

**Métodos de Preparação Industrial de Solventes e Reagentes Químicos*****N,N*-DIMETILFORMAMIDA (CAS No. 68-12-2)****Louvis, A. R.; Silva, N. A. A.***Rev. Virtual Quim.*, 2016, XX (XX), no prelo. Data de publicação na Web: 6 de agosto de 2016<http://rvq.sbq.org.br>***N,N*-DIMETHYLFORMAMIDE (CAS No. 68-12-2)**

**Abstract:** *N,N*-dimethylformamide (DMF) is a polar solvent termed the universal organic solvent because of its extensive miscibility with water and most common organic solvents. Often used in a variety of industrial processes, for example production of synthetic fibers, synthetic leather, polyurethane resin, surface coatings and obtaining pharmaceuticals products; DMF has high dipole moment ( $\mu = 3,24$  D) and high dielectric constant ( $\epsilon = 36,71$  a  $25^{\circ}\text{C}$ ). *N,N*-dimethylformamide is a common solvent for chemical reactions; on the other hand, can be utilized as precursor for various units ( -CHO, -CO, -NMe<sub>2</sub>, -CONMe<sub>2</sub>, -O, etc.) due to its structure. DMF has been employed as dehydrating agent, as a source for a reducing agents, as ligand in the preparation of metallic complexes and as catalyst. Indeed, DMF has played an important role in organic synthesis.

**Keywords:** Dimethylformamide; industrial synthesis; solvent.

**Resumo**

O DMF (*N,N*-dimetilformamida) é um solvente orgânico polar aprótico denominado universal, devido grande miscibilidade com a água e a maioria dos solventes orgânicos. Solvente com baixa taxa de evaporação, muito utilizado na indústria, como por exemplo na síntese de fibras sintéticas como a poliácridonitrila, e na obtenção de produtos farmacêuticos. Possui momento de dipolo alto,  $\mu = 3,24$  D, e uma constante dielétrica também grande,  $\epsilon = 36,71$  a  $25^{\circ}\text{C}$ . O DMF pode ser usado como solvente de sais e compostos com alto peso molecular, devido seu tamanho pequeno e habilidade de formar complexos. Tem se mostrado eficiente em reações realizadas sob micro-ondas. Ele também pode ser empregado com outras funções em reações como, por exemplo: agente de desidratação, agente de redução, ligante na síntese de complexos metálicos e catalisador. Além disso, devido sua estrutura pode ser utilizado como precursor de diversos grupos funcionais: -CHO, -Me, -CO, -NMe<sub>2</sub>, -CONMe<sub>2</sub>, etc. A formulação é realizada usando o reagente Vielsmeier. Desde 1893 diversas formas de sintetizá-lo foram publicadas assim como: reação entre a dimetilamina e o cianeto de hidrogênio, a partir de um processo contínuo com reação entre a dimetilamina e o formiato de metila, dentre outras. Como é usado muito na indústria possui diversos estudos em relação aos seus efeitos no organismo humano apontando o DMF como uma substância hepatotóxica.

**Palavras-chave:** Dimetilformamida; síntese industrial; solvente.

\* Universidade Federal Fluminense, Departamento de Química Orgânica, Campus do Valonguinho, Outeiro de São João Batista s/n, Grupo de Pesquisa em Catálise e Síntese, Laboratório 413, Centro, CEP 24020-141, Niterói-RJ, Brasil.

✉ [alinelouvis@id.uff.br](mailto:alinelouvis@id.uff.br)

DOI:

## ***N,N*-DIMETILFORMAMIDA (CAS No. 68-12-2)**

**Aline da Rocha Louvis, Nayane Abreu do Amaral e Silva**

Universidade Federal Fluminense, Departamento de Química Orgânica, Campus do Valonguinho, Outeiro de São João Batista s/n, Grupo de Pesquisa em Catálise e Síntese, Laboratório 413, Centro, CEP 24020-141, Niterói-RJ, Brasil.

\* [alinelouvis@id.uff.br](mailto:alinelouvis@id.uff.br)

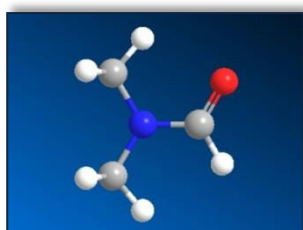
*Recebido em 18 de dezembro de 2015. Aceito para publicação em 29 de julho de 2016*

- 1. Introdução**
- 2. Emprego do DMF como solvente**
  - 2.1.** Solvente Industrial
  - 2.2.** Solvente para reações sob irradiação de micro-ondas
  - 2.3.** Outras aplicações do DMF como solvente
- 3. Emprego do DMF como reagente**
  - 3.1.** Agente de redução
  - 3.2.** Catalisador
  - 3.3.** Precursor de grupos funcionais
- 4. Produção e purificação do DMF**
- 5. Toxicidade do DMF**

### **1. Introdução**

A *N,N*-dimetilformamida (DMF) (Figura 1) é um solvente orgânico denominado universal devido a sua grande miscibilidade

com a água e solventes orgânicos comuns,<sup>1,2</sup> tais como: acetona, acetato de etila e outros ésteres, alcoóis e hidrocarbonetos aromáticos, entre outros.<sup>3</sup> Com hidrocarbonetos alifáticos, o DMF é imiscível ou parcialmente miscível.<sup>4</sup>



**Figura 1.** Estrutura tridimensional da *N,N*-dimetilformamida

Ele é um solvente com baixa taxa de evaporação,<sup>1</sup> muito utilizado na indústria química,<sup>5</sup> como as indústrias de couro sintético, resina de poliuretano, Orlon e

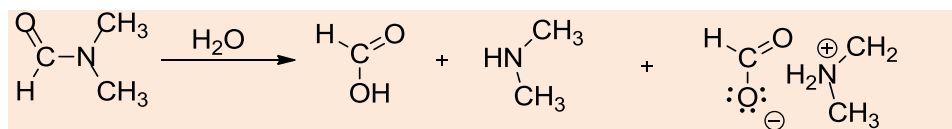
fibras poliacrílicas, entre outras.<sup>3</sup> Na Tabela 1, são mostradas algumas propriedades do DMF.

**Tabela 1.** Propriedades físico-químicas da *N,N*-dimetilformamida<sup>1,6,7</sup>

Propriedades	
<b>Fórmula molecular</b> <sup>1</sup>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NO
<b>Massa molar</b> <sup>1</sup>	73,09 g/mol
<b>Cor</b> <sup>1</sup>	Incolor ou amarelado
<b>Odor</b> <sup>1</sup>	Amoniacal
<b>pH</b> <sup>1</sup>	6,7
<b>Constante Dielétrica</b> <sup>6</sup>	$\epsilon = 36,71$ (25 °C)
<b>Ponto de fusão</b> <sup>1,7</sup>	- 61°C
<b>Ponto de ebulição</b> <sup>1</sup>	153°C
<b>Densidade a 25°C</b> <sup>1</sup>	0,9445
<b>Índice de refração</b> <sup>1</sup>	1,42803
<b>"Flash point"</b> <sup>1</sup>	67°C
<b>Viscosidade</b> <sup>6</sup>	0,80 cP
<b>Decomposição térmica</b>	< 350°C → amônia, óxidos de carbono e aminas > 350°C → óxidos de nitrogênio, dimetilamina e CO <sub>2</sub>

Em estudos realizados para determinar as principais impurezas presentes na *N,N*-dimetilformamida, foi observada a presença de água advinda dos reagentes empregados na produção deste solvente. A água presente

pode causar hidrólise parcial do DMF (Esquema 1) levando à formação de dimetilamina e ácido fórmico, e também de pequena quantidade de formiato de dimetilamina.<sup>8,9</sup>



**Esquema 1.** Hidrólise do DMF

A decomposição do DMF em temperaturas abaixo de 350 °C pode levar à formação de amônia, óxidos de carbono e aminas. Em temperaturas acima de 350 °C é observada a formação de óxidos de

nitrogênio, dimetilamina e monóxido de carbono. Apesar de ser um solvente estável, na presença de ácidos ou bases, a hidrólise do DMF pode ser acelerada, mesmo em temperatura ambiente.<sup>10,11</sup>

## 2. Emprego do DMF como solvente

O DMF possui momento de dipolo alto,  $\mu = 3,24$  D. Possui, também, constante dielétrica grande,  $\epsilon = 36,71$  a  $25^\circ\text{C}$ . A constante dielétrica refere-se à habilidade de um material de armazenar energia potencial

elétrica quando é exposto a um campo elétrico.

Conforme pode ser observado na Tabela 2, em geral, solventes polares possuem constante dielétrica alta, enquanto solventes apolares possuem constante dielétrica baixa (Tabela 2).<sup>12</sup>

**Tabela 2.** Propriedades de solventes comuns

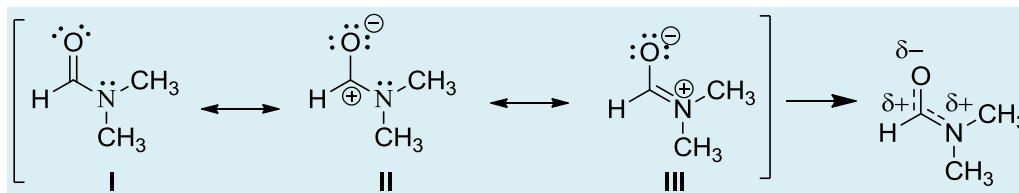
Solvente	Constante dielétrica <sup>a 12b</sup>	Momento de dipolo <sup>12b</sup>	Tan $\delta$ <sup>b 12c</sup>
Hexano	1,89	~ 0	0.020
Clorofórmio	4,81	1,04	0.091
Acetato de etila	6,08	1,78	0.059
Acetona	21,01	2,88	0.054
Etanol	25,30	1,69	0.941
Acetonitrila	36,64	3,92	0.062
DMF	38,25	3,82	0.161
Água	80,10	1,85	0.123

<sup>a</sup> Constante dielétrica a temperatura ambiente e sob influência de campo elétrico estático

<sup>b</sup> Fator de dissipação - Valor obtido a 2,45 GHz e  $20^\circ\text{C}$

No Esquema 2, tem-se a representação dos contribuintes de ressonância do DMF e do híbrido de ressonância. A partir do híbrido, pode-se verificar que o polo negativo na molécula do DMF encontra-se sobre o átomo de oxigênio, átomo mais eletronegativo, que pode atuar comoceptor de ligação de hidrogênio. O carbono da

carbonila é um polo deficiente em elétrons na molécula do DMF. As duas metilas do nitrogênio estabilizam a estrutura contribuinte **III**, devido ao efeito indutivo doador de elétrons. A observação da estrutura do híbrido, leva-nos a concluir que o DMF pode atuar tanto como um doador de elétrons, como umceptor.<sup>4</sup>



**Esquema 2.** Estruturas de ressonância da *N,N*-dimetilformamida

O DMF pode estabelecer interações intermoleculares dos tipos: íon-dipolo permanente, dipolo permanente-dipolo permanente, dipolo permanente-dipolo

permanente, dipolo permanente-dipolo induzido e dipolo induzido-dipolo induzido. As forças de atração que ocorrem entre as

moléculas do DMF justificam o elevado ponto de ebulição desta substância (153 °C), pois sabemos que quanto maior a intensidade dessas interações, maior é a energia necessária para rompê-las e, conseqüentemente, maior o ponto de fusão/ebulição registrados.

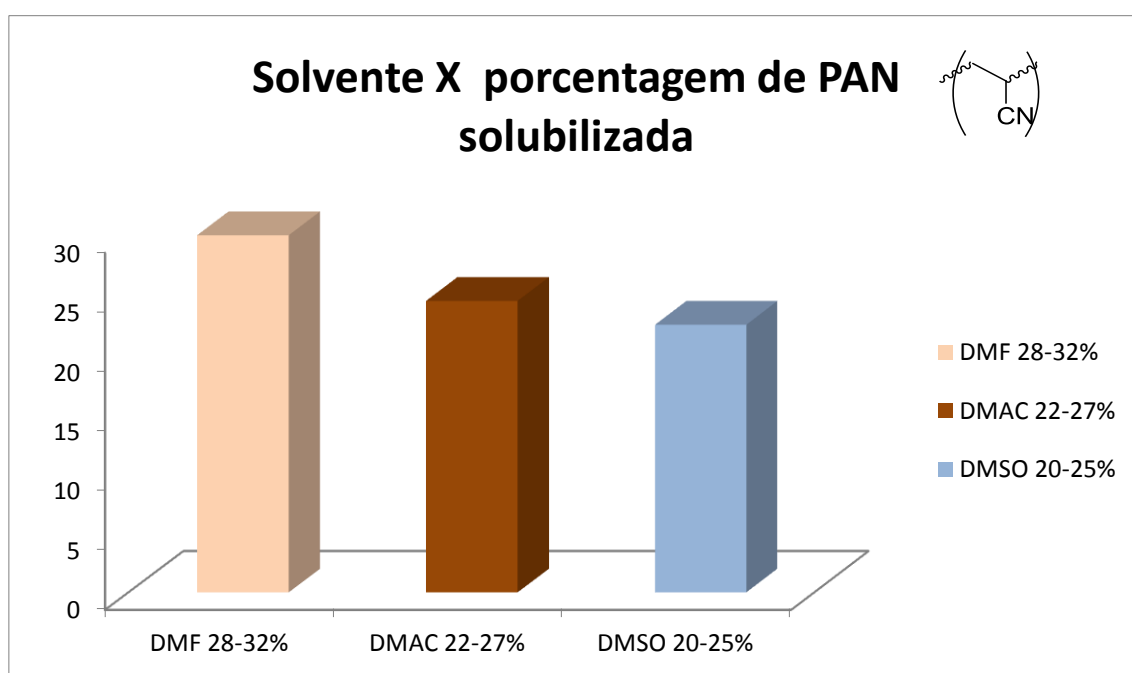
A possibilidade de tais interações entre o DMF e outras substâncias, somada ao seu pequeno volume, o tornam um solvente adequado para sais e compostos com alto peso molecular.<sup>4</sup>

O DMF é um solvente polar aprótico que solvata bem cátions, mas não solvata bem ânions. Cabendo, portanto, sua escolha como solvente para reações de substituição nucleofílica do tipo  $S_N2$ . Esse fato se deve à característica do DMF de ter o centro deficiente em elétrons impedido espacialmente, o que dificulta sua interação com o ânion. Isso porque, a aproximação do ânion ao carbono carbonílico também o coloca mais próximo às duas metilas. Por outro lado, o polo negativo (oxigênio) da molécula está mais exposto, podendo interagir livremente com o cátion (contra-íon do nucleófilo aniônico). Essa característica torna os ânions mais disponíveis para o ataque nucleofílico aos substratos das

reações de  $S_N2$ , acelerando as reações, em comparação com um solvente polar prótico.<sup>13</sup> Adicionalmente, o efeito mesomérico doador de elétrons do nitrogênio atenua a eletrodeficiência do carbono da carbonila (Esquema 2), o que dificulta a sua interação com os ânions e a possibilidade de solvatação dos mesmos.

## 2.1. Solvente Industrial

O DMF é utilizado industrialmente como solvente na produção de diversos materiais, entre eles: couro sintético, materiais para revestimento de superfícies e fibras sintéticas. Como exemplo desta última classe de materiais, podemos citar as fibras acrílicas, como são conhecidas as fibras de poliacrilonitrila (PAN). No processo de fiação da PAN, polímero obtido por meio da polimerização de acrilonitrila, o DMF é empregado como solvente devido à grande solubilidade deste polímero com natureza polar (contém grupos nitrilas), se comparado a outros solventes como o dimetilsulfóxido (DMSO) e a dimetilacetamida (DMAC) (Figura 2).<sup>14</sup>



**Figura 2.** Média percentual da massa de PAN solubilizada em diferentes solventes

No processo de fiação úmida que produz fibras sintéticas de poliacrilonitrila, o DMF constitui cerca de 75% da solução polimérica utilizada. O emprego de grandes quantidades deste solvente eleva o custo operacional do processo, pois é necessária a recuperação do DMF em plantas de destilação ao final da produção. Isto, por conta da alta toxicidade deste solvente, pode vir a causar impacto ambiental considerável.<sup>14</sup>

O DMF também pode ser utilizado no processo de coagulação de poliuretanos (PUs).<sup>15</sup> Os PUs são copolímeros obtidos através de reação de adição entre um diol oligomérico (poliéster ou poliéter), diisocianato e um diol de baixo peso molecular para extensão da cadeia polimérica. A parte do polímero originada do diol oligomérico é chamada de “segmento flexível”, enquanto os “segmentos rígidos” são constituídos dos produtos da reação do diisocianato com o diol de extensão (Esquema 3). Estes blocos distintos, segmentos flexíveis e segmentos rígidos, exercem efeitos sobre as propriedades e a morfologia do copolímero. Os segmentos flexíveis de caráter apolar são imiscíveis com os segmentos rígidos de caráter polar, o que provoca aparecimento de interações intermoleculares secundárias entre segmentos iguais. O DMF é o melhor solvente para a fração rígida dos PUs e a adição de LiBr ao DMF impede a associação entre as cadeias deste polímero. A solubilidade de PUs em um determinado solvente é influenciada pelo tamanho da macromolécula, pela polaridade do solvente e pela composição química do polímero.<sup>16</sup>

No Esquema 3, mostra-se um exemplo de obtenção de poliuretanos por reação entre o polibutadieno líquido hidroxilado (PBLH) (macroglícol) e o diisocianato de tolieno (TDI), seguida da extensão da cadeia polimérica por emprego de um diol de baixo

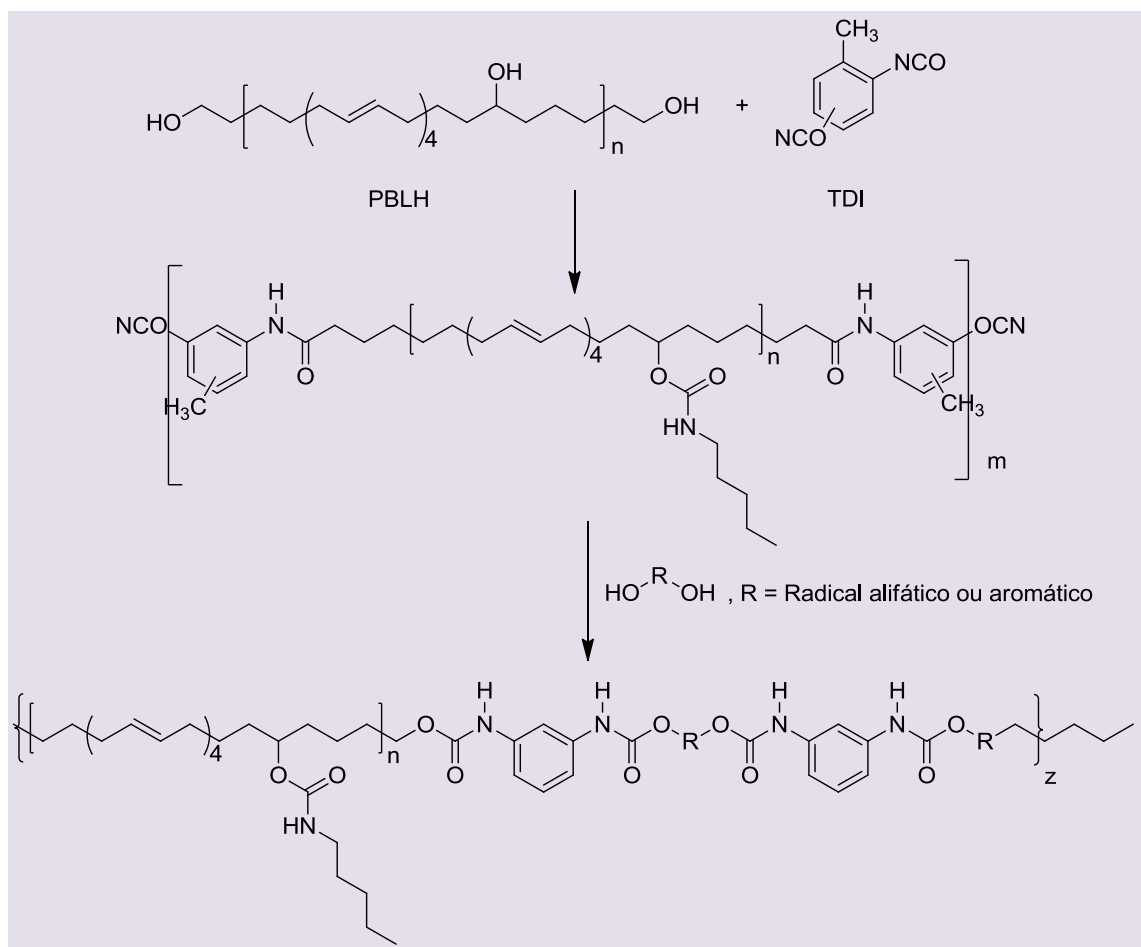
peso molecular.<sup>16b</sup>

## 2.2. Solvente para reações sob irradiação de micro-ondas

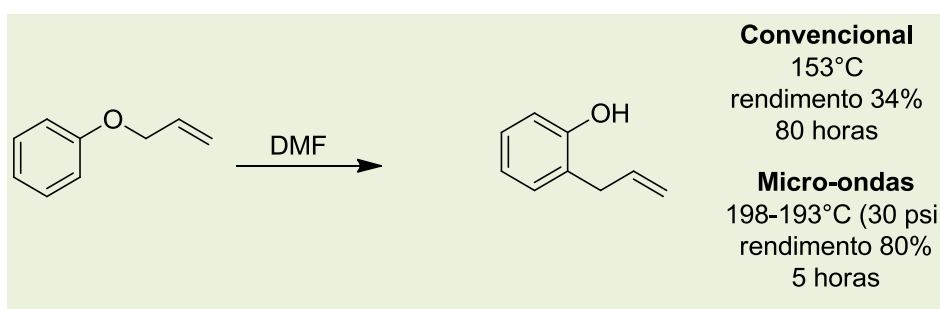
A técnica de síntese sob irradiação de micro-ondas foi adicionada à química orgânica em meados de 1980. Desde então, diversos trabalhos utilizando irradiação de micro-ondas foram publicados apresentando reações com tempo reduzido e possibilidade de adequação para síntese industrial.<sup>12d</sup>

Ao consultar a tabela 2, podem-se observar os valores de constante dielétrica, momento de dipolo e fator de dissipação (Tangente  $\delta$ ) de alguns solventes. A constante dielétrica é a habilidade de um material armazenar energia potencial elétrica com a aplicação de um campo elétrico; já o fator de dissipação indica a habilidade de uma molécula de converter em calor a radiação eletromagnética incidida sobre ela.<sup>12d</sup> Basicamente, o aquecimento de um material sob irradiação de micro-ondas ocorre devido à interação entre o dipolo elétrico da molécula e o campo eletromagnético. Assim, substâncias que possuem alta constante dielétrica possuem uma habilidade maior em armazenar energia para converter em calor. O DMF possui constante dielétrica de 36,71 e fator de dissipação de 0.161.<sup>12c,d</sup> Deste modo, frequentemente, é utilizado em reações em micro-ondas, pois permite o alcance de altas temperaturas.<sup>17</sup>

O trabalho realizado por Majetich e Hicks, envolvendo o estudo de reações de Diels Alder, rearranjos de *orto*-Claisen e reações ENE sob micro-ondas empregando o DMF como solvente, pode ser citado como exemplo da obtenção de bons resultados, rendimentos altos e tempos reacionais pequenos (Esquema 4).<sup>17</sup>



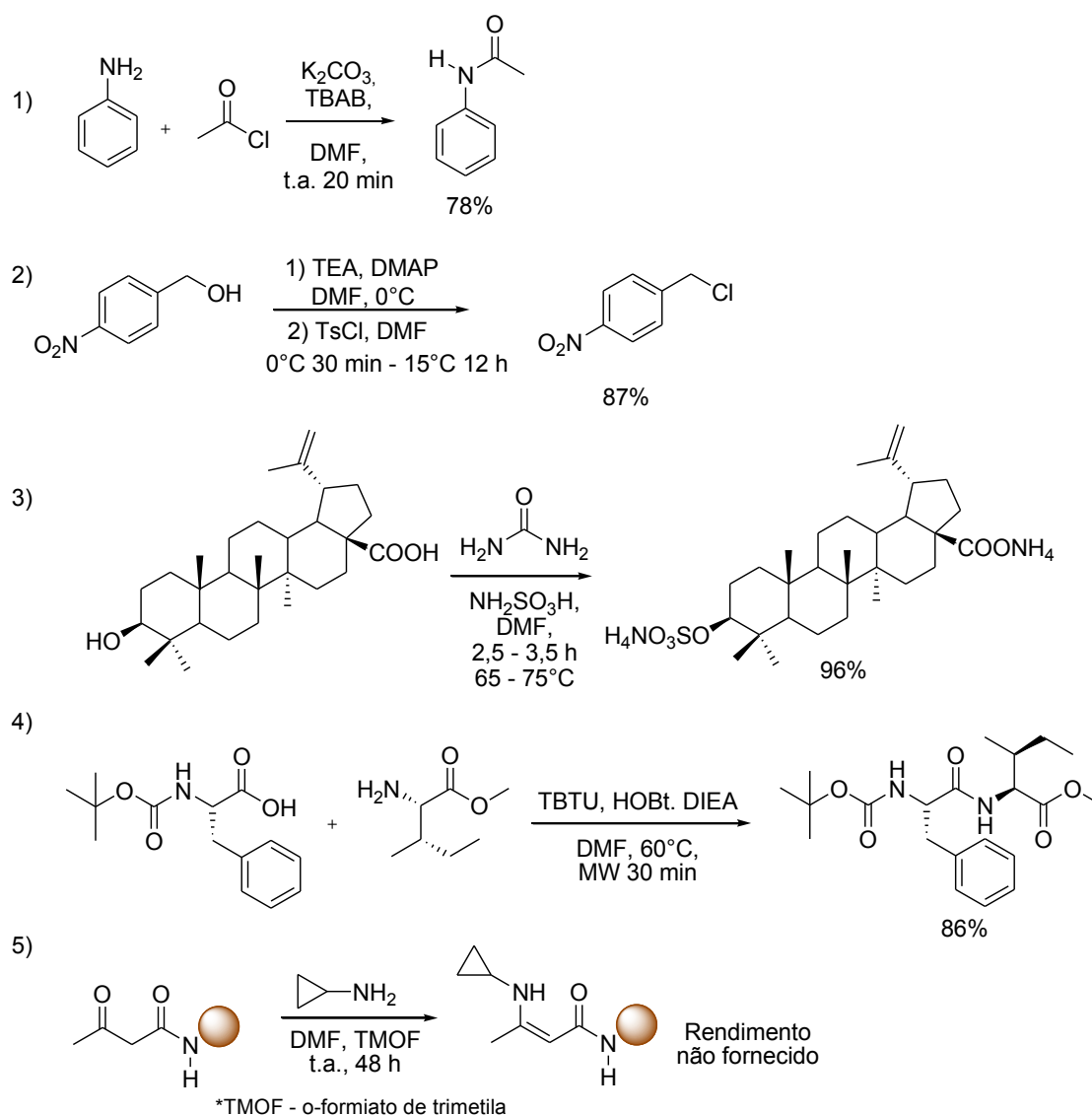
Esquema 3. Obtenção de poliuretano em duas etapas

Esquema 4. Exemplo de rearranjo de *orto*-Claisen realizado por Majetich e Hicks<sup>17</sup>

### 2.3. Outras aplicações do DMF como solvente

A *N,N*-dimetilformamida é usada, também, como solvente de líquidos e gases,<sup>1</sup> como o acetileno, que quando dissolvido no DMF, pode ser armazenado e transportado.

O DMF é empregado como solvente em reações químicas, tais como: acetilações (eq. 1), clorações (eq. 2), sulfonações (eq. 3), acoplamentos de aminoácidos (eq. 4), em várias reações de condensação (eq. 5) (Esquema 5)<sup>18</sup> e polimerização (Esquema 3).<sup>16b</sup>

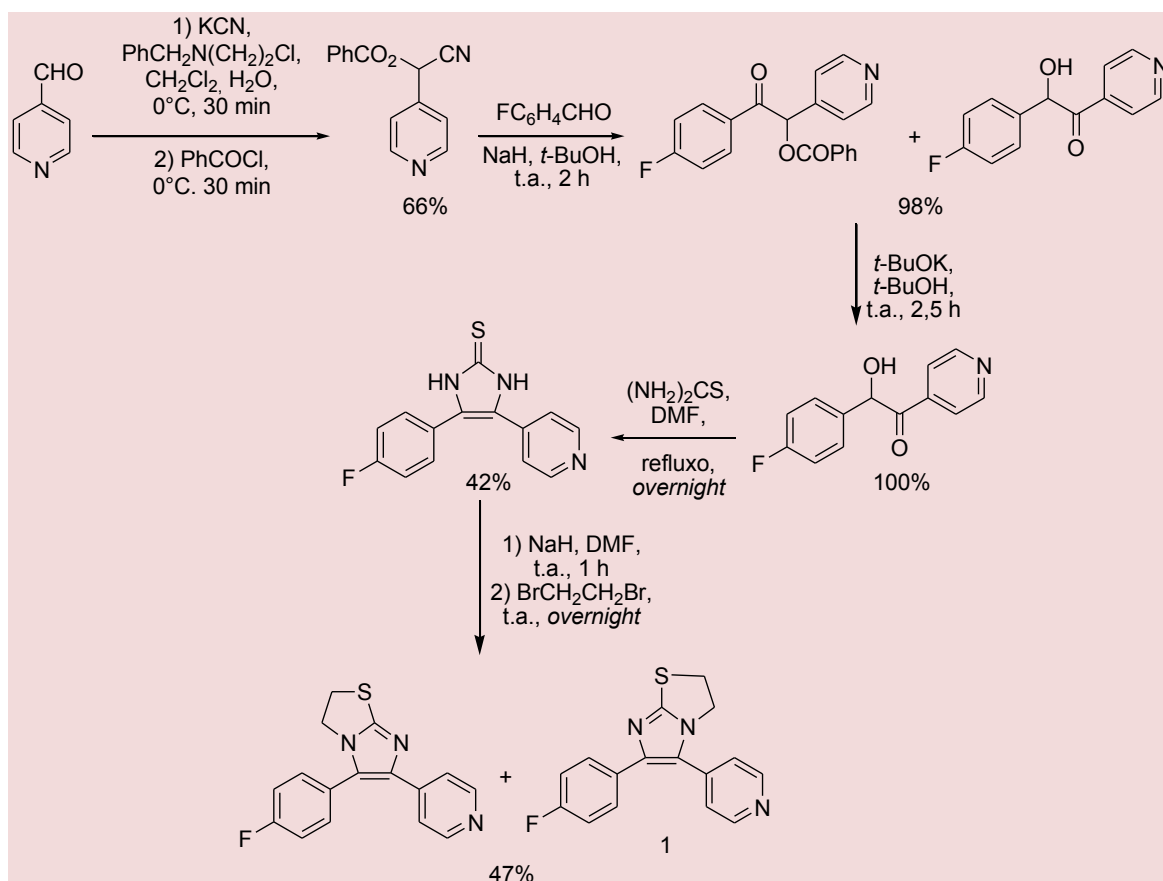


**Esquema 5.** Reações em que o DMF é empregado como solvente

O DMF é, ainda, utilizado como solvente na obtenção de produtos farmacêuticos. Podemos citar como exemplo o composto SK&F 8600029 (um heterociclo da classe das imidazotiazolidinas, com atividade inibitória das enzimas ciclooxigenase e 5-lipoxigenase)

que foi descoberto em 1987 no laboratório Smith Klyne & French (SK&F), por meio de uma rota sintética que utiliza o DMF como solvente em algumas etapas desta síntese (Esquema 6).<sup>19</sup>





Esquema 6. Rota sintética do SK&F 8600029 em escala de bancada<sup>19</sup>

Assim como o DMSO, outro solvente polar aprótico, o DMF deuterado ( $C_3NOD_7$ ) pode ser utilizado como solvente em experimentos de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN). O espectro do DMF é dependente da temperatura. A 40 °C, o sinal das metilas apresenta-se como um duplete e a 160 °C, como um simpleto. Isso ocorre porque a barreira para a rotação da ligação C(=O)-N é alta (88 kJ/mol) uma vez que esta ligação possui certo caráter de dupla ligação. Desta forma, a metila pode estar *cis* ou *trans*

em relação ao oxigênio da carbonila, o que resulta em dois ambientes químicos diferentes para as metilas e justifica o aparecimento do duplete em temperaturas baixas. Como em temperaturas mais altas, a rotação interna aumenta, as metilas podem assumir as diferentes posições (*cis* ou *trans*), não podendo ser diferenciadas e aparecendo como um simpleto.<sup>20a</sup> Na Tabela 3, são mostrados os dados para os picos residuais no espectro de RMN quando o DMF-d7 é usado como solvente.<sup>20b</sup>

Tabela 3. Dados para picos residuais do DMF-d7 em RMN<sup>20b</sup>

RMN de Hidrogênio ( <sup>1</sup> H)			RMN de Carbono ( <sup>13</sup> C)	
Deslocamento químico em ppm a partir do TMS (multiplicidade)	J <sub>HD</sub> (Hz)	Deslocamento químico de HOD em ppm a partir do TMS	Deslocamento químico em ppm a partir do TMS (multiplicidade)	J <sub>CD</sub> (Hz)
8,03 (1)			163,15 (3)	29,4
2,92 (5)	1,9	3,5	34,89 (7)	21,0
2,75 (5)	1,9		29,76 (7)	21,1

### 3. Emprego do DMF como reagente

Além de ser utilizado como solvente, o DMF pode exercer diversas funções nas reações químicas, como: agente de desidratação, agente de redução, ligante na síntese de complexos metálicos e catalisador.

#### 3.1. Agente de redução

Na síntese de complexos metálicos, por exemplo, o DMF é usado tanto como solvente, como agente de redução. Na síntese de substâncias contendo nanopartículas de ouro ou de prata, a redução dos metais ocorre somente na presença de solventes que possuem alta constante dielétrica, cabendo, portanto, o uso de DMF como solvente para obtenção dessas nanoestruturas.<sup>21,22</sup>

Um método comumente utilizado para redução de metais é o do poliol (que consiste na redução de íons metálicos em meio alcoólico, normalmente um poliálcool como o etileno glicol, e envolve as etapas de dissolução do precursor metálico sólido, redução do metal em solução, nucleação e crescimento das partículas metálicas).<sup>23</sup> A diferença básica entre tal redução e a redução realizada em DMF está na capacidade do DMF apresentar atividade redutora mesmo quando o processo ocorre em temperatura ambiente e ausência de luz, embora o aumento da temperatura eleve a taxa de redução do DMF.

Estudos sobre a redução de íons  $\text{Ag}^+$  por DMF em presença de silano 3-

(aminopropil)trimetoxissilano (APS) como estabilizador, registram que a 60°C a redução da prata se completa em cerca de 2 dias, enquanto que a 100°C leva algumas horas e sob refluxo (152-154°C) a redução é basicamente instantânea.<sup>21</sup>

O DMF pode ser empregado como solvente para produção de nanopartículas de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  segundo descrito por Meier e colaboradores, neste caso, o  $\text{NaBH}_4$  foi utilizado para redução do Paládio com estado de oxidação dois a Paládio no estado de oxidação zero.<sup>24</sup>

#### 3.2. Catalisador

A *N,N*-dimetilformamida pode ser empregada como catalisador em diversas reações químicas. Para exemplificar seu emprego como catalisador, podem ser citados os estudos realizados para a obtenção do 4-cloro-3-oxipirazol (Esquema 7) em que o DMF interage com o intermediário formado após o ataque eletrofílico do  $\text{SOCl}_2$  ao heterociclo rico em elétrons formando um complexo que catalisa a substituição nucleofílica pelo íon cloreto, conforme proposto pelo ciclo catalítico (Esquema 8).<sup>8</sup>

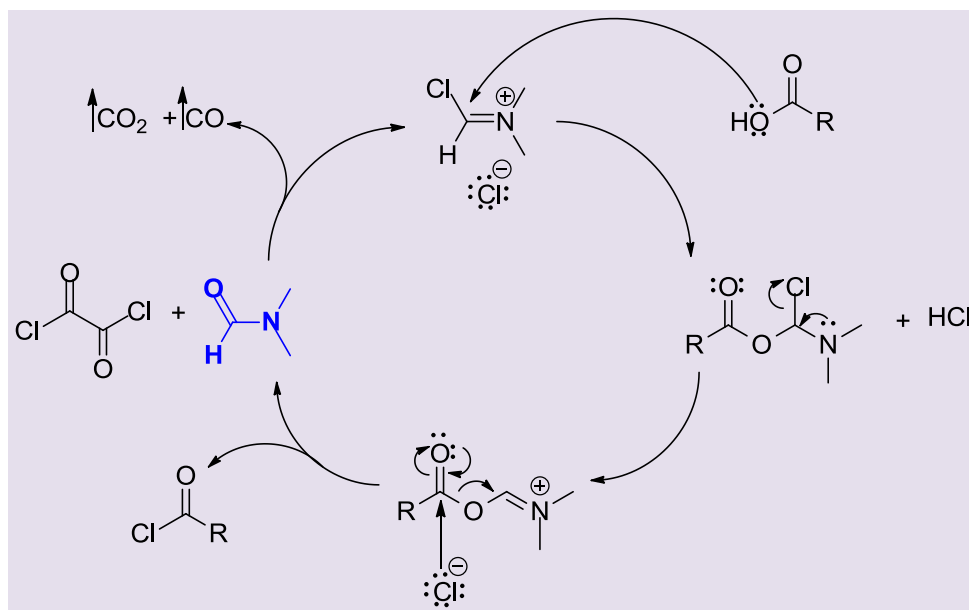
O ciclo em questão foi proposto, pois nos casos em que se adicionou o complexo entre DMF- $\text{SOCl}_2$  previamente preparado, o produto desejado não foi obtido (segundo análise por HPLC somente traços dos 4-cloro-3-oxipirazol estavam presentes).

Segundo o estudo, nos casos em que se utilizou o DMF como catalisador o rendimento obtido foi de 86%, enquanto obteve-se rendimento de 30% nos casos em que não se empregou o DMF para catálise.



cloreto de tionila ou oxalila reage com DMF formando um intermediário altamente eletrofílico liberando monóxido de carbono e dióxido de carbono. Este intermediário reage rapidamente com um ácido carboxílico produzindo outro intermediário e HCl. Uma desvantagem é que, no caso de substratos

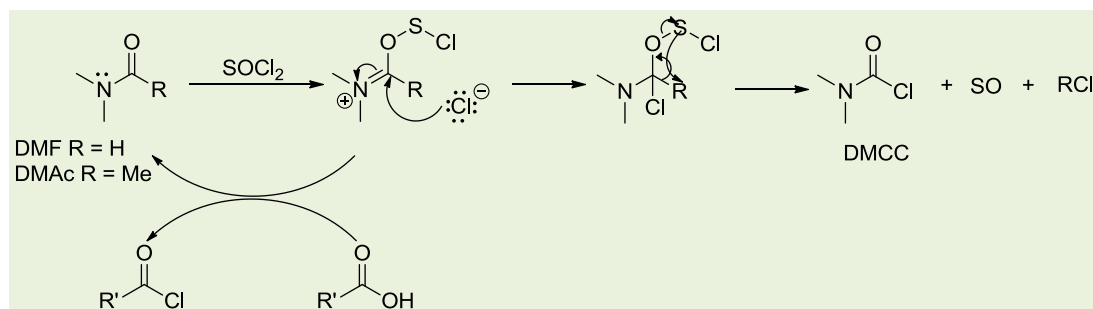
sensíveis ao meio ácido, pode ocorrer comprometimento desse substrato (como o emprego de aminas protegidas com anidrido Boc). Na etapa posterior, ocorre o ataque do cloreto ao carbono carbonílico, formando um cloreto de acila e regenerando o DMF.<sup>25,26</sup>



**Esquema 9.** Catálise por DMF de reações de formação de halogenetos de acila<sup>26</sup>

Levin alerta que, em reações envolvendo DMF ou DMAc e agentes de cloração como cloreto de oxalila ou tionila, ou ainda nas condições da formilação de Vilsmeier-Haack, pode ser formado o cloreto de dimetilcarbamoila (DMCC) como subproduto (Esquema 10). A formação do DMCC eleva os

riscos associados ao processo, devendo-se levar em conta o tempo de exposição a esse agente e a necessidade de se monitorar as quantidades formadas durante a reação. Isso porque o DMCC é reconhecidamente cancerígeno para animais e potencialmente carcinogênico para humanos.<sup>27</sup>

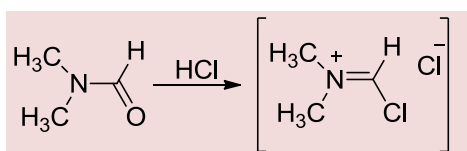


**Esquema 10.** Formação de DMCC em reações de clorodesidroxilações<sup>27</sup>

## 3.3. Precursor de grupos funcionais

Por conta de sua estrutura, o DMF é utilizado como reagente em diversas reações, pois atua como precursor de alguns grupos funcionais: -CHO, -Me, -CO, -NMe<sub>2</sub>, -CONMe<sub>2</sub> etc.

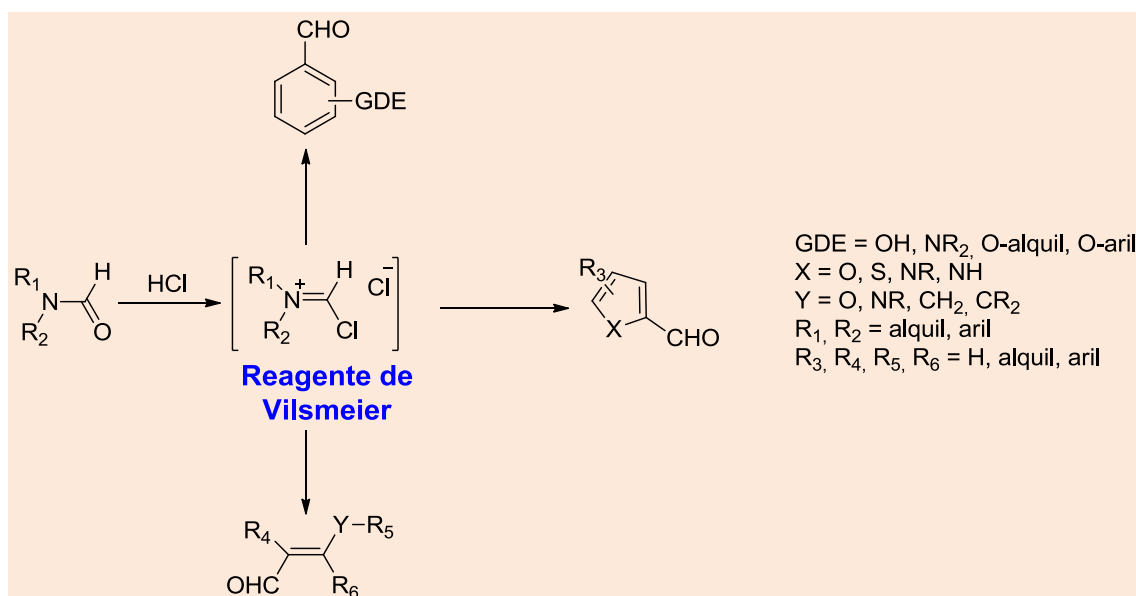
Inúmeros substratos são formilados empregando-se o reagente de Vilsmeier (Esquema 11), que é preparado por reação entre cloretos de ácidos e formamidas *N,N*-dissusbtituídas.<sup>28</sup>



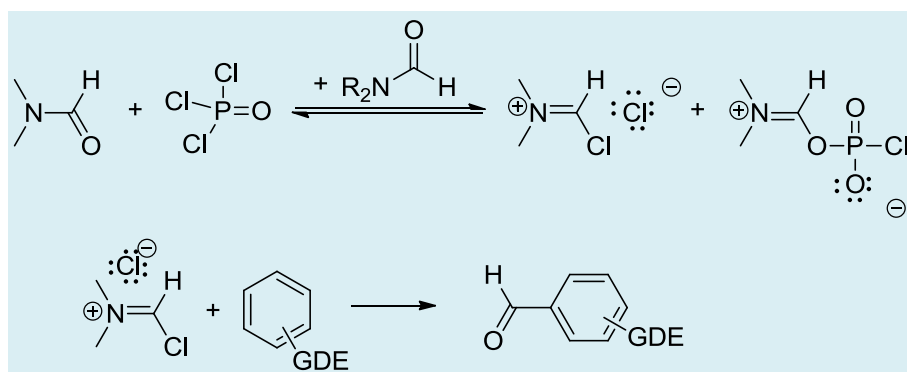
Esquema 11. Síntese do reagente de Vilsmeier<sup>28</sup>

Este reagente pode ser empregado na formilação de compostos aromáticos e heteroaromáticos ricos em elétrons, assim como em alcenos ricos e 1,3-dienos, já que o reagente de Vilsmeier é um eletrófilo fraco (Esquema 12). Na reação de Vilsmeier-Haack,

a combinação normalmente empregada para gerar o reagente de Vilsmeier é: POCl<sub>3</sub> + DMF. No esquema 13, mostra-se a formação do reagente de Vilsmeier, bem como a formilação do aromático.<sup>28,29</sup>



Esquema 12. Formilação através do reagente de Vilsmeier-Haack<sup>28</sup>

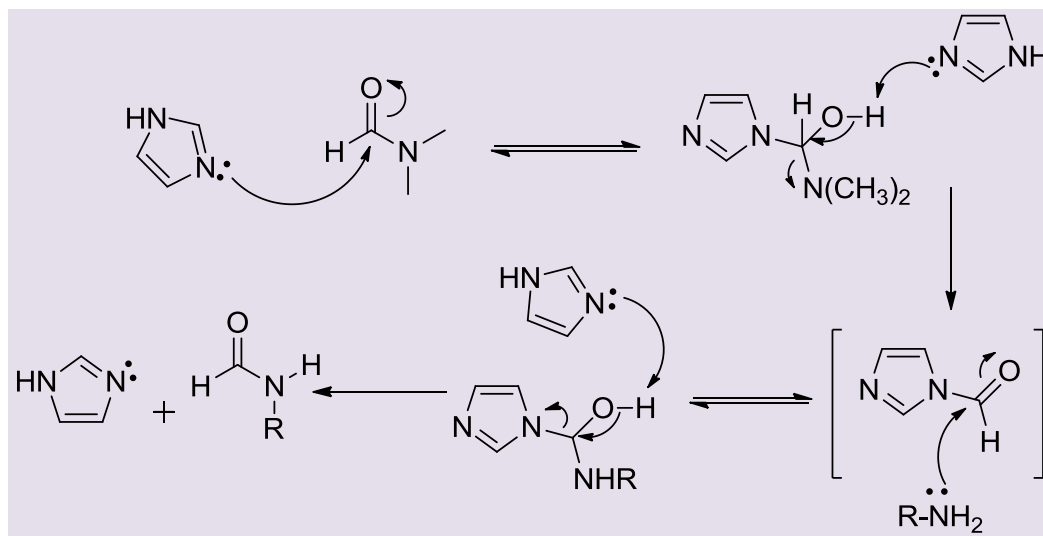


**Esquema 13.** Reação de Vilsmeier-Haack com  $\text{POCl}_3/\text{DMF}$

O DMF é, também, utilizado como reagente na formilação de amins produzindo amidas, e na *N*-formilação de ésteres de aminoácidos ou de amins primárias através do emprego de imidazol em DMF quente.<sup>28</sup>

Segundo proposto por Hudson e colaboradores, ocorre, inicialmente, o ataque

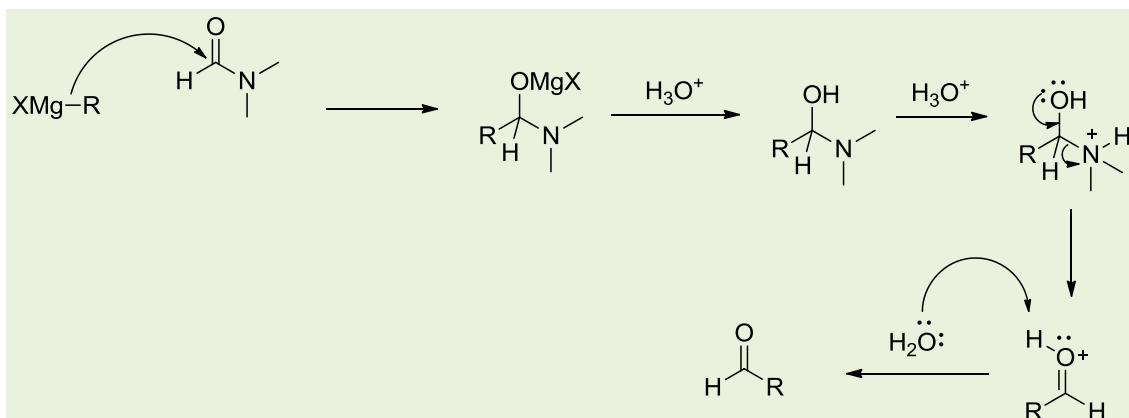
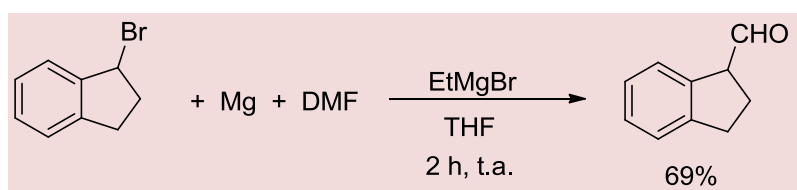
nucleofílico do imidazol ao DMF resultando na formação de um composto intermediário que se decompõe, liberando o *N*-formilimidazol. Este sofre ataque nucleofílico por parte dos ésteres de aminoácidos ou amins primárias, liberando o substrato formilado e restituindo o imidazol no meio reacional (Esquema 14).<sup>30</sup>



**Esquema 14.** Formilação empregando DMF e imidazol<sup>30</sup>

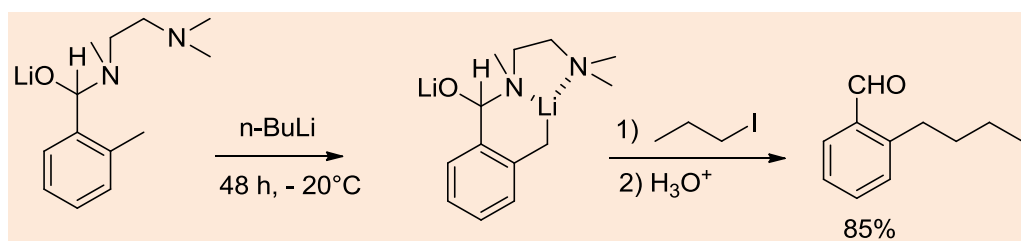
Compostos organo-lítio e reagentes de Grignard também são formilados por reação com DMF. Essa reação é conhecida como

síntese de aldeídos de Bouveault (Esquema 15).<sup>31</sup> No esquema 16, tem-se um exemplo da aplicação da reação de Bouveault.

Esquema 15. Síntese de aldeídos de Bouveault com DMF<sup>31</sup>Esquema 16. Exemplo de aplicação da reação de Bouveault<sup>31a</sup>

Comins e Brown introduziram uma modificação na reação de Bouveault através da qual a adição de bases de lítio aos aldeídos aromáticos gerados na reação de Bouveault em benzeno ou THF fornece um  $\alpha$ -aminoalcóxido que é litiado na posição *orto* na

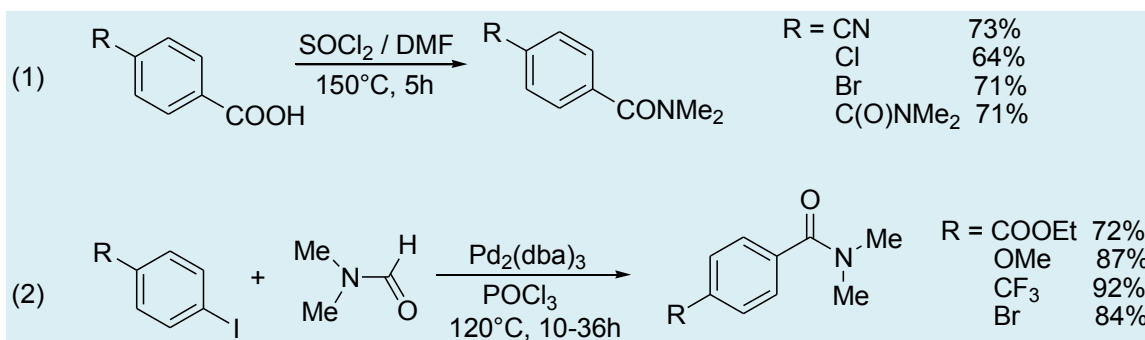
presença de um excesso de BuLi. Esse intermediário pode ser alquilado e hidrolisado para fornecer aldeídos substituídos na posição *orto* em um processo *one-pot* (Esquema 17).<sup>32</sup>

Esquema 17. Modificação de Commins e Brown para a reação de Bouveault<sup>32</sup>

O DMF funciona ainda como fonte de amina, em casos de aminação de haletos de arila. Também promove aminocarbonilação de brometos de arila, sob irradiação microondas. O DMF funciona como fonte de amina para formação de *N,N*-dimetilamidas (Esquema 18.1), como precursor em reações de aminocarbonilação realizadas com iodetos

de arila e alquila sob catálise de metais de transição, como por exemplo, o paládio (Esquema 18.2).<sup>28</sup> Nos exemplos do Esquema 16, o DMF serviu como fonte de amina e de amida.

Seguem abaixo exemplos de reações em que o DMF foi empregado como fonte precursora do grupamento amina e amida.

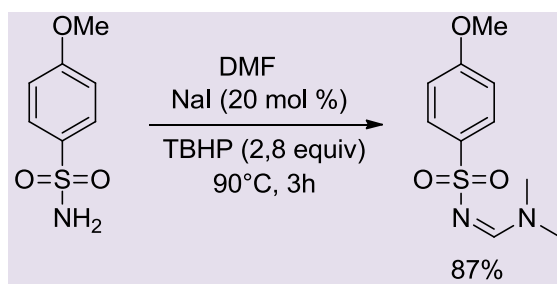


Esquema 18. Reações com DMF para formação de amida<sup>28</sup>

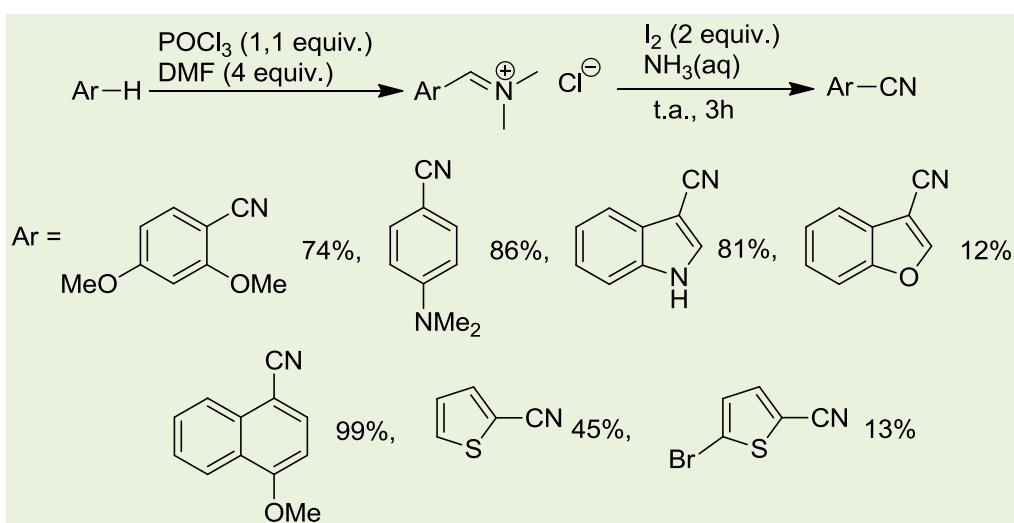
O DMF é empregado, também, como precursor do grupamento  $\text{Me}_2\text{NCH}$ , o que pode ser utilizado na síntese de enaminas a partir de sililaminas, na síntese de dimetilalquilaminas partindo de reagentes de Grignard e na obtenção de *N*-sulfonilformamidinas através de condensação

direta entre o DMF e sulfonamidas, como descrito por Wan e colaboradores (Esquema 19).<sup>33</sup>

A *N,N*-dimetilformamida é, ainda, empregada como fonte do grupamento  $\text{CN}$  e em reações com arenos ricos em elétrons (Esquema 20).<sup>28</sup>



Esquema 19. Condensação entre o DMF com sulfonamida<sup>33</sup>



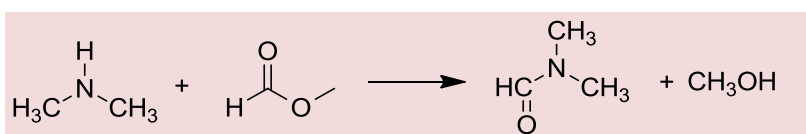
Esquema 20. Formação de arenos com grupo ciano<sup>28</sup>



#### 4. Produção e purificação do DMF

Em 1962, Campbell patenteou a síntese da *N,N*-dimetilformamida pela reação entre uma amina de alquila inferior, ácido fórmico e ácido acético, e um catalisador de alumina.<sup>34a</sup> No ano seguinte, Surman publicou a produção de DMF por meio de um processo contínuo com controle ácido e básico. A reação ocorria entre a dimetilamina e o formiato de metila (Esquema 21). Ao final da reação, a dimetilformamida era obtida em

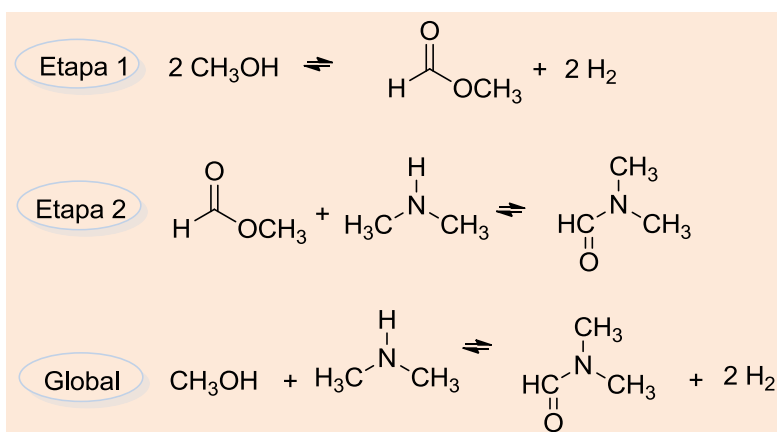
meio a metanol, além de se encontrarem no meio reacional água, dimetilamina e formiato de metila não reagidos. A água, introduzida como impureza dos reagentes, participa de uma reação secundária com a dimetilformamida e produz o ácido fórmico. Deste modo, a qualidade e o rendimento do DMF eram de difícil controle. Com isso, verificou-se que, para conversão completa dos reagentes, o produto deveria ser separado dos reagentes durante o processo.<sup>34</sup>



Esquema 21. Obtenção do DMF a partir do formiato de metila e dimetilamina

Outro processo empregado para síntese do DMF partiu do aprimoramento da metodologia inicial. Este, porém, se baseia na desidrogenação do metanol produzindo um

intermediário que, em seguida, reage com a dimetilamina formando a dimetilformamida (Esquema 22).<sup>5</sup>



Esquema 22. Reações de síntese do DMF

A síntese do DMF também é realizada por outro processo que envolve duas etapas, baseando-se na carbonilação direta da dimetilamina. Tal carbonilação acontece em uma reação entre o monóxido de carbono e a dimetilamina empregando um catalisador (metóxido de sódio, KF/ZnO, metóxido de tetrametilamônio, CuCl, metais ligados à carbonilas, etc.). Porém, esse processo

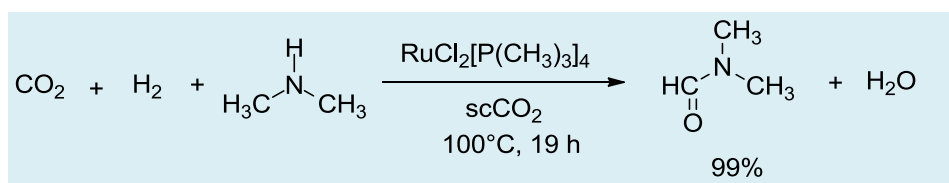
apresenta algumas desvantagens, tais como:

- necessidade de produção local do monóxido e dificuldades no controle da temperatura, uma vez que a reação entre o monóxido de carbono e a dimetilamina é exotérmica;
- em presença de água, o catalisador pode ser decomposto, com consequente

contaminação do reator devido à formação de sais insolúveis (como HCOONa e NaHCO<sub>3</sub>).<sup>5,35</sup>

Outra forma de sintetizar a dimetilformamida é a partir de CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub> e dimetilamina, utilizando CO<sub>2</sub> supercrítico e

RuCl<sub>2</sub>[P(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sub>4</sub> como catalisador (Esquema 23).<sup>36,37</sup> O CO<sub>2</sub> supercrítico é empregado com a finalidade de solubilizar o hidrogênio, além de ser crucial para alcançar altas atividades na síntese do DMF.<sup>37</sup>



**Esquema 23.** Formação de DMF utilizando catalisador de rutênio<sup>36</sup>

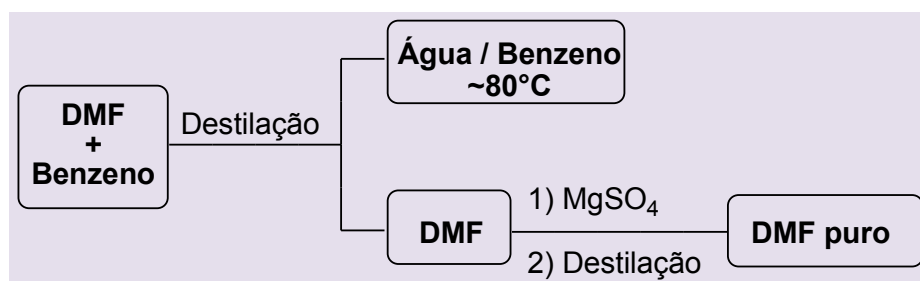
Como mencionado antes, pode ser encontrada água no meio reacional durante a produção de DMF. Esta é introduzida como impureza dos reagentes ou pode ser um subproduto ao longo da síntese, portanto é necessária uma etapa de purificação do DMF ao final de sua síntese.<sup>10</sup>

A purificação do DMF pode ser realizada primeiramente com a adição de um agente desidratante, porém se esses compostos possuírem características ácidas ou básicas não devem ser refluxados junto ao DMF, pois levam à decomposição do mesmo.<sup>10</sup>

Na maioria dos laboratórios, utiliza-se CaSO<sub>4</sub>, MgSO<sub>4</sub>, sílica gel ou peneira molecular tipo A4 Linde para purificação do DMF, realizando, em seguida, uma destilação à

pressão reduzida.<sup>10</sup>

Quantidades significativas de água podem ser removidas com a adição de benzeno para formação de um azeótropo água/benzeno, que pode ser destilado abaixo de 80°C. Posteriormente, ao líquido remanescente adiciona-se MgSO<sub>4</sub>. Esta mistura é deixada sob agitação durante um dia e, ao final deste tempo, adiciona-se mais sulfato de magnésio. Em seguida, o DMF é destilado (Esquema 24). O MgSO<sub>4</sub> não é um agente dessecante muito bom, por isto ao final do processo pode ser encontrado 0,01M de H<sub>2</sub>O. Nos casos em que se utiliza BaO, a concentração de água encontrada como resíduo no DMF é entre 0,001-0,007M.<sup>10</sup>



**Esquema 24.** Purificação do DMF

O DMF também pode ser purificado utilizando pastilhas de KOH para dessecá-lo, seguido de destilação com BaO através de uma coluna de Vigreux. Outro método é a

destilação fracionada em aparelhagem de vidro na presença do K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sob alto vácuo.<sup>10</sup>

## 5. Toxicidade do DMF

*N,N*-dimetilformamida é muito usada industrialmente, portanto, estudos sobre a toxicidade dessa substância são comumente realizados com o intuito de verificar os danos causados por ela.

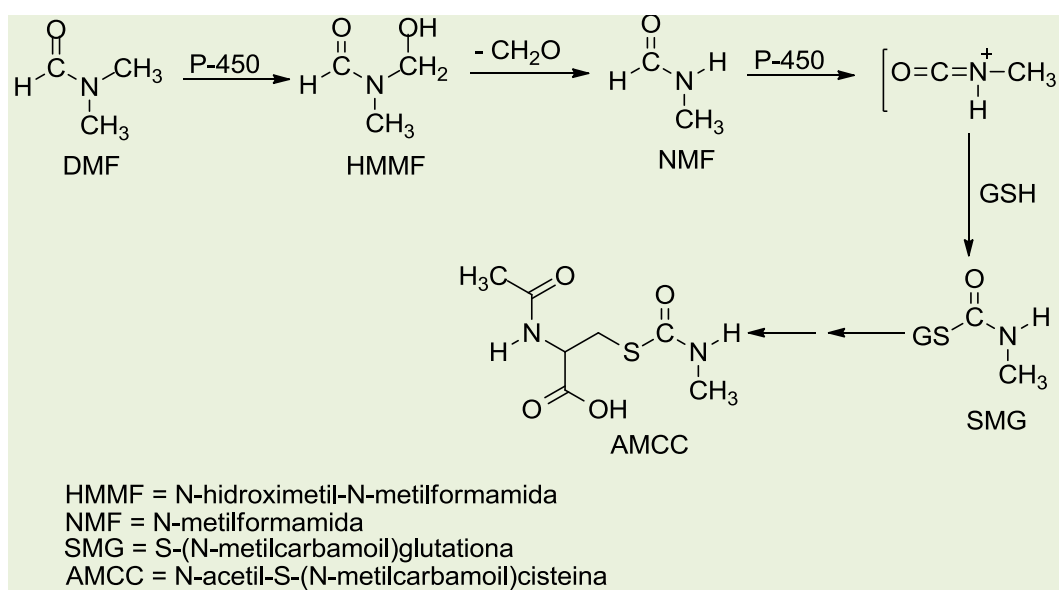
Nos Estados Unidos e em Taiwan, os trabalhadores podem ser expostos a atmosferas contendo o limite máximo de 10 ppm de DMF.<sup>3</sup> No Brasil, através da Norma Regulamentadora N° 15 de 1978, emitida pelo Ministério do Trabalho, o DMF pode estar presente no ar do ambiente de trabalho em concentração de 8 ppm ou 24 mg/m<sup>3</sup>, em casos de exposição de até 48 horas semanais.<sup>38</sup>

Estudos apontam o DMF como uma substância hepatotóxica, fato constatado por pesquisas realizadas com várias espécies animais e também em humanos. Na avaliação de pessoas expostas ao DMF é observada necrose hepática, e também ocorre a degeneração do órgão e hipertrofia hepatocelular; além de alterações em valores séricos das enzimas Aspartato aminotransferase (AST) e Alanina aminotransferase (ALT).<sup>39</sup>

Quanto à função cardíaca, existem divergências na literatura. A maioria dos estudos não relata dano cardíaco aos trabalhadores expostos ao DMF, porém, algumas pesquisas indicam a ocorrência de taquicardia e aumento da pressão sanguínea.<sup>2</sup>

Os principais sintomas de exposição aguda ao DMF são: irritação nos olhos, na pele e nas vias respiratórias, náuseas, vômitos, cólicas abdominais, dermatite e vermelhidão facial.

Um dos produtos da biotransformação do DMF em humanos (Esquema 25),<sup>39</sup> a *N*-metilformamida (NMF), pode ser utilizado como o biomarcador para indicar os níveis de contaminação por DMF.<sup>3</sup> A Norma Regulamentadora N° 7, do Ministério do Trabalho, estabelece que a urina é o material biológico utilizado para pesquisa de *N*-metilformamida, contudo, não está estabelecido o valor de referência para dosagem deste metabólito, sendo o Índice Biológico Máximo Permitido de 40 mg/g de creatinina.<sup>40</sup> É importante citar que a meia-vida biológica da NMF urinária é de 4,75 ± 1,63 horas após exposição cutânea ao DMF, sendo mais curta, caso ocorra exposição aos seus vapores (2,42 ± 0,63 horas).



Esquema 25. Biotransformação da *N,N*-dimetilformamida<sup>39</sup>

## Referências Bibliográficas

- <sup>1</sup> O'Neil, M. J.; *The Merck Index*, 14a. ed., Merck & Co.: Whitehouse Station: New Jersey, 2006.
- <sup>2</sup> Rui, D.; Daojun, C.; Yongjian, Y. Liver and heart toxicity due to 90-day oral exposure of ICR mice to *N,N*-dimethylformamide. *Environmental Toxicology and Pharmacology* **2011**, *31*, 357. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>3</sup> Chang, H. Y.; Shih, T. S.; Guo, Y. L.; Tsai, C. Y.; Hsu, P. C. Sperm function in workers exposed to *N,N*-dimethylformamide in the synthetic leather industry. *Fertility and Sterility* **2004**, *81*, 1589. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>4</sup> Venkatesu, P. Thermophysical contribution of *N,N*-dimethylformamide in the molecular interactions with other solvents. *Fluid Phase Equilibria* **2010**, *298*, 173. [CrossRef]
- <sup>5</sup> Maliszewskyj, R. J.; Turcotte, M. G.; Mitchell, J. W.; *United States Patent* **6,723,877 B1** **2004**.
- <sup>6</sup> Garcia, B.; Alcalde, R.; Leal, J. M.; Trenzado, J. L. Volumetric Behaviour of *N*-methylformamide-(C1-C10)alkan-1-ol and *N,N*-dimethylformamide-(C1-C10)alkan-1-ol solvents systems. *Journal of Physical Organic Chemistry* **1997**, *10*, 138. [CrossRef]
- <sup>7</sup> Sítio do Labsynth Produtos para Laboratórios Ltda. Disponível em: <[http://downloads.labsynth.com.br/FISPO/rv2\\_012/FISPO-%20Dimetilformamida.pdf](http://downloads.labsynth.com.br/FISPO/rv2_012/FISPO-%20Dimetilformamida.pdf)>. Acesso em: 16 dezembro 2015.
- <sup>8</sup> Liu, Y.; He, G.; Chen, K.; Jin, Y.; Li, Y.; Zhu, H. DMF-Catalyzed Direct and Regioselective C-H Functionalization: Electrophilic/Nucleophilic 4-Halogenation of 3-Oxypyrazoles. *European Journal of Organic Chemistry* **2011**, *27*, 5323. [CrossRef]
- <sup>9</sup> Meglitskii, V. A.; Kvasha, M. Determination of impurities in dimethyl formamide by potentiometric titration. *Fibre Chemistry* **1971**, *3*, 327. [CrossRef]
- <sup>10</sup> Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D.; *Purification of laboratory chemicals*. 4a. ed., Butterworth-Heinemann: Oxford, 1996.
- <sup>11</sup> de Teves, M. L. U., *N,N*-DIMETILFORMAMIDA. Disponível em: <<https://www.oswaldocruz.br/download/fichas/Dimetilformamida%20n,n-2003.pdf>> Acesso em: 6 fevereiro 2015.
- <sup>12</sup> a) Teixeira, E. F.; dos Santos, A. P. B.; Bastos, R. S.; Pinto, A.C.; Kummerie, A. E.; Coelho, R. R. O uso de aparelhos de microondas domésticos em aulas experimentais de química orgânica: nitração de salicilaldeído. *Química Nova* **2010**, *33*, 1603; [CrossRef] b) Haynes, W. M.; Lide, D. R.; *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 91a. ed., Taylor and Francis Group: Boca Raton, 2010; c) Kappe, C. O.; Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43*, 6250; [CrossRef] [PubMed] d) Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J.; Microwave assisted organic synthesis - a review. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225. [CrossRef]
- <sup>13</sup> Carey, F. A.; Sundberg, R. J.; *Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and Synthesis*, 5a. ed., Springer: New York, 2007.
- <sup>14</sup> Junior, C. A. R. B.; Fleming, R. R.; Pardini, L. C.; Alves, N. P. Poliacrilonitrila: Processos de Fiação Empregados na Indústria. *Polímeros Ciência e Tecnologia* **2013**, *23*, 764. [CrossRef]
- <sup>15</sup> Almeida, C. L.; Akcelrud, L. C. Síntese e Caracterização de Poliuretanos Segmentados Contendo Blocos de Peso Molecular Controlado. Parte 1- Preparação e Caracterização dos Materiais. *Polímeros: Ciência e Tecnologia* **1999**, *9*, 23. [CrossRef]
- <sup>16</sup> a) Zagar, E. Solution Properties of Polyurethanes Studied by Static Light Scattering, SEC-MALS, and Viscometry. *Acta Chimica Slovenica* **2005**, *52*, 245. [Link] b) Akcelrud, L.; *Fundamentos da ciência dos polímeros*, 1a. ed., Editora Manole Ltda: Barueri, 2007.
- <sup>17</sup> Majetich, G.; Hicks, R. The use of microwave heating to promote organic reactions. *Journal of Microwave Power and Eletromagnetic Energy* **1995**, *30*, 27. [Link]
- <sup>18</sup> a) Darsi, S. S. P. K.; Nagamani, K. S.; Devi, B. R.; Naidu, A.; Dubey, P.K. Studies on *N*-

- acetylation of anilines with acetyl chloride using phase transfer catalysts in different solvents. *Der Pharma Chemica* **2011**, *3* (5), 35; [Link] b) Ding, R.; He, Y.; Wang, X.; Xu, J.; Chen, Y.; Feng, M.; Qi, C.; Treatment of alcohols with tosyl chloride does not always lead to the formation of tosylates. *Molecules* **2011**, *16*, 5665; [CrossRef] [PubMed] c) Levdanskii, V. A.; Levdanskii, A. V.; Kuznetsov, B. N. Sulfonation of betulinic acid by sulfamic acid. *Chemistry of Natural Compounds* **2015**, *51* (5), 894; [CrossRef] d) Mahindra, A.; Nooney, K.; Uraon, S.; Sharma, K. K.; Jain, R. Microwave-assisted solution phase peptide synthesis in neat water. *RSC Advances* **2013**, *3*, 16810; [CrossRef] e) Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C. Síntese de Enaminonas. *Química Nova* **2004**, *27*, 89. [Link]
- <sup>19</sup> a) Menegatti, R.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J. A importância da Síntese de Fármacos. *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola* **2001**, *3*, 16; [Link] b) Senderoff, S. G.; Heys, J. R.; Blackburn, D. W. Synthesis of carbon-14 labeled 6-(4-fluorophenyl)-5-(4-pyridyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-b]thiazole (SK&F 86002). *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **1987**, *24*, 971. [Crossref]
- <sup>20</sup> a) Günther, H. *NMR Spectroscopy, Basic principles, concepts, and applications in chemistry*, 2a. ed., John Wiley & Sons Ltd: Chichester, 1995; b) Sítio da Cambridge Isotope Laboratories, Inc. Disponível em: <[http://www2.chem.umd.edu/nmr/reference/isotope\\_solvent.pdf](http://www2.chem.umd.edu/nmr/reference/isotope_solvent.pdf)> Acesso em: 21 julho 2015.
- <sup>21</sup> Pastoriza-Santos, I.; Liz-Marzán, L. M. Binary cooperative complementary nanoscale interfacial materials. Reduction of silver nanoparticles in DMF. Formation of monolayers and stable colloids. *Pure and Applied Chemistry* **2000**, *72*, 83. [Link]
- <sup>22</sup> Pastoriza-Santos, I.; Liz-Marzán, L. M. Formation and Stabilization of Silver Nanoparticles through Reduction by *N,N*-Dimethylformamide. *The Journal of Physical Chemistry Letters* **1999**, *15*, 948. [CrossRef]
- <sup>23</sup> Fievet, F.; Lagier, J. P.; Blin, B.; Beaudoin, B.; Figlarz, M. Homogeneous and heterogeneous nucleations in the polyol process for the preparation of micron and submicron size metal particles. *Solid State Ionics* **1989**, *32/33*, 198. [CrossRef]
- <sup>24</sup> Meier, M. A. R.; Filali, M.; Gohy, J.; Schubert, U. S. Star-shaped block copolymer stabilized palladium nanoparticles for efficient catalytic Heck cross-coupling reactions. *Journal of Materials Chemistry* **2006**, *16*, 3001. [CrossRef]
- <sup>25</sup> Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P.; *Organic Chemistry*, Oxford: New York, 2001.
- <sup>26</sup> Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827. [CrossRef]
- <sup>27</sup> Levin, D. Potential Toxicological Concerns Associated with Carboxylic Acid Chlorination and Other Reactions. *Organic Process Research & Development* **1997**, *1*, 182. [CrossRef]
- <sup>28</sup> Ding, S.; Jiao, N. *N,N*-Dimethylformamide: A Multipurpose Building Block. *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51*, 9226. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>29</sup> Kantlehner, W. New Methods for the Preparation of Aromatic Aldehydes. *European Journal of Organic Chemistry* **2003**, *14*, 2530. [CrossRef]
- <sup>30</sup> Suchý, M.; Elmehriki, A. A. H.; Hudson, R. H. R. A Remarkably Simple Protocol for the *N*-Formylation of Amino Acid Esters and Primary Amines. *Organic Letters* **2011**, *13*, 3952. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>31</sup> a) Wang, Z. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*. John Wiley & Sons, Inc: New Jersey, 2010; b) Mundy, B. P.; Ellerd, M. G.; Favaloro Jr., F. G.; *Name reactions and reagents in organic synthesis*, 2a. ed., John Wiley & Sons, Inc.: New Jersey, 2005.
- <sup>32</sup> Comins, D. L.; Brown, J. D. Ortho metalation directed by alpha-amino alkoxides. *The Journal of Organic Chemistry* **1984**, *49*, 1078. [CrossRef]
- <sup>33</sup> S. Chen, S.; Xu, Y.; Wan, X. Direct Condensation of Sulfonamide and Formamide: Nal-Catalyzed Synthesis of *N*-

Sulfonyl Formamide Using TBHP as Oxidant. *Organic Letters* **2011**, *13*, 6152. [CrossRef] [PubMed]

<sup>34</sup> a) Cambell, A. W.; Haute, T.; *United States Patent Office* 3,015,674 **1962**. b) Surman, R. C.; *United States Patent* 3,072,725 A **1963**;

<sup>35</sup> Li, X.; Liu, K.; Xu, X.; Ma, L.; Wang, H.; Jiang, D.; Zhang, Q.; Lu, C. N-Heterocyclic carbene catalyzed direct carbonylation of dimethylamine. *Chemical Communications* **2011**, *47*, 7860. [CrossRef] [PubMed]

<sup>36</sup> Jessop, P. G.; Hsiao, Y.; Ikariya, T.; Noyori, R. Catalytic Production of Dimethylformamide from Supercritical Carbon Dioxide. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, *116*, 8851. [CrossRef]

<sup>37</sup> Kröcher, O.; Köppel, R. A.; Baiker, A. Highly active ruthenium complexes with bidentate phosphine ligands for the solvent-free catalytic synthesis of *N,N*-dimethylformamide

and methyl formate. *Chemical Communications* **1997**, 453. [CrossRef]

<sup>38</sup> Sítio da Empresa de Tecnologia e Informações da Previdência Social. Disponível em:

<<http://www010.dataprev.gov.br/sislex/paginas/05/mtb/15.htm>>. Acesso em: 16 dezembro 2015.

<sup>39</sup> Mráz, J.; Jheeta, P.; Gescher, A.; Hyland, R.; Thummel, K.; Threadgill, M. D. Investigation of the mechanistic basis of *N,N*-dimethylformamide toxicity. Metabolism of *N,N*-dimethylformamide and its deuterated isotopomers by cytochrome P450 2E1. *Chemical Research in Toxicology* **1993**, *6*, 197. [CrossRef] [PubMed]

Sítio da Empresa de Tecnologia e Informações da Previdência Social. Disponível em:

<<http://www010.dataprev.gov.br/sislex/paginas/05/mtb/7.htm>>. Acesso em: 16 dezembro 2015.



alinelouvis@id.uff.br

Universidade Federal Fluminense, Departamento de Química Orgânica, Campus do Valonguinho, Outeiro de São João Batista s/n, Grupo de Pesquisa em Catálise e Síntese, Laboratório 413, Centro, CEP 24020-141, Niterói-RJ, Brasil.

*Aline da Rocha Louvis* é aluna de mestrado em Química pela Universidade Federal Fluminense. Tem experiência na área de Química. Atuou em pesquisa como aluna de iniciação científica no Grupo de Pesquisa de Catálise em Síntese (CSI) com ênfase em reações de formação de ligação C-C catalisadas por paládio.



nayaneabreu@id.uff.br

Universidade Federal Fluminense, Departamento de Química Orgânica, Campus do Valonguinho, Outeiro de São João Batista s/n, Grupo de Pesquisa em Catálise e Síntese, Laboratório 413, Centro, CEP 24020-141, Niterói-RJ, Brasil.

*Nayane Abreu do Amaral e Silva* é graduada no curso de Farmácia pela Universidade Federal Fluminense (2015). Atualmente é aluna de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal Fluminense (CAPES 5), desenvolvendo atividades na área de síntese orgânica; com interesse em peptídeos miméticos, nanomateriais, catálise, química de materiais e ciências da saúde.