



**República Federativa do Brasil**  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 0307864-7 B1**

**(22) Data do Depósito:** 25/11/2003

**(45) Data de Concessão:** 12/01/2016  
**(RPI 2349)**



---

**(54) Título:** PROCESSO PARA FORMAÇÃO DE HIDRAZIDAS A PARTIR DE HIDRAZINAS E ÁCIDO DICARBOXÍLICOS

**(51) Int.Cl.:** C07D 237/32; C07D 237/30; C07C 241/04

**(73) Titular(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO - UFRJ

**(72) Inventor(es):** CLAUDIO CERQUEIRA LOPES, ROSANGELA SABATTINI CAPELLA LOPES, JARÍ NOBREGA CARDOSO, JACQUELINE ALVES DA SILVA, LETÍCIA GOMES FERREIRA

## Relatório Descritivo

### PROCESSO PARA FORMAÇÃO DE HIDRAZIDAS A PARTIR DE HIDRAZINAS E ÁCIDOS DICARBOXÍLICOS

5

#### CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção revela um novo processo que favorece a produção de hidrazidas a partir de ácidos dicarboxílicos, usando um ácido de Lewis. Mais especificamente, a presente invenção se destina à formação de ftalazidas, como por exemplo o luminol, usando como ácido de Lewis para a reação um doador de haleto, mas especificamente cloreto, como o pentacloreto de nióbio. O processo fornece um rendimento global bem acima dos rendimentos descritos para as técnicas tradicionais, além de ser de fácil execução, não necessitando de condições reacionais drásticas.

15

#### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

É extremamente desejável e conveniente se dispor de métodos seguros para detecção confiável de quantidades pequenas de substâncias em líquidos, especialmente fluidos corporais, onde a presença de uma concentração tão baixa quanto  $10^{-11}$  M de alguma substância pode ser potencialmente patogênica.

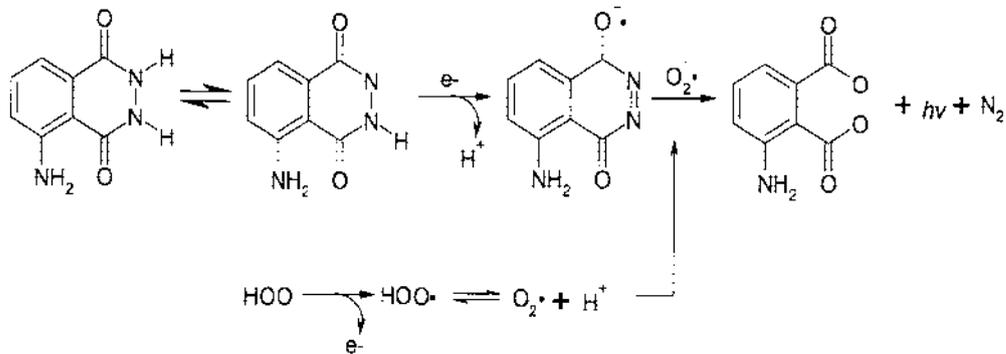
Métodos clássicos de detecção em líquidos se baseiam em esquemas de reações onde se pode medir tanto o aparecimento de um produto quanto o desaparecimento de um reagente. Dá-se principal importância a compostos quimioluminescentes, capazes de produzir luz quando em condições favoráveis.

A quimioluminescência é um método baseado na característica de certas substâncias emitirem luz quando presentes com a substância a ser pesquisada. Possui aplicações forenses, de diagnóstico, e de controle de qualidade, sendo capaz de detectar traços de elementos. Um exemplo de composto quimioluminescente muito empregado em investigações criminais é o

30

luminol, composto capaz de detectar manchas de sangue escondido em locais suspeitos, em cenas de crime contra a vida. O mecanismo de ação do luminol se baseia na reação abaixo, onde a adição de peróxido de hidrogênio é capaz de oxidar o luminol num meio básico, gerando luz. Porém, a reação abaixo

5 necessita de um catalisador, que será o Fe presente na hemoglobina dos eritrócitos do sangue. Logo, ao se colocar em contato uma solução de luminol em meio básico e uma solução de peróxido de hidrogênio com Fe, um brilho intenso será produzido, confirmando a presença do composto pesquisado.



Existem inúmeras aplicações para as substâncias quimioluminescentes além da utilização em situações forenses. Atualmente, tem-se aumentado o seu consumo e produção, especialmente na indústria do entretenimento e

15 prevenção de acidentes. Diversos acessórios, tais como: pulseiras, colares, brincos, molduras plásticas de dentes, copos de bebidas etc, são muito utilizados em eventos festivos individuais e coletivos, em residências familiares, casas noturnas, teatros, estádios de futebol, mega apresentações de cantores dos mais variados estilos musicais, rodeios e outros, atraindo a atenção do

20 público pelo intenso brilho da reação de quimioluminescência. Equipamentos sinalizadores de segurança são utilizados por mergulhadores em águas profundas e com pouca visibilidade, especialmente na manutenção das instalações industriais submarinas de prospecção de petróleo, ou através de policiais e bombeiros em casos de acidentes noturnos com intensa neblina em

25 condições climáticas desfavoráveis nas rodovias e grandes avenidas ou ainda por membros da polícia marítima no auxílio a navegação noturna em rios,

lagos, baías e perto da costa, entre outras são algumas aplicações possíveis das substâncias quimioluminescentes passíveis de produção industrial pelo processo descrito nessa invenção, especialmente o luminol.

O processo de síntese do luminol e de seus derivados possui, dentre  
5 outras etapas, a reação de um ácido dicarboxílico com uma hidrazina. Essa etapa é geralmente difícil de ser realizada, uma vez que necessita de condições drásticas e seus rendimentos não são significativamente elevados. Diversos documentos propõem soluções para esta etapa.

A patente britânica GB 1,100,911 é a primeira a descrever a síntese de  
10 derivados da ftalazina. Dentre alguns dos processos propostos, utiliza-se uma mistura de um ácido dicarboxílico e uma hidrazina, sendo a mistura então aquecida sob refluxo por 4 horas. A solução é resfriada e adiciona-se água e HCl até pH 7. O sólido formado é recristalizado em água quente.

A patente americana US 4,226,992 realiza a formação da ftalazida a  
15 partir de um ácido dicarboxílico e uma hidrazina em metanol sob refluxo durante 3 horas. Após resfriada, a mistura é evaporada até a secura em rotaevaporador, sendo o resíduo cristalino seco por 24 horas (*overnight*) a 80°C sob vácuo.

A patente US 4,226,993 descreve a reação de uma ftalimida com uma  
20 hidrazina, em etanol sob refluxo por 2 horas. Após resfriada e deixada em repouso por 24 horas (*overnight*). Após evaporação em rotaevaporador sob pressão reduzida, o sólido foi seco a 110°C durante 8 horas a uma pressão de 0,1 mmHg. O resíduo sólido foi agitado durante 90 minutos em HCl 10%, filtrado e neutralizado com KOH, e o precipitado foi filtrado, seco e  
25 recristalizado em dimetil formamida aquosa.

Um documento que descreve uma técnica semelhante a da presente  
invenção é a patente americana US 6,489,326. Ela descreve um processo de extremamente complicado e perigoso de produção de uma hidrazida a partir de anidrido 3-nitro-ftálico e hidrazina. Apesar de apresentar excelentes  
30 rendimentos, na faixa de 85-90%, a reação envolve um catalisador de Ni-

Raney, geração de gases, como  $N_2$  e  $H_2$ , além de ser extremamente exotérmica, podendo chegar a temperaturas de 285-90°C.

Diferentemente de todos os processos acima descritos, a presente invenção utiliza um ácido de Lewis doador de haleto, mais especificamente cloreto, mais especificamente ainda o pentacloreto de nióbio em dioxana, que promove uma reação branda, de fácil controle e capaz de gerar rendimento 90-95%.

O pentacloreto de nióbio é um conhecido ácido de Lewis, sendo utilizado como catalisador de reações de ciclotrimerização como, por exemplo, as reações descritas no documento WO 91/09066. Quanto à síntese de compostos orgânicos, um documento pertinente, porém não relevante é a patente US 4,349,471, que descreve a síntese de haletos de ácidos sulfônicos e de ácidos carboxílicos aromáticos, e tal reação envolve o uso de um ácido de Lewis, como por exemplo o pentacloreto de nióbio. No entanto, a reação da presente invenção é completamente diferente das reações descritas nos documentos citados acima, e portanto o uso de um ácido de Lewis doador de haleto, mais especificamente cloreto, como o pentacloreto de nióbio, nunca fora antes relatado para síntese de hidrazidas a partir de ácidos dicarboxílicos e hidrazinas, sendo a presente invenção totalmente nova.

20

### **OBJETO DA INVENÇÃO**

É um objeto da presente invenção fornecer um processo alternativo para a síntese de hidrazidas a partir de ácidos dicarboxílicos e hidrazinas.

É um adicional objeto da presente invenção fornecer um processo de síntese de hidrazidas em condições reacionais brandas e seguras, sem liberação de gases nem de calor e com excelente rendimento.

É ainda um objeto da invenção fornecer um processo de síntese de hidrazidas economicamente mais viável que os atuais disponíveis.

É um objeto da presente invenção fornecer um processo de síntese de hidrazidas onde tal processo se baseia na utilização de um ácido de Lewis doador de haleto. Mais especificamente, o processo se baseia na utilização de

30

um ácido de Lewis doador de cloreto. Mais especificamente ainda, o ácido de Lewis é o pentacloreto de nióbio.

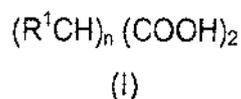
É um adicional objeto da presente invenção fornecer um processo de preparação de luminol baseado na produção de uma hidrazida onde o ácido de Lewis é um doador de cloreto, mais especificamente o ácido de Lewis é pentacloreto de nióbio.

É um adicional objeto da presente invenção fornecer um kit de utilização de um composto quimioluminescente, mais especificamente o luminol, onde tal kit forneça uma luminescência mais duradoura e de fácil aplicação sem utilização da luz ultravioleta.

### **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

A presente invenção tem como características inovadoras um processo alternativo para a produção de hidrazidas, baseado no uso de doadores de haleto como catalisadores, que fornecem reações com rendimentos melhores que os atuais métodos disponíveis. A presente invenção também fornece um novo processo de síntese do luminol, processo este mais barato e economicamente viável.

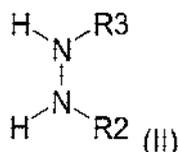
A reação proposta por esta invenção tem como objetivo a produção de uma hidrazida a partir da reação de um ácido dicarboxílico de fórmula geral (I):



onde  $R^1$  pode ser hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, fenil, heterocíclicos aromáticos contendo como heteroátomo S, O e/ou N, heterocíclicos não aromáticos contendo como heteroátomo S, O e/ou N, cicloalquil contendo de 3 até 8 átomos de carbono, cicloalquenil contendo de 3 até 8 átomos de carbono, cicloalquinil contendo de 3 até 8 átomos de carbono. Todos os grupos listados acima podem ser adicionalmente substituídos e/ou ramificados;

$n$  varia de 1 a 2;

com uma hidrazina de fórmula geral (II):

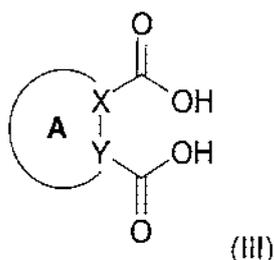


- 5 onde  $\text{R}^2$  e  $\text{R}^3$  são, independentemente, hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, fenil, heterocíclicos aromáticos contendo como heteroátomo S, O e/ou N, heterocíclicos não aromáticos contendo como heteroátomo S, O e/ou N, cicloalquil contendo de 3 até 8 átomos de carbono, cicloalquenil contendo de 3 até 8 átomos de carbono, cicloalquinil contendo de 3 até 8 átomos de carbono.
- 10 Todos os grupos listados acima podem ser adicionalmente substituídos e/ou ramificados;

e preparados na presença de um reagente doador de cloreto.

Adicionalmente, a presente invenção tem como objetivo a produção de uma hidrazida a partir da reação de um ácido dicarboxílico de fórmula geral

- 15 (III):



- onde **A** pode ser um anel aromático contendo de 4 até 8 átomos de carbono, um anel não-aromático contendo de 4 até 8 átomos de carbono, um anel heterocíclico aromático contendo de 4 até 8 átomos de carbono, onde o heteroátomo é S, O e/ou N, um anel heterocíclico não-aromático contendo de 4 até 8 átomos, onde o heteroátomo é S, O e/ou N. Todos os grupos listados acima podem ser adicionalmente substituídos e/ou ramificados;

- O anel **A** pode ainda possuir adicionalmente 1 ou mais anéis aromáticos, não-aromáticos, heterocíclicos aromáticos, heterocíclicos não-aromáticos e mistura
- 25

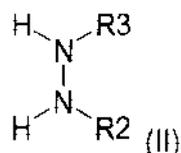
dos mesmos, acoplados, onde o heteroátomo pode ser N, O, e/ou S. Os átomos X e Y estão incluídos na contagem de átomos do anel A;

X pode ser C ou N ;

Y pode ser C ou N ;

5

com uma hidrazina de fórmula geral (II):



onde **R2** e **R3** são, independentemente, hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, fenil, heterocíclicos aromáticos contendo como heteroátomo S, O e/ou N, heterocíclicos não aromáticos contendo como heteroátomo S, O e/ou N, cicloalquil contendo de 3 até 8 átomos de carbono, cicloalquenil contendo de 3 até 8 átomos de carbono, cicloalquinil contendo de 3 até 8 átomos de carbono. Todos os grupos listados acima podem ser adicionalmente substituídos e/ou ramificados; e preparados na presença de um reagente doador de cloreto.

15 A reação acontece em temperatura ambiente, com excelentes rendimentos. Pode-se adicionalmente utilizar o ácido dicarboxílico de fórmula geral (I) ou (III) suspenso em um solvente orgânico.

O ácido de Lewis doador de haleto é selecionado dentre cloreto de alumínio, cloreto de ferro (III), cloreto de zinco, cloreto de cádmio, cloreto de mercúrio (II), cloreto de berílio, cloreto de magnésio, brometo de magnésio, brometo de magnésio eterato, trifluoreto de boro, tricloreto de boro, cloreto de gálio, dicloreto de titânio, tetracloreto de titânio, tetracloreto de zircônio, cloreto de níquel, pentacloreto de nióbio, tetracloreto de urânio, cloreto de cobre (I), cloreto de cobre (II), cloreto de cobalto, tricloreto de cromo, tricloreto de bismuto, tricloreto de antimônio, tricloreto de titânio, tetracloreto de titânio, pentacloreto de antimônio, tetracloreto de telúrio, tricloreto de arsênio, pentacloreto de arsênio e mistura dos mesmos.

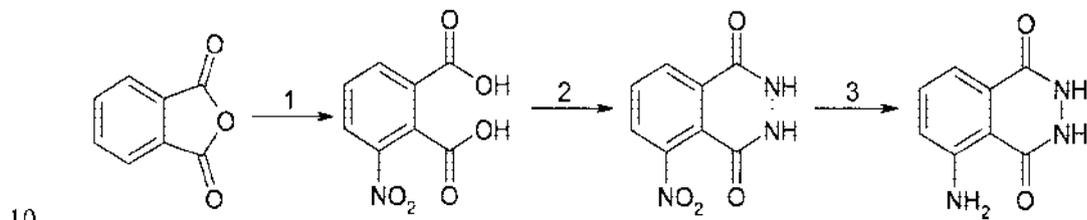
25

Os solventes orgânicos adequados para a suspensão do ácido dicarboxílico podem ser selecionados dentre os solventes conhecidos no estado da técnica.

Os exemplos a seguir são apenas ilustrativos, e não limitantes do potencial da invenção.

### Exemplo 1

A síntese do luminol conforme proposta nesta invenção possui quatro etapas, conforme o esquema a seguir:



Os reagentes da etapa 1 são  $\text{H}_2\text{SO}_4$  e  $\text{HNO}_3$ , responsáveis pela nitração do anidrido ftálico em condições brandas.

Na etapa 2, principal inovação proposta, utiliza-se pentacloreto de nióbio a uma suspensão de ácido 3-nitroftálico em dioxana, e após trinta minutos foi adicionada uma solução de hidrazina 40%, obtendo-se então o derivado 5-nitro-2,3-diidroftalizida-1,4-diona.

Em um balão de três saídas de 100 mL equipado com agitação magnética, condensador de refluxo e um fluxo de argônio seco foram adicionados 4,71 mmoles de pentacloreto de nióbio seguido da adição de 30,0 mL de dioxana e do ácido 1-nitro ftálico (14,13 mmoles). Após alguns poucos minutos sob vigorosa agitação é observada a formação de uma suspensão. Em seguida foi adicionada uma solução aquosa de 40% de hidrazina (37,68 mmoles) na mistura reacional. Em meia hora a temperatura foi lentamente elevada entre  $45\text{-}50^\circ\text{C}$  e o tempo de reação foi estendido para mais quatro horas. A mistura reacional foi resfriada e os sólidos formados foram removidos através de uma filtração. O filtrado foi extraído com acetato de etila (200,0 mL) e lavado com uma solução 5% de bicarbonato de sódio (60,0 mL), solução

saturada de cloreto de sódio (2 x 60,0 mL) e água destilada (3 x 60,0 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro e evaporada a vácuo e recristalizada em etanol/água destilada fornecendo o luminol na faixa de rendimento de 90-95%.

5 O pentacloreto de nióbio neste processo é convertido em pentóxido de nióbio. Entretanto, a formação do cloreto de ácido do 1-nitro-ftálico pode ser admitida mecanisticamente a partir do correspondente niobato através de um ataque do tipo nucleofílico realizado pelos cloretos gerados no meio reacional a partir do pentacloreto de nióbio, atribuindo-se então a este reagente a  
10 propriedade de doador de cloretos nesta transformação.

Na etapa 3, uma simples reação de redução foi capaz de reduzir o grupo nitro a amina. Neste caso, pode-se utilizar redutores como ditionito de sódio em meio básico seguido da adição de ácido acético. Podemos também promover esta redução utilizando o processo de hidrogenação contendo paládio sobre  
15 carbono (10%) em solventes como dioxana e ácido acético. O produto final, luminol, é obtido em rendimento quantitativo.

### Exemplo 2

Adicionalmente, a invenção fornece um kit de utilização de uma solução  
20 de uma substância quimioluminescente obtida pelo processo descrito acima, sendo tal kit composto de duas soluções separadas, denominadas solução A e solução B.

A solução A contém uma solução alcalina de luminol, sendo que a concentração do luminol pode variar de 0,75 até 7,0 g/L, sendo a concentração  
25 ideal de 5,0 g/L. A solução B contém uma solução de peróxido de hidrogênio em água, onde a concentração do peróxido de hidrogênio varia de 1,0 a 5,0%, sendo preferencialmente 3,0%. O pH da solução pode variar de 8 até 14, sendo preferencialmente 13,6. Qualquer agente alcalinizante pode ser utilizado, desde que a solução possua um pH final compreendido na faixa de 8 a 14. Entende-se  
30 por agente alcalinizante qualquer substância capaz de gerar hidroxilas quando em solução. Alguns agentes alcalinizante preferidos são os hidróxidos

de metais alcalinos, e sua concentração na solução pode variar de 0,05M até 3,0M, sendo a faixa de concentração de 0,1M a 0,5M preferida.

O procedimento operacional requer a aplicação simultânea das soluções A e B no local onde ocorrerá a reação de quimioluminescência. Caso haja  
5 reação, será observada uma coloração azul intensa, visível em um ambiente escuro, não sendo necessário o uso de lâmpadas de UV.

A principal vantagem deste kit é a durabilidade dos reagentes presentes nas soluções A e B. Kits convencionais apresentam-se como uma mistura de sólidos geralmente contendo luminol, carbonato de sódio, borato de sódio e  
10 etc, os quais após dissolução com água destilada fornecem uma única solução com tempo de duração para obtenção da reação quimioluminescente menor do que a descrita nesta patente. O kit apresentado nesta invenção tem a vantagem de fornecer uma reação mais duradoura e de não necessitar do emprego de luz UV para visualização do aparecimento de coloração. Isso é  
15 devido à estabilidade que o meio alcalino proporciona ao peróxido de hidrogênio, retardando sua decomposição.

## REIVINDICAÇÕES

- 1- Processo para a produção de hidrazidas, caracterizado pela reação de um ácido dicarboxílico de fórmula geral (I)

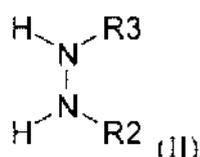


onde **R1** pode ser hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, fenil, heterocíclicos aromáticos contendo como heteroátomo S, O e/ou N, heterocíclicos não aromáticos contendo como heteroátomo S, O e/ou N, cicloalquil contendo de 3 até 8 átomos de carbono, cicloalquenil contendo de 3 até 8 átomos de carbono, cicloalquinil contendo de 3 até 8 átomos de carbono; todos os grupos listados acima podem ser adicionalmente substituídos e/ou ramificados;

10

**n** varia de 1 a 2;

com uma hidrazina de fórmula geral (II)



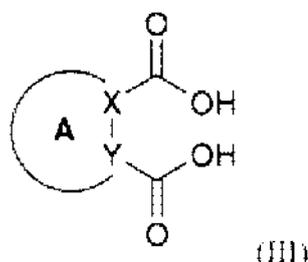
15

onde **R2** e **R3** são, independentemente, hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, fenil, heterocíclicos aromáticos contendo como heteroátomo S, O e/ou N, heterocíclicos não aromáticos contendo como heteroátomo S, O e/ou N, cicloalquil contendo de 3 até 8 átomos de carbono, cicloalquenil contendo de 3 até 8 átomos de carbono, cicloalquinil contendo de 3 até 8 átomos de carbono;

20

na presença de um ácido de Lewis, onde o ácido de Lewis deve ser um doador de haleto.

- 2- Processo para a produção de hidrazidas, caracterizado pela reação de um ácido dicarboxílico de fórmula geral (III)



25

onde **A** pode ser um anel aromático contendo de 4 até 8 átomos, um anel não-aromático contendo de 4 até 8 átomos, um anel heterocíclico aromático contendo de 4 até 8 átomos, onde o heteroátomo é S, O e/ou N, um anel heterocíclico não-

aromático contendo de 4 até 8 átomos, onde o heteroátomo é S, O e/ou N; todos os grupos listados acima podem ser adicionalmente substituídos e/ou ramificados;

o anel A pode ainda possuir adicionalmente 1 ou mais anéis aromáticos, não-aromáticos, heterocíclicos aromáticos, heterocíclicos não-aromáticos e mistura dos mesmos, acoplados, onde o heteroátomo pode ser N, O, e/ou S;

X pode ser C ou N;

Y pode ser C ou N;

com uma hidrazina de fórmula geral (II)



onde **R2** e **R3** são, independentemente, hidrogênio, alquil, alquênil, alquínil, fenil, heterocíclicos aromáticos contendo como heteroátomo S, O e/ou N, heterocíclicos não aromáticos contendo como heteroátomo S, O e/ou N, cicloalquil contendo de 3 até 8 átomos de carbono, cicloalquênil contendo de 3 até 8 átomos de carbono, cicloalquínil contendo de 3 até 8 átomos de carbono;

na presença de um ácido de Lewis, onde o ácido de Lewis deve ser um doador de haleto.

3- Processo, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, onde o ácido de Lewis doador de haleto é escolhido dentre cloreto de alumínio, cloreto de ferro (III), cloreto de zinco, cloreto de cádmio, cloreto de mercúrio (II), cloreto de berílio, cloreto de magnésio, brometo de magnésio, brometo de magnésio eterato, trifluoreto de boro, tricloreto de boro, cloreto de gálio, dicloreto de titânio, tetracloreto de titânio, tetracloreto de zircônio, cloreto de níquel, pentacloreto de nióbio, tetracloreto de urânio, cloreto de cobre (I), cloreto de cobre (II), cloreto de cobalto, tricloreto de cromo, tricloreto de bismuto, tricloreto de antimônio, tricloreto de titânio, tetracloreto de titânio, pentacloreto de antimônio, tetracloreto de telúrio, tricloreto de arsênio, pentacloreto de arsênio e mistura dos mesmos.

4- Processo, de acordo com a reivindicação 3, onde o ácido de Lewis doador de haleto é o pentacloreto de nióbio.

5- Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo ácido dicarboxílico estar suspenso em um solvente orgânico.

- 6- Processo, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo solvente orgânico ser um solvente orgânico polar aprótico.
- 7- Processo, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo solvente ser escolhido dentre dioxana, acetona, metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida e mistura dos mesmos.
- 8- Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pela hidrazina estar solubilizada em água ou no próprio solvente da reação.
- 9- Processo, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pela reação do ácido 1-nitro-ftálico com hidrazina ocorrer na presença de pentacloreto de nióbio.

## Resumo

### PROCESSO PARA FORMAÇÃO DE HIDRAZIDAS A PARTIR DE HIDRAZINAS E ÁCIDOS DICARBOXILICOS

5           A presente invenção fornece um processo para formação de hidrazidas a partir da reação de uma hidrazina com um ácido dicarboxílico, sendo empregado um ácido de Lewis como reagente chave do processo reacional. A reação se passa em um ambiente reacional seguro, empregando condições brandas, não envolvendo a utilização de altas pressões ou temperaturas,  
10           produzindo os produtos desejados com rendimentos elevados, em torno de 90-95%. A invenção também fornece um kit de utilização de substâncias quimioluminescentes, sendo tal kit constituído por duas soluções.