

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA ORGÂNICA

**SÍNTESE DE 1,3,5-TRIAZINAS,
POTENCIALMENTE CITOTÓXICAS, PELO MÉTODO DE
CATÁLISE POR TRANSFERÊNCIA DE FASE**

MARCIA FERREIRA CAVALCANTE

SOB ORIENTAÇÃO DA PROFESSORA:

DR^a AUREA ECHEVARRIA AZNAR NEVES LIMA

Tese submetida como requisito parcial para a
obtenção do grau de *Mestre em Ciências*.

SEROPÉDICA, RIO DE JANEIRO

1996

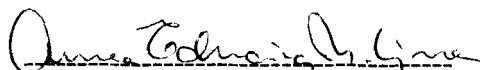
**SÍNTESE DE 1,3,5-TRIAZINAS,
POTENCIALMENTE CITOTÓXICAS, PELO MÉTODO DE
CATÁLISE POR TRANSFERÊNCIA DE FASE**

Por

MARCIA FERREIRA CAVALCANTE

Tese aprovada em: 14 / 11 / 1996

Prof^a . Dra. Aurea Echevarria Aznar Neves Lima



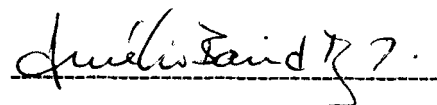
Prof^a . Dra. Alice Maria Rolim Bernardino



Prof. Dr. João Batista N. Da Costa



Prof. Dr. Aurélio B. B. Ferreira



AGRADECIMENTOS

À Dr^a. Aurea Echevarria, pela oportunidade, brilhante orientação e amizade, que tornaram possível a realização deste trabalho e crescimento profissional.

Aos professores Raimundo Braz Filho e Aurélio B. B. Ferreira, pelo incentivo, apoio e valiosas contribuições.

Ao professor João B. N. da Costa, pela convivência amigável e discussões teóricas que muito contribuíram para este trabalho.

À Áurea Tatagiba, pela sua grande amizade.

Ao Marco Antônio, Márcia Cristina, Javier e Hélio Jr., pelas colaborações e companheirismo.

Ao grande "time" Osmar, Carlão, Maurício, Eli e Fábio, pela convivência amigável e profissionalismo.

Ao CNPq pela bolsa concedida.

À UFRRJ pela oportunidade de desenvolver este trabalho.

Ao amigo Sílvio, pelo amor.

E a todos que, de alguma forma, colaboraram,

Obrigada.

À DEUS
E A MINHA FAMÍLIA
JONATHAN, CLARINDA, TERESINHA E RENATA.

A princípio, pensamos que o
Mundo, é todo nosso;
em seguida, de alguns; depois,
de todos, e mais tarde,
percebemos que não somos
donos sequer do nosso
próprio mundo interior.

emílio aguiar

SUMÁRIO

Resumo	
Abstract	ii
Índice	iii
Índice de Tabelas	vi
Índice de Gráficos	vii
Índice de Esquemas	viii
Índice de Espectros	ix
Lista de abreviaturas	xii

RESUMO

As 1,3,5-triazinas substituídas possuem interessantes propriedades como agentes medicinais, principalmente como anti-fúngicas, herbicidas, inseticidas, cosméticos e, recentemente, têm sido utilizadas no estudo de interações do tipo ligações-H em materiais biológicos, como DNA e proteínas, e fase estacionária de CLAE, além de ativantes de polimerização (copolímeros).

Baseados nestes fatores, foram sintetizadas doze 2-X, 4-Y, 6-Z-1,3,5-triazinas, onde $X=Y=Z$ ou $X=Y\neq Z$ ou $X\neq Y\neq Z$, podendo ser X, Y e Z = cloro, 1-piperidinil, 4-morfolinil, 1-pirrolidinil, propanoxi e propanotioxi.

A caracterização, dos compostos sintetizados, foi realizada através de métodos espectroscópicos de RMN ^1H e ^{13}C , Infravermelho e CG- Massas.

A metodologia, utilizando Catálise por Transferência de Fase, mostrou-se bastante eficiente nos rendimentos, quando comparados com a metodologia tradicional.

Foi verificada a toxidez dos derivados s-triazínicos utilizando-se o bioensaio "Brine Shrimp", onde o derivado trissubstituído assimetricamente, apresentou-se mais ativo.

ABSTRACT

The substituted 1,3,5-triazines show very interesting properties as medicinal, anti-fungal, and polymerization agents, herbicides, cosmetics and more recently, they have been employed in H-bond interaction studies on biomolecules, for example DNA, and also as a stationary phase in HPLC.

Based on these aspects, twelve 2-X, 4-Y, 6-Z-1,3,5-triazines were synthesized, where $X=Y=Z$ or $X=Y\neq Z$ or $X\neq Y\neq Z$. x, Y and Z= chloro, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl, 1-pyrrolidinyl, propanoxy and propanethioxy.

The full characterization of synthesized compounds was done by spectroscopic methods such as ^1H , ^{13}C NMR, infrared and GC-Mass.

Phase Transfer Catalysis was employed and showed high yields when compared with traditional methodology.

The s-triazine derivatives were analysed to verify cytotoxic activity against Brine Shrimp. The assymmetric tri-substituted derivative has shown the strongest activity.

ÍNDICE

I.	INTRODUÇÃO	1
I.1.	Importância do estudo das 1,3,5-triazinas.	1
I.2.	Aplicações de derivados triazínicos	2
1.2.1.	Atividade biológica	2
1.2.2.	1,3,5-Triazinas substituídas, como copolímeros	6
1.2.2.1.	Polímeros	6
1.2.2.2.	Características necessárias aos monômeros	7
1.2.2.3.	Melamina: Um monômero triazínico de importância comercial	8
1.2.2.4.	Condensação melamina-formaldeído	9
1.2.2.5.	Propriedades dos polímeros derivados da s-triazina.	11
1.3.	Catálise por transferência de fase (CTF)	12
1.3.1.	Importância do método para a química fina	12
1.3.2.	Mecanismo da técnica CTF	13
1.3.3.	Condições práticas do método de catálise por transferência de fase	15
1.3.3.1.	Influência das condições reacionais	15
1.3.3.2.	Catalisadores de transferência de fase	16
1.3.3.3.	Influência do solvente	17
1.3.4.	Aplicações	18
1.3.5.1.	Reação de substituição nucleofílica aromática	18
1.3.5.2.	Reação de eliminação	20
1.3.5.3.	Reação de wittig	20
1.3.5.4.	Reação de alquilação.	21

II. OBJETIVO	22
III. MATERIAIS E METODOS	23
III.1. Aparelhos	23
III.1.1. Pontos de fusão	23
III.1.2. Espectrômetros	23
III.2. Materiais	24
III.3. Obtenção dos derivados 1,3,5-trizínicos	25
III.3.1. 1,3,5-triazinas monossustituídas por CTF	25
III.3.2. 1,3,5-triazinas dissustituídas por CTF	26
III.3.3. 1,3,5-triazinas trissustituídas simetricamente por CTF	27
III.3.4. 1,3,5-Triazinas trissustituídas assimetricamente por CTF	28
III.3.5. Metodologia tradicional	30
III.3.6. Caracterização dos produtos sintetizados	31
III.4. Ensaio de toxicidade	37
III.4.1. Metodologia	37
IV. RESULTADOS E DISCUSSÃO	47
IV.1. Síntese	47
IV.1.1. Método	47
IV.1.2. Mecanismo	50
IV.2. Avaliação de toxicidade	57
IV.3. Análise espectroscópica	52

IV.3.1.	RMN ^{13}C	62
IV.3.2.	MASSAS	65
V.	CONCLUSÃO	82
VI.	ESPECTROS	83
VII.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	132

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1.	Resultados do ensaio de toxicidade da TPR1	39
Tabela 2.	Resultados do ensaio de toxicidade da TPR2	40
Tabela 3.	Resultados do ensaio de toxicidade da TPR3	41
Tabela 4.	Resultados do ensaio de toxicidade da TPP1	42
Tabela 5.	Resultados do ensaio de toxicidade da TPP2	43
Tabela 6.	Resultados do ensaio de toxicidade da TM1	44
Tabela 7.	Resultados do ensaio de toxicidade da TM2	45
Tabela 8.	Resultados do ensaio de toxicidade da TOSPR	46
Tabela 9.	Valores de DL ₅₀ para as s-triazinas testadas	52
Tabela 10.	Deslocamentos químicos de RMN ¹³ C para as s-triazinas amino-derivadas	62
Tabela 11.	Deslocamentos químicos de RMN ¹³ C para as s-triazinas assimetricamente substituídas	64
Tabela 12.	Valores de m/z dos principais fragmentos e suas abundâncias relativas	66

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Obtenção de DL_{50} para TPR1	53
Gráfico 2. Obtenção de DL_{50} para TPR2	54
Gráfico 3. Obtenção de DL_{50} para TPR3	55
Gráfico 4. Obtenção de DL_{50} para TPP1	56
Gráfico 5. Obtenção de DL_{50} para TPP2	57
Gráfico 6. Obtenção de DL_{50} para TM1	58
Gráfico 7. Obtenção de DL_{50} para TM2	59
Gráfico 8. Obtenção de DL_{50} para TOSPR	60
Gráfico 9. Comparação das DL_{50}	61

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Mecanismo para substituição nucleofílica por CTF	50
Esquema 2. Fragmentação de massas do TM1	68
Esquema 3. Fragmentação de massas do TPP1	69
Esquema 4. Fragmentação de massas do TPR1	70
Esquema 5. Fragmentação de massas do TM1	68
Esquema 6. Fragmentação de massas do TO	71
Esquema 7. Fragmentação de massas do TM2	73
Esquema 8. Fragmentação de massas do TPP2	74
Esquema 9. Fragmentação de massas do TPR2	75
Esquema 10. Fragmentação de massas do TOS	76
Esquema 11. Fragmentação de massas do TM3	78
Esquema 12. Fragmentação de massas do TPP3	79
Esquema 13. Fragmentação de massas do TPR3	80
Esquema 14. Fragmentação de massas do TOSPR	81

ÍNDICE DE ESPECTROS

Espectro 1. RMN ^{13}C de TM1	84
Espectro 2. RMN ^1H de TM1	85
Espectro 3. CG-Massas de TM1	86
Espectro 4. IV de TM1	87
Espectro 5. RMN ^{13}C de TM2	88
Espectro 6. RMN ^1H de TM2	89
Espectro 7. CG-Massas de TM2	90
Espectro 8. IV de TM2	91
Espectro 9. RMN ^{13}C de TM3	92
Espectro 10. RMN ^1H de TM3	93
Espectro 11. CG-Massas de TM3	94
Espectro 12. IV de TM3.	95
Espectro 13. RMN ^{13}C de TPP1	96
Espectro 14. RMN ^1H de TPP1	97
Espectro 15. CG-Massas de TPP1.	98
Espectro 16. IV de TPP1	99
Espectro 17. RMN ^{13}C de TPP2	100
Espectro 18. RMN ^1H de TPP2	101
Espectro 19. CG-Massas de TPP2	102
Espectro 20. IV de TPP2	103

Espectro 21. RMN ^{13}C de TPP3	104
Espectro 22. RMN ^1H de TPP3	105
Espectro 2;3. CG-Massas de TPP3	106
Espectro 24. IV de TPP3	107
Espectro 25. RMN ^{13}C de TPR1	108
Espectro 26. RMN ^1H de TPR1	109
Espectro 27. CG-Massas de TPR1	110
Espectro 28. IV de TPR1	111
Espectro 29. RMN ^{13}C de TPR2	112
Espectro 30. RMN ^1H de TPR2	113
Espectro 31. CG-Massas de TPR2	114
Espectro 32. IV de TPR2	115
Espectro 33. RMN ^{13}C de TPR3	116
Espectro 34. RMN ^1H de TPR3	117
Espectro 35. CG-Massas de TPR3	118
Espectro 36. IV de TPR3	119
Espectro 37. RMN ^{13}C de TO	120
Espectro 38. RMN ^1H de TO	121
Espectro 39. CG-Massas de TO	122
Espectro 40. IV de TO	123
Espectro 41. RMN ^{13}C de TOS	124
Espectro 42. RMN ^1H de TOS	125

Espectro 43. CG-Massas de TOS	126
Espectro 44. IV de TOS	127
Espectro 45. RMN ^{13}C de TOSPR	128
Espectro 46. RMN ^1H de TOSPR	129
Espectro 47. CG-Massas de TOSPR	130
Espectro 48. IV de TOSPR	131

LISTA DE ABREVIATURAS

Bu - butil

CLAE - cromatografia líquida de alta eficiência

CCF - cromatografia camada fina

°C - graus centígrados

CTF - catálise por transferência de fase

CG - cromatografia gasosa

DL - dosagem letal

DMSO - dimetilsulfóxido

d.p. - desvio padrão

Pr- propil

Et - etil

EM - espectrometria de massas

eq - número de equivalentes

h - horas

IV- infravermelho

Me - metil

MHz - megahertz

mmol- milimol

m/z - relação massa/carga

ml- mililitro

mg - miligrama

Nü - nucleófilo

nm - nanômetro

Ph - fenil

ppm - parte por milhão

P.F. - ponto de fusão

P.E. - ponto de ebulição

PhH - benzeno

RMN - ressonância magnética nuclear

TEBA - cloreto de trietilbenzilamônio

TBAB - brometo de tetrabutylamônio

THF - tetrahidrofurano

v - volume

δ - deslocamento químico

λ - comprimento de onda

I. INTRODUÇÃO

I.1. Importância do estudo das s-triazinas

As triazinas fazem parte de um grupo de compostos, derivados formalmente do benzeno, ao substituir por nitrogênio, três átomos de carbono de um anel de seis membros, que são facilmente sintetizadas mediante trimerização de nitrilas, em condições de catálise ácida¹.

O interesse no estudo das 1,3,5-triazinas, intensificou a partir do momento em que foram descobertas importantes utilizações de seus derivados.

Os compostos derivados da s-triazina, são geralmente sintetizados a partir da reação do cloreto cianúrico, que é um polímero do cloreto de cianogênio, e o equivalente do substituinte adequado².

Os três átomos de cloro deste composto, são substituídos com velocidades diferentes; portanto, é possível substituir um, dois ou três destes, por outros grupos, iguais ou diferentes, tornando-o assim, um intermediário sintético versátil e de grande interesse comercial, Figura 1.

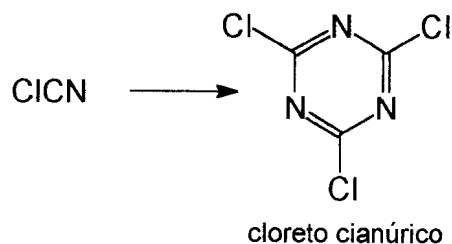


Figura 1

I.2. Aplicações dos derivados triazínicos

I.2.1. Atividade biológica

Em 1957, Koopman³ investigou as atividades herbicida e fungicida em várias 2-(amino-substituídas)-4,6-dicloro-1,3,5-triazinas, e obteve excelentes resultados em diversos cultivos, comparados com outros compostos ativos. Foi determinada a influência na atividade biológica da natureza da cadeia lateral, alquil ou aril, ligada ao nitrogênio amínico.

Os estudos foram intensificados e dois anos mais tarde, já havia uma enorme variedade de derivados triazínicos sendo utilizados para outras finalidades como inseticidas e agentes fitotóxicos⁴. Atualmente estes derivados são amplamente comercializados, exercendo um importante papel na área agrícola.

Em 1958, Svetsitskaya⁵ testou a 2,4-di(etilenimino)-1,3,5-triazina como agente anti-câncer. Embora não tenha sido detectado boa atividade, as pesquisas prosseguiram e trinta e cinco anos mais tarde, Kobayashi⁶ preparou a 2,4-di-cloro-6-(N,N-dimetilamino)-1,3,5-triazina, que revelou ser inibidora da enzima aromatase sendo usada como droga anti-câncer, Figura 2.

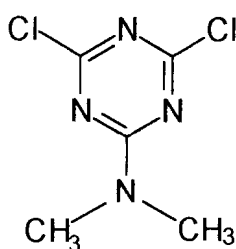


Figura 2

Análogos do trimelamol, Figura 3, têm sido obtidos como derivados estáveis da melamina para serem utilizados, particularmente, no tratamento do câncer de ovário⁷.

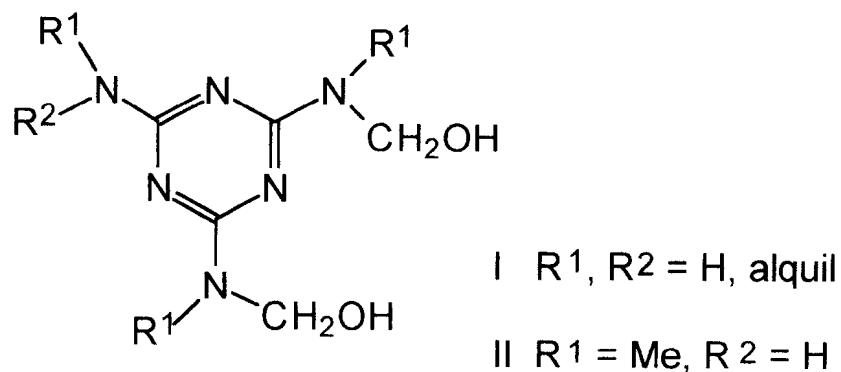


Figura 3

Na década de 60, houve um grande avanço nas pesquisas científicas que levaram à descobertas de novas drogas com atividades biológicas para serem utilizadas no campo da medicina.

Heimberger⁸ estudou a atividade de derivados da 2-morfolinil-4,6-dicloro-1,3,5-triazina, que foram usados como bloqueadores espinhais. Também, para o mesmo tratamento e doenças neurológicas⁹, foram utilizadas triazinas substituídas com derivados da hidrazina, Figura 4.

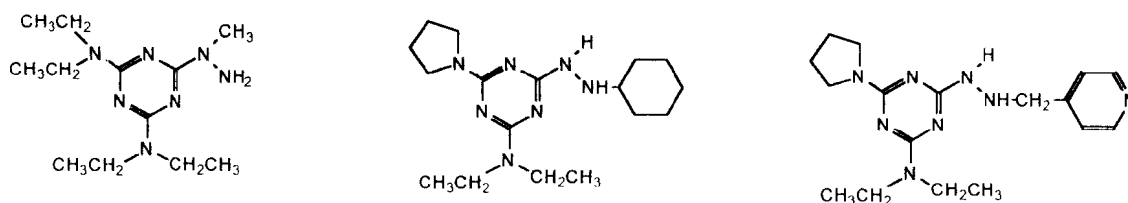


Figura 4

Derivados da 2,4-bis-(triclorometil)-6-metoxi-1,3,5-triazina, Figura 5, apresentaram capacidade de inibir completamente a nitrificação da uréia por 30 dias¹⁰.

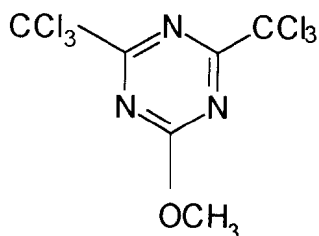
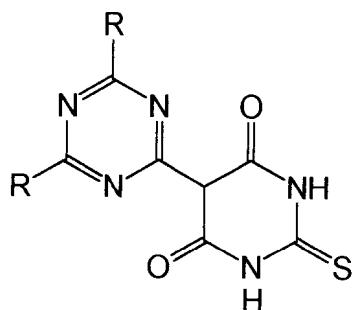


Figura 5

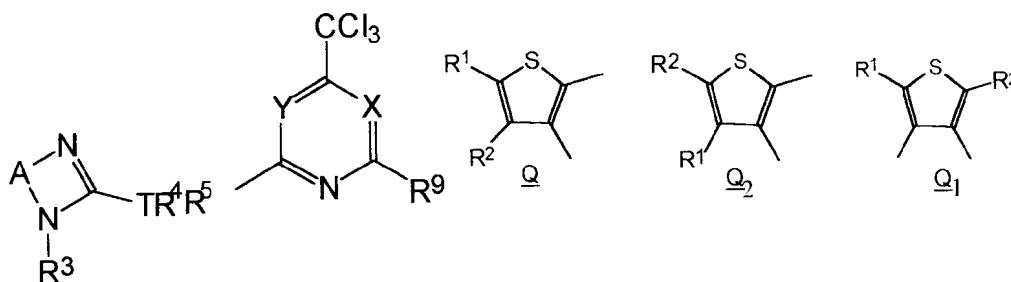
Atividade hipnótica foi detectada no ácido 5-(2',4'-diamino -1,3,5-triazina-6'-il)-tiobarbitúrico por Rajnani¹¹ em 1978, Figura 6.



R=PhNH; o-, m-e p-toluidino
p-ClC₆H₄NH; 4-morfolinil
1-piperidinil e ciclohexilaminc

Figura 6

Estudos realizados com derivados triazínicos substituídos por tienoimidazóis foram utilizados como inibidores de secreção gástrica, agentes de proteção gástrica e potentes medicamentos contra inflamação intestinal¹², Figura 7.



A= Q, Q₁, Q₂; T=S, SO, SO₂; R¹, R²= H, halogênio, NO₂; R⁴, R⁵= H, alquil;
 X= N, CH e Y= CH, N; R⁹= H, halogênio, alquil.

Figura 7

Derivados triazínicos canforil-substituídos foram estudados por Stein¹³ sendo comprovadas atividades anti-inflamatória e anti-alérgica.

A partir da década de 80, intensificaram-se os estudos destes derivados triazínicos, em função da grande variedade de atividades biológicas úteis e a possibilidade de utilização como novos materiais.

Em 1984, triazinas foram utilizadas como corantes¹⁴, onde o anel triazínico foi substituído por grupos sulfonilas, conferindo assim, um grande poder de fixação no algodão.

Loffelman¹⁵ utilizou derivados da 2,4-dicloro-6-metoxi-s-triazina na preparação de detergentes, sendo revelado um alto poder branqueador dos tecidos de algodão.

Chen¹⁶ e Ching¹⁷ em 1995, testaram triazinas substituídas por L-aminoácidos e dialquilaminas em colunas como fase estacionária quiral em CLAE, para separação enantiomérica de aminoácidos e aminoálcoois. Os resultados cromatográficos mostraram-se eficientes na enantioseparação.

1.2.2. 1,3,5-Triazinas substituídas, como copolímeros

Até fins de 1973, quando se instalou no mundo a crise econômica do petróleo, grande fonte de matérias primas para polímeros, houve a preocupação de seu esgotamento, no futuro próximo.

Atualmente, as indústrias estão voltadas para diversas fontes alternativas de matérias primas, destacando-se àquelas de caráter renovável, que são inesgotáveis.

Uma das utilizações de derivados triazínicos, que vem se destacando à partir desta situação, é a sua aplicação como copolímeros em macromoléculas. A maior parte dos estudos de derivados triazínicos, foram direcionados para este setor, à partir da década de 80, justamente pela sua grande versatilidade, possibilitando a formação de polímeros de variadas características.

1.2.2.1. Polímeros¹⁸

Quando as moléculas se tornam muito grandes, contendo um número de átomos encadeados superior a uma centena e podendo atingir valor ilimitado, suas propriedades ganham características gerais próprias e muito mais dominantes que as decorrentes da natureza química dos átomos que as constituem ou dos grupamentos funcionais presentes. Pontes de hidrogênio e interações dipolo - dipolo, ao lado de forças de van der Waals, atuando nessas macromoléculas no estado sólido, criam resistência muito maior do que no caso de moléculas de cadeia menor. Um dos meios mais simples e imediatos para o

reconhecimento das macromoléculas é a capacidade de formação de filmes ou películas.

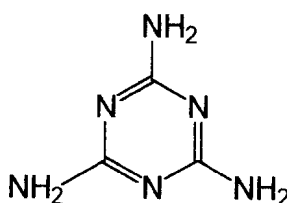
Os polímeros de baixo peso molecular são chamados oligômeros (do grego "poucas partes"). Monômeros são compostos químicos que reagem para formar polímeros. Quando há mais de um tipo de monômero na composição do polímero, este é designado por copolímero. Quando se deseja ressaltar o fato de que o polímero tem apenas um tipo de monômero, usa-se a expressão homopolímero.

1.2.2.2. Características necessárias aos monômero

Para que uma substância de baixo peso molecular possa dar origem a um polímero, é essencial que sua estrutura química apresente certos grupos funcionais que são os responsáveis pela possibilidade de alongamento da cadeia. Se estes grupos permitirem o crescimento da molécula por apenas dois pontos, o polímero resultante terá cadeia linear e se, os grupos funcionais permitirem reação por três ou mais pontos, o polímero resultante poderá conter ligações cruzadas, apresentando estrutura reticulada, tendo o comportamento de termorrígido, sendo que o cloreto cianúrico apresenta estas duas possibilidades.

I.2.2.3. Melamina: Um monômero triazínico de importância comercial

Um dos compostos mais importantes utilizados como monômero é a melamina (Figura 8), já que permite o crescimento da cadeia em três pontos, dando origem a resinas termorrígidas aminadas¹⁹.



Melamina

Figura 8

A cianamida cálcica (CaCN_2) é a fonte comum da melamina, que por acidificação se obtêm a cianamida (CH_2N_2); esta se polimeriza facilmente convertendo-se em dicianodiamida ($\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_4$).

Outro método consiste em passar dicianodiamida através de um forno giratório que contém esferas de metal. A película delgada da superfície das esferas, transmite calor da reação ao metal, com o que se evita o aumento indevido da temperatura. Uma corrente de gás que passa pelo forno, carrega produtos sólidos da reação que contém cerca de 80% de melamina. Esta melamina impura é purificada por cristalização em H_2O ou por sublimação em vácuo.

A melamina que se forma por aquecimento da dicianodiamida contém guanidina como impureza. Está comprovado que agregando-se guanidina à dicianodiamida, melhora-se o rendimento da melamina devido a formação do sal guanidínico de cianamida, que por sua vez

trimeriza e forma a melamina. A guanidina pode ser recuperada do produto da reação, para ser reutilizada¹⁹. A preparação do monômero melamina é mostrado na Figura 9.

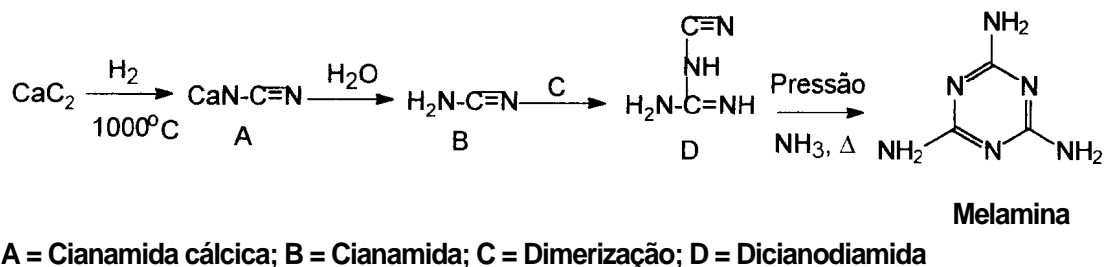


Figura 9

I.2.2.4. Condensação melamina - formaldeído

Um dos plásticos de maior importância industrial, produzido no Brasil à partir de 1984, é o que resulta da condensação da melamina com formaldeído¹⁹.

As condições da reação de melamina com solução aquosa de aldeído fórmico se efetua à 80 - 100°C, devido a pouca solubilidade da melamina em água. Cada um dos grupos amino da melamina pode unir-se a dois grupos metilol. Aquecendo-se hexametilolmelamina obtém-se melamina a 90°C com uma molécula de água de cristalização em excesso de formaldeído. O trimetilol, muito menos estável, é formado reagindo-se três moles de formol e um de melamina e forma uma resina quando aquecida.

A estrutura dos polímeros de melamina-formaldeído é proposta como sendo formada por cadeias lineares, ligadas transversalmente com o mesmo tipo de estrutura. A formação de um anel hexagonal por adição de três moléculas $RN=CH_2$ parece ser uma explicação plausível da reação de polimerização. É possível que se formem polímeros tanto cíclicos como lineares.

Suas aplicações industriais típicas são camada decorativa de laminados fenólicos, imitação de louça e peças para banheiros¹⁸. Figura 10.

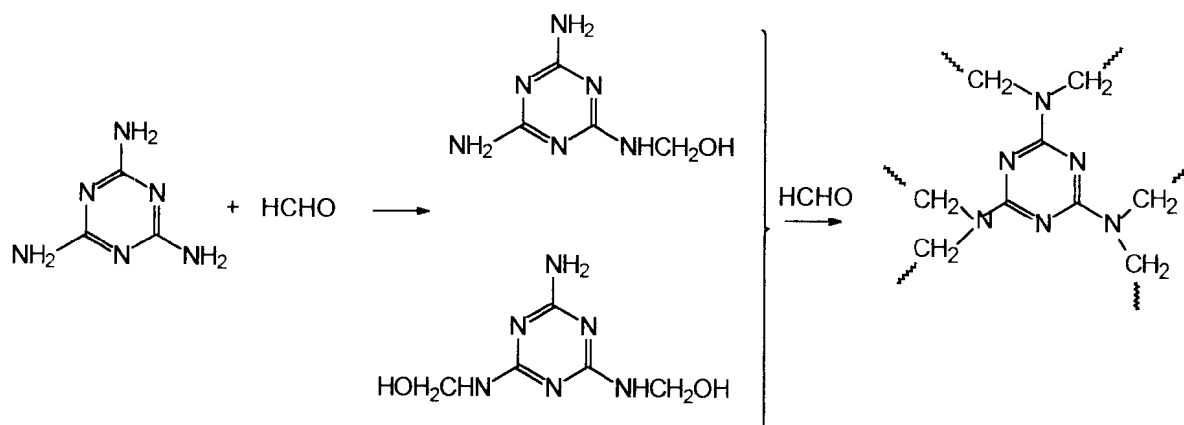


Figura 10

1.2.2.5. Propriedades dos polímeros derivados da 1,3,5-triazina

Em 1962, Sheehan²⁰ já testava a estabilidade térmica em diversos polímeros derivados de s-triazinas substituídas. As temperaturas

limites nas quais os polímeros mantiveram estabilidade foram de 461°C para o derivado da hexafenilmelamina e 341°C para a hexabutilmelamina. Esta estabilidade aumenta na ordem Bu, Pr, Et, Me, Ph, considerando estes grupos como substituintes.

Em trabalho mais recente, Kaula²¹ e colaboradores sintetizaram em 1994, através de policondensação, vários copolímeros derivados da 2(-4'-morfolinil-4,6-dicloro-1,3,5-triazina que apresentaram, também, uma grande estabilidade térmica.

A presença da melamina em poliolefinas, também conferiu ao material pigmentado com TiO₂, estabilidade diante da luz, exposta por 920h, e comparada com 160h, do material sem melamina²².

A formação reticulada dos polímeros, derivados da s-triazina favorece a resistência dos ligantes testados durante 850h em água a 80°C, contra 500h com a não adição do derivado triazínico. Mais uma vez, foi comprovada sua propriedade como termorrígido²³.

Em 1994, Braun²⁴ publicou seu trabalho, onde menciona que poliéteres, tendo como base a 2,4-dicloro-6-dietilamino-1,3,5-triazina, participam do processo de policondensação interfacial, sendo estudado o grau de cristalinidade.

No mesmo ano, Konstantinova²⁵ pesquisou a possibilidade da obtenção de copolímeros da acrilamida com 12 derivados de 1,3,5-triazinas, que pelo fato de conter um grupo alil apresenta atividade herbicida.

Ainda em 1995, Borzatta²⁶ preparou compostos oligoméricos contendo s-triazina substituídas com piperidina, onde revelaram ser

antioxidantes quando utilizados no preparo de materiais poliméricos como poliolefinas.

I.3. Catálise por transferência de fase (CTF)

I.3.1. Importância do método para química fina

O grande desenvolvimento da técnica deu-se nas décadas de 60-70 e a expressão, catálise por transferência de fase, foi introduzida por Starks²⁷ em 1971.

Esta técnica é utilizada para acelerar ou tornar possível determinados tipos de reações químicas, na presença de um catalisador de transferência de fase, de modo que se possa empregar condições mais brandas e mais simples de reação.

A catálise por transferência de fase está classificada como uma das técnicas que torna esses requisitos possíveis. Atualmente engloba uma série de processos diferentes, envolvendo vários tipos de mecanismos mas todos eles têm em comum a reação entre um reagente de fase líquida com um substrato de outra fase líquida e, esse processo é chamado de CTF líquido-líquido ou então, a reação ocorre entre um reagente de uma fase sólida, com um substrato de uma fase líquida, que passa a ser chamado CTF líquido-sólido. Mais recentemente estão sendo realizadas reações utilizando-se esta técnica sem solvente. Em algumas reações tradicionais, onde se tem duas fases, aquosa e orgânica, o reagente é solúvel em água e o substrato insolúvel na

mesma, fazendo com que o contato entre as duas fases seja dificultado e interações do tipo dipolo-dipolo passam a interferir na transferência de massa, no estado de transição e na velocidade de reação.

A função do catalisador, nesta técnica, é a de transferir os ânions da fase aquosa para a fase orgânica, onde se encontra o substrato insolúvel em H_2O , na forma de pares iônicos. Na fase orgânica os ânions ficam parcialmente livres, tornando-se mais reativos para reagir com o substrato²⁸.

1.3.2. Mecanismo da técnica CTF

Dois mecanismos seriam possíveis para colocar em contato o reagente da fase aquosa (ou sólida), com o substrato da fase orgânica²⁸. Na primeira hipótese, a reação ocorreria na interface e, nesse caso, a velocidade de reação seria fator determinante. Foi observado que mesmo utilizando velocidade de agitação elevada, não houve reação. Já com a adição de um sal de amônio quaternário, esta reação passa a se processar com uma velocidade consideravelmente maior. Este fato levou a propôr um mecanismo alternativo onde a reação que possui uma espécie transportadora do reagente da fase aquosa (ou sólida), para a fase orgânica, passa-se em duas etapas: a) o reagente é transferido da fase aquosa para a fase orgânica; b) a reação ocorre entre o reagente transferido e o substrato da fase orgânica, Figura 11.

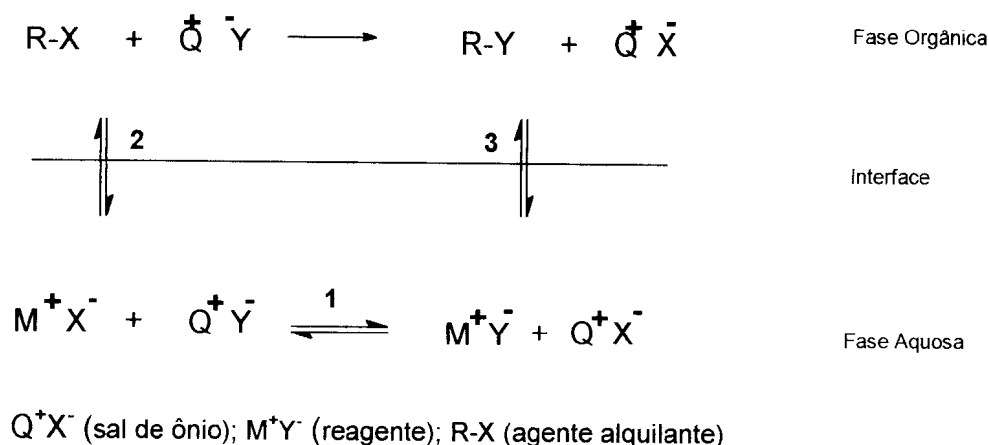


Figura 11

Para maior compreensão do processo examinaremos cada equilíbrio separadamente:

1. No meio aquoso temos o sal de ônio na forma $\overset{\oplus}{\text{Q}} \overset{\ominus}{\text{X}}$ (quantidade catalítica) em equilíbrio com o reagente $\text{M}^{\oplus} \overset{\ominus}{\text{Y}}$ (excesso), podendo formar o par iônico $\overset{\oplus}{\text{Q}} \overset{\ominus}{\text{Y}}$, que uma vez formado poderá passar para a fase orgânica;

2. Uma vez na fase orgânica $\overset{\oplus}{\text{Q}} \overset{\ominus}{\text{Y}}$ poderá voltar para a fase aquosa ou reagir com RX;

3. Neste caso, se formará $\overset{\oplus}{\text{Q}} \overset{\ominus}{\text{X}}$ que poderá voltar para a fase aquosa e reagir com $\text{M}^{\oplus} \overset{\ominus}{\text{Y}}$ gerando mais $\overset{\oplus}{\text{Q}} \overset{\ominus}{\text{Y}}$ que repetirá o processo ou, uma vez na fase aquosa, poderá novamente voltar para a fase orgânica, o que interromperá o ciclo.

O principal fator a interferir nesses três equilíbrios é a constante de partição do catalisador entre as duas fases, que depende da natureza dos ânions Y^- e X^- e da natureza do solvente orgânico além da velocidade de agitação, estrutura do catalisador e da temperatura.

1.3.3. Condições práticas do método de catálise por transferência de fase

1.3.3.1. Influência das condições reacionais

Existem algumas influências do meio reacional que afetam o coeficiente de distribuição do cátion do catalisador, que podem ser: estrutural, natureza do ânion, concentração do sal na fase aquosa e solvente²⁸. Uma distribuição ideal seria em que a velocidade de reação do par iônico Q^+Y^- com o agente alquilante RX , por exemplo, fosse igual a velocidade de regeneração do catalisador da forma Q^+X^- para a forma Q^+Y^- . Como o Y^- se encontra na fase aquosa, Q^+X^- deve passar com relativa facilidade para esta fase e capturar Y^- . Logo, Q^+ deve apresentar características estruturais adequadas, de modo a permitir sua solubilização tanto na fase orgânica, quanto na fase aquosa.

A distribuição do catalisador depende da natureza dos grupos orgânicos ligados ao átomo central. Quanto maior o número de carbonos, maior a lipofilicidade. Aparentemente, quanto mais protegida é a carga positiva, mais efetivo será o catalisador.

A facilidade de hidratação de um ânion está associada à relação carga/volume do mesmo. Quanto menor for o átomo, mais concentrada estará sua carga, aumentando sua capacidade de hidratação ocasionando menor associação de X^- com Q^+ , dificultando sua passagem para a fase orgânica. Este efeito está relacionado diretamente com a dureza do ânion.

Iodetos podem causar o que chamam de envenenamento do catalisador. São pouco solvatados por serem mais volumosos e ficam mais unidos ao cátion Q^+ , que então será preferencial à extração do

ânion do reagente. Ânion ligado originalmente ao catalisador e o ânion formado na substituição, devem ter uma afinidade menor pelo cátion, Q^+ , do que o ânion a ser transportado (Y^-) pois do contrário, o catalisador é rapidamente inativado, interrompendo o ciclo.

Em concentração elevada do sal na fase aquosa, as moléculas começam a se chocar passando para a fase orgânica, o que levaria a não formação do par iônico ou a um aumento da concentração do X^- na fase orgânica que iria competir com o Y^- .

Quanto maior o número de íons na fase aquosa, menor a quantidade de água disponível para hidratação, o que facilita a associação do nucleófilo Y^- com o cátion Q^+ e, conseqüentemente, sua passagem para a fase orgânica. Por este motivo, as reações são efetuadas com excesso do M^+Y^- .

1.3.3.2. Catalisadores de transferência de fase

A escolha do catalisador de transferência de fase a ser utilizado em determinada reação, dependerá de vários fatores tais como: facilidade de preparação, custo, facilidade de remoção do meio reacional ou de recuperação.

Na prática, somente um número limitado de sais de amônio, fosfônio e éteres de coroa são usados. Os sais de fosfônio as vezes, são utilizados ao invés dos de amônio por serem mais reativos, entretanto de custo mais elevado. O catalisador mais barato é o Adogem 464, também chamado Aliquat 336, que corresponde ao metil-tri-n-octilamônio²⁸.

No caso dos éteres de coroa²⁹, o cátion é complexado no seu interior conferindo ao sistema uma carga positiva. Isso o torna mais

seletivo porque esses cátions devem possuir diâmetro iônico da mesma ordem de grandeza do diâmetro da cavidade do éter de corôa, Figura 12.

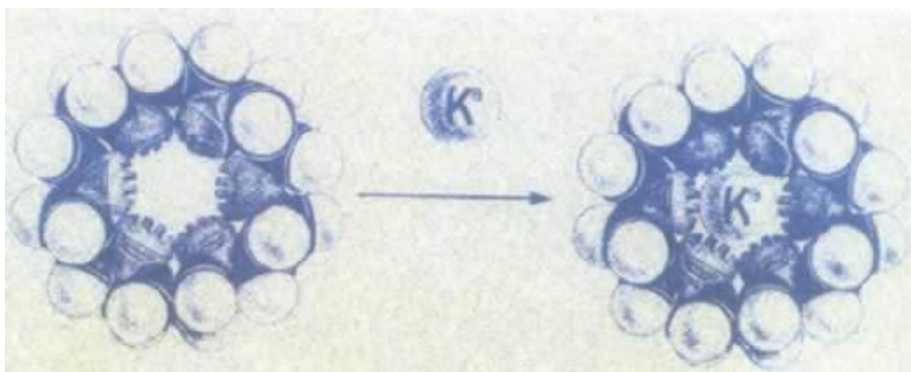


Figura 12

1.3.3.3. Influência do solvente

A passagem de Q^+ (mais precisamente, do par iônico $Q^+ Y^-$) para a fase orgânica, depende muito da natureza do solvente. Pequenas mudanças destes alteram consideravelmente o coeficiente de partição. Um exemplo marcante, são os coeficientes de partição do brometo de tetrabutilamônio que, em *trans*-dicloroetileno, é 0,01 e, em *cis*-dicloroetileno é 33.

Os solventes usualmente empregados são os apróticos, de baixa polaridade. No entanto, a escolha do solvente dependerá de cada reação em particular, desta forma tem sido utilizada uma grande variedade de solventes³⁰.

I.3.5. Aplicações

I.3.5.1. Reação de substituição nucleofílica aromática

Devido ao grande interesse industrial, muitas reações desta classe têm sido descritas. Normalmente, para este tipo de reação, existe a necessidade da utilização de solventes apróticos polares, de custo elevado, além da difícil eliminação do meio reacional e elevada toxidez, como por exemplo a hexametilfosforamida.

Com a utilização do método de CTF, problema deste tipo foi resolvido, e ainda permite excelente controle de temperatura e evita formação de sub-produtos por solvólise³¹.

A seguir estão representadas algumas destas reações realizadas através de CTF. Figura 13.

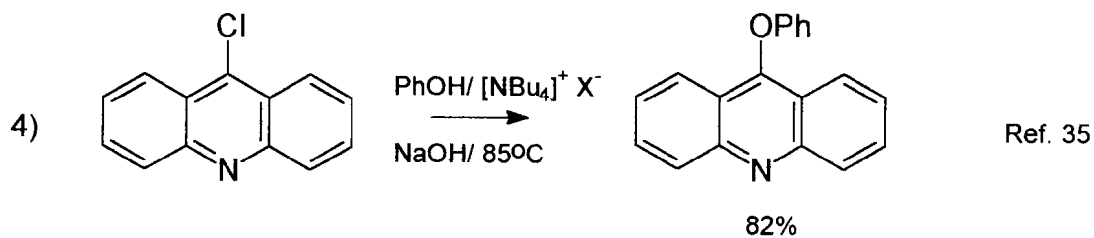
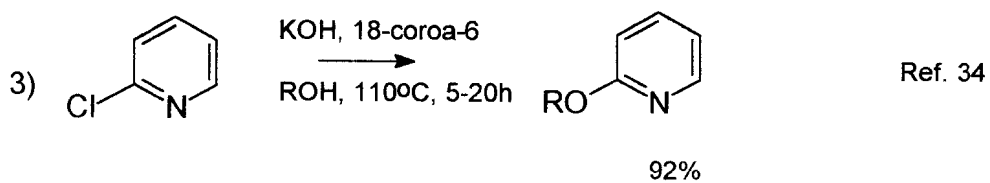
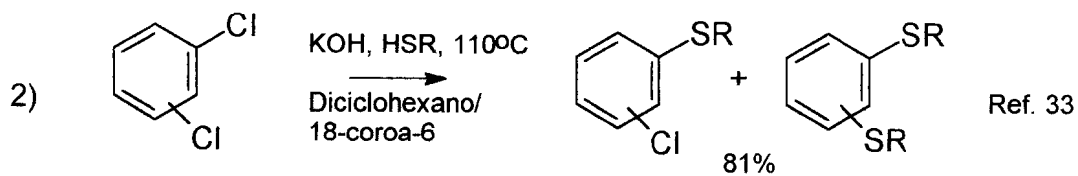
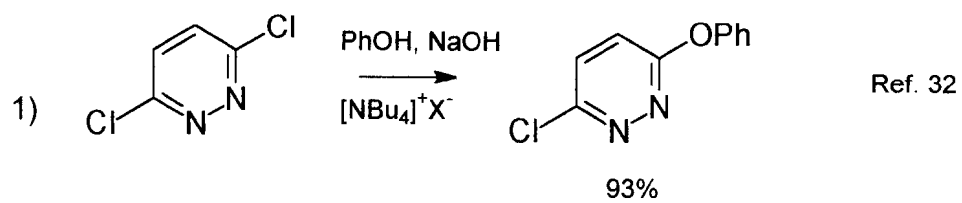


Figura 13

I.3.5.2. Reação de eliminação

Base inorgânica utilizada em CTF, frequentemente forma produto de eliminação junto com o de substituição. As condições de reação podem ser controladas com facilidade a fim de se formar, preferencialmente, o produto de eliminação²⁸. Figura 14.

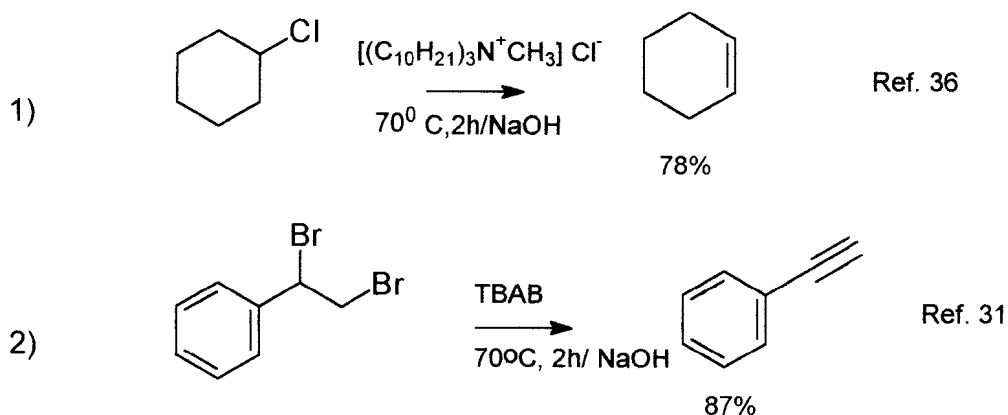


Figura 14

I.3.5.3. Reação de wittig

Podem ser usados através desta técnica, NaOH e solventes orgânicos, substituindo as bases caras. A presença do catalisador é dispensada, provavelmente pela ação do próprio sal de fosfônio como tal³⁷, Figura 15.

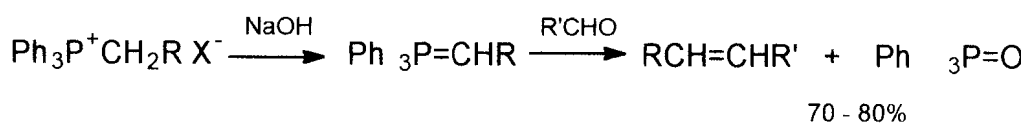


Figura 15

I.3.5.4. Reação de alquilação

Neste tipo de reação são usadas, geralmente, bases fortes e caras e as condições de reação devem ser anidras e em atmosfera inerte³⁸. Com a utilização de CTF, o meio reacional pode ser aquoso em condições abertas, empregando bases de baixo custo²⁸, Figura 16.

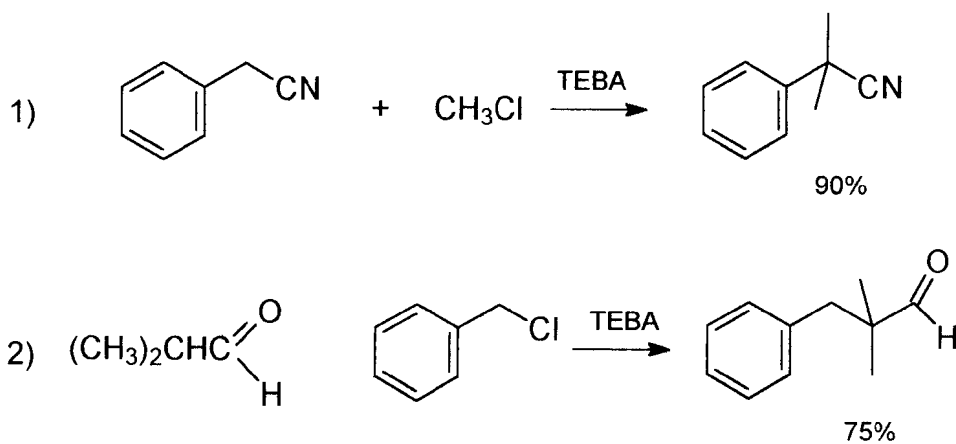


Figura 16

II. OBJETIVOS

1. Contribuir para os estudos da técnica Catálise por transferência de fase, destacando suas vantagens, frente à metodologias tradicionais e seus rendimentos, na obtenção de intermediários de química fina.

2. Sintetizar derivados 1,3,5-triazínicos, utilizando Catálise por transferência de fase, e determinar suas estruturas, utilizando espectroscopia de Infravermelho, Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C e Espectrometria de Massas.

3. Testar a atividade tóxica dos derivados 1,3,5-triazínicos obtidos, utilizando-se o método "Brine Shrimp".

III. MATERIAIS E MÉTODOS

III.1. Aparelhos

III.1.1. Pontos de Fusão

Foram determinados utilizando aparelho tipo Kofler e não foram corrigidos.

III.1.2. Espectrômetros

- i) Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram obtidos em aparelho Bruker, modelo AC200, 200MHZ para ^1H e 50.3 MHZ para ^{13}C . O solvente utilizado foi o deuteroclorofórmio (CDCl_3) de qualidade Uvasol (Merck).
- ii) Os espectros de Infravermelho (IV) foram obtidos em aparelho Perkin-Elmer, modelo 1420 (filme líquido ou pastilhas KBr).
- iii) Os espectros de massas (EM), foram registrados em aparelho Hewlett-Packard, modelo 5989, acoplado à cromatógrafo gasoso (CG-EM), com coluna capilar SE-54.

III.2. Materiais

- i) Todos os solventes utilizados foram todos fornecidos pela Grupo Química Ind. Ltda. e Vetec Química Fina Ltda., sendo destilados quando necessário, pelos métodos descritos na literatura.
- ii) O carbonato de potássio, de origem Vetec; o éter de coroa e cloreto cianúrico, fornecidos pela Merck.
- iii) Morfolina: destilada e recolhida à 129°C, (lit.³⁹: 126-130°C)
- iv) Piperidina: destilada e recolhida à 106°C, (lit.³⁹: 106°C)
- v) Pirrolidina: destilada e recolhida à 88°C, (lit.³⁹: 87-88°C)
- vi) n-propanol: destilado e recolhido à 97°C, (lit.³⁹: 97°C)
- vii) n-propanotiol: destilado e recolhido à 67°C, (lit.³⁹: 67-68°C)
- viii) O processo de monitoramento das reações foi realizado através de cromatografia em camada fina (CCF) em cromatofolhas de gel de sílica Merck Kiesegel F254 e as revelações foram efetuadas por luz ultra violeta de 254nm.
- ix) Nas cromatografias em coluna foram empregadas gel de sílica 60 mesh (7734-Merck).

III.3. Obtenção dos derivados 1,3,5-triazínicos

III.3.1. 1,3,5-triazinas monossubstituídas por CTF⁴⁰

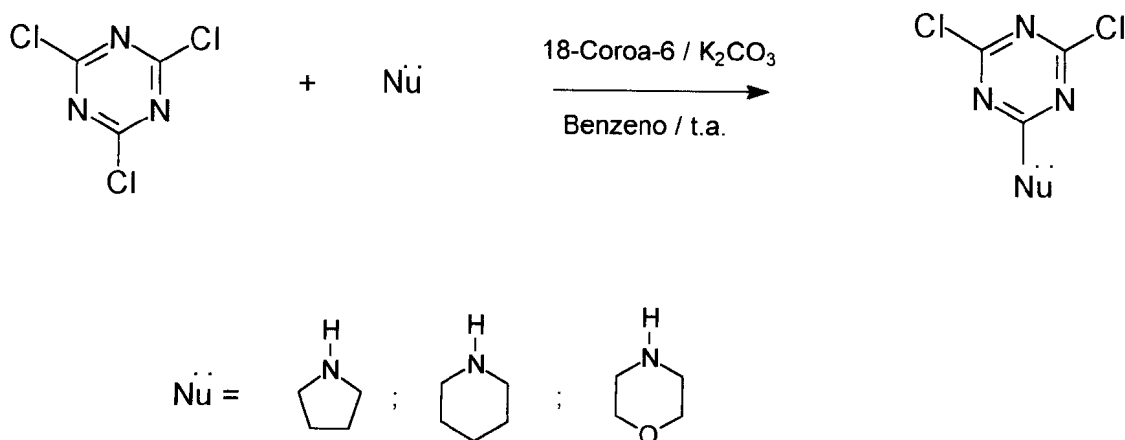


Figura 17

Os produtos monossubstituídos foram preparados por gotejamento do nucleófilo (20mmol), sobre a mistura reacional composta de K_2CO_3 (20mmol), cloreto cianúrico (20mmol) e éter de coroa (0.6mmol), com agitação magnética. O solvente utilizado foi benzeno e a reação ocorreu à temperatura ambiente. O tempo de reação requerido foi em torno de 2h, que mostrou ser suficiente para a obtenção máxima do produto monossubstituído. A reação foi monitorada através de cromatografia em camada fina, utilizando hexano/acetato de etila 1:1 (v/v) como eluente.

Na mistura reacional filtrada, foi adicionado carvão ativo, sob agitação por 4h. Após este tempo, foi decantada, passada em coluna

filtrante e o solvente evaporado em rota-vapor. O produto monossustituído foi separado por cromatografia em coluna de gel de sílica e o eluente utilizado, diclorometano. Obteve-se cristais sólidos com rendimento em torno de 85%.

III.3.2. 1,3,5-triazinas dissustituídas por CTF⁴⁰

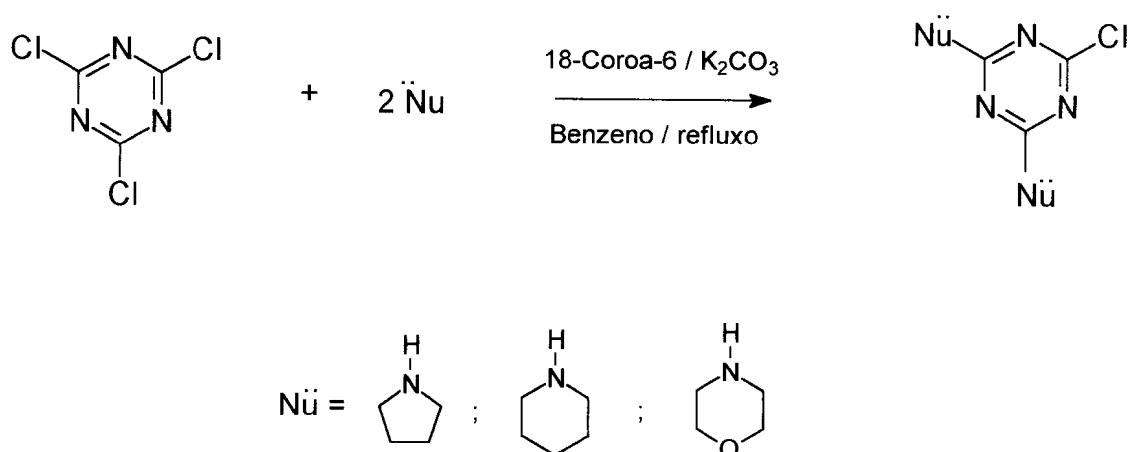


Figura 18

Para o preparo dos derivados triazínicos dissustituídos, foram adicionados sobre a mistura de cloreto cianúrico, K_2CO_3 , éter de coroa e 2eq do nucleófilo. O solvente utilizado foi benzeno à temperatura de refluxo. Após o tempo requerido para a total dissustituição, aproximadamente 4h, foi filtrado e adicionado carvão ativo e clorofórmio, com agitação de 4h. A mesma foi decantada e passada em

coluna filtrante de gel de sílica. O solvente é evaporado, fornecendo, também, cristais sólidos com rendimentos em torno de 95%.

III.3.3. 1,3,5-triazinas trissubstituídas simetricamente por CTF

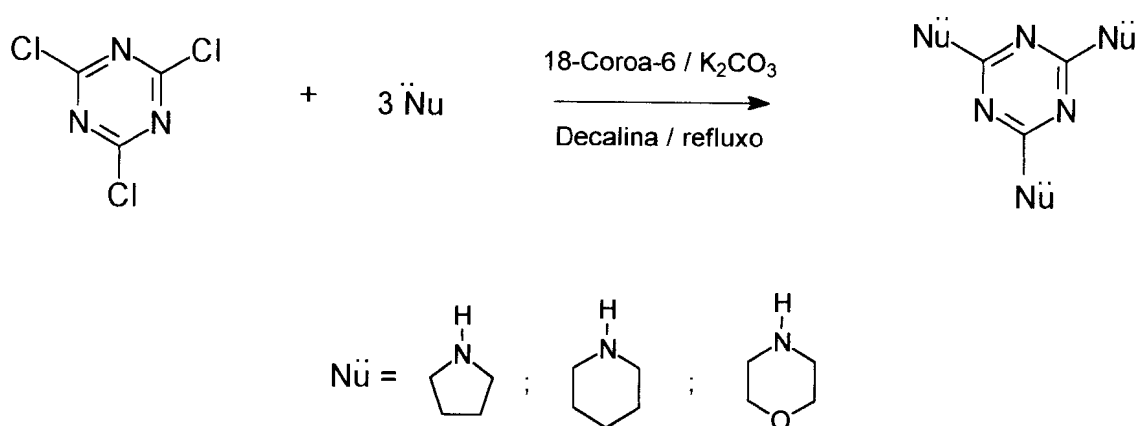


Figura 19

Na obtenção dos compostos triazínicos trissubstituídos simetricamente, foram adicionados, gota-à-gota, 3eq do substituinte sobre a mistura reacional, utilizando como solvente decalina à refluxo. A reação durou 4h, aproximadamente. Foi utilizado o mínimo de solvente possível. À mistura reacional, foi adicionado CHCl_3 e em seguida filtrada. Agitou-se em meio a carvão ativo por 4h. Novamente filtrou-se e o clorofórmio evaporado em rota-vapor. Passou-se em coluna e o produto foi extraído com CHCl_3 . Evaporou-se o solvente e recristalizou-se com

hexano/acetato de etila. O produto formado, com rendimento quantitativo, foi um sólido branco.

III.3.4. 1,3,5-triazinas trissubstituídas assimetricamente por CTF

1° Etapa:

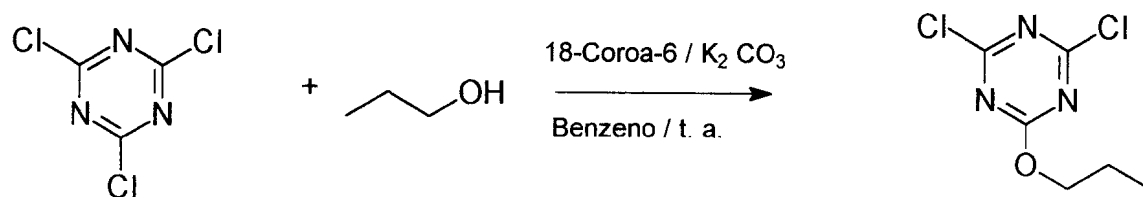


Figura 20

A s-triazina monossubstituída por n-propanol foi preparada pelo mesmo procedimento das monossubstituídas aminadas. O tempo de reação foi de 10h e o produto obtido foi um óleo. Seu rendimento foi de 77%.

2° Etapa:

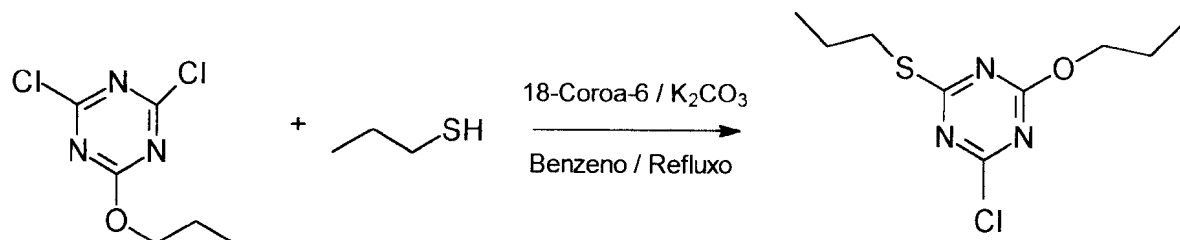


Figura 21

Ao produto n-propóxi-substituído, foi adicionado lentamente, 1eq de propanotiol utilizando como solvente benzeno à refluxo por 2h. O procedimento para seu isolamento foi semelhante ao produto dissustituído simetricamente. O produto foi purificado através de coluna filtrante de gel de sílica, obtendo-se rendimento praticamente quantitativo.

3° Etapa:

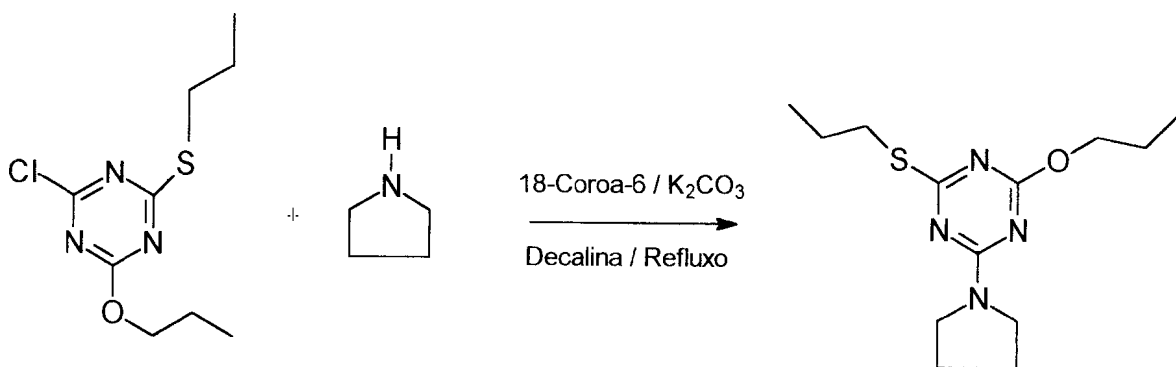


Figura 22

Para a obtenção do composto triazínico trissubstituído assimetricamente, partimos do derivado 2-cloro-4-propanoxi-6-propanotioxi-1,3,5-triazina. O mesmo método utilizado nos compostos trissubstituídos simetricamente, foi aplicado. A reação durou 4h e o rendimento foi de 90%. A purificação deste derivado foi realizada através de coluna filtrante de sílica gel.

III. 3. 5. Metodologia⁴¹ tradicional

Preparação de 1,3,5-triazinas dissustituídas

Em balão de três bocas, foram colocados cloreto cianúrico e K_2CO_3 . O solvente utilizado foi THF, previamente seco com $CaCl_2$. Conectou-se às saídas do balão, condensador de refluxo, funil gotejante e um sépto, por onde o sistema foi aerado com gás N_2 através de uma agulha. Adicionou-se à montagem um banho de gelo e, só então, pôde ser adicionado o nucleófilo muito lentamente. Após o término da adição, elevou-se à temperatura de refluxo.

Para o isolamento dos produtos, (TM2, TPP2 e TPR2), o meio reacional foi filtrado lavado com THF ou éter etílico gelados. O solvente foi evaporado em rota vapor e os produtos formados, separados por coluna de sílica gel. Os rendimentos encontrados foram em torno 15%.

III.3.6. Caracterização dos produtos sintetizados

Composto: TM1

Solv., °C: PhH, 24

Reação, h: 2

P.F., °C: 156 (lit.³: 157-8)

Rend., %: 97

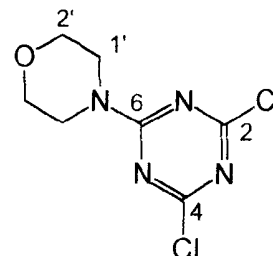
$\delta^{13}\text{C}$, ppm: 170.17 (C-2 e C-4); 163.83 (C-6); 66.17 (C-2'); 44.26 (C-1')

$\delta^1\text{H}$, ppm: 3,74 (4H, dt, CH₂-N); 3,83 (4H, dt, CH₂-O)

MS, m/z (M⁺): 235

ν (cm⁻¹): 2969-2860 (CH₂) 1587 (C=N)
1276 (C-N) 1233 (C-O) 841 (C-Cl)

IUPAC: 2,4-dicloro-6-(4'-morfolinil)-1,3,5-triazina



Composto: TM2

Solv., °C: PhH, 80

Reação, h: 2

P.F., °C: 176 (lit.⁴²: 172-4)

Rend., %: 89

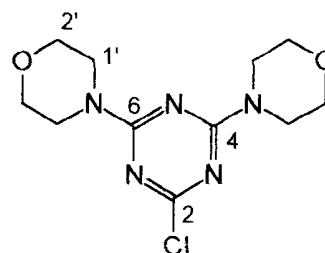
$\delta^{13}\text{C}$, ppm: 169.38 (C-2); 164.17 (C-4, 6);
66.37 (C-2') ; 43.55 (C-1')

$\delta^1\text{H}$, ppm: 3,63 (8H, dt, CH₂-N); 3,65 (8H, dt, CH₂-O)

MS, m/z (M⁺): 285

ν (cm⁻¹): 1574 (C=N) 2990-2854 (CH₂) 798 (C-Cl)
1269 (C-N) 1237 (C-O)

IUPAC: 2-cloro-4,6-(4',4''-dimorfolinil)-1,3,5-triazina



Composto: TM3

Solv., °C: Decalina, 180

Reação, h: 4

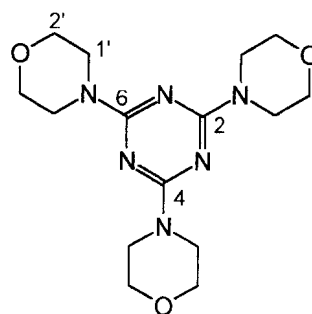
P.F., °C: 265 (lit.⁴³: 272-3)

Rend., %: 78

 $\delta^{13}\text{C}$, ppm: 165.29 (C-2,4,6); 66.79 (C-2'); 43.60 (C-1') $\delta^1\text{H}$, ppm: 3,70 (24H, sl)MS,m/z (M^+): 336 ν (cm^{-1}): 1364 (C=N) 2962-2856 (CH_2)

1214 (C-N) 1252 (C-O)

IUPAC: 2,4,6-(4',4'',4'''-trimorfolinil)-1,3,5-triazina

**Composto: TPP1**

Solv., °C: PhH, 24

Reação, h: 3

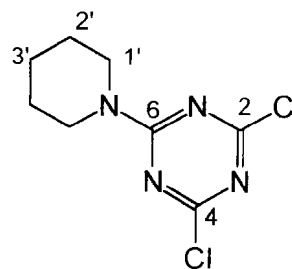
P.F., °C: 88 (lit.⁵: 90-1)

Rend., %: 93

 $\delta^{13}\text{C}$, ppm: 169.96 (C-4, 2); 163.35 (C-6); 45.22 (C-1'); 25.54 (C-2'); 24.08 (C-3') $\delta^1\text{H}$, ppm: 1.64 (2H, t, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}$); 1,99 (2H, dq, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,59(2H, dt, CH_2N)MS,m/z (M^+): 233 ν (cm^{-1}): 1593 (C=N) 2943-2861 (CH_2)

1230 (C-N) 844 (C-Cl)

IUPAC: 2,4-dicloro-6-(6'-piperidinil)-1,3,5-triazina



Composto: TPP2

Solv., °C: PhH, 80

Reação, h: 8

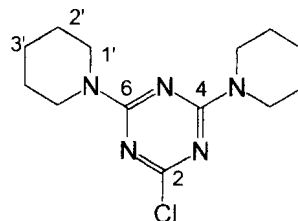
P.F., °C: 114 (lit.⁴²: 117-9)

Rend., %: 81

 $\delta^{13}\text{C}$, ppm: 169.31 (C-2); 163.95 (C-4, 6); 44.27 (C-1'); 25.59 (C-2'); 24.51 (C-3') $\delta^1\text{H}$, ppm: 1,57 (12H, s, CH_2CH_2); 3,69 (8H, dt, CH_2N)MS, m/z (M^+): 281 ν (cm^{-1}): 1569 (C=N) 2937-2856 (CH_2)

1232 (C-N) 796 (C-Cl)

IUPAC: 2-cloro-4,6-(1',1''-dipiperidinil)-1,3,5-triazina

**Composto: TPP3**

Solv., °C: Decalina, 180

Reação, h: 4

P.F., °C: 216 (lit.⁴⁴: 216-7)

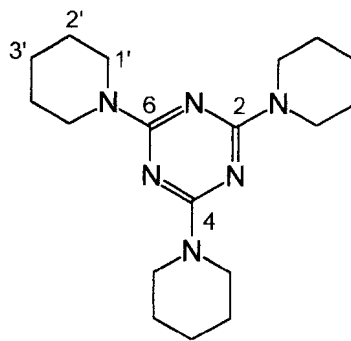
Rend., %: 75

 $\delta^{13}\text{C}$, ppm: 165.32 (C-2, 4, 6); 43.95 (C-1'); 25.75 (C-2'); 25.00 (C-3') $\delta^1\text{H}$, ppm: 1,55 (18H, sl, CH_2CH_2); 3,67 (12H, sl, CH_2N)MS, m/z (M^+): 330 ν (cm^{-1}): 1520 (C=N)

1231 (C-N)

2932-2848 (CH_2)

IUPAC: 2,4,6-(1',1'',1'''-tripiperidinil)-1,3,5-triazina



Composto: TPR1

Solv., °C: PhH, 24

Reação, h: 1

P.F., °C: 98 (lit.^{17,*})

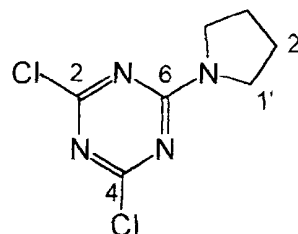
Rend., %: 95

 $\delta^{13}\text{C}$, ppm: 169.37 (C-2, 4); 162.17 (C-6); 47.13 (C-1'); 24.87 (C-2') $\delta^1\text{H}$, ppm: 1,96 (4H, dq, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,59 (4H, dt, CH_2N)MS, m/z (M^+): 219 ν (cm^{-1}): 1564 (C=N) 2972-2874 (CH_2)

1238 (C-N) 795 (C-Cl)

IUPAC: 2,4-dicloro-6-pirrolidinil-1,3,5-triazina

* a referência não cita o ponto de fusão.

**Composto: TPR2**

Solv., °C: PhH, 80

Reação, h: 5

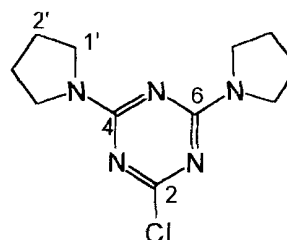
P.F., °C: 102

Rend., %: 85

 $\delta^{13}\text{C}$, ppm: 168.18 (C-2); 162.52 (C-4, 6); 46.25 (C-1'); 25.14 (C-2') $\delta^1\text{H}$, ppm: 1,89 (8H, dq, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,50 (8H, dt, CH_2N)MS, m/z (M^+): 253 ν (cm^{-1}): 1593 (C=N) 2986-2885 (CH_2)

1226 (C-N) 838 (C-Cl)

IUPAC: 2-cloro-4,6-dipirrolidinil-1,3,5-triazina



Composto: TPR3

Solv., °C: Decalina, 180

Reação, h: 4

P.F., °C: 180

Rend., %: 82

 $\delta^{13}\text{C}$, ppm: 163.52 (C-2, 4, 6); 45.46 (C-1');

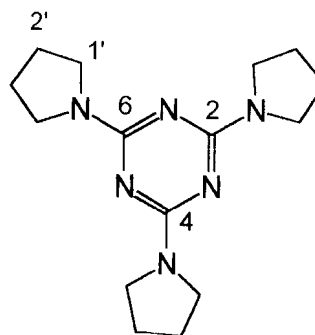
25.15 (C-2')

 $\delta^1\text{H}$, ppm: 1,86 (12H, dq, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$)3,50 (12H, dt, CH_2N)MS, m/z (M^+): 288 ν (cm^{-1}): 1528 (C=N)

1220 (C-N)

2954-2859 (CH_2)

IUPAC: 2,4,6-tripirrolidinil-1,3,5-triazina

**Composto: TO**

Solv., °C: PhH, 24

Reação, h: 10

P.E., °C: 186-90 (lit.³: 124/12mmHg)

Rend., %: 93

 $\delta^{13}\text{C}$, ppm: 171.96 (C-2, 4); 170.66 (C-6); 71.69 (C-1');

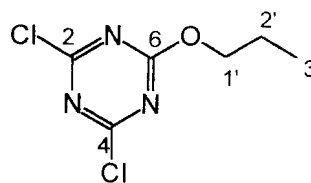
21.36 (C-2');

9.81 (C-3')

 $\delta^1\text{H}$, ppm: 0,80 (3H, t, CH_3); 1,63 (2H, m, CH_2CH_3); 4,24 (2H, t, CH_2O)MS, m/z (M^+): 208 ν (cm^{-1}): 1546 (C=N) 2972-2881 (CH)

1253 (C-O) 847 (C-Cl)

IUPAC: 2,4-dicloro-6-propanoxi-1,3,5-triazina



Composto: TOS

Solv., °C: PhH, 80

Reação, h: 2

P.E., °C: *

Rend., %: 99

 $\delta^{13}\text{C}$, ppm: 185.61 (C-2); 170.14 (C-4);

169.09 (C-6); 70.52 (C-1');

32.40 (C-4'); 21.99 (C-2'); 21,64 (C-5'); 13,11 (C-3'); 10,05 (C-6')

 $\delta^1\text{H}$, ppm: 1,01 (6H, m, CH₃); 1,74 (4H, m, CH₂CH₃); 3,09 (2H, t, CH₂S); 4,34 (2H, t, CH₂O)MS, m/z (M⁺): 247 ν (cm⁻¹): 1560 (C=N)

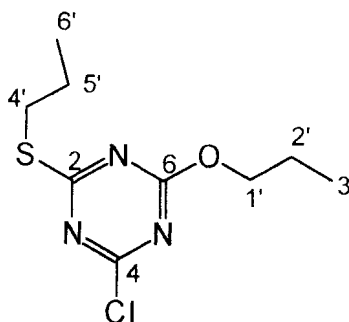
810 (C-Cl)

705 (C-S)

2980-2850 (CH)

1280 (C-O)

IUPAC: 2-cloro-4-propanoxi-6-propanotioxi-1,3,5-triazina

**Composto: TOSPR**

Solv., °C: Decalina, 180

Reação, h: 4

P.E., °C: 135-37

Rend., %: 92

 $\delta^{13}\text{C}$, ppm: 181.09 (C-2); 168.60 (C-4);

162.53 (C-6); 68.41 (C-1'); 46.17 (C-4'); 31.73 (C-6'); 24.88 (C-2');

22.66 (C-5'); 21.85 (C-7'); 13.21 (C-3'); 10.18 (C-8')

 $\delta^1\text{H}$, ppm: 0,97 (6H, m, CH₃); 1,74 (4H, m, CH₂CH₃); 1,92 (4H, sl, CH₂CH₂N); 3,04 (2H, t, CH₂S); 3,56 (4H, sl, CH₂N); 4,24 (2H, t, CH₂O)MS, m/z (M⁺): 282 ν (cm⁻¹): 1560 (C=N)

850 (C-Cl)

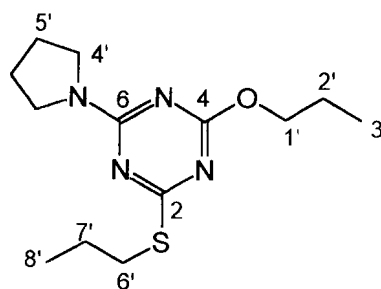
1220 (C-N)

2980-2850 (CH)

1280 (C-O)

600 (C-S)

IUPAC: 2-pirrolidinil-4-propanoxi-6-propanotioxi-1,3,5-triazina



III.4. Ensaio de Toxicidade

Foi utilizado o método "Brine Shrimp" (*Artemia Salina* LEACH), que emprega os camarões marinhos no bioensaio.

III.4.1. Metodologia⁴⁵

Animais

O meio para o cultivo das larvas de *Artemia Salina* foi água do mar artificial.

Foi utilizada uma caixa para eclosão dos sistos, sendo seu interior separado por uma divisória de forma a que apenas um dos lados ficasse iluminado para permitir, por fototropismo, a migração das larvas.

As larvas foram contadas e adicionadas à tubos de ensaio contendo meio (controle) e meio mais composto heterocíclico.

Drogas

Os compostos ensaiados foram dissolvidos em 5 ml de DMSO e posteriormente adicionados em variados volumes a tubos contendo 5 ml de solução de água do mar artificial/tween-80 (2%), Tabelas 1 a 8.

Ensaio

Foram preparados 5 tubos para cada droga à determinada concentração, sendo que 4 concentrações diferentes foram investigadas.

O ensaio controle também foi realizado com 5 tubos.

Adicionaram-se, então, aproximadamente 10 camarões por tubo. Após 24 horas contaram-se os animais mortos e vivos. Tabelas 1 a 8.

Determinação da Dose Letal de 50% (DL₅₀)

Foram calculadas as médias e respectivos desvios-padrão, transformadas em percentual com relação ao controle e, obtiveram-se os gráficos de % animais vivos X log dose da droga ensaiada. Os valores de DL₅₀ foram obtidos à partir dos respectivos gráficos (Gráficos 1 à 8).

Tabela 1. Resultados obtidos no ensaio de toxicidade com o composto TPR1^a

Concentração ^b TPR1	12,76		21,18		41,96		101,90		Controle	
	n° de larvas vivas mortas		n° de larvas vivas mortas		n° de larvas vivas mortas		n° de larvas vivas mortas		n° de larvas vivas mortas	
	13	0	9	0	4	13	0	9	11	0
	8	1	12	2	2	8	0	11	11	0
	11	0	11	1	0	10	0	12	11	0
	11	0	10	2	0	8	0	14	13	0
	9	0	11	0	3	7	0	11	14	0
Média de larvas vivas ± d.p. ^c	10,4 ± 1,95		10,4 ± 1,14		1,8 ± 1,78		0 ± 0		12 ± 1,41	
Média do total ± d.p.	10,6 ± 1,67		11,6 ± 1,81		11,0 ± 3,46		12,6 ± 3,04		12,2 ± 1,16	
% de larvas vivas ± d.p.	98,11 ± 1,81		91,38 ± 1,48		16,3 ± 2,62		0,0 ± 1,52		98,36 ± 1,29	

^aA massa de TPR1 utilizada na solução estoque de 5 ml foi de 10,7 mg, sendo adicionados aos tubos do bio-ensaio 0,03; 0,05; 0,1 e 0,25 ml para cada concentração final.

^bConcentração em ppm.

^cDesvio padrão.

Tabela 2. Resultados obtidos no ensaio de toxicidade com o composto TPR2^a

Concentração ^b TPR2	41,19		81,56		198,10		378,18		Controle	
	n° de larvas vivas mortas		n° de larvas vivas mortas		n° de larvas vivas mortas		n° de larvas vivas mortas		n° de larvas vivas mortas	
	12	2	9	6	5	9	2	13	9	1
	11	1	5	10	2	12	2	10	6	1
	11	3	5	7	4	11	1	12	14	1
	8	4	6	10	7	14	2	8	8	0
	15	1	9	-	6	7	3	9	11	0
Média de larvas vivas ± d.p. ^c	11,4 ± 2,5		6,25 ± 1,89		4,8 ± 1,96		2,0 ± 0,70		9,60 ± 3,05	
Média do total ± d.p.	13,6 ± 1,67		14,5 ± 1,73		15,4 ± 3,20		12,4 ± 1,81		9,60 ± 3,05	
% de larvas vivas ± d.p.	83,82 ± 2,09		43,10 ± 1,81		31,17 ± 2,58		16,13 ± 1,26		9,60 ± 3,05	

^aA massa de TPR2 utilizada na solução estoque de 5 ml foi de 20,8 mg, sendo adicionados aos tubos do bio-ensaio 0,05; 0,1; 0,25 e 0,50 ml para cada concentração final.

^bConcentração em ppm.

^cDesvio padrão.

Tabela 3. Resultados obtidos no ensaio de toxicidade com o composto TPR3^a

Concentração ^b TPR3	65,94		130,58		317,14		493,33		Controle	
	n° de larvas vivas	n° de larvas mortas	n° de larvas vivas	n° de larvas mortas	n° de larvas vivas	n° de larvas mortas	n° de larvas vivas	n° de larvas mortas	n° de larvas vivas	n° de larvas mortas
	11	0	8	2	5	9	1	14	9	1
	13	0	10	4	1	11	0	12	6	1
	10	0	14	0	6	8	0	17	14	1
	15	0	13	2	10	4	0	13	8	0
	13	0	15	2	5	5	1	18	11	0
Média de larvas vivas ± d.p. ^c	12,4 ± 1,95		12,0 ± 2,92		5,4 ± 3,2		0,4 ± 0,55		9,6 ± 3,05	
Média do total ± d.p.	12,4 ± 1,95		14,0 ± 2,55		12,8 ± 1,99		15,2 ± 2,86		9,6 ± 3,05	
% de larvas vivas ± d.p.	100 ± 1,95		85,71 ± 2,74		42,19 ± 2,50		2,63 ± 1,71		± 3,05	

^aA massa de TPR3 utilizada na solução estoque de 5 ml foi de 20,8 mg, sendo adicionados aos tubos do bio-ensaio 0,05; 0,1; 0,25 e 0,4 ml para cada concentração final.

^bConcentração em ppm.

^cDesvio padrão.

Tabela 4. Resultados obtidos no ensaio de toxicidade com o composto TPP1^a

Concentração ^b TPP1	18,34	20,39	24,42	28,44	Controle					
	n° de larvas		n° de larvas		n° de larvas		n° de larvas		n° de larvas	
	vivas	mortas	vivas	mortas	vivas	mortas	vivas	mortas	vivas	mortas
	6	3	1	10	3	10	0	9	11	0
	11	0	3	6	0	11	0	11	11	0
	12	1	5	7	0	9	0	9	11	0
	10	0	4	7	3	8	1	8	13	0
	12	2	7	9	0	9	0	9	14	0
Média de larvas vivas ± d.p. ^c	10,2 ± 2,49	4,0 ± 2,23	1,2 ± 1,64	0,2 ± 0,44					± 1,41	
Média do total ± d.p.	11,4 ± 2,07	11,8 ± 2,58	10,6 ± 1,67	10,0 ± 2,55					± 1,16	
% de larvas vivas ± d.p.	89,47 ± 2,28	33,89 ± 2,40	11,32 ± 0,83	2,0 ± 1,28					100,0 ± 0,0	

^aA massa de PP1 utilizada na solução estoque de 5 ml foi de 10,3 mg, sendo adicionados aos tubos do bio-ensaio 0,04; 0,05; 0,06 e 0,07 ml para cada concentração final.

^bConcentração em ppm.

^cDesvio padrão.

Tabela 5. Resultados obtidos no ensaio de toxicidade com o composto TPP2^a

Concentração ^b TPP2	38,04		74,61		143,70		Controle	
	n° de larvas		n° de larvas		n° de larvas		n° de larvas	
	vivas	mortas	vivas	mortas	vivas	mortas	vivas	mortas
	10	0	11	0	12	0	11	0
	10	0	12	4	3	4	11	0
	10	0	11	0	3	7	10	0
	10	0	9	0	1	8	11	0
	12	0	10	0	2	9	9	0
Média de larvas vivas ± d.p. ^c	10,4 ± 0,89		10,6 ± 1,14		4,6 ± 4,39		10,4 ± 0,89	
Média do total ± d.p.	10,4 ± 0,89		11,4 ± 2,70		10,2 ± 1,30		10,4 ± 0,89	
% de larvas vivas ± d.p.	100 ± 0,89		92,98 ± 1,96		45,1 ± 2,85		100 ± 0,89	

^aA massa de TPP2 utilizada na solução estoque de 5 ml foi de 19,4 mg, sendo adicionados aos tubos do bio-ensaio 0,1; 0,2 e 0,4 ml para cada concentração final.

^bConcentração em ppm.

^cDesvio padrão.

Tabela 6. Resultados obtidos no ensaio de toxicidade com o composto TM1^a

Concentração ^b TM1	47,33		93,78		139,22		183,85		Controle	
	n° de larvas vivas mortas		n° de larvas vivas mortas		n° de larvas vivas mortas		n° de larvas vivas mortas		n° de larvas vivas mortas	
	11	0	6	4	1	9	0	10	10	0
	10	0	4	5	2	9	0	10	10	0
	9	0	4	6	3	7	0	14	10	0
	9	1	5	5	0	12	0	10	10	0
	10	1	5	5	0	13	0	10	10	0
Média de larvas vivas ± d.p. ^c	9,8 ± 0,84		4,8 ± 0,84		1,2 ± 1,3		0 ± 0		10 ± 0,0	
Média do total ± d.p.	10,2 ± 0,84		9,8 ± 0,44		11,2 ± 1,3		10,8 ± 1,79		10 ± 0,0	
% de larvas vivas ± d.p.	96,08 ± 0,84		48,97 ± 0,64		10,71 ± 1,3		0,0 ± 0,89		100 ± 0,0	

^aA massa de TM1 utilizada na solução estoque de 5 ml foi de 23,9 mg, sendo adicionados aos tubos do bio-ensaio 0,05; 0,1; 0,15 e 0,2 ml para cada concentração final.

^bConcentração em ppm.

^cDesvio padrão.

Tabela 7. Resultados obtidos no ensaio de toxicidade com o composto TM2^a

Concentração ^b TM2	205,49	403,07	685,61	Controle				
	n° de larvas vivas mortas		n° de larvas vivas mortas		n° de larvas vivas mortas		n° de larvas vivas mortas	
	11	0	7	2	5	6	10	0
	11	0	7	4	4	5	10	0
	9	0	7	3	8	4	10	0
	10	0	11	3	4	5	10	0
	12	0	8	2	6	5	10	0
Média de larvas vivas ± d.p. ^c	10,6 ± 1,14		8,0 ± 1,73		5,4 ± 1,67		10 ± 0,0	
Média do total ± d.p.	10,6 ± 1,14		10,8 ± 1,92		10,4 ± 1,34		10 ± 0,0	
% de larvas vivas ± d.p.	100 ± 1,14		74,07 ± 1,83		51,92 ± 1,51		100 ± 0,0	

^aA massa de TM2 utilizada na solução estoque de 5 ml foi de 52,4 mg, sendo adicionados aos tubos do bio-ensaio 0,1; 0,2 e 0,35 ml para cada concentração final.

^bConcentração em ppm.

^cDesvio padrão.

Tabela 8. Resultados obtidos no ensaio de toxicidade com o composto TOSPR^a

Concentração ^b TOSPR	6,56		9,83		13,08		16,31		Controle	
	n° de larvas vivas mortas		n° de larvas vivas mortas		n° de larvas vivas mortas		n° de larvas vivas mortas		n° de larvas vivas mortas	
	14	0	11	3	6	6	1	13	10	0
	12	0	10	3	1	12	2	10	10	0
	11	1	12	4	0	11	0	12	10	0
	15	1	8	5	3	10	0	10	10	0
	14	0	10	5	4	12	0	10	10	0
Média de larvas vivas ± d.p. ^c	13,2 ± 1,64		10,2 ± 1,48		2,8 ± 2,39		0,6 ± 0,89		10 ± 0,0	
Média do total ± d.p.	13,6 ± 1,67		14,2 ± 1,30		13,0 ± 1,87		11,6 ± 1,67		10 ± 0,0	
% de larvas vivas ± d.p.	97,06 ± 1,66		71,83 ± 1,39		21,53 ± 2,13		5,17 ± 1,28		100 ± 0,0	

^aA massa de TOSPR utilizada na solução estoque de 5 ml foi de 8,24 mg, sendo adicionados aos tubos do bio-ensaio 0,02; 0,03; 0,04 e 0,05 ml para cada concentração final.

^bConcentração em ppm.

^cDesvio padrão.

IV. RESULTADOS E DISCUSSÃO

IV.1. Síntese

IV.1. 1. Método

Neste trabalho foram sintetizadas 12 triazinas, TM1, TM2, TM3, TPP1, TPP2, TPP3, TPR1, TPR2, TPR3, TO, TOS, TOSPR, por CTF, onde TPR2, TPR3, TOS e TOSPR ainda não foram mencionadas na literatura e as demais, descritas com utilização de outras técnicas de obtenção.

Os rendimentos encontrados nestas sínteses podem ser considerados excelentes, variando entre 75-99%, o que facilitou o isolamento e purificação, mesmo tendo sido realizado por cromatografia em coluna de gel de sílica.

Para fins de comparação, os compostos TM2, TPP2 e TPR2, foram preparados utilizando a metodologia tradicional⁴¹, mantendo os mesmos tempos reacionais que os utilizados em CTF, para os respectivos produtos. Foram observados rendimentos de aproximadamente 15%, após a purificação por cromatografia em coluna.

A utilização da técnica de CTF favorece a seletividade em função da estequiometria utilizada para o reagente nucleofílico. Utilizando-se a metodologia tradicional, essa seletividade não foi observada, obtendo-se mistura praticamente equimolar dos produtos mono e dissubstituídos.

CTF como metodologia utilizada, proporciona maior versatilidade operacional, eliminando a necessidade da atmosfera inerte na execução da síntese.

Nos compostos monossubstituídos, apesar da utilização de temperatura ambiente, foi necessário o monitoramento por

cromatografia em camada delgada para verificar o início da formação do derivado dissustituído. Na obtenção dos compostos dissustituídos, não se verifica a formação do trissustituído, mesmo utilizando benzeno à refluxo.

As triazinas trissustituídas apenas foram obtidas quando se utilizou decalina como solvente, à temperatura de refluxo. A saída do último átomo de cloro na forma de íon cloreto mostrou-se dificultada em função da presença de dois grupos doadores de elétrons ligados ao anel triazínico, daí a necessidade da utilização de solvente com alto ponto de ebulição. Para retirar a decalina do meio reacional, normalmente realizado por destilação sob alto vácuo, foi utilizada uma coluna de sílica gel, onde a mesma apresentava menor velocidade de escoamento do que o produto, quando eluídos com clorofórmio, em função de sua grande viscosidade. O produto assimetricamente trissustituído foi obtido com 90% de rendimento.

Dentre as sínteses descritas na literatura, não foi encontrada a utilização da técnica de CTF para derivados aminados de s-triazinas. No entanto, esta técnica foi utilizada para reações de substituição do cloreto cianúrico, empregando álcoois como nucleófilos⁴⁰.

Na obtenção do composto trissustituído assimetricamente (TOSPR), foi realizada a primeira substituição com o nucleófilo mais fraco, n-propanol, com o solvente à temperatura ambiente, aproveitando assim a alta reatividade inicial do cloreto cianúrico. Na segunda reação, foi utilizado o n-propanotiol em benzeno à refluxo. Finalmente, a terceira substituição foi realizada com o nucleófilo mais forte, pirrolidina, em decalina à refluxo de 180°C. Esta sequência foi necessária devido a diminuição de reatividade do anel heterocíclico, em função de suas substituições. Outra sequência foi realizada, verificando-se uma diminuição significativa de rendimento na obtenção do mesmo produto, quando comparado com o método descrito acima.

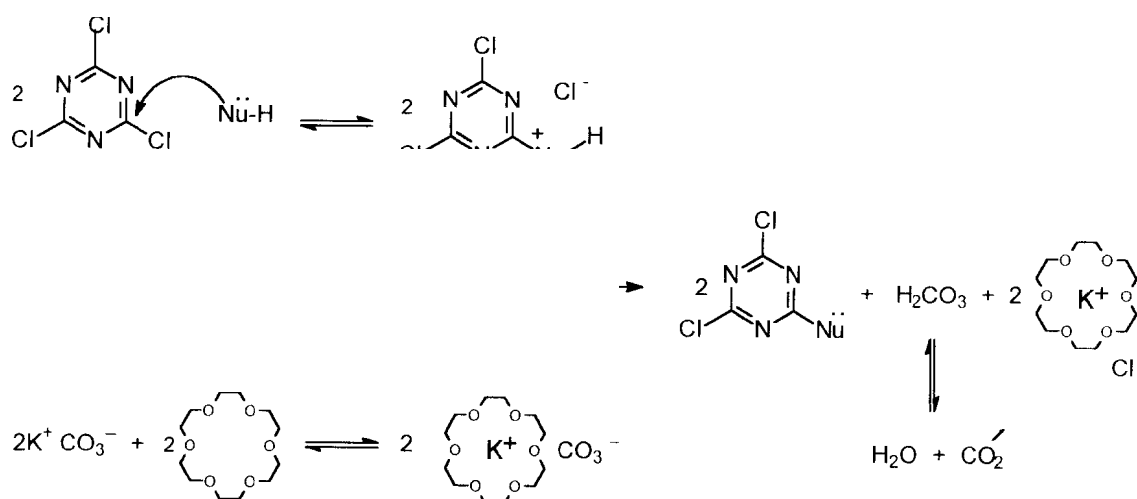
Dietmar⁴⁶, em publicação recente, utilizou derivado fosforado de paládio em catálise homogênea para síntese de 2-alcoxi-4,6-difenil-1,3,5-triazina à partir de cloreto cianúrico, com tempos reacionais em torno de 48h e sob atmosfera inerte, método mais trabalhoso e com utilização de reagentes de mais alto custo do que o apresentado neste trabalho de tese.

IV.1.2. Mecanismo

O uso da técnica catálise por transferência de fase, empregando éter de coroa como catalisador, permite o aumento exacerbado da basicidade do carbonato de potássio utilizado para remover o próton do intermediário formado na reação de substituição nucleofílica. O éter de coroa, 18-coroa-6, possui dimensões específicas para captura ideal do íon potássio.

A decomposição do ácido carbônico formado no meio reacional permite a transferência do cloreto de potássio para a fase aquosa, também formada no meio reacional.

O Esquema 1, mostra nossa proposta para o mecanismo de substituição nucleofílica do cloreto cianúrico em CTF.



Esquema 1

IV.2. Avaliação de Toxicidade

Substâncias bioativas são quase sempre tóxicas em altas doses. Desta forma, a letalidade de um organismo animal simples, pode ser usada para um rápido e fácil monitoramento da atividade biológica de substâncias sintéticas.

O ensaio de letalidade de *Artemia Salina* LEACH, consiste em uma técnica relativamente simples, de baixo custo, além de utilizar pequenas quantidades dos compostos a serem testados.

A finalidade deste ensaio é verificar o potencial citotóxico das drogas sintetizadas, para posterior avaliação de atividades biológicas específicas, como por exemplo fungitóxicas, de acordo com as informações obtidas na literatura⁴⁵.

As substâncias sintetizadas neste trabalho, foram testadas à várias concentrações em tubos de vidro contendo H₂O do mar artificial e, um número determinado de larvas. As larvas vivas e mortas foram contadas após 24h, e os valores de DL₅₀, foram determinados à partir das equações obtidas por regressão linear, aplicada aos dados apresentados nas tabelas enumeradas de 1 à 8, que originaram os correspondentes gráficos de 1 à 8.

A Tabela 9 mostra os valores obtidos de DL₅₀ para as triazinas ensaiadas. É importante ressaltar que os valores de DL₅₀ serão determinados posteriormente com maior número de concentrações, para obtenção de curvas mais representativas. A grande insolubilidade de alguns derivados, dificultou a obtenção de um maior número de pontos.

Tabela 9. Valores de DL₅₀ para as triazinas ensaiadas.

COMPOSTO	DL ₅₀ (ppm)
TPR1	33,45
TPR2	100,07
TPR3	364,13
TPP1	19,71
TPP2	148,87
TM1	88,76
TM2	735,77
TOSPR	10,73

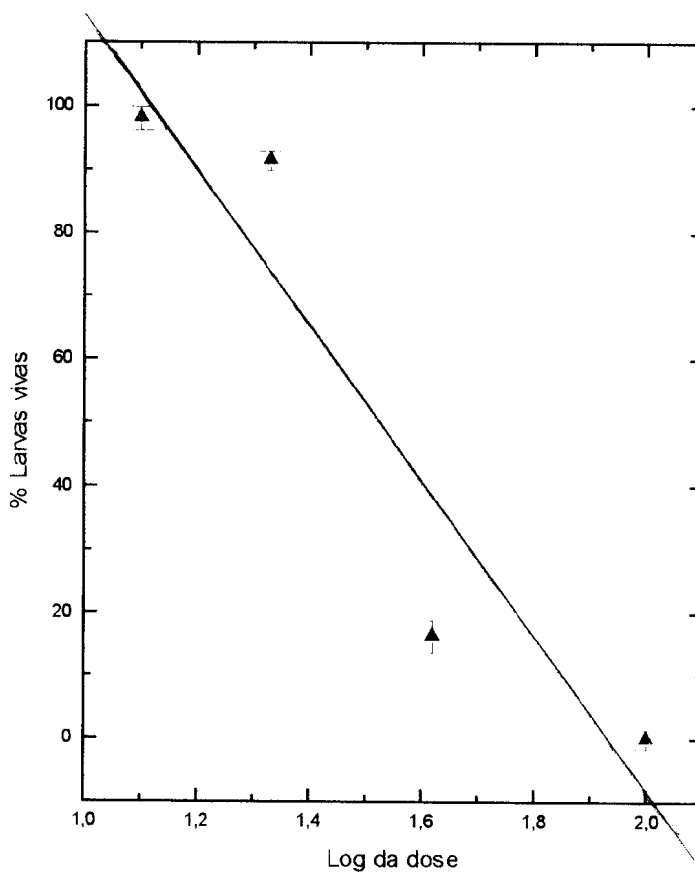
Comparando-se os valores de DL₅₀, Gráfico 9 (pag. 61), podemos observar a maior atividade tóxica para o derivado TOSPR (DL₅₀ = 10,73 ppm), seguido dos derivados monossubstituídos (TM1, TPR1, TPP1), sendo o mais ativo, o piperidinil-substituído (TPP1 com DL₅₀ = 19,71 ppm). Os compostos TPP3 e TM3, apresentaram-se parcialmente solúveis no meio utilizado para os ensaios, levando à valores aparentes de DL₅₀ (>173ppm).

A utilização da solução tween 80 em dimetilsulfóxido à 2% facilitou a solubilização dos heterocíclcos para posterior adição à água do mar artificial.

O bioensaio controle, indicou que as larvas não eram afetadas pela composição do solvente utilizado.

Os resultados obtidos, mostraram-se bastante interessantes e promissores, para posterior avaliação de atividades biológicas específicas.

Gráfico 1. Obtenção de DL_{50} para TPR1



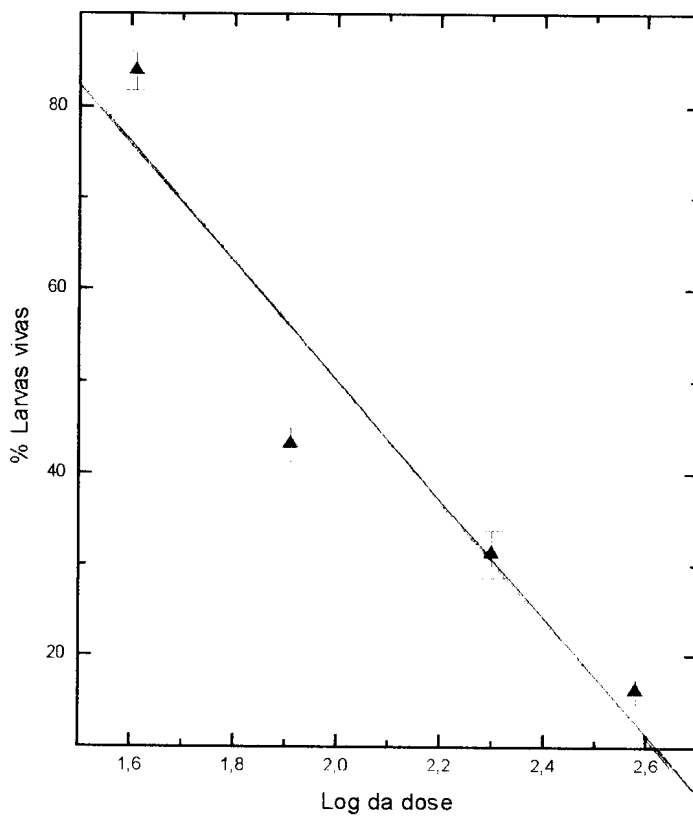
$$\% \text{ vivos} = (236,54 \pm 48,18) - (122,37 \pm 31,09) \log \text{ dose}$$

coeficiente de correlação = - 0,9411

desvio padrão = 20,92

significância (F) = 15,5

$DL_{50} = 33,45 \text{ ppm}$

Gráfico 2. Obtenção de DL₅₀ para TPR2

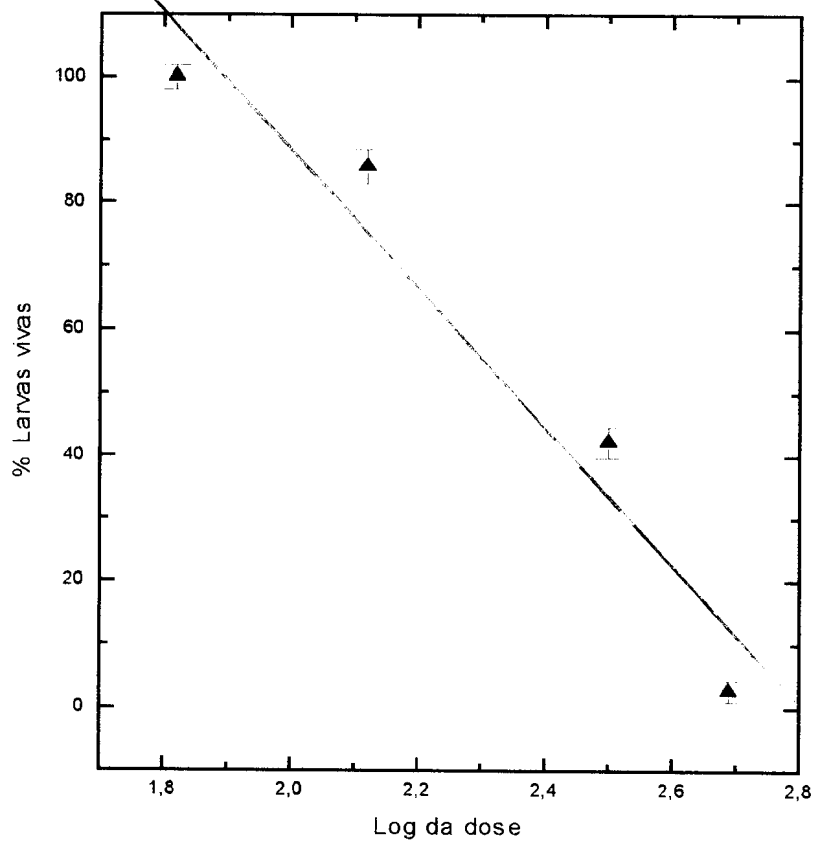
$$\% \text{ vivos} = (179,12 \pm 32,20) - (64,55 \pm 15,10) \log \text{ dose}$$

coeficiente de correlação = - 0,9494

desvio padrão = 11,16

significância (F) = 18,3

$$DL_{50} = 100,07 \text{ ppm}$$

Gráfico 3. Obtenção de DL₅₀ para TPR3

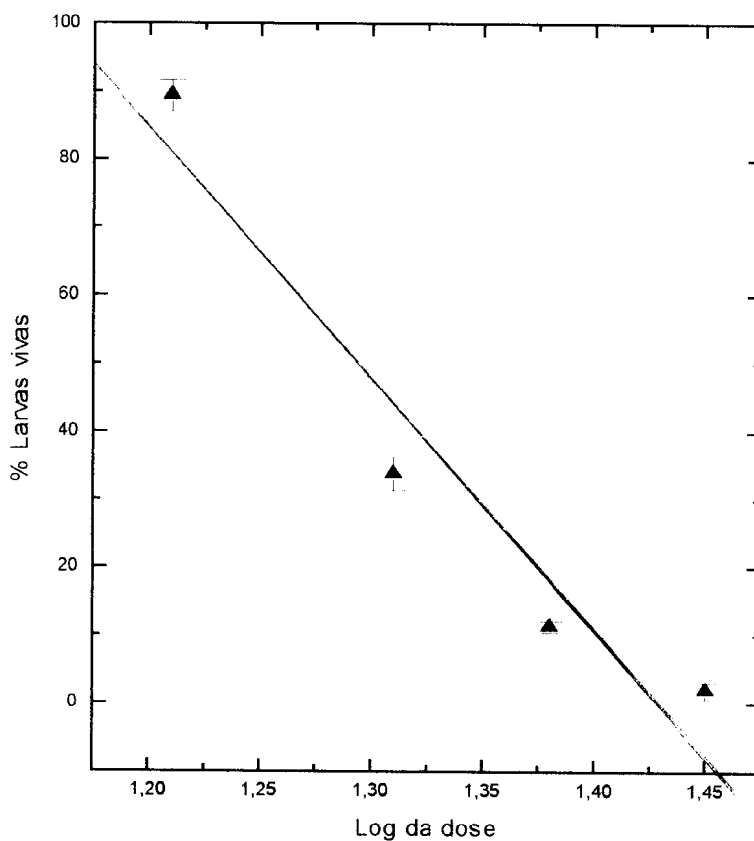
$$\%vivos = (308,84 \pm 45,44) - (101,06 \pm 19,70) \log \text{dose}$$

coeficiente de correlação = - 0,9694

desvio padrão = 13,27

significância (F) = 31,2

DL₅₀ = 364,13 ppm

Gráfico 4. Obtenção de DL₅₀ para TPP1

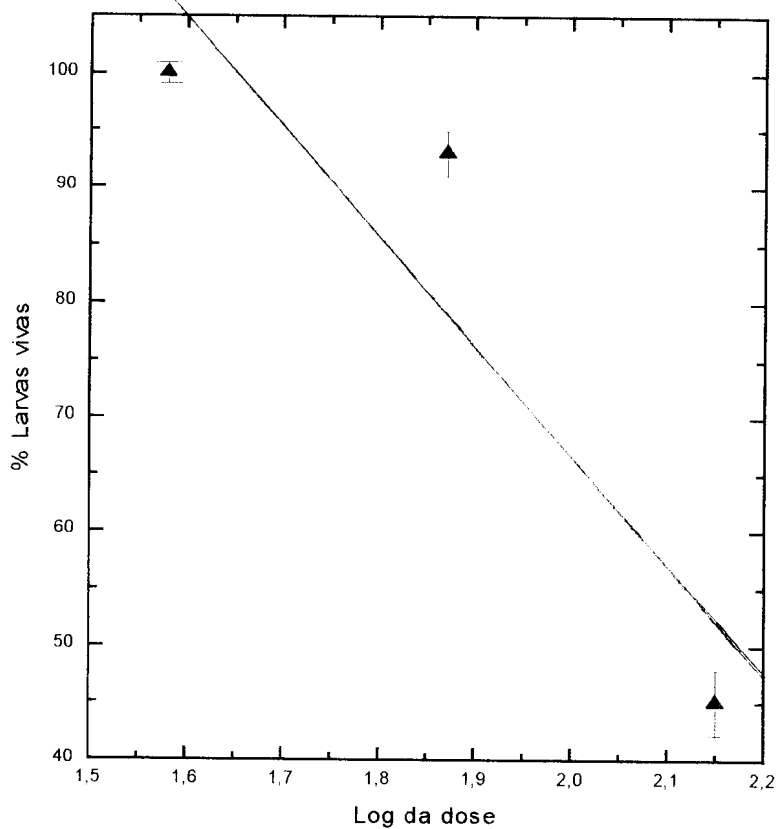
$$\% \text{ vivos} = (528,52 \pm 94,89) - (369,60 \pm 70,79) \log \text{ dose}$$

coeficiente de correlação = - 0,9652

desvio padrão = 12,60

significância (F) = 27,3

DL₅₀=19,71ppm

Gráfico 5. Obtenção de DL_{50} para TPP2

$$\% \text{ vivos} = (258,35 \pm 79,68) - (95,89 \pm 42,36) \log \text{ dose}$$

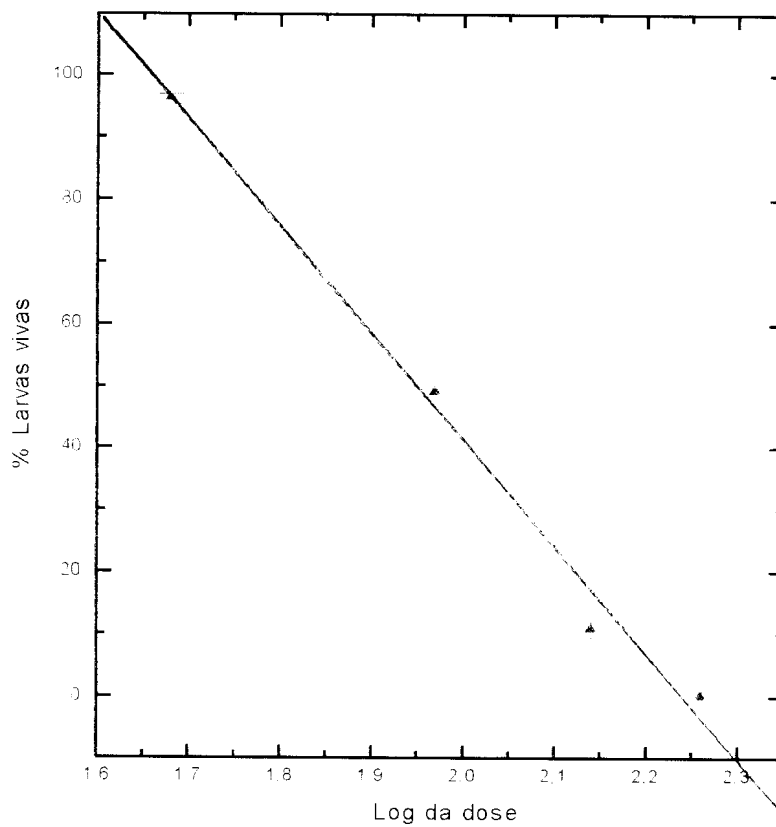
coeficiente de correlação = - 0,9147

desvio padrão = 17,07

significância (F) = 5,12

$DL_{50} = 148,87$ ppm

Gráfico 6. Obtenção de DL_{50} para TM 1



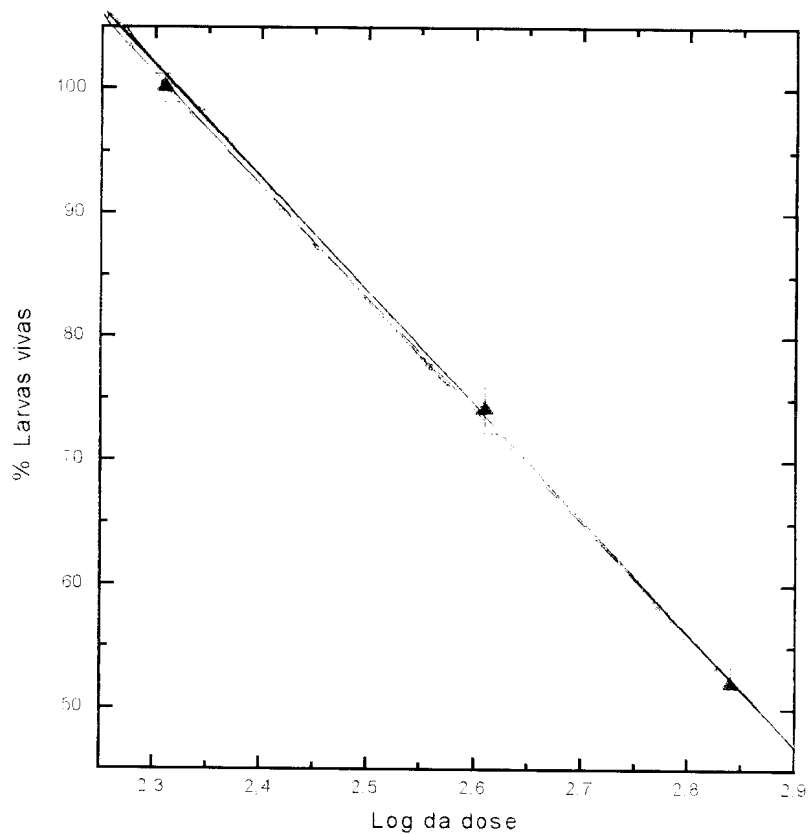
$$\% \text{ vivos} = (385,13 \pm 25,50) - (172,02 \pm 12,60) \log \text{ dose}$$

coeficiente de correlação = - 0,9947

desvio padrão = 5,49

significância (F) = 186

$DL_{50} = 88,76 \text{ ppm}$

Gráfico 7. Obtenção de DL₅₀ para TM2

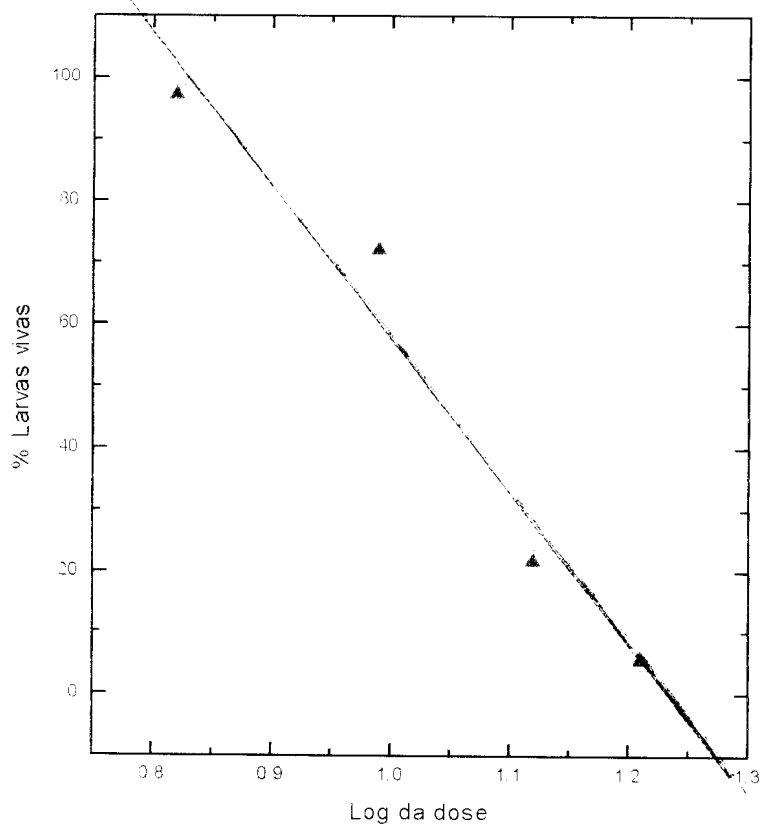
$$\% \text{ vivos} = (309,44 \pm 7,23) - (90,50 \pm 2,78) \log \text{ dose}$$

coeficiente de correlação = - 0,9995

desvio padrão = 1,05

significância (F) = 1060

DL₅₀ = 735,77 ppm

Gráfico 8. Obtenção de DL_{50} para TOSPR

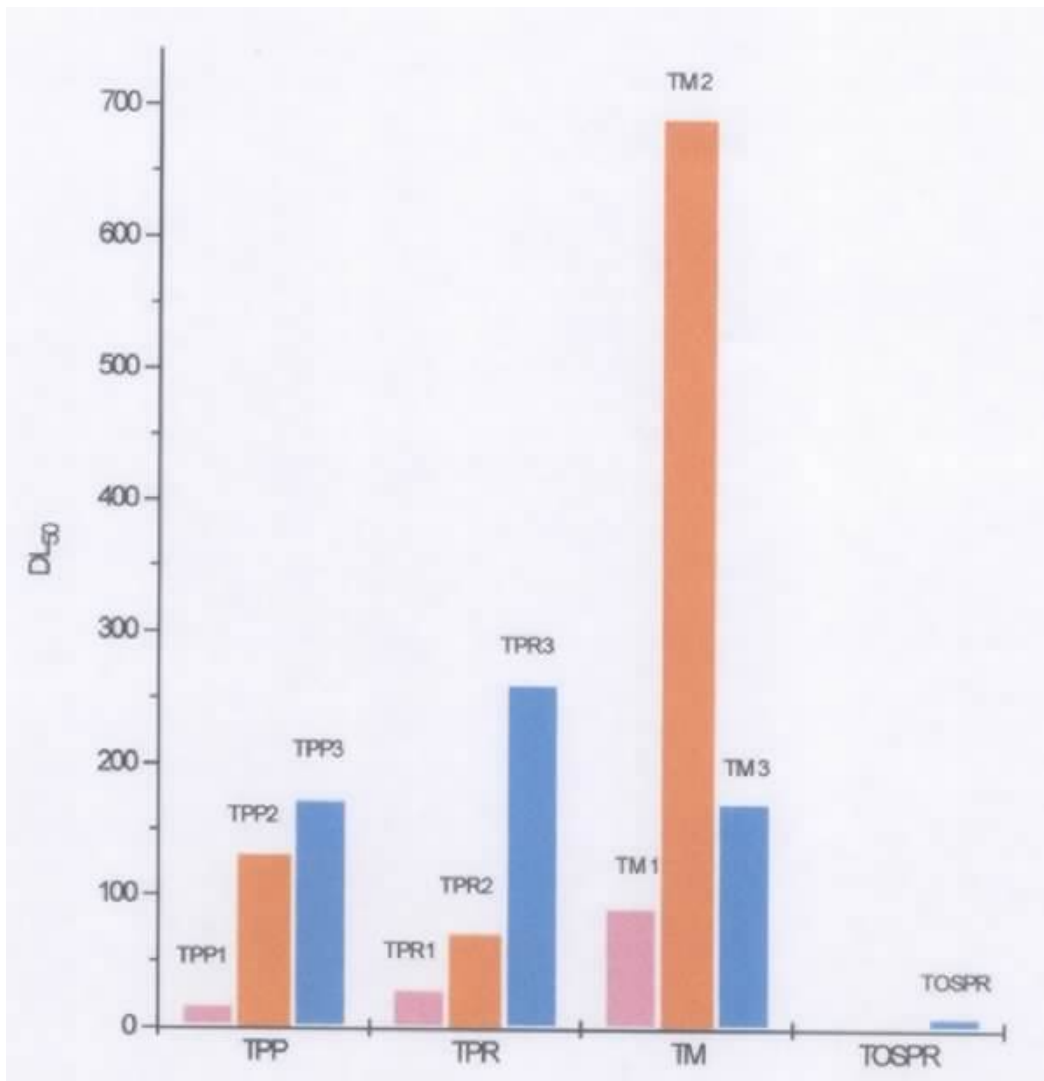
$$\% \text{ vivos} = (305,73 \pm 36,05) - (248,15 \pm 34,49) \log \text{ dose}$$

coeficiente de correlação = - 0,9812

desvio padrão = 10,12

significância (F) = 51,8

$DL_{50} = 10,73 \text{ ppm}$

Gráfico 9. Comparação das DL_{50} 

IV.3. Análise Espectroscópica

IV.3.1. RMN ^{13}C

Os espectros de RMN ^{13}C para as 1,3,5-triazinas foram obtidos em CDCl_3 . A Tabela 10 indica os valores dos deslocamentos químicos observados para as s-triazinas aminossustituídas.

Tabela 10. Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para as s-triazinas amino-derivadas.

COMPOSTO	C-2	C-4	C-6	C-1'	C-2'	C-3'
TM1	170,17	170,17	163,83	44,26	66,26	—
TM2	169,38	164,17	164,17	43,60	66,37	—
TM3	165,29	165,29	165,29	43,55	66,79	—
TPP1	169,96	169,96	163,35	45,22	25,54	24,08
TPP2	169,31	163,95	163,95	44,27	25,59	24,51
TPP3	165,32	165,32	165,32	43,95	25,75	25,00
TPR1	169,37	169,37	162,17	47,13	24,87	—
TPR2	168,18	162,18	162,18	46,25	25,14	—
TPR3	163,52	163,52	163,52	45,46	25,15	—

As atribuições dos carbonos nos compostos obtidos neste trabalho, foram realizadas utilizando-se a s-triazina não substituída^{47a} e o cloreto de cianurila como referências, Figura 23.

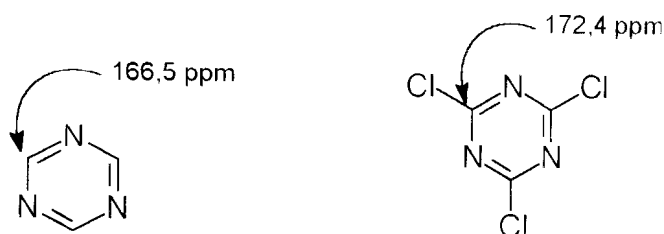


Figura 23

Considerando-se os compostos TM1, TM2 e TM3, observamos valores para os carbonos do anel heterocíclico com significativas variações em função da presença do átomo de cloro. No caso dos compostos mono e dissustituídos, os deslocamentos químicos dos carbonos *ipso* ao grupo morfolino absorvem com menores valores de 6 (163.83 e 164.17, respectivamente), quando comparados ao trissustituído (165.29), devido ao maior efeito retirador exercido pelos átomos de nitrogênio, sem competição, agora, com os de cloro.

A mesma consideração pode ser realizada, em relação aos derivados da série das s-triazinas piperidino (TPP) e pirrolidino substituídas (TPR), Tabela 10.

Foi observado também, maiores deslocamentos químicos para a série TPP, comparando-se à série TPR, devido a maior densidade eletrônica sobre o nitrogênio do anel piperidino, com maior número de grupos CH₂, doadores de elétrons, aumentando assim, a diferença de eletronegatividade entre o C e N, ocasionando um efeito α mais pronunciado.

Os carbonos C-1', C-2', C-3', quando comparados em cada série, apresentaram os C-1' mais desprotegidos nos compostos monossustituídos TPP1 e TPR1, afetados pelo efeito indutivo retirador de elétrons dos 2 átomos de cloro presentes na estrutura e, no caso da série TM, esse efeito seria contrabalanceado pela presença do átomo de oxigênio do anel morfolina, levando à valores de deslocamento químico praticamente inalterados.

Os derivados s-triazínicos assimetricamente substituídos (Tabela 11) apresentaram deslocamentos químicos relativamente especiais

Tabela 11. Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para as s-triazinas assimetricamente substituídas.

COMP.	C-2	C-4	C-6	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	C-7'	C-8'
TO	171,96	171,96	170,66	71,69	21,36	9,81	-	-	-	-	-
TOS	185,61	170,14	169,09	70,52	21,99	13,11	32,40	21,64	10,05	-	-
TOSPR	181,09	168,60	162,53	68,41	24,88	10,18	46,17	22,66	31,73	21,85	13,21

O composto TO apresentou deslocamento químico para o C-2 (170.66ppm), ligeiramente mais protegido do que os carbonos cloro-substituídos (C-4 e C-6, 171.96ppm), devido à menor diferença de eletronegatividade entre o carbono e o oxigênio.

O derivado TOS mostrou para os carbonos do anel heterocíclico. absorções semelhantes ao composto TO para C-2 e C-4 (n-propoxi e cloro substituídos. (169.09ppm e 170.14ppm, respectivamente); porém,

o C-6 (propanotioxi-substituído) apresentou absorção em 185.61ppm, indicando intensa desproteção provocada pelo átomo de enxôfre, apesar de sua menor eletronegatividade. Neste caso, sugerimos que a desblindagem observada seja resultante do efeito do enxôfre como "átomo pesado, já descrito para outras moléculas na literatura^{47-b} sobre o átomo de carbono aromático. Para os átomos de carbono das cadeias alifáticas, foram observados deslocamentos químicos sem alterações significativas, quando comparados ao composto TO.

Finalmente, o composto TOSPR, mostrou deslocamentos químicos ligeiramente menores para os átomos C-2 e C-4, devido a saída do átomo de cloro da estrutura da molécula. Para o carbono C-6, foi observado valor semelhante aos obtidos na série TPR.

Os carbonos metilênicos e metílicos não apresentaram variações significativas, quando comparados aos demais compostos da série TO e TOS.

IV.3.2. CG-MASSAS

O estudo mais detalhado dos espectros de massas dos compostos sintetizados neste trabalho de tese, tornou-se importante devido a ausência de qualquer publicação sobre espectrometria de massas, desta classe de heterocíclicos.

Foi observada a presença de sinais correspondentes aos íons moleculares, em todos os espectros dos compostos obtidos neste trabalho. A Tabela 12, apresenta os valores de m/z dos principais fragmentos observados e suas abundâncias relativas.

Tabela 12. Valores de m/z dos principais fragmentos e suas correspondentes abundâncias relativas.

TM1		TM2		TM3	
m/z	%	m/z	%	m/z	%
235	15	285	58	336	100
234	55	255	80	306	82
218	93	244	76	279	65
203	71	228	35	261	53
191	100	170	100	249	38
177	84	142	22	42	55
149	95	86	38		
87	87	68	35		
62	38				

TPP1		TPP2		TPP3	
m/z	%	m/z	%	m/z	%
233	80	281	50	330	35
217	100	252	50	301	100
203	80	226	23	247	90
189	43	198	20	219	15
149	28	163	5	136	45
87	35	84	100	84	53
62	38			56	63
				41	98

TPR1		TPR2		TPR3	
m/z	%	m/z	%	m/z	%
219	18	253	50	288	85
190	100	225	68	260	100
149	3	211	13	232	48
87	30	197	23	191	25
62	20	70	100	122	43
				70	45
				55	88

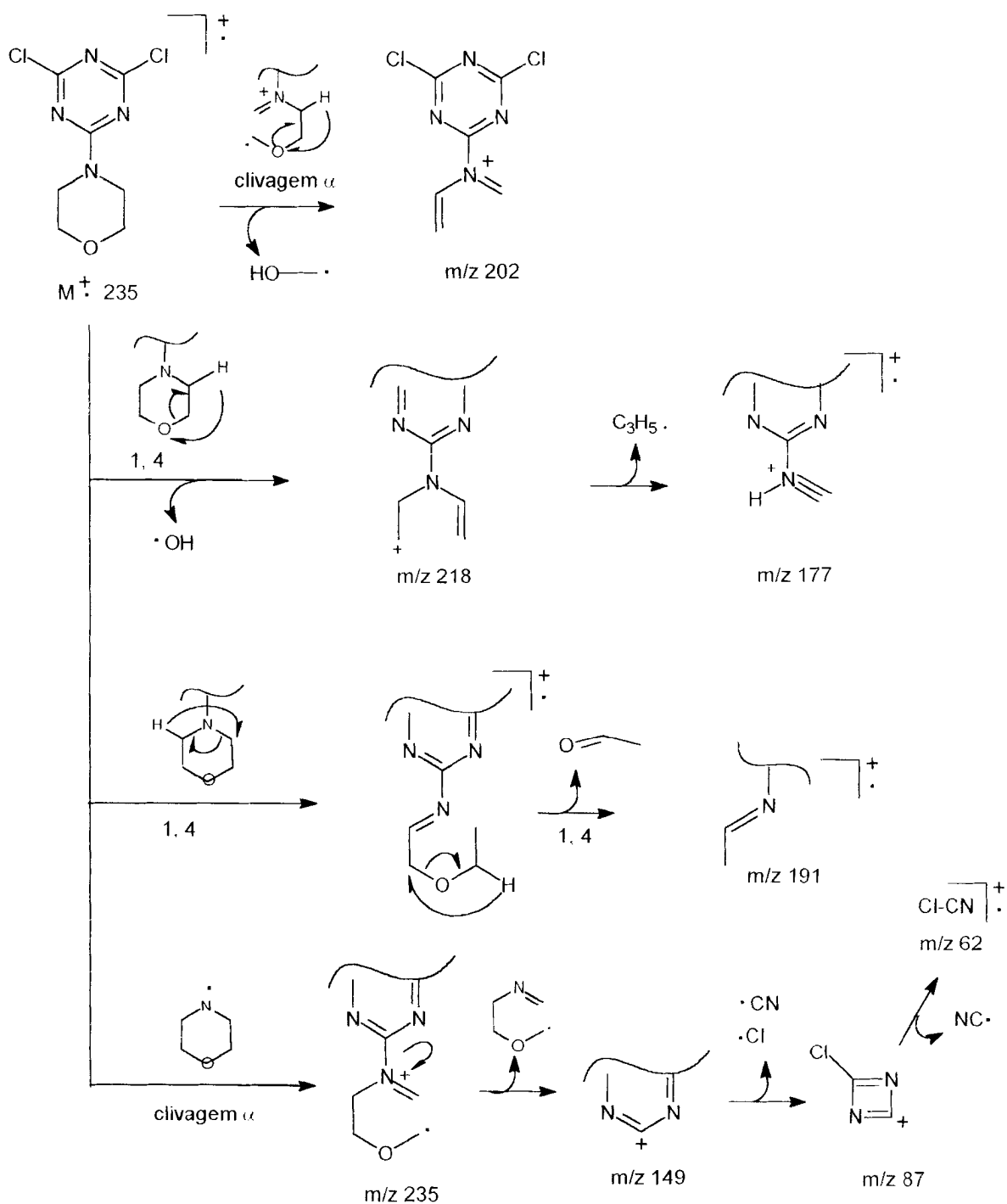
TO		TOS		TOSPR	
m/z	%	m/z	%	m/z	%
208	3	247	8	282	15
166	100	219	5	240	100
149	48	190	18	225	3
87	38	177	3	198	30
62	35	170	28	165	58
41	83	163	30	70	83
		87	23	55	55
		62	13	43	50
		43	65	41	60
		41	100		

A análise dos espectros de massas dos derivados monossubstituídos TM1, TPP1 e TPR1, apresentaram como pico base (100%), fragmentos correspondentes à abertura do anel amino-substituinte.

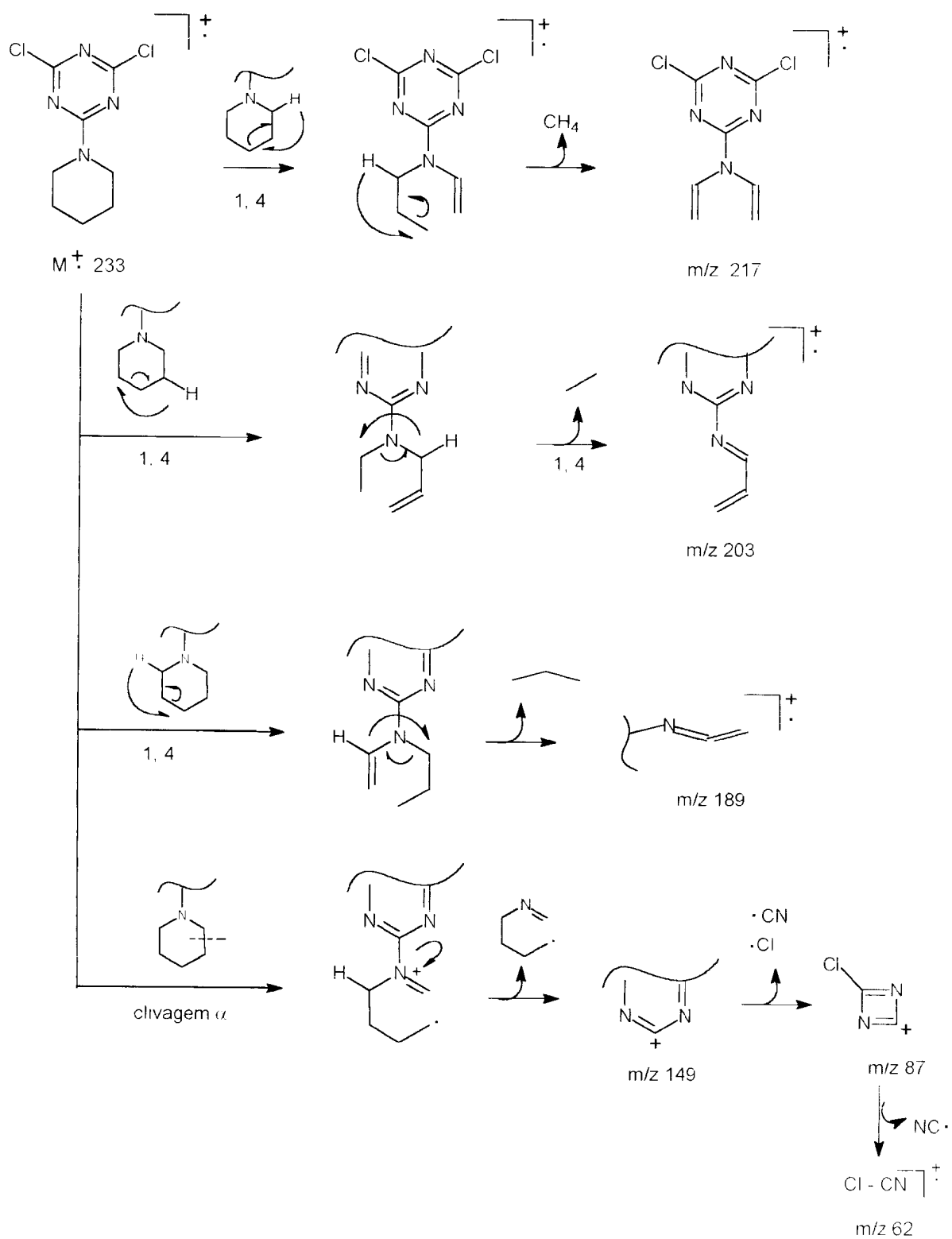
No caso do composto TO, o fragmento com maior abundância corresponde ao íon radical, proveniente da perda de propeno do íon molecular.

Observou-se: ainda nesta série, a presença de dois sinais atribuídos à abertura do anel triazínico, após perda de um radical cloro, que facilitaria a contração do anel (m/z 87) e, posterior abertura para formação do íon radical (m/z 62).

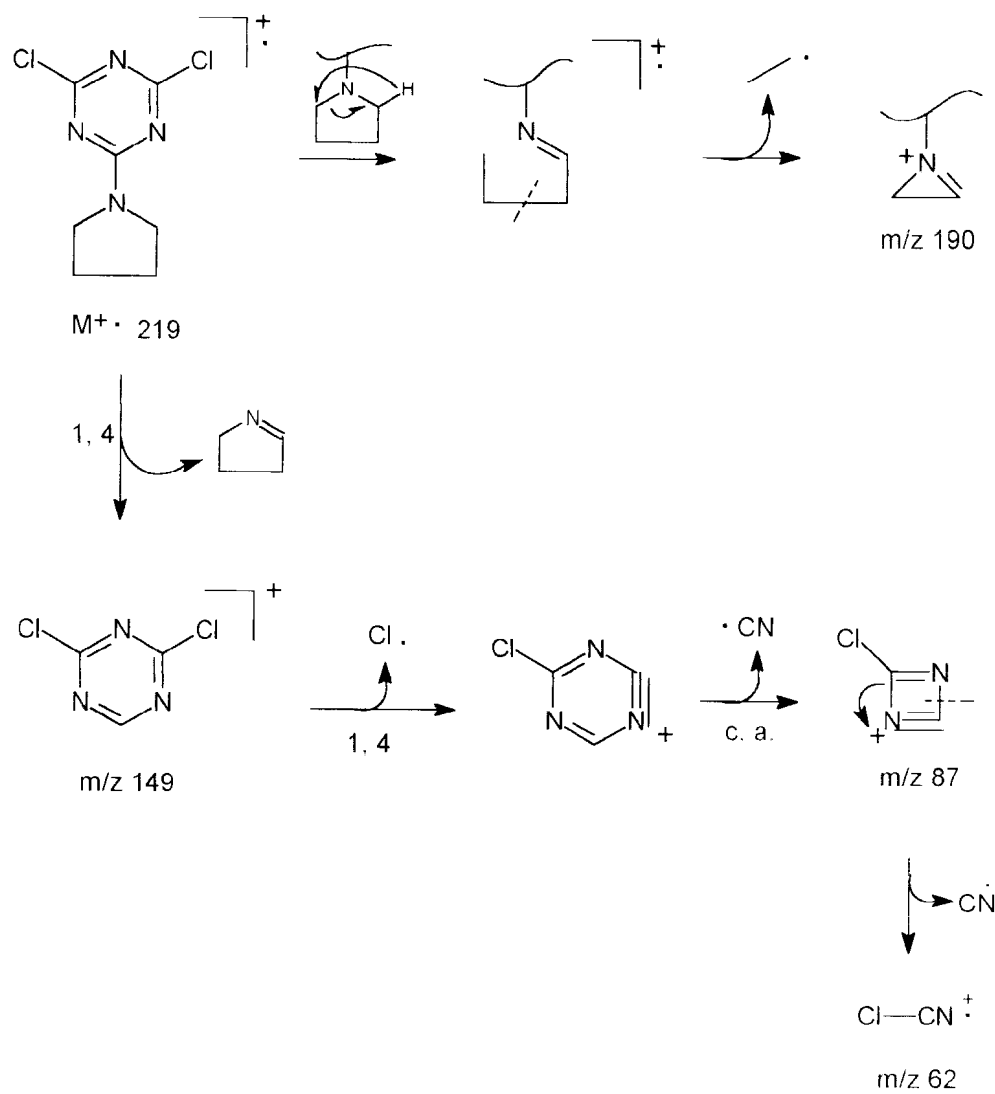
Os Esquemas 2, 3, 4 e 5, mostram as fragmentações sugeridas para as triazinas monossubstituídas.



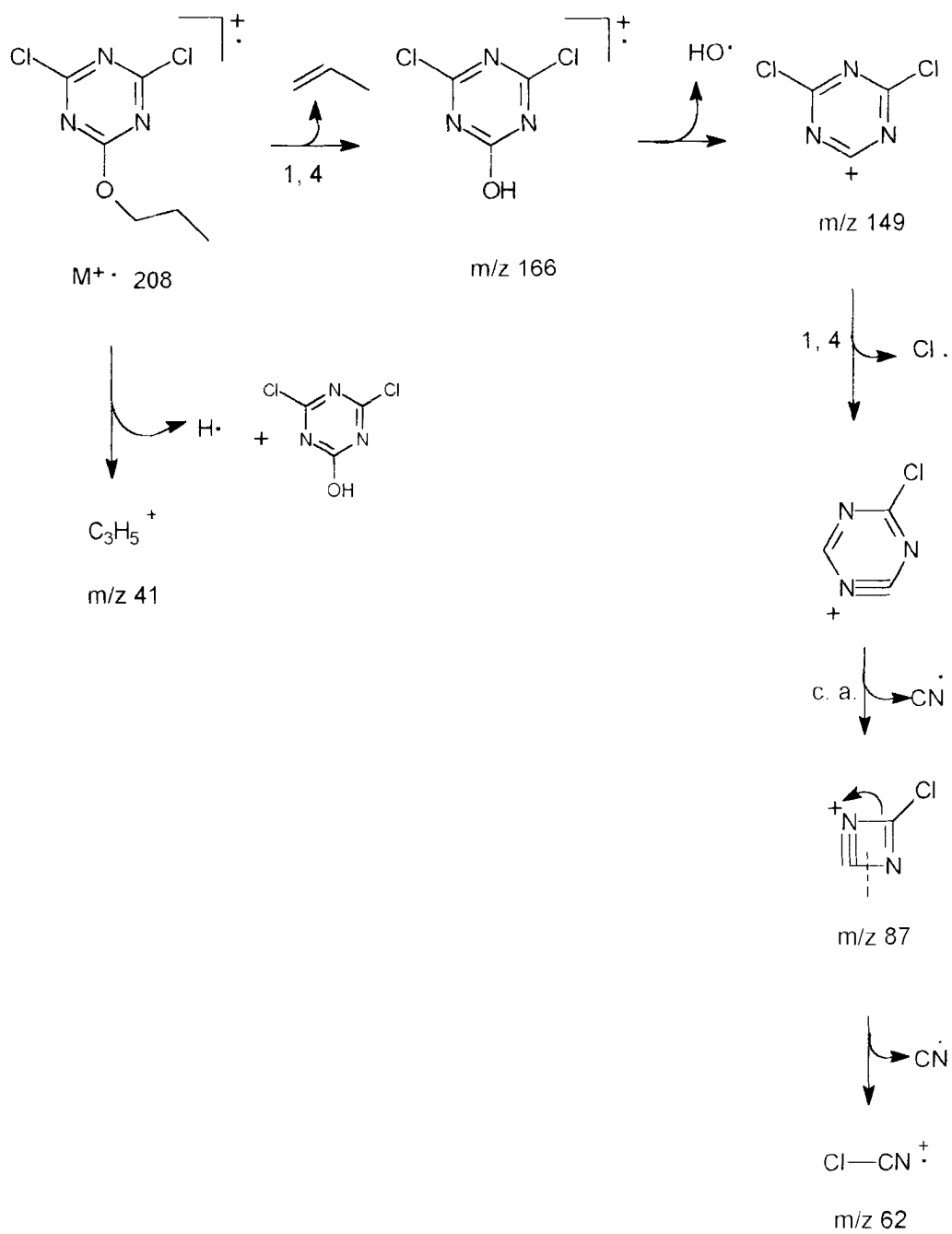
Esquema 2. Fragmentação de massas de TM1



Esquema 3. Fragmentação de massas de TPP1.



Esquema 4. Fragmentação de massas de TPR1.



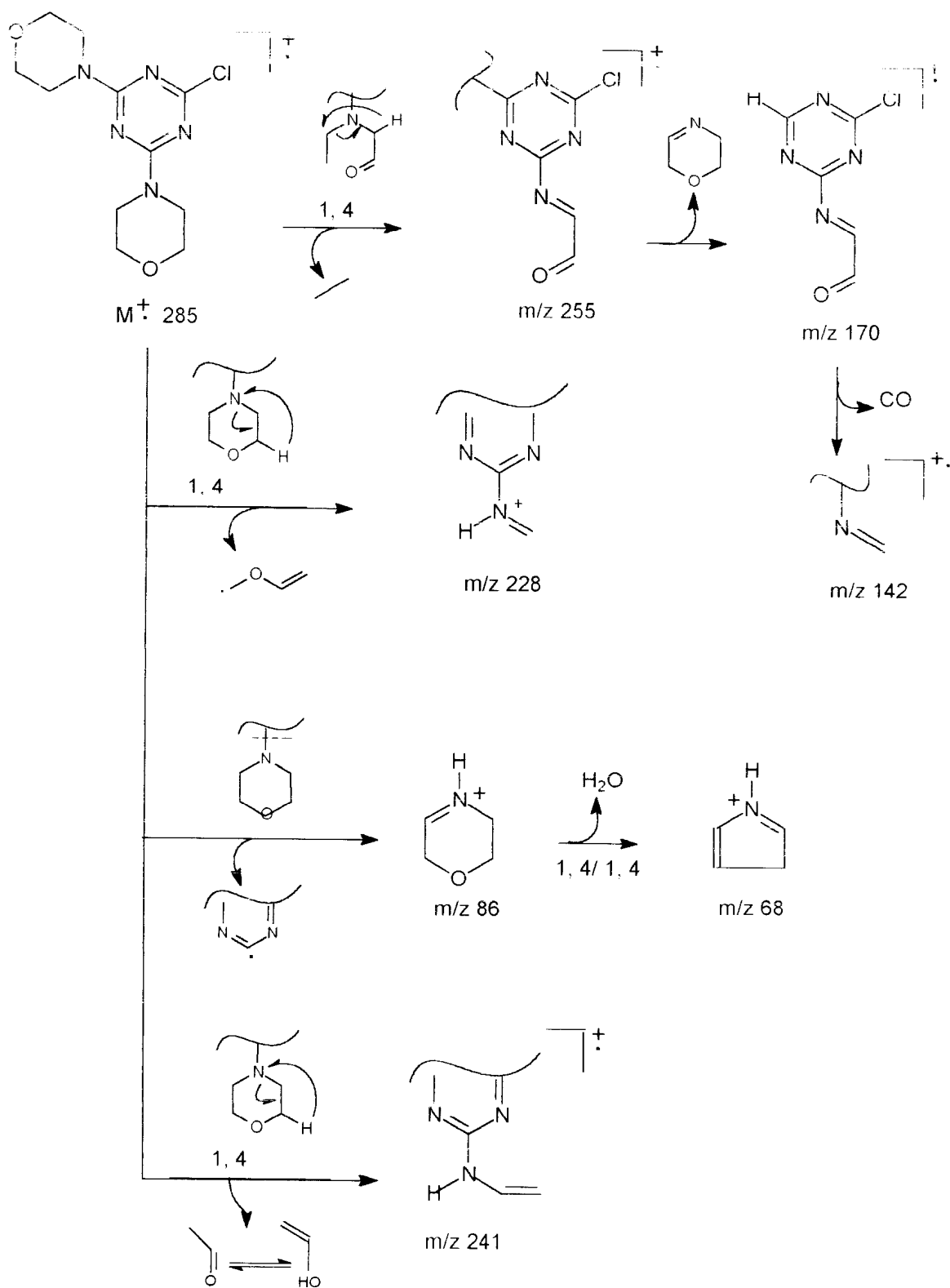
Esquema 5. Fragmentação de massas de TO.

Os compostos da série dissustituída, TPP2 e TPR2, apresentaram como pico base os sinais correspondentes aos amino-substituintes provenientes de uma quebra direta do íon molecular e posterior rearranjo 1,2.

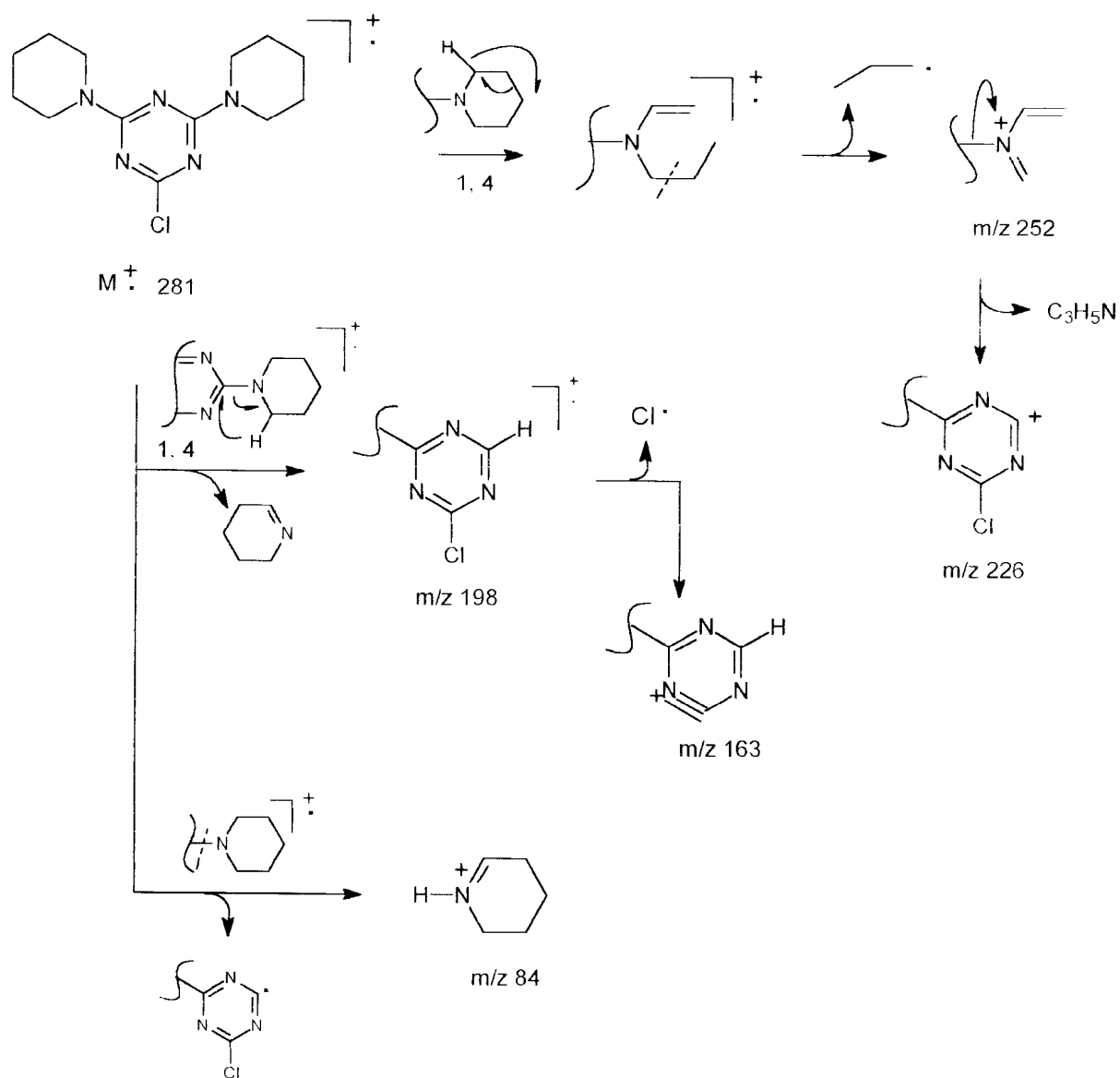
No caso do TM2, o fragmento correspondente ao íon morfolino apresentou-se com menor intensidade, devido à presença do átomo de oxigênio no anel.

O composto TOS mostrou como pico base, o íon correspondente ao ceteno, apresentando também, fragmentos característicos da abertura do anel triazínico.

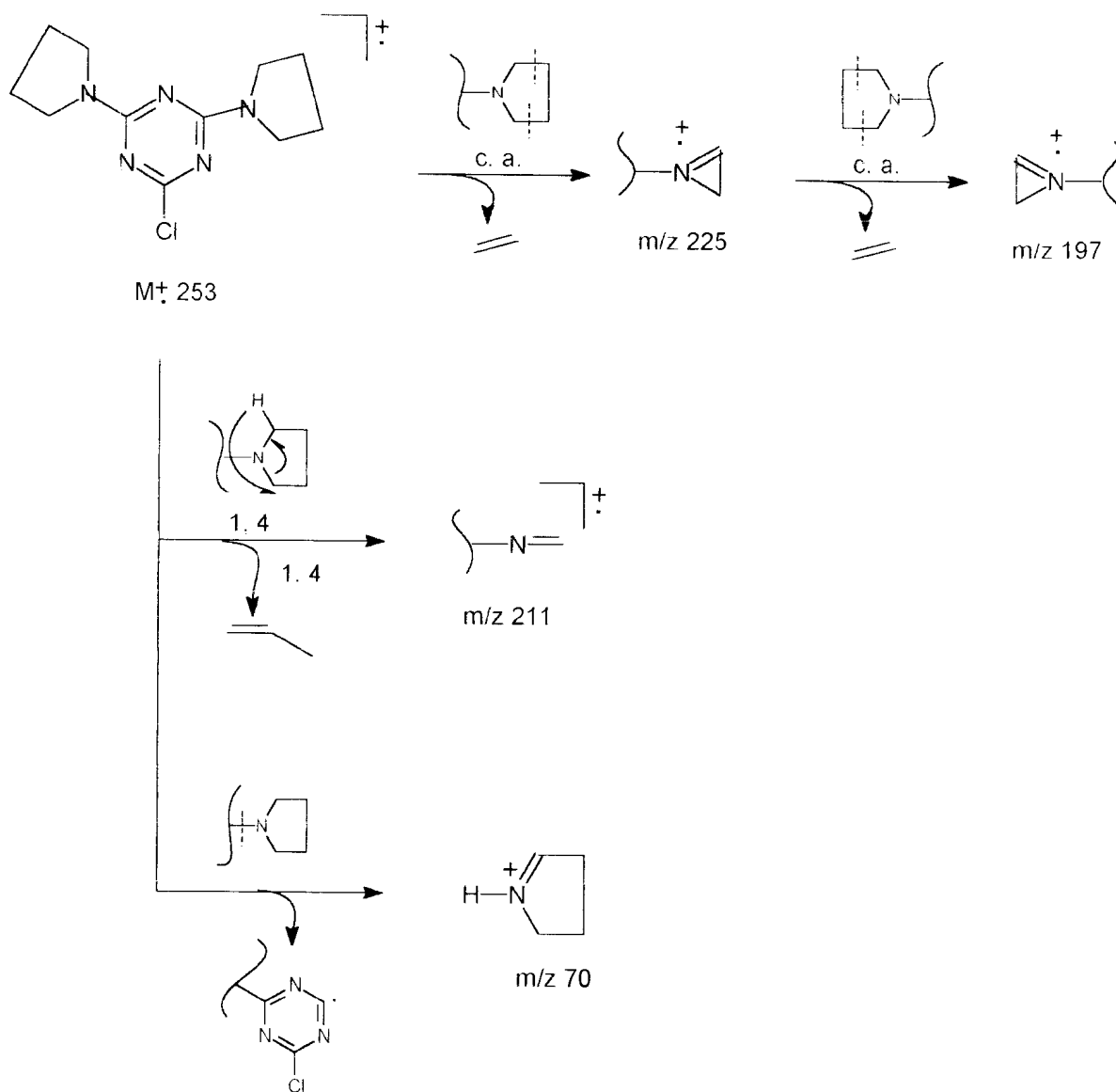
Os Esquemas 6, 7, 8 e 9, mostram as fragmentações, propostas para os compostos dissustituídos.



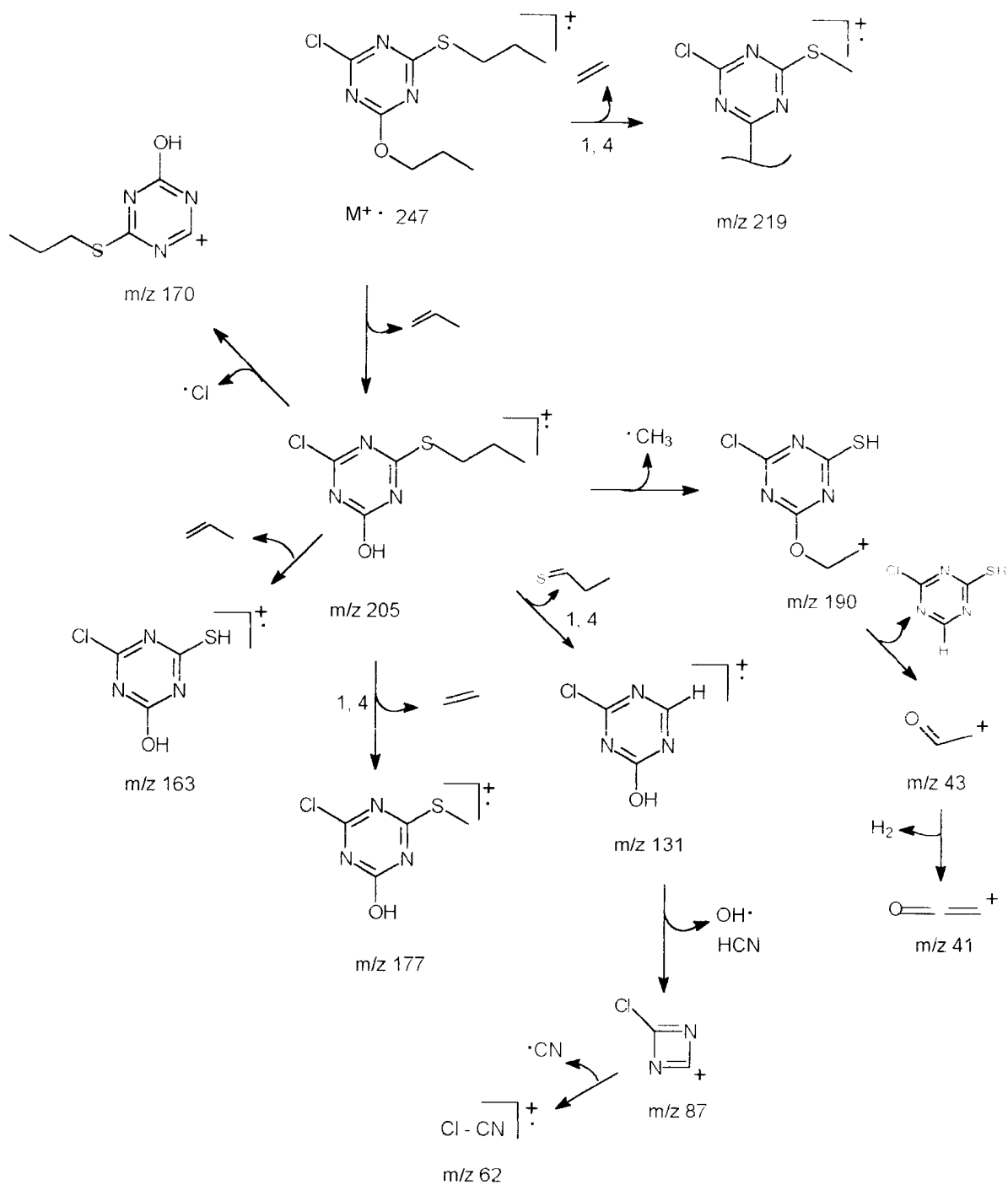
Esquema 6. Fragmentação de massas de TM2.



Esquema 7. Fragmentação de massas de TPP2.



Esquema 8. Fragmentação de massas de TPR2.

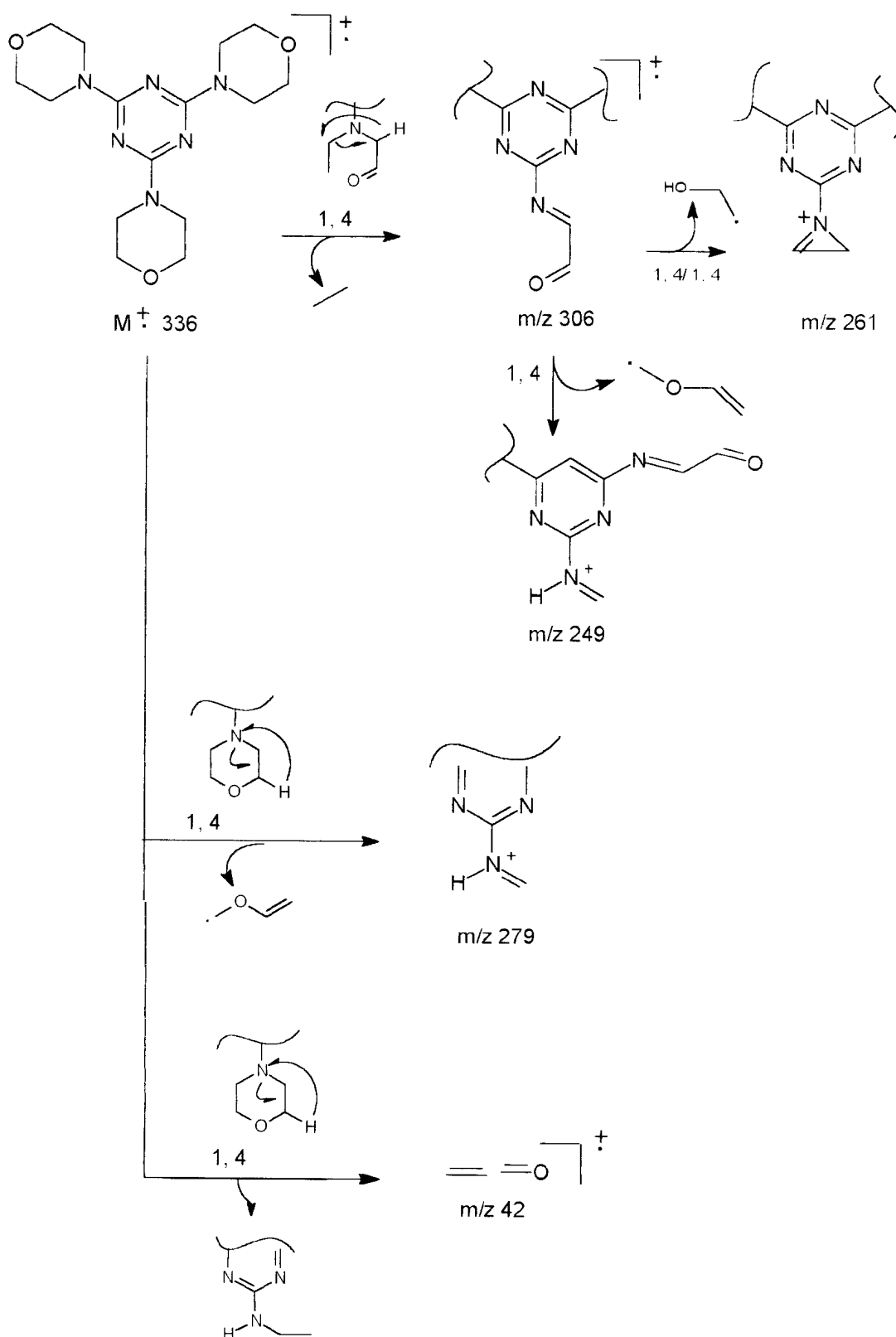


Esquema 9. Fragmentação de massas de TOS.

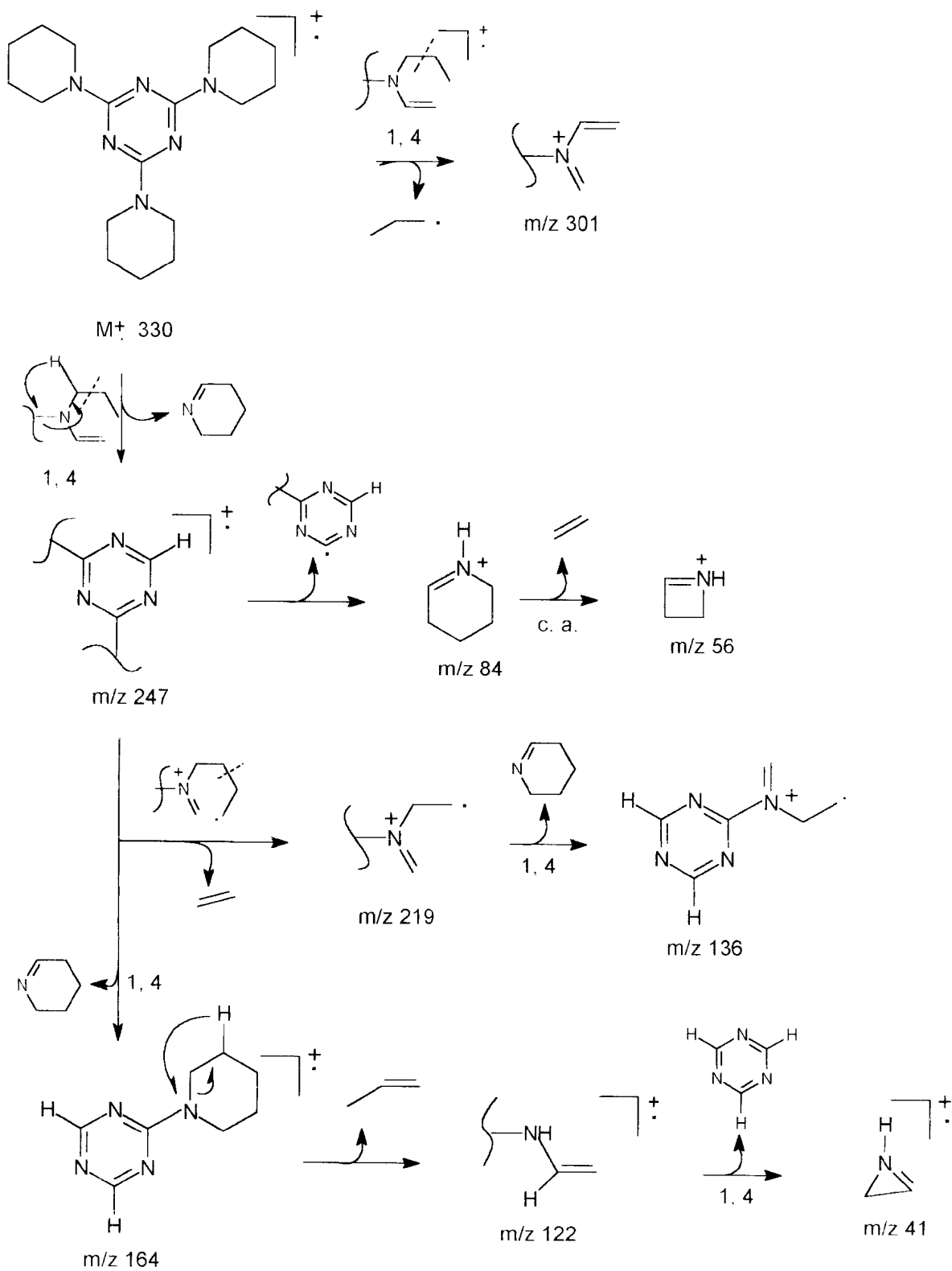
Os espectros de massas dos compostos TPP3 e TPR3, apresentaram como pico base, fragmentos correspondentes à quebra do anel amino-substituído, sendo que o composto TM3, apresentou o íon molecular com abundância 100%, provavelmente devido à presença de mais 3 heteroátomos, que estabilizaria o íon radical formado. No caso do TOSPR, a possibilidade da saída de uma molécula de propeno de cada um dos três substituídos, favorecem a maior abundância do correspondente íon molecular m/z 240.

Os fragmentos correspondentes aos amino-substituídos, também foram observados em todos os compostos da série trissubstituída.

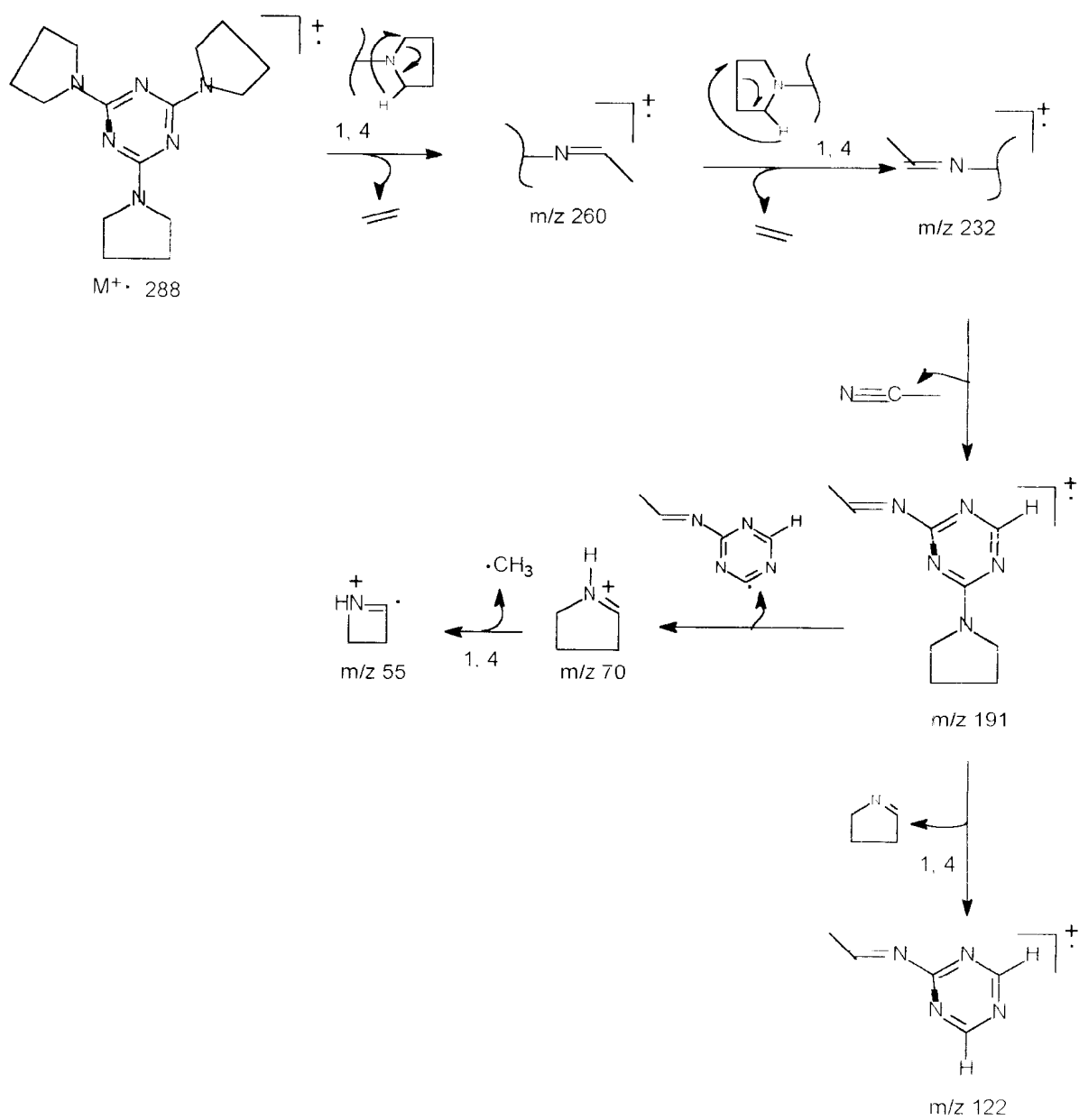
Os Esquemas 10, 11, 12 e 13, mostram as fragmentações propostas para as s-triazinas trissubstituídas.



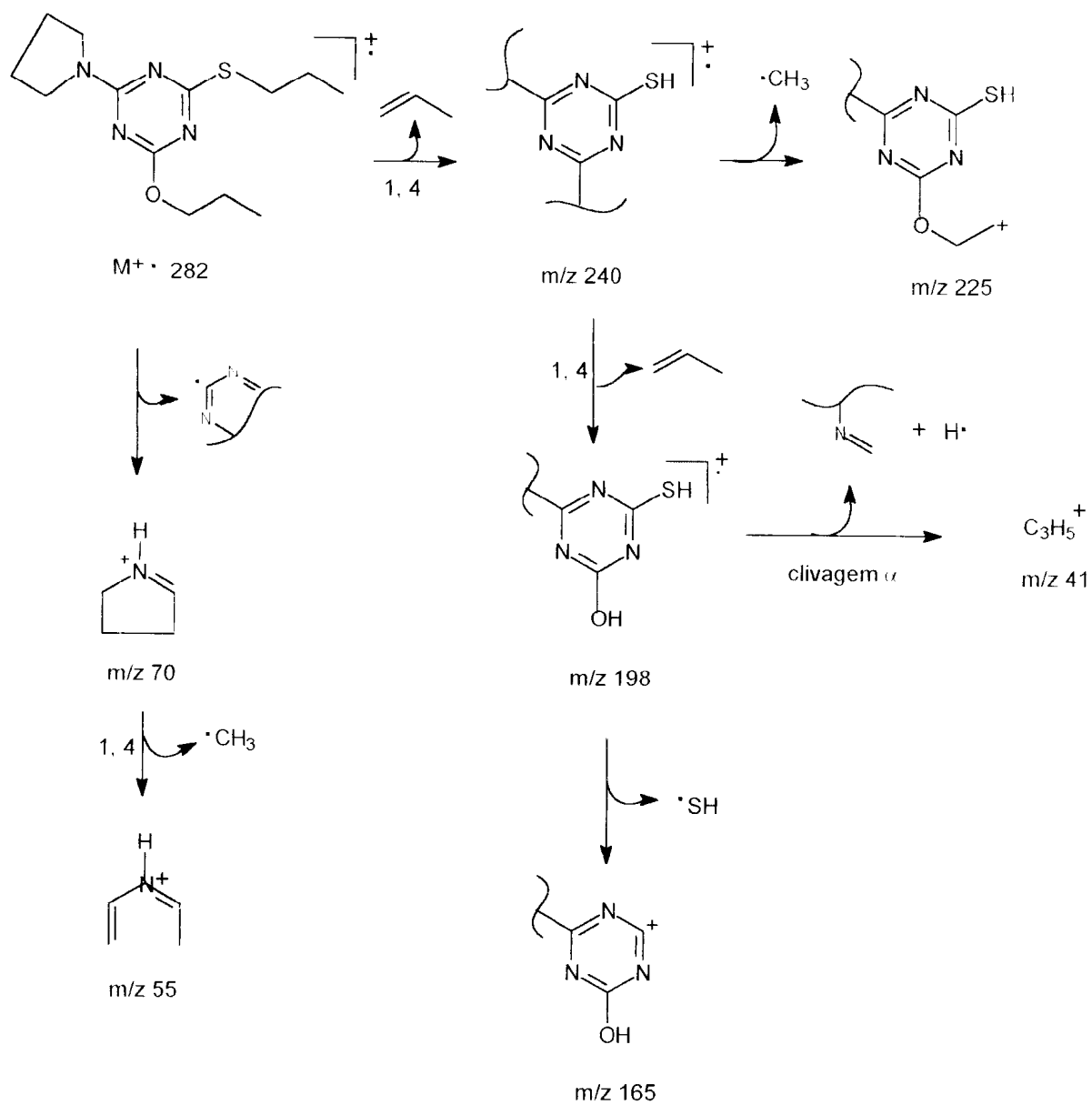
Esquema 10. Fragmentação de massas de TM3.



Esquema 11. Fragmentação de massas de TPP3.



Esquema 12. Fragmentação de massas de TPR3.



Esquema 13. Fragmentação de massas de TOSPR.

V. CONCLUSÃO

Foram sintetizadas, através da Técnica de Catálise por Transferência de Fase (CTF), doze 1,3,5-triazinas simétrica e assimetricamente substituídas, onde quatro destas não foram citadas na literatura.

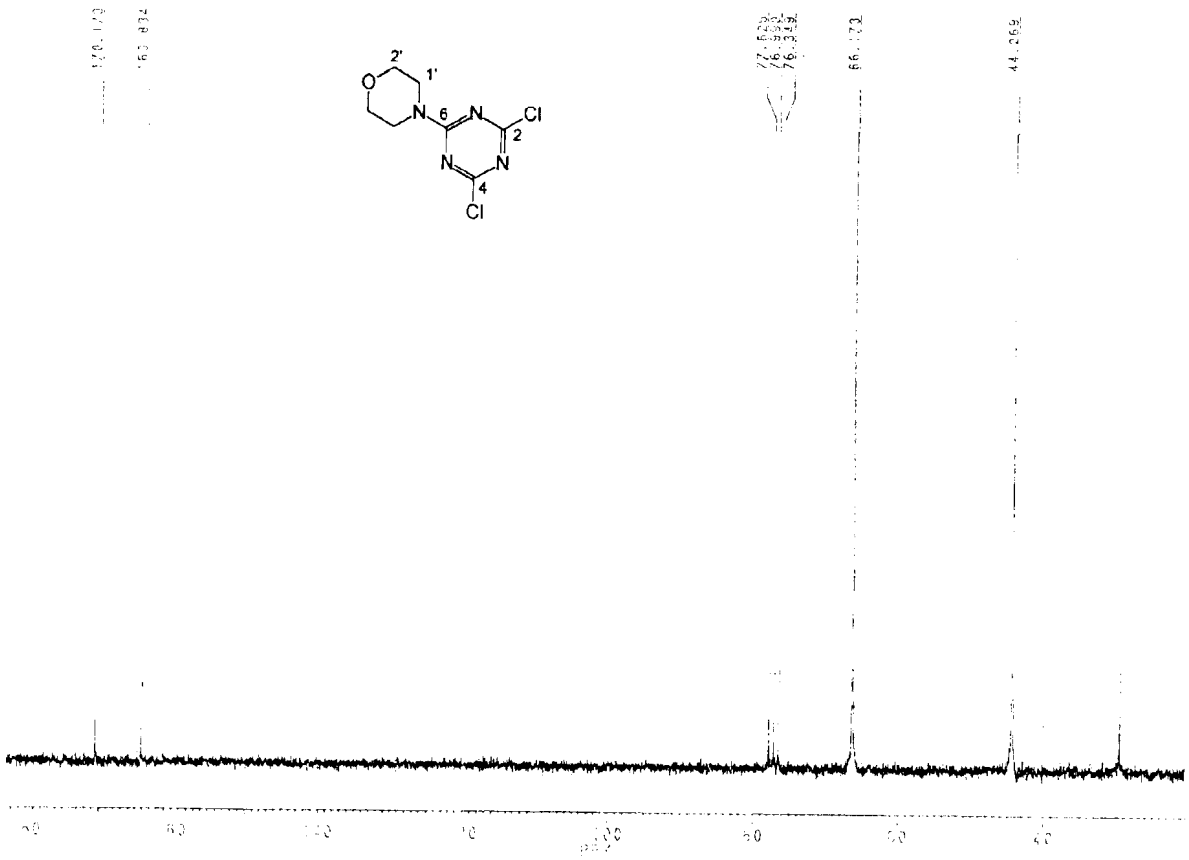
A metodologia sintética, utilizando CTF, mostrou-se bastante eficiente e inovadora para amino-substituições, quando comparada com a metodologia tradicional, onde os rendimentos obtidos foram na faixa de 75-99% contra 15%. Esta técnica também favoreceu a seletividade nas substituições nucleofílicas.

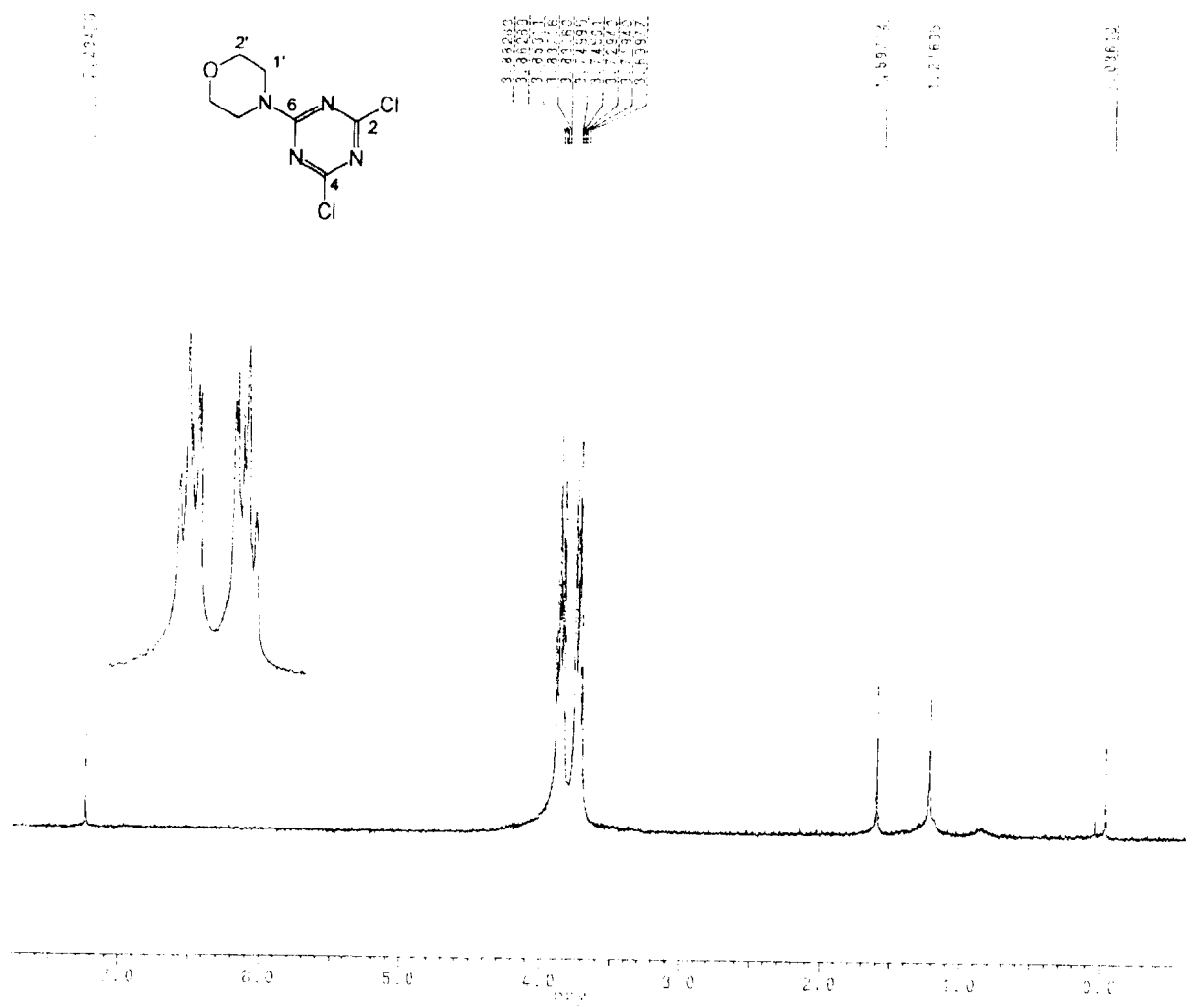
Suas estruturas foram elucidadas através das técnicas de RMN de ^{13}C e ^1H , IV e CG-Massas. A análise dos espectros de massas, mostrou padrões de fragmentação de acordo com a substituição do anel triazínico.

Foram realizados ensaios de toxicidade, utilizando o monitoramento da letalidade de *Artemia salina* LEACH, onde verificou-se o potencial citotóxico indicado através dos valores de DL_{50} . Os compostos TOSPR e TPP1, apresentaram maiores atividades citotóxicas.

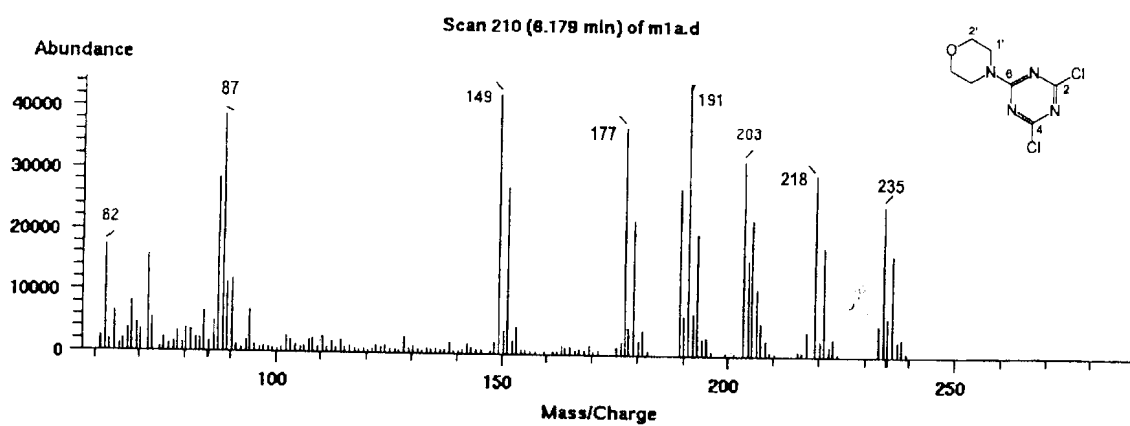
Os resultados obtidos foram interessantes e promissores, possibilitando futuros estudos de ensaios biológicos específicos.

VI. ESPECTROS

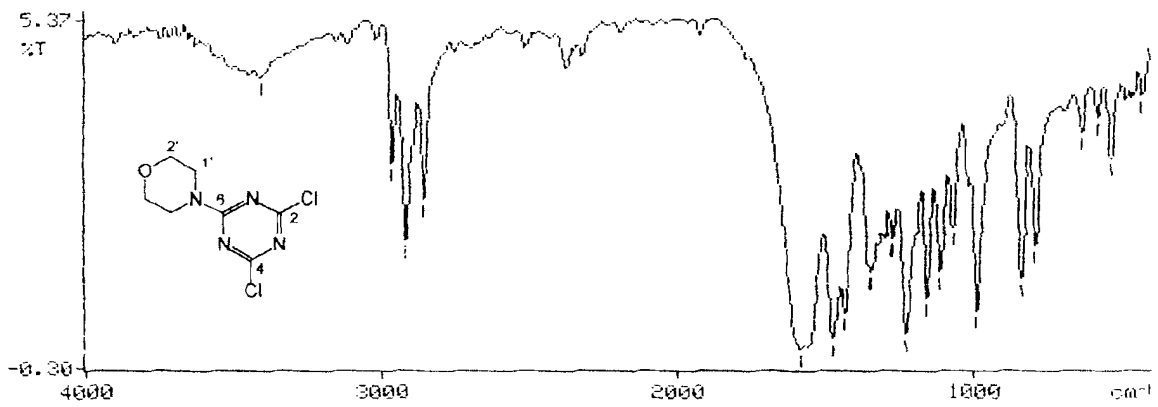
Espectro 1. RMN ^{13}C de TM1



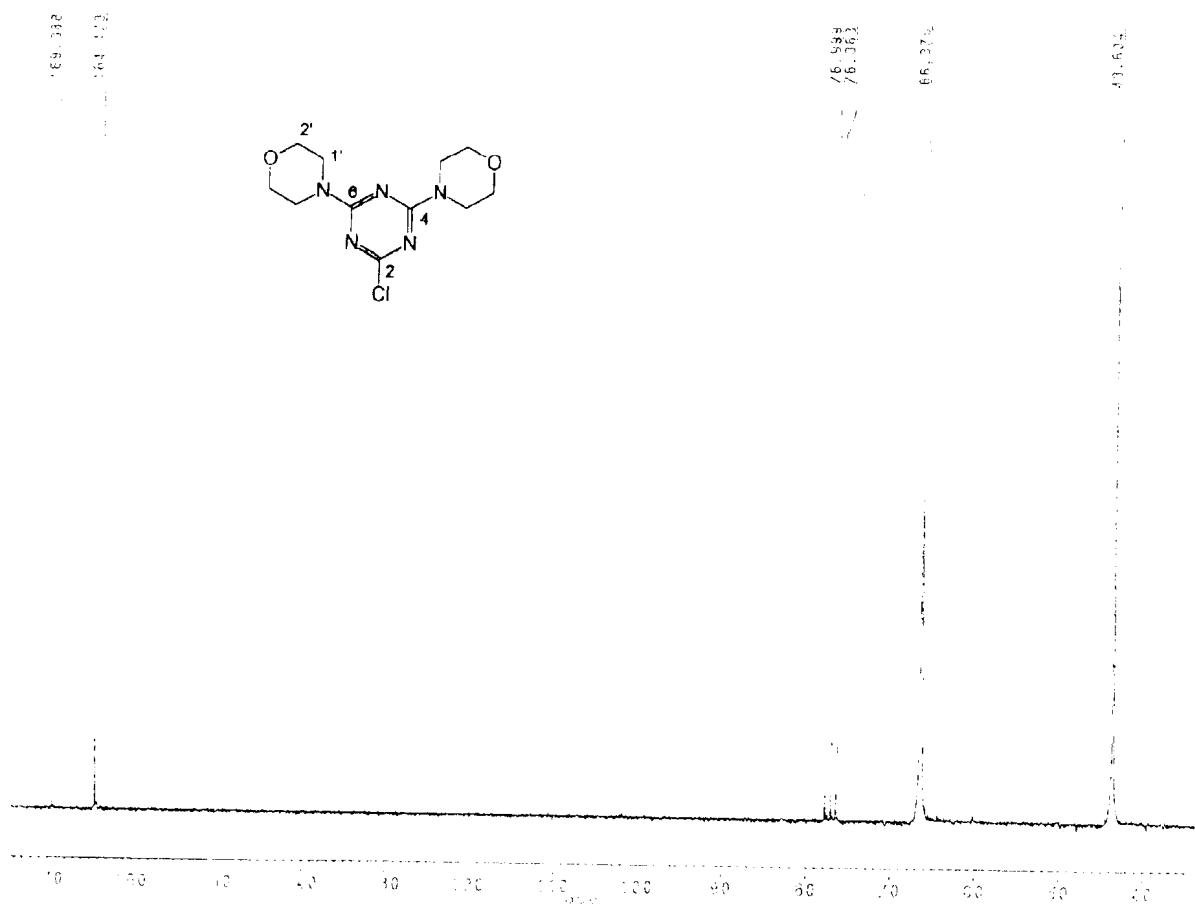
Espectro 2: RMN ¹H de TM1

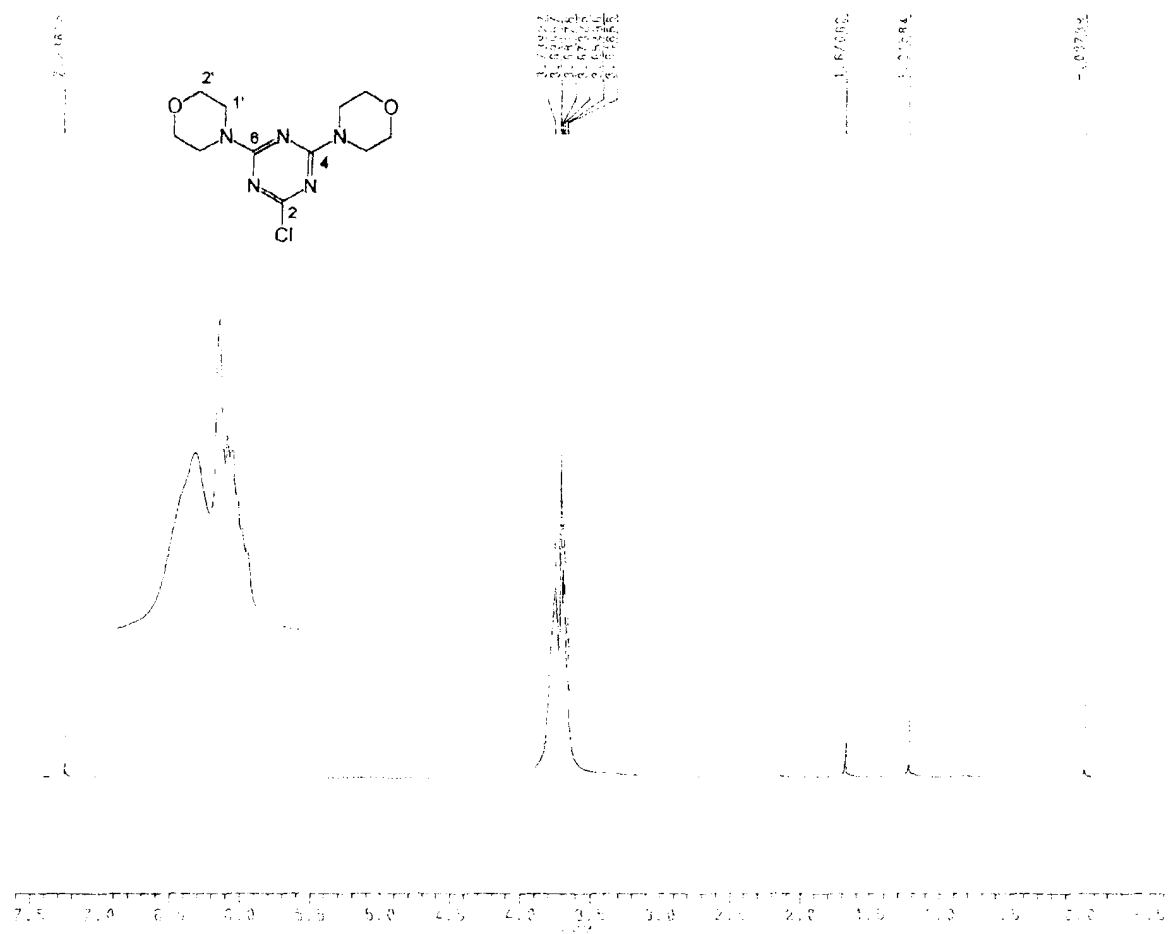


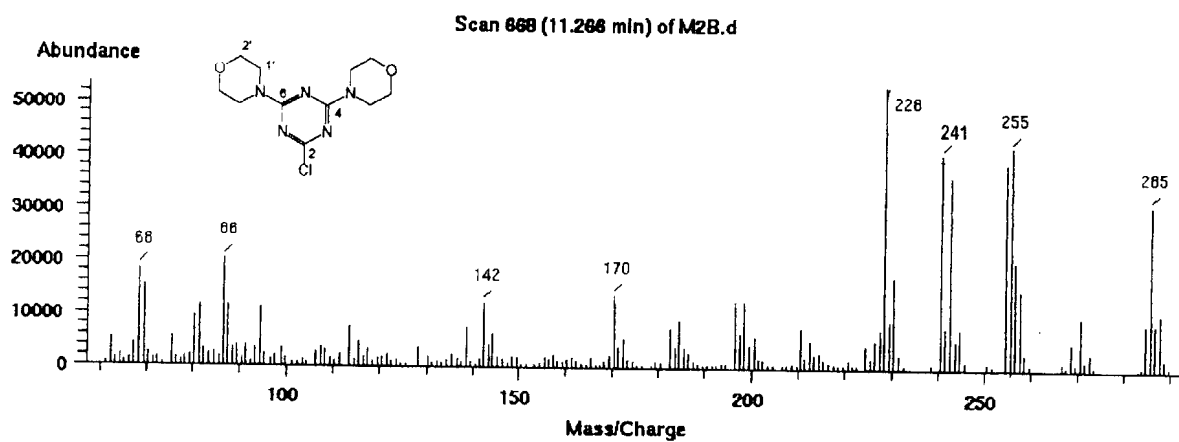
Espectro 3: CG-MASSAS de TM1



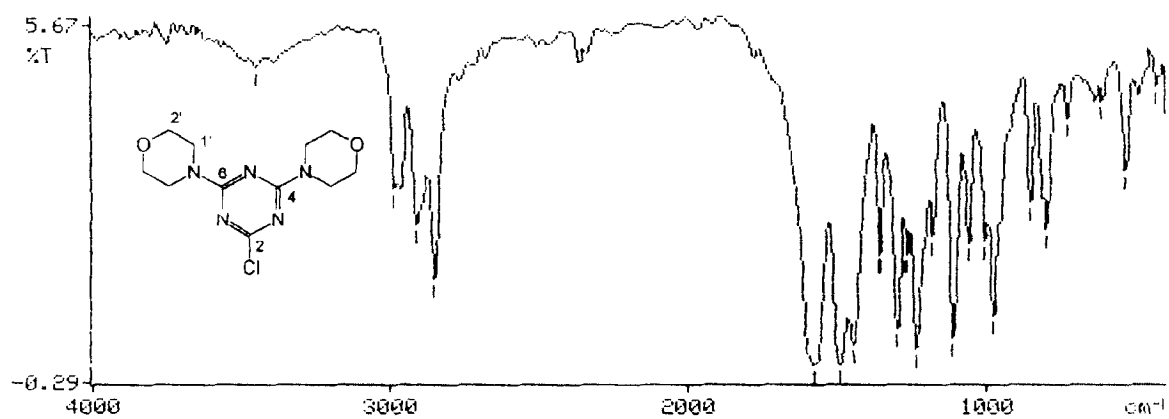
Espectro 4. IV de TM1

Espectro 5. RMN ^{13}C de TM2

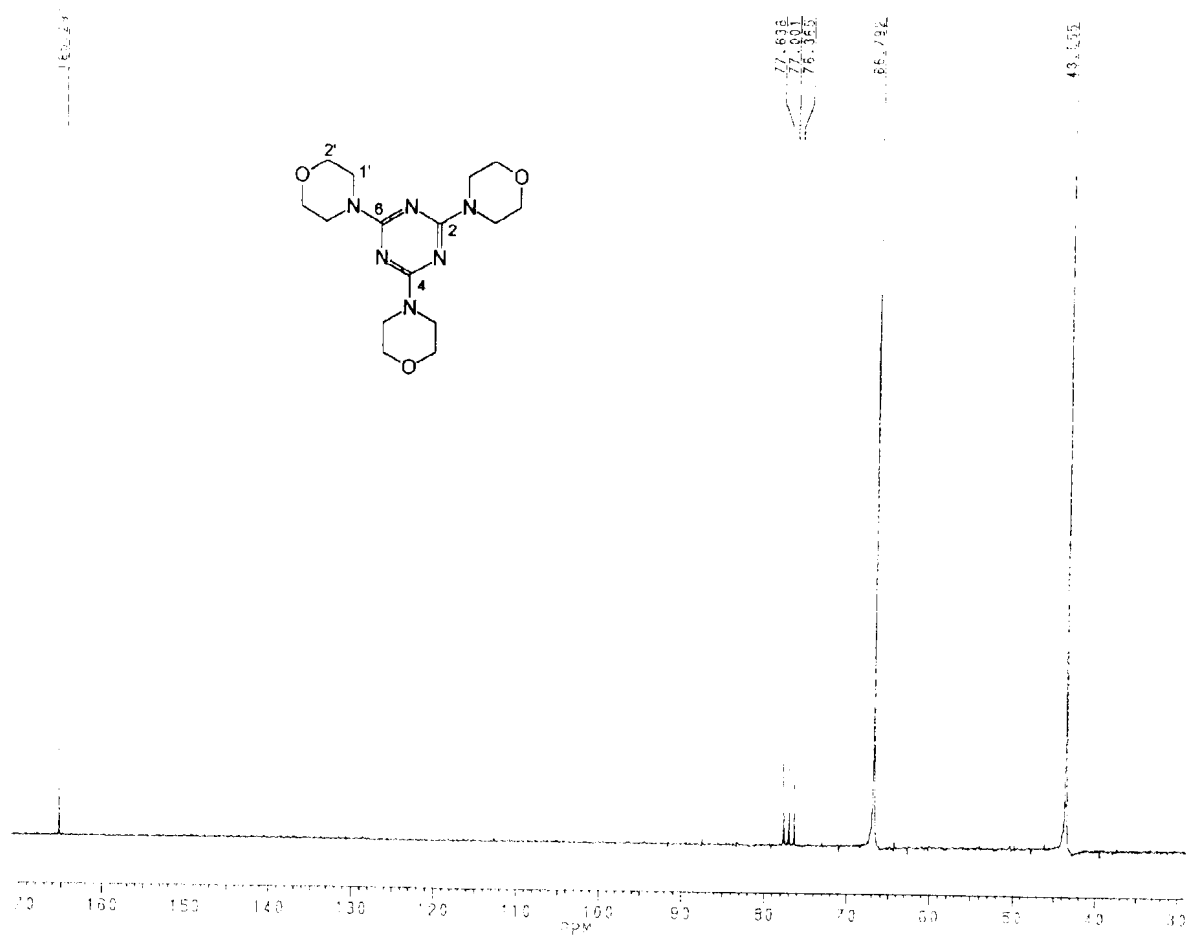
Espectro 6. RMN ^1H de TM2



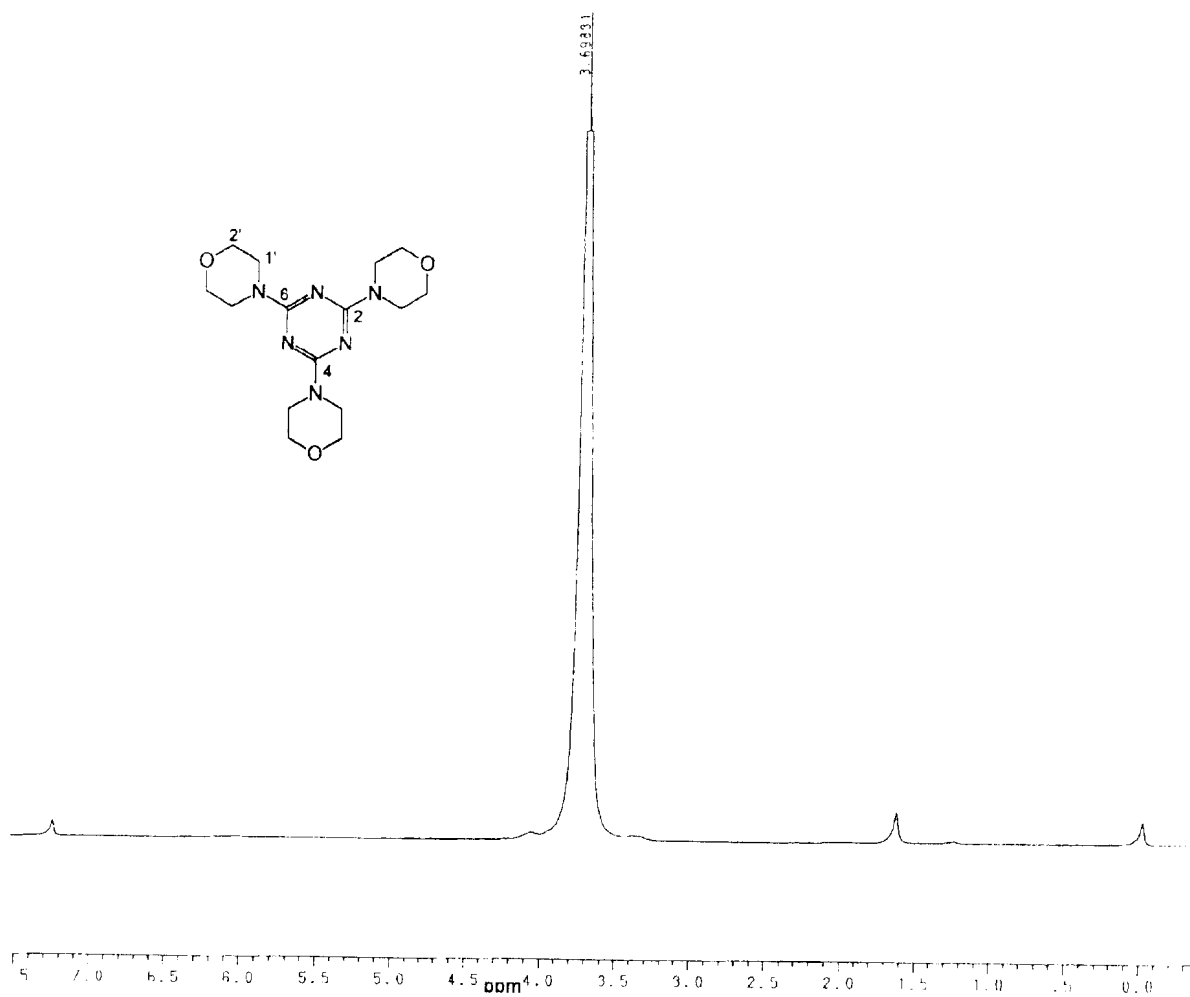
Espectro 7. CG-MASSAS de TM2

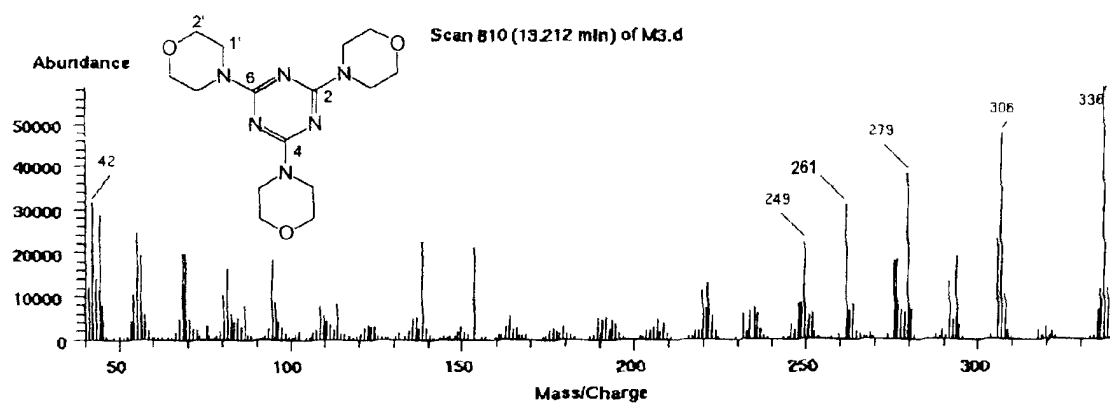


Espectro 8. IV de TM2

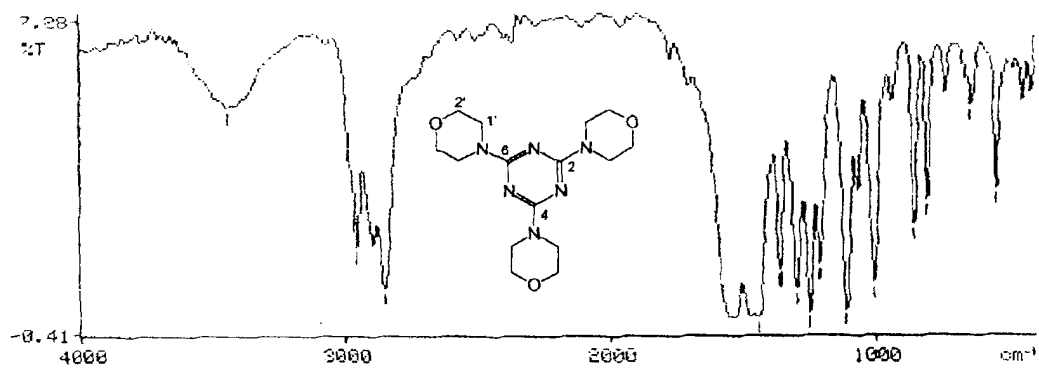


Espectro 9. RMN 13C de TM3

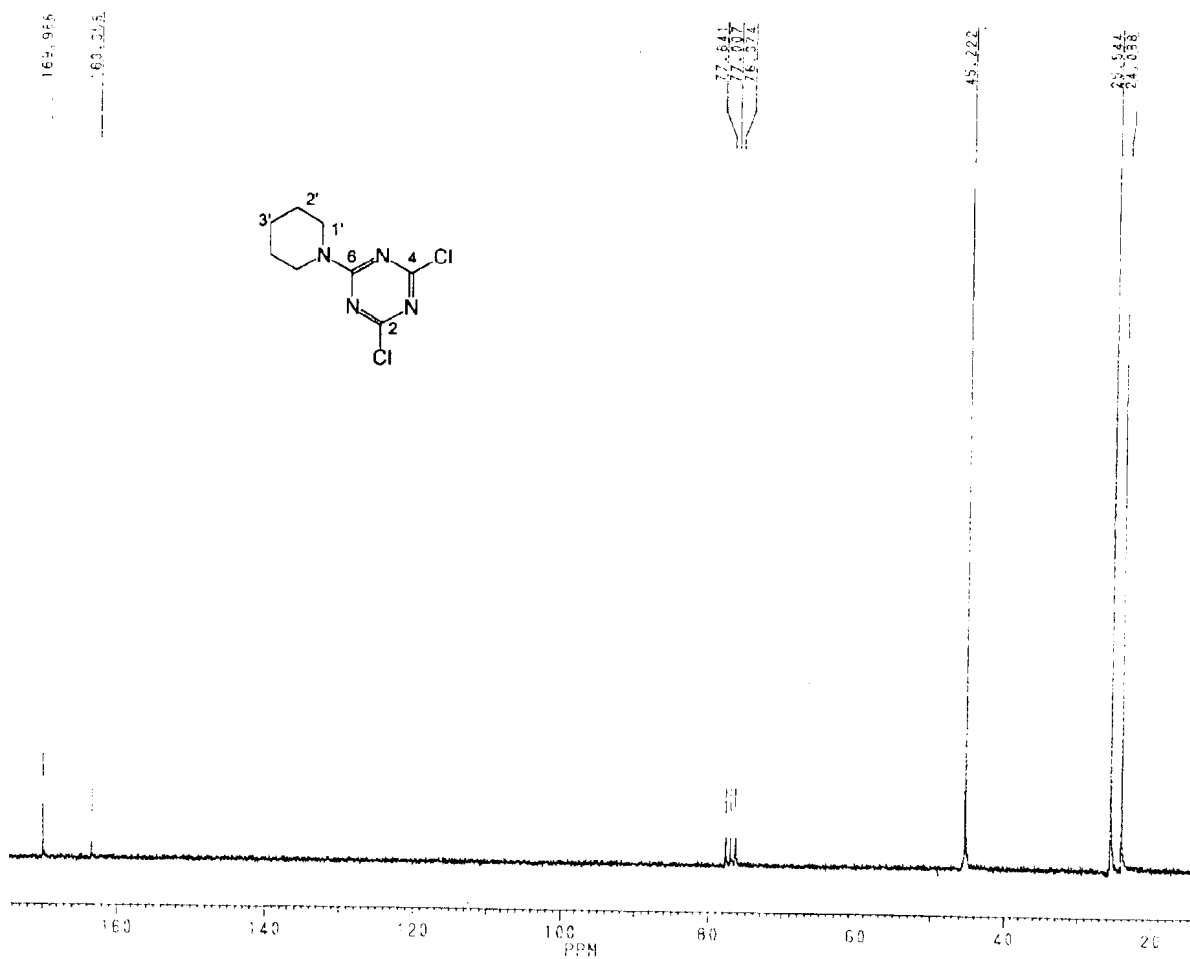
Espectro 10. RMN ^1H de TM3

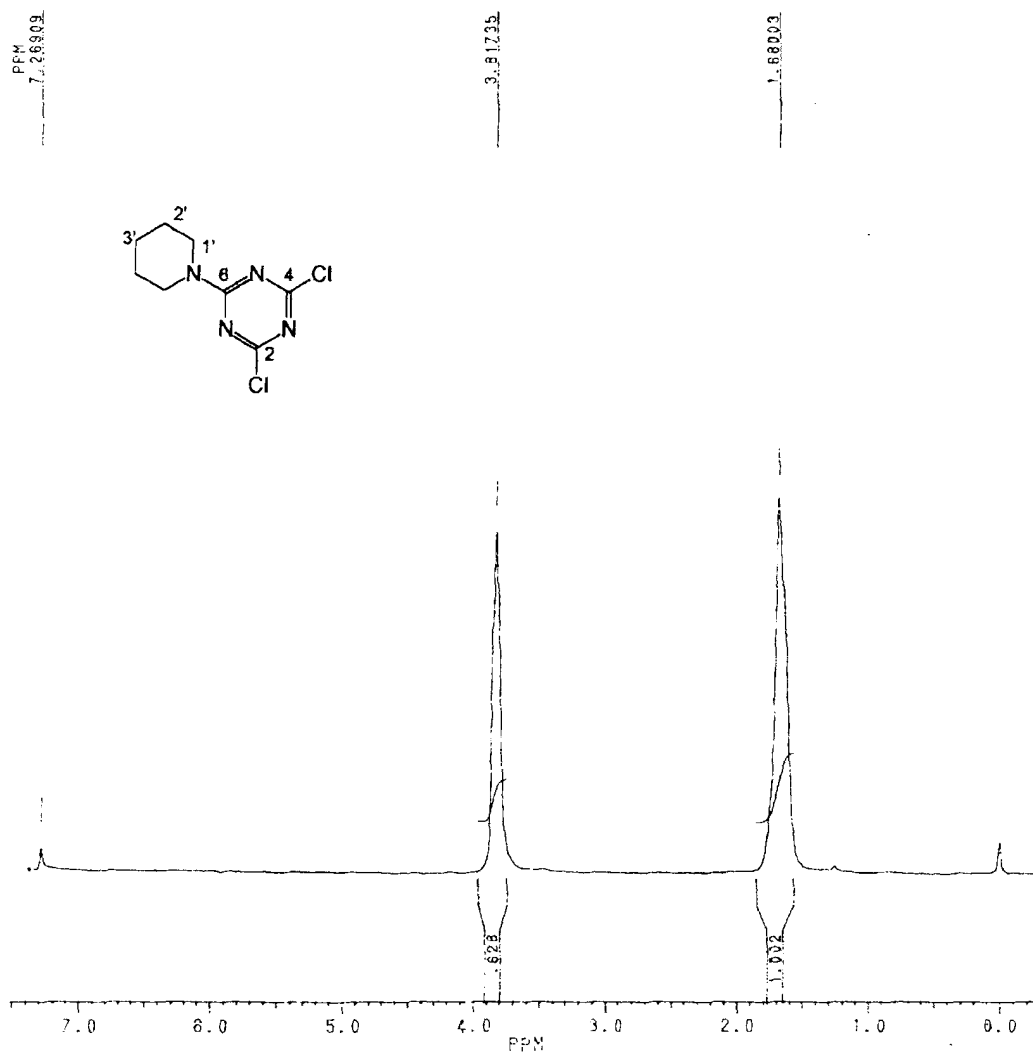


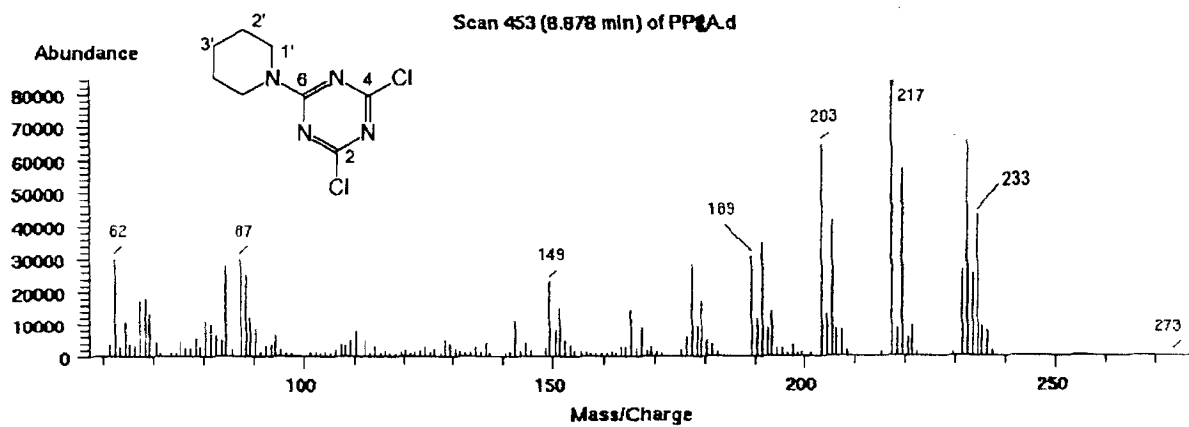
Espectro 11. CG-Massas de TM3



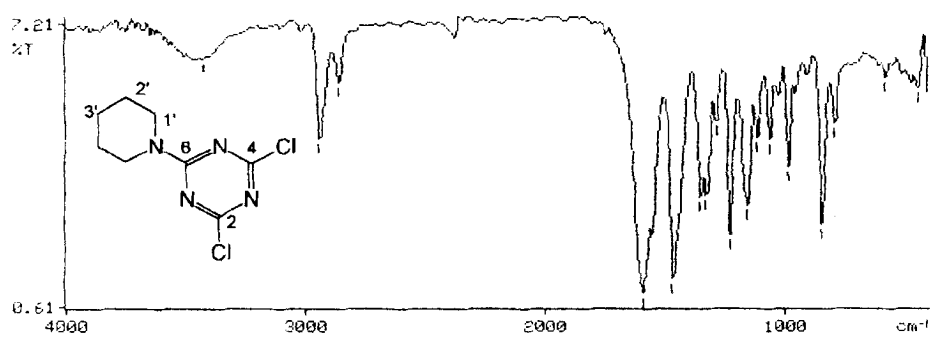
Espectro 12. IV de TM3

Espectro 13. RMN ^{13}C de TPP1

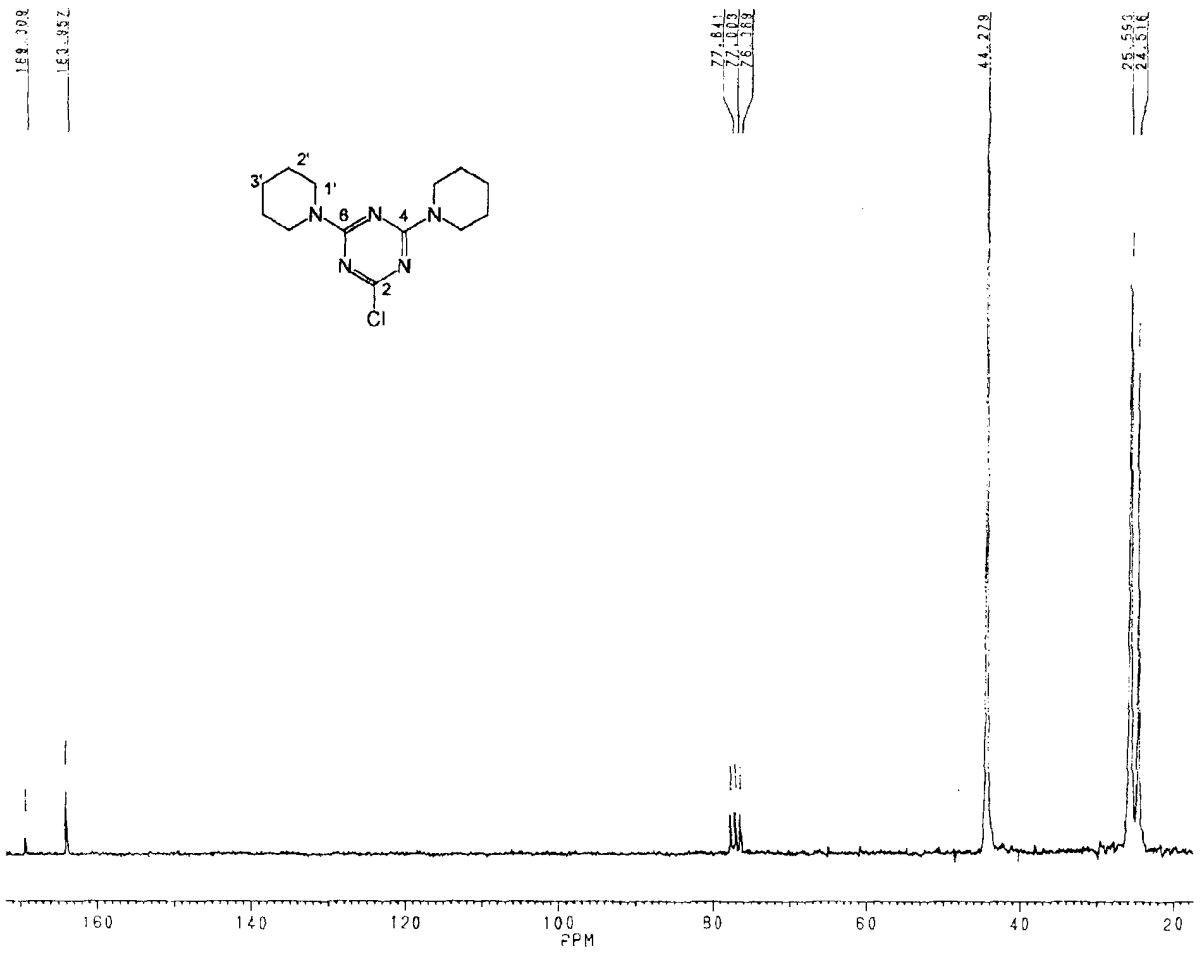
Espectro 14. RMN ^1H de TPP1

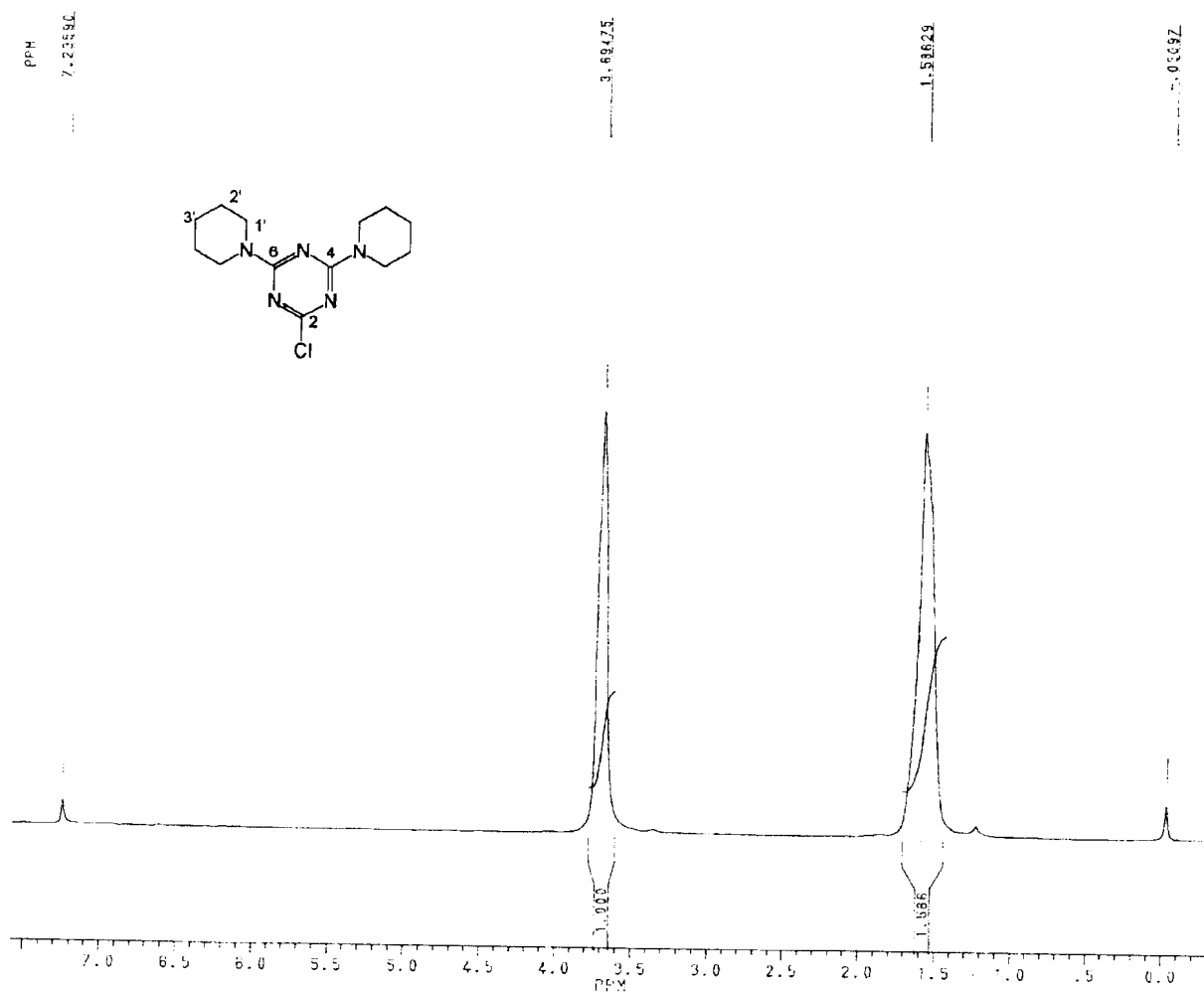


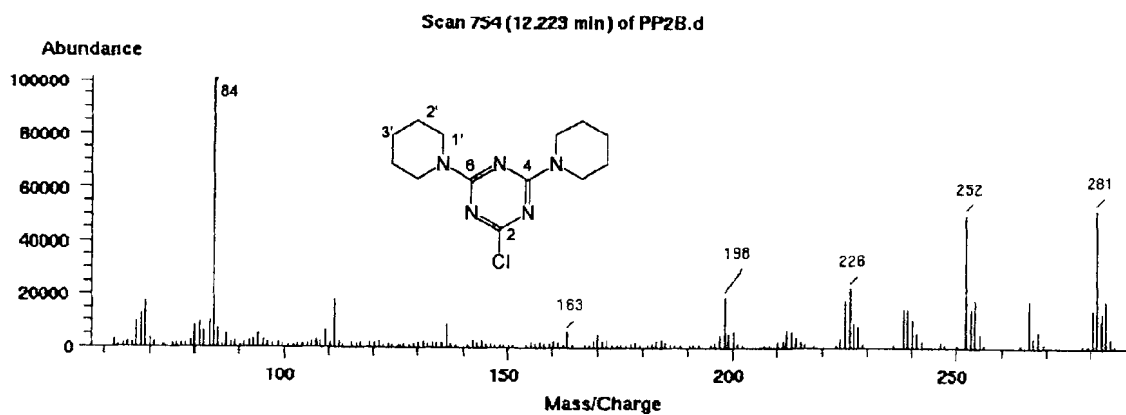
Espectro 15. CG-Massas de TPP1



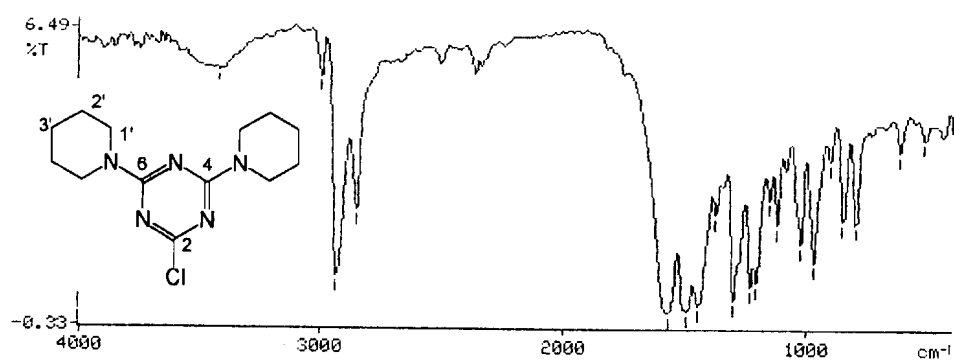
Espectro 16. IV de TPP1

Espectro 17. RMN ^{13}C de TPP2

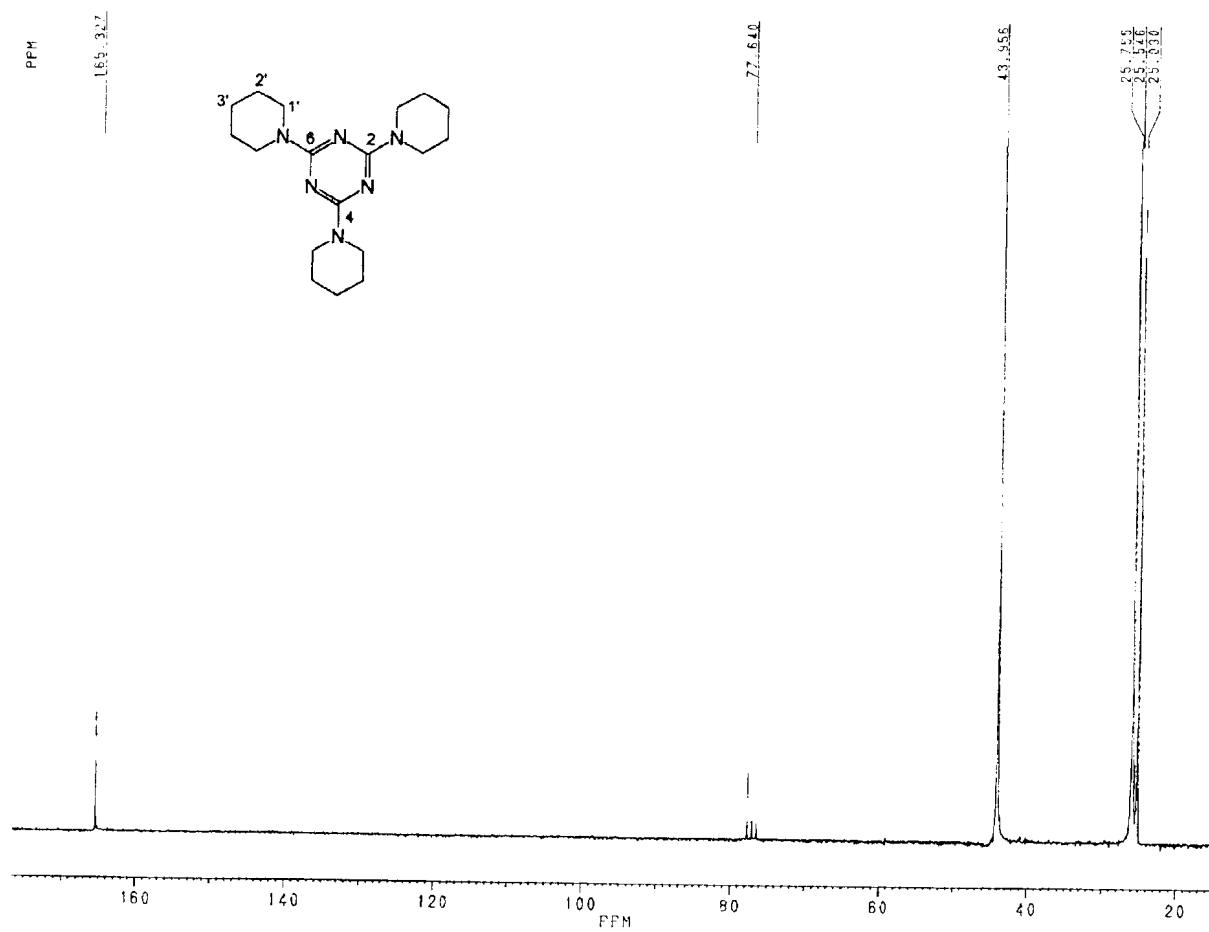
Espectro 18. RMN ^1H de TPP2

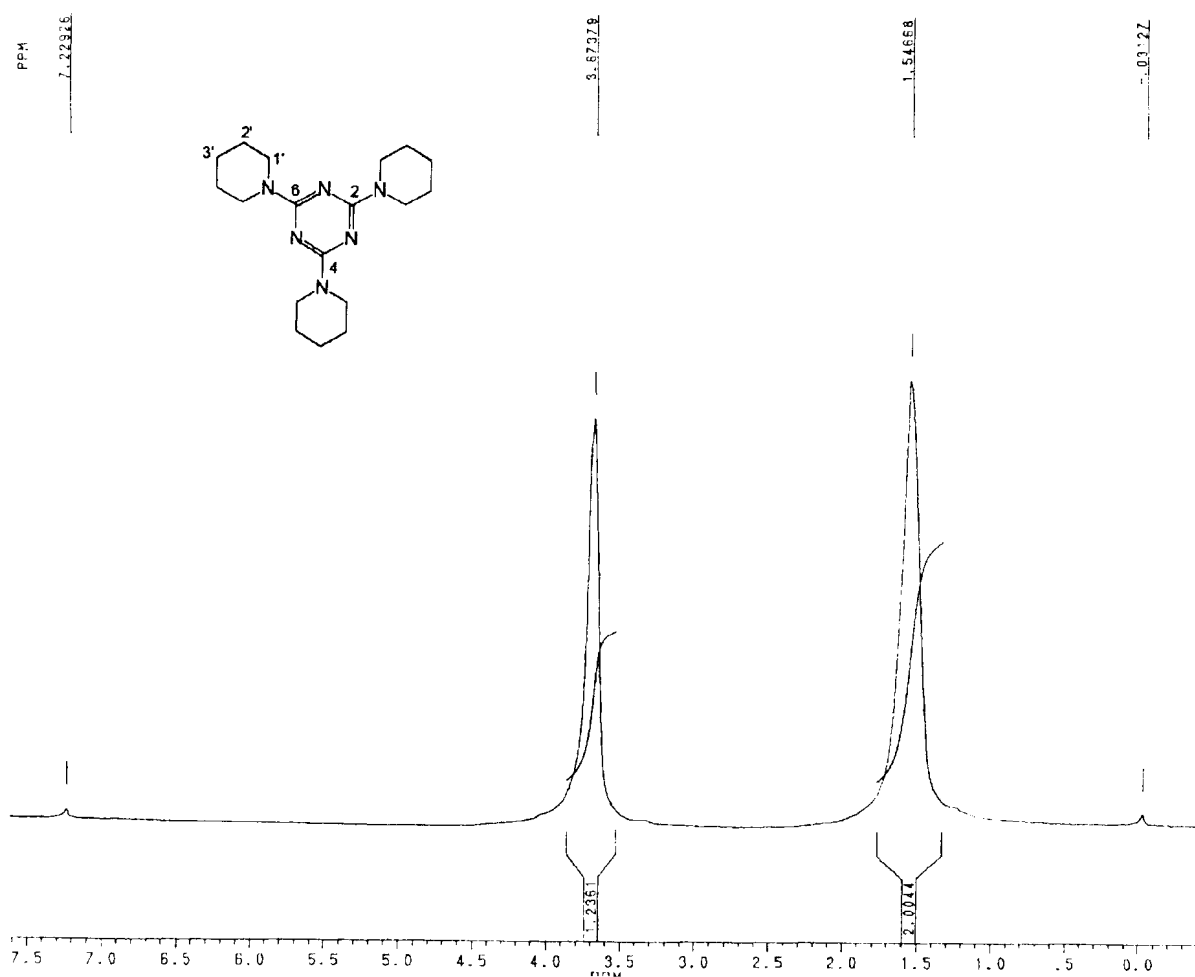


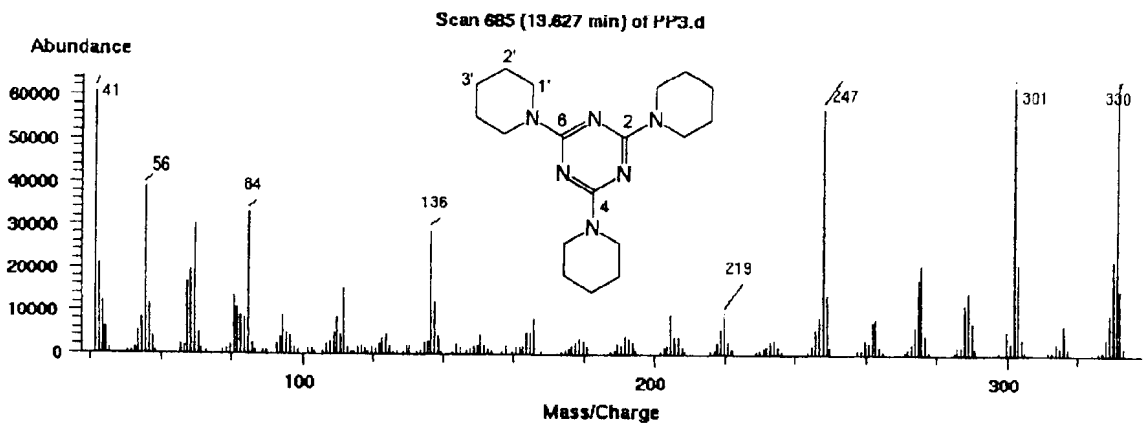
Espectro 19. CG-Massas de TPP2



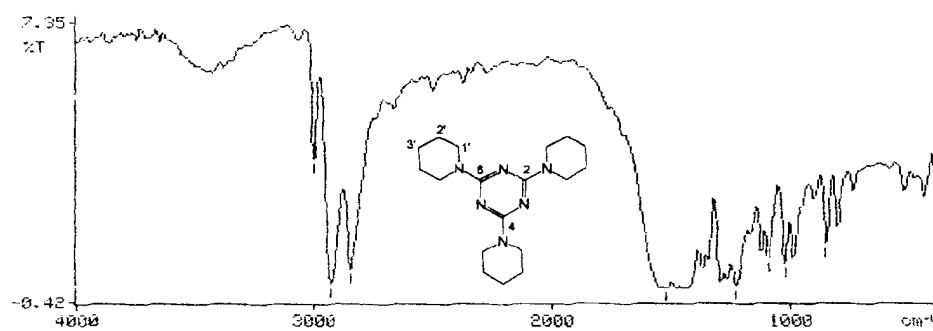
Espectro 20. IV de TPP2

Espectro 21. RMN ^{13}C de TPP3

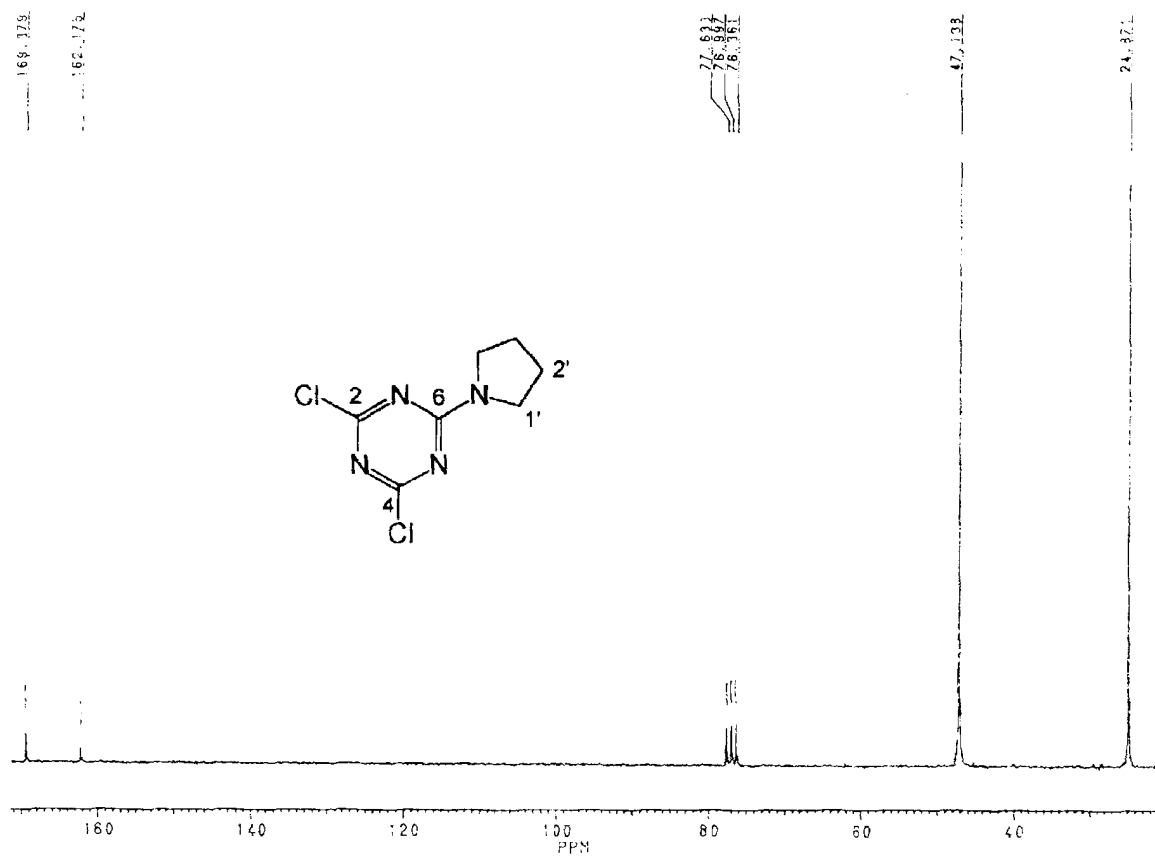
Espectro 22. RMN ^1H de TPP3

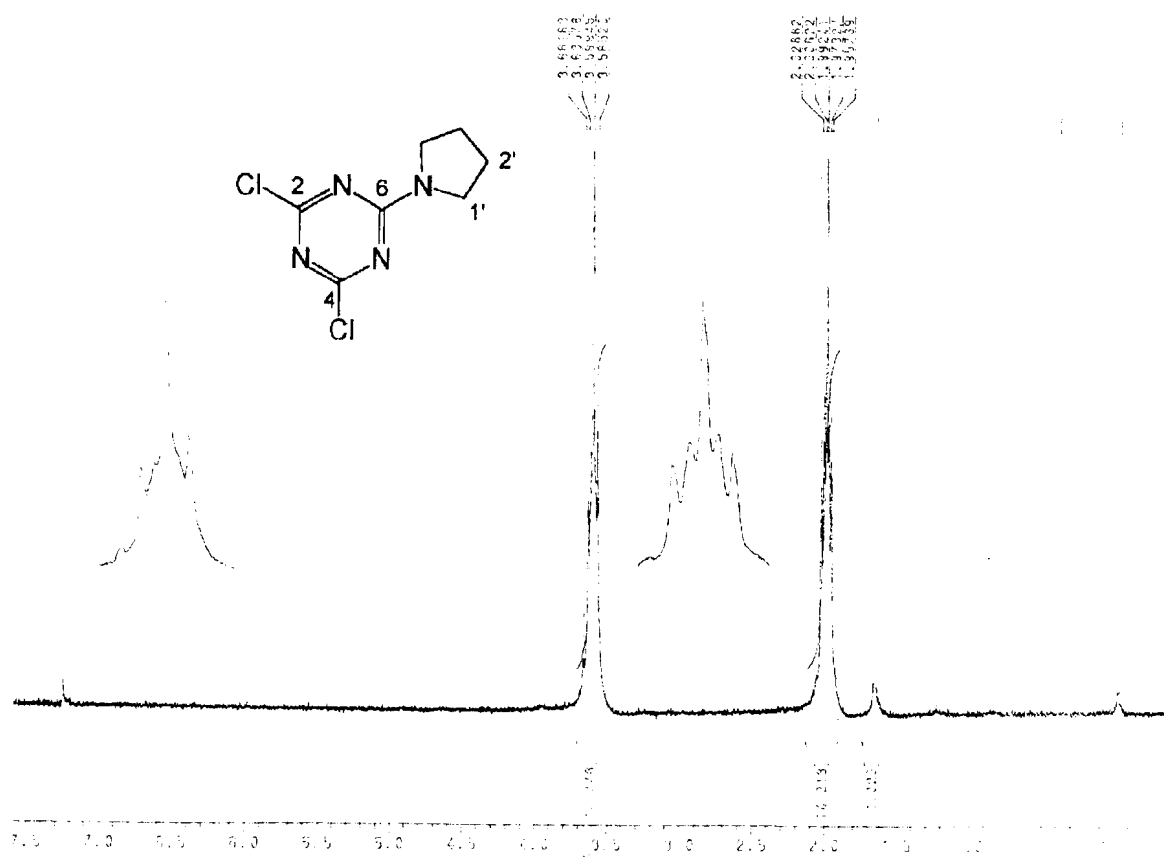


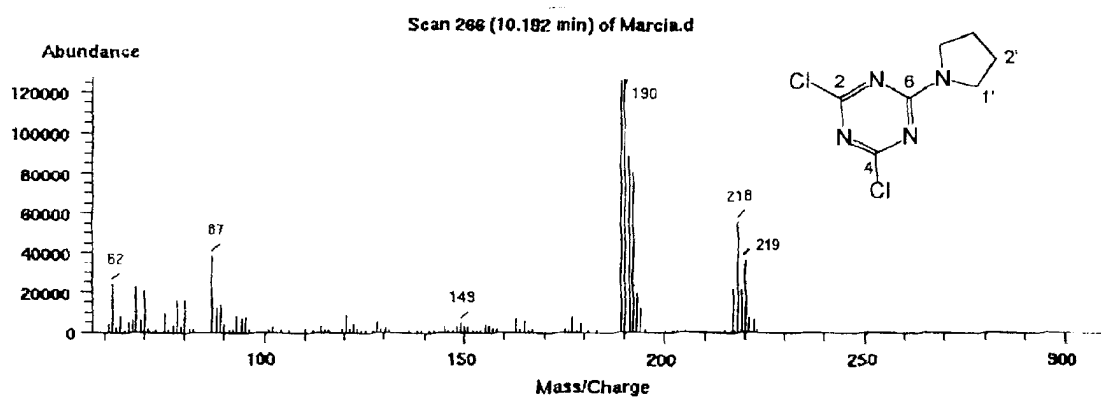
Espectro 23. CG-Massas de TPP3



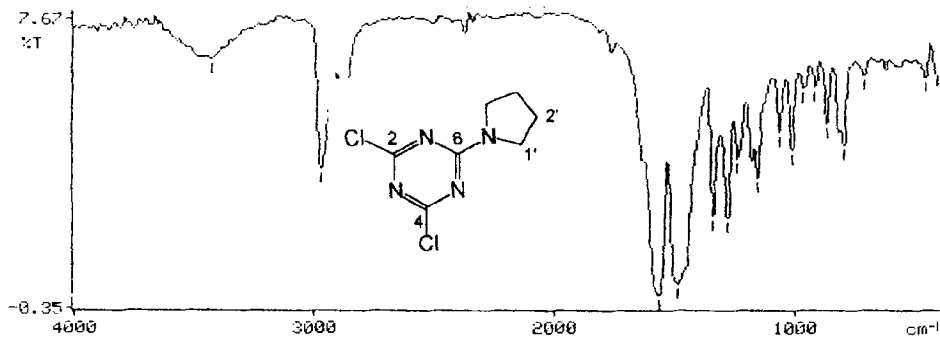
Espectro 24. IV de TPP3

Espectro 25. RMN ^{13}C de TPR1

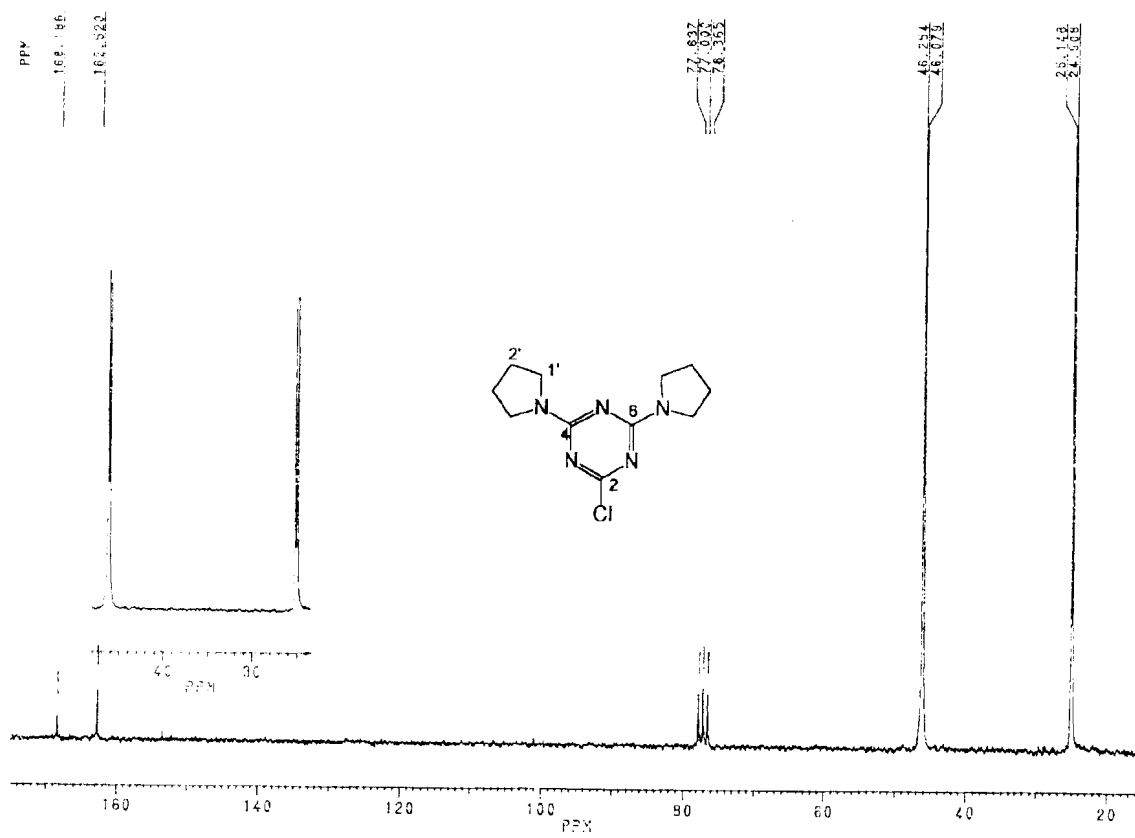
Espectro 26. RMN ^1H de TPR1

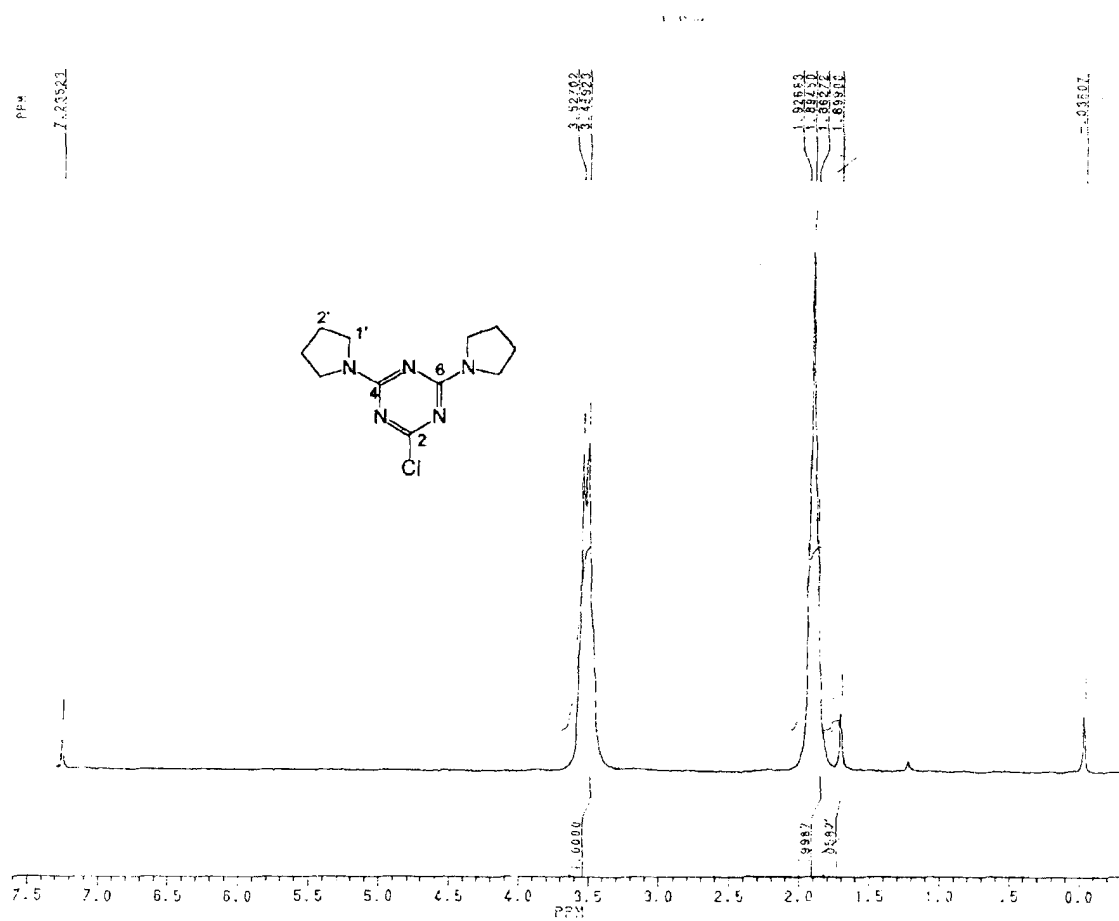


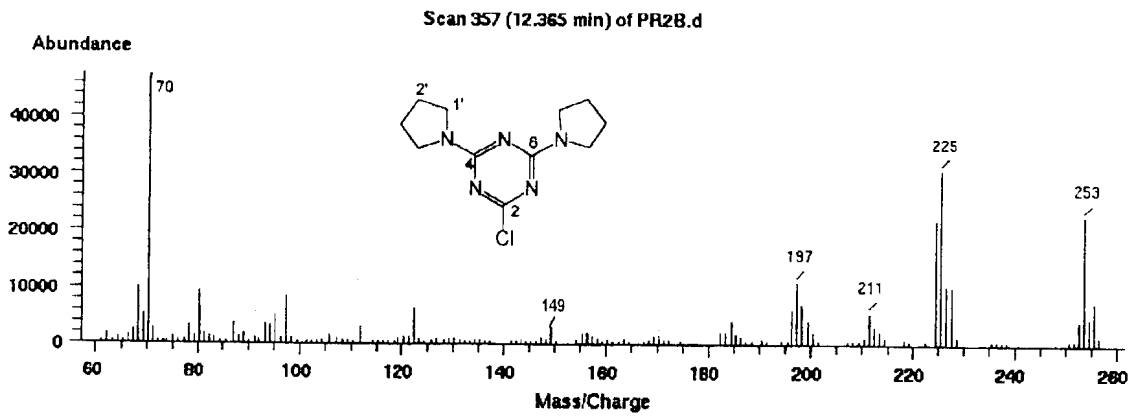
Espectro 27. CG-Massas de TPR1



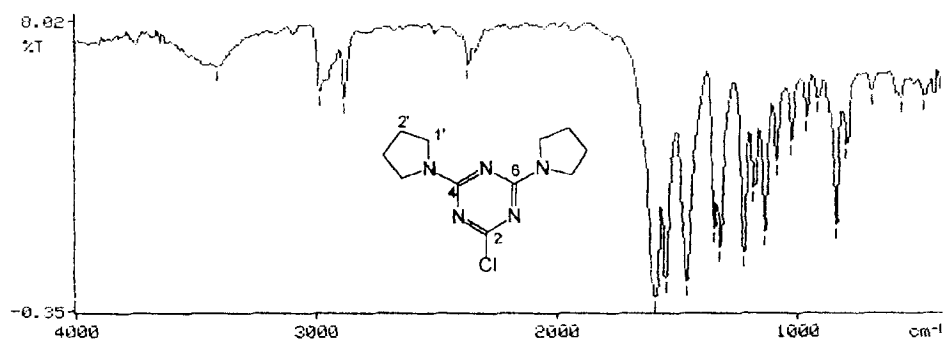
Espectro 28. IV de TPR1

Espectro 29. RMN ^{13}C de TPR2

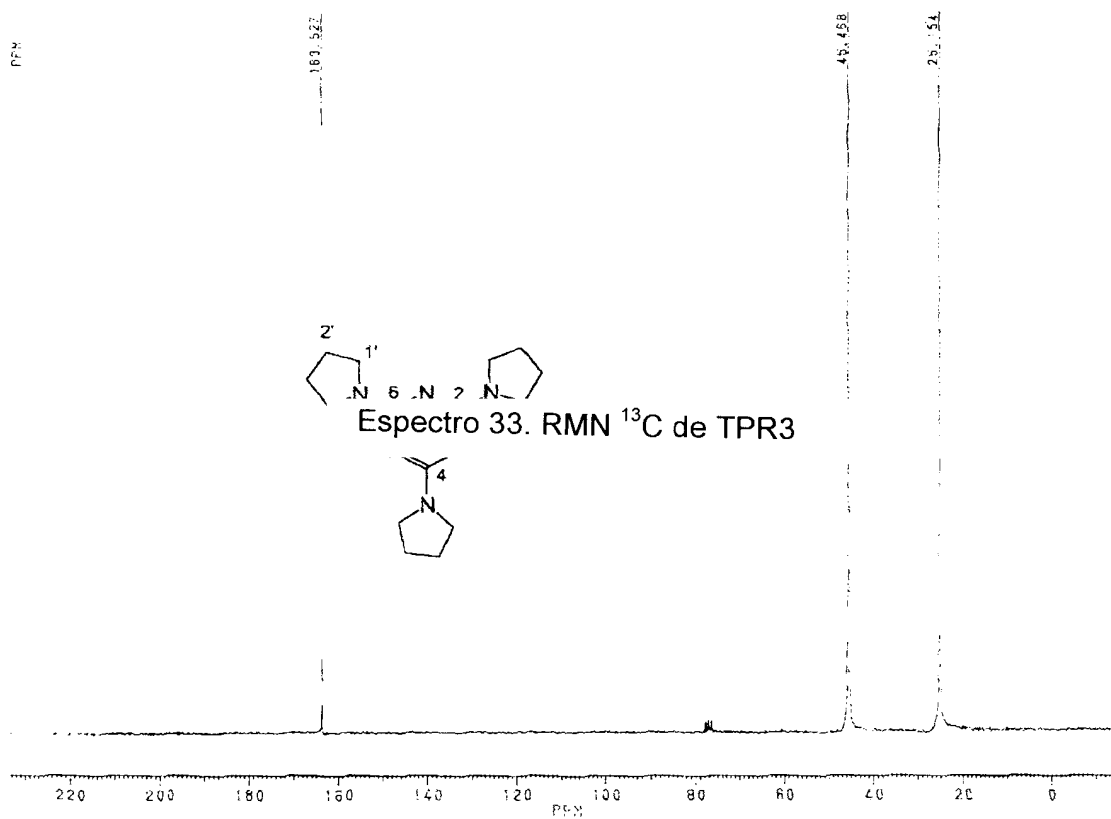
Espectro 30. RMN ^1H de TPR2

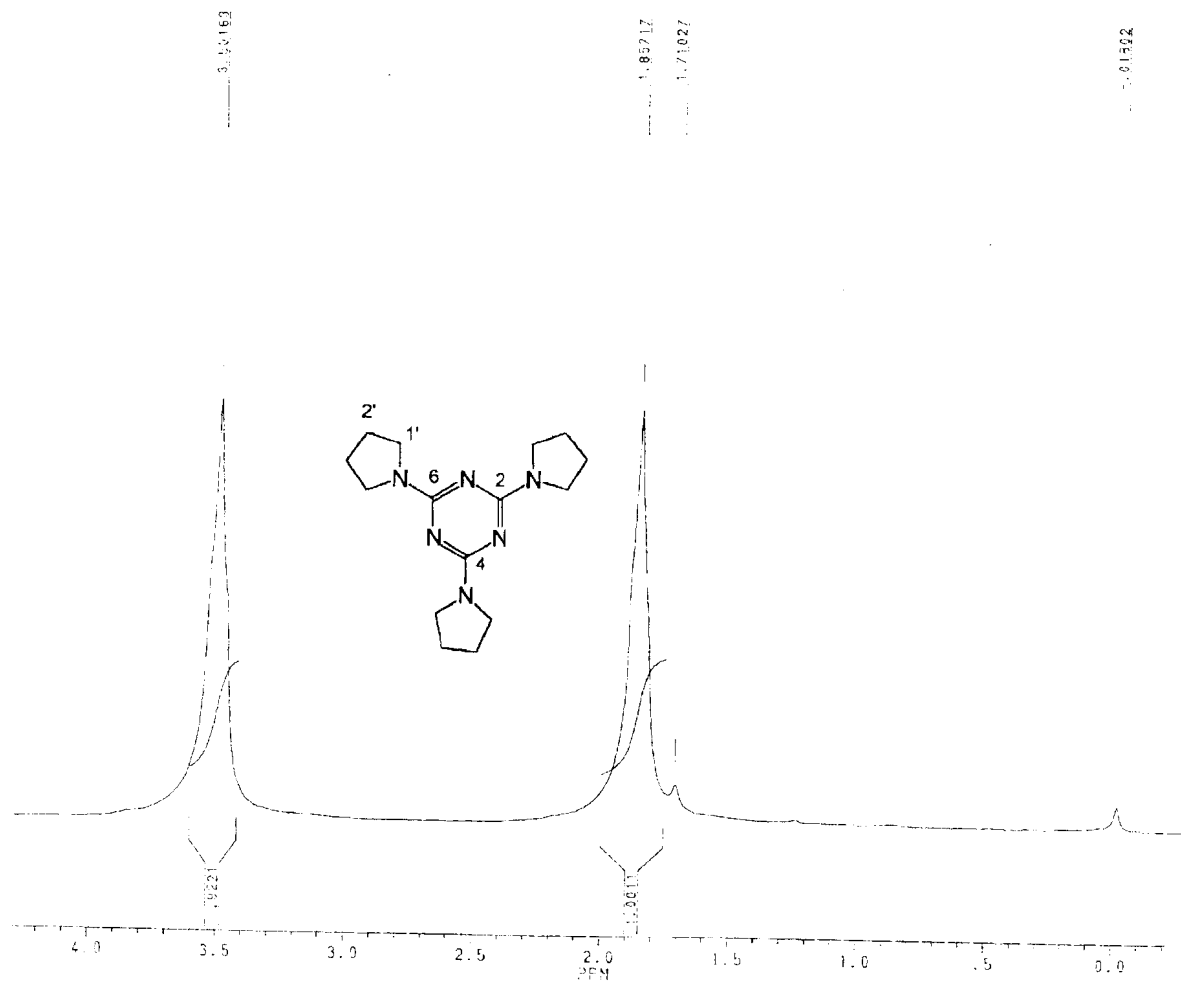


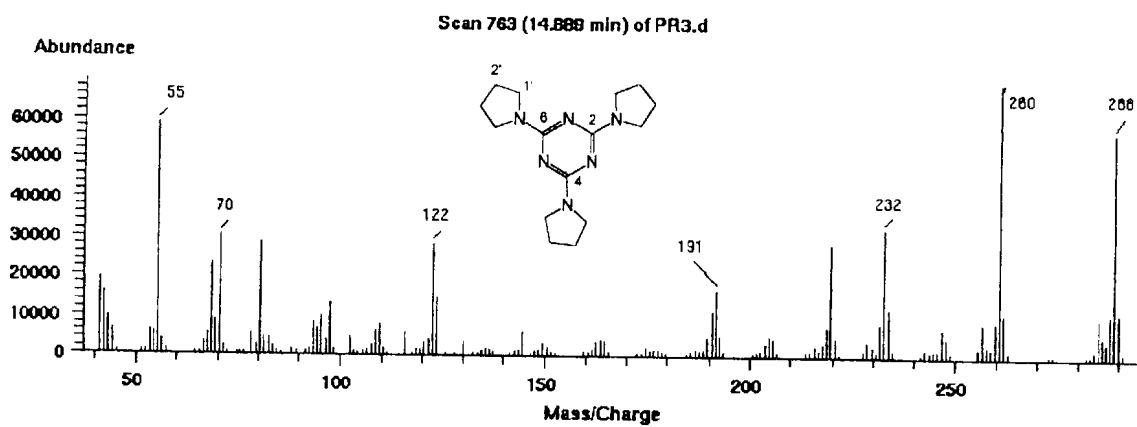
Espectro 31. CG-Massas de TPR2

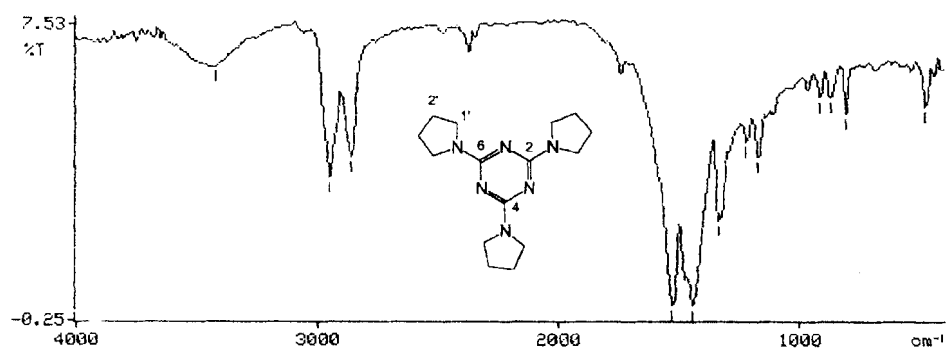


Espectro 32. IV de TPR2

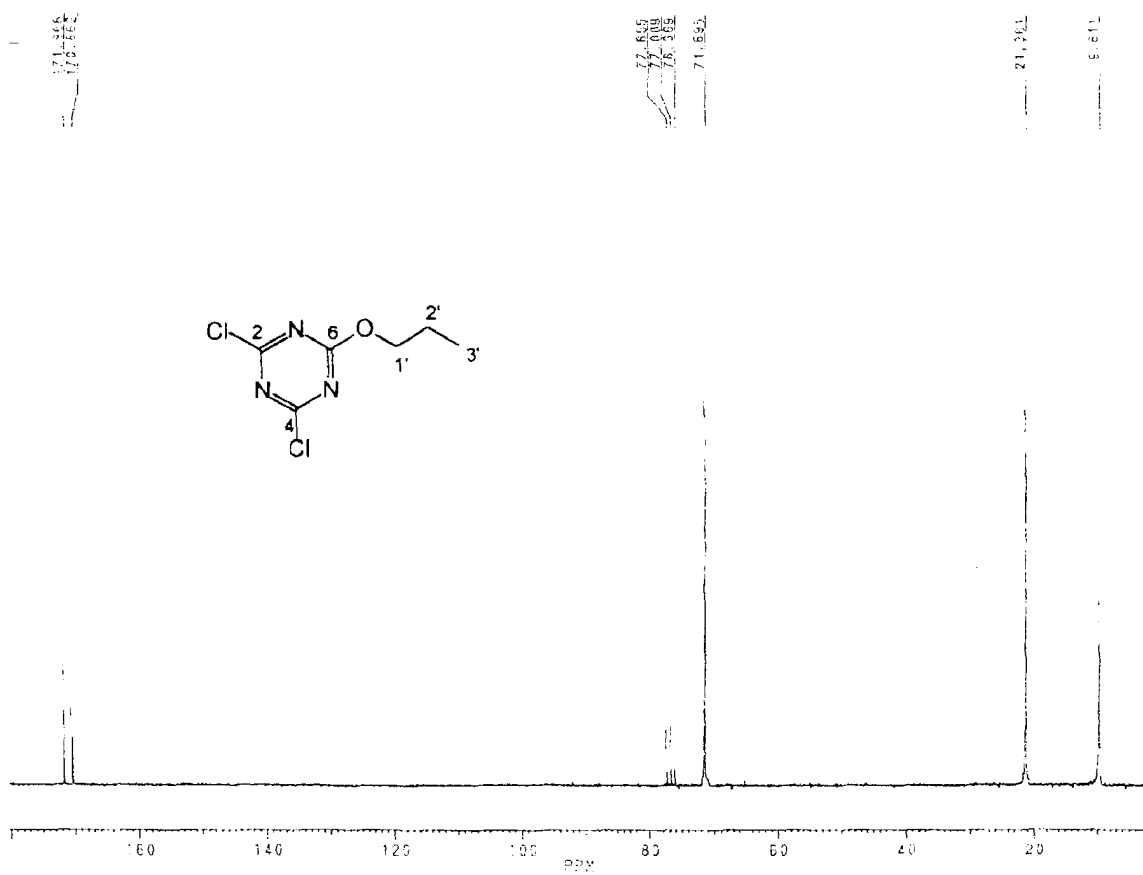
Espectro 33. RMN ^{13}C de TPR3

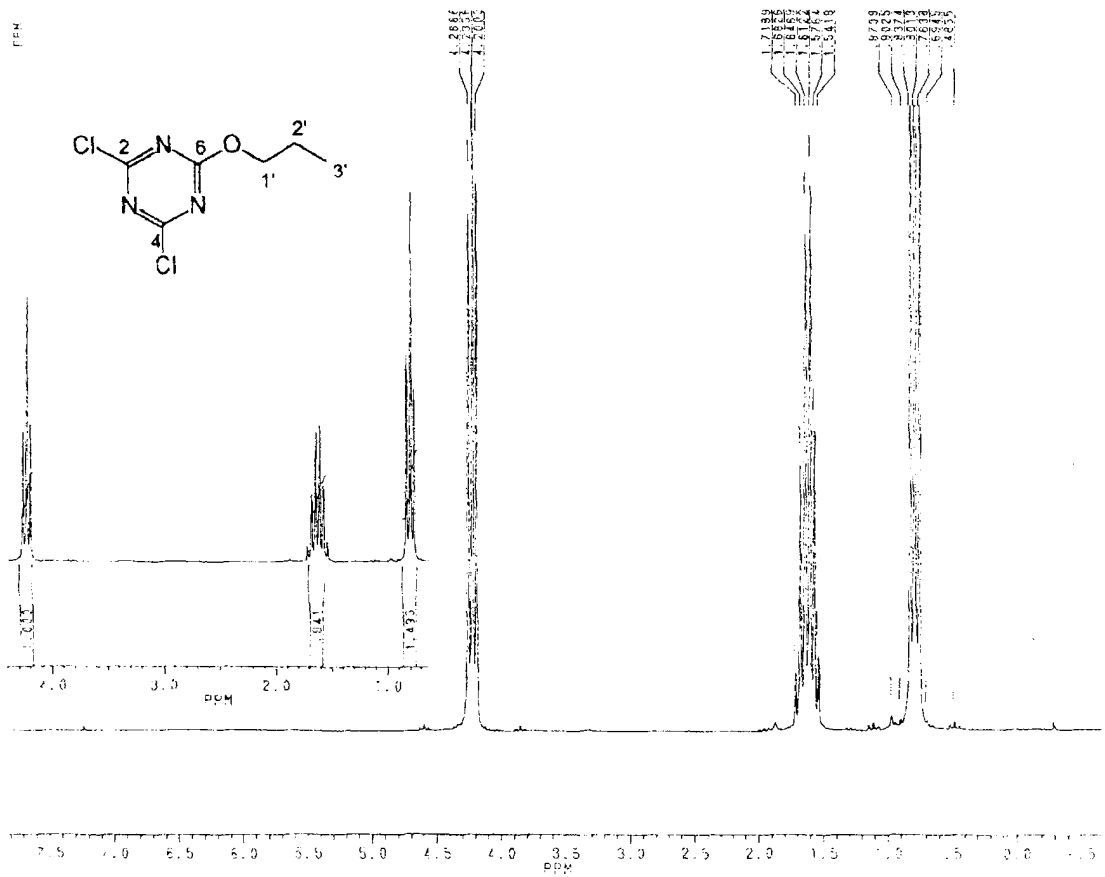
Espectro 34. RMN ^1H de TPR3



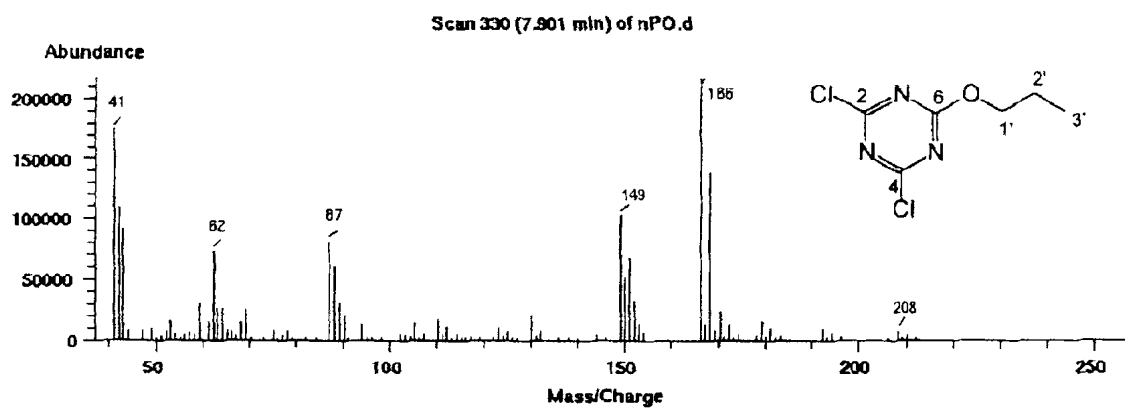


Espectro 36. IV de TPR3

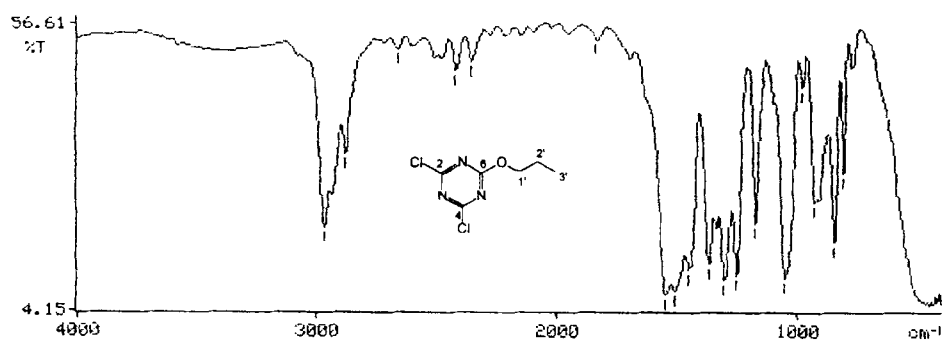
Espectro 37. RMN ^{13}C de TO



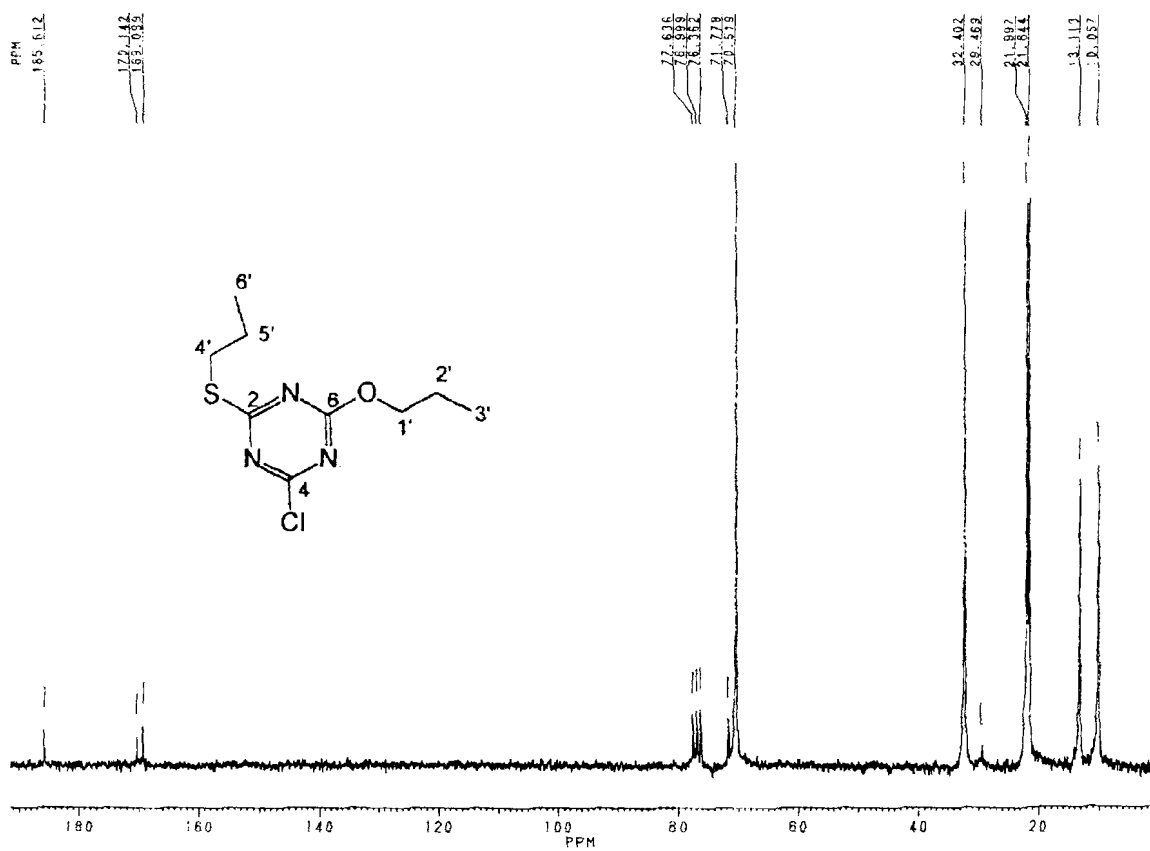
Espectro 38. RMN ¹H de TO

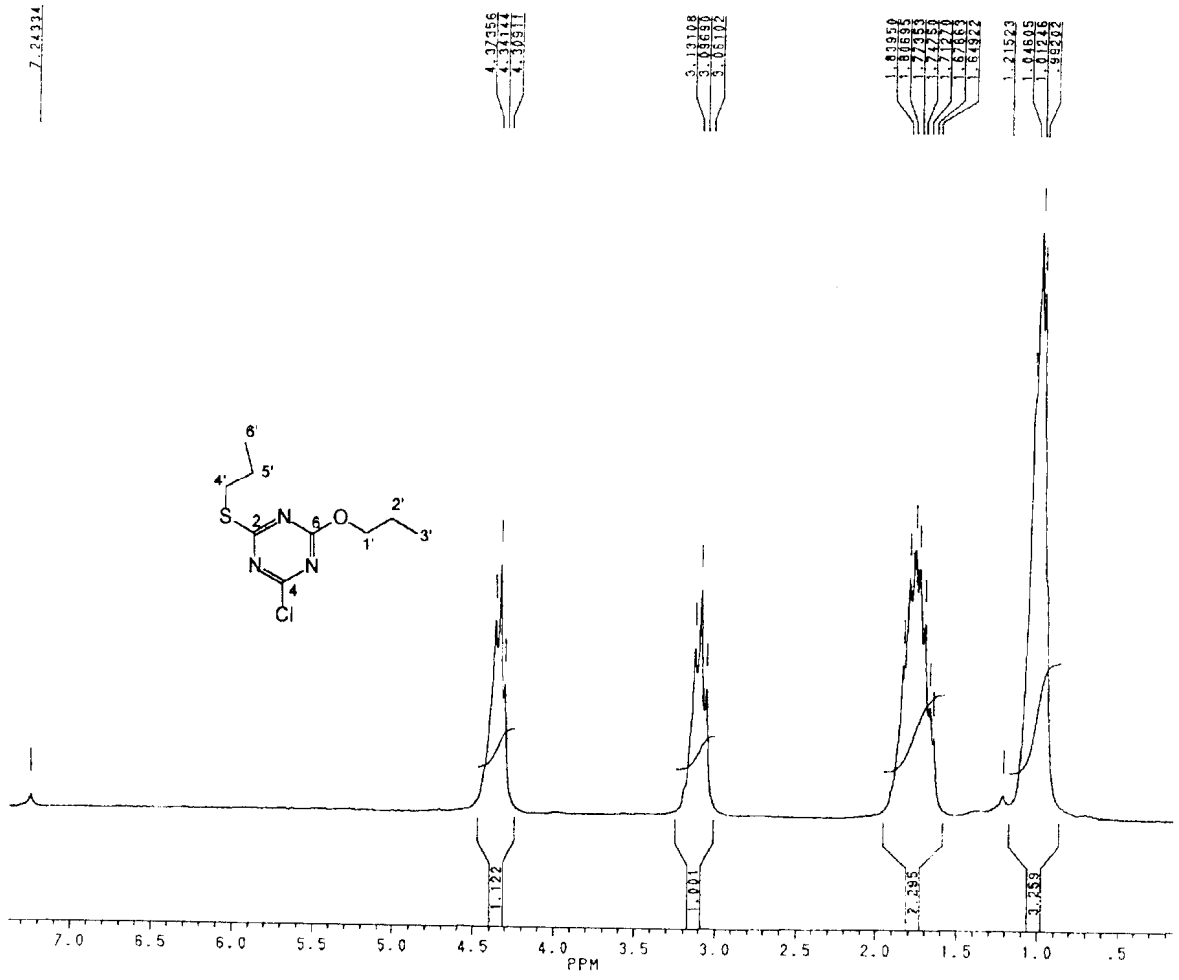


Espectro 39. CG-Massas de TO

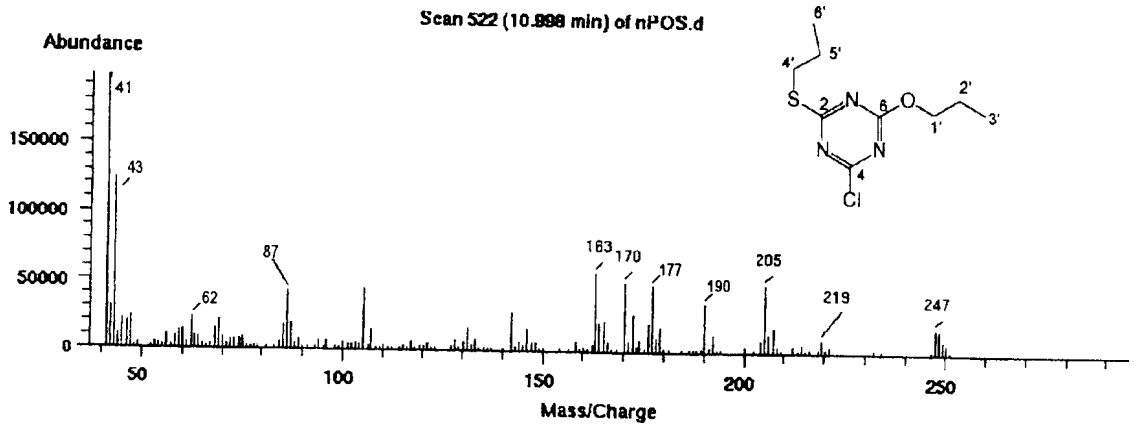


Espectro 40 IV de TO

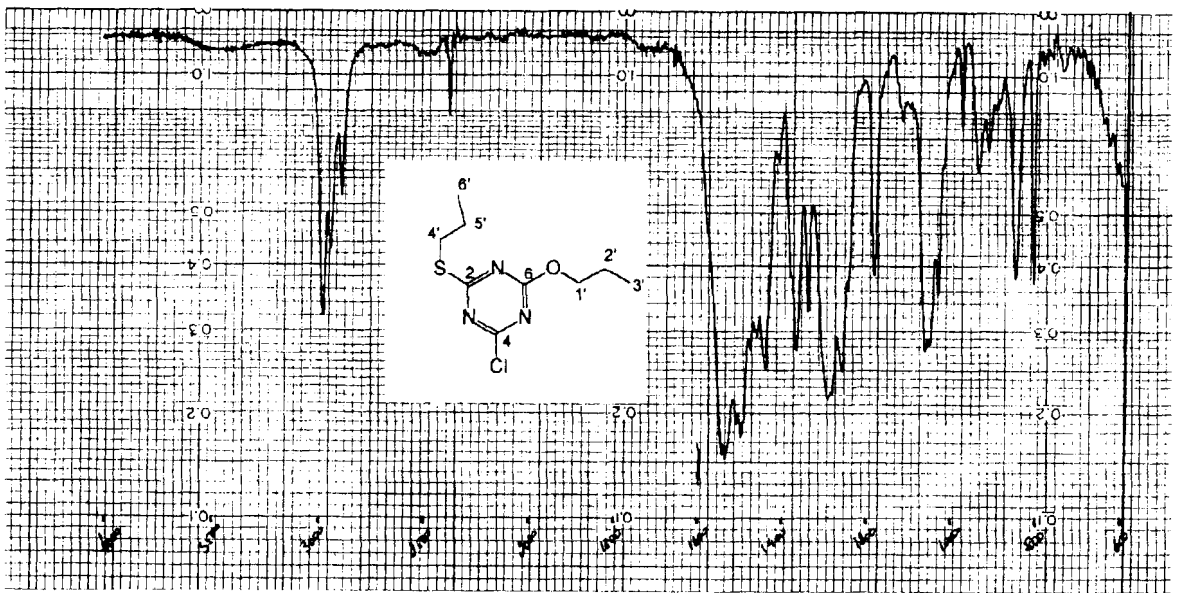
Espectro 41. RMN ¹³C de TOS



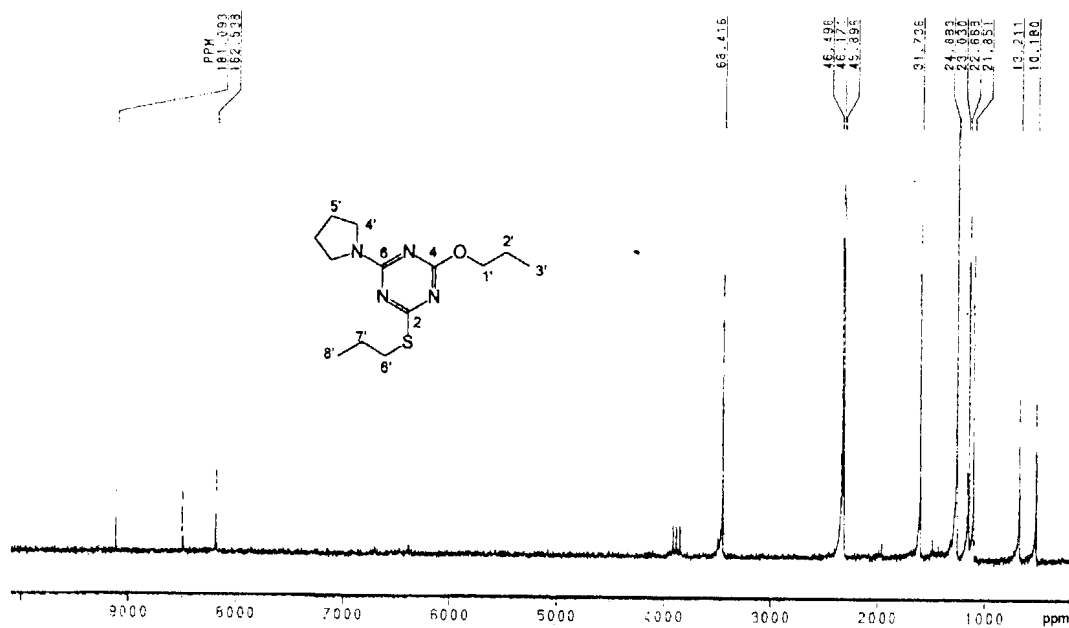
Espectro 42. RMN ¹H de TOS

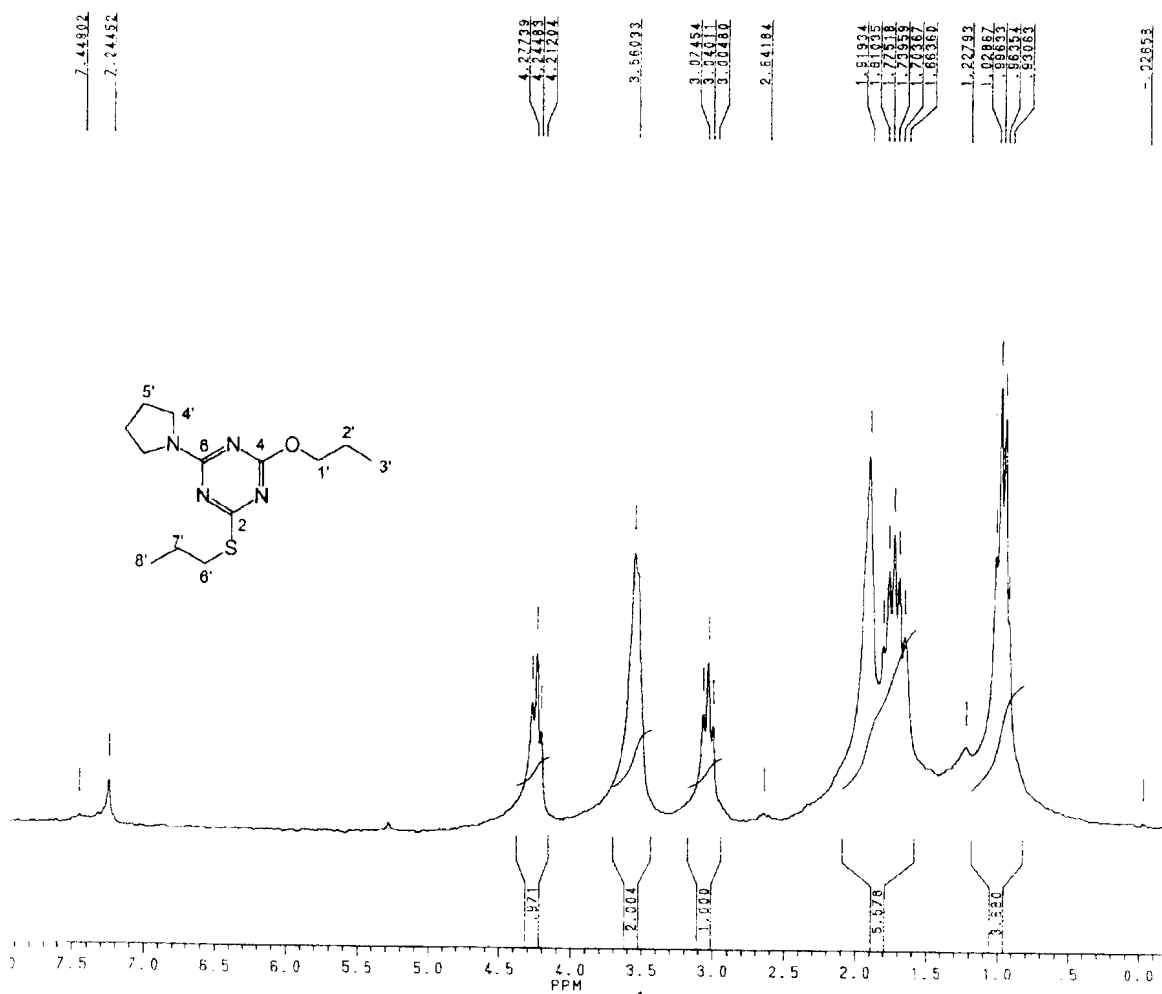


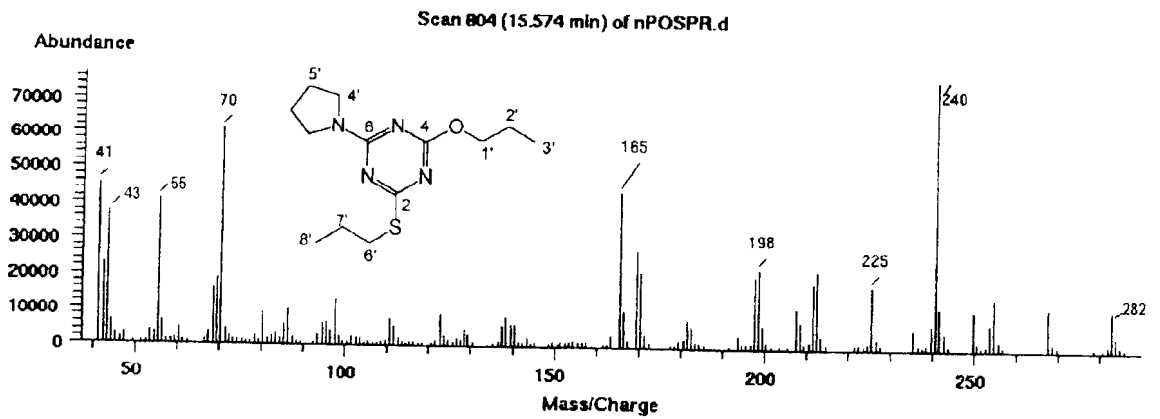
Espectro 43. CG-Massas de TOS



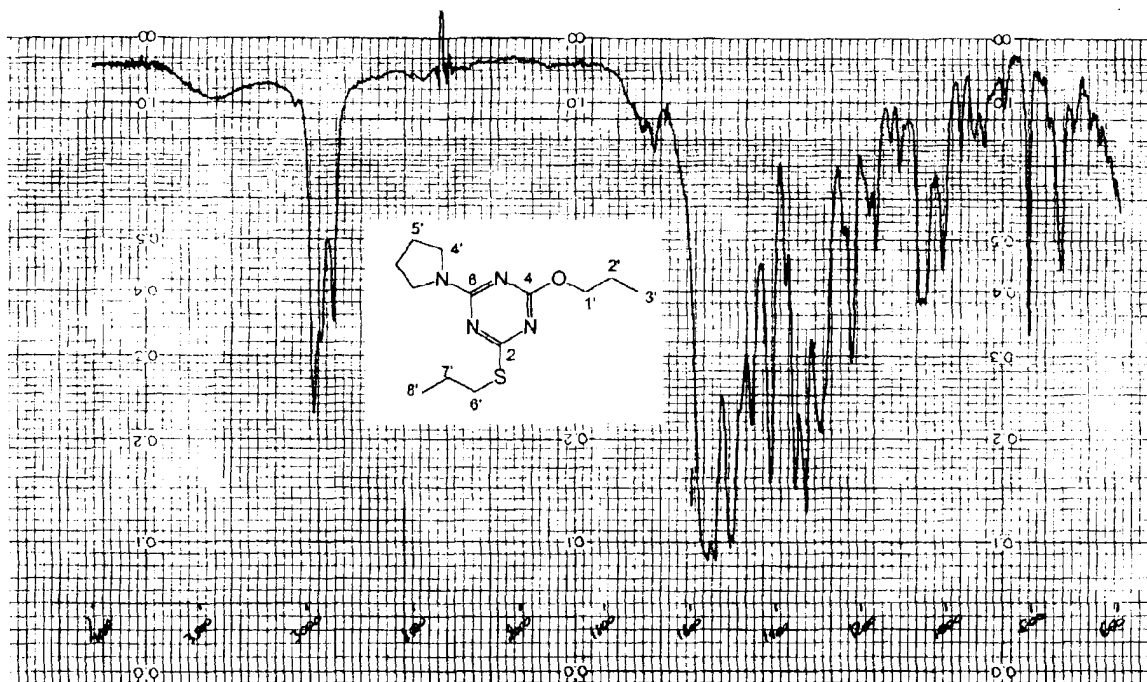
Espectro 44. IV de TOS

Espectro 45. RMN ^{13}C de TOSPR

Espectro 46. RMN ^1H de TOSPR



Espectro 47 CG-Massas de TOSPR



Espectro 48 IV de TOSPR

VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GRUNDMANN, C.; KREUTZBERG A., *J. Amer. Chem. Soc.* **1954**, 76, 5646
2. THURSTON, J. T.; DUDLEY, J. R.; KAISER, D. W.; HECHENBLEIKNER, I.; SHAEFER, F. C.; HOLM-HANSEN, D., *J. Amer. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2981
3. KOOPMAN, H.; DAAMS, J., *Res. Trav. Chim.* **1958**, 77, 235
4. UHLENBLOCK, J. H.; KOOPMAN, H.; HAECK, H. H.; DAANS, J. E. BIJLO, J. D., (North American Philips Co. Inc.). C.A. **1959**, 58: 3840h
5. SVENTSITSKAIA, L. E.; KROPACHEVA, A. A.; SERGIEVSKAYA, S. I., *Zhur. Obshchei Khim.* **1958**, 28, 1601. C.A. **1959**, 54: 1369h
6. KOBAYASHI, H.; KOMATSU, T.; FUKUDA, S.; TSUCHIDA, Y.; KATO, M.; YAGUCHI, S., (Zenyaku Kogyo Kabushiky Kaisha). C.A. **1994**, 120:191737z
7. JARMAN, M.; COLEY, H. M., PCT Int. Appl. WO 93 20,056. C.A. **1994**, 120: 134536j
8. HEIMBERGER, W. S., (Deutsche Gold). C.A. **1969**, 70: 57905y
9. CIBA Ltd. Brit. C.A. **1964**, 60: 2990g
10. WAKABAYASHI, K.; Okuzu, M., (Mitsubishi-Kasei-Shihin-Tokyo, Japan). C.A. **1971**, 74: 31019v

11. RAJNANI, H. B.; PARIKH, A. R., *J. Inst. Chem. (India)*. **1958**, 50
(5), 30
12. NIMMESGERN, H.; WEIDMANN, K.; LANG, H. J.; RIPPEL, R.;
HERLING, A. W. (Hoechst A.-G.). C.A. **1989**, 111: 78021n
13. STEIN, I.; CASUTT, M. SCHWARZ, M. W.; HEYWANG, U., (Merck
Patent. G.M.B.H.). C.A. **1994**, 120: 134535h
14. SCHEIBLI, P., (CIBA-GEIGY A.-G.). C.A. **1984**, 100: 53191c
15. LOFFELMAN, F. F.; BRADY, T. E., (American Cyanamid Co.). C.A.
1976, 85: 64736g
16. CHEN, C.; LIN, C. *J. Chromatogr. Sci.*, **1995**, 33 (5), 229
17. CHING, L.; CHEN, L., *J. Chromatogr.*, **1994**, 676 (2), 303
18. MANO, E. B., *Introdução à Polímeros*, Edgard Blucher Ltda..
1985
19. KIRK-OTHMER, *Encyclopedia of Chemical Technology*, John Wiley
& Sons, 4° Ed., **1982**
20. SHEEHAN, D.; BENTZ, A. P.; PETROPOULOS, J., *Appl. Polymer Sci.*
1962, 6, 47
21. KAULA, S. N.; PATEL, K. C.; DESAI, K. R., *Eur. Polym. J.* **1993**, 29
(12), 153941
22. STRETANSKI, J. A., (American Cyanamid Co.). C.A. **1970** 73:
26277c

23. NAKAHARA, Y.; KANAI, M., (Adeka Argus Chemical Co., Ltd.). C.A. **1989**, 110: 76738g
24. BRAUN, D.; MOST, D; ZISER, T., *Angew. Makromol. Chem.*, **1994**, 221, 187
25. KONSTANTINOVA, T.; METZOVA, L., *J. Appl. Polym. Sci.*, **1994**, 54 (13), 2187
26. BORZATTA, V., (CIBA-GEIGY). C.A. **1995**, 122: 290896y
27. STARKS, C. M., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 195
28. LANG, E.S.; COMASSETO, J. V., *Química Nova*, **1988**, 11(2), 238
29. MERCK-SCHUCHARDT, *Phase Transfer Catalysts*, **1988**
30. DEHMLOW, E.; LISSEL, V., *Synthesis*, **1979**, 372
31. HERRIOTT, A. W. ; PICKER, D., *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 4521
32. HENNING, D.; ZEIGER, G.; KAMPTER, G.; BEERBALK, H. D.; JUMAR, A.; KLEPER, M., C.A. **1984**, 101: 21116o
33. BRUNELLE, D. J., *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 1309
34. KANECO, C.; MOMOSE, Y., *Synthesis*, **1982**, 465
35. VLASSA, M.; KESDI, M., *Rev. Roum. Chim*, **1984**, 29, 461
36. FREEDMAN, H. H.; DUBOIS, R. A., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 3251
37. LONPY, A.; SEYDEN-PENNE, J; TCHONBAR, B., *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 1677
38. MENGER, F. M., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 5965

39. ALDRICH CHEMICAL COMPANY, INC., *Catalog Handbook of Fine Chemicals*, **1993**.
40. MENICAGLI, R.; MALANGA, C.; PELUSO, P., *Synthetic Communications*, **1994**, 24 (15), 2153
41. REIMLINGER, N.; JADOT, V. O., *Chem. Ber.*, **1970**, 103, 1954
42. PEARIMAN, W. M.; BANKS, C. K., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 3726
43. GOI, M.; KOSHIDA, Z.; KONISHI, K., (Osaka Furitsu Kogyo-Shoreikan Hokoku). *C.A.* **1963**, 38: 5165g
44. CAUBERE, P.; PARRY, D., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 6, 2112-15
45. MEYER, B. N.; FERRIGNI, N. R.; PUTNAM, J. E.; JACOBSEN, L. B.; NICHOLS, D. B; McLAUGHLIN, J. L., *J. Med. Plant Research*, **1982**, 45, 31
46. DIETMAR, J.; BAUER, M., *Synthesis*, **1993**, 33
47. KALINOWSKI, H.O.; BERGER, S.; BROWN, S., *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, John Wiley Sons Lda., Grant Britain, **1988**, p. 388 (a) e p. 175 (b)