



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**ESTUDOS DAS REAÇÕES DA *n*-BUTILAMINA COM
AGENTES ALQUILANTES**

BRUNNO LANGE ALBUQUERQUE

Brunno Lange Albuquerque

ESTUDOS DAS REAÇÕES DA *n*-BUTILAMINA COM AGENTES ALQUILANTES

Relatório apresentado ao Departamento de Química
da Universidade Federal de Santa Catarina,
como requisito parcial da disciplina de
Estágio Supervisionado II (QMC 5512)

Orientador: Prof. Dr. Josiel Barbosa Domingos

Florianópolis
11/2010

Brunno Lange Albuquerque

ESTUDOS DAS REAÇÕES DA *n*-BUTILAMINA COM AGENTES ALQUILANTES

Profa. Dra. Inês Maria Costa Brighente
Coordenadora de Estágios do Curso de Química – Bacharelado

Banca Examinadora

Prof. Dr. Josiel Barbosa Domingos
Orientador

Prof. Dr. Faruk Jose Nome Aguilera

Prof. Dr. Vanderlei Gageiro Machado

Florianópolis
Novembro/2010

*Dedico a todos que
fizeram parte desta jornada
em especial à brotherhood e
minha Família.*

AGRADECIMENTOS

A Universidade Federal de Santa Catarina, representada pelo Depto. de Química, pelo espaço físico.

Aos órgãos de fomento, pelo apoio financeiro.

Ao Prof. Dr. Josiel B. Domingos pela Orientação, Paciência e Dedicção conferidos a mim.

Aos Professores do Depto de Química.

Aos colegas do LACBIO, em especial: Welman, Deonildo, Fabrício, Caio, Aline S, Juan e Bigode por todas as horas e momentos juntos.

Aos novos colegas do LACBIO, pelo pouco que passamos, mas provavelmente passaremos mais.

À BRODERHOOD e

À MINHA FAMÍLIA.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DA LITERATURA	12
2.1	Aminas	12
2.2	Classificação de aminas	13
2.3	Obtenção e Reações de aminas	13
2.4	Alquilação de aminas	14
2.5	Polietilenoimina (PEI)	16
3	OBJETIVOS	18
4	MATERIAIS E MÉTODOS	19
4.1	Materiais	19
4.1.2	<i>Equipamentos</i>	19
4.2	Métodos	20
4.2.1	<i>Reação de alquilação</i>	20
4.2.2	<i>Acompanhamento cinético</i>	21
4.2.3	<i>Caracterização</i>	22
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
5.1	Cinética	23
5.2	CG/MS da reação da <i>n</i> -butilamina com 1-bromooctano	29
5.3	CL/MS da reação da <i>n</i> -butilamina com 1-bromobutano e 2-cloroetanol	32
6	CONCLUSÕES	36
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Exemplo de alguns alcalóides encontrados na natureza.	12
Figura 2	Exemplo de bases nitrogenadas presentes no DNA e RNA.	12
Figura 3	Exemplos de aminas, primária, secundária, terciária e sal de amônio, respectivamente, onde "R" é um grupo alquila.	13
Figura 4	Esquema da síntese de aminas a partir da síntese da azida derivada de um haleto de alquila	13
Figura 5	Síntese de aminas de Gabriel, onde X é um halogênio e R é um grupo alquila.	14
Figura 6	Esquema de reação de aminação redutiva	14
Figura 7	Esquema da reação de alquilação com hidróxido de céσιο (CsOH) como base.	15
Figura 8	Estrutura da PEI, ramificada (segmento) e linear, respectivamente.	16
Figura 9	Alquilação combinatorial da PEI em presença de DIPEA com os grupos alquilantes (i) 2-cloroetanol e (ii) 1-bromooctano ou 1-bromobutano.	17
Figura 10	Esquema da reação de alquilação da <i>n</i> -butilamina.	20
Figura 11	Esquema da reação para acompanhamento cinético.	21
Figura 12	Esquema da reação de formação de aminas terciárias a partir da <i>n</i> -butilamina, onde R' = butil, R = butila, octil, etílico e X = Br (butila, octila), Cl (etílico).	23
Figura 13	Exemplo de cinética espectral da reação de alquilação da <i>n</i> -butilamina com 1-bromobutano.	24
Figura 14	Ajuste da curva cinética com equação de pseudo-primeira ordem da reação de alquilação da <i>n</i> -butilamina com 1-bromobutano.	26
Figura 15	Gráfico de Ainf versus tempo para a reação da <i>n</i> -butilamina e 1-bromobutano.	27
Figura 16	Gráfico de Ainf versus tempo para a reação da <i>n</i> -butilamina com 1-bromooctano	27
Figura 17	Gráfico de Ainf versus tempo para a reação da <i>n</i> -butilamina com 2-cloroetanol	27
Figura 18	Cromatograma de CG demonstrando os produtos obtidos após 5 dias de reação da <i>n</i> -butilamina com 1-bromooctano.	29
Figura 19	Espectro de massas do composto <i>n</i> -butil-octan-1-amina, retirado do cromatograma da Figura 16.	29
Figura 20	Espectro de massas do composto <i>n</i> -butil- <i>n</i> -octil-octan-1-amina, retirado do cromatograma da Figura 16.	31
Figura 21	Reação <i>n</i> -butilamina com 2-cloroetanol e 1-bromobutano, respectivamente, indicando a separação de fases na segunda reação.	32
Figura 22	Cromatograma de massa iônica para a fase superior da reação da <i>n</i> -butilamina com 1-bromobutano.	33
Figura 23	Cromatograma de massa iônica para a fase inferior da reação da <i>n</i> -butilamina com 1-bromobutano	34

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1	Soluções estoque, em 10mL de DMF.	21
Tabela 2	Dados calculados Ainf.	26
Tabela 3	Dados calculados de tempo de meia-vida, $t_{1/2}$.	28
Tabela 4	Dados calculados de tempo de meia-vida determinado pelo ensaio da ninidrina na PEI alquilada.	28
Tabela 5	Produtos formados na síntese de alquilação da <i>n-butilamina</i> com 1-30 bromobutano.	30

LISTA DE ABREVIATURAS

DNA	Ácido deoxiribonucleico
RNA	Ácido ribonucleico
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
PEI	Polietilenoimina
UV-Vis	Ultravioleta-Visível
CG/MS	Cromatografia Gasosa com Espectrômetro de Massas Acoplado
CL/MS	Cromatografia Líquida com Espectrômetro de Massas Acoplado
CDNB	1-cloro-2,4-dinitrobenzeno
ϵ	Absortividade molar
λ	Comprimento de onda
$\lambda_{\text{máx}}$	Comprimento de onda com maior absorbância medida
ClEtOH	2-cloroetanol
BrBut	1-bromobutano
BrOct	1-bromooctano
A _{inf}	Absorbância no tempo infinito
S _N 2	Substituição nucleofílica bimolecular
k_{obs}	Constante de velocidade observada de pseudo primeira ordem
DMSO	Dimetil sulfóxido
1BA	<i>n</i> -butilamina

Resumo

Determinou-se neste trabalho que o tempo relativo necessário para realização da derivatização da polietilenoimina (PEI) é menor do que era previamente realizado e reportado na literatura (5 dias) otimizando-se o sistema para a derivatização da PEI com agentes alquilantes. Determinados de forma qualitativa, parâmetros cinéticos das reações de alquilação da n-butilamina via espectrofotometria de UV-Visível, utilizando 1-bromobutano, 1-bromooctano e 2-cloroetanol como agentes alquilantes, serviram como modelo da derivatização da PEI. Para acompanhamento dessas reações, cujos reagentes ou produtos não absorvem na região do UV-Vis, utilizou-se como sonda cinética o 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno, que reagiu com as aminas primárias e secundárias do sistema, levando o aparecimento de uma banda de absorção característica com um comprimento de onda máximo em 370 nm. Esta reação foi acompanhada cineticamente a fim de determinar matematicamente o valor da absorbância no tempo infinito, que corresponde inversamente à quantidade de aminas primárias e secundárias. Além disso, análises de Cromatografia Gasosa acoplado com um Espectrômetro de Massas e Cromatografia Líquida acoplado com um com Espectrômetro Massas Acoplado foram realizadas para determinar a efetividade da reação bem como a caracterização dos produtos formados.

Palavras chave: cinética, alquilação, n-butilamina, e polietilenoimina.

1. Introdução

As aminas fazem parte de um grupo imenso e importante de compostos, sendo utilizada na síntese de fármacos, na indústria de alimentos, e em outras infinitas de aplicações. A necessidade de conhecimento acerca os seus derivados se faz objeto de estudo deste trabalho, pois as reações de alquilação de aminas são interessantes do ponto de vista científico e tecnológico. Atualmente, compostos poliméricos formados por aminas tem sido empregados como catalisadores miméticos de enzimas¹, bem como agentes estabilizadores de nanopartículas^{2,3}. Para desenvolvimento de tais compostos, as reações de alquilação de grupos aminas são interessantes, pois nestes casos permitem a inserção de uma grande variedade de grupos funcionais.

Este trabalho se concentra em testar e aprimorar a inserção de novos grupos funcionais através de reações de alquilação, sob condições brandas, a partir da reação de compostos análogos da polietilenoimina (PEI, polímero composto por aminas primárias, secundárias e terciárias, e recente objeto de estudo de compostos catalíticos), a n-butilamina, com agentes alquilantes, além de sua completa caracterização. Este estudo se torna necessário pelo fato de que a inserção de grupos funcionais nas aminas da PEI ocorre de forma randômica, sendo muito difícil prever o grau de derivatização no polímero. Isto mostra que tais reações não são específicas, embora bastante efetivas. O grau de alquilação será determinado por análise de espectroscopia de massas, acoplado em cromatografia gasosa ou líquida. O acompanhamento cinético será realizado partir espectrofotometria do UV/Vis utilizando 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno como sonda cinética para determinar o tempo e meia vida das reações.

2. Revisão da Literatura

2.1 Aminas

Aminas são compostos orgânicos derivados da amônia, sendo pelo menos um de seus hidrogênios substituído por um grupo alquil, formando uma das classes de compostos orgânicos mais abundantes no planeta. Sendo derivadas da amônia, as aminas mantêm suas características de base, o que faz com que sejam as bases orgânicas mais comuns.⁴ As aminas são também compostos de grande influência biológica, estando presentes numa grande variedade de biocompostos, como por exemplo: neurotransmissores e alcalóides (Figura 1) entre muitos outros. Encontram-se também envolvidas em praticamente todos os processos biológicos, pois uma grande variedade de reações é catalisada por compostos naturais catalíticos conhecidos como enzimas, cuja estrutura apresenta uma grande variedade de grupos amino. Os ácidos nucleicos DNA e RNA, são formados por bases nitrogenadas (Figura 2) e um açúcar, a ribose para o RNA e a 2'-deoxirribose para o DNA, sendo os carregadores dos códigos genéticos das células.

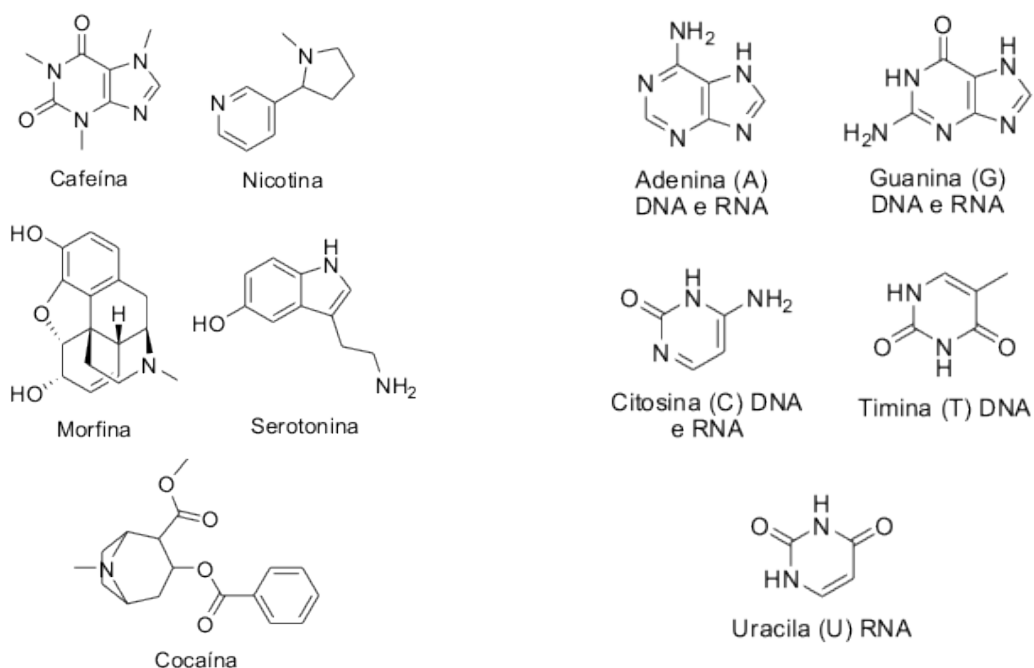


Figura 1. Exemplos de alguns alcalóides encontrados na natureza.

Figura 2. Exemplos de bases nitrogenadas presentes no DNA e RNA

2.2 Classificação das Aminas

Dependendo da quantidade de substituintes presentes, as aminas podem ser classificadas como primárias, secundárias e terciárias ou ainda na forma de sal quaternário de amônio, na forma de cátion (Figura 3). Quando um determinado grupo R é um grupo aromático, por exemplo, fenil, o composto é chamado de amina aromática. Há também as aminas cíclicas, presentes nas estruturas de alcalóides e nas moléculas de DNA e RNA, entre outras (Figuras 1 e 2).



Figura 3. Exemplos de aminas, primária, secundária, terciária e sal de amônio, respectivamente, onde "R" é um grupo alquil.

2.3 Obtenção e reações de aminas

Sua obtenção via síntese é feita por vários métodos, sendo um dos mais simples a reação entre haletos de alquila e amônia. Porém esse método não é muito utilizado pois há a formação de misturas dos produtos (aminas mono, di e tri alquiladas) ou sais quaternários de amônio pela *alquilação exaustiva*.⁵ Aminas primárias podem ser geradas a partir da síntese de azidas com um haleto de alquila, sendo posteriormente reduzida a amina primária (Figura 4).

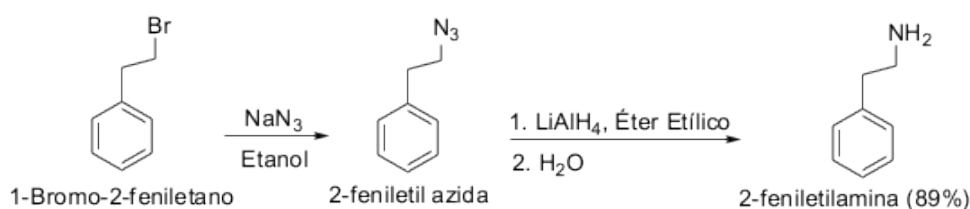


Figura 4. Esquema da síntese de aminas a partir da síntese da azida derivada de um haleto de alquila.

Outro método típico para a obtenção de aminas primárias é via síntese de Gabriel, que usa a alquilação de uma ftalimida com um haleto de alquila, com uso de uma base inorgânica forte em meio orgânico (Figura 5).

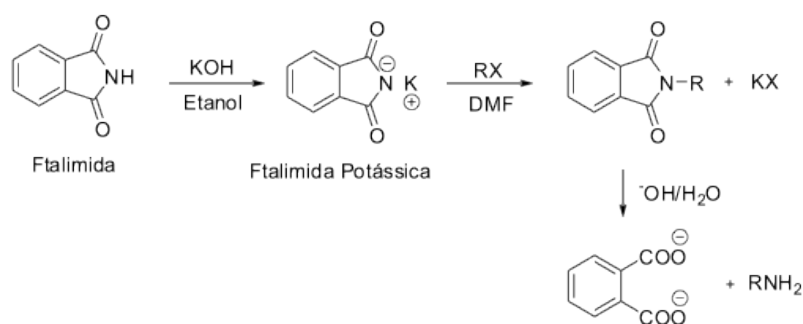


Figura 5. Síntese de amins de Gabriel, onde X é um halogênio e R é um grupo alquil.

Os aldeídos e cetonas podem ser empregados também para a síntese de amins, por uma reação chamada de aminação redutiva (Figura 6) onde a amina ataca a carbonila de um aldeído ou cetona pela adição nucleofílica resultando em um intermediário carbinolamina, em seguida, este perde uma molécula de água, formando uma imina que posteriormente pode ser reduzida cataliticamente com hidrogênio gasoso e níquel, resultando na amina desejada.⁶ Amidas de ácidos carboxílicos também são convertidas, com perda de um átomo de carbono, a amins através dos rearranjos de Hofmann e Curtius e são comercialmente utilizadas para a criação de fármacos.

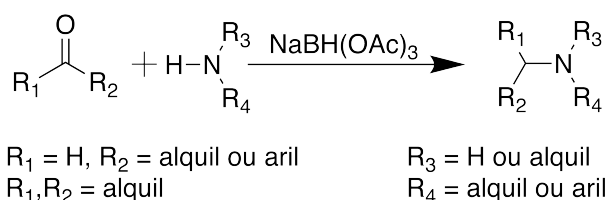


Figura 6. Esquema reação de aminação redutiva⁶.

A seguir será, abordada uma das reações mais comuns das amins, a reação de alquilação, os métodos mais comuns de alquilação, as limitações e a sua importância.

2.4 Alquilação de amins

Como foi exposto no tópico anterior, as reações de amins levam à formação dos mais diversos compostos com grande importância para a vida humana, pois as amins estão presentes na nossa vida cotidiana, na indústria e na ciência básica. As

Hünig, e atingiu resultados satisfatórios utilizando acetonitrila como solvente à temperatura ambiente. Foi observado um decréscimo substancial no tempo de reação em relação a outras metodologias que utilizavam bases inorgânicas, além do que, foi também observado que a utilização da DIPEA preveniu a sal de amônio. O papel da DIPEA na prevenção de formação de sal de amônio não está esclarecido, porém Soloshonok sugeriu que esta base forte não-nucleofílica forme um sal com o haleto de hidrogênio (HX, onde X pode ser Cl, Br e I) permitindo que a reação continue sob condições brandas.

Domingos¹ também empregou a base de Hünig para reações de alquilação da polietilenoimina (PEI), sendo que também não foi observado a formação de sal de amônio. Nesta mesma linha, Van Vliet¹⁰ também preparou a PEI alquilada utilizando a 2,6-lutidina como base orgânica, e observou a formação de sal de amônio para as reações com iodeto de metila e brometo de dodecila. Sommer¹¹ estudou as reações de quaternização de aminas primárias e secundárias utilizando a 2,6-lutidina em vez da piridina, pois 2,6-lutidina é uma base cerca de 40 vezes mais forte e facilmente protonável, porém é um nucleófilo fraco, pois a presença das duas metilas próximas ao nitrogênio do anel ocasiona um forte impedimento estérico.

2.5 Polietilenoimina (PEI)

Como já mencionado no tópico anterior, a PEI é um polímero alifático constituído por aminas primárias, secundárias e terciárias, na proporção 1:2:1 respectivamente, podendo ser ramificada ou linear (Figura 8). No caso da PEI linear, há apenas aminas secundárias na sua cadeia polimérica.

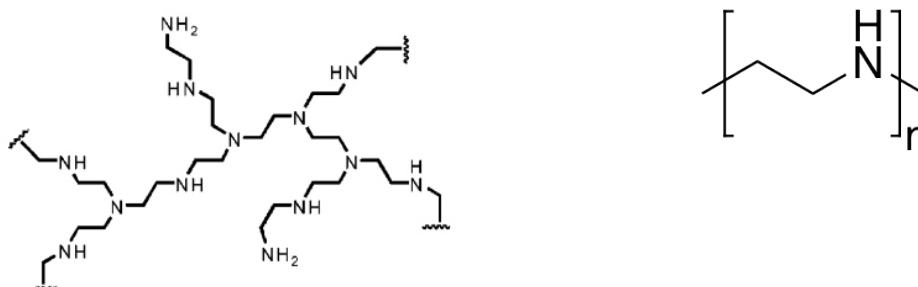


Figura 8. Estrutura da PEI, ramificada (segmento) e linear, respectivamente.

Um dos grandes usos da reação de alquilação da PEI, é no desenvolvimento de sistemas miméticos de enzimas, *synzymes*¹, e, mais recentemente também como

agente estabilizante de nanopartículas metálicas para emprego na catálise de reações químicas. Nesse segundo caso, Signori e colaboradores³ derivatizaram combinatorialmente em microplacas de 96 poços a PEI ramificada com agentes alquilantes 2-cloroetanol, 1-bromobutano e 1-bromooctano (Figura 9), para a estabilização de nanopartículas coloidais de prata e o subsequente emprego dos melhores polímeros obtidos como catalisadores da reação de redução do *p*-nitrofenol.

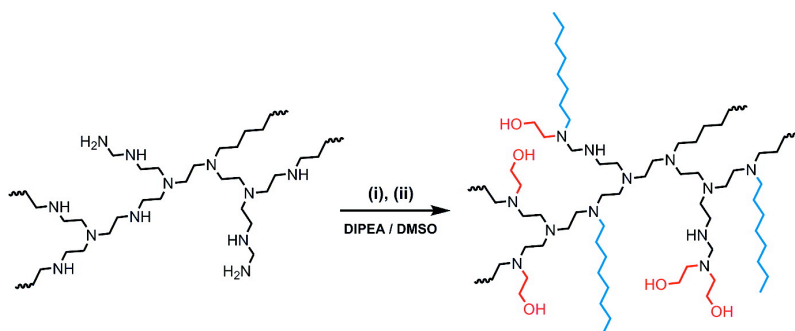


Figura 9. Alquilação combinatorial da PEI em presença de DIPEA com os grupos alquilantes (i) 2-cloroetanol e (ii) 1-bromooctano ou 1-bromobutano.³

3. Objetivos

Este trabalho tem como objetivo central a otimização de reações de alquilação da *n*-butilamina com diferentes reagentes alquilantes, em condições reacionais brandas, com acompanhamento cinético e caracterização dos produtos.

Metas:

1. Realizar as reações de alquilação da *n*-butilamina com diferentes haletos de alquila.
2. Acompanhar por espectrofotometria de UV-Vis as cinéticas das reações de alquilação da *n*-butilamina.
3. Quantificar e caracterizar os compostos sintetizados, por Cromatografia Gasosa com Espectrômetro de Massas acoplado (CG/MS) e Cromatografia Líquida com Espectrômetro de Massas acoplado (CL/MS).

4. Materiais e Métodos

4.1 Materiais

A *n*-butilamina (Merck), escolhida como modelo da PEI, foi purificada por destilação fracionada. Os demais reagentes, a *N,N*-diisopropiletilamina (Alfa-Aesar), os reagentes alquilantes, 1-bromobutano (Riedel-Haen), 1-bromooctano (Aldrich) e 2-cloroetanol (Aldrich), foram utilizados sem purificação prévia.

O solvente utilizado em todas as etapas foi o DMF, grau espectroscópico VETEC.

Para o acompanhamento cinético foi utilizado o 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno, CDNB (Aldrich).

As diluições (-1ppm) necessárias para a caracterização por CL/MS foram realizadas com água deionizada ultra pura, com condutividade de 18,2 μ S. Para a análise por CL/MS dos produtos da reação da *n*-butilamina com 2-cloroetanol foi preparada uma solução tampão (1L) de ácido acético/acetato de amônio com pH 5, utilizado como fase móvel.

4.1.2 Equipamentos

Foram utilizados os seguintes equipamentos: Espectrofotômetro UV-Vis Varian Cary 50 Bio e Molecular Devices Spectramax Plus 384, GC/MS Thermo-Fisher Finnigan com *Ion Trap* e coluna cromatográfica CBP-20 e CL/MS Shimadzu 2020 com coluna C18.

4.2 Métodos

4.2.1 Reação de Alquilação

As reações de alquilação da *n*-butilamina foram baseadas nos protocolos da alquilação da PEI, descrita por Signori e colaboradores³. Um equivalente de *n*-butilamina foi alquilado com 2 equivalentes de reagentes alquilantes 2-cloroetanol, 1-bromobutano e 1-bromooctano em presença de 2 equivalentes de DIPEA e como solvente DMF espectroscópico, à temperatura ambiente, acompanhado por 5 dias (Figura 10).

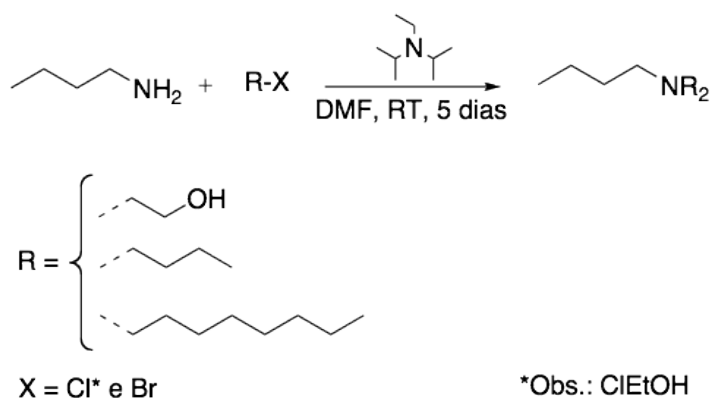


Figura 10. Esquema da reação de alquilação da *n*-butilamina.

A partir de soluções estoques (Tabela 1) dos reagentes preparadas para cada reação foram adicionadas alíquotas de 200 μL de *n*-butilamina e 200 μL DIPEA a 3,4 mL de DMF e após 30 minutos adicionou-se 200 μL de reagente alquilante (2-cloroetanol, 1-bromobutano e 1-bromooctano) mantendo a agitação magnética constante desde o início, até o término das reações, em 5 dias.

Tabela 1. Soluções estoque, em 10mL de DMF.

Reagente	Estrutura	Número de Equivalentes	Massa (g)	Concentração (mol.L ⁻¹)
<i>n</i> -butilamina		1	0,0274	0,0375
DIPEA		2,1	0,0969	0,0750
1-bromobutano		2,1	0,1541	0,0750
1-bromooctano		2,1	0,2172	0,0750
2-cloroetanol		2,1	0,0905	0,0750

4.2.2 Acompanhamento Cinético

As cinéticas de alquilação da *n*-butilamina foram realizadas extraindo-se alíquotas de 60 μ L do meio reacional e inserindo-as em 3 mL de uma solução 1,85 mM de CDNB em DMF (Figura 10) a 45 °C por 60 minutos. As reações foram acompanhadas por meio de cinética espectral de UV-Vis com varredura de 300nm a 800nm. As anilinas, formadas a partir da reação das aminas primárias e secundárias com o CDNB (Figura 11) possuem $\epsilon = 65565 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ em $\lambda_{\text{máx}} = 360 \text{ nm}$, no caso da reação com a *n*-butilamina não alquilada, e $\epsilon = 27542 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ em $\lambda_{\text{máx}} = 355 \text{ nm}$ para a amina mono-alquilada.¹¹

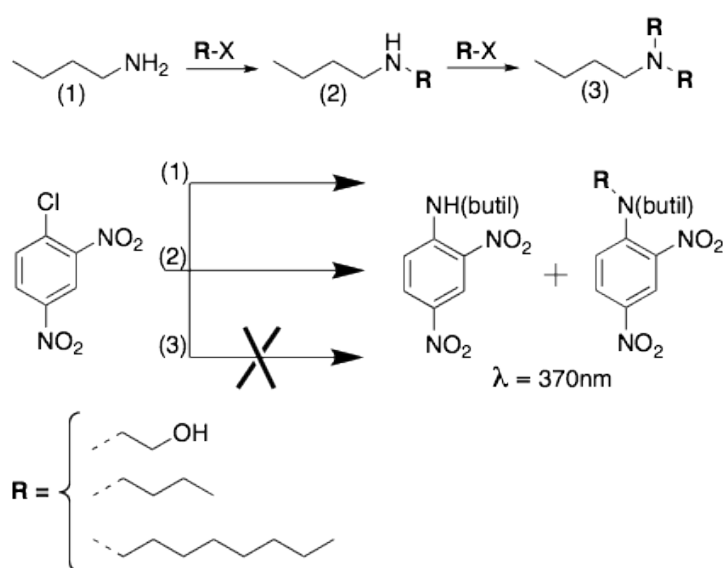


Figura 11. Esquema da reação para acompanhamento cinético.

Como a concentração do CDNB é cerca de 49 vezes a concentração de aminas no tempo zero ($[\text{CDNB}] = 1,85 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$ $[\textit{n}\text{-butilamina}] = 3,75 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$, na reação cinética), considera-se uma condição de pseudo-primeira ordem e as curvas cinéticas foram ajustadas com uma equação de cinética de primeira ordem.

Os dados de A_{inf} calculados através dos gráficos da cinética entre o CDNB e as aminas primárias e secundárias no sistema foram graficados contra o tempo em que foram retiradas as alíquotas para o acompanhamento cinético indireto das reações de alquilação da *n*-butilamina. Os pontos observados foram ajustados novamente com uma equação de primeira ordem, onde foram obtidos os valores de k_{obs} para cada reação. Aplicando o valor de k_{obs} obtido na relação de tempo de meia-vida $t_{1/2} = \ln 2/k_{\text{obs}}$ determinou-se o tempo necessário para a conversão de aminas primárias à terciárias.

4.2.3 Caracterização

Além da caracterização cinética, os produtos das reações de alquilação da *n*-butilamina foram caracterizados também por CG/MS e CL/MS, simplesmente injetando-se alíquotas do meio reacional nos aparelhos. Para o CL/MS foi necessário a diluição dos meios reacionais em água deionizada a fim de obter concentrações na ordem de 1 ppm.

5. Resultados e Discussão

5.1 Cinética

As reações de alquilação de aminas primárias com haletos de alquila obedeceram o mecanismo de reações do tipo S_N2 , e assim, são de segunda ordem, isto é, dependem da concentração de ambos os reagentes. A conversão da *n*-butilamina à amina terciária não acontece em uma etapa única, e sim em duas etapas, como está representado no esquema 3, que é o tipo de uma reação consecutiva, Figura 12.

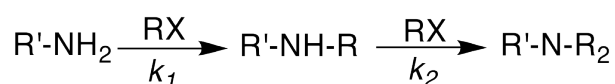


Figura 12. Esquema da reação de formação de aminas terciárias a partir da *n*-butilamina, onde R' = butil, R = butil, octil, etílico e X = Br (butil, octil), Cl (etílico).

Uma das técnicas mais utilizadas em laboratório para determinação da cinética de reações remete ao emprego de um espectrofotômetro de UV-Vis, contudo os produtos das reações da Figura 12 não possuem bandas de absorção características nessa região do espectro. Uma alternativa então foi utilizar um composto (CDNB) que, ao reagir com as aminas primárias e secundárias forma um aduto cromóforo apresentando uma banda característica, sendo assim, capaz de acompanhar o aparecimento das espécies (Figura 11) em relação ao tempo. De acordo com a Lei de *Lambert-Beer*,¹² a absorvância é diretamente proporcional à concentração de uma espécie absorvente e é descrita pela equação 1, onde Abs é a absorção medida no aparelho, ϵ é a absorvidade molar, b é o caminho óptico e C é a concentração do composto.

$$Abs = \epsilon \cdot b \cdot C \quad (1)$$

A formação dos produtos da reação das aminas primárias e secundárias com o CDNB é acompanhada na mesma região do espectro, como exemplificado na

cinética espectral da Figura 13. Logo, ambos tem influência sobre a absorvância lida no decorrer da cinética, sendo difícil separar matematicamente as duas cinéticas, o que torna o tratamento de dados complicado.

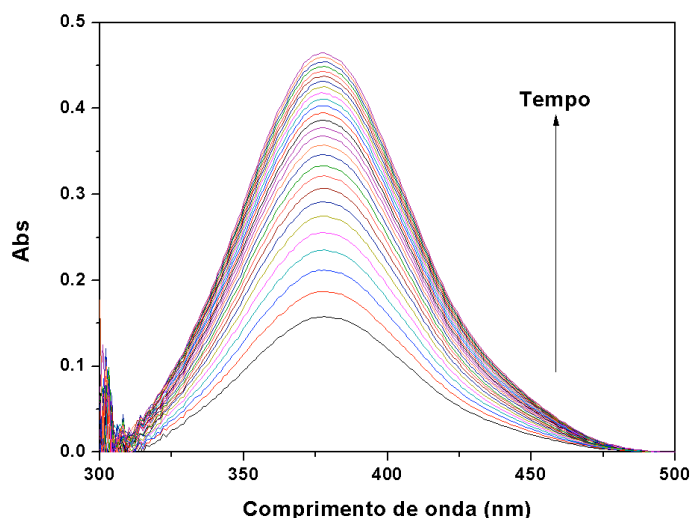


Figura 13. Exemplo de cinética espectral da reação de alquilação da *n*-butilamina com 1-bromobutano.

Assim, optou-se por trabalhar em condições de reação de pseudo-primeira-ordem, com o CDNB sempre em excesso em relação à *n*-butilamina, que qualitativamente descreve o consumo da *n*-butilamina não alquilada (amina primária) quanto da *n*-butilamina mono-alkilada (amina secundária) (Figura 11). Normalmente, reações de substituição nucleofílica aromática seguem cinéticas de segunda ordem, primeira-ordem com relação ao nucleófilo e primeira-ordem com relação ao haleto de arila.¹³ Contudo, como a concentração de CDNB praticamente não variou durante as corridas cinéticas, pode ser aproximada para a sua inicial, ou seja $[CDNB]_0$. Assumindo que $[CDNB]$ é constante durante a reação, a concentração pode ser incorporada na constante de velocidade, resultando em uma nova constante de velocidade, k' , que é a constante de velocidade observada de pseudo primeira-ordem, equação 2.

$$\begin{aligned} \frac{d[P]}{dt} &= k[1BA][CDNB]_o \\ [CDNB]_o &\gg [1BA] \\ \frac{d[P]}{dt} &= k'[1BA] \\ k' &= k[CDNB]_o \end{aligned} \quad (2)$$

A partir de uma equação de velocidade integrada para cinéticas de primeira ordem⁽³⁾¹⁴, determinou-se o valor de A_{inf} (absorbância no tempo infinito), que está relacionada à concentração das aminas primárias e secundárias, [P], na reação de alquilação da *n*-butilamina com os haletos de alquila.

$$[P] = [P]_o e^{-kt}$$

como :

$$[P] \propto A_{inf} - A$$

$$[P]_o \propto A_{inf} - A_0$$

então :

$$A = A_{inf} + (A_0 - A_{inf})e^{-kt} \quad (3)$$

Os valores de A_{inf} correspondem à concentração das espécies quando o tempo t é extrapolado ao infinito na equação 3, indicando o consumo dos reagentes durante a reação. A Figura 14 demonstra um perfil da corrida cinética no $\lambda_{m\acute{a}x}$ observado na cinética espectral (Figura 13), com o ajuste de cinética de primeira ordem, de onde se obtém o valor de A_{inf} para cada corrida cinética realizada.

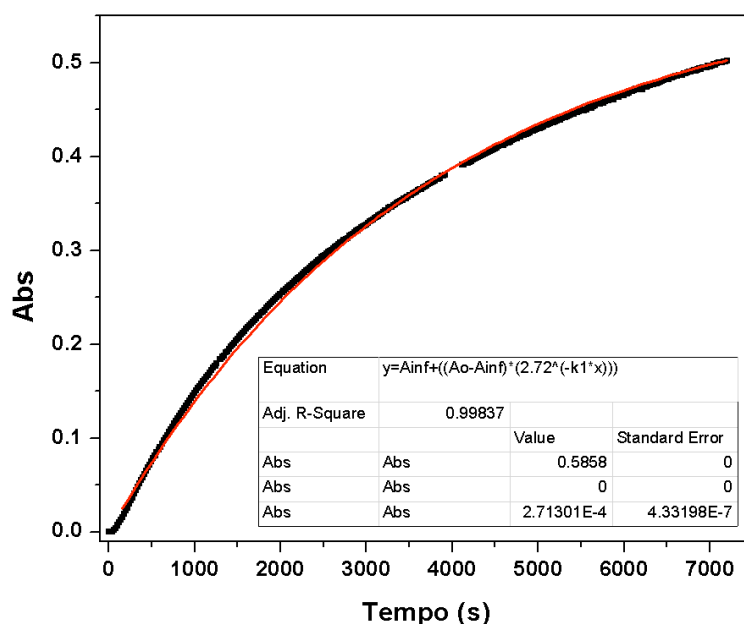


Figura 14. Exemplo de ajuste da curva cinética com equação de pseudo-primeira ordem da reação de alquilação da *n*-butilamina com 1-bromobutano.

Os dados de *Ainf* versus tempo descritos na Tabela 2 foram graficados em relação ao tempo decorrido até a retirada da alíquota para o acompanhamento cinético e descrevem o consumo das aminas primárias e secundárias na reação de alquilação da *n*-butilamina com os haletos de alquila. Como descrito na metodologia, empregou-se uma equação de cinética de primeira ordem para determinar o valor de k_{obs} e assim calcular o valor de tempo de meia-vida para cada reação de alquilação.

Tabela 2. Dados Calculados de *Ainf* das reações de *n*-butilamina mono e dialquilada com CDNB.

Tempo (min)	<i>Ainf</i> BrBut	Tempo (min)	<i>Ainf</i> BrOct	Tempo (min)	<i>Ainf</i> ClEtOH
0	1,36	0	1,36	0	1,36
180	0,84	60	1,37	120	1,08
330	0,74	240	0,66	270	1,07
1440	0,62	480	0,76	1380	0,93
1620	0,61	1500	0,61	1740	0,94
3120	0,57	3180	0,56	3240	0,83
4440	0,56	4500	0,49	4560	0,79
4620	0,62	10260	0,46	10680	0,79
5760	0,51				

O gráfico da Figura 15 mostra que quanto mais *n*-butilamina é consumida na reação com o 1-bromobutano, menos anilinas são formadas, logo a concentração de produtos da *n*-butilamina com 1-bromobutano aumenta inversamente, podendo ser a amina secundária ou terciária. Ao ajustar os pontos com uma equação de primeira ordem, obtém-se o valor de k_{obs} para a reação e o tempo de meia-vida é calculado através da relação $t_{1/2} = \ln 2/k_{obs}$.

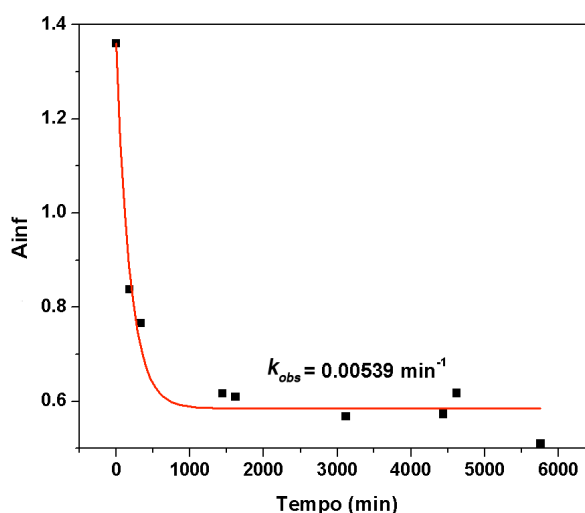
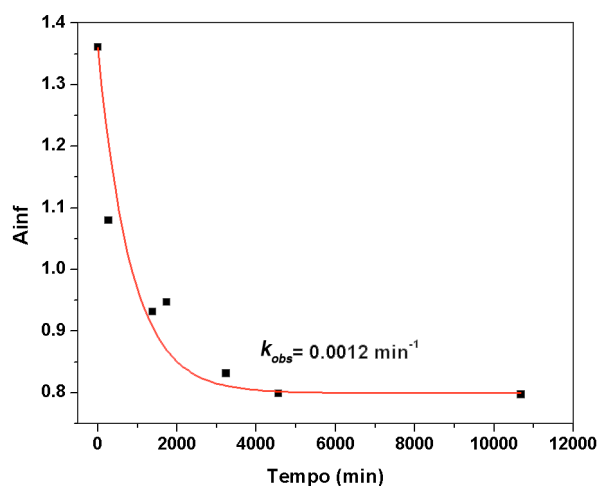
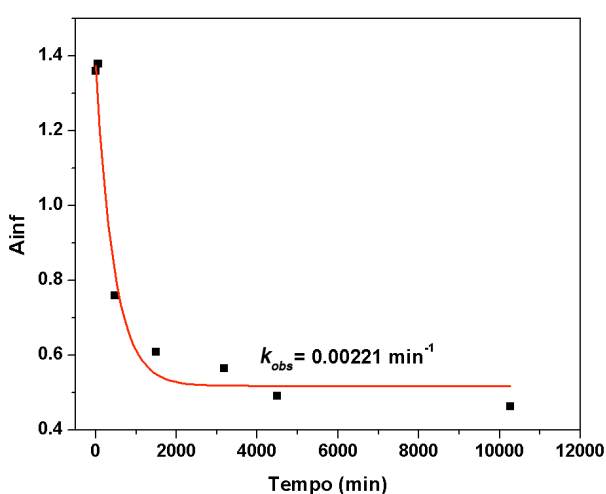


Figura 15. Gráfico de A_{inf} versus tempo para a reação da *n*-butilamina e 1-bromobutano.

Analogamente à reação da *n*-butilamina com 1-bromobutano, o decréscimo do valor de A_{inf} em relação ao tempo, (Figuras 16 e 17) é devido à diminuição da formação de produtos na cinética, e a formação dos produtos nas reações de alquilação é atribuída inversamente à formação de anilinas.



Figuras 16 e 17. Gráfico de A_{inf} versus tempo para a reação da *n*-butilamina com 1-bromooctano e 2-cloroetanol, respectivamente.

Os valores de tempo de meia-vida (Tabela 3) ilustram a natureza dos compostos nas reações, a reação do 1-bromobutano e 1-bromooctano mostram serem mais rápidas, provavelmente devido ao grupo de saída Br⁻ ser melhor que o Cl⁻ no caso do 2-cloroetanol.

Tabela 3. Dados calculados de tempo de meia-vida, $t_{1/2}$.

Reagente	$t_{1/2}$, (min)	k_{obs} (min^{-1})
1-Bromobutano	128,6	0,00539
1-Bromooctano	200,3	0,00221
2-Cloroetanol	577,5	0,00120

Para estimar o término das reações calcularam dez tempos de meia-vida, que corresponderiam a 99,99% de reação. No caso dos protocolos de derivatização da PEI normalmente descritos na literatura, utilizam-se 5 dias para assumir uma reação de alquilação completa, porém a partir dos dados calculados, observou-se que em cerca de 6000 minutos, ou 100 horas, todos os reagentes deverão ter sido convertidos a produtos.

Ao comparar os dados da Tabela 3 com os dados da literatura para alquilação das aminas primárias da PEI, Tabela 4, observa-se que mesmo utilizando métodos diferentes para determinar o tempo de meia-vida, os valores são aproximados aos obtidos neste trabalho.

Tabela 4. Valores de tempos de meia-vida determinados pelo ensaio da ninidrina na alquilação das aminas primárias da PEI.¹⁰

Reagente	Tempo de meia-vida, $t_{1/2}$, (min)
1-iodometano	74,0
brometo de benzila	60,0

O método utilizado por Van Vliet *et al*¹⁰ na determinação dos tempos de meia-vida das reações da PEI com haletos de alquila e arila, através do ensaio da ninidrina, é um método colorimétrico amplamente utilizado na determinação de aminas primárias e aminoácidos, o método consiste no acompanhamento do produto do ensaio (Púrpura de Ruhemann)¹⁵ na região do visível, em $\lambda = 570\text{nm}$. Para cada medida cinética foram retirado alíquotas de 50 μL dos meios reacionais da PEI com os grupos alquilantes, (similarmente ao que foi empregado nas medidas cinéticas deste trabalho) diluídos para 450 μL em uma mistura de água/etanol (60/40) e adicionado em 0,5mL de ninidrina (10 mmol.L^{-1}) e hidrantina (10 mmol.L^{-1}) em uma solução de acetato de lítio (4 mol.L^{-1} , pH 5,2) em DMSO/água (3/1, v/v). A mistura foi aquecida a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 30 minutos, 250 μL da mistura foi então diluída em 750 μL de etanol/água (60/40) e a absorbância medida em 570 nm em uma cubeta de 1 mL em um espectrofotômetro de UV-Vis.

Considerando todas as etapas do método utilizado por Van Vliet na determinação dos tempos de meia-vida, o método empregado aqui neste trabalho apresentou-se mais simples e com resultados coerentes com os apresentados na literatura. Além de não estar restrita a apenas a formação da amina secundária.

5.2 Caracterização dos produtos da reação entre *n*-butilamina e 1-bromooctano por CG/MS

Após 5 dias, uma alíquota do meio reacional da reação da *n*-butilamina com 1-bromooctano, na qual foi realizada a corrida cinética, foi injetada em um CG/MS. O cromatograma apresentou 3 picos (Figura 18) sendo o de maior intensidade a *n*-butilamina di-alquilada (amina terciária). O segundo pico indica a presença do intermediário da reação, a amina secundária em pequena quantidade. Calculou-se então a área dos picos, determinando a abundância relativa dos produtos formados, como está indicado na Tabela 5.

Tabela 5. Produtos formados na síntese de alquilação da *n*-butilamina com 1-bromooctano.

Tempo de Retenção (min)	Área relativa (%)	Atribuição
9,859	4,94	<i>N</i> -butilooctilamina
11,779	94,78	<i>N</i> -butildioctilamina
14,885	0,28	Impurezas

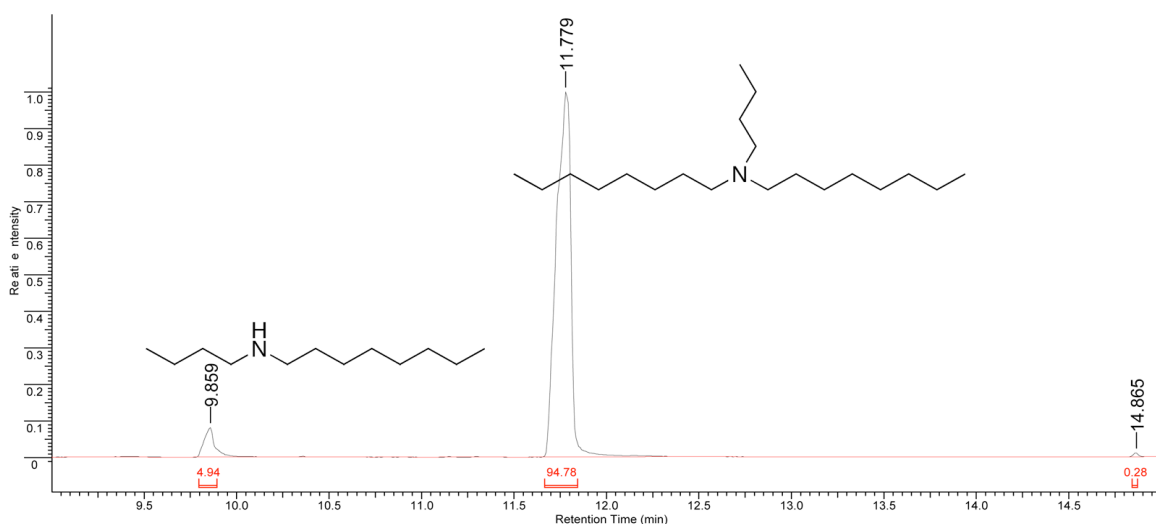


Figura 18. Cromatograma de CG demonstrando os produtos obtidos após 5 dias de reação da *n*-butilamina com 1-bromooctano.

O espectro de massas relativo ao sinal em 9,859 min do cromatograma da Figura 18, demonstrado na Figura 19, com o eixo x formado pelos fragmentos gerados e o eixo y indicando a intensidade relativa dos picos observados, é dominado por um pico em m/z 58 referente à duas clivagens consecutivas, α e β , sendo que a α -clivagem acontece na cadeia octílica do composto e a subsequente β -clivagem na cadeia butílica restante. O pico em m/z 156 de intensidade média representa uma β -clivagem na cadeia butílica do composto formado.

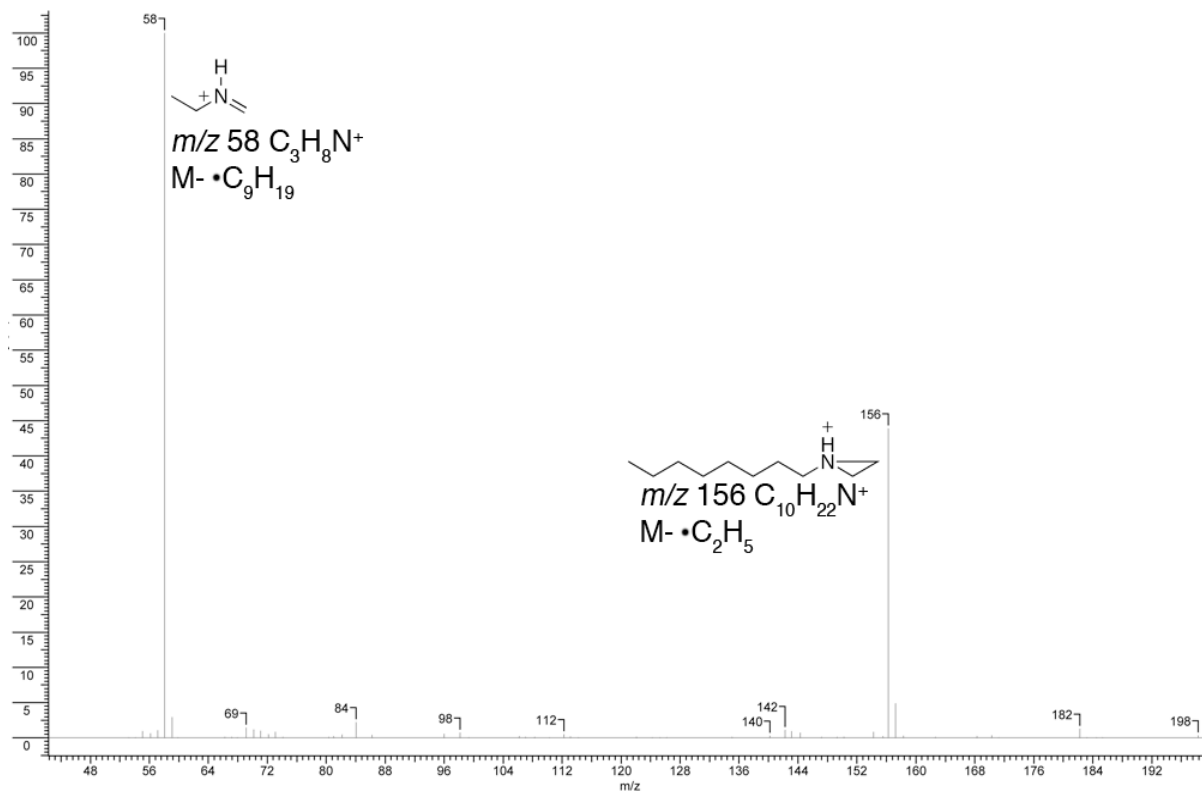


Figura 19. Espectro de massas do composto *N*-butil-octilamina, retirado do cromatograma da Figura 20.

O segundo espectro de massas (Figura 20), referente ao sinal em 11,779 min (cromatograma da Figura 18), mostra um pico dominante em m/z 198 referente à α -clivagem em uma das cadeias octílicas, e como há duas dessas cadeias no composto, observa-se uma intensidade alta nesse pico. Os picos restantes também são oriundos de α e β -clivagem, como era de se esperar tratando-se do produto formado, a amina terciária de cadeia linear saturada (*N*-butil-dioctilamina).

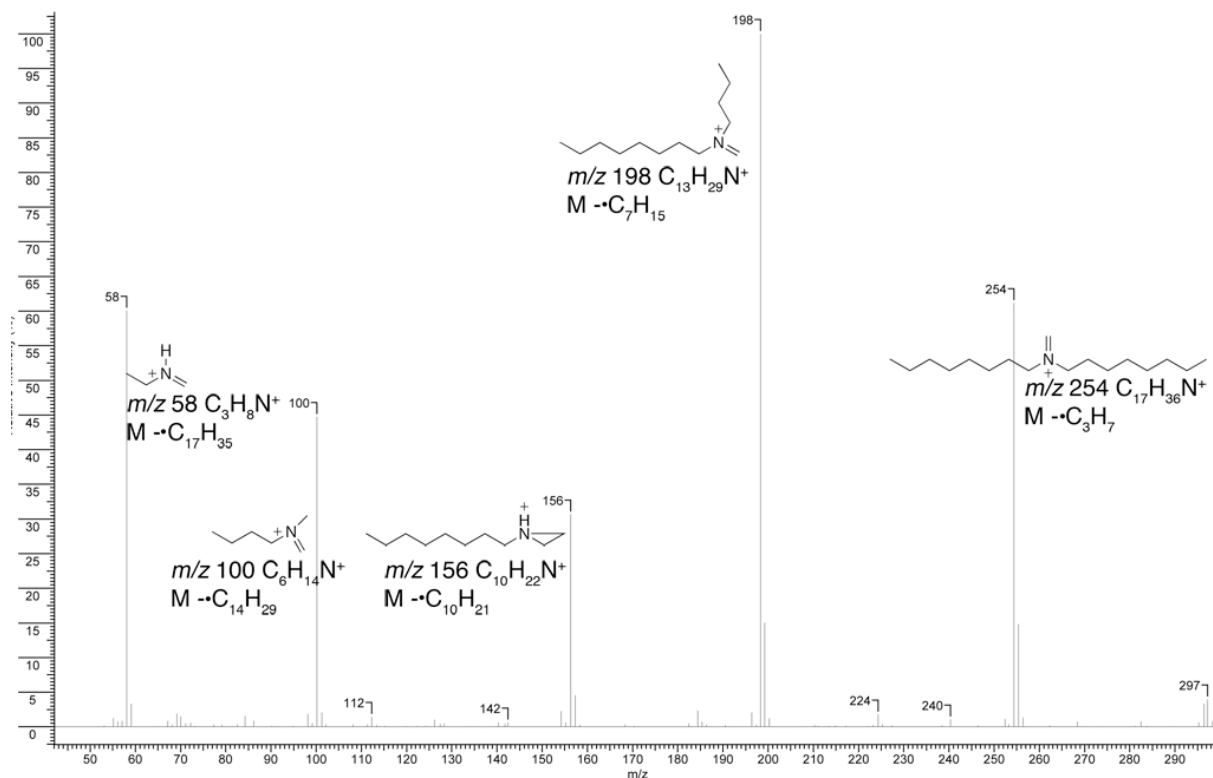


Figura 20. Espectro de massas do composto *N*-butildiocetilamina, referente ao sinal em 11,779 min (cromatograma da figura 18).

5.3 Caracterização dos produtos das reações da *n*-butilamina com 2-cloroetanol e 1-bromobutano por CL/MS

Os produtos das reações da *n*-butilamina com 2-cloroetanol e 1-bromobutano foram caracterizados por CL/MS ao invés de CG/MS devido às restrições metodológicas em que as análises foram realizadas, ao injetar alíquotas do meio reacional nos aparelhos. As análises de CG/MS para esses sistemas foram inconclusivas, então outra alternativa para analisar os meios reacionais foi utilizar a técnica CL/MS, a qual apresenta um alto grau de sensibilidade para determinação de compostos.

As reações para caracterização por CL/MS foram realizadas atingindo a concentração de 1 mmol/L da amina e 2 mmol/L de cada reagente alquilante e base. Observou-se para a reação da *n*-butilamina com 1-bromobutano uma separação de fases entre o solvente e o produto (Figura 21), a tri-*n*-butilamina, que devido à simetria entre suas cadeias, é altamente apolar e pode-se separar de fase do solvente, DMF.

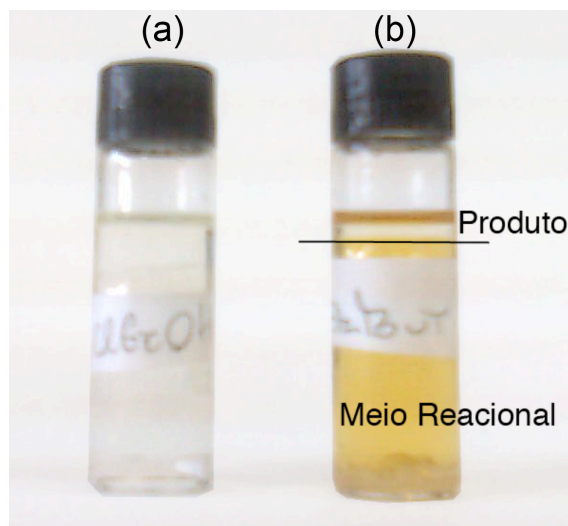


Figura 21. Reação da *n*-butilamina com (a) 2-cloroetanol e (b) 1-bromobutano, respectivamente, indicando a separação de fases na segunda reação.

A cor presente no meio reacional é devido a presença de íons brometo no meio reacional, que se podem combinar formando bromo molecular em solução, Br₂. Ambas as fases foram analisadas por CL/MS, e a fase superior mostrou-se ser principalmente constituída pela amina terciária, contendo traços de DIPEA. Apesar da separação de fases, observou-se também um pouco da tri-*n*-butilamina formada, na fase inferior.

Já a reação com o 2-cloroetanol não apresentou formação de uma segunda fase, provavelmente devido à polaridade dos grupos etanólicos presentes na cadeia do produto formado.

Foram obtidos 2 cromatogramas para a reação da *n*-butilamina com 1-bromobutano, sendo que o cromatograma mostrado na Figura 22 ilustra a composição da fase superior da reação (Figura 21), sendo as curvas em azul e vermelho representativos dos compostos em questão, com a linha-base descontada. O íon de *m/z* 186,2 é atribuído a tri-*n*-butilamina, que devido ao fato da fase móvel utilizada ser água/acetonitrila, apresenta-se na sua forma protonada. Analogamente, atribui-se o íon de *m/z* 130,1 a traços de DIPEA dissolvidos na fase do produto, que também é observado no cromatograma na sua forma protonada.

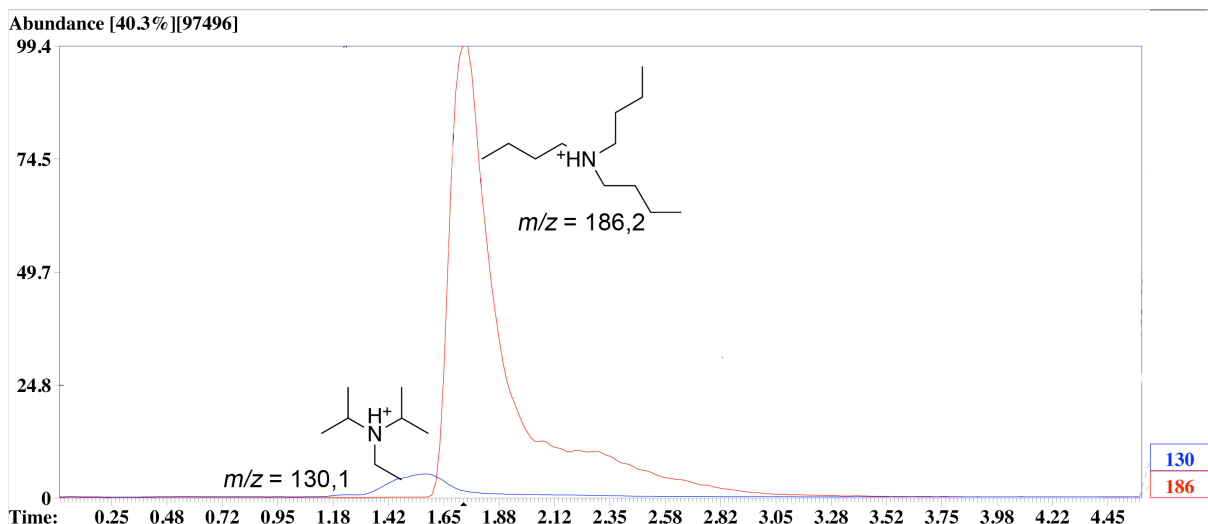


Figura 22. Cromatograma de massa iônica da fase superior da reação da *n*-butilamina com 1-bromobutano.

O cromatograma da Figura 23, referente à fase inferior da reação, mostrada na Figura 21, apresenta o mesmo comportamento do cromatograma da Figura 22, porém observa-se uma maior concentração de DIPEA, m/z 130,1 (linha em azul), em relação ao produto formado da reação, tri-*n*-butilamina m/z 186,2 (linha em vermelho). A fase móvel utilizada não foi a mais indicada para separar os compostos, DIPEA e tri-*n*-butilamina, pois devido à semelhança entre suas estruturas, ambos eluíram de maneira semelhante, resultando em uma separação pouco eficiente desses compostos.

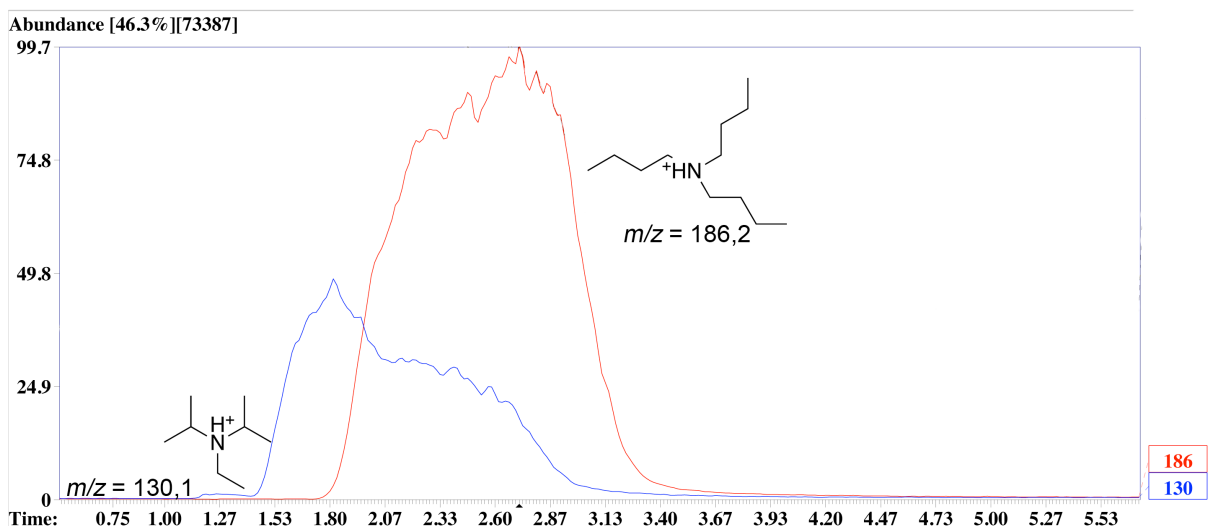


Figura 23. Cromatograma de massa iônica para a fase inferior da reação da *n*-butilamina com 1-bromobutano.

Para a reação do 2-cloroetanol com a *n*-butilamina o cromatograma obtido não apresentou picos relativos aos possíveis produtos formados na reação, pois como foi observado nos cromatogramas da reação da *n*-butilamina com 1-bromobutano (Figuras 22 e 23), a linha base observada é muito alta, sendo impossível de distinguir diferentes compostos nos cromatogramas obtidos para a reação com o 2-cloroetanol. Assim, partindo da determinação cinética da reação, espera-se que o produto tenha sido formado, porém devido a problemas de implementação do método cromatográfico para determinação dos produtos, descartou-se momentaneamente os dados obtidos, até um melhor aprimoramento do método em si.

6. CONCLUSÕES

As reações de alquilação da *n*-butilamina foram estudadas cineticamente, através do desenvolvimento de um método indireto de acompanhamento da conversão dos reagentes a produtos, e caracterizados através de métodos cromatográficos de CG/MS e CL/MS. A caracterização da reação da *n*-butilamina com 2-cloroetanol por CL/MS foi de difícil implementação, e como não foi obtido sucesso, os dados foram descartados.

A determinação cinética apresentada aqui, mesmo que qualitativa, coincidiu com os dados disponíveis na literatura, mesmo os métodos sendo diferentes entre si, o que comprova a eficiência do método aqui discutido. O objetivo deste trabalho não foi determinar os parâmetros cinéticos das reações de alquilação, devido ao alto grau de dificuldade em encaixar um modelo matemático que traduza as diversas etapas que envolveram as reações, porém os valores dos tempos de meia-vida para as reações de pseudo-primeira ordem são um primeiro indício acerca a velocidade das reações observadas.

Os resultados obtidos nesse trabalho traduzem de maneira satisfatória a importância de estudos cinéticos no desenvolvimento de catalisadores poliméricos, sendo a otimização destes sistemas em relação ao tempo necessário para formação dos produtos desejados e a caracterização física dos produtos obtidos de suma importância.

7. Referências Bibliográficas

1. DOMINGOS, J.B. *et al*, Polyethylene Imine Derivatives ('Synzymes') Accelerate Phosphate Transfer in the Absence of Metal, *J. Am. Chem. Soc.*, v.129(24), **2007** p. 7611–7619.
2. KUO, P. *et al*, Effects of Alkylated Polyethylenimines on the Formation of Gold Nanoplates, *Langmuir*, **2007**, 6801-6806.
3. SIGNORI, Aline M *et al*. Formation of Catalytic Silver Nanoparticles Supported on Branched Polyethyleneimine Derivatives. *Langmuir*, **2010**, v. 26, p. 17772-17779.
4. BRUICE, Paula Y. *Organic Chemistry* 4^a ed. Prentice Hall. **2003**. p. 883.
5. MARCH, Jerry. *March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure*. 5^a ed. John Wiley & Sons. **2001**. p. 499.
6. ABDEL-MAGID, Ahmed F. *et al*. Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with Sodium Triacetoxyborohydride. Studies on Direct and Indirect Reductive Amination Procedures. *Journal of Organic Chemistry*, **1996**, 61(11), 3849–3862.
7. MCMURRY, John. *Organic Chemistry* 6^a ed. Thomson Brooks/Cole. **2004**. p. 904-905.
8. JUNG, K W. Cesium Effect: High Chemoselectivity in Direct *N*-Alkylation of Amines, *Journal of Organic Chemistry*, **2002**, 67, 674-683.
9. SOLOSHONOK, V A. *et al*. An efficient and operationally convenient general synthesis of tertiary amines by direct alkylation of secondary amines with alkyl halides in the presence of Huenig's base. *ARKIVOC*. **2005**, vi, p. 287-292.
10. VAN VLIET, L.D. *et al*. Relating Chemical and Biological Diversity Space: A Tunable System for Efficient Gene Transfection, *ChemBioChem*, **2008**, V. 9, p. 1960-1967.
11. GULEVSKAYA, Anna V. *et al*. Synthesis of (Alkylamino)nitroarenes by Oxidative Alkylamination of Nitroarenes. *European Journal of Organic Chemistry*. **2009**. p 564-574.
12. SKOOG, Douglas; WEST, Donald; HOLLER, James; CROUCH, Stanley; *Fundamentos de Química Analítica*, tradução da 8a edição norte americana, Thomson, Brasil, **2005**. p. 678-682.
13. LOWRY, T. H.; RICHARDSON, K. S.; *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, 3^a Ed. Harper & How. **1987**. p. 640-641.

14. COX, B. G. Modern Liquid Phase Kinetics. Oxford University Press, **1994**. p. 7-11.
15. FRIEDEL, Mendel. Applications of the Ninhydrin Reaction for Analysis of Amino Acids, Peptides, and Proteins to Agricultural and Biomedical Sciences. Journal of Agricultural and Food Chemistry (52), **2004**. p. 385-406.