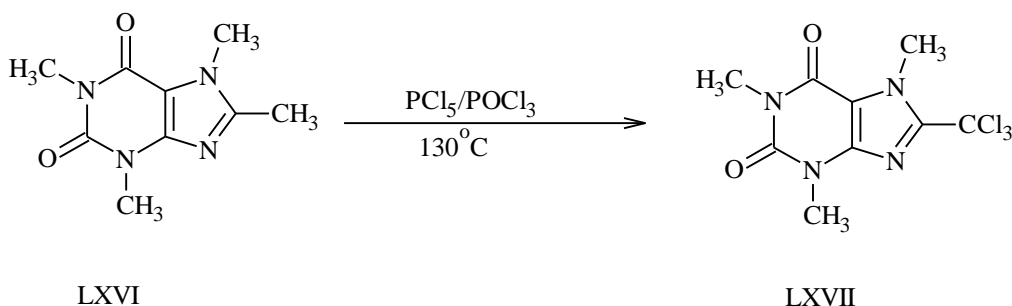
4.5.3. Síntese a partir de tricloroacetimidato de metilo



Esquema 44: Síntese de 2-triclorometilbenzimidazol a partir de tricloroacetimidato de metilo

1.7 g (0.01 mol) de tricloroacetimidato de metilo foi adicionado a uma mistura de o-fenilenodiamina e metanol a frio. A mistura resultante foi agitada a uma temperatura não superior a 20 °C. O produto sólido é filtrado, lavado e secado (Harris e Sutton, 1969).

4.6. EXPERIÊNCIA 6-SÍNTESE DE 8-TRICLOROMETILCAFEÍNA



Esquema 45: Síntese de 8-triclorometilcafeína

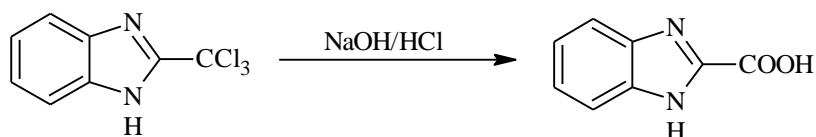
2 g (0.01 mol) de 8-metilcafeína (LXVI) e 20.85 g (0.1 mol) de pentacloreto de fósforo, são adicionados arrefecendo em 30 mL de cloreto de fosforilo e aquecidos a refluxo durante 4 horas. Depois do aquecimento, a mistura é alcalinizada saturando-se com carbonato de sódio e é extraída com clorofórmio. O precipitado é recristalizado em água (Jacobson et al. 1993).

O produto foi obtido como um pó branco.

Análise por TLC

A TLC do produto foi feita em sílica gel F₂₅₄ e com eluente o clorofórmio. E a placa de migração em TLC, apresentou mancha violeta intensa.

4.7. EXPERIÊNCIA7-SÍNTESE DE ÁCIDO BENZIMIDAZOL-2-CARBOXÍLICO



Esquema 46: Síntese de ácido benzimidazol-2-carboxílico

1 g (0.004 mol) de 2-triclorometilbenzimidazol (LXXIII) foi adicionado a frio em 100 mL de hidróxido de sódio a 1 N. A solução resultante depois de 3 horas de repouso foi filtrada e acidificada até pH 4 com solução de ácido clorídrico a 1 N. O precipitado formado foi filtrado a vácuo e lavado com uma mistura de água e acetonitrilo na proporção de 3:1.

Com adição de NaOH o soluto só misturou-se completamente depois de 20 minutos. A mistura tomou a cor escura e com a acidificação tornou-se de cor castanha.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Resultados dos obtidos

Tabela 10: Resultados obtidos

Nome do composto	PM (g/mol)	Pf (°C)		Rf	Rendimento (%)
		Literatura (Maryadele et al.2006)	Obtido		
8-Metilxantina	166.0	-----	380	0.00	86.7
8-Metilcafeína	208.0	207-208.5	206.0-210.0	0.09	35
Benzimidazol	118.1	169-172	170-172	-----	52.4
2-Metilbenzimidazol	132.1	172-174	172-173	-----	28.1
2- Triclorometilbenzimidazol	235.5	245	244-246	-----	65, 58.7 e 93
8-Triclorometilcafeína	311.5	184-186	182-185	0.14	76
Ácido benzimidazol-2- carboxílico	162.1	254	250-253	-----	15

5.2. Análise e discussão dos resultados

5.2.1. Experiência 1-síntese de 8-metilxantina

O produto da reacção depois de filtrado e seco obtém-se 25.69 g como sólido castanho. Os valores diversificados de Rf do reagente 0.2 e o do produto acima tabelado evidenciam a ocorrência da reacção. De reiterar que o valor baixo de Rf deve-se a maior afinidade das amostras para com a fase fixa da placa cromatográfica.

5.2.2. Experiência 2-síntese de 8-metilcafeína

O valor ligeiramente baixo de rendimento de reacção (acima destacado), pode ser explicado pela natureza agressiva do refluxo da reacção como também pelo ácido sulfúrico formado no meio reaccional, que prejudica o produto recém-formado visto que, a 8-metilcafeína tem propriedades básicas por se tratar de um alcaloide. Assim sendo, o sucesso pode ser alcançado se por ventura usar mais um pouco de excesso de NaOH a 5% para garantir a neutralização completa do ácido.

5.2.3. Experiencia 3-síntese de benzimidazol

O ponto de fusão encontra-se dentro do intervalo do valor esperado e o rendimento da reacção baixou significativamente na recristalização do produto em água a quente. Porém, talvez usando um solvente ligeiramente apolar como o éter dietílico poderia se superar a perda do produto nesta etapa.

5.2.4. Experiência 4-síntese de 2-metilbenzimidazol

O ponto de fusão do produto encontra-se dentro do intervalo esperado, estando ligeiramente acima do ponto de fusão da benzimidazol o que evidencia a formação e pureza do produto.

5.2.5. Experiência 5-síntese de 2-triclorometilbenzimidazol

O rendimento de 65 % se obteve na síntese a partir de o-fenilenodiamina hidrocloreto, 58.7 % a partir de o-fenilenodiamina e 93 % a partir de tricloroacetimidato de metilo.

O maior rendimento 65 % face ao 58.7 % deve-se a protecção de um grupo amino pelo HCl, o que faz com que não haja competição dos grupos amino na estrutura do o-fenilenodiamina, disponibilizando somente o outro grupo para o ataque nucleófilo ao ácido tricloroacético.

O maior valor do ponto de fusão da 2-triclorometilbenzimidazol face ao da benzimidazol e 2-metilbenzimidazol mostra de facto o efeito da substituição de átomos de hidrogénio pelos de cloro no grupo metil que aumenta a massa molecular e por consequente o ponto de fusão.

5.2.6. Experiência 7-síntese de ácido benzimidazol-2-carboxílico

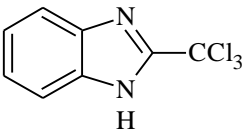
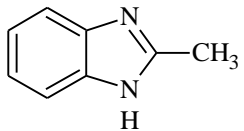
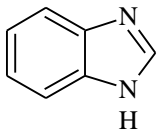
Na reacção forma-se o sal carboxilato correspondente que acidificado forma o produto de reacção que inesperadamente foi de cor vermelho-escura.

O pH tem de ser ácido e não pode ser negligenciado visto que a pH básico haverá uma esterificação.

5.3. Atribuição dos sinais espectrais no infravermelho dos compostos sintetizados

Os espectros dos compostos sintetizados foram obtidos através do aparelho: “INFRARED SPECTROPHOTOMETER SHIMADZU- FTIR8400S” do MINT.

Tabela 11: Atribuição dos sinais dos compostos com anel benzimidazol no infravermelho

Grupo molecular	 LXXIII	 LXXII	 LXXI
	Número de onda (ν) (cm^{-1})	Número de onda (ν) (cm^{-1})	Número de onda (ν) (cm^{-1})
C-Cl	760-540 (Teórico) 644.18; 594.03(Prático)	-----	-----

C=C (aromáticos)	1600-1430 (Teórico) 1695.31; 1525.59; 1454.23 (prático)	1600-1430 (Teórico) 1580; 1595 (prático)	1600-1430 (Teórico) 1600;1450 (Prático)
N-H (Deformação axial)	3140-3360 (Teórico) 3313.14; 3244.05; 3220.90 (Prático)	3140-3360 (Teórico) 3100 (Prático)	3140-3360 (Teórico) 3112.89 (Prático)
C-H (alcanos)	-----	2970-2870 Forte- médio) e 1340 (fraco) [Teórico] 2916.17; 2786.95; 2678.94 [Prático]	-----
C-H (aromático) deformação angular	1450-1000 (Teórico) 1250; 1454.23 (Prático)	1450-1000 (Teórico) 1350 (Prático)	1450-1000 (Teórico) 1409.87; 1000 (Prático)

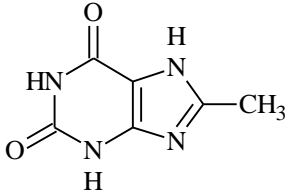
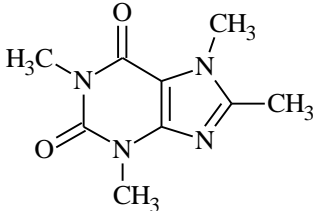
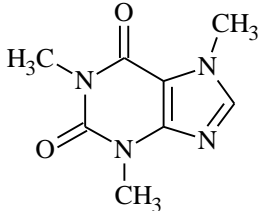
Os valores acima tabelados mostram que a região de absorção dos grupos característicos dos compostos sintetizados, encontram-se dentro do intervalo esperado comparando com os espectros teóricos dos mesmos compostos (anexos: 3, 5 e 7).

Tendo em conta os espectros em anexo (2, 4 e 6) verifica-se a absorção de alguns grupos característicos dos 3 compostos com o anel benzimidazol (tabela 11), das quais podemos citar:

- Todos os compostos apresentam a deformação axial assimétrica (ν_{as}) da ligação C=C (aromático) na região de 1695 a 1430 cm^{-1} e da ligação N-H na região de 3313.14 a 3100 cm^{-1} ;
- Apresentam também a deformação angular assimétrica no plano (ρ) da ligação C-H (aromático) na região de 1454 a 1000 cm^{-1} ;
- Apenas o espectro da 2-metilbenzimidazol (anexo 4) apresenta a deformação axial assimétrica (ν_{as}) da ligação C-H do grupo metil na região de 2916 a 2786 cm^{-1} ;
- Somente o espectro da 2-triclorometilbenzimidazol (anexo 6) apresenta uma deformação axial assimétrica (ν_{as}) da ligação C-Cl do grupo triclorometil na região de 644.18 a 594 cm^{-1} , sendo muito intensas devido a vários átomos de cloro que estão ligados a um mesmo átomo de carbono; o que não é possível verificar nos espectros da benzimidazol, 2-metilbenzimidazol em anexo 2 e 4, respectivamente.

Quanto ao espectro do ácido benzimidazol-2-carboxílico (anexo 8), verifica-se: a deformação axial assimétrica (ν_{as}) de C=O carboxílica do dímero em 1700 cm^{-1} e a deformação angular fora do plano (τ) de O-H na região de 950 cm^{-1} . Existe também uma absorção intensa de deformação axial assimétrica (ν_{as}) dentro do plano, na região de 3033.82; 2877.60 correspondente a ligação O-H.

Tabela 12: Atribuição dos sinais no infravermelho da cafeína e seus derivados

Grupo molecular	 LXV	 LXVI	 I
	Número de onda (ν) cm^{-1}	Número de onda (ν) cm^{-1}	Número de onda (ν) cm^{-1}
N-H _{ρ} (Deformação angular fora do plano)	1650 e 1515 (Teórico) 1647.10 e 1602.74 (Prático)	-----	-----
C-H (alcanos)	2970-2870 Forte-médio) e 1340 (fraco) [Teórico] 2894.95 e 2827.45 (Prático)	2970-2870 Forte-médio) e 1340 (fraco) [Teórico] 2952.81; 2827.45;1336.37 [Prático]	3002.92; 954.74; 2887.24; 2840.95;1359.72
N-H _{vas} (Lactâmico)	3500-3180 (Teórico) 3134.11 e 3014.53 (Prático)	-----	-----
C=O	1700 (Teórico) 1647.10 (Prático)	1700 (Teórico) 1700; 1693.38; 1677.95 (Prático)	1708.81; 1691.46

Tendo em conta os espectros em anexo (9, 10 e 11) verifica-se a absorção de alguns grupos característicos das 3 xantinas acima apresentadas (tabela 12), das quais podemos destacar:

- Todos os compostos apresentam a deformação axial assimétrica (ν_{as}) da ligação C-H dos grupos metil na região de 3002.92 a 2827.45 cm^{-1} e da ligação C=O na região de 1700 a 1647 cm^{-1} ;
- Apenas o espectro da 8-metilxantina (anexo 9) apresenta a deformação angular assimétrica no plano (ρ) na região de 1650 a 1602.74 cm^{-1} correspondente a ligação N-H (do anel lactâmico) bem como a deformação axial assimétrica (ν_{as}) na região de 3330.14 a 3014.53 cm^{-1} da mesma ligação (N-H), o que não é possível verificar nos espectros da 8-metilcafeína, cafeína em anexo (10 e 11, respectivamente).

6. CONCLUSÃO

Das sucessivas pesquisas e experiencias feitas no presente trabalho, conclui-se o seguinte:

- O método de cloração de substratos heterocíclicos metilados é viável na síntese de compostos heterocíclicos triclorometil derivados, pelo que foi possível sintetizar a 8-triclorometilcafeína através de cloração da 8-metilcafeína sintetizada a partir do ácido úrico passando pela 8-metilxantina, com rendimento de cerca de 76%, 86.7%, 35% e respectivamente;
- Obteve-se a 2-triclorometilbenzimidazol através da ciclização de o-fenilenodiamina com ácido tricloroacético; o-fenilenodiamina hidrocloreto com ácido tricloroacético e tricloroacetimidato de metilo com o-fenilenodiamina, com um rendimento de 58.7%, 65% e 93 % respectivamente; o que mostra que de facto os compostos heterocíclicos triclorometil derivados podem também ser sintetizados através de reacções de ciclização;
- Obteve-se o ácido benzimidazol-2-carboxílico a partir de 2-triclorometilbenzimidazol, com um baixo rendimento de cerca de 15% devido ao uso de menor concentração de hidróxido de sódio que foi de 1N o que faz com que haja uma hidrólise deficiente;
- Os compostos sintetizados foram caracterizados através da análise cromatográfica; determinação dos pontos de fusão e pela espectroscopia de infravermelho que foi útil na caracterização de alguns grupos funcionais.

7. RECOMENDAÇÕES

- Execução experimental da obtenção dos compostos heterocíclicos triclorometil derivados sob irradiação de microondas, com base nos dois métodos de obtenção descritos;
- Síntese da 2-triclorometilbezimidazol a partir de o-fenilenodiamina, por requerer menos passos de síntese face ao método no qual se usa o sal o-fenileno hidrocloreto;
- Uso de hidróxido de sódio a 3N na síntese do ácido benzimidazol-2-carboxílico a partir da 2-triclorometilbezimidazol;
- Obtenção do ácido cafeína-8-carboxílico por hidrólise ácida de 8-triclorometilcafeína;
- Recomenda-se a Faculdade de Agronomia e Engenharia Florestal da Universidade Eduardo Mondlane que faça testes preliminares do efeito pesticida da 2-triclorometilbenzimidazol, estipulando o intervalo de concentração necessária para que esta exerça esta actividade bem como a Faculdade de Medicina para que teste a actividade anti-helmíntica da mesma.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1]. AbdelRazek et al. (1983). Chem ind. 439;
- [2]. Arbuzov, B.A and Zobova, N.N, (1972). Izv. Akad. Nauk.SSSR, Ser.Khim.10.2325
[Chem.Abstr.,1973,78,71961k];
- [3]. Bayer, R. H. Jimenez, J. D, R.S. (1993). Journal Organic Chemistry 58,1746;
- [4]. Becker, H. G. O. (1965). Organikum-Química Orgânica Experimental. 5^a edição.
Fundação Calouste Gulbenkian. Berlim. (RDA). 1054 pp;
- [5]. Cartwright et al. (1995). Synthesis of Some β -trichloromethyl-azines and Diazines.
Journal Chemistry Societ. Perkin Trans;
- [6]. Cohen, J. B. (1949). Practical Organic Chemiistry. 3th Edition. MACMILLAN. London;
- [7]. Davis, M. L. Wakefield, and Wardell, J.A. (1992). Tetrahedron. 48,939;
- [8]. Gauto, M. A. (2002-2003). Cromatografia. Disponível em <http://domfeliciano-sec.dyndns.org/marcelo.antunes/cromatografia.htm> (acessado no dia 17/07/11);
- [9]. Gerhard, B. (1980). US Patent. 4,189,323, [Chem. Abstr.,1980,9385223];
- [10]. Gewald, K and Hain, U. (1984).(East) DD 210,262 [Chem.Abstr.,1985,102,24489s];
- [11]. Glaxo G. L. (2007). WO2007/16610. (A2).English;
- [12]. Goswami, S. Maity, A. C. Fun, H-K. (1987). Chemistry Letters. Vol.36. nb. 4; (2007). p.
552-553;
- [13]. Hagen. H; Kohler, R-D. Fleig, H.L. (1980). Annalen der Chemie; nb. 8.p.1216-1231;
- [14]. Hamed, et al. (1994). Anales de Química. Vol. 90. nb. 5-6 p. 359-364;

- [15]. Harris, F. J. Sutton, R. (1969). Benzimidazol Derivatives and Their Use as Pesticides. Patent No. 1,146,975;
- [16]. Huston, R. C. Allen, W. F. (1934). Caffeine Derivatives. Kedzie Chemical Laboratory. Michigan State College;
- [17]. Jacobson et al. (1993). Effect of Trifluoromethyl and Other Substituents on Activity of Xanthines at Adenosine Receptors. J.Med.Chem.36.2639-2644;
- [18]. John, W. W. Estreicher, H. Soloway, S. B. (1987). Use of Certain Cinnoline-4-carboxylic Acids and Congeners Thereof for Controlling The Growth of Unwanted Plants. United States Patent;
- [19]. König, H.B. Offe, A. (1956). Process for the Production of the Thiosemicarbazone Isonicotinaldehyde. United State Patent Office;
- [20]. Lash, T. D. Catarello, J. J. (1993). TETRAHEDRON. Vol.49. nb.20. p.4159-4172;
- [21]. Maryadele et al. (2006). The Merck Index. 4th edition. USA. 1756 pp;
- [22]. Montana et al. (2006). Original Synthesis of α -Chloroketones in Azaheterocyclic Series Using TDAE Approach. 47,6573-6576;
- [23]. Newkome et al. (1990). Journal of Organic Chemistry. Vol 55.nb.9.p.2838-2842;
- [24]. Nuquimhe (Núcleo de química de heterocíclós). (2003). Synthesis and Applications in Regiospecific Preparation of Azoles. Departamento de Química. Universidade Federal de Santa Maria. RS Brazil;
- [25]. Ossman et al. (1985). Heterocycles. 23, 2983;

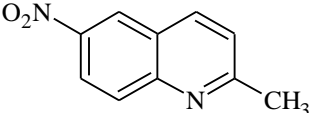
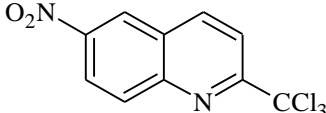
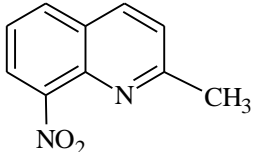
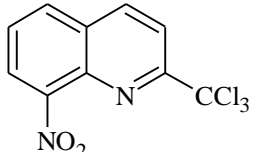
- [26]. Rocca et al. (1983). TETRAHEDRON LETTERS. vol.24, No.18. pp1889-1892;
- [27]. Sadek et al. (1984). J.Chem.Eng. Data. 29,101;
- [28]. Sanchez , J. P. Rogowski, J. W. Journal of Organic Chemistry. Vol 57.p. 215-217;
- [29]. Scapin, E. Síntese e Bromação de Pirazolo[1,5-A]pirimidinas. (2006). Dissertação de mestrado, Santa Maria (Brazil) disponível em <http://www.arkat-usa.org/get-file/35919/> (acessado no dia 15/10/2010);
- [30]. Shishoo et al. (1990). J.Heterocycl.Chem.27,119;
- [31]. Silverstein, M. R. Webster, F.X. (2000). Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos. 6ª edição. LTC; Rio de Janeiro;
- [32]. Skoog, D. A. Holler, F. J. Nieman, T.A. (2002). Princípios de Análise Instrumental. 5ª edição. Bookman. Porto Alegre;
- [33]. Soares, A. C. Metilxantinas. Disponível em <http://www.webartigos.com>. (acessado no dia 14 /10/2010);
- [34]. Solomons, T.W.G. Fryhle, C. B. (2005). Química orgânica 8ª edição. LTC editora. Rio de Janeiro;
- [35]. Strain e Griffiths. Cafeína e Adenosina (2000) disponível em <http://saude.hsw.uol.com.br/medicamentos-canal.htm>. (acessado no dia 02/01/2012);
- [36]. Tiwari, A. Waud, W. R; Struck, R. F. (2002). Bioorganic & Medicinal Chemistry. vol.10.nb.11. p.3593-3598;
- [37]. Vanelle et al. (1999). SYNLETT. p-801;
- [38]. Verhaeghe et al. (2006). Highly Efficient Microwave Assisted A-Trichlorination Reaction of A-Methylated Nitrogen Containing Heterocycles tetrahedron 628173-8176;

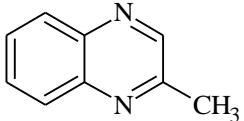
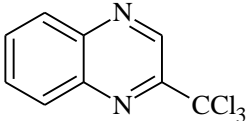
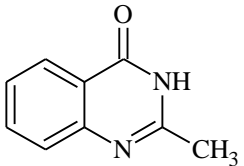
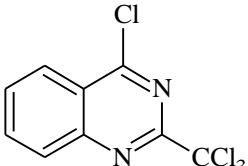
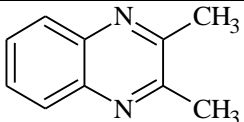
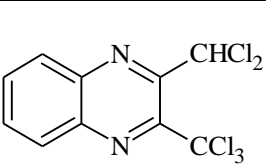
- [39]. Verhaeghe et al. (2007). Synthesis and Antiplasmodial Activity of New 4-Aril-2-Trichlorometilquinazolines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*;
- [40]. Vogel, A. I. (1989). Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry. 5th edition. UK. Longman Scientific & Technical. London;
- [41]. Vyas et al. (1984). Journal of Organic Chemistry. 49, 2037;
- [42]. Wijesekera, T. P. Paine, J. B. Dolphin, D. (1985). Journal of Organic Chemistry. Vol.50; nb.20. p. 3832-3838.

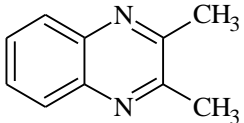
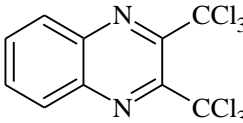
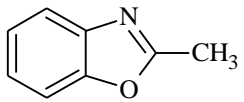
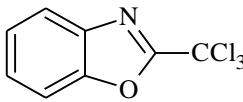
ANEXOS

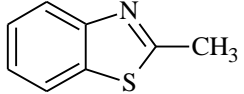
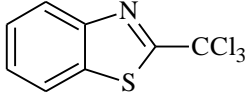
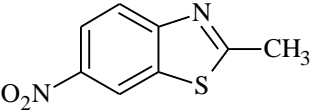
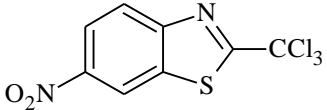
ANEXO 1: RESUMO DOS MÉTODOS DE SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS TRICLOROMETIL DERIVADOS

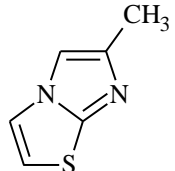
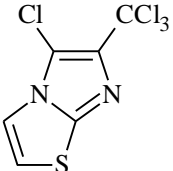
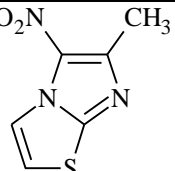
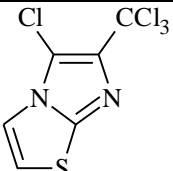
Tabela 13: Resumo dos métodos de síntese dos compostos heterocíclicos triclorometil derivados

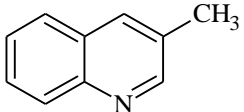
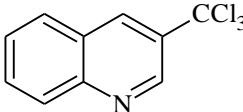
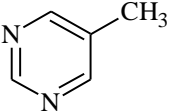
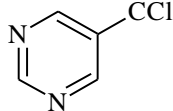
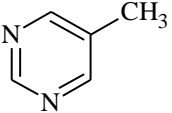
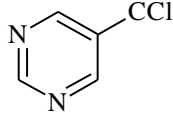
n	Reacções de cloração			
	Substrato	Produto	Condições de reacção, rendimento e Pf	Referência bibliográfica
1	 6-Nitro-2-metilquinolina XXII	 6-Nitro-2-triclorometilquinolina VI	PCl ₅ /POCl ₃ , MW, 20 min 83 % 152 °C	Verhaeghe et al. 2006
2	 8-Nitro-2-metilquinolina	 8-Nitro-2-triclorometilquinolina	PCl ₅ /POCl ₃ , MW, 5 min 98 % 127 °C	Verhaeghe et al. 2006

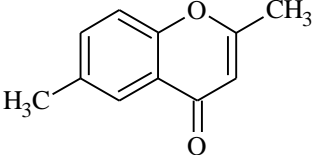
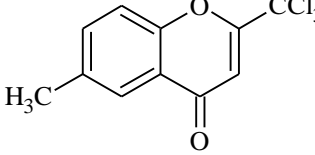
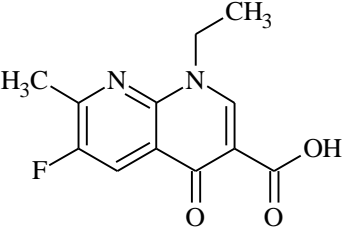
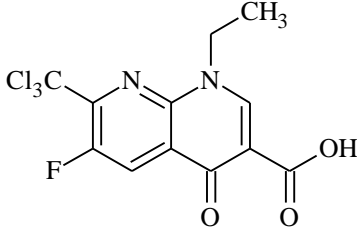
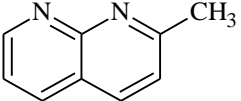
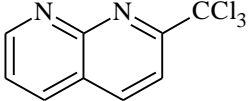
	IV	V		
3	 <p>2-metilquinoxalina X</p>	 <p>2-triclоромetilquinoxalina XI</p>	<p>PCl₅/POCl₃, MW, 15 min 84 % 57 °C</p>	<p>Verhaeghe et al. 2006</p>
4	 <p>2-Metilquinazolin-4-ona XV</p>	 <p>4-Cloro-2-triclоромetilquinazolina XVI</p>	<p>PCl₅/POCl₃, MW, 15 min 75 % 127 °C</p>	<p>Verhaeghe et al. 2006</p>
5			<p>PCl₅/POCl₃, MW, 30 min 60 %</p>	<p>Verhaeghe et al. 2006</p>

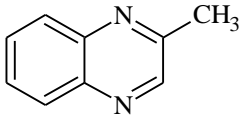
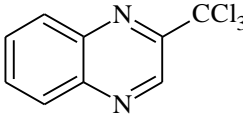
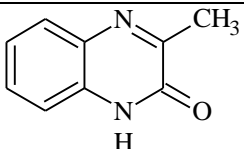
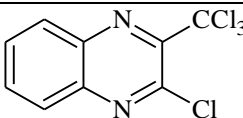
	2,3-Dimetilquinoxalina XII	2-Diclorometil-3-triclorometilquinoxalina XIV	160 °C	
6	 2,3-Bis(metil)quinoxalina XII	 2,3-Bis(triclorometil)quinoxalina XIII	$\text{PCl}_5/\text{POCl}_3$, MW, 30 min 30 % 176 °C 30	Verhaeghe et al. 2006
7	 2-Metilbenzoxazol XXXV	 2-Triclorometilbenzoxazol VII	$\text{PCl}_5/\text{POCl}_3$, MW, 20 min 75 % 60-61 °C	Verhaeghe et al. 2006

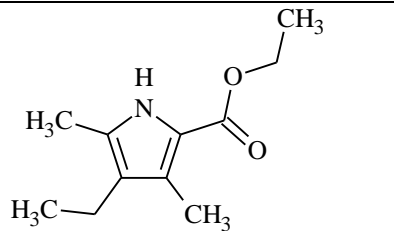
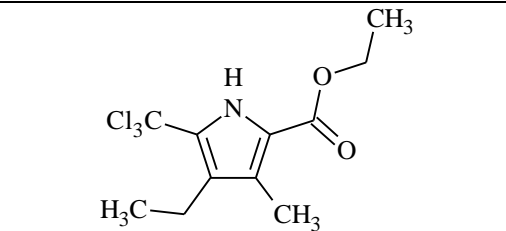
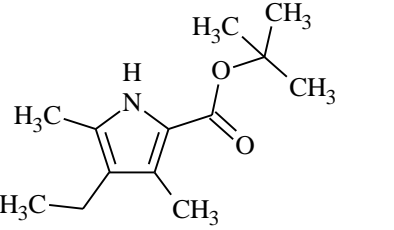
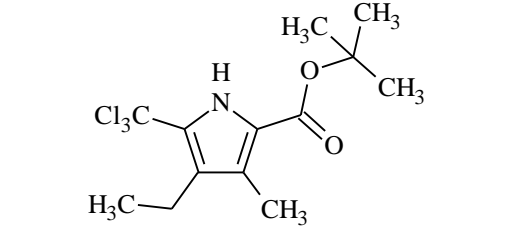
8	 <p>2-Metilbenzotiazol XXXVII</p>	 <p>2-(Triclorometil)benzotiazol VIII</p>	PCl ₅ /POCl ₃ , MW, 30 min 86 % 37-38 °C	Verhaeghe et al. 2006
9	 <p>6-Nitro-2-metilbenzotiazol XLII</p>	 <p>6-Nitro-2-(triclorometil)benzotiazol IX</p>	PCl ₅ /POCl ₃ , MW, 10 min 89 % 110-113 °C	Verhaeghe et al. 2006

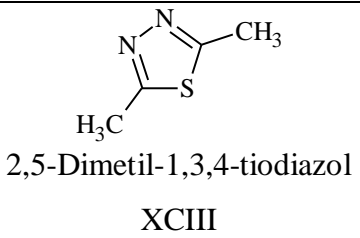
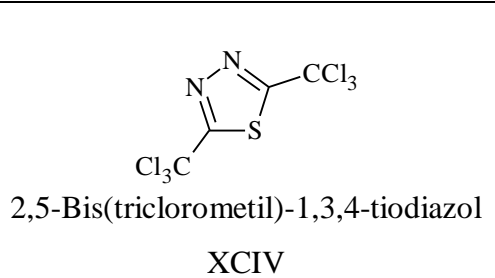
10	 <p>6-Metilimidazo[2,1-b]tiazol XLI</p>	 <p>5-cloro-6-(triclorometil)imidazo[2,1- b]tiazol XIX</p>	PCl ₅ /POCl ₃ , MW, 10 min 85 % 84 °C	Verhaeghe et al. 2006
11	 <p>5-Nitro-6-metilimidazo[2,1-b]tiazol LXII</p>	 <p>5-Chloro-6-(triclorometil)imidazo[2,1- b]tiazol XXXIII</p>	PCl ₅ /POCl ₃ , MW, 10 min 88 % 84 °C	Verhaeghe et al. 2006

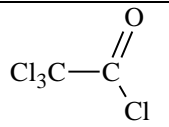
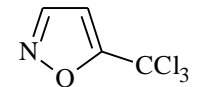
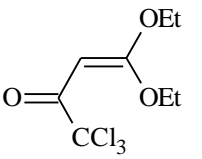
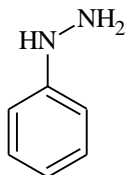
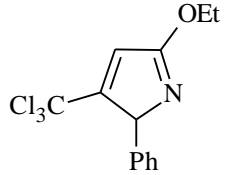
12	 <p>3-Metilquinolina XXVI</p>	 <p>3-(Triclorometil)quinolina XXVII</p>	PCl ₅ /1,2,4- Triclorobenzeno, Δ, 24 h 84 % 83-85 °C	Cartwright et al. 1995
13	 <p>5-Metilpirimidina XXVIII</p>	 <p>5-(Triclorometil)pirimidina XXIX</p>	Cl ₂ /CCl ₄ , Δ, 1.5h fu 55%	Cartwright et al. 1995
14	 <p>5-metilpirimidina XXVIII</p>	 <p>5-(triclorometil)pirimidina XXIX</p>	SOCl ₂ /CCl ₄ , Δ, 1.5h 45%	Cartwright et al. 1995

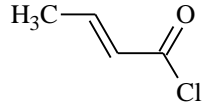
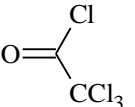
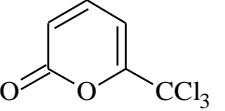
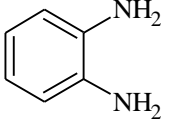
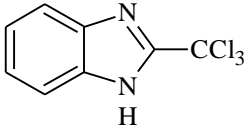
15	 <p>2,6-Dimetil-4H-cromen-4-ona LXXXVII</p>	 <p>6-Metil-2-(triclorometil)-4H-cromen-4-ona LXXXVIII</p>	SOCl ₂ /benzeno, Δ, 3 h 72%	Hamed et al. 1994
16	 <p>Ácido 1-etil-6-fluór-7-metil-4-oxo- 1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3- carboxílico</p>	 <p>Ácido 1-etil-6-fluór-4-oxo-7- (triclorometil)-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3- carboxílico</p>	90 %	Sanchez e Rogowski.1987
17			100 %	Graxo. 2007

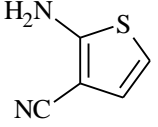
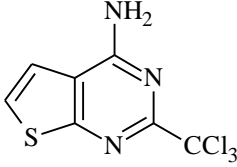
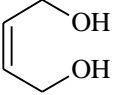
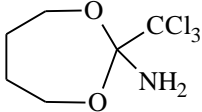
	<p>2-Metil-1,8-naftiridina LXXXIX</p>  <p>2-metilquinoxalina X</p>	<p>2-(Triclorometil)-1,8-naftiridina XC</p>  <p>2-(triclorometil)quinoxalina XI</p>		
18			90 %	Goswami; Maity e Fun. 2007
19	 <p>3-Metilquinoxalin-2(1H)-ona XCI</p>	 <p>3-Cloro-2-(triclorometil)quinoxalina XCII</p>	85	Goswami; Maity e Fun. 2007

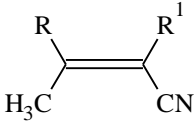
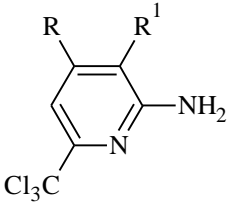
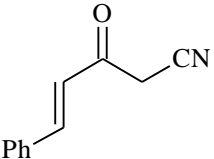
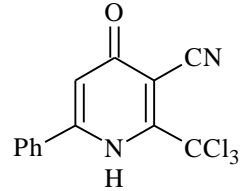
20	 <p>Etil 4-etil-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxilato</p>	 <p>Etil 4-etil-3-metil-5-(triclorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato</p>	-----	Wijesekera; Paine e Dolphin.1985
21	 <p>terc-butil 4-etil-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxilato</p>	 <p>terc-butil 4-etil-3-metil-5-(triclorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato</p>	-----	Lash e Catarello.1993

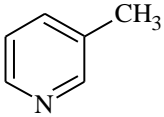
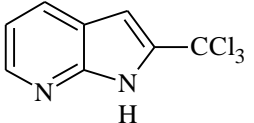
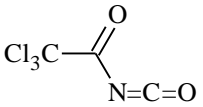
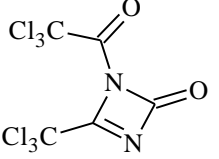
22	 <p>2,5-Dimetil-1,3,4-tiodiazol XCIII</p>	 <p>2,5-Bis(triclorometil)-1,3,4-tiodiazol XCIV</p>	92 %	Hagen; Kohler e Fleig.1980
Reacções de ciclização				
	Reagentes	Produto	Condições e rendimento	Referência bibliográfica

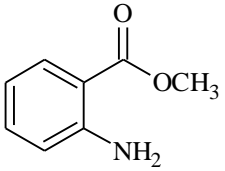
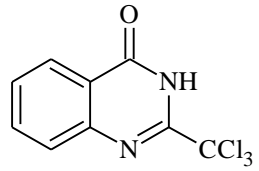
25	 <p>Cl₃C—C(=O) Cl</p> <p>Cloreto de tricloroacetil XCV</p>	<p>H₂C=CH—O—C₂H₅</p> <p>Éter etilvinílico XXXIV</p>	 <p>5-Triclorometilisoxazol</p>	<p>1°-piridina, 10-15°C,4h 2°-NH₂OH, HCl/H₂O, 24h 3°-H₂SO₄ à 96 %, 25°C,4h 91 %</p>	
26	 <p>O=C OEt OEt CCl₃</p> <p>1,1,1-Tricloro-4,4- dietil-3-buten-2-ona XL</p>	 <p>HN-NH₂</p> <p>Fenil-hidrazina XCVI</p>	 <p>OEt Cl₃C Ph N</p> <p>5-Triclorometil-3-etoxi-1- fenil-1H-pirazol XLIII</p>	<p>CCl₄, 25°C 1h e 5 min 77 %</p>	<p>Nuquimhe, 2003</p>

27	 <p>Cloreto de (2E)-but-2-enoil LVI</p>	 <p>Cloreto de tricloroacetil XCV</p>	 <p>6-Triclorometil-2H-piran-2-ona LI</p>	<p>(C₂H₅)₃N, CH₂Cl₂, 25°C 77 %</p>	<p>Rocca et al. 1983</p>
28	<p>Cl₃C-COOH Ácido tricloroacético LXXIV</p>	 <p>O-Fenilenodiamina LXIX</p>	 <p>Triclorometilbenzimidazol LXXIII</p>	<p>POCl₃ Com aquecimento 45 %</p>	<p>Harris e Sutton.1969</p>

29	$\text{Cl}_3\text{C}-\text{CN}$ Tricloroacetónitrilo	 2-aminotiofen-3-carbonitrilo	 2-(triclорометил)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina	-----	Shishoo et al.1990
30	$\text{Cl}_3\text{C}-\text{CN}$ Tricloroacetónitrilo XCVII	 (2Z)-But-2-eno-1,4-diol LXXX	 2-Amino-2-triclорометил-1,3,4,7-tetrahidro-1,3-dioxipina LXXXI	Na(s) 70 °C	Vyas et al.1984

31	$\text{Cl}_3\text{C}-\text{CN}$ Tricloroacetoneitrilo XCVII	 <p>Derivado alquilenil nitrilo</p>	 <p>Derivado triclorometilpiridina</p>	-----	Gewald e Hain.1984
32	$\text{Cl}_3\text{C}-\text{CN}$ Tricloroacetoneitrilo XCVII	 <p>(4E)-3-Oxo-5-fenilpent-4-enonitrilo XCVIII</p>	 <p>4-Oxo-6-fenil-2-(triclorometil)-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo XCIX</p>	-----	Ossman et al.1985

33	$\text{Cl}_3\text{C}-\text{CN}$ Tricloroacetoneitrilo XCVII	 <p>3-picolina C</p>	 <p>2-(triclorometil)-1H- pirrol[2,3-b]piridina LXXXII</p>	-----	Davis, Wakefield e Waldell.1992
34	$\text{Cl}_3\text{C}-\text{CN}$ Tricloroacetoneitrilo XCVII	 <p>Tricloroacetilisocianato LXXXIII</p>	 <p>1-Triclorometil-2- triclorometil-1,3-diazo- ciclobeten-4-ona LXXXIV</p>	-----	Arbuzov e Zobova.1972

35	$\text{Cl}_3\text{C}-\text{CN}$ Tricloroacetoneitrilo XCVII	 Antranilato de metilo LXXXV	 2-((triclorometil)quinazolin- 4(3H)-ona LXXXVI	Tolueno em presença de triethylamina	AbdelRazek et al.1983
----	---	--	---	---	--------------------------

ANEXO 2: ESPECTRO PRÁTICO DE INFRAVERMELHO DA BENZIMIDAZOL

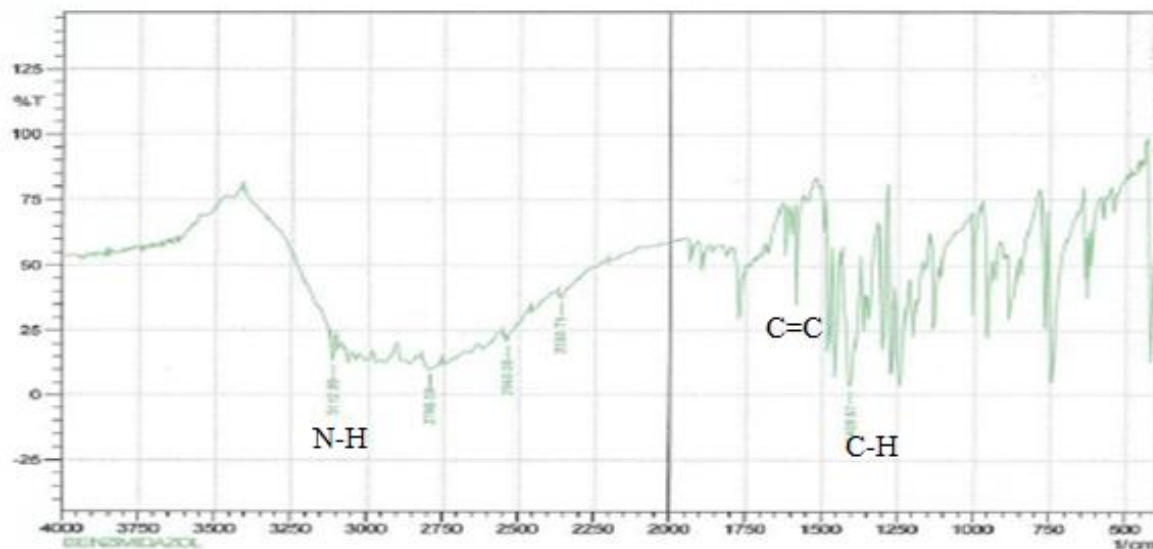


Figura 8: Espectro prático de infravermelho da benzimidazol

ANEXO 3: ESPECTRO TEÓRICO DE INFRAVERMELHO DA BENZIMIDAZOL

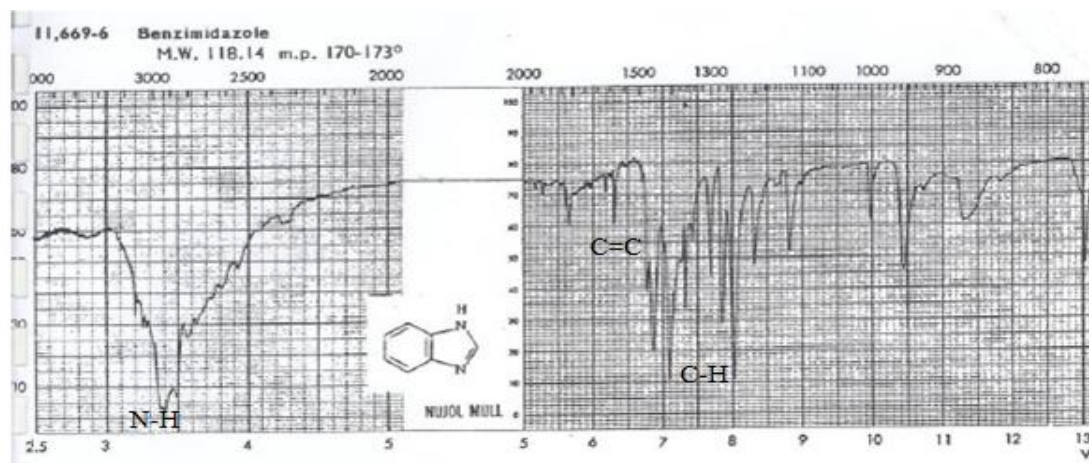


Figura 9: Espectro teórico de infravermelho da benzimidazol

ANEXO 4: ESPECTRO PRÁTICO DE INFRAVERMELHO DA 2-METILBENZIMIDAZOL

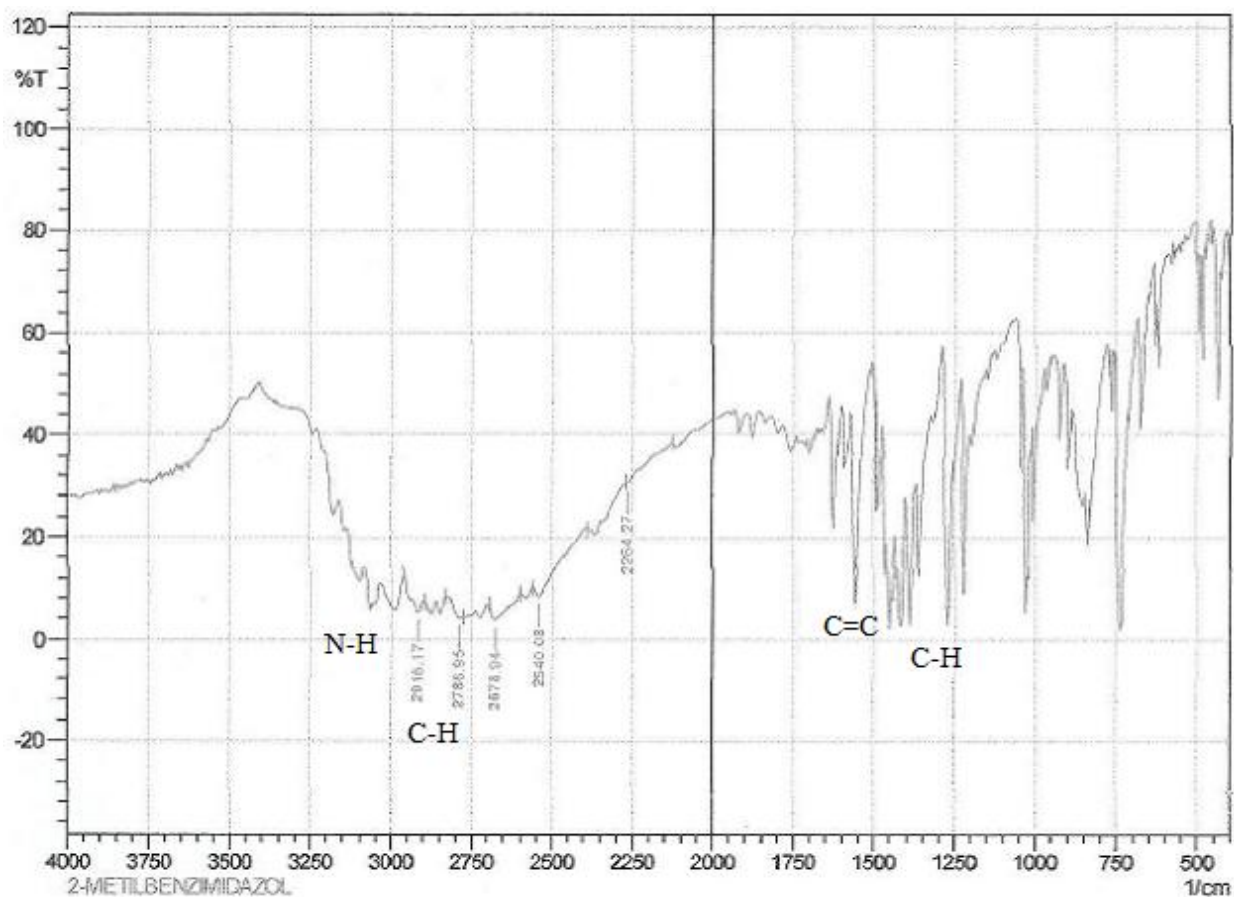


Figura 10: Espectro prático de infravermelho da 2-metilbenzimidazol

ANEXO 5: ESPECTRO TEÓRICO DE INFRAVERMELHO DA 2-METILBENZIMIDAZOL

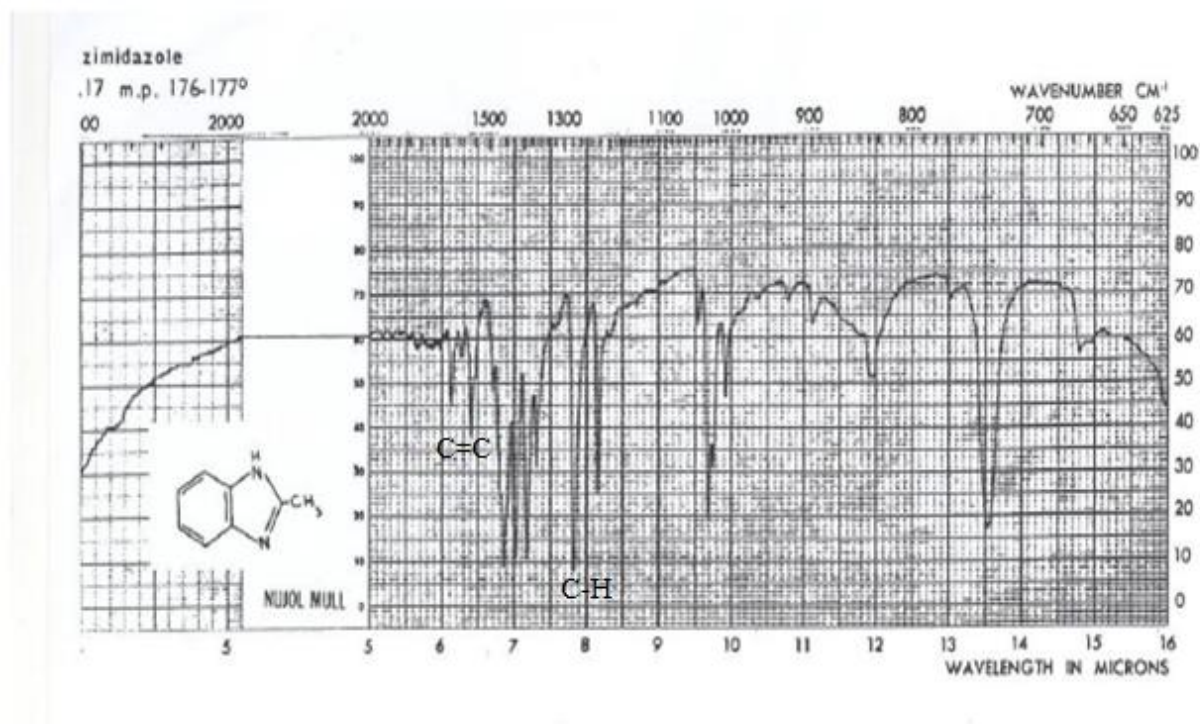


Figura 11: Espectro teórico de infravermelho da 2-metilbenzimidazol

ANEXO 6: ESPECTRO PRÁTICO DE INFRAVERMELHO DA 2-TRICLOROMETILBENZIMIDAZOL

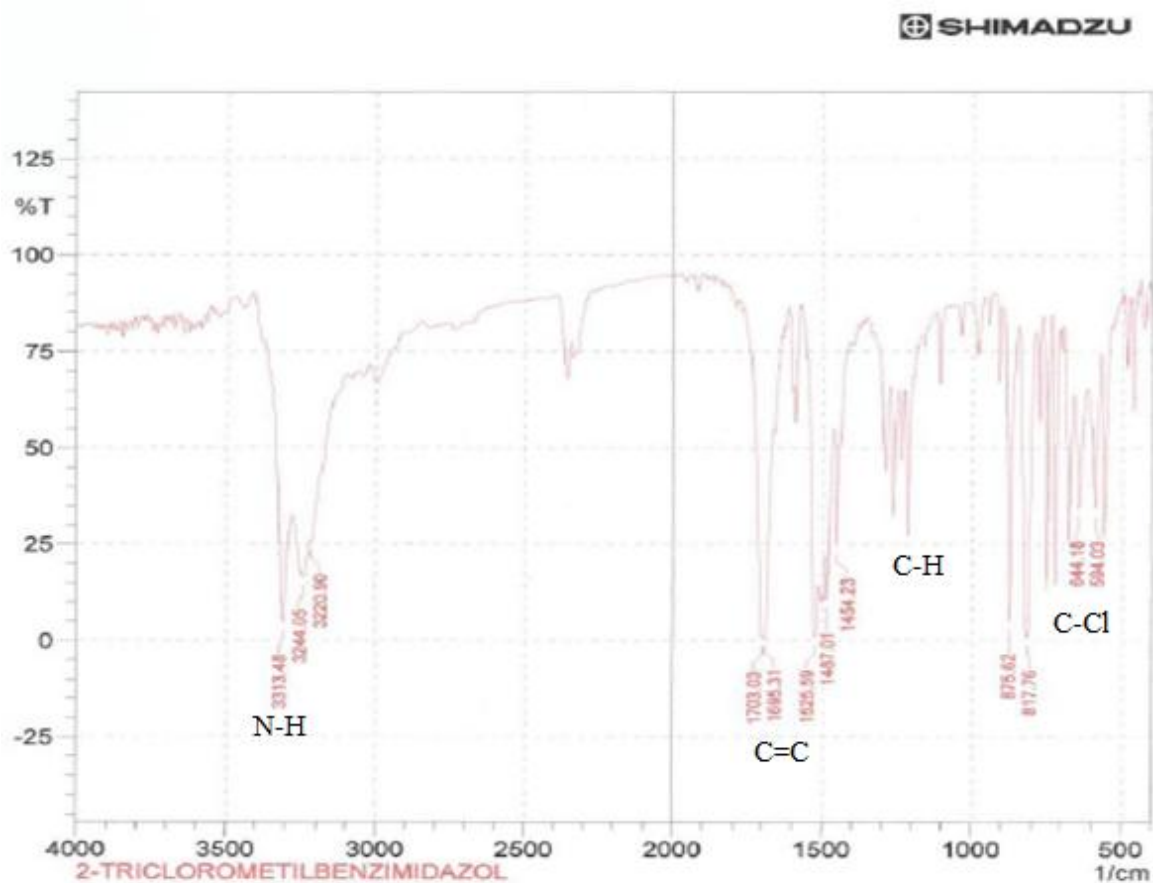


Figura 12: Espectro prático de infravermelho da 2-triclorometilbenzimidazol

ANEXO 7: ESPECTRO TEÓRICO DE INFRAVERMELHO DA 2-TRICLOROMETILBENZIMIDAZOL

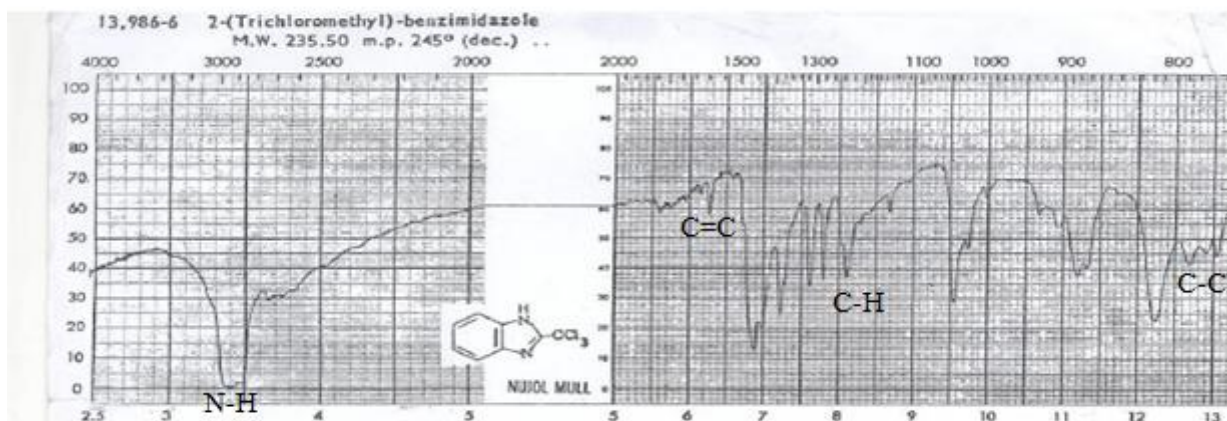


Figura 13: Espectro teórico de infravermelho da 2-triclorometilbenzimidazol

ANEXO 8: ESPECTRO PRÁTICO DE INFRAVERMELHO DO ÁCIDO BENZIMIDAZOL-2-CARBOXÍLICO

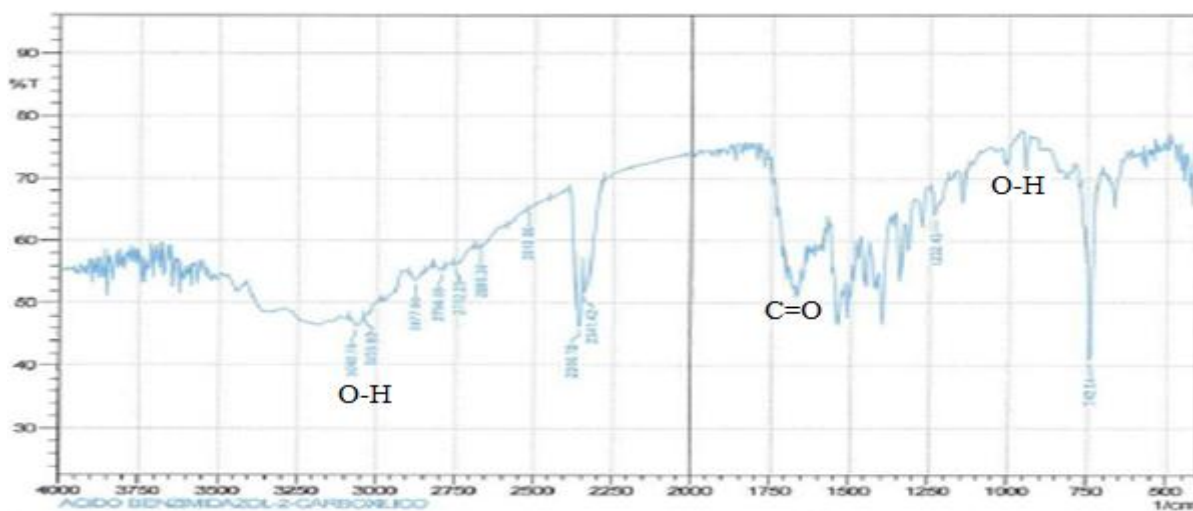


Figura 14: Espectro prático de infravermelho do ácido benzimidazol-2-carboxílico

ANEXO 9: ESPECTRO PRÁTICO DE INFRAVERMELHO DA 8-METILXANTINA

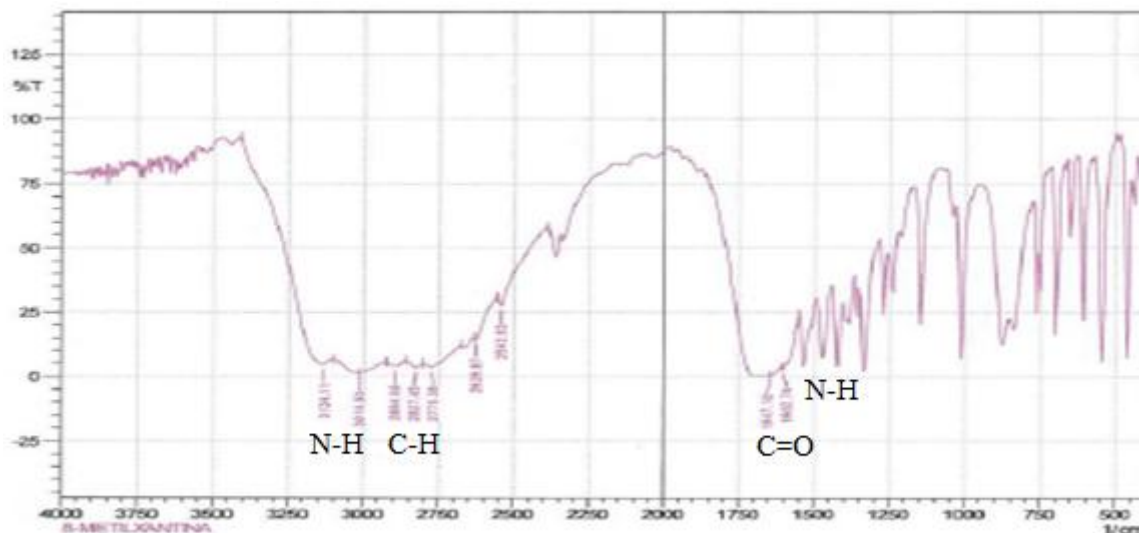


Figura15: Espectro prático de infravermelho da 8-metilxantina

ANEXO 10: ESPECTRO PRÁTICO DE INFRAVERMELHO DA 8-METILCAFEÍNA

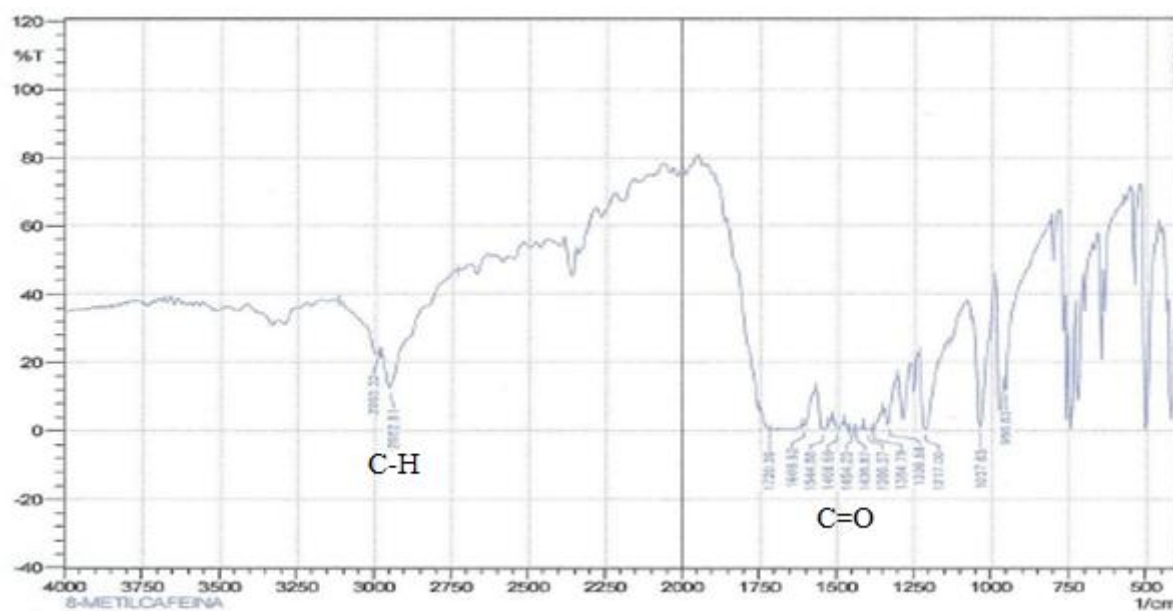


Figura 16: Espectro prático de infravermelho da 8-metilcafeína

ANEXO 11: ESPECTRO TEÓRICO DE INFRAVERMELHO DA CAFEÍNA

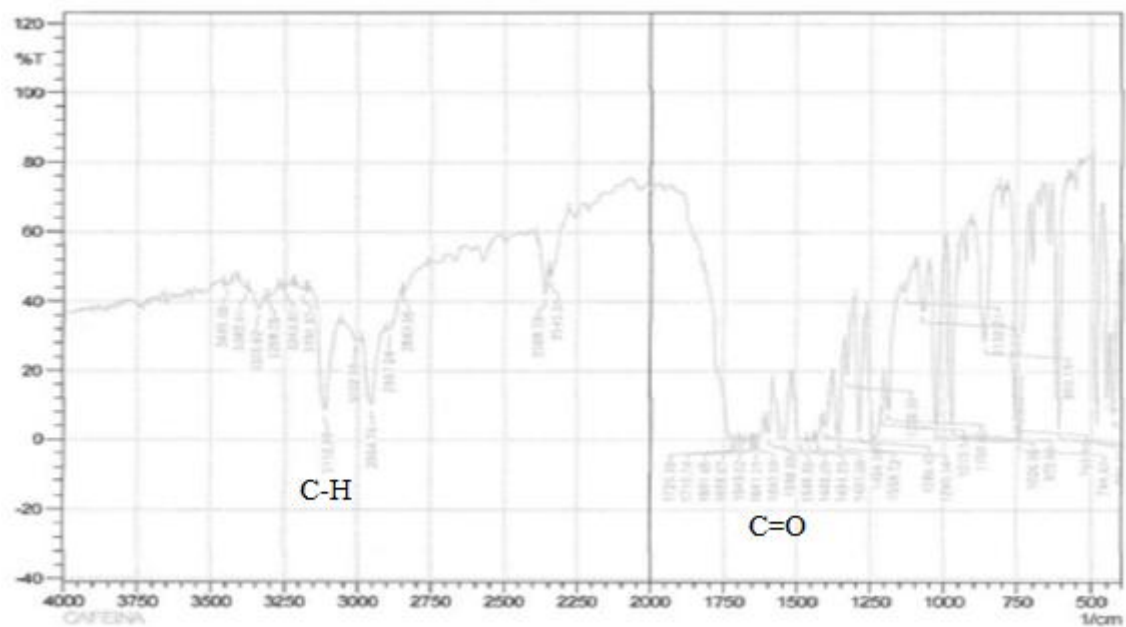


Figura 17: Espectro teórico de infravermelho da cafeína