

**UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ  
DEPARTAMENTO ACADÊMICO DE QUÍMICA E BIOLOGIA  
BACHARELADO EM QUÍMICA**

**MICHAEL BRANDON SCHRODER SPANO**

**A COMPETIÇÃO ENTRE AS REAÇÕES DE CLARKE-ESCHWEILER  
E PICTET-SPENGLER EM FLUXO SEQUENCIAL DE PLUGUES**

**PROJETO DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**CURITIBA  
2017**

**MICHAEL BRANDON SCHRODER SPANO**

**A COMPETIÇÃO ENTRE AS REAÇÕES DE CLARKE-ESCHWEILER  
E PICTET-SPENGLER EM FLUXO SEQUENCIAL DE PLUGUES**

Trabalho de conclusão de curso como requisito parcial do grau Bacharelado em Química na Universidade Tecnológica Federal do Paraná -Campus Curitiba.

Orientador:

Prof. Dr. Charles W. I. Haminiuk

Coorientador:

Prof. Dr. Alfredo R. M. de Oliveira

**CURITIBA  
2017**

**MICHAEL BRANDON SCHRODER SPANO**

**A COMPETIÇÃO ENTRE AS REAÇÕES DE CLARKE-ESCHWEILER E  
PICTET-SPENGLER EM FLUXO SEQUENCIAL DE PLUGUES**

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado como requisito parcial à obtenção do grau de BACHAREL EM QUÍMICA pelo Departamento Acadêmico de Química e Biologia (DAQBI) do Câmpus Curitiba da Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR, pela seguinte banca examinadora:

**Membro 1** – Profa. Dra. Cristiane Pilissão  
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

**Membro 2** – Profa. Dra. Paula Cristina Rodrigues  
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

**Orientador** – Prof. Dr. Charles Windson Isidoro Haminiuk  
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

**Coorientador** – Prof. Dr. Alfredo R. M. de Oliveira  
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

**Coordenador de Curso** – Prof. Dr. Luiz Marcos de Lira Faria

Curitiba, 23 de junho de 2017.

## **AGRADECIMENTOS**

Dr. Alfredo Marques R. de Oliveira por sua orientação e longas conversas sobre química e eletrônica. Também por ter cedido um espaço do seu laboratório para que eu pudesse realizar as sínteses com mais agilidade.

Mara Cristina Dalmolin por sua ajuda e orientação prática no laboratório. Inúmeras foram as vezes que me ajudou obter espectros de infravermelho e ressonância magnética nuclear.

Katia Miyuki Inue que salvou este trabalho analisando minhas amostras no cromatógrafo de seu laboratório. Sem sua ajuda este trabalho não teria resultados.

Dr. Mitchel P. Croatt por ter financiado as bombas de seringa e ter me inspirado pela área de química em fluxo contínuo.

Dr. Charles Windson Isidoro Haminiuk por acreditar na minha capacidade de desenvolver este projeto, bem como sua indicação à bolsa de iniciação a inovação tecnológica que permitiu que eu tivesse autonomia para desenvolver as ferramentas e equipamentos essenciais neste projeto.

Ao Governo Federal Brasileiro que financiou meus estudos no exterior durante um ano. Esta experiência abriu portas para minha carreira que eu jamais imaginava.

Minha esposa Suelem Oliveira Machado por ter me apoiado incondicionalmente ao longo desses anos. Em momentos em que tudo parecia perdido, sua compaixão me deu forças para continuar. Obrigado, querida.

“Chemistry is necessarily an experimental science: its conclusions are drawn from data, and its principles supported by evidence from facts.”

- Michael Faraday

## RESUMO

SPANNO, Michael B. S. **A competição entre as reações de Clarke-Eschweiler e Pictet-Spengler em fluxo sequencial de plugues.** 63f. Trabalho de Conclusão de Curso. Bacharelado em Química. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, 2017.

O presente trabalho descreve a síntese de 2-feniletilamina e homoveratrilamina; bem como o uso de 2-feniletilamina para sondar a competição entre as reações de Clarke-Eschweiler e Pictet-Spengler. Foi desenvolvido um sistema de fluxo contínuo para este trabalho fazendo uso de um microcontrolador compatível com arduino. Bombas de seringa foram construídos usando uma impressora 3D. A técnica de fluxo sequencial de plugues foi utilizada para sondar os produtos formados na reação de 2-feniletilamina com formaldeído e ácido fórmico. A temperatura foi variada entre 70 °C e 100 °C e o tempo de reação entre 1 min, 5 min e 10 min. Notou-se a formação de N,N-dimetil-2-feniletilamina como produto principal da reação entre 2-feniletilamina, formaldeído e ácido fórmico à 100 °C e 1 minuto de reação. Não foram observados produtos provenientes da reação de Pictet-Spengler para 2-feniletilamina.

**Palavras-chave:** clarke-eschweiler, pictet-spengler, reator, bomba, diy, arduino, uno, fluxo, seringa, contínuo, controle, amina, redução, ciclização, fórmico, formaldeído, imina.

## ABSTRACT

SPANNO, Michael B. S. **The competition between the Clarke-Eschweiler and Pictet-Spengler reactions in sequential plug flow**. 63p. Final coursework for the degree of Bachelor of Science in Chemistry. Federal University of Technology of Paraná, Curitiba, 2017.

Herein is described the syntheses of 2-phenylethylamine and homoveratrylamine. The former was used to study the competition between the Clarke-Eschweiler and Pictet-Spengler reactions using segmented plug flow. A flow chemistry system was built around an arduino compatible microcontroller. Syringe pumps were constructed using a 3D printer. The following conditions were tested using sequential plug flow: temperature of 70 °C and 100 °C; and reaction times of 1 min, 5 min and 10 min. The main product observed from sequential plug flow was N,N-dimethyl-2-phenylethylamine when the temperature was 100 °C and reaction time was 1 minute. Pictet-Spengler type products were not observed for the reaction with 2-phenylethylamine as was expected.

**Key words:** clarke-eschweiler, pictet-spengler, reactor, arduino, flow chemistry.

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 1 Representação de mistura passiva por difusão em reatores tubulares. A taxa de mistura aumenta com a temperatura e com a redução do diâmetro hidráulico. ....  | 16 |
| Figura 2 As duas reações que competem pelo íon imínio. A redução de Clarke-Eschweiler e a ciclização de Pictet-Spengler.....   | 19 |
| Figura 3 (a) n-BuLi, Et <sub>2</sub> O; (b) Pd/C, H <sub>2</sub> ; (c) Pd/C, H <sub>2</sub> ; (d) AlCl <sub>3</sub> , Δ; (e) HCO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> , Δ; (f) ciclohexeno, ciclohexanona, Δ.....  | 20 |
| Figura 4 Fluxo sequencial de plugues com somente um plug no reator. Os números representam a sequência cronológica que o plugue percorre. Azul = solvente, vermelho = plugue. ....   | 21 |
| Figura 5 A condensação nitro-aldol rende o nitro estireno após desidratação ácida na purificação. ....   | 23 |
| Figura 6 A redução da ligação dupla com borohidreto de sódio.....  | 24 |
| Figura 7 Hidrogenação de transferência heterogênea. ....   | 25 |
| Figura 8 Substituição nucleofílica bimolecular entre cianeto de sódio e cloreto de benzila.....  | 27 |
| Figura 9 Substituição nucleofílica bimolecular entre o fenóxido de vanilina e iodeto de metila. ....   | 32 |
| Figura 10 A condensação de Henry seguida por desidratação ácida. ....  | 33 |
| Figura 11 Redução seletivo da ligação dupla carbono-carbono com borohidreto de sódio.....  | 34 |
| Figura 12 Hidrogenação de transferência catalisada por paládio suportado em carbono. ....  | 35 |
| Figura 13 A bomba de seringa desenvolvida em conjunto com o grupo de pesquisa Croatt Research Group na universidade University of North Carolina Greensboro. ....  | 35 |
| Figura 14 O caminho fluídico usado para sondar a temperatura e tempo de retenção usando fluxo sequencial de plugues.....   | 37 |
| Figura 15 Da esquerda para direita: misturador-T, União leur para seringa, união, arruela de anel, conexão de fundo chato e rosca 1/4"-24, tubo Tefzel montado com conexão de fundo chato e arruela de anel. ....  | 37 |
| Figura 16 A rota original para sintetizar 4 em três etapas. Várias metodologias foram investigadas para reduzir 2 diretamente a 4. ....  | 39 |
| Figura 17 Condições (a) Fe,HCl,MeOH,refluxo; (b) Zn, HCl, EtOH, refluxo; (c) Pd/C, H <sub>2</sub> (413 kPa), AcOH, H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ; (d) Níquel-P2, H <sub>2</sub> (413 kPa) EtOH, Ac <sub>2</sub> O; (e) U-Ni-B, H <sub>2</sub> (413 kPa), EtOH, 70 °C; U-Ni-A, H <sub>2</sub> (413 kPa), AcOH, 70 °C..... | 39 |
| Figura 18 O percentual de área do pico cromatográfico correspondente a 2-feniletilamina presente nos produtos dos experimentos em fluxo sequencial de plugues. ....  | 42 |
| Figura 19 O percentual de área do pico cromatográfico correspondente a N-metil-2-feniletilamina presente nos produtos dos experimentos em fluxo sequencial de plugues. ....  | 43 |
| Figura 20 O percentual de área do pico cromatográfico correspondente a N-metil-2-feniletilamina presente nos produtos dos experimentos em fluxo sequencial de plugues. ....  | 43 |
| Figura 21 Ciclização eletrofílica aromática da imina protonada de homoveratrilamina. (esq) ciclização anti-baldwin 5-endo-trigonal (dir) ciclização favorável 6-endo-trigonal.....   | 44 |
| Figura 22 Gráfico de quatro dimensões. Os eixos representam temperatura, tempo de reação e estequiometria da reação. A quarta dimensão é o rendimento da reação representado por um número dentro das esferas .....  | 46 |



## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1 O tempo de mistura para dispositivos fluídicos hipotéticos. ....  | 16 |
| Tabela 2 Experimentos realizados com fluxo sequencial de plugues. O volume do plugue em todos foi de 500 $\mu$ L. O volume do reator foi 2000 $\mu$ L. O plugue foi conduzido pelo reator com solvente.... | 38 |

## SUMÁRIO

|        |  |    |
|--------|--|----|
| 1      | INTRODUÇÃO .....   | 12 |
| 2      | FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....   | 14 |
| 2.1    | Fundamentos de mecânica dos fluídos.....   | 14 |
| 2.2    | Fundamentos da mecânica aplicada à química de fluxo .....  | 18 |
| 2.3    | As reações de Clarke-Eschweiler e Pictet-Spengler .....  | 18 |
| 2.4    | Estratégias sintéticas para produzir aminas.....   | 19 |
| 2.5    | Otimização com fluxo sequencial de plugues.....  | 20 |
| 3      | OBJETIVOS .....  | 22 |
| 3.1    | Objetivos Gerais.....  | 22 |
| 3.2    | Objetivos Específicos .....  | 22 |
| 4      | MATERIAIS E MÉTODOS.....   | 23 |
| 4.1    | Síntese de 2-feniletilamina (4).....   | 23 |
| 4.1.1  | Síntese de $\omega$ -nitroestireno (2) .....   | 23 |
| 4.1.2  | Redução de <b>2</b> para (2-nitroetil)benzeno (4).....   | 24 |
| 4.1.3  | Preparo de formiato de potássio para uso em hidrogenação de transferência.....   | 24 |
| 4.1.4  | Redução de <b>3</b> para 2-feniletilamina (4).....   | 25 |
| 4.1.5  | Hidrogenação catalítica de $\omega$ -nitroestireno (2) com Pd/C em meio ácido .....  | 25 |
| 4.1.6  | Síntese de cianeto de benzila (6) .....  | 26 |
| 4.1.7  | Preparo de Níquel de Urushibara do tipo B (U-Ni-B).....  | 27 |
| 4.1.8  | Preparo de Níquel de Urushibara do tipo A (U-Ni-A).....  | 27 |
| 4.1.9  | Hidrogenação catalítica de cianeto de benzila (6) com níquel P-2 .....   | 28 |
| 4.1.10 | Hidrogenação catalítica de cianeto de benzila (6) com níquel P-2 e anidrido acético como agente sequestrante.....                    | 28 |
| 4.1.11 | Hidrogenação catalítica de $\omega$ -nitroestireno (2) com níquel P-2, anidrido acético como agente sequestrante e aquecimento. .... | 29 |
| 4.1.12 | Hidrogenação catalítica de $\omega$ -nitroestireno (2) com U-Ni-A e aquecimento em meio ácido.....                                   | 29 |
| 4.1.13 | Hidrogenação catalítica de $\omega$ -nitroestireno (2) com U-Ni-B e aquecimento .....  | 30 |
| 4.1.14 | Redução de $\omega$ -nitroestireno (2) por dissolução ácida de ferro. ....   | 30 |
| 4.2    | Síntese de homoveratrilamina (11).....   | 31 |
| 4.2.1  | Preparo de iodeto de metila .....  | 31 |
| 4.2.2  | Síntese de Veratraldeído (8) a partir de Vanilina (7) .....  | 31 |
| 4.2.3  | Síntese de 1,2-dimetoxi-4-(2-nitrovinil)benzeno (9).....   | 32 |
| 4.2.4  | Síntese de 1,2-dimetoxi-4-(2-nitrovinil)benzeno (9) usando etanolamina catalítico .....  | 33 |
| 4.2.5  | Síntese de 1,2-dimetoxi-4-(2-nitroetil)benzene (10) .....  | 33 |

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 4.2.6 | Síntese de homoveratrilamina (11).....                | 34 |
| 4.3   | Fabricação da bomba de seringa .....                  | 35 |
| 4.4   | Sondagem dos parâmetros da reação de competição ..... | 36 |
| 5     | RESULTADOS E DISCUSSÃO .....                          | 39 |
| 6     | CONCLUSÕES .....                                      | 45 |
| 6.1   | Perspectivas futuras .....                            | 45 |
|       | REFERÊNCIAS .....                                     | 47 |
| 7     | APÊNDICE A - Código para Arduino.....                 | 51 |
| 8     | APÊNDICE B - Análises Instrumentais.....              | 58 |

## 1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a química em fluxo contínuo (*flow chemistry*) teve um aumento no uso em síntese orgânica.<sup>1</sup> Existem várias alternativas para realizar reações em fluxo, como por exemplo: tubo-em-tubo (*tube in a tube*), fluxo sequencial de plugues (*sequential plug flow*), química “flash” (*flash chemistry*), fluídos viscosos (*slurry*), microfluídos (*microfluidics*), etc. Existe um desafio constante no meio acadêmico para desenvolver novas tecnologias e expandir o escopo de possíveis reações em fluxo contínuo. Por outro lado, este desenvolvimento tem atraído muita atenção do setor de química fina por ser facilmente adaptado entre as escalas de bancada, piloto e industrial.

Os benefícios em se adotar a tecnologia de fluxo contínuo não são limitados somente à economia de escala. A literatura está repleta de exemplos onde o uso de fluxo contínuo tem proporcionado mudanças da reatividade, tanto devido ao aumento na taxa de mistura<sup>3</sup> quanto a possibilidade de alcançar temperaturas acima do ponto de ebulição dos solventes.<sup>2</sup> A automação em fluxo permite muita rapidez na otimização de parâmetros de reação,<sup>4-6</sup> além de facilitar a coordenação para executar reações com múltiplos estágios.<sup>7</sup>

Os sistemas comerciais de fluxo contínuo em escala laboratorial são limitados, pois comumente possuem um volume fixo de reator e operam com baixas vazões de escoamento. É interessante que sistemas de fluxo sejam adaptáveis às necessidades que surgem durante o desenvolvimento dos trabalhos. Assim, um dos objetivos deste trabalho foi produzir um sistema de fluxo altamente versátil com a finalidade de investigar os parâmetros reacionais de uma reação de competição que ocorre na mistura de 2-feniletilaminas, formaldeído e ácido fórmico.<sup>8</sup>

A competição em questão foi objetivo de muitas investigações em décadas passadas.<sup>9-11</sup> O problema se apresenta quando, em altas temperaturas, uma imina é formada na posição beta de um sistema aromático e na presença de um doador de hidreto. Os principais produtos deste sistema são provenientes de redução da imina por hidreto ou ciclização por adição eletrofílica aromática.

Desta maneira, surgiu o interesse em revisitar essa reação de competição com o auxílio de fluxo contínuo automatizado. Fizeram parte deste trabalho: 1) A síntese das aminas utilizadas nas reações de competição; 2) A fabricação dos equipamentos

de fluxo contínuo. 3) A sondagem dos parâmetros reacionais que pudessem influenciar o destino do intermediário reativo.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Os tópicos a serem abordados foram necessários para execução deste projeto e são de diversas disciplinas. A construção do aparelho para realizar reações em fluxo necessitou de fundamentos da mecânica dos fluidos para dimensionar as tubulações e bombas corretamente. A construção das bombas de seringa necessitou de mecânica newtoniana no dimensionamento do motor e rosca; e mecânica hidrostática para escolher a seringa. A sistema de fluxo, motor, rosca e seringa foram dimensionados simultaneamente com auxílio de planilhas eletrônicas; desta forma, a repercussão de mudar uma das variáveis (por exemplo o comprimento das tubulações) resultaria na planilha recalculando as outras variáveis (como o diâmetro da seringa ou torque requerido do motor).

Ainda no tópico de construção do equipamento, foi preciso noções básicas de eletrônica como solda de circuitos e dimensionamento de fontes de tensão. No miolo do sistema de fluxo há um microcontrolador que foi programado usando a linguagem C++. No final da fundamentação teórica será discutido a parte química da competição e o porquê de sintetizar diferentes aminas para usar no sistema de fluxo.

### 2.1 Fundamentos de mecânica dos fluídos.

Como em qualquer procedimento científico, é essencial que as reações em fluxo contínuo sejam reproduzíveis em qualquer laboratório. Na literatura existem vários relatos sobre os parâmetros que refletem o escoamento do líquido para facilitar a reprodução de experimentos. Dependendo do sistema reacional e da natureza dos reagentes, é absolutamente fundamental descrever estes parâmetros para reprodução das condições reacionais. Assim, um entendimento aprofundado na mecânica dos fluídos auxilia no dimensionamento de reatores e bombas utilizadas no escoamento.

A vazão volumétrica é definida como o volume de fluído que atravessa uma área por unidade de tempo. Esta grandeza é comumente descrita com unidades de  $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$  em reatores tubulares.

O tempo de retenção é o tempo que os componentes de uma reação permanecem dentro do reator. A equação (1) define a relação entre vazão volumétrica, volume do reator e tempo de retenção.

$$t_r = \varphi / V_r \quad (1)$$

Onde  $t_r$  é o tempo de retenção,  $\varphi$  é a vazão volumétrica e  $V_r$  o volume do reator.

Uma característica fundamental de qualquer fluido em movimento é seu regime de escoamento. O regime de escoamento é representado por um número adimensional proposto por Reynolds<sup>12</sup> que observou três padrões distintos na aparência do escoamento de líquidos. São os regimes de escoamento laminar, transicional e turbulento. Os regimes de escoamento são universais e escoamentos com o mesmo número de Reynolds apresentam características similares. O fluxo laminar tem predominância de forças viscosas e as linhas de fluxo do fluido são na direção de escoamento. O fluxo turbulento tem a predominância de forças inerciais agindo sobre o escoamento e as linhas de fluxo são irregulares com vetores rotacionais tanto no sentido axial quanto radial. O regime de transição possui características de fluxo laminar como de turbulento, podendo apresentar aleatoriamente qualquer um dos dois regimes. Os regimes são caracterizados quantitativamente através do número de Reynolds ( $RE$ ), conforme a equação (2).

$$RE = \frac{\rho \cdot v \cdot D}{\mu} = \frac{\varphi \cdot D}{\gamma} \quad (2)$$

Onde  $\rho$  é a densidade do fluido,  $v$  é a velocidade linear,  $\mu$  é a viscosidade dinâmica e  $\gamma$  é a viscosidade cinemática e  $D$  é o diâmetro do tubo. Se o caminho fluídico não é circular e sim oblongo,  $D$  pode ser substituído por  $D_h$  de acordo com a equação (3). Para escoamento confinado, como dentro de um tubo, o regime mais comumente citado é o laminar quando  $RE < 2100$ . O escoamento é transicional entre  $2300 < RE < 4000$ , e turbulento quando  $RE > 4000$ .

$$D_h = \frac{4A}{P} \quad (3)$$

Onde  $D_h$  é o diâmetro hidráulico,  $A$  é a seção transversal do duto e  $P$  é o perímetro interno da seção transversal.

Há três maneiras distintas para misturar fluidos em fluxo. Mistura passiva através de difusão, ativa através da turbulência e ativa por uma força externa. Normalmente, mistura passiva não é utilizada em química de bancada porque é

relativamente lenta devido ao tamanho das vidrarias. No entanto, as pequenas dimensões dos reatores de fluxo contínuo permitem que a difusão seja um mecanismo eficaz de mistura.<sup>2</sup> Para entender porque isso ocorre considere duas correntes de fluidos que escoam paralelamente em um tubo, como na Figura 1. Considere também que num instante inicial apenas um dos fluidos possui soluto. Se difusão for o único mecanismo de transferência de massa neste sistema, o tempo gasto para que o soluto seja uniformemente distribuído no interior do tubo é aproximadamente igual ao tempo do soluto difundir na metade do diâmetro hidráulico, como indicado na equação (4).<sup>2</sup>

$$t = \frac{(D_h/2)^2}{\delta} \quad (4)$$

Onde  $t$  é o tempo necessário para atingir homogeneidade e  $\delta$  é o coeficiente de difusão do soluto no solvente. Se os fluidos forem de naturezas diferentes,  $\delta$  poderá ser substituído por  $\delta_{AB}$ : o coeficiente de difusão do soluto A no solvente B.

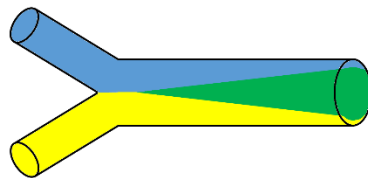


Figura 1 Representação de mistura passiva por difusão em reatores tubulares. A taxa de mistura aumenta com a temperatura e com a redução do diâmetro hidráulico.

A Tabela (1) mostra reatores tubulares hipotéticos e o tempo necessário para misturar duas correntes de fluidos onde um é provido de soluto com  $\delta = 2 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ . O tempo requerido para atingir homogeneidade foi calculado usando a equação (4).

Tabela 1 O tempo de mistura para dispositivos fluídicos hipotéticos.

| $D_h / (10^{-6} \text{ m})$ | $t/s$  |
|-----------------------------|--------|
| 1000                        | 125    |
| 500                         | 31.3   |
| 100                         | 1.25   |
| 50                          | 0.313  |
| 10                          | 0.0125 |



Um dispositivo microfluidico, provido de canais com dimensões na ordem de micrômetros, é capaz de misturar reagentes até duas ordens de grandeza mais rápido que um balão de fundo redondo com um agitador magnético. Como comparação, o tempo para atingir 95% de homogeneidade em um cilindro de 55 mm de diâmetro, com um agitador magnético de 25 mm girando a 500 rpm, levaria cerca de 8 segundos.<sup>2</sup>

No regime de transição, o fluxo é instável e pode tornar-se turbulento com distúrbios no escoamento. Turbulência ou estrias podem ser intencionalmente geradas quando o fluido escoar por uma curva abrupta, por exemplo de 90 ° conhecido como misturador-T.<sup>13,14</sup> Esse tipo de mistura é amplamente utilizada em sistemas de fluxo para rapidamente homogeneizar os reagentes. A desvantagem deste método é que requer maiores vazões volumétricas, o que por sua vez aumenta a resistência do sistema ao escoamento. Como comparação, um misturador-T pode homogeneizar dois fluidos em um espaço de tempo na ordem de milissegundos, em um reator com diâmetro hidráulico na ordem de 500 micrômetros.<sup>14,15</sup> Isso é várias ordens de grandeza mais rápido que apenas a mistura por difusão.

Ao dimensionar um sistema de fluxo contínuo é importante contabilizar as perdas de pressão por atrito. Tubulações longas ou muito finas podem causar contra-pressões suficientemente altas para travar bombas de alto desempenho. A equação de Darcy-Weisbach é utilizada para calcular a queda de pressão de um caminho fluídico conforme a equação (5).<sup>16</sup>

$$\Delta p = f_D \cdot \frac{1}{2} \cdot \frac{L \cdot \rho}{D_h} \cdot \left(\frac{\varphi}{A}\right)^2 \quad (5)$$

Onde  $\Delta p$  é a queda de pressão.  $f_D$  é o fator de atrito conforme o regime de escoamento,  $L$  é o comprimento fluídico,  $D_h$  é o diâmetro hidráulico,  $\varphi$  é a taxa de fluxo volumétrico,  $A$  é a área de secção transversal e  $\rho$  é a densidade do fluido. Para fluxos em regime laminar, o fator de atrito é adequadamente descrito pela equação (6).<sup>16</sup>

$$f_D = \frac{16}{RE} \quad (6)$$

Perdas atribuídas a componentes no caminho fluídico que não sejam percursos retos, tais como válvulas ou cotovelos, podem ser calculadas a partir de uma

constante de correlação  $k_L$  conforme a equação (7).<sup>16</sup> As constantes de correlação podem ser encontradas em livros de engenharia mecânica ou atribuídas experimentalmente.

$$\Delta p = \frac{1}{2} \cdot \rho \cdot k_L \cdot \left(\frac{\varphi}{A}\right)^2 \quad (7)$$

## 2.2 Fundamentos da mecânica aplicada à química de fluxo

A bomba de seringa é excelente para ser utilizada em sistemas de fluxo contínuo. É facilmente adaptável à diversas situações e pode ser fabricada a partir de componentes baratos. Os princípios mecânicos que governam a transferência de força em uma bomba de seringa serão apresentados, pois são indispensáveis no dimensionamento do sistema.

A bomba de seringa fabricada neste trabalho fez uso de um motor de passos e uma barra rosqueada acoplados de forma coaxial. O torque do motor é transferido pela rosca e exerce uma força linear no êmbolo da seringa. Pelo princípios da hidrostática é possível calcular a intensidade desta força para alcançar uma determinada pressão dentro da seringa.

A fórmula de rosca, representada na equação (8), permite calcular o torque requerido do motor de passos para transmitir a força desejada à seringa. Motores de passos sofrem de torque reduzido na medida em que a velocidade de rotação aumenta. Assim, é fundamental o conhecimento da curva de torque do motor escolhido para utilização da fórmula de transferência de força por uma rosca.

$$\tau = \frac{F \cdot d_m}{2} \cdot \frac{l + \pi \cdot \omega \cdot d_m}{\pi \cdot d_m - \omega \cdot l} \quad (8)$$

Onde  $\tau$  é o torque requerido do motor,  $F$  é a força axial no sentido contrário ao movimento da rosca,  $d_m$  é o diâmetro médio da rosca,  $l$  é a distância entre cristas da rosca e  $\omega$  é o coeficiente de atrito entre os materiais da rosca e porca.

## 2.3 As reações de Clarke-Eschweiler e Pictet-Spengler

O equilíbrio químico entre uma amina, formaldeído e ácido fórmico favorece a formação de imina por condensação. As iminas de  $\beta$ -feniletilaminas podem reagir de

duas formas distintas na etapa determinante. A primeira forma é devido a proximidade da imina com um sistema  $\pi$ , possibilitando ciclização por adição eletrofílica aromática. A segunda forma é redução da imina por doação de hidreto do formiato. A ciclização leva o nome de Pictet-Spengler enquanto a redução é Clarke-Eschweiler.<sup>17,18</sup> A Figura 2 mostra os dois caminhos que podem ocorrer nesta competição de reações.

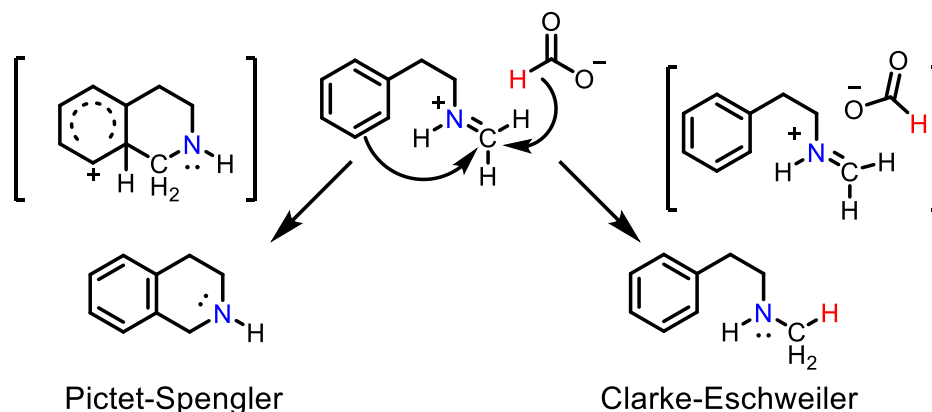


Figura 2 As duas reações que competem pelo íon imínio. A redução de Clarke-Eschweiler e a ciclização de Pictet-Spengler.

É possível evitar esta competição de reações simplesmente empregando outros reagentes. Por exemplo, a reação de Pictet-Spengler ocorre exclusivamente quando um ácido mineral é utilizado ao invés de ácido fórmico. A reação de Clarke-Eschweiler é favorecida substituindo ácido fórmico e formaldeído por paraformaldeído. O motivo é que ocorre uma transferência de hidreto intramolecular sempre gerando produtos do tipo Clarke-Eschweiler.<sup>19</sup> Este trabalho não visa obter os produtos exclusivamente de uma das reações acima, mas estudar se há influência na proporção dos produtos em diferentes condições reacionais.

Aminas com sistemas aromáticos altamente ativados devem formar produtos do tipo Pictet-Spengler em maior quantidade quando submetidos às condições que levam à competição.

## 2.4 Estratégias sintéticas para produzir aminas.

Para estudar a competição entre as reações de Clarke-Eschweiler e Pictet-Spengler é necessário obter  $\beta$ -feniletilaminas. Existem inúmeras estratégias

para sintetizar esta classe de composto, alguns dos quais estão brevemente apresentadas na Figura 3.

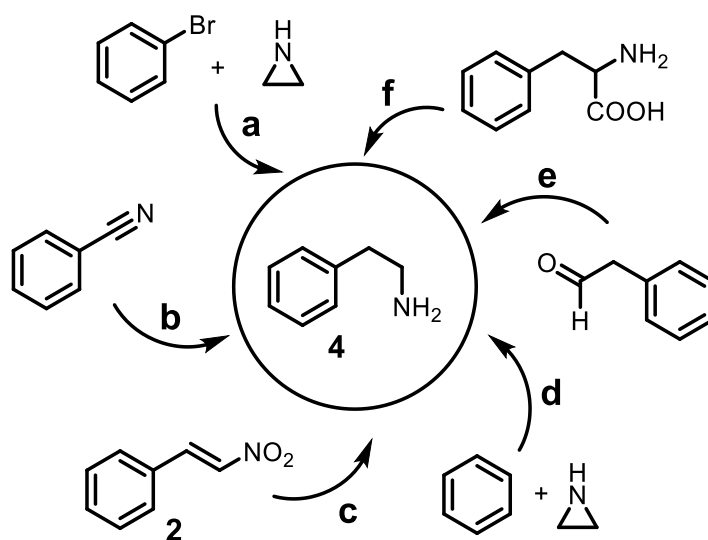


Figura 3 (a) n-BuLi, Et<sub>2</sub>O; (b) Pd/C, H<sub>2</sub>; (c) Pd/C, H<sub>2</sub>; (d) AlCl<sub>3</sub>, Δ; (e) HCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub>, Δ; (f) ciclohexeno, ciclohexanona, Δ.

Entre as estratégias acima para sintetizar aminas, destacam-se os processos catalíticos (**b**, **c**, **f**) por sua economia de átomos e baixa geração de resíduos. As estratégias **a** e **d** geram sub produtos que precisam de descarte adequado, enquanto a reação **e** gera água e gás carbônico. O fator que limita o uso de uma destas estratégias é a habilidade de sintetizar aminas com diferentes substituintes no anel com o menor número de etapas possíveis. A estratégia **c** pode preparar 2-feniletilamina e homoveratrilamina a partir de benzaldeído e vanilina, respectivamente.

## 2.5 Otimização com fluxo sequencial de plugues

Fluxo sequencial de plugues é uma técnica que possibilita usar menos reagentes do que o fluxo contínuo tradicional.<sup>20</sup> Um plugue é uma região dentro do reator que tem uma mistura homogênea de reagentes. Este plugue representa uma pequena fração do volume total do reator. O plugue é conduzido pelo reator com solvente, como na Figura 4. Devido a pequena área de contato e o fluxo laminar, a diluição com o solvente é mínimo. Esta técnica permite sondar os parâmetros de uma reação mais rapidamente que em batelada.

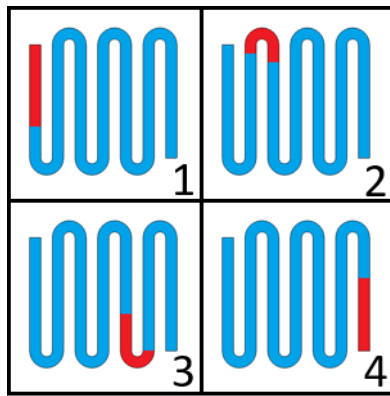


Figura 4 Fluxo sequencial de plugues com somente um plug no reator. Os números representam a seqüência cronológica que o plugue percorre. Azul = solvente, vermelho = plugue.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivos Gerais**

Tem-se como objetivo deste trabalho, a síntese de aminas para submeter à condições reacionais que poderão gerar duas classes de compostos. Cabe a este trabalho a construção de um sistema de fluxo contínuo para sondar as condições reacionais de reações químicas por fluxo sequencial de plugues.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Sintetizar 2-feniletilamina (**4**)
- Sintetizar homoveratrilamina (**11**)
- Construir um sistema de fluxo contínuo.
- Estudar os produtos formados pela competição entre as reações Clarke-Eschweiler e Pictet-Spengler.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os espectros de ressonância magnética nuclear foram realizados com um Bruker de 400Mhz. As análises de cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas foram realizados com um Shimadzu QP 2010. Todos os espectros adquiridos durante o presente trabalho estão disponíveis no Apêndice B.

Todas a metodologias utilizadas estão apresentados abaixo. Inclusive metodologias onde não foi possível obter o produto desejado. A secção de Resultados e Discussão relata com maior detalhe as observações experimentais; bem como, a cronologia na qual foram realizadas.

### 4.1 Síntese de 2-feniletilamina (4)

#### 4.1.1 Síntese de $\omega$ -nitroestireno (2)

A condensação de Henry seguida por desidratação foi utilizada conforme descrito na literatura.<sup>21</sup> Um esquema resumido desta reação encontra-se na Figura 5. Um balão de fundo redondo de duas bocas foi equipado com um funil de adição e um termômetro. Benzaldeído (53,105 g; 0,500 mol), nitrometano (30,520 g; 0,500 mol) e metanol (100 mL) foram adicionados ao balão e mantidos sobre forte agitação com o auxílio de uma barra magnética. O funil de adição foi carregado com uma solução de hidróxido de sódio (21,000 g; 0,525 mol) e água destilada (100 mL). A solução de hidróxido foi introduzida ao balão lentamente com o cuidado de manter a temperatura sempre abaixo de 15 °C.

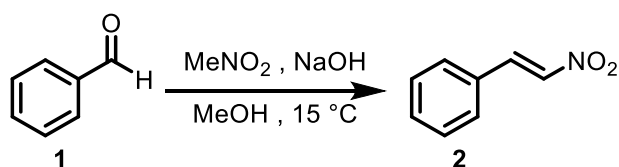


Figura 5 A condensação nitro-aldol rende o nitro estireno após desidratação ácida na purificação.

Ao término da adição a mistura foi diluída com água gelada (350 mL) e adicionada à uma solução aquosa de ácido clorídrico 4 mol·L<sup>-1</sup> (250 mL) gerando um precipitado amarelo. O sólido foi coletado por filtração com auxílio de vácuo e lavado com água gelada. Após recristalização usando etanol como solvente, o composto

(E)-(2-nitrovinil)benzeno (**2**) foi obtido em 68% de rendimento (51.3 g; 0,343 g).  $\delta(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$  7.53(5H, m), 7.59(1H, d,  $J = 13.70$ ), 8.02(1H, d,  $J = 13.70$ ).

#### 4.1.2 Redução de **2** para (2-nitroetil)benzeno (**4**)

Foi utilizado a redução com borohidreto de sódio como descrito na literatura.<sup>22,23</sup> O esquema resumido da reação está apresentado na

Figura 6. Um balão de fundo redondo de duas bocas foi equipado com um funil de adição e um agitador mecânico. Borohidreto de sódio (4,055 g; 107,0 mmol) e isopropanol (80 mL) foram adicionados ao balão. O funil de adição foi carregado com uma solução de **2** (4,000 g; 26,80 mmol) e tetrahidrofurano (240 mL). A solução etérica foi adicionada à mistura do balão lentamente (gota-a-gota) e sob forte agitação. Após o término da adição a mistura foi agitada por 30 minutos até que qualquer coloração amarela tenha desaparecido. O excesso de borohidreto foi neutralizado cuidadosamente com água e um excesso de ácido clorídrico. Após a efervescência, os compostos orgânicos foram extraídos do meio ácido com acetato de etila (3 x 50 mL) seguido de basificação do meio aquoso. Os compostos orgânicos básicos foram extraídos com diclorometano (4 x 50 mL), secos com sulfato de magnésio anidro e concentrados por evaporação à pressão reduzida. Após destilação em caminho curto, (2-nitroetil)benzeno (**3**) foi obtido com 37% de rendimento (1,500 g; 9,92 mmol).

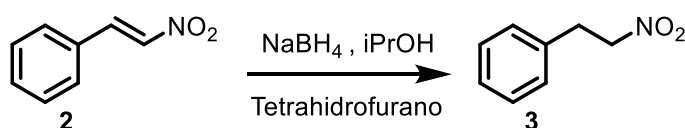


Figura 6 A redução da ligação dupla com borohidreto de sódio.

#### 4.1.3 Preparo de formiato de potássio para uso em hidrogenação de transferência

Hidróxido de potássio foi combinado com um pequeno excesso de ácido fórmico e aquecido até fervura. Quando a temperatura excede 195°C, o sal fundido é permitido resfriar rendendo formiato de potássio quantitativamente em relação à hidróxido de potássio.



#### 4.1.4 Redução de **3** para 2-feniletilamina (**4**)

Esta reação foi adaptada da literatura<sup>24</sup> e o esquema resumido está apresentado na Figura 7. Foram adicionados a um tubo de ensaio, **3** (450 mg; 2,98 mmol), formiato de potássio (1,340 g; 14,8 mmol), paládio sobre carbono 10% (15 mg), água destilada (0,80 mL; 44,6 mmol) e isopropanol (2,0 mL). A mistura foi agitada com auxílio de um agitador magnético e mantido a 70 °C por 8 horas. No término da reação, a mistura foi acidificada cuidadosamente com ácido clorídrico e filtrada sob um leito de celite. Os compostos orgânicos foram extraídos com acetato de etila (3 x 5 mL) seguido de basificação da fase aquosa. Os compostos orgânicos básicos foram extraídos com diclorometano (3 x 5 mL), secos com sulfato de magnésio anidro e concentrados por evaporação à pressão reduzida. Um líquido amarelo foi obtido. Após destilação em caminho curto, 2-feniletilamina (**4**) foi obtido com 68% de rendimento (245 mg; 2,02 mmol).

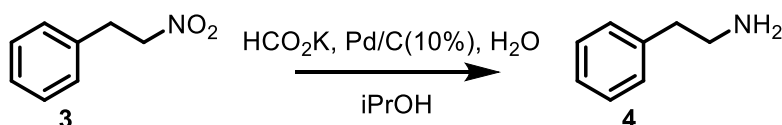


Figura 7 Hidrogenação de transferência heterogênea.

#### 4.1.5 Hidrogenação catalítica de $\omega$ -nitroestireno (**2**) com Pd/C em meio ácido

Em um frasco de hidrogenação Parr foram adicionados **2** (2,006 g; 13,45 mmol), ácido acético glacial (25 mL; 437 mmol), ácido sulfúrico concentrado (1,60 mL; 30,2 mmol) e paládio suportado em carbono 10% (100 mg). O frasco foi fixado no aparelho de hidrogenação Parr e pressurizado com 15 psi de hidrogênio, agitado mecanicamente por 10 segundos e esvaziado de gás. Este procedimento foi repetido três vezes para remover oxigênio. Feito isso, o frasco foi pressurizado com 60 psi de hidrogênio e iniciado a agitação mecânica. A reação foi agitada por 18 horas a temperatura ambiente. A mistura foi filtrada sob um leito de celite e neutralizado com pequenas porções de hidróxido de sódio (1,208 g; 30,2 mmol). O excesso de água e ácido acético foram removidos por evaporação à pressão reduzida em torno de 60 °C. Notou-se a formação de um sólido branco (presumidamente sulfato de sódio) e um sobrenadante oleoso de coloração marrom. Os sólidos foram removidos por filtração sob um leito de celite e lavados com acetato de etila. A fase orgânica foi seca com

sulfato de magnésio anidro e concentrada por evaporação a pressão reduzida. O óleo marrom foi analisado por ressonância magnética nuclear e o espectro obtido estava desprovido de sinais que correspondessem com hidrogênio de amina ou carbono alifático. Foi observado picos do material de partida em quantidade majoritária.

#### 4.1.6 Síntese de cianeto de benzila (6)

Um esquema resumido desta reação está apresentado na Figura 8. Em balão de fundo redondo equipado com um condensador reto, foram adicionados cianeto de sódio (16,768 g; 342 mmol), dimetilsulfóxido (200 mL) e uma barra magnética. A mistura foi aquecida até 90 °C com forte agitação para obter uma solução. Foi adicionada ao balão, em pequenas porções acompanhado de agitação vigorosa, uma solução de cloreto de benzila (5) (36,875 g; 291 mmol) em dimetilsulfóxido (35 mL). Um precipitado formou-se imediatamente e o sobrenadante tornou-se alaranjado.

Para acompanhar o andamento da reação, pequenas alíquotas foram particionadas com éter etílico (1 mL) e água destilada (1 mL). A fase orgânica foi agitada com uma solução aquosa de nitrato de prata 1 mol·L<sup>-1</sup> (1 mL). Observou-se a formação de um precipitado branco (presumidamente oriundo de resquícios da fase aquosa). Após a mistura dividir-se em três fases; orgânica, sólida e aquosa; a fase orgânica foi separada com uma pipeta e filtrada com algodão. Esta amostra foi agitada com uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1 mol·L<sup>-1</sup> (1 mL) e logo em seguida com uma solução aquosa de nitrato de prata 1 mol·L<sup>-1</sup> (1 mL). A diminuição na formação de precipitado branco nesta etapa do procedimento foi utilizada para acompanhamento desta reação. A formação do precipitado foi marcadamente diminuído após 18 horas de reação, então prosseguiu-se com a extração dos produtos.

O aquecimento foi desligado no final da reação e esta foi deixada para esfriar naturalmente. Os sólidos foram removidos por filtração com auxílio de vácuo e os orgânicos foram extraídos do filtrante com éter etílico (4 x 75 mL). A fase orgânica foi seca com cloreto de cálcio anidro e o solvente foi removido por destilação à vácuo, descartando o destilado. Cianeto de benzila (6) foi obtido como líquido levemente alaranjado com 88% de rendimento (30,018 g; 256 mmol).  $\delta(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$  3,71(s, 2H), 7,33(m, 5H).

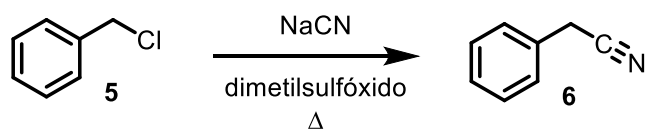


Figura 8 Substituição nucleofílica bimolecular entre cianeto de sódio e cloreto de benzila

#### 4.1.7 Preparo de Níquel de Urushibara do tipo B (U-Ni-B).

Em um béquer foram adicionados carbonato de níquel (2,967 g; 25 mmol), água destilada (6 mL) e uma barra magnética. Sob agitação moderada, ácido clorídrico concentrado (4,1 mL, 50 mmol) foi adicionado gota-a-gota ao béquer com auxílio de uma pipeta. A mistura foi agitada por um longo período até obter uma solução verde. A agitação foi aumentada e zinco em pó (14,705 g; 225 mmol) foi adicionado em porções até que o sobrenadante não apresentasse mais coloração verde. Os sólidos foram lavados por decantação com água (4 x 200 mL). Uma solução aquosa de hidróxido de sódio 10% (250 mL) foi adicionada ao sólido úmido. A mistura foi aquecida em banho maria a 50 °C e agitado vigorosamente por 10 minutos. Observou-se a liberação moderada de gás. Após esfriar, o sobrenadante foi removido por decantação e os sólidos foram lavados por decantação com água deionizada (3 x 200 mL) seguida de etanol 96% (3 x 100 mL). Os sólidos úmidos foram secos com alto vácuo para render 7,08g de catalizador com aproximadamente 20% de níquel em massa.

#### 4.1.8 Preparo de Níquel de Urushibara do tipo A (U-Ni-A).

Em um béquer foram adicionados carbonato de níquel (2,980 g; 25 mmol), água destilada (5 mL) e uma barra magnética. Sob agitação moderada, ácido clorídrico concentrado (4,1 mL, 50 mmol) foi adicionado gota-a-gota ao béquer com auxílio de uma pipeta. A mistura foi agitada por um longo período até obter uma solução verde. Zinco em pó (14,705 g; 225 mmol) foi espalhado sobre o fundo de outro béquer grande, formando uma fina camada. A solução de níquel foi jogada sobre o zinco de uma vez e logo em sequência agitada com um bastão de vidro até que o sobrenadante não apresentasse mais coloração verde. Os sólidos foram lavados por decantação com água (4 x 200 mL). Uma solução aquosa de ácido acético 10% (250 mL) foi adicionada ao sólido úmido, sob agitação. Efervescência foi notada imediatamente à temperatura ambiente. A mistura foi agitada vigorosamente até o

primeiro indício de coloração verde claro no sobrenadante. O sobrenadante foi removido por decantação e os sólidos foram lavados por decantação com água deionizada (3 x 200 mL) seguida de etanol 96% (3 x 100 mL). Por último, os sólidos foram misturados com acetato de etila (5 mL) e secos por evaporação a pressão reduzida para render um pó preto que flui livremente. Foram recuperados 6,399 g de catalizador com aproximadamente 23% de níquel em massa.

#### *4.1.9 Hidrogenação catalítica de cianeto de benzila (6) com níquel P-2*

Em um frasco de hidrogenação foram adicionados acetato de níquel anidro (352 mg; 2,0 mmol), etanol 99,9% (20 mL) e uma barra magnética. A mistura foi purgada com gás hidrogênio e sob forte agitação. Borohidreto de sódio (76 mg; 2 mmol) foi adicionado à mistura e imediatamente houve a formação de um sólido preto coloidal. Observou-se a liberação de gás da mistura e quando esta cessou, foi adicionado **6** (1,170 g; 10,0 mmol) previamente pesado em uma seringa. Em seguida o frasco foi fixado no aparelho de hidrogenação Parr, pressurizado com 60 psi de hidrogênio e iniciado a agitação mecânica. A reação foi agitada durante 6 dias à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada sob um leito de celite e concentrado por evaporação à pressão reduzida. Análise por cromatografia em camada delgada indicou baixa conversão do material de partida.

#### *4.1.10 Hidrogenação catalítica de cianeto de benzila (6) com níquel P-2 e anidrido acético como agente sequestrante.*

Em um frasco de hidrogenação foram adicionados acetato de níquel anidro (352 mg; 2,0 mmol), etanol 99,9% (10 mL) e uma barra magnética. A mistura foi purgada com gás hidrogênio e com forte agitação. Borohidreto de sódio (76 mg; 2 mmol) foi adicionado à mistura e imediatamente houve a formação de um sólido preto coloidal. Observou-se a liberação de gás da mistura e quando esta cessou foi adicionado anidrido acético (10 mL) seguido por **6** (1,170 g; 10,0 mmol). Em seguida o frasco foi fixado no aparelho de hidrogenação Parr, pressurizado com 60 psi de hidrogênio e iniciado a agitação mecânica. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 4 dias. A mistura foi filtrada sob um leito de celite e concentrado por evaporação à pressão reduzida. Análise por cromatografia em camada delgada indicou ausência de material de partida ( $R_f = 0.93$ ; EtOAc/Hexano 3:5). Foi observado

uma mancha intensa com  $R_f = 0.36$  e outra intensa na linha base (entre outras manchas menores). O uso de nindrina como revelador não provocou mudança de cor das manchas, mesmo após aquecimento.

#### *4.1.11 Hidrogenação catalítica de $\omega$ -nitroestireno (2) com níquel P-2, anidrido acético como agente sequestrante e aquecimento.*

Um frasco de hidrogenação Parr foi equipado com um aquecedor. Ao frasco foram adicionados acetato de níquel anidro (355 mg; 2,0 mmol), etanol 96% (1 mL) e uma barra magnética. A mistura foi agitada vigorosamente enquanto passava uma corrente de gás hidrogênio. Borohidreto de sódio (76 mg; 2 mmol) foi adicionado à mistura e imediatamente houve a formação de um sólido preto coloidal. Observou-se a liberação de gás da mistura e quando esta cessou, foi adicionado anidrido acético (10 mL) seguido por **2** (1,492 g; 10,0 mmol). O frasco foi fixado no aparelho de hidrogenação Parr, pressurizado com 50 psi de hidrogênio e iniciado a agitação mecânica. Em seguida o frasco foi aquecido até 70 °C e como consequência da elevação da temperatura a pressão subiu para 60 psi. A reação foi mantida nestas condições por 18 horas. Após este tempo notou-se a completa dissolução do sólido preto e presença de uma solução verde. Análise por cromatografia em camada delgada revelou a presença de material de partida e manchas pequenas de menor fator de retenção.

#### *4.1.12 Hidrogenação catalítica de $\omega$ -nitroestireno (2) com U-Ni-A e aquecimento em meio ácido.*

Um frasco de hidrogenação Parr foi equipado com um aquecedor. Ao frasco foram adicionados **2** (300 mg; 2 mmol), ácido acético glacial (15 mL) e ácido sulfúrico (1 mL). O frasco foi fixado no aparelho de hidrogenação Parr, pressurizado com 50 psi, agitado mecanicamente por 10 segundos e esvaziado de gás. Este procedimento foi repetido três vezes para remover oxigênio. Após isso, o catalizador U-Ni-A (255 mg; 1 mmol) foi acrescentado ao frasco. O frasco foi novamente pressurizado com 50 psi de hidrogênio e iniciado a agitação mecânica. O frasco foi aquecido até 70 °C e como consequência da elevação da temperatura a pressão subiu para 60 psi. A reação foi mantida nestas condições por 24 horas. Após este período, a mistura foi filtrada sob um leito de celite. Os orgânicos foram extraídos com acetato de etila (3 x 15 mL) e a

fase aquosa foi basificada com hidróxido de sódio. Um precipitado branco formou-se durante a basificação e foi removido por filtração sob um leito de celite. Os orgânicos básicos foram extraídos com diclorometano (3 x 15 mL) e secos com sulfato de magnésio anidro. Não houve quantidade apreciável de material após a remoção do solvente por evaporação à pressão reduzida.

#### *4.1.13 Hidrogenação catalítica de $\omega$ -nitroestireno (**2**) com U-Ni-B e aquecimento*

Um frasco de hidrogenação Parr foi equipado com um aquecedor e nele colocados **2** (300 mg; 2 mmol) e metanol (6 mL). O frasco foi fixado no aparelho de hidrogenação Parr, pressurizado com 50 psi, agitado mecanicamente por 10 segundos e esvaziado de gás. Este procedimento foi realizado três vezes para remover oxigênio. Após isso, o catalizador U-Ni-B (303 mg; 1 mmol) foi acrescentado ao frasco. O frasco foi pressurizado com 50 psi de hidrogênio e iniciado a agitação mecânica. O frasco foi aquecido até 70 °C e como consequência da elevação de temperatura a pressão interna subiu para 60 psi. A reação foi mantida nestas condições por 18 horas. A mistura foi filtrada sob um leito de celite e concentrado por evaporação à pressão reduzida para render um óleo amarelo. Análise por cromatografia em camada delgada mostrou uma mancha com o mesmo fator de retenção que **2**, mas desprovido de fluorescência amarela no ultravioleta. A cromatoplaça foi banhada com uma solução alcóolica de ácido nítrico e aquecido revelando apenas a nova mancha e não a mancha de **2**. Foram obtidos 168 mg deste óleo após secar com alto vácuo.

#### *4.1.14 Redução de $\omega$ -nitroestireno (**2**) por dissolução ácida de ferro.*

Um balão de fundo redondo foi equipado com um condensador reto. Ao balão foram adicionados **2** (5,966 g; 40 mmol), etanol 96% (65 mL), água deionizada (26 mL), ácido clorídrico 36% (40 mL) e uma barra magnética. Sob vigorosa agitação magnética foi adicionado ferro finamente dividido (3,360 g; 60 mmol). A mistura foi aquecida até refluxo e após 30 minutos foram adicionados mais 1,5 equivalentes de ferro (3,360 g; 60 mmol). A reação foi mantida em refluxo por 24 horas. Análise por cromatografia em camada delgada mostrou total consumo do material de partida.

Os sólidos de ferro foram removidos por filtração com auxílio de vácuo. O filtrante foi basificado com uma solução concentrada de hidróxido de sódio até pH = 11 (papel indicador universal). Notou-se a extensa precipitação de hidróxido de ferro. A semelhança deste precipitado com argila dificultou sua remoção por filtração, mesmo com auxílio de vácuo. Os sólidos foram lavados copiosamente com água durante a filtração. O filtrante tinha uma coloração alaranjada e cheiro pungente. O filtrante foi acidificado com ácido clorídrico concentrado até pH = 4 (papel indicador universal) e foi observado uma mudança de cor de laranja para amarelo claro acompanhado de a formação um precipitado branco. O precipitado branco foi separado do sobrenadante por filtração simples. Os orgânicos foram extraídos da solução ácida com éter etílico (3 x 15 mL) seguido de basificação da fase aquosa até pH = 10 (papel indicador universal). Os compostos orgânicos básicos foram extraídos da fase aquosa com éter etílico (4 x 15 mL), secos com cloreto de cálcio anidro e concentrados por destilação à vácuo, descartando o destilado. Não houve material apreciável após remover o solvente.

## 4.2 Síntese de homoveratrilamina (11)

### 4.2.1 Preparo de iodeto de metila

Em um balão de fundo redondo equipado com uma cabeça de destilação simples foram adicionados iodeto de potássio (146 g; 882 mmol), metanol (120 mL; 3,0 mol), ácido fosfórico 85% (245 mL; 4 mol) e uma barra magnética. A temperatura do banho foi elevada até 100 °C com forte agitação magnética. Os vapores com temperatura abaixo de 32 °C foram descartados, enquanto os vapores entre 33 °C e 35 °C foram coletados em um balão banhado de gelo. A destilação prosseguiu durante 12 horas até que a taxa de coleção do destilado tornou-se lenta demais para continuar (uma gota a cada cinco minutos). Iodeto de metila foi obtido como um líquido incolor com alto índice de refração, alta densidade e com rendimento de 68% (86 g; 605 mmol).

### 4.2.2 Síntese de Veratraldeído (8) a partir de Vanilina (7)

Um esquema resumido desta reação está apresentado na Figura 9. Em um balão de fundo redondo equipado com um condensador reto foram colocados 7

(15,215 g; 100 mmol), iodeto de metila (17,742 g; 125 mmol), carbonado de sódio (52,990 g; 500 mmol), DMSO (300 mL) e uma barra magnética. O balão foi imerso num banho de óleo cujo temperatura foi elevada até 115 °C com forte agitação magnética. O desaparecimento do material de partida foi verificado após 18 horas de reação. A mistura reacional foi diluída com água até completa solubilização dos sólidos. O produto foi extraído com éter etílico (5 x 75 mL) e a fase orgânica foi seca com cloreto de cálcio anidro. O solvente e iodeto de metila foram removidos por destilação a vácuo, descartando o destilado. Foi obtido um óleo levemente alaranjado que cristalizou parcialmente ao longo de uma semana. Ao resfriar a amostra na geladeira houve a extensa formação de um precipitado e um líquido transparente, em menor quantidade. A mistura foi transferida para um almofariz e moída na presença de 10 mL de água de gelo. Os sólidos foram coletados por filtração a vácuo e lavados com água de gelo (3 x 10 mL). Veratraldeído (**8**) foi obtido como um sólido amorfo de coloração quase branca com 89% de rendimento (14.902 g; 896 mmol).  $\delta(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$  3,94(s, 3H), 3.97(s, 3H), 6.99(d,  $J = 8,31$  Hz, 1H), 7,36-7,51 (m, 2H), 9.85(s, 1H).

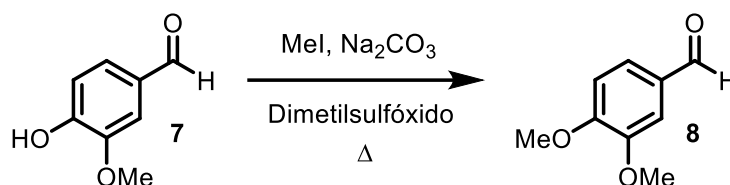


Figura 9 Substituição nucleofílica bimolecular entre o fenóxido de vanilina e iodeto de metila.

#### 4.2.3 Síntese de 1,2-dimetoxi-4-(2-nitrovinil)benzeno (**9**)

Em um balão de fundo redondo equipado com um funil de adição foram colocados **8** (6,770 g; 40,75 mmol), nitrometano (2,850 g; 40,75 mmol), metanol (50 mL) e um agitador magnético. O funil de adição foi carregado com uma solução de hidróxido de sódio (1,711 g; 42,8 mmol) em água (10 mL) e adicionado lentamente ao balão sob forte agitação magnética. A temperatura foi mantida abaixo de 10 °C com o auxílio de um banho de gelo. A mistura foi agitada por 30 minutos após o final da adição. A solução foi diluída com água gelada (300 mL) e transferida para uma solução de ácido clorídrico 36% (8,75 mL; 100 mmol) com água (100 mL). Houve formação de um precipitado amarelo imediatamente. Os sólidos foram recuperados



por filtração com auxílio de vácuo e permitidos secar em ar seco de um dia para outro. O material seco foi raspado do papel filtro e sua pureza avaliada por cromatografia em camada delgada. O sólido amorfo fluoresce intensamente na cor amarelo quando irradiado em 254 nm. Desta forma, 1,2-dimetoxi-4-(2-nitrovinil)benzeno (**9**) foi obtido com 37% de rendimento (3,950 g; 18,9 mmol). Um resumo da reação está apresentado na Figura 10.

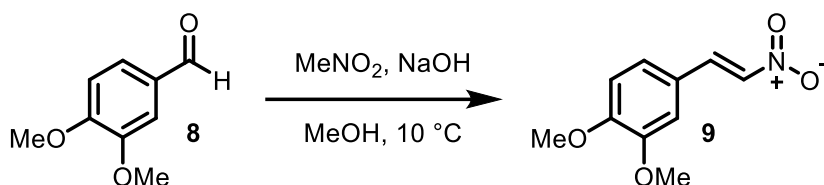


Figura 10 A condensação de Henry seguida por desidratação ácida.

#### 4.2.4 Síntese de 1,2-dimetoxi-4-(2-nitrovinil)benzeno (**9**) usando etanolamina catalítico

O procedimento para a condensação/desidratação de Henry catalítico foi utilizado da literatura.<sup>25</sup> Em um balão de fundo redondo equipado com um condensador reto foram colocados **8** (4,154 g; 25,0 mmol), nitrometano (6,104 g; 100 mmol), etanolamina (60 µL; 1 mmol) e uma barra magnética. A solução foi aquecida até atingir refluxo e mantida por 12 horas. No término da reação, o solvente foi removido por destilação a vácuo e um óleo escuro foi obtido. Ao resfriar, a viscosidade aumentou a ponto de assemelhar material polimérico. Este líquido pegajoso foi solubilizado em uma mistura de metanol (100 mL) e éter etílico (50 mL) com agitação vigorosa e em temperatura de refluxo. Quando uma solução foi obtida, o condensador foi removido e todo éter foi permitido evaporar. Quando a temperatura dos vapores atingiu 63 °C, o aquecimento foi desligado e permitido esfriar naturalmente. Notou-se a formação de um precipitado intensamente amarelo. O sólido foi coletado por filtração com auxílio de vácuo rendendo 3,510 g de material.

#### 4.2.5 Síntese de 1,2-dimetoxi-4-(2-nitroetil)benzene (**10**)

Um balão de fundo redondo de duas bocas foi equipado com um funil de adição e um agitador mecânico. Borohidreto de sódio (302 mg; 8,0 mmol) e tetrahydrofurano (20 mL) foram adicionados ao balão. O funil de adição foi carregado com uma solução

de **9** (421 mg; 2,0 mmol) e tetrahydrofurano (10 mL) e adicionado ao balão, gota-a-gota, durante 3 horas com forte agitação. A temperatura da reação foi mantida em -5 °C o tempo todo. Após o término da adição, a mistura foi agitada por mais uma hora até que a coloração amarela não fosse mais perceptível. O excesso de borohidreto foi neutralizado cuidadosamente com água e um excesso de ácido clorídrico. Após a efervescência, os orgânicos foram extraídos do meio ácido com acetato de etila (3 x 15 mL) seguido de basificação do meio aquoso com hidróxido de sódio. Os orgânicos básicos foram extraídos com diclorometano (3 x 15 mL), lavados com água destilada (2 x 30 mL) e depois com salmoura (2 x 30 mL). A fase orgânica básica foi seca com sulfato de magnésio anidro e concentrado por evaporação à pressão reduzida. Após cromatografia em coluna de sílica, as frações que apresentavam fator de retenção igual a 0,42 (EtOAc/n-Hex 1:4; sílica) e não apresentavam fluorescência foram juntadas, secas com sulfato de magnésio anidro e concentrados para render um óleo levemente amarelado. 1,2-dimetoxi-4-(2-nitroetil)benzeno (**10**) foi obtido com 63% de rendimento (268 mg; 1,26 mmol) e confirmado por cromatografia gasosa acoplado a espectrometria de massas. Um resumo da reação está apresentado na Figura 11.

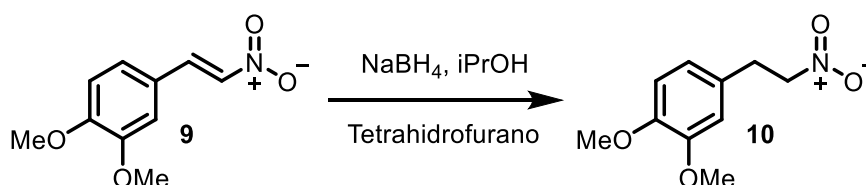


Figura 11 Redução seletivo da ligação dupla carbono-carbono com borohidreto de sódio.

#### 4.2.6 Síntese de homoveratrilamina (**11**)

Foram adicionados a um tubo de ensaio **10** (250 mg; 1,18 mmol), formiato de potássio (496 mg; 5,90 mmol), água destilada (320 mg; 17,7 mmol) paládio suportado em carbono 10% (12,5 mg), etanol (1,5 mL) e uma barra magnética. A mistura foi aquecida até 75 °C com constante agitação durante 6 horas. A mistura foi filtrada sob um leito de celite para remover o catalisador e sais. O filtrante foi acidificado com ácido acético glacial e os orgânicos foram extraídos com acetato de etila (3 x 15 mL). A fase aquosa foi basificada com hidróxido de sódio e os orgânicos básicos foram extraídos com diclorometano (4 x 15 mL), secos com sulfato de magnésio anidro e concentrado

por evaporação à pressão reduzida. Um líquido bruto foi obtido possuindo um forte cheiro amoniacal (130 mg). Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas indicou a presença de homoveratrilamina (**11**) com aproximadamente 78% de pureza do líquido bruto. Um resumo da reação está apresentado na Figura 12.

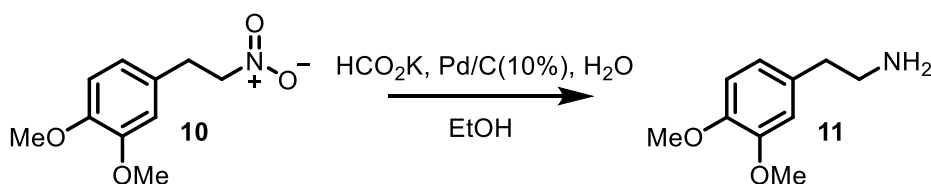


Figura 12 Hidrogenação de transferência catalisada por paládio suportado em carbono.

### 4.3 Fabricação da bomba de seringa

Uma bomba de seringa foi desenvolvida em conjunto com o grupo de pesquisa *Croatt Research Group* da universidade *University of North Carolina Greensboro*. Três unidades desta bomba foram fabricadas para este trabalho. Os principais componentes que compõem a bomba estão representados em vista superior na Figura 13.

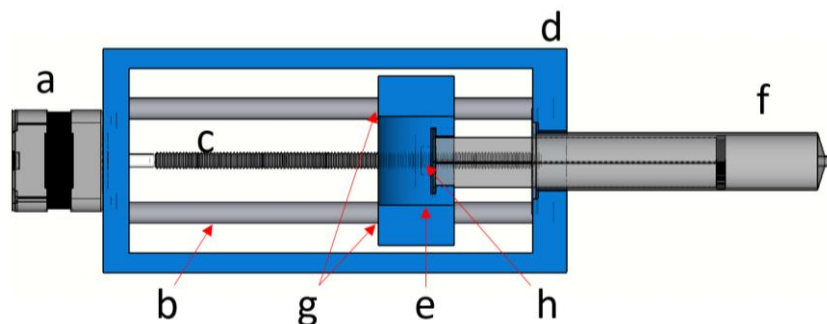


Figura 13 A bomba de seringa desenvolvida em conjunto com o grupo de pesquisa Croatt Research Group na universidade University of North Carolina Greensboro.

O motor de passos (**a**) é bipolar no padrão Nema 17. É capaz de 2,0 A de corrente por fase e produz um torque de detenção de 45 N-cm. O eixo retificado (**b**) possui diâmetro externo de 8mm. A barra rosqueada (**c**) possui diâmetro externo de 1/4 polegadas com 24 revoluções por polegada. O chassi (**d**) foi impresso com uma impressora 3D usando filamento de ácido polilático com 1,75 mm de diâmetro e taxa de enchimento de 15%. O empurrador da seringa (**e**) foi fabricado nas mesmas condições do chassi. Seringas (**f**) de 5 mL com diâmetro interno de 5,2 mm e êmbolo

de borracha foram utilizadas. Os rolamentos lineares (**g**) são de 8 mm de diâmetro interno, 15 mm de diâmetro externo e 25 mm de comprimento. A porca sextavada (**h**) encaixa dentro do empurrador. As instruções e arquivos para fabricação desta bomba estão disponíveis para livre acesso e reprodução no website do grupo de pesquisa Croatt.<sup>26</sup> O código para controlar as bombas foi modificado (em relação ao código disponível pelo grupo Croatt) para automatizar a sequência de injeção. O código usado neste trabalho está disponível em sua íntegra no Apêndice A.

#### **4.4 Sondagem dos parâmetros da reação de competição**

O caminho fluídico da Figura 14 foi montado utilizando tubulações e conexões comerciais, alguns dos quais estão apresentados na Figura 15. Os tubos da marca Tefzel™ possuem diâmetro externo de 1/16" e diâmetro interno de 0,04". As conexões são de fundo chato e rosca macho 1/4"-28 e requerem o uso de anilhas de duas peças. Os misturadores-T têm o diâmetro da passagem interna igual a 0,02" e rosca fêmea de fundo chato 1/4"-28. Uniões com rosca fêmea de fundo chato 1/4"-28 foram utilizadas para emendar o caminho fluídico quando necessário. Uniões leur com rosca fêmea 1/4"-28 foram utilizados para fazer conexão entre as tubulações com as seringas. As tubulações transparentes, uniões, uniões leur, anilhas e misturadores-T foram adquiridos da empresa americana IDEX Health&Science. Um tubo de aço inoxidável foi reaproveitado de um cromatógrafo gasoso e usado como o reator. O volume total foi estimado em aproximadamente 2000 µL, o diâmetro externo de 1/16" coincidia com as anilhas de duas peças e pôde ser utilizado em conjunto com as peças de plástico.

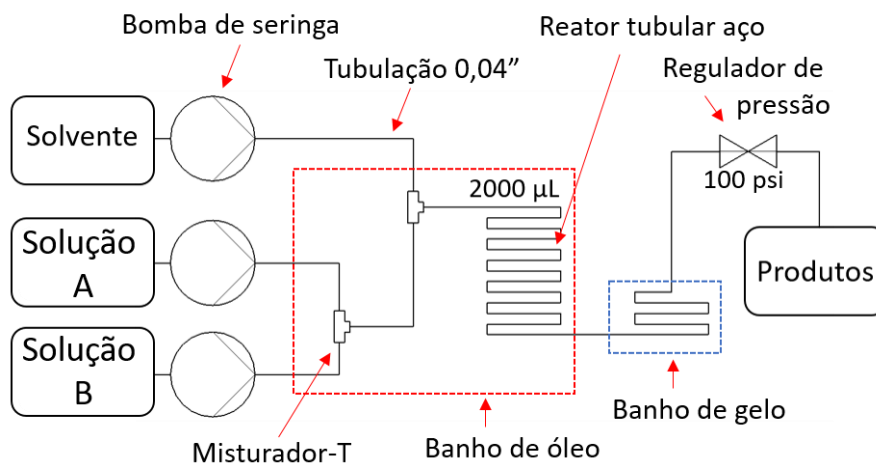


Figura 14 O caminho fluídico usado para sondar a temperatura e tempo de retenção usando fluxo sequencial de plugues.

A temperatura da zona quente foi mantida por um banho de óleo termostaticado. A zona fria foi mantida em torno de 0 °C com um banho de gelo. A solução **A** foi preparada completando **4** (121 mg; 1 mmol) e formaldeído 37% (78,7 µL; 1mmol) até 5 mL com isopropanol. A solução **B** foi preparada completando ácido fórmico 90% (42,3 µL; 1 mmol) até 5 mL com isopropanol. O solvente usado para conduzir o plugue foi isopropanol (**S**).



Figura 15 Da esquerda para direita: misturador-T, União leuc para seringa, união, arruela de anel, conexão de fundo chato e rosca 1/4"-24, tubo Tefzel montado com conexão de fundo chato e arruela de anel.

Os detalhes experimentais da reação em fluxo sequencial de plugues estão apresentados na Tabela 2. Os experimentos foram realizados na sequência numérica em que estão apresentados. Cada experimento foi iniciado com a injeção simultânea de 250 µL de **A** e **B** com a vazão indicada na tabela. Logo em seguida o solvente foi injetado para conduzir o plugue pelo reator na vazão apropriada para manter o tempo de retenção ( $t_R$ ). Cada experimento foi coletado em um frasco limpo. Alíquotas de 100 µL foram completadas até 1 mL com acetato de etila e analisadas por cromatografia gasosa acoplado a espectrometria de massa.

Tabela 2 Experimentos realizados com fluxo sequencial de plugues. O volume do plugue em todos foi de 500  $\mu$ L. O volume do reator foi 2000  $\mu$ L. O plugue foi conduzido pelo reator com solvente.

| Experimento | T /<br>( $^{\circ}$ C) | $\phi$ <b>A</b> /<br>(mL/min) | $\phi$ <b>B</b> /<br>(mL/min) | $\phi$ <b>S</b> /<br>mL/min | t <sub>R</sub> /<br>(min) |
|-------------|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| 1           | 70                     | 1,0                           | 1,0                           | 2,0                         | 1                         |
| 2           | 70                     | 0,2                           | 0,2                           | 0,4                         | 5                         |
| 3           | 70                     | 0,1                           | 0,1                           | 0,2                         | 10                        |
| 4           | 100                    | 1,0                           | 1,0                           | 2,0                         | 1                         |
| 5           | 100                    | 0,2                           | 0,2                           | 0,4                         | 5                         |
| 6           | 100                    | 0,1                           | 0,1                           | 0,2                         | 10                        |

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síntese de 2-feniletilamina (**4**) foi proposta ocorrendo em duas etapas a como na Figura 16. A razão por qual essa rota foi escolhida é devido às duas etapas serem descritas na literatura com alto rendimento e os materiais de partida serem abundantes. A simplicidade da rota era atrativo e condensação nitro aldol seguiu como esperado. A hidrogenação de **2** para **4** apresentou problemas e metodologias alternativas foram investigadas realizar esta transformação.

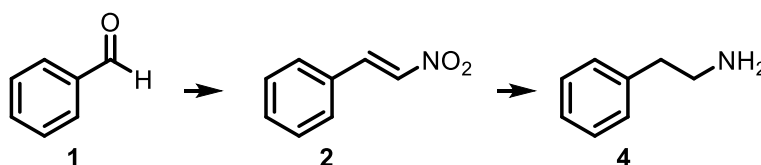


Figura 16 A rota original para sintetizar **4** em três etapas. Várias metodologias foram investigadas para reduzir **2** diretamente a **4**.

A Figura 17 resume as diferentes metodologias usadas para transformar **2** diretamente em **4**. Algumas das metodologias são descritas na literatura, enquanto outras foram adaptadas de procedimentos similares.

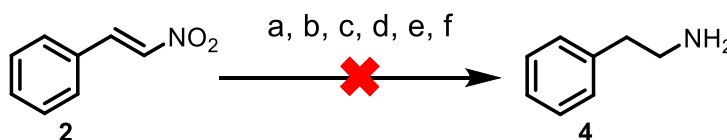


Figura 17 Condições (a) Fe,HCl,MeOH,refluxo; (b) Zn, HCl, EtOH, refluxo; (c) Pd/C, H<sub>2</sub> (413 kPa), AcOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; (d) Níquel-P2, H<sub>2</sub> (413 kPa) EtOH, Ac<sub>2</sub>O; (e) U-Ni-B, H<sub>2</sub> (413 kPa), EtOH, 70 °C; U-Ni-A, H<sub>2</sub> (413 kPa), AcOH, 70 °C.

A dissolução ácida de ferro foi reportada recentemente como sendo um método eficiente para a redução de diversos  $\omega$ -nitroestirenos diretamente à amina correspondente.<sup>27</sup> As condições reacionais são similares à redução de Béchamp,<sup>28</sup> que facilmente reduz o grupo nitro aromático para anilina. Foi pressuposto que o procedimento descrito na metodologia 4.1.14 ocorreria com bom rendimento, devido a conjugação do grupo nitro com o anel aromático. Porém, o procedimento foi repetido várias vezes inclusive com modificações a respeito da natureza do ferro (pó, esponja, pedaços), trocando o solvente e permitindo que a reação permanecesse em refluxo por tempos prolongados (48–72 horas). Em todos os casos não foi possível recuperar

quantidades significantes de material após a extração básica. Uma dissertação menos recente<sup>29</sup> foi encontrada fazendo referência a diversos trabalhos entre 1873 e 1942 que reportaram a geração de oximas como o principal produto da redução de  $\omega$ -nitroestirenos com ferro e ácido.

Em 1935, Otto Schales demonstrou a facilidade na qual  $\omega$ -nitroestirenos podem ser hidrogenados diretamente às aminas quando óxido de platina (IV) é utilizado em meio ácido.<sup>30</sup> Devido a indisponibilidade deste catalisador foi utilizado paládio sobre carbono em meio ácido como alternativa.<sup>31</sup> A metodologia 4.1.5 foi realizada somente uma vez, pois o material de partida foi recuperado quantitativamente e não justificava investigações posteriores usando paládio como catalizador.

Existem exemplos na literatura relatando a hidrogenação de nitrilas à aminas usando níquel Raney.<sup>32</sup> Foram encontradas publicações mostrando a conversão de nitrilas à aminas usando níquel P-2 como catalizador.<sup>33,34</sup> O grupo funcional nitrila é mais estável frente a hidrogenação que alceno ou nitro, logo iniciou-se uma busca para usar níquel P-2 na redução de  $\omega$ -nitroestireno. Porém, este catalisador não mostrou a reatividade desejada, pois houve a formação de uma mistura complexa de produtos e conversão incompleta do material de partida. O composto **6** foi sintetizado para reproduzir os resultados que foram encontrados na literatura. A hidrogenação de **6** com níquel P-2 mostrou uma baixa conversão no material de partida conforme a metodologia 4.1.9. Porém, na presença de anidrido acético observou-se o total consumo do material de partida por cromatografia em camada delgada, conforme a metodologia 4.1.10. Era esperado que a amida possivelmente formada seria revelado por ninidrina com aquecimento mas o teste foi negativo. Logo outro catalizador de níquel foi investigado.

A reatividade de níquel Urushibara é comumente comparado a do níquel Raney na hidrogenação de alcenos, arenos e nitro-aromático. A variante U-Ni-A é mais utilizada para redução do grupo nitro, pois não possui hidróxido adsorvido no catalizador. Já a variante U-Ni-B é usada para hidrogenação de carbonilas e alcenos.<sup>35</sup> Níquel Urushibara é vantajoso por ser preparado a partir de reagentes comuns, não ser pirofórico, poder ser armazenado seco e ter sua atividade modificada durante seu preparo.<sup>36,37</sup> As variantes U-Ni-A e U-Ni-B foram preparadas conforme as metodologias 4.1.8 e 4.1.7, respectivamente. A hidrogenação de **2** com U-Ni-A rendeu



quantidades apreciáveis de material da extração ácida. Porém, quantidades insignificantes de material foram recuperadas da extração básica. A hidrogenação de **2** com U-Ni-B mostrou resultados diferentes. É possível que U-Ni-B tenha formado o composto **3** conforme as observações registradas na metodologia 4.1.13. Porém, não foi possível analisar os produtos por ressonância magnética nuclear ou cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas.

Apesar dos procedimentos anteriores não fornecerem bons resultados, foi possível obter 2-feniletilamina (**4**) a partir do intermediário **3**. A redução de **2** com borohidreto de sódio rendeu quantidades apreciáveis do nitroalcano que foi subsequentemente reduzido por hidrogenação de transferência rendendo a amina **4**. Esta mesma metodologia também foi utilizada para obter homoveratrilamina (**11**) a partir de 1,2-dimetoxi-4-(2-nitrovinil)benzeno (**9**).

Os experimentos em fluxo foram realizados com 2-feniletilamina conforme materiais e métodos 5.4. Não foi possível realizar experimentos com homoveratrilamina por falta de tempo hábil. Seis condições reacionais foram sondados em fluxo sequencial de plugues e os produtos formados foram analisados por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas. Três moléculas se destacaram no cromatograma, 2-feniletilamina (**2**), N-metil-2-feniletilamina (**12**) e N,N-dimetil-2-feniletilamina (**13**). Os produtos gerados foram analisados qualitativamente, dividindo a área do pico de interesse pela área de todos os picos relevantes na reação. Os experimentos 1 e 6 da metodologia 5.4 foram realizados mas não renderam espectros de massa que pudessem ser utilizados para elucidar os produtos formados. A Figura 18 mostra a porcentual de área do pico cromatográfico correspondente a 2-feniletilamina encontrada nos produtos. Observa-se que em 70 °C a conversão de material de partida não altera entre 5 e 10 minutos de reação, mas a 100 °C é notável que 1 minuto não é tempo suficiente para consumo total de material de partida. Com 5 minutos de reação e temperatura de 100 °C mostrou o maior consumo do material de partida.

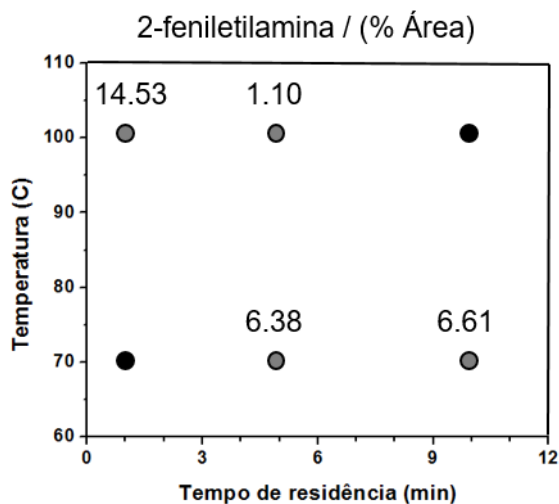


Figura 18 O percentual de área do pico cromatográfico correspondente a 2-feniletilamina presente nos produtos dos experimentos em fluxo sequencial de plugues.

A Figura 19 mostra a percentual de área do pico cromatográfico correspondente a N-metil-2-feniletilamina encontrada nos produtos. Este composto é proveniente da reação de Clarke-Eschweiler com um equivalente de formaldeído e ácido fórmico. O pico no cromatograma é sempre entre os menores. As condições experimentais explorados não permitiram que **12** fosse acumulado em quantidades significantes durante a reação.

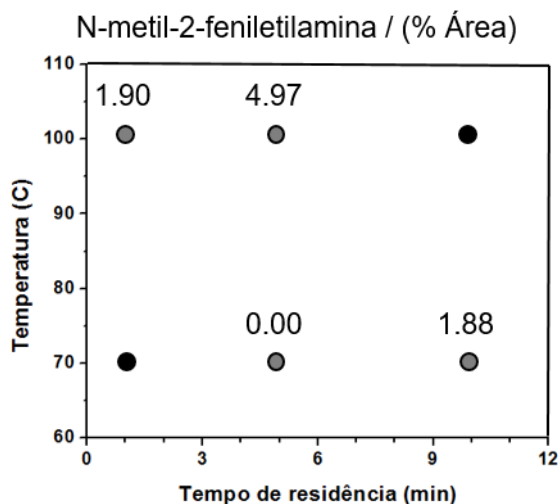


Figura 19 O percentual de área do pico cromatográfico correspondente a N-metil-2-feniletilamina presente nos produtos dos experimentos em fluxo sequencial de plugues.

O produto mais prevalente foi N,N-dimetil-2-feniletilamina. A Figura 20 mostra a percentual de área do pico cromatográfico deste composto. Observa-se que sua formação é favorecido por temperaturas mais elevadas.

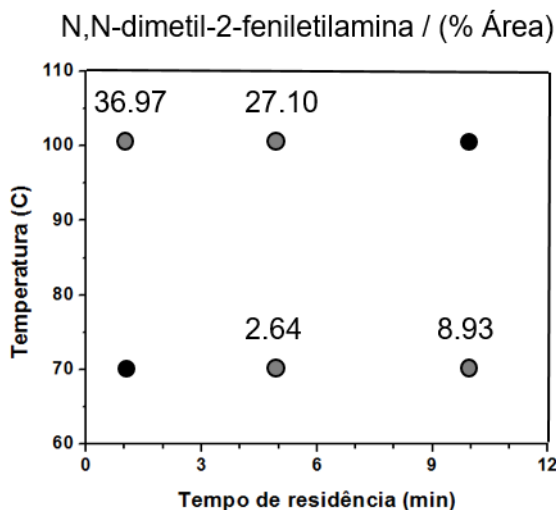


Figura 20 O percentual de área do pico cromatográfico correspondente a N-metil-2-feniletilamina presente nos produtos dos experimentos em fluxo sequencial de plugues.

Era esperado que não houvesse a formação de produtos do tipo Pictet-Spengler a partir de **2** pela ausência de grupos ativantes no anel. Porém; esperava-se que homoveratrilamina (**11**) apresentaria produtos cíclicos uma vez que as posições 4 e 3 estão ativados por ressonância no anel. Acredita-se que o ataque eletrofílico aromático seria plausível tanto pelo mecanismo 6-endo-trigonal quanto

5-endo-trigonal, conforme as regras empíricas de Baldwin. A Figura 21 mostra como as metoxilas ativam o anel e possam favorecer a ciclização.

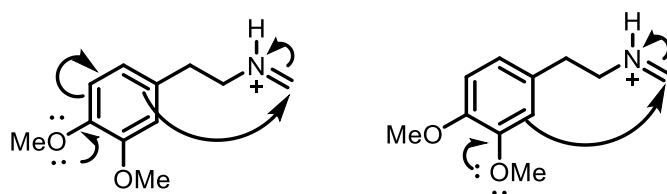


Figura 21 Ciclização eletrofílica aromática da imina protonada de homoveratrilamina. (esq) ciclização anti-baldwin 5-endo-trigonal (dir) ciclização favorável 6-endo-trigonal.

## 6 CONCLUSÕES

Este trabalho permitiu observar, preliminarmente, a formação da N,N-dimetil-2-feniletilamina como produto principal da reação de Clarke-Eschweiler. Devido a exiguidade do tempo não foi possível comparar a mesma reação usando a homoveratrilamina para verificar a eventual competição, uma vez que a densidade eletrônica no anel deveria favorecer o produto de Pictet-Spengler.

O desenvolvimento dos equipamentos para reações em fluxo demonstrou que é possível construir uma estação completa de investigação para reações em fluxo, consistindo de: um banho de óleo termostaticado com agitador magnético embutido e três bombas de seringa com capacidade volumétrica de 1-20 mL.

Foi apresentado também, um método inicial para se analisar os resultados obtidos por cromatografia gasosa acoplado a espectrometria de massas.

### 6.1 Perspectivas futuras

Para pesquisas futuras relacionadas com os temas abordados neste trabalho, sugere-se realizar mais experimentos com 2-feniletilamina aumentando a temperatura e variando também a estequiometria. Aumentando a quantidade de dados experimentais. Será possível demonstrá-los conforme um gráfico similar à Figura 22.

Elaborar um método de análise quantitativo para cromatografia gasosa acoplado a espectrometria de massas. Equipamentos modernos permitem automatizar as análises, tanto o ato de injeção de amostras quanto a detecção e quantificação de compostos.

Sintetizar homoveratrilamina e O-metiltiramina para estudar os produtos formados quando submetidos às condições da competição. Utilizando os dados da competição com 2-feniletilamina, homoveratrilamina e O-metiltiramina; estabelecer os parâmetros empíricos da cinética de reação em função do grupo doador no anel aromático.

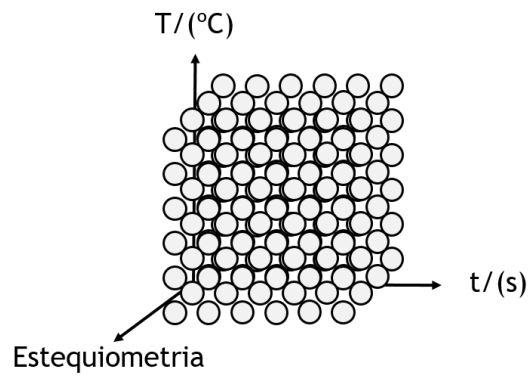


Figura 22 Gráfico de quatro dimensões. Os eixos representam temperatura, tempo de reação e estequiometria da reação. A quarta dimensão é o rendimento da reação representado por um número dentro das esferas

## REFERÊNCIAS

- 1 MCQUADE, D. Tyler, SEEBERGER, Peter H. Applying flow chemistry: Methods, materials, and multistep synthesis. **J. Org. Chem.** v. 78, n. 13, p. 6384–6389, 2013.
- 2 HARTMAN, Ryan L., MCMULLEN, Jonathan P., JENSEN, Klavs F. Deciding whether to go with the flow: Evaluating the merits of flow reactors for synthesis. **Angew. Chem. Int. Ed.** v. 50, n. 33, p. 7502–7519, 2011.
- 3 YOSHIDA, Jun Ichi, NAGAKI, Aiichiro, YAMADA, Takeshi. Flash chemistry: Fast chemical synthesis by using microreactors. **Chem. Eur. J.** v. 14, n. 25, p. 7450–7459, 2008.
- 4 PARROTT, Andrew J., BOURNE, Richard a., AKIEN, Geoffrey R., IRVINE, Derek J., POLIAKOFF, Martyn. Self-optimizing continuous reactions in supercritical carbon dioxide. **Angew. Chem. Int. Ed.** v. 50, n. 16, p. 3788–3792, 2011.
- 5 AMARA, Zacharias, STRENG, Emilia S., SKILTON, Ryan A., JIN, Jing, GEORGE, Michael W., POLIAKOFF, Martyn. Automated Serendipity with Self-Optimizing Continuous-Flow Reactors. **European J. Org. Chem.** v. 2015, n. 28, p. 6141–6145, 2015.
- 6 BOURNE, Richard a., SKILTON, Ryan a., PARROTT, Andrew J., IRVINE, Derek J., POLIAKOFF, Martyn. Adaptive process optimization for continuous methylation of alcohols in supercritical carbon dioxide. **Org. Process Res. Dev.** v. 15, n. 4, p. 932–938, 2011.
- 7 BROWNE, Duncan L., DEADMAN, Benjamin J., ASHE, Robert, BAXENDALE, Ian R., LEY, Steven V. Continuous flow processing of slurries: Evaluation of an agitated cell reactor. **Org. Process Res. Dev.** v. 15, n. 3, p. 693–697, 2011.
- 8 BALTZLY, Richard. On Competition between the Clarke-Eschweiler and Pictet-Spengler Reactions. **J. Am. Chem. Soc.** v. 75, n. 23, p. 6038–6039, 1953.
- 9 COPE, Arthur C., BURROWS, W. Dickinson. Clarke-Eschweiler Cyclization. Scope and Mechanism. **J. Org. Chem.** v. 31, n. 10, p. 3099–3103, 1966.
- 10 COPE, Arthur C., DICKINSON, W. Dickinson. Cyclization in the Course of Clarke-Eschweiler Methylation. **J. Org. Chem.** v. 30, n. 7, p. 2163–2165, 1965.
- 11 KAMETANI, Tetsuji, FUKUMOTO, Keiichiro, KATAGI, Toyoyuki. Studies on the

- Syntheses of Heterocyclic Compounds: The Eschweiler-Clarke and Pictet-Spengler Reactions with beta-Methoxysafrylamine. **Chem. Pharm. Bull.** v. 7, n. 5, p. 567–572, 1959.
- 12 REYNOLDS, Osborne. An Experimental Investigation of the Circumstances Which Determine Whether the Motion of Water Shall Be Direct or Sinuous, and of the Law of Resistance in Parallel Channels. **Philos. Trans. R. Soc. London** v. 174, n. 0, p. 935–982, 1883.
- 13 MA, Y.B., FIELDS, M., SUN, C.P., ZHANG, F.Y., LIAO, J.C., LI, Y., CHURCHILL, B.M., HO, C.M. In: NSTI Nanotech2006.
- 14 WONG, Seck Hoe, WARD, Michael C.L., WHARTON, Christopher W. Micro T-mixer as a rapid mixing micromixer. **Sens. Actuator B-Chem.** v. 100, n. 3, p. 359–379, 2004.
- 15 JAMISON, Timothy F., WEBB, Damien. Diisobutylaluminum hydride reductions revitalized: a fast, robust, and selective continuous flow system for aldehyde synthesis. **Org. Lett.** v. 14, n. 2, p. 568–571, 2012.
- 16 LAROCK, Bruce E., JEPPSON, Roland W., WATTERS, Gary Z. **Hydraulics of Pipeline Systems**. 1st ed. Boca Raton: CRC Press; p. 552, 1999.
- 17 PICTET, Amé, SPENGLER, Theodor. Über die Bildung von Icochinolin-derivaten durch Einwirkung von Methylal auf Phenyl-anthylamin, phenyl-alanin und Tyrosin. **Ber. Dtsch. Chem. Ges.** v. 44, n. 3, p. 2030–2036, 1911.
- 18 CLARKE, H.T., GILLESPIE, H.B., WEISSHAUS, S.Z. The Action of Formaldehyde on Amines and Amino Acids. **J. Am. Chem. Soc.** v. 55, n. 11, p. 4471–4587, 1933.
- 19 TRZUPEK, John D., LI, Chaomin, CHAN, Collin, CROWLEY, Brendan M., HEIMANN, Annekatrin C., DANISHEFSKY, Samuel J. Lessons from the total synthesis of (±)-phalarine: Insights into the mechanism of the Pictet–Spengler reaction. **Pure Appl. Chem.** v. 82, n. 9, p. 1735–1748, 2010.
- 20 SONG, Helen, CHEN, Delai L., ISMAGILOV, Rustem F. Reactions in droplets in microfluidic channels. **Angew. Chem. Int. Ed.** v. 45, n. 44, p. 7336–7356, 2006.
- 21 VOGEL, A.I., TATCHELL, A.R., FURNIS, B.S., HANNAFORD, A.J., SMITH, P.W.G. **Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry**. Pearson; p. 1552, 1996.



- 22 FENG, Wei, SATYANARAYANA, Mavurapu, TSAI, Yuan Chin, LIU, Angela A., LIU, Leroy F., LAVOIE, Edmond J. 11-Substituted 2,3-dimethoxy-8,9-methylenedioxybenzo[*i*]phenanthridine derivatives as novel topoisomerase I-targeting agents. **Bioorganic Med. Chem.** v. 16, n. 18, p. 8598–8606, 2008.
- 23 MEYERS, A.I., SIRCAR, J.C. The reduction of Nitroalkenes to Nitroalkanes with Aqueous Sodium Borohydride. **J. Org. Chem.** v. 32, n. 5, p. 4134–4136, 1967.
- 24 HAROLD WIENER, YOEL SASSON, Jochanan Blum. Studies on the Mechanism of Transfer Hydrogenation of Nitroarenes by Formate Salts Catalyzed by Pd/C. **J. Organomet. Chem.** n. 8, p. 4481–4486, 1991.
- 25 YANG, Jianxin, DONG, Jing, LÜ, Xia, ZHANG, Qiang, DING, Wei, SHI, Xiaoxin. Ethylenediamine: A Highly Effective Catalyst for One-Pot Synthesis of Aryl Nitroalkenes via Henry Reaction and Dehydration. **Chinese J. Chem.** v. 3, n. 12, p. 2827–2833, 2012.
- 26 Em: <<https://chem.uncg.edu/croatt/flow-chemistry/>> (Acessado 13/06/2017).
- 27 PRADHAN, Prasun K., DEY, Sumit, JAISANKAR, Parasuraman, GIRI, Venkatachalam S. Fe-HCl: An Efficient Reagent for Deprotection of Oximes as well as Selective Oxidative Hydrolysis of Nitroalkenes and Nitroalkanes to Ketones. **Synth. Commun.** v. 35, p. 913–922, 2005.
- 28 WANG, Zerong. **Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents.** Wiley; p. 3824, 2009.
- 29 LEY, Dean E. Ohio State University;1954.
- 30 SCHALES, Otto. Über  $\beta$ -substituierte Äthylamine, I. Mitteil.: Ein einfaches Verfahren zur Darstellung von *B*-Phenyl-äthyl-aminen aus *w*-Nitro-styrolen. **Chem. Ber.** v. 68, p. 1597–1581, 1935.
- 31 RYLANDER, Paul N. **Hydrogenation Methods.** Academic Press; p. 193, 1985.
- 32 GOULD, Francis E., JOHNSON, Grannis S., FERRIS, Arthur F. Hydrogenation of nitriles to primary amines. **J. Org. Chem.** v. 25, n. 9, p. 1658–1660, 1960.
- 33 CADDICK, Stephen, JUDD, Duncan B., LEWIS, Alexandra K. De K., REICH, Melanie T., WILLIAMS, Meredith R. V. A generic approach for the catalytic reduction of nitriles. **Tetrahedron** v. 59, n. 29, p. 5417–5423, 2003.
- 34 CADDICK, Stephen, DE K. HAYNES, Alexandra K., JUDD, Duncan B., WILLIAMS, Meredith R... Convenient synthesis of protected primary amines

from nitriles. **Tetrahedron Lett.** v. 41, n. 18, p. 3513–3516, 2000.

- 35 HATA, Kazuo, MOTOYAMA, Izumi, SAKAI, Koji. The Urushibara Hydrogenation Catalysts: A Review. **Org. Prep. Proced. Int.** v. 4, n. 4, p. 179–209, 1972.
- 36 URUSHIBARA, Yoshiyuki. the Urushibara Catalysts. **Ann. N. Y. Acad. Sci.** v. 145, n. 1, p. 52–57, 1967.
- 37 URUSHIBARA, Yoshiyuki. A New Method of Catalytic Hydrogenation. **Bull. Chem. Soc. Jpn.** v. 25, n. 4, p. 280, 1952.

## 7 APÉNDICE A - Código para Arduino

```

////////////////////////////////////
//          University of North Carolina Greensboro          //
//          Croatt Research Group                            //
//          Division of Flow Chemistry                       //
//          Michael B. Spano                                //
//          brzusa@gmail.com                                //
//          March/2016                                      //
////////////////////////////////////
// Go to our homepage for info on how to build your own system //
//          https://chem.uncg.edu/croatt/flow-chemistry/ //
//          //                                              //
////////////////////////////////////DESCRIPTION OF THIS CODE////////////////////////////////////
//
//This is a version of the Serial Event Stepper Control (SESC) called//
//GoStoich. It's designed to automate the task of creating yield maps//
//using segmented plug flow. It allows for the simultaneous injection//
//of 2 reagent pumps to create a reaction plug followed by a stream //
//of solvent to push the plug through the reactor at the desired //
//retention time. You currently have controll over the relative rates//
//in which the reagent pumps inject by using the command 'stoich'. At//
//the current time temperature control is done externally from this //
//program (i.e. manually). //
// //
//          Temperature/(C) //
//          | o o o o //
//          | o o o o //
//          | o o o o //
//          | o o o o //
//          | o o o o //
//          |_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ //
//          Reaction time / (s) //
// //
////////////////////////////////////HARDWARE SETUP USING A4988 BREAKOUT BOARD////////////////////////////////////
//
//          [Arduino]-----[a4988] //
//          5V ----- VDO //
//          GND ----- GND //
//          PIN 2 ----- STEP //
//          PIN 3 ----- DIR //
// //
//Connect two wires of the stepper motor and turn the axel, if it is//
//much more difficult to spin, these wires are 1A and 1B. The other //
//two wires make pair 2A and 2B. //
// //
//          [a4988]-----[Motor] //
//          1A ----- 1A //
//          1B ----- 1B //
//          2A ----- 2A //
//          2B ----- 2B //
// //
//          [24V DC]-----[a4988] //
//          +24V ----- VMOT //
//          GND ----- GND //
// //
////////////////////////////////////COMMANDS (USE SERIAL MONITOR)////////////////////////////////////
//
//setl]##] - Sets the current volume that is in stepper1 //
//reset] - Makes the current position correspond to 0mL //
//volumes] - returns how many mL are in the syringe //
//setflush]##.##] - Sets the current in the flush pump's syringe. //
//diamater]##] - Changes the internal diamater of all syringes //
//lead]##] - Changes screw lead for all pumps [Rev. per Millimeter] //
//reactionvolume]####] - Sets the reaction plug volume in microliters//
//reactorvolume] - Sets the total reactor volume in microliters. //
//time] - Sets the retention time of the reaction //
//stoich]#.##:##.##] - Sets the relative flow rates for reactor pumps //
//info] - Displays relevant info //
//snug]#] - moves pump 1, 2 or 3 Forwards at a pre determined rate //
//slip]#] - moves pump 1, 2 or 3 Backwards at a pre determined rate //
// //
////////////////////////////////////RECOMMENDED USE////////////////////////////////////
//

```

```

//1) Before powering on the electronics fill the syringes with //
//reagents and insert them into the pumps. Adjust the position by //
//spinning the helical flex coupler with your fingers until the //
//syringe flange is flush with chassis //
// //
//2) Power on the electronics. The arduino is now in control of the //
//pumps and the shaft will no longer rotate freely //
// //
//3) Use the commands -> set1]##] to tell the arduino where the //
//reagent syringes are and setflush]##] for the flushpump. Remember //
//to use the correct syntax. The volume should be in mL and allows //
//for decimal places. (i.e. 14.27) //
// //
//4) Use -> setflush]##] to tell the arduino how much solvent is in //
//the flush pump. //
// //
//5) Set the reaction parameters using stoich] and time] and then //
//run the reaction using go]. You will be prompted to change these //
//parameters once a reaction is done. //
// //
//////////////////////////////////////////////////////////////////

#include <AccelStepper.h>
//Includes the functions found in the AccelStepper library
AccelStepper stepper1(1, 2, 5);
// Defines an instance of AccelStepper called stepper1
// The STEP pin is 2 and the DIR pin is 5
AccelStepper stepper2(1, 3, 6);
// Defines another instance of AccelStepper called stepper 2
// The STEP pin is 3 and the DIR pin is 6
AccelStepper flushpump(1,4,7);
// Defines another instance of AccelStepper called flushpump
// The STEP pin is 4 and the DIR pin is 7
String inputString = "", command;
boolean stringComplete = false, protect = false, bounce = false;
boolean rebound = false, sufficientSolvent, sufficientReagents;
//////////////////////////////////////////////////////////////////
int i;
float SyringeDiameter = 12.0;
// Syringe diameter, Units: [millimeters]
float ThreadDensity = 0.7874;
// Thread density of lead screw, Unit: [Revolutions per millimeter]
float StepAngle = 1.80;
// This is the stepper motor step angle.
float position1, position2, position3, rate1, rate2, stoich1 = 1.0, stoich2 = 1.0;
float commandval;
float reactionvolume = 500;//Unit: [microliters]
float reactorvolume = 2000;//Unit: [microliters]
float reactiontime = 60; //Unit: [seconds]
int delimiterIndex[7] = {0,0,0,0,0,0};
float spm; // spm is a acronym for 'Steps Per Milliliter'
// spm is calculated during void setup() and will differ based on
// syringeDiameter, ThreadDensity and StepAngle
//////////////////////////////////////////////////////////////////
void setup() {
  Serial.begin(9600);
  inputString.reserve(50);
  stepper1.setMaxSpeed(4000);
  stepper2.setMaxSpeed(4000);
  flushpump.setMaxSpeed(4000);
  stepper1.setMinPulseWidth(20);
  stepper2.setMinPulseWidth(20);
  flushpump.setMinPulseWidth(20);
  spm = ThreadDensity*(360/StepAngle)/(3.1415*power(SyringeDiameter/2.0)/1000.0);
  // ThreadDensity[revolutions/mm]*200[steps/revolution]/{Pi*r^2/1000}[mL/mm]
  Serial.println(F("University of North Carolina Greensboro"));
  Serial.println(F("      Croatt Research Group"));
  Serial.println(F("      Division of Flow Chemistry"));
  Serial.println();
  Serial.print(F("Syringe ")); Serial.print(SyringeDiameter); Serial.println(F(" mm"));
  Serial.print(F("Lead Screw ")); Serial.print(ThreadDensity); Serial.println(F(" Rev/mm"));
  Serial.print(F("spm ")); Serial.print(spm); Serial.println(F(" Steps/mL"));
  Serial.print(F("Reactor volume ")); Serial.print(reactorvolume); Serial.println(F(" uL"));
  printfluidData();
  Serial.println();
  Serial.println(F("Go?"));
}

```

```

}
////////////////////////////////////
float globalflowrate(){
  return (reactorvolume*60)/(reactiontime*1000);
}
////////////////////////////////////
void printfluidData(){
  Serial.print(F("Stoichiometry is ")); Serial.print(stoich1); Serial.print(F(":"));
  Serial.println(stoich2);
  Serial.print(F("The plug volume is ")); Serial.print(reactionvolume); Serial.println(F(" uL"));
  Serial.print(F("Reactor volume is ")); Serial.print(reactorvolume); Serial.println(F(" uL"));
  Serial.print(F("Global flow rate is ")); Serial.print(globalflowrate()); Serial.println(F("
mL/min"));
  Serial.print(F("Reaction time is ")); Serial.print(reactiontime/60); Serial.println(F(" min"));
}
////////////////////////////////////
float FlowToStepRate(float flowRate){
  return flowRate*spm/60; // Accepts a flowrate ##.## mL and converts it to an int steps/s
}
////////////////////////////////////
float volumetosteps(float mL){
  //Accepts a volume ##.## and returns the corresponding integer of steps
  //the motor must take make.
  float s = mL * spm;
  return s;
}
////////////////////////////////////
float milliliters(int motorposition){ //spm is steps per milliliter
  return motorposition / spm;
}
////////////////////////////////////
void activateFlush(){
  Serial.println(F("Continuing flow with solvent..."));

  do{
    flushpump.moveTo(position3 + volumetosteps((reactorvolume-reactionvolume)/1000));
    flushpump.setSpeed(FlowToStepRate(globalflowrate()));
    flushpump.runSpeedToPosition();
  }
  while(flushpump.distanceToGo() != 0);
  flushpump.stop();
  Serial.println(F("Ready for new parameters"));
}
////////////////////////////////////
// This function creates a string 'inputString' by compound addition
// of the characters stored in the serial buffer. The global boolean
// 'stringComplete' is then set to true to tell the main loop that
// a new user input is available.

void serialEvent() {
  while (Serial.available()) {
    // get the new byte:
    char inChar = (char)Serial.read();
    // add it to the inputString:
    inputString += inChar;
    // if the incoming character is a newline, set a flag
    // so the main loop can do something about it:
    if (inChar == '\n') {
      stringComplete = true;
    }
  }
}
////////////////////////////////////
void loop() {
  // First check the global boolean 'stringComplete'
  if (stringComplete) {
    // If there is a new user input, find the character delimiters
    // and store them in the character array called 'delimiterIndex'.
    Serial.print("-> User input: ");
    Serial.print(inputString);
    delimiterIndex[0] = inputString.indexOf(' ');
    delimiterIndex[1] = inputString.indexOf(', ', delimiterIndex[0]+1);
    delimiterIndex[2] = inputString.indexOf(':', delimiterIndex[1]);
    // Use the numbers stored in the character array to split the
    // inputString into more manageable pieces. These will be used
    // to control the flow of the program a bit further down.
  }
}

```

```

String command = inputString.substring(0,delimiterIndex[0]);
String commandvalue = inputString.substring(delimiterIndex[0]+1, delimiterIndex[1]);
String stoicha = inputString.substring(delimiterIndex[0]+1,delimiterIndex[2]);
String stoichb = inputString.substring(delimiterIndex[2]+1);
// The string which contains numbers needs to be converted
// to a floating point number to be used in calculations.
commandval = commandvalue.toFloat();
// Now the original 'inputString' is cleared and the global
// boolean 'stringComplete; is set to false.
inputString = "";
stringComplete = false;
// Now that the user input has been processed the code
// proceeds to manage the stepper motors. First thing
// is to refresh where each stepper is with respect to
// it's initial position.
position1 = stepper1.currentPosition();
position2 = stepper2.currentPosition();
position3 = flushpump.currentPosition();
// Now begins a multitude of 'if' statements to check what
// the program should do with the users input. Most procedures
// are evident in their functionality.
if(command == "info")printfldataData();
// The 'snug' command followed by an integer moves one or more
// syringe pumps forward. This is useful when the user does
// not want to turn the system off to manually adjust the position
// of the syringe block. Integer '4' is used to move all pumps
// simultaneously
if(command == "snug" && commandval != 0){
    switch ((int)commandval){
        case 1:
            do{
                stepper1.setSpeed(FlowToStepRate(2.5));
                stepper1.runSpeed();
                serialEvent();
            }
            while(!stringComplete);
            break;
        case 2:
            do{
                stepper2.setSpeed(FlowToStepRate(2.5));
                stepper2.runSpeed();
                serialEvent();
            }
            while(!stringComplete);
            break;
        case 3:
            do{
                flushpump.setSpeed(FlowToStepRate(2.5));
                flushpump.runSpeed();
                serialEvent();
            }
            while(!stringComplete);
            break;
        case 4:
            do{
                stepper1.setSpeed(FlowToStepRate(1));
                stepper2.setSpeed(FlowToStepRate(1));
                flushpump.setSpeed(FlowToStepRate(1));
                flushpump.runSpeed();
                stepper1.runSpeed();
                stepper2.runSpeed();
                serialEvent();
            }
            while(!stringComplete);
        default:
            break;
    }
}
// The 'slip' command is analogous to the 'snug' command
// with the exception that it moves the pumps in the
// reverse direction.
if(command == "slip" && commandval != 0){
    switch ((int)commandval){
        case 1:
            do{
                stepper1.setSpeed(-FlowToStepRate(2.5));

```

```

        stepper1.runSpeed();
        serialEvent();
    }
    while(!stringComplete);
break;
case 2:
    do{
        stepper2.setSpeed(-FlowToStepRate(2.5));
        stepper2.runSpeed();
        serialEvent();
    }
    while(!stringComplete);
break;
case 3:
    do{
        flushpump.setSpeed(-FlowToStepRate(2.5));
        flushpump.runSpeed();
        serialEvent();
    }
    while(!stringComplete);
break;
case 4:
do{
    stepper1.setSpeed(-FlowToStepRate(2.5));
    stepper2.setSpeed(-FlowToStepRate(2.5));
    flushpump.setSpeed(-FlowToStepRate(2.5));
    stepper2.runSpeed();
    stepper1.runSpeed();
    flushpump.runSpeed();
    serialEvent();
}
    while(!stringComplete);
default:
    break;
}
}
// The 'go' command simply calls the go() function and initiates
// a plug reaction.
if(command == "go") go();
if(command == "reactorvolume" && commandval != 0){
    reactorvolume = commandval;
    Serial.print(F("The fluidic parameters have been changed "));
    printfluidData();
}
if(command == "reactionvolume" && commandval != 0){
    reactionvolume = commandval;
    Serial.print(F("The fluidic parameters have been changed "));
    printfluidData();
}
if(command == "stoich" && stoich1 && stoich2){
    stoich1 = stoicha.toFloat();
    stoich2 = stoichb.toFloat();
    Serial.print(F("The fluidic parameters have been changed "));
    printfluidData();
}
if(command == "time" && commandval != 0){
    reactiontime = commandval;
    Serial.print(F("The fluidic parameters have been changed "));
    printfluidData();
}
}
if (command == "volumes" ){
    Serial.print(F("Current volumes are: "));
    Serial.print(-milliliters(position1),2);
    Serial.print(" mL");
    Serial.print(" & ");
    Serial.print(-milliliters(position2),2);
    Serial.print(" mL");
    Serial.println();
    Serial.print(F("The flushpump has "));
    Serial.print(-milliliters(position3),2);
    Serial.println(F(" mL"));
}
if (command == "reset" ){
    stepper1.setCurrentPosition(0);
    stepper2.setCurrentPosition(0);
    flushpump.setCurrentPosition(0);
}

```

```

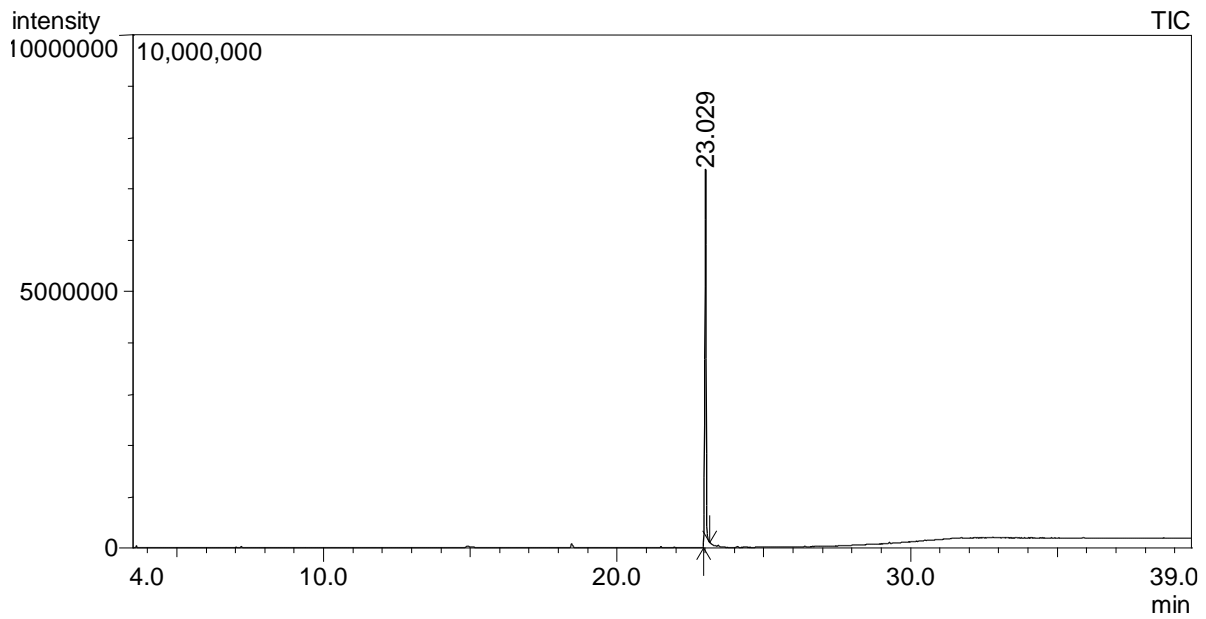
}
// The 'set1', 'set2', and 'setflush' commands are essential
// because they are used to inform the system how much fluid
// is in each syringe! If no values are informed at the begining
// the go() function will not function properly because the
// system thinks there are no reagents in the syringes!!!
if (command == "set1" && commandval !=
0)stepper1.setCurrentPosition(-volumetosteps(commandval));
if (command == "set2" && commandval !=
0)stepper2.setCurrentPosition(-volumetosteps(commandval));
if (command == "diameter" && commandval !=0){
SyringeDiameter = commandval;
spm = ThreadDensity*200.0/(3.1415*square(SyringeDiameter/2.0)/1000.0);
Serial.println(F("The power train dimensions have been modified"));
Serial.print(F("Syringe ")); Serial.print(SyringeDiameter); Serial.println(F(" mm"));
Serial.print(F("Lead Screw ")); Serial.print(ThreadDensity); Serial.println(F(" Rev/mm"));
Serial.print(F("spm ")); Serial.print(spm); Serial.println(F(" Steps/mL"));
}
if (command == "lead" && commandval !=0){
ThreadDensity = commandval;
spm = ThreadDensity*200.0/(3.1415*square(SyringeDiameter/2.0)/1000.0);
Serial.println(F("The power train dimensions have been modified"));
Serial.print(F("Syringe ")); Serial.print(SyringeDiameter); Serial.println(F(" mm"));
Serial.print(F("Lead Screw ")); Serial.print(ThreadDensity); Serial.println(F(" Rev/mm"));
Serial.print(F("spm ")); Serial.print(spm); Serial.println(F(" Steps/mL"));
}
if (command == "Go" && commandval == 0)go();
}
}
////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////
// Done handling the Serial Event //
////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////

void go(){
// First thing is to check if there is sufficient liquid in the syringes
// the code is split among several lines for printing on A4 paper
if(position1 + volumetosteps((stoich1*reactionvolume/(1000*(stoich1+stoich2))))
> 0 && position2 + volumetosteps((stoich2*reactionvolume/(1000*(stoich1+stoich2))))
> 0) sufficientReagents = false;
if(position1 + volumetosteps((stoich1*reactionvolume/(1000*(stoich1+stoich2))))
<= 0 && position2 + volumetosteps((stoich2*reactionvolume/(1000*(stoich1+stoich2))))
<= 0) sufficientReagents = true;
if(position3 + volumetosteps((reactorvolume/1000)) > 0)sufficientSolvent = false;
if(position3 + volumetosteps(reactorvolume/1000) <= 0)sufficientSolvent = true;
// If there is sufficient liquid then the experiment is initiated.
if(sufficientReagents && sufficientSolvent){
Serial.println(F("Initiation flow experiment..."));
Serial.println(F("Injecting reagents."));
do{
stepper1.moveTo(position1 +
volumetosteps((stoich1*reactionvolume/(1000*(stoich1+stoich2)))));
stepper2.moveTo(position2 +
volumetosteps((stoich2*reactionvolume/(1000*(stoich1+stoich2)))));
stepper1.setSpeed(FlowToStepRate(globalflowrate()*stoich1/(stoich1+stoich2)));
stepper2.setSpeed(FlowToStepRate(globalflowrate()*stoich2/(stoich1+stoich2)));
stepper1.runSpeedToPosition();
stepper2.runSpeedToPosition();
}
while(stepper1.distanceToGo() != 0 || stepper2.distanceToGo() != 0);
stepper1.stop();
stepper2.stop();
activateFlush();
}
// If there is not sufficient liquid then the experiment is postponed
// and the user is informed to refill the syringes via the serial monitor.
else{
if(!sufficientReagents){
Serial.println(F("Not enough reagents"));
do{
stepper1.moveTo(position1 - volumetosteps(1));
stepper2.moveTo(position2 - volumetosteps(1));
stepper1.setSpeed(FlowToStepRate(60));
stepper2.setSpeed(FlowToStepRate(60));
stepper1.runSpeedToPosition();
stepper2.runSpeedToPosition();
}
}
}
}

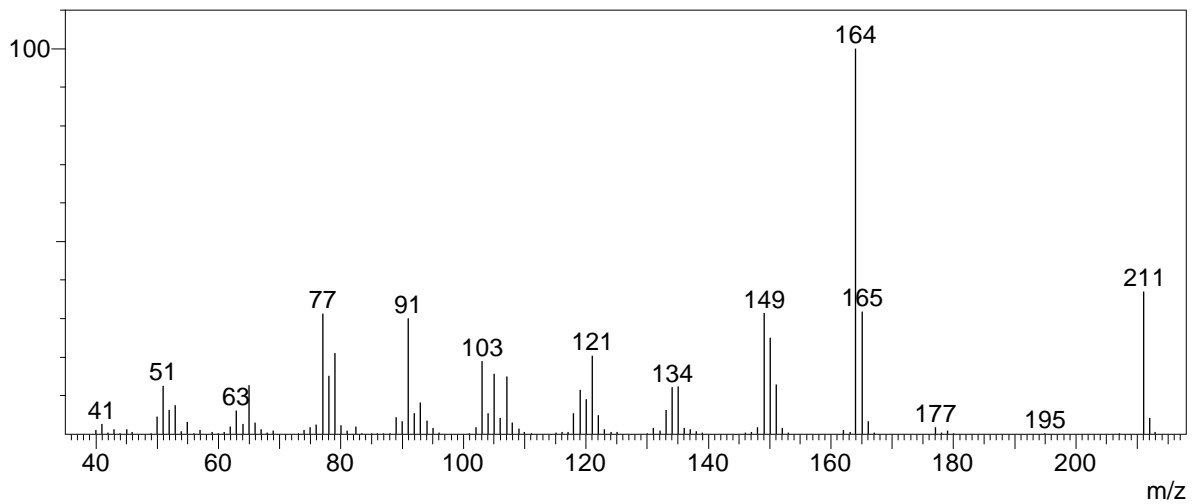
```



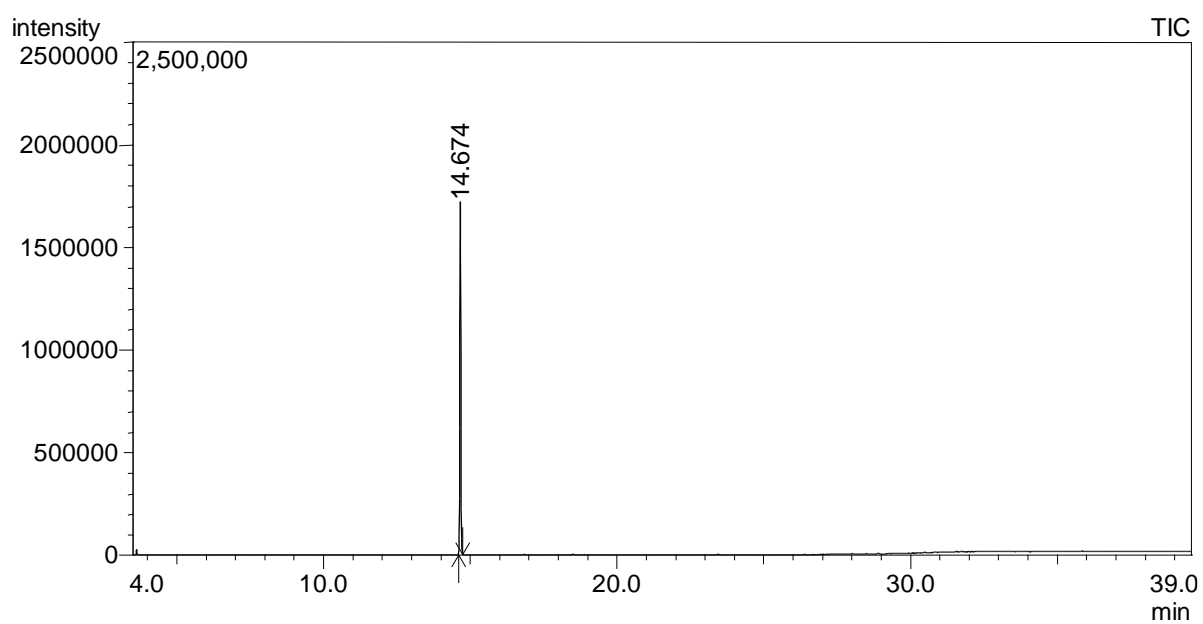
```
while(stepper1.distanceToGo() != 0 || stepper2.distanceToGo() != 0);
stepper1.stop();
stepper2.stop();
Serial.println(F("Please refill the reagent syringes.));
}
if(!sufficientSolvent){
  Serial.println(F("Not enough solvent"));
  do{
    flushpump.moveTo(position3 - volumetosteps(2));
    flushpump.setSpeed(FlowToStepRate(60));
    flushpump.runSpeedToPosition();
  }
  while(flushpump.distanceToGo() != 0);
  flushpump.stop();
  Serial.println(F("Please refill the flush pump.));
}
}
}
```

**8 APÊNDICE B - Análises Instrumentais**1,2-dimetoxi-4-(2-nitrovinil)benzeno (**9**)

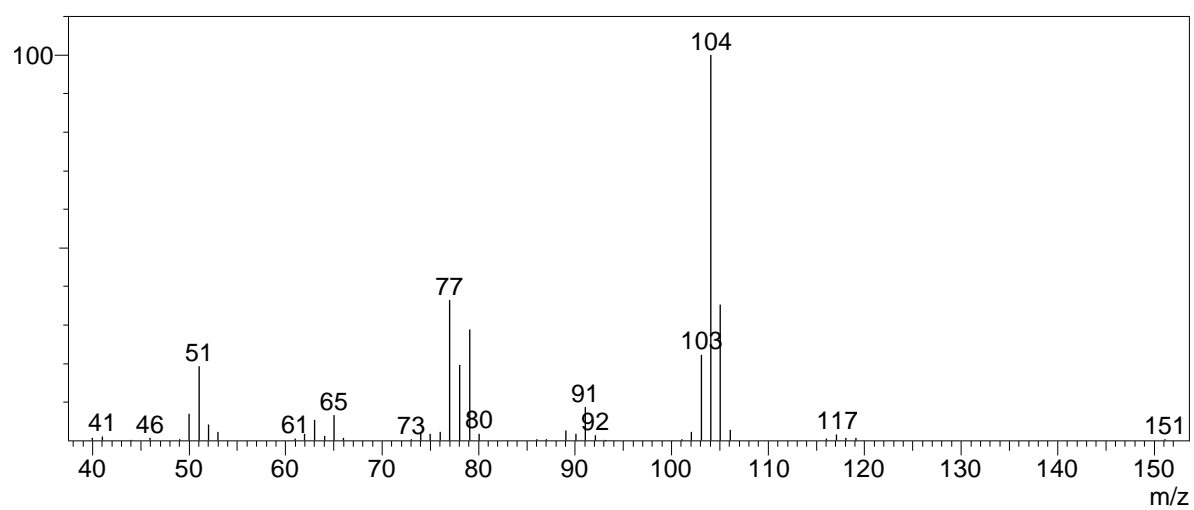
Peak#:1 R.Time:23.029



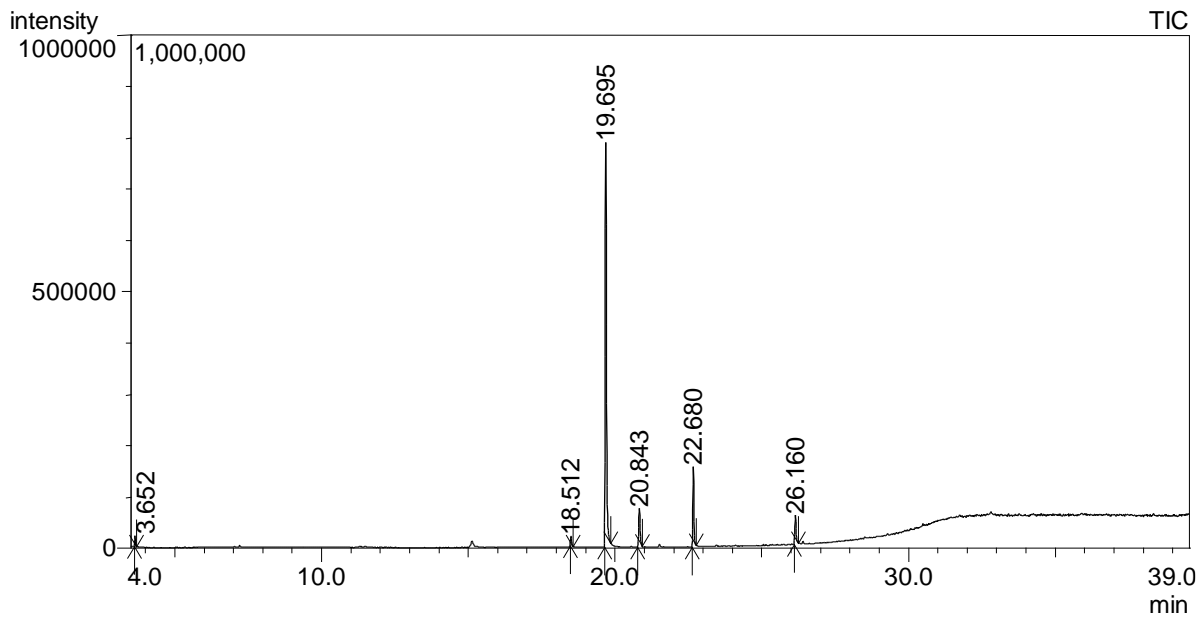
## (2-nitroetil)benzeno (4)



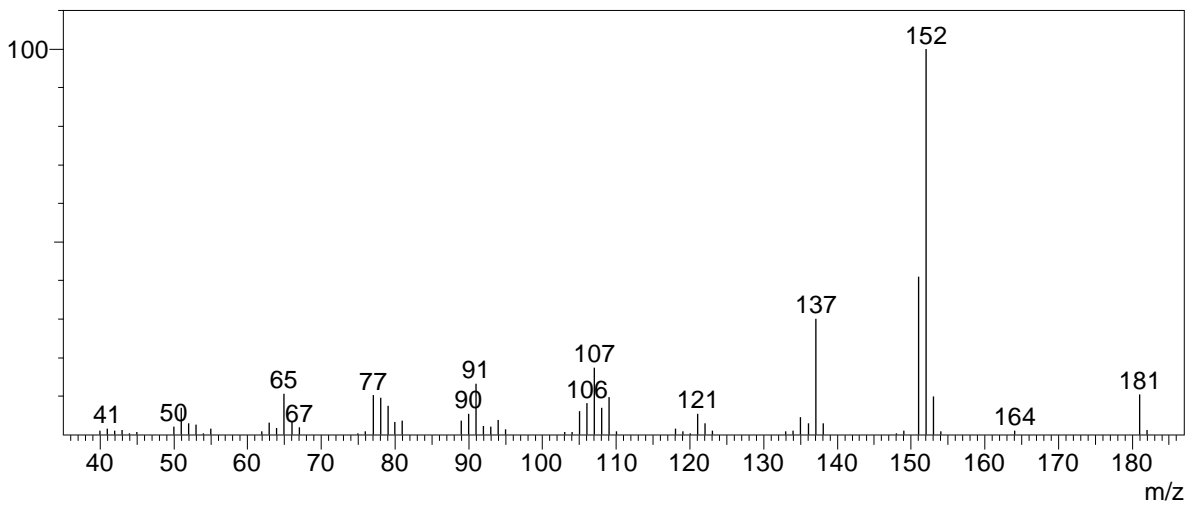
Peak#:1 R.Time:14.674



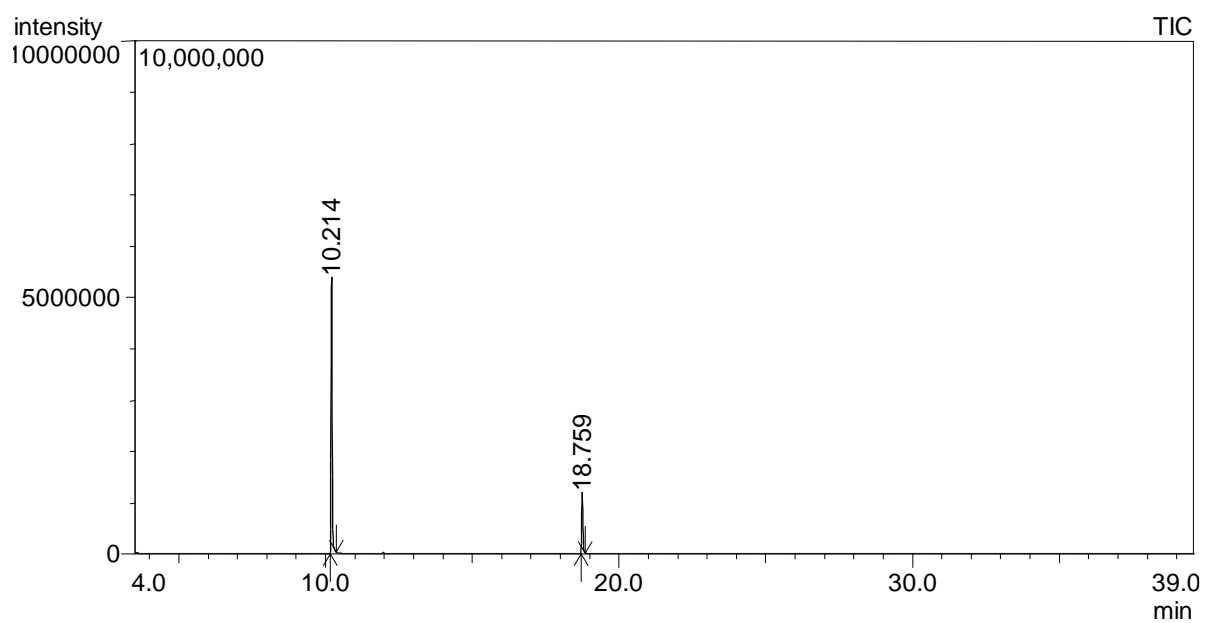
## Homoveratrilamina (11)



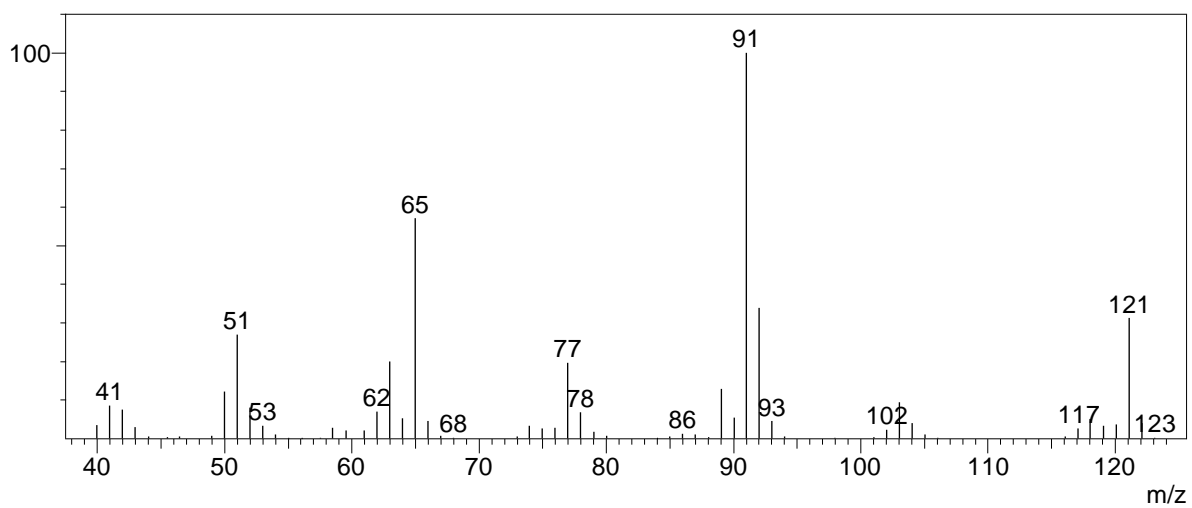
Peak#:3 R.Time:19.695



## 2-feniletilamina (4)

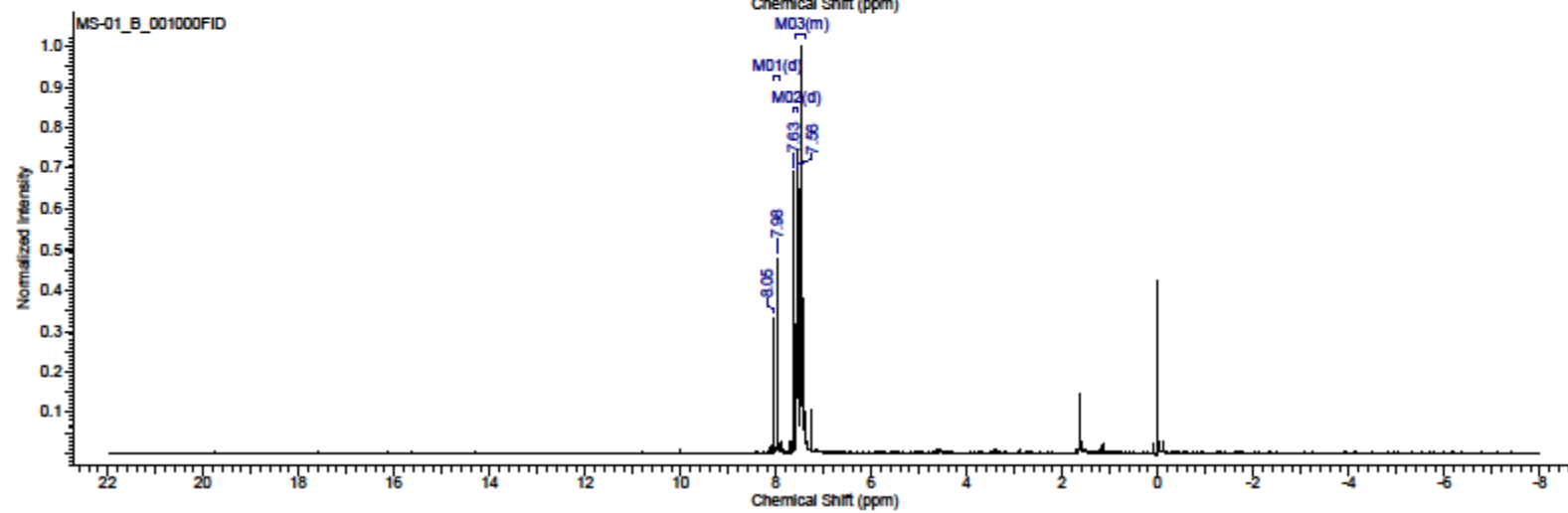
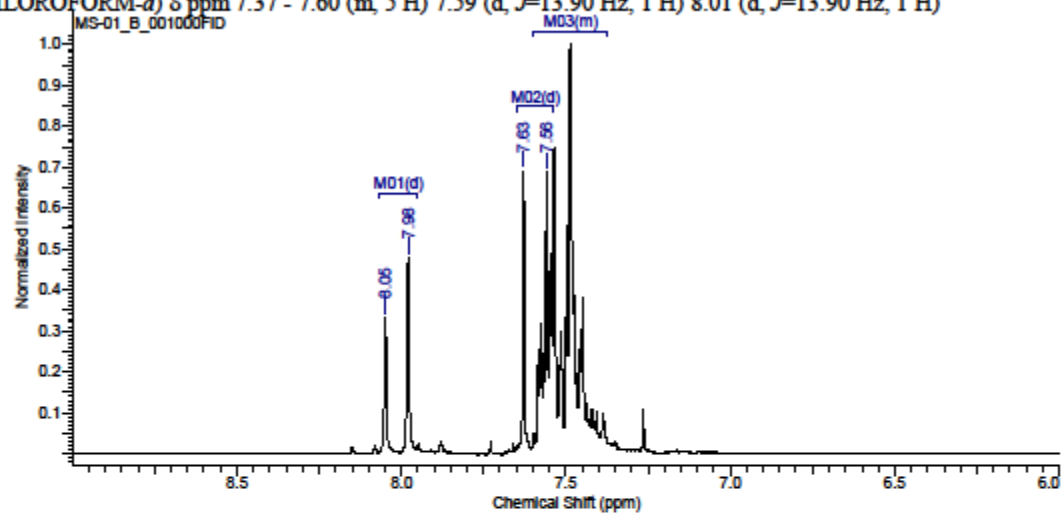


Peak#:1 R.Time:10.214

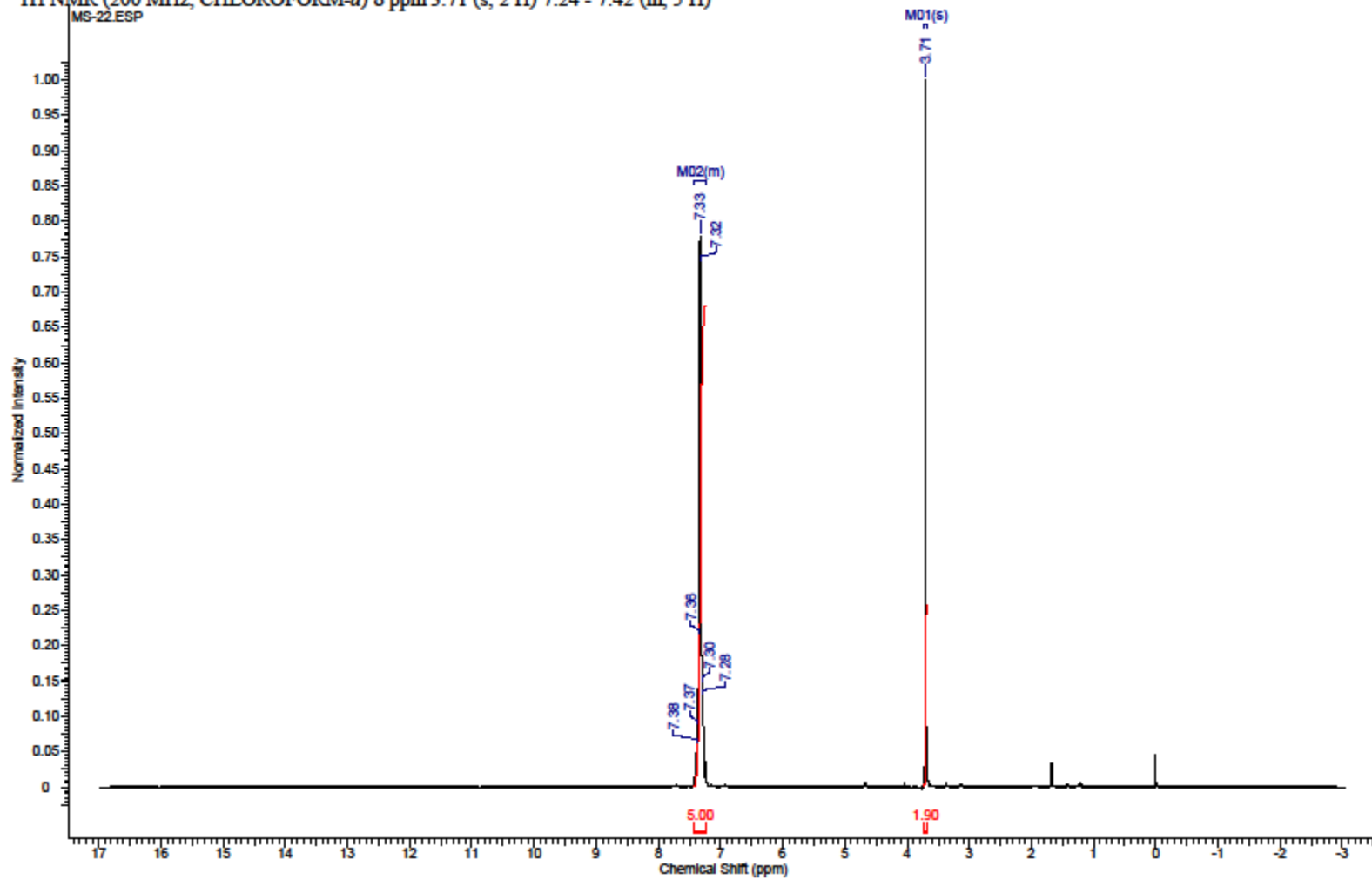


**w-nitroestireno (2)**

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CHLOROFORM-}d$ )  $\delta$  ppm 7.37 - 7.60 (m, 5 H) 7.59 (d,  $J=13.90$  Hz, 1 H) 8.01 (d,  $J=13.90$  Hz, 1 H)



## cianeto de benzila (6)

 $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CHLOROFORM-}d$ )  $\delta$  ppm 3.71 (s, 2 H) 7.24 - 7.42 (m, 5 H)

## veratraldeído (8)

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CHLOROFORM-}d$ )  $\delta$  ppm 3.94 (s, 2 H) 3.97 (s, 3 H) 6.99 (d,  $J=8.31$  Hz, 2 H) 7.36 - 7.51 (m, 2 H) 9.85 (s, 1 H)

