

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E
TECNOLOGIA DE MATERIAIS
CAMPUS DE PRESIDENTE PRUDENTE**

Renato Sonchini Gonçalves

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE AMINO ÁCIDOS E ÉSTERES *N*-
(AMINOALQUIL)-LACTÂMICOS DERIVADOS DO *PABA* COM POTENCIAL
ATIVIDADE BIOLÓGICA.**

PRESIDENTE PRUDENTE

2010

Renato Sonchini Gonçalves

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE AMINO ÁCIDOS E ÉSTERES *N*-
(AMINOALQUIL)-LACTÂMICOS DERIVADOS DO *PABA* COM POTENCIAL
ATIVIDADE BIOLÓGICA.**

Dissertação apresentada como requisito à obtenção de título de Mestre à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais. área de concentração Química Orgânica sob a orientação do Prof. Dr. Eduardo René Pérez González

**Presidente Prudente
2010**

***Ao meu pai Oscar e a minha mãe Irma,
saudosamente dedico.***

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Marcos Eberlin e seu grupo de Pesquisa, em especial, aos alunos: Rosy, Patrícia e Vanessa do Laboratório ThoMSON de Espectrometria de Massas do Instituto de Química da UNICAMP pelas análises de Espectrometria de Massas.

Ao Professor Alvicler Magalhães e seu grupo de Pesquisa do Laboratório de Química Inorgânica do Instituto de Química da UNICAMP pelas análises de RMN.

A todos os Professores da POSMAT e aos professores que fizeram parte da banca de qualificação deste trabalho de Mestrado, Professor Paulo Noronha Lisboa Filho e Professor Luiz Carlos Silva da UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JULIO DE MESQUITA FILHO” - Campus de Bauru - Faculdade de Ciências.

Em especial, a minha família e a Martha minha companheira, agradeço por todo o apoio e incentivo na realização deste trabalho. Aos funcionários, professores e amigos do Departamento de Física, Química e Biologia. Aos meus companheiros de trabalho do LQOF (Rafael, Rebeca, João, Murilo, Fernanda, Evandro, Letícia e Natiza), obrigado pela grande força. Ao meu Professor Eduardo pela Orientação e Amizade Sincera, obrigado por ter me ensinado a bravejar com sabedoria e confiança munido sempre de humildade e respeito.

“No reino da observação científica, a sorte só é concedida aos que estão preparados.”

Louis Pasteur

GONÇALVES, R. S. **Síntese e caracterização de amino ácidos e ésteres *N*-(aminoalquil)-lactâmicos derivados do *PABA* com potencial atividade biológica.** 2010, 170p (Mestre em Ciência e Tecnologia dos Materiais com ênfase em Síntese Orgânica) – UNESP, Faculdade de Ciência e Tecnologia, Presidente Prudente, 2010.

RESUMO

Amino ésteres lactâmicos derivados do *PABA* e que podem ser potencialmente bioativos, por exemplo, como anestésicos locais, foram sintetizados com bons rendimentos por uma reação seletiva de S_NAr de ácidos benzóicos com *N*-(3-aminopropil)-lactamas seguida por esterificação com aminoálcoois terciários. Produtos da *N*-arilação do *N,N*-dimetilformamida foram também obtidos através da esterificação direta do ácido 4-cloro-3-nitrobenzóico.

Palavras-Chave: Reação de S_NAr ; Reação de esterificação; *N*-arilação; Potencialmente bioativos.

GONÇALVES, R. S. **Synthesis and characterization of potentially bioactive PABA-related *N*-(aminoalkyl)-lactamic amino acids and esters**. 2010, 170p (Mestre em Ciência e Tecnologia dos Materiais com ênfase em Síntese Orgânica) – UNESP, Faculdade de Ciência e Tecnologia, Presidente Prudente, 2010.

ABSTRACT

Lactamic amino esters *PABA-related*, and can potentially bioactive, for example, as local anesthetics were synthesized in good yields by a selective S_NAr reactions of benzoic acids with *N*-(3-aminopropyl)lactams followed by esterification with tertiary aminoalcohols. Products of the *N*-arylation with *N,N*-dimethylformamide are also obtained through of direct esterification of 4-chloro-3-nitrobenzoic acid.

Keywords: S_NAr reaction; Esterification reaction; *N*-arylation; Potentially bioactive

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estrutura química do ácido <i>p</i> -aminobenzóico (PABA).....	22
Figura 2	<i>Erythroxylum coca</i> , uma espécie do gênero <i>Erythroxylum</i>	24
Figura 3	Estrutura química da Cocaína	25
Figura 4	Estrutura química da Benzocaína	26
Figura 5	Estrutura química do grupamento anestesióforo.....	27
Figura 6	Estrutura química da Procaína	28
Figura 7	Estrutura química da Tetracaína, Lidocaína e Bupivacaína	28
Figura 8	Estrutura química das amidinas DBN e DBU	31
Figura 9	Estrutura química das aminolactâmas APP e APA	32
Figura 10	Estrutura química dos aminoálcoois (11-12)	39
Figura 11	Estrutura química dos amino ésteres <i>N</i> -(aminoalquil)-lactâmicos derivados do PABA (13-16)	40
Figura 12	Cromatogramas das reações de hidrólise das amidinas DBN e DBU, obtidos por GC-EM	43
Figura 13	Espectros de massas obtidos por CG-EM e representação dos fragmentos de maior estabilidade das aminolactâmas APP (acima) e APA (abaixo) obtidos por CG-EM.....	44
Figura 14	Estrutura dos compostos 7-10 com os átomos numerados.....	49
Figura 15	Fragmentos iônicos majoritários de <i>m/z</i> 126 e 154	52
Figura 16	Estrutura dos compostos 13-16 com os átomos numerados.....	60
Figura 17	Fragmentos iônicos de <i>m/z</i> 348 e 376 resultantes da perda neutra de dimetilamina e dietilamina, respectivamente	62
Figura 18	Estrutura dos compostos 17-19 com os átomos numerados.....	65

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1	Mecanismo de hidrólise das amidinas DBU e DBN	35
Esquema 2	Reação de S _N Ar para obtenção de nitrobenzodiazepinas	36
Esquema 3	Mecanismo de Adição-Eliminação via formação do CM.....	38
Esquema 4	Preparação das aminolactâmas APP e APA.....	41
Esquema 5	Obtenção dos derivados 5-8 e análogos 9-10 do PABA a partir dos produtos de hidrólise 3-4	46
Esquema 6	Preparação <i>in situ</i> das aminolactâmas 3-4 para reações de S _N Ar	32
Esquema 7	Caminho de fragmentação proposto para o composto 7.....	53
Esquema 8	Formação dos amino ésteres <i>N</i> -(aminoalquil)-lactâmicos derivados do PABA (13-16).....	55
Esquema 9	Formação do amino ácido 17 e dos amino ésteres 18-19.....	57
Esquema 10	Mecanismo proposto para a reação de <i>N</i> -arilação com DMF ..	59
Esquema 11	Caminho de fragmentação proposto para o composto 14.....	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Comparação no tempo de hidrólise para as amidinas DBN e DBU utilizando-se aquecimento clássico e irradiação por MW (rendimento em %; tempo em minutos).....	42
Tabela 2	Efeito do solvente nas reações de S_NAr	48
Tabela 3.	Dados de FT-IV dos compostos 7-10	54
Tabela 4.	Comparação do efeito do catalisador nas reações de esterificação	56
Tabela 5.	Massas calculadas teórica e experimentalmente para os compostos 17-19	68

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AE = adição-Eliminação

AL = anestésico local

APA = *N*-(3-aminopropil)-2-azepanona

APP = *N*-(3-aminopropil)-2-pirrolidona

APT = *attached proton test*

Ar = grupo aromático

CDCl_3 = clorofórmio deuterado

CG = cromatografia gasosa

CM = complexo de Meisenheimer

cm = centímetros

COSY = espectrometria de correlação

$^3\text{C}\{^1\text{H}\}$ = RMN de carbono-13 desacoplado de prótons

D_2O = água deuterada

DBN = 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno

DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DI = Inserção direta

DMF = *N,N'*-dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

$\text{DMSO-}d_6$ = dimetilsulfóxido deuterado

EI = impacto eletrônico

EM = espectrometria de massas

ESI = ionização por eletrospray

Et = etil

ev = elétron volts

FT = transformada de Fourier

h = horas

HMBC = correlação heteronuclear de longa distância com detecção de hidrogênio

HPW = ácido 12-tungstofosfórico

Hz = hertz

IV = infravermelho

m/z = coeficiente entre massa e carga

M^+ = íon molecular

$[M+H]^+$ = íon precursor

MC = massa calculada

Me = metila

ME = massa encontrada

mg = miligrama

min = minuto

mL = mililitro

mmol = milimol

MW = microondas

PABA = ácido *p*-amino benzóico

pf = ponto de fusão

Ph = fenil

ppm = parte por milhão

QREA = quantificação da relação estrutura-atividade

R = um substituinte orgânico qualquer

R.C = rendimento cromatográfico

RMN = ressonância magnética nuclear

S_NAr = reação de substituição nucleofílica aromática

TLC = cromatografia de camada fina

TR = tempo de retenção

UV = ultravioleta

ν = comprimento de onda

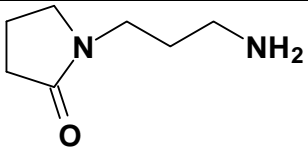
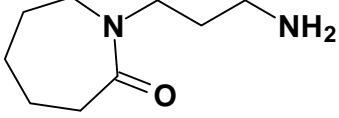
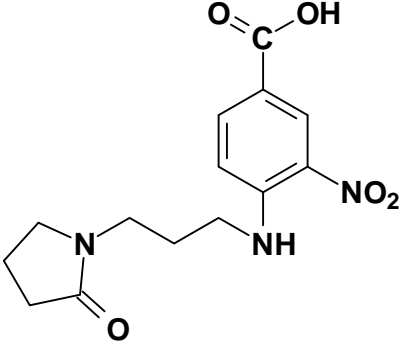
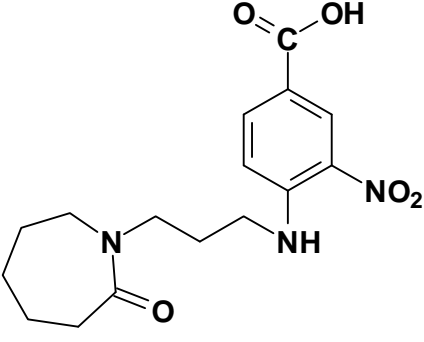
V = volts

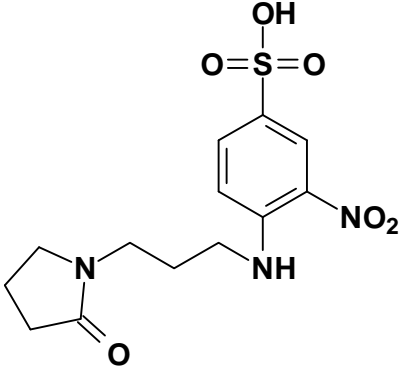
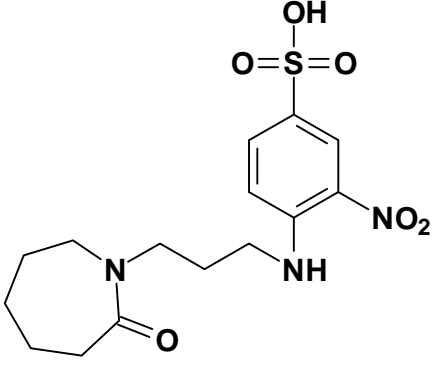
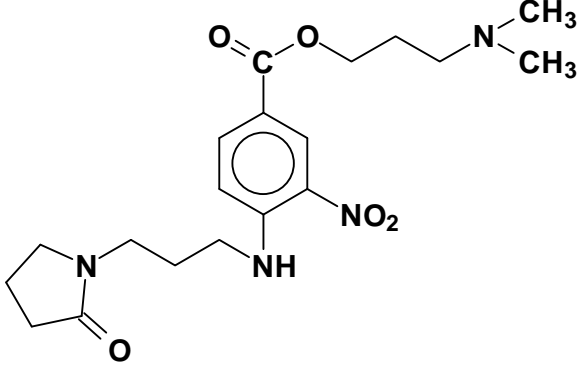
W = wats

μm = micrometro

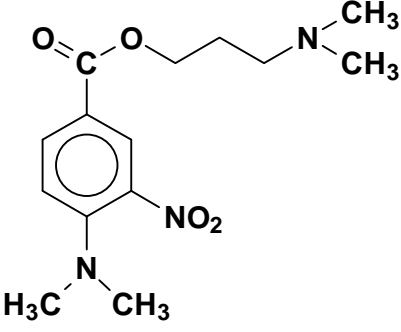
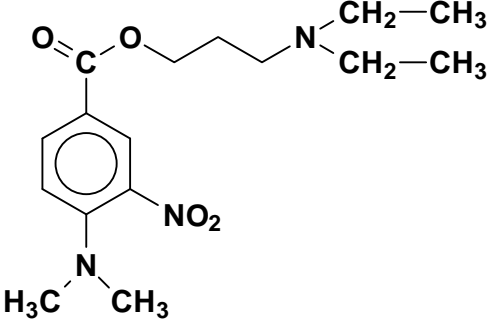
δ = deslocamento químico

LISTA DE COMPOSTOS

Fórmula Estrutural	Página do Procedimento Experimental
 <p>3</p>	74
 <p>4</p>	74
 <p>7</p>	75
 <p>8</p>	75

 <p>9</p>	75
 <p>10</p>	75
 <p>13</p>	76

<p>14</p>	76
<p>15</p>	76
<p>16</p>	76
<p>17</p>	77

 <p style="text-align: center;">18</p>	77
 <p style="text-align: center;">19</p>	77

SUMÁRIO

	LISTA DE FIGURAS.....	8
	LISTA DE ESQUEMAS.....	9
	LISTA DE TABELAS.....	10
	LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	11
	LISTA DE COMPOSTOS.....	14
1	INTRODUÇÃO.....	21
1.1	PABA. Seus Derivados e Análogos	21
1.2	Os Anestésicos Locais.....	23
1.3	As amidinas.....	30
2	OBJETIVOS.....	33
3	METODOLOGIA SINTÉTICA	34
3.1	Reação de Hidrólise das Amidinas DBN e DBU: Obtenção das Aminolactâmas APP (3) e APA (4)	34
3.2	Aspectos da Reação de S _N Ar (Revisão de Literatura).....	35
3.3	Reação de S _N Ar: Obtenção dos Derivados 7-8 e Análogos 9-10 do PABA	37
3.4	Esterificação de Fishers: Obtenção dos Amino ésteres <i>N</i> -(aminoalquil)- Lactâmicos Derivados do PABA.....	39

4	APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS.....	41
4.1	Aminolactâmas APP (3) e APA (4)	41
4.1.1	Caracterização das Aminolactâmas 3-4	42
4.2	Derivados (7-8) e Análogos (9-10) do PABA	45
4.2.1	Efeito do Solvente nas Reações de S_NAr	47
4.2.2	Caracterização dos Derivados (7-8) e Análogos (9-10) do PABA	49
4.2.2.1	Caracterização dos Compostos 7-10 por RMN	49
4.2.2.2	Caracterização dos Compostos 7-10 por Espectrometria de Massas	51
4.2.2.3	Caracterização dos Compostos 7-10 por Espectrometria na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IV)	53
4.3	Amino ésteres <i>N</i> -(aminoalquil)-Lactâmicos derivados do PABA	54
4.3.1	Caracterização dos Amino ésteres <i>N</i> -(aminoalquil)-Lactâmicos Derivados do PABA (13-16).....	59
4.3.1.1	Caracterização dos Compostos 13-16 por RMN	59
4.3.1.2	Caracterização dos Compostos 13-16 por Espectrometria de Massas	61
4.3.2	Caracterização do Amino ácido (17) e dos Amino ésteres (18-19)....	63
4.3.2.1	Monitoramento dos Compostos 17-19 por CG-EM.....	63
4.3.2.2	Caracterização dos Compostos 17-19 por RMN	64
4.3.2.3	Caracterização dos Compostos 17-19 por Espectrometria de Massas	67
5	PARTE EXPERIMENTAL	69
5.1	Materiais e Métodos.....	69
5.1.1	Cromatografia de Camada Fina.....	69
5.1.2	Cromatografia por Coluna.....	70
5.1.3	Análise por RMN.....	70
5.1.4	Análise por CG-EM.....	71
5.1.5	Espectrometria de Massas	72
5.1.6	Análise por FT-IV.....	72
5.1.7	Ponto de Fusão	73
5.1.8	Síntese por Microondas	73

5.2	Síntese dos compostos 3-19	74
5.2.1	Procedimento Geral para a Síntese da <i>N</i> -(3-aminopropil)-2-pirrolidona (3) e <i>N</i> -(3-aminopropil)-2-azepanona (4)	74
5.2.2	Procedimento Geral para a Síntese dos Derivados (7-8) e Análogos (9-10) do PABA.....	74
5.2.3	Procedimento Geral para a Síntese dos Amino ésteres <i>N</i> -(aminoalquil)-Lactâmicos Derivados do PABA (13-16).....	75
5.2.4	Procedimento Geral para a Síntese do Amino ácido (17) e Amino ésteres (18-19) Derivados do PABA.....	76
5.3	Dados Experimentais.....	77
6	SESSÃO DE ESPECTROS.....	88
7	CONCLUSÕES.....	166
8	REFERÊNCIAS	167
	APÊNDICE	171

1 INTRODUÇÃO

1.1 PABA. Seus Derivados e Análogos

No início do século XX na Austrália, foi reconhecido pela medicina que o câncer de pele era causado principalmente pela exposição excessiva aos raios solares.¹ Durante a segunda guerra mundial e logo depois que as tropas das forças aliadas foram expostas ao sol tropical em doses excessivas, queimaduras solares e câncer de pele foram seus grandes problemas. Tornava-se, então essencial o uso de um protetor solar eficaz, e um que pareceu ser conveniente foi o ácido *p*-aminobenzóico (PABA) por absorver luz ultravioleta (UV) muito bem.^{2,3} O uso do PABA surgiu, portanto, como uma proteção solar, e conseqüentemente, no ano de 1940 o PABA começou a ser prescrito por dermatologistas em dosagens de 2-5% em creme ou em solução.

O PABA (Figura 1) é um composto não tóxico, solúvel em água e facilmente absorvido pelo trato intestinal. O PABA constitui uma parte essencial da molécula do ácido fólico e, conseqüentemente é considerado como parte do metabolismo do complexo vitamínico B.^{4,5}

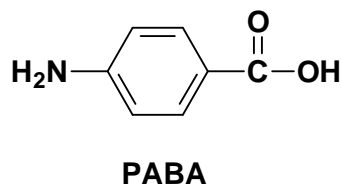


Figura 1. Estrutura química do ácido *p*-amino benzoico (PABA)

Sua estrutura é muito semelhante a da sulfonamida e isso explica a ação das drogas sulfas em inibir o crescimento de bactérias, pois ao competir com o PABA as sulfonamidas previnem a síntese do ácido fólico impedindo a multiplicação das bactérias. Adicionalmente, o PABA é utilizado contra tífos e doenças bacterianas⁶ e largamente disponível como um suplemento dietético, sendo também um grande agente com propriedades antioxidantes.^{4,6}

Diante da ampla aplicabilidade e importância do PABA, novos compostos relacionados estruturalmente com o PABA começaram a serem sintetizados. Esses compostos têm sido utilizados na medicina como agentes terapêuticos no tratamento de várias classes de doenças. *Correa-Basurto e colaboradores*⁷ relatam a síntese de arilamidas e arilimidazóis derivadas do PABA e inibidoras da acetilcolinesterase. A acetilcolinesterase é um sinalizador terminal na sinapse colinérgica através da rápida hidrólise de neurotransmissores da acetilcolina. Em humanos, a estrutura cristalina da acetilcolinesterase revela um estreito canal de 20Å de profundidade no qual está localizado o sítio catalítico (Ser203, His447 e Glu 334) e um subsítio aniônico, no qual o resíduo Trp86 desempenha um papel crucial, não apenas na eficiência catalítica da enzima, mas também na reconhecimento e conexão de

um número amplo de sítios ativos com inibidores específicos.⁷ Deste modo, a acetilcolinesterase recebe uma atenção especial como um alvo de fármacos designados para o tratamento paliativo da doença de Alzheimer.

Além disso, análogos do PABA tem sido utilizados como compostos com atividades antitumorais como é o caso do trabalho relatado por *Chakrapani e colaboradores*⁸, no qual os autores descrevem a síntese de um composto análogo do PABA com atividade antitumoral para o tratamento do câncer de ovário em humanos.

Derivados e análogos do PABA são também importantes por constituírem a maior parte dos compostos conhecidos como anestésicos locais (AL). Os AL podem bloquear reversivelmente a condução nervosa determinando perda das sensações sem alteração do nível de consciência.⁹

1.2 Os Anestésicos Locais

O ponto de partida dos estudos sobre anestesia local deu-se durante o século XV, nos altiplanos andinos, com a descoberta das folhas de um arbusto da família *Erythroxylaceae*. Um dos quatro gêneros que constitui esta família de plantas é o *Erythroxylum* do qual pertence uma variedade de aproximadamente 250 espécies incluindo a *Erythroxylum coca* dos Andes e a *Erythroxylum coca* encontrada na ilha de Java, a coca de Java (Figura 2). A aristocracia detinha o domínio sobre esta planta na busca de euforia e do bem

estar enquanto que os nativos da região do Peru e Bolívia, os Incas, mascavam suas folhas beneficiando-se com a mitigação da fome e com a resistência física, que os permitiam conduzir cargas pesadas e atravessar vastas regiões desérticas pelas encostas dos Andes.



Figura 2. *Erythroxylum coca*, uma espécie do gênero *Erythroxylum*

No ano de 1855, no apogeu da industrialização, Goerdick na Alemanha extraiu o alcalóide das folhas do arbusto andino, a eritroxilina. Coube, porém, a Albert Niemann, em 1860 obter do extrato eritroxilina, cristais puros com sabor amargo, e a esta substância deu-se o nome de cocaína.¹⁰ Já no dia 15 de setembro de 1884 nascia a anestesia local, donde Köller interessado com o efeito entumescedor da língua promovido pela solução de cocaína, conduziu a primeira pesquisa básica da história da anestesia local, instilando a cocaína na

córnea de animais (coelho, cães e rãs) e o fez a si mesmo proferindo a famosa frase: “Eu não posso sentir nada”.¹⁰ Somente em 1897, Willstätet, elucidou a fórmula estrutural da cocaína, um produto resultante da dupla esterificação do carboxi-amino-álcool, a ecgonina, com o álcool metílico e o ácido benzoico (Figura 3).

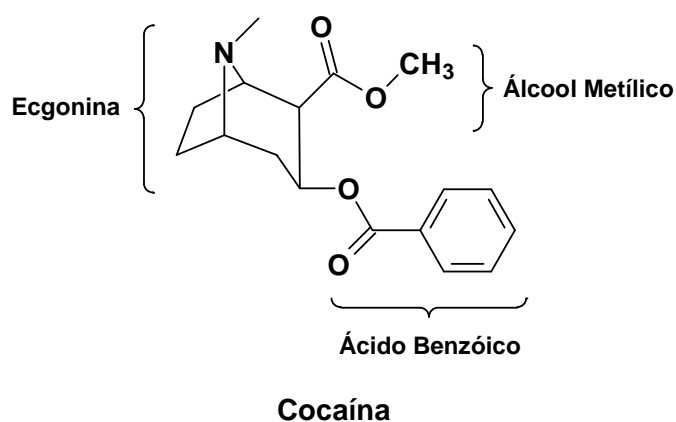
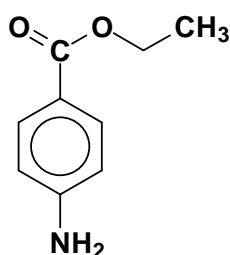


Figura 3. Estrutura química da Cocaína

A cocaína, então, permaneceu sendo utilizada como um anestésico local por quase 50 anos, entretanto, como desvantagens de seu uso como uma substância com atividade anestésica, a cocaína apresenta curta duração de ação, impossibilidade de esterilização devido a perda da atividade, além de um alto custo e dependência física.¹¹ Contudo, surgia a necessidade de se desenvolver novos compostos com atividade anestésica que fossem mais eficaz e eficiente que a cocaína. Assim, foram muitos os estudos para a

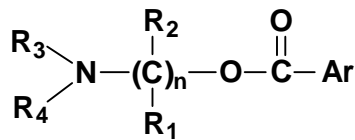
elucidação da estrutura-atividade da cocaína, e outras substâncias derivadas e análogas da cocaína começaram a ser criadas. Em 1890, Ritsert introduziu modificações no grupo carboxílico do PABA, por meio do radical etila, obtendo-se o composto *p*-aminobenzoato de etila, a benzocaína (Figura 4).



Benzocaína

Figura 4. Estrutura química da Benzocaína

No entanto, a ausência do grupamento amino terciário na estrutura da benzocaína, impossibilitava a formulação de cloridratos $[(-NHR_3)^+Cl^-]$ resultando numa baixa solubilidade em água o que dificultava bastante seu uso clínico na anestesiologia.¹⁰ Porém, com o surgimento da bioquímica, Adams em 1926 comprovou que o aumento da cadeia intermediária na fórmula dos anestésicos locais fazia aumentar a atividade, bem como a toxicidade.¹¹ Einhorn por sua vez, desenhou o grupamento anestesióforo, ao concluir que a atividade anestésica local residia em um “ácido aromático esterificado pelo álcool-amino-terciário” (Figura 5)

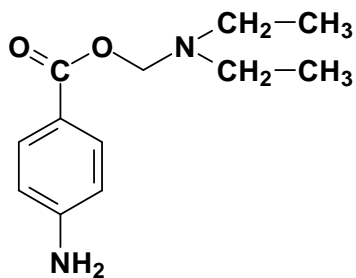


Agrupamento anestesióforo

Figura 5. Estrutura química do grupamento anestesióforo

Deste modo, a estrutura química de um anestésico local pode ser dividida em três partes: um grupamento amino secundário ou terciário que confere às moléculas hidrossolubilidade. Outro grupamento aromático que confere às moléculas, propriedades lipofílicas que são essenciais para sua penetração nas fibras nervosas. E por último, unindo essas duas partes, uma cadeia intermediária servindo como espaçador entre as extremidades lipofílica e hidrofílica. Assim os anestésicos locais podem ser classificados em dois grupos: os ésteres (-COO-R) e as amidas (-NHCO-R).

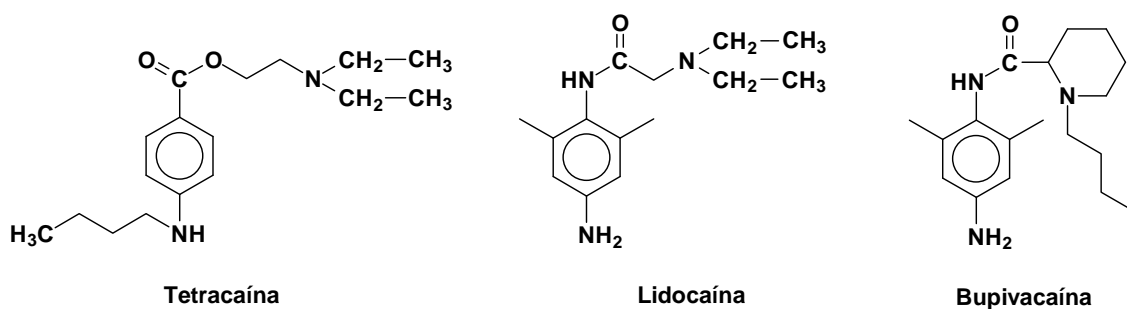
Já, em 1904 foi desenvolvida a procaína (Figura 6), trazendo vantagens sobre a cocaína: maior duração de ação, menor toxicidade, baixo custo e possibilidade de esterilização sem perda da atividade.



Procaina

Figura 6. Estrutura química da Procaina

A partir de então, outros anestésicos locais foram sintetizados (tetracaína, lidocaína, bupivacaína, etc) (Figura 7), na medida em que as técnicas de bloqueio do sistema nervoso foram se aperfeiçoando, a obtenção de AL com efeitos mais duradouros e eficazes se impunha.



Tetracaína

Lidocaína

Bupivacaína

Figura 7. Estrutura química da Tetracaína, Lidocaína e Bupivacaína

Atualmente, buscam-se novos compostos com propriedade anestésica, que possam apresentar as seguintes propriedades: baixa toxicidade sistêmica, não irritante aos tecidos nem causadores de lesões permanentes às estruturas nervosas, os quais possam apresentar um tempo curto para o início da anestesia, mantedor do potencial de ação suficiente para a realização do procedimento cirúrgico e que possa apresentar ação anestésica reversível.

No escopo deste trabalho, nós realizamos a síntese de novos compostos potencialmente ativos como anestésicos locais, tendo a tetracaína^{13,14} como protótipo. Além disso, as estruturas químicas desses compostos apresentam terminações *N*-(aminoalquil)-lactâmicas oriundas da hidrólise de amidinas bicíclicas. Do ponto de vista clínico, esses compostos são importantes, pois podem pertencer a um grupo de compostos que aspiram possuir propriedades simbióticas, pelo fato de serem potencialmente ativos como anestésicos locais e como antivirais (presença do grupo aminolactâmico).¹⁵

Os compostos com propriedades simbióticas são marcados pela combinação de dois ou mais alvos terapêuticos de valor clínico com mútua participação em doenças multifatoriais específicas. Desta forma, a síntese de tais compostos pode representar uma interessante estratégia para aumentar a disponibilidade no espaço farmacológico para o descobrimento de novos fármacos.¹⁶ Emergindo desta nova abordagem da química medicinal, o conceito de moléculas simbióticas aparece como uma interessante inovação terapêutica na busca de compostos mais eficientes e seguros para o tratamento de doenças crônicas. Um planejamento desses agentes simbióticos pode ser desenvolvido possibilitando o reconhecimento molecular de dois alvos

biológicos distintos, envolvidos na mesma doença e fazendo parte de diferentes caminhos bioquímicos, de modo a promover o tratamento e a prevenção mais eficiente da amplificação de estímulos nocivos.^{15,16} *Lacerda e colaboradores*,¹⁷ em um recente trabalho, relatam a síntese e investigação de um novo derivado da 3-amilamina-imidazo[1,2-a]piridina com propriedades analgésica e antiinflamatória designado como um agente simbiótico.

1.3 As Amidinas

Amidinas são compostos formados de dois nitrogênios funcionalizados, um nitrogênio imino e outro amino. As amidinas são consideradas como superbases¹⁸ e amplamente utilizadas na síntese orgânica, especialmente como catalisadores em reações de desidroalogenação.^{19,20} A forte basicidade das amidinas pode ser explicada pela estabilização por ressonância dos seus cátions. As amidinas básicas mais fortes utilizadas como reagentes orgânicos são as amidinas bicíclicas 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) (**1**) e 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (**2**) (Figura 8). Os valores de pKa da DBN e DBU calculados em acetonitrila são 23,79 e 24,33, respectivamente.²¹

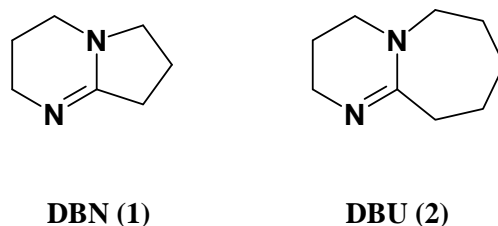


Figura 8. Estrutura química das amidinas DBN e DBU

A DBU, por exemplo, pode ser empregada para reagir com haletos de alquila produzindo compostos macrocíclicos.^{22,23} Outros exemplos demonstram que tais bases podem atuar também como agentes nucleófilicos.¹⁶⁻²⁰ *Alder e colaboradores* mostraram que a DBN e a DBU podem reagir sofrendo uma expansão do anel para dar origem a amidinas bicíclicas de nove e doze membros, respectivamente.²¹ *Kraft e colaboradores* também mostraram que o anel da DBU pode ser aberto para formar um composto contendo um anel de sete membros.^{22,23} Outros trabalhos, entretanto, relatam que a DBN e DBU podem reagir com água fornecendo aminolactâmas cíclicas de cinco e sete membros: *N*-(3-aminopropil)-2-pirrolidona (APP) (3) e *N*-(3-aminopropil)-2-azepanona (APA) (4), respectivamente²⁴⁻²⁶ (Figura 9).

Clinicamente, compostos contendo o grupo terminal 2-azepanona, têm sido reportados como inibidores da triptase, um importante mediador na doença de asma,²⁷ enquanto que derivados da 2-pirrolidona encontram serem ativos contra H2N2 e H3N2 do vírus da gripe.²⁸ Adicionalmente, outros

derivados da 2-pirrolidona são reportados como inibidores da protease do HIV-1.²⁹

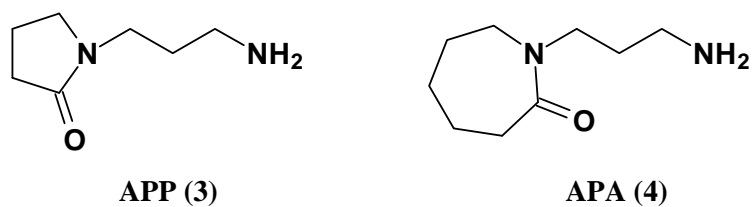


Figura 9. Estrutura química das aminolactâmas APP e APA

2 OBJETIVOS

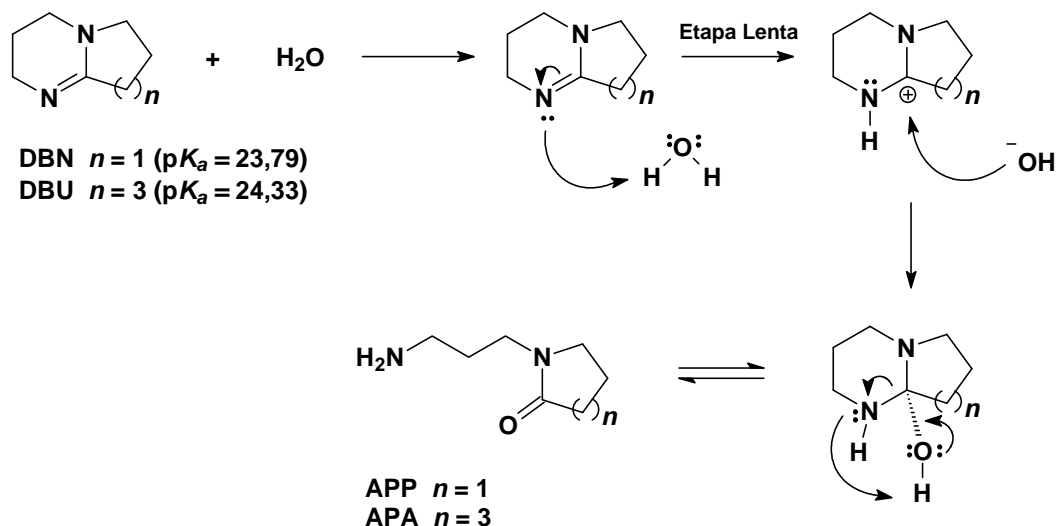
A ampla diversidade estrutural de algumas substâncias, tanto de origem natural como de origem sintética, que apresentam efeitos farmacológicos servem de estímulo para o químico no desenvolvimento de aplicação de estratégias e/ou metodologias sintéticas no desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento de diversas classes de doenças que ainda são consideradas um desafio para medicina, como por exemplo, doença de Alzheimer, doença de asma, o câncer e a AIDS. Assim, o desenvolvimento de fármacos com propriedades anestésicas tem atraído a atenção de pesquisadores para a síntese de novas moléculas que possam apresentar: alto potencial de ação, baixa toxicidade e fácil eliminação pelo organismo.³⁰

Deste modo, neste trabalho focamos principalmente na preparação de novos compostos do tipo amino ácidos e amino ésteres *N*-(aminoalquil)-lactâmicos derivados do PABA potencialmente bioativos com possíveis propriedades simbiótica,¹⁵⁻¹⁷ através de uma metodologia sintética relativamente fácil, rápida e eficiente.

3 METODOLOGIAS SINTÉTICAS

3.1 Reação de Hidrólise das amidinas DBN e DBU. Obtenção das aminolactâmas APP (3) e APA (4)

A primeira etapa para a síntese dos aminoácidos e ésteres *N*-(aminoalquil)-lactâmicos derivados do PABA envolve a reação de hidrólise das amidinas bicíclicas DBN (1) e DBU (2)^{24,25}. Essas reações são relativamente demoradas devido a etapa lenta do mecanismo de hidrólise a qual envolve a desprotonação da molécula de água seguido do ataque nucleofílico da hidroxila (OH⁻) ao carbocátion (Esquema 1). Em média leva-se 12h para a formação de 75% das aminolactâmas APP e APA (3-4). Contudo, uma estratégia utilizada para se obter uma redução no tempo de reação, consiste no uso da energia por microondas (MW). Neste caso, as amidinas DBU e DBN podem ser rapidamente hidrolisadas em 15min e com a mesma eficiência de rendimento (ver sessão 3.1)



Esquema 1. Mecanismo de hidrólise das amidinas DBN e DBU

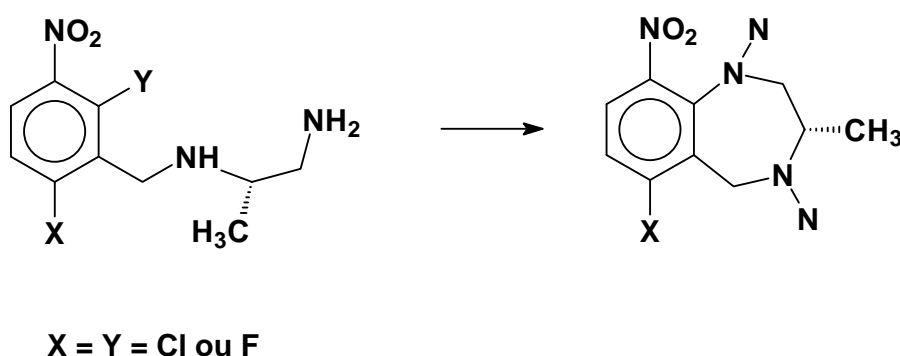
A energia de MW têm sido utilizada para facilitar muitos processos químicos.³¹ Em muitos casos, isto tem demonstrado uma significativa melhora em termos de tempo de reação e rendimento, além de tornar muitas rotas sintéticas clássicas que utilizam solventes orgânicos, em processos sintéticos limpos não prejudiciais ao meio-ambiente.

3.2 Aspectos da Reação de S_NAr (Revisão de Literatura)

As reações de substituição nucleofílica aromática (S_NAr) têm sido propostas para procederem através de um mecanismo de adição-eliminação

(AE) envolvendo a formação de um intermediário aniônico, o complexo de Meisenheimer (CM).³²⁻³⁴ Investigações mecanísticas prévias têm incluído verificações dos efeitos de vários fatores que contribuem na dinâmica das reações de S_NAr , são eles: força do nucleófilo, habilidade do grupo de saída e a solvatação por solventes.³⁵⁻³⁷

As reações de S_NAr formam um principal suporte para um número amplo de processos sintéticos na obtenção de compostos farmacêuticos (ex. antibióticos quinolonas) e produtos agrícolas tais como herbicidas. Um dos principais fatores a ser considerado nas reações de S_NAr é a presença de grupos elétron desativadores presentes na estrutura do anel aromático.³⁹⁻⁴⁰ A presença de um grupo nitro no anel aromático, claramente ativa o anel para um ataque nucleofílico, facilitando sua substituição. *Parker e Coburn* fizeram o uso desse recurso para a preparação de duas nitrobenzodiazepinas (Esquema 2) as quais são intermediários úteis na preparação dos inibidores do HIV-I.⁴¹



Esquema 2. Reação de S_NAr para obtenção de nitrobenzodiazepinas

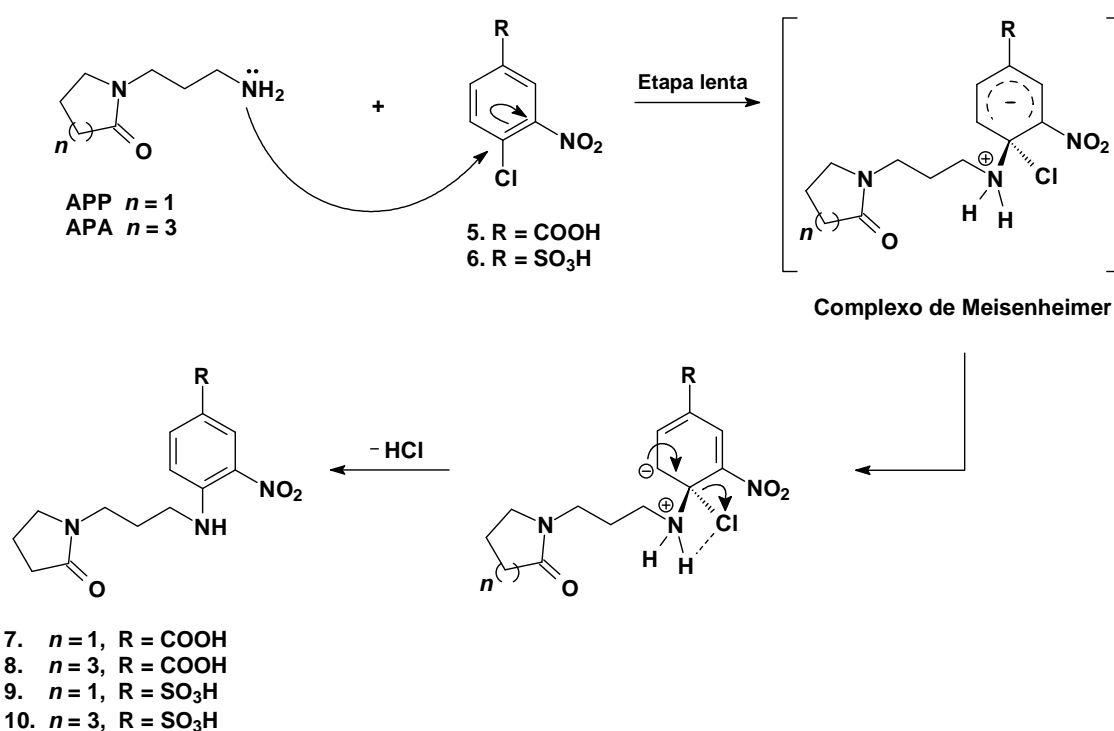
A substituição do grupo nitro é utilizada também em reações de polimerização para a preparação de co-polímeros.⁴² Na química do meio ambiente, reações de S_NAr também possuem um papel significativo. Reações de S_NAr tem sido usada na desintoxicação de resíduos oleosos formados nas estações de tratamento de madeira antiga⁴³ pela reação do produtos tóxicos pentaclorofenol e dibenzodioxinas policloradas com polietileno glicol e hidróxido de potássio

3.3 Reação de S_NAr : Otenção dos Derivados 7-8 e Análogos 9-10 do PABA

Esta parte do trabalho foi dedicada à preparação de compostos derivados e análogos do PABA. É importante destacar que embora a aminolactama APP utilizada nas reações de S_NAr seja um produto disponível comercialmente, seu preço é bastante elevado (25g/US\$ 785). Isso nos levou a considerar a possibilidade de obter tal composto a partir da reação de hidrólise da DBN a qual apresenta um preço comercial mais acessível (25g/US\$ 273). No entanto, na concepção do projeto, essa variável para obtenção da APP nos permitiu traçarmos uma comparação entre as amidinas DBN e DBU com relação à capacidade de conversão nas respectivas aminolactâmas APP e APA por meio de reações de hidrólise.

Desta forma, as aminolactâmas (**3-4**), reagem via reações de S_NAr com os bioisósteros não-clássicos: o ácido 4-cloro-3-nitrobenzóico (**5**) e o ácido 4-

cloro-3-nitrobenzenossulfônico (**6**) segundo o mecanismo de AE via formação do intermediário CM para formação dos compostos derivados do PABA: o ácido 4-[*N*-(3'-aminopropil)-2-pirrolidona]-3-nitrobenzóico (**7**) e o ácido 4-[*N*-(3'-aminopropil)-2-azepanona]-3-nitrobenzóico (**8**), e dos compostos análogos do PABA: o ácido 4-[*N*-(3'-aminopropil)-2-pirrolidona]-3-nitrobenzenossulfônico (**9**) e o ácido 4-[*N*-(3'-aminopropil)-2-azepanona]-3-nitrobenzenossulfônico (**10**) como mostra o Esquema 3.



Esquema 3. Mecanismo de Adição-Eliminação via formação do CM

3.4 Esterificação de Fishers: Obtenção dos Amino ésteres *N*-(aminoalquil)-Lactâmicos Derivados do PABA

Esta etapa do trabalho foi designada para a preparação dos amino ésteres *N*-(aminoalquil)-lactâmicos derivados do PABA. Os derivados do PABA (**7** e **8**) são facilmente transformados via esterificação de Fishers com os aminoálcoois 3-(dimetilamino)propan-1-ol (**11**) e 3-(dietilamino)propan-1-ol (**12**) (Figura 10) para formar os compostos: 3-nitro-4-[*N*-(3'-aminopropil)-2-pirrolidona] benzoato de 3-(*N,N*-dimetilamino)propila (**13**), 3-nitro-4-[*N*-(3'-aminopropil)-2-pirrolidona] benzoato de 3-(*N,N*-dietilamino)propila (**14**), 3-nitro-4-[*N*-(3'-aminopropil)-2-azepanona] benzoato de 3-(*N,N*- dimetilamino)propila (**15**) e 3-nitro-4-[*N*-(3'-aminopropil)-2-azepanona] benzoato de 3-(*N,N*-dietilamino)propila (**16**).



Figura 10. Estrutura química dos aminoálcoois (11-12)

Esta simples e relativamente fácil e eficiente síntese pode levar a uma grande variedade de compostos potencialmente bioativos. As estruturas químicas dos compostos **13-16** são mostradas na Figura 11.

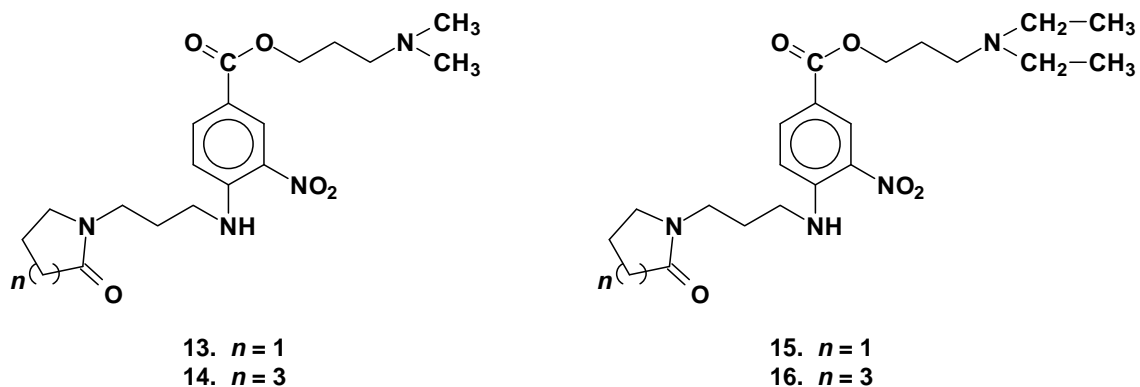
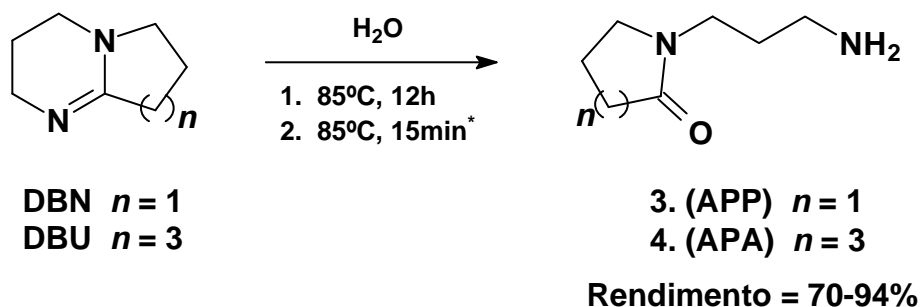


Figura 11. Estrutura química dos amino ésteres *N*-(aminoalquil)-lactâmicos derivados do PABA (13-16)

4 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

4.1 Aminolactâmas APP (3) e APA (4)

As aminolactâmas APP (3) e APA (4) são obtidas com base na metodologia proposta por *Hesse e colaboradores* como mostra o Esquema 4. Utilizando-se aquecimento clássico a 120°C, após 12h de reação as amidinas DBN e DBU hidrolisam formando de 70 a 94% dos produtos 3-4.



* Irradiação por microondas

Esquema 4. Preparação das aminolactâmas APP e APA

Entretanto, empregando-se o uso de MW o tempo da reação de hidrólise pode ser drasticamente reduzido de 12h para 15min. Os resultados são mostrados na Tabela 1. Nota-se que a conversão dos produtos 3-4 nos produtos de hidrólise APP e APA, tanto para um método como para o outro, é

praticamente a mesma, no entanto a redução no tempo de hidrólise utilizando-se energia de MW garante a eficiência do método quando comparado com o aquecimento clássico.

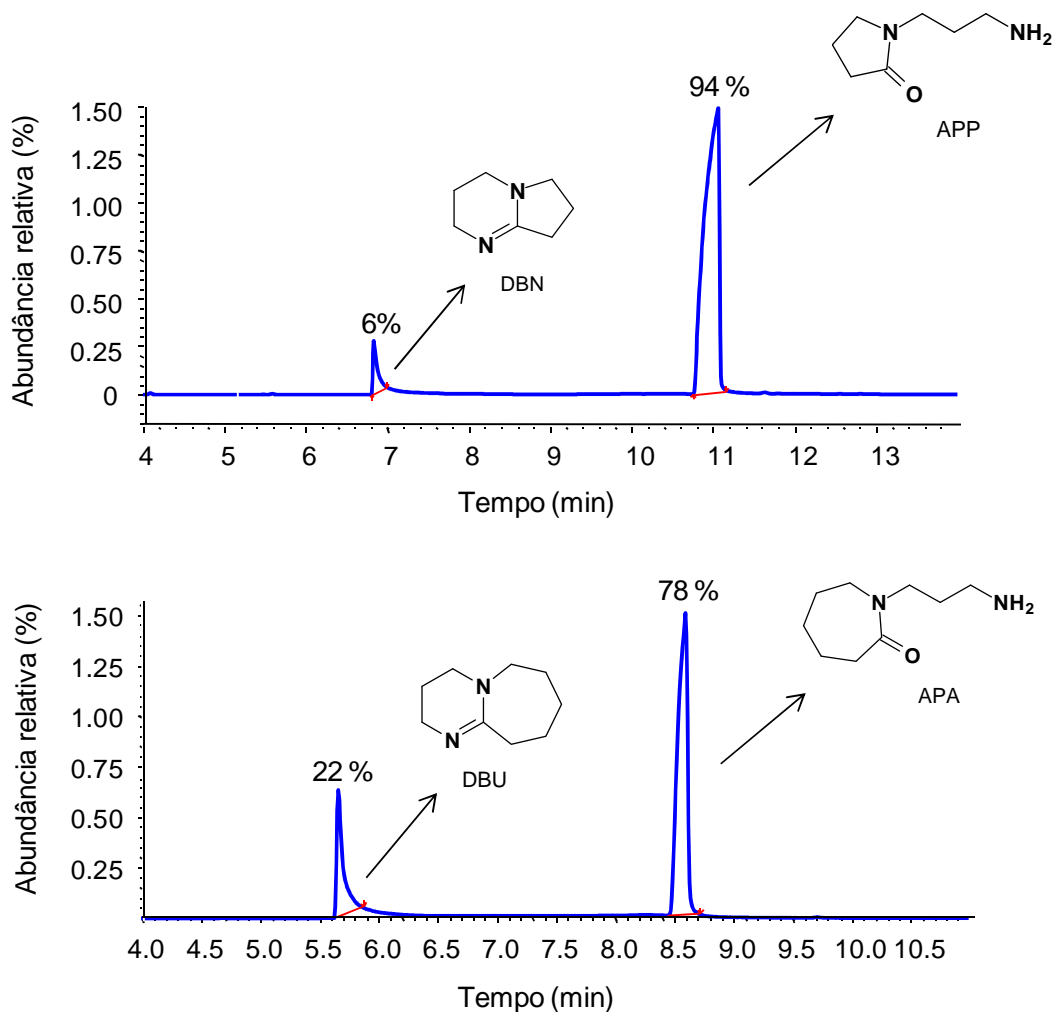
Tabela 1. Comparação do tempo de hidrólise para as amidinas DBN e DBU utilizando-se aquecimento clássico e irradiação por MW (rendimento em %; tempo em minutos)

Amidina	Microondas	Aquecimento Clássico
DBN	80-89%; 15min.	85-94%; 12h
DBU	70-80%; 15min.	75-82%; 12h

Potência MW 70W – Temperatura de Reação 120°C para ambos os métodos.

4.1.1 Caracterização das Aminolactâmas 3-4

As reações de formação dos produtos APP e APA foram acompanhadas por cromatografia de camada fina (TLC) e caracterizadas por cromatografia gasosa acoplada com detector de massas (CG-EM). Nos cromatogramas referentes às reações de hidrólise, os picos acentuados em tempo de retenção (TR) de 11,0 e 8,6min referem-se, respectivamente as aminolactâmas **3** e **4** (Figura 12) Como mostra os cromatogramas da Figura 10, a conversão nos produtos de hidrólise (APA e APP) são de respectivamente 94 e 78%.

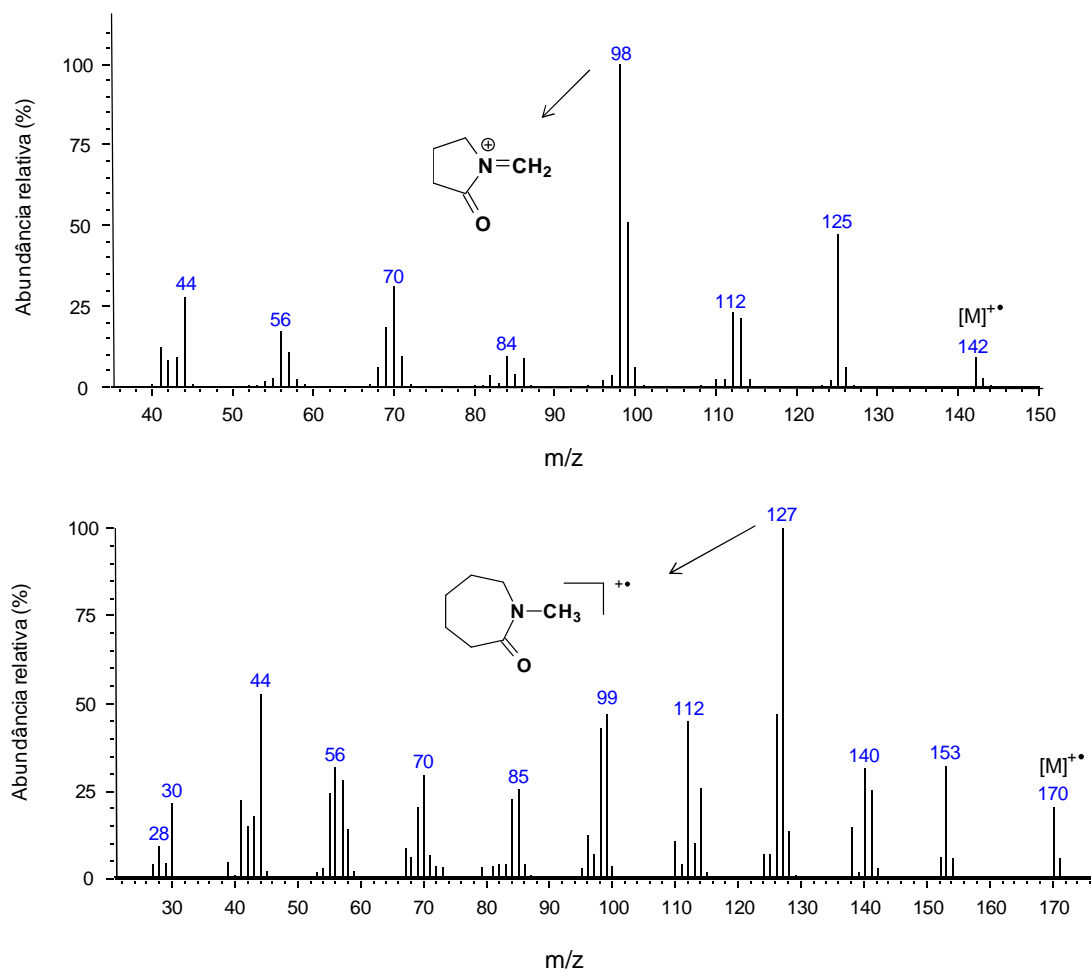


Temperatura do injetor sem divisão de fluxo (splitless) é mantida a 250°C e a purga do divisor é mantida fechada por 3min; Temperatura inicial da coluna: 150°C (por 2min) até 230°C (por 5min) a uma razão de aquecimento de 10°C/min; Gás de arraste: Hélio.

Figura 12. Cromatogramas das reações de hidrólise das amidinas DBN e DBU, obtidos por GC-EM

Os espectros de massas dos compostos APP e APA mostram os íons moleculares $[M^+]$ de m/z 142 para **3** e de m/z 170 para **4**. No caso de **3**, o caminho de fragmentação mais favorável envolve a perda neutra de $H_3C-CH_2-NH_2$ para formar o fragmento iônico majoritário de m/z 98, enquanto que para **4**,

observa-se a perda de etilamina para formar o fragmento iônico majoritário o *N*-(3-metil)-2-azepanona de m/z 127 (Figura 13).

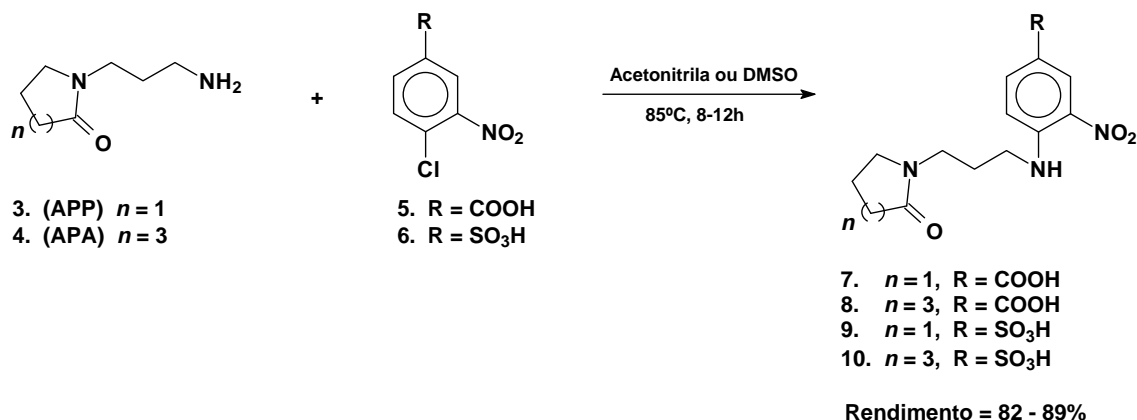


Temperatura da câmara de ionização: 200°C; Temperatura da interface: 240°C; Energia usada para ionização eletrônica (EI) é de 70-eV.

Figura 13. Espectros de massas obtidos por CG-EM e representação dos fragmentos de maior estabilidade para as aminolactâmicas APP (acima) e APA (abaixo)

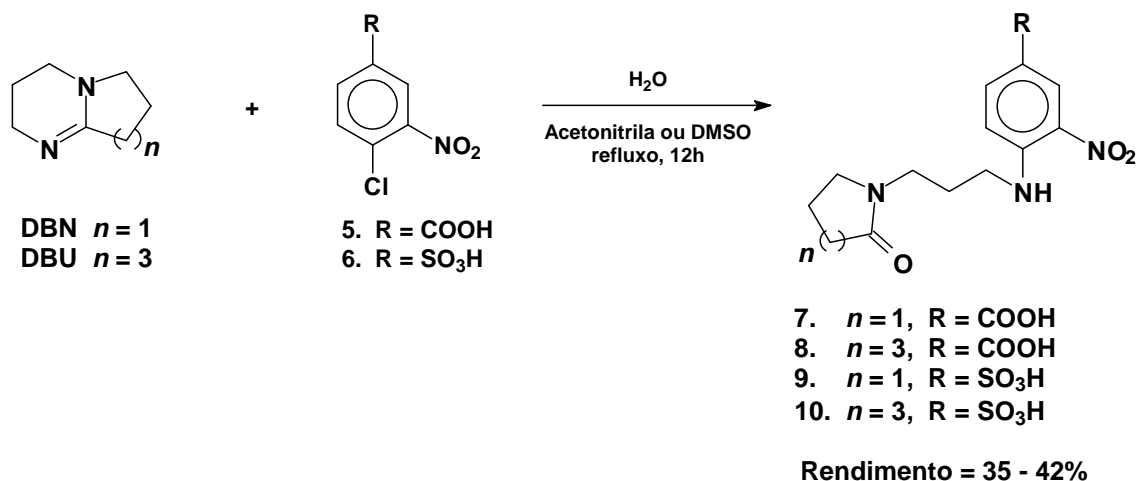
4.2 Derivados (7-8) e Análogos (9-10) do PABA

Os compostos derivados (7-8) e análogos (9-10) são obtidos segundo duas metodologias. O primeiro método testado, utiliza-se como agentes nucleofílicos para as reações de S_NAr , os produtos resultantes da hidrólise das amidinas DBN e DBU. Essa metodologia, no entanto, descreve a formação dos produtos da reação de S_NAr em duas etapas. A primeira etapa corresponde à obtenção das aminolactâmas APP e APA através da hidrólise das amidinas DBN e DBU, enquanto que na segunda etapa, os produtos de hidrólise são reagidos com uma solução dos ácidos 5-6 em acetonitrila ou DMSO à 85°C para formar os produtos derivados e análogos do PABA (7-9) (Esquema 5).



Esquema 5. Obtenção dos derivados 7-8 e análogos 9-10 do PABA a partir dos produtos de hidrólise 3-4

A segunda metodologia utilizada tem como base o trabalho descrito por *Gierczyk e colaboradores*.⁴⁴ Nele os autores descrevem a preparação de produtos resultantes da reação de S_NAr em uma única etapa. Para tanto, as aminolactâmas APP e APA são preparadas *in situ* a partir das amidinas DBN e DBU na presença de cloropentafluorbenzeno e quantidade estequiométrica de água. Entretanto para nosso sistema de reação tal metodologia não foi eficiente (Esquema 6), visto que os rendimentos obtidos para os produtos derivados e análogos do PABA estão muito abaixo daqueles obtidos pela metodologia em duas etapas (reação de hidrólise seguida por reação de S_NAr).



Esquema 6. Preparação *in situ* das aminolactâmas 3-4 para reação de S_NAr

4.2.1 Efeito do Solvente nas Reações de S_NAr

Como visto anteriormente, os produtos derivados e análogos do PABA (7-10) são formados por um mecanismo de AE com formação de um complexo aniônico, CM (Esquema 2). Assim, as reações de S_NAr que ocorrem segundo o mecanismo de AE são melhores desenvolvidas na presença de solventes polares apróticos, os quais são importantes por estabilizarem o CM, facilitando seu desenvolvimento e conseqüentemente a substituição do grupo abandonador pelo nucleófilo.

Para efeito comparativo do solvente, as reações de S_NAr foram realizadas utilizando acetonitrila ou DMSO como solvente. Analisando-se os dados da Tabela 2, nota-se que na presença de DMSO, o aumento no

rendimento dos produtos **7** e **8** é de aproximadamente 60% com relação as reações realizadas na presença de acetonitrila, como solvente. Isso pode ser explicado pelo fato de que o DMSO apresenta uma alta constante dielétrica quando comparado com a acetonitrila (47 e 37 respectivamente) além disso, o DMSO possui um alto poder de solvatação,⁴⁵ o que facilita a estabilização do CM.

Tabela 2. Efeito do Solvente nas reações de S_NAr

Composto	Solvente	Tempo (h)	Rendimento^a (%)
7	Acetonitrile	12	59
7	DMSO	8	89
8	Acetonitrile	12	60
8	DMSO	8	86
9	DMSO	8	82
10	DMSO	8	87

^a Produto isolado

4.2.2 Caracterização dos Derivados (7-8) e Análogos (9-10) do PABA

4.2.2.1 Caracterização dos Compostos 7-10 por RMN

Os compostos derivados **7-8** e análogos **9-10** do PABA foram caracterizados por RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$. As estruturas dos compostos **7-10** com os átomos numerados são mostradas na Figura 14.

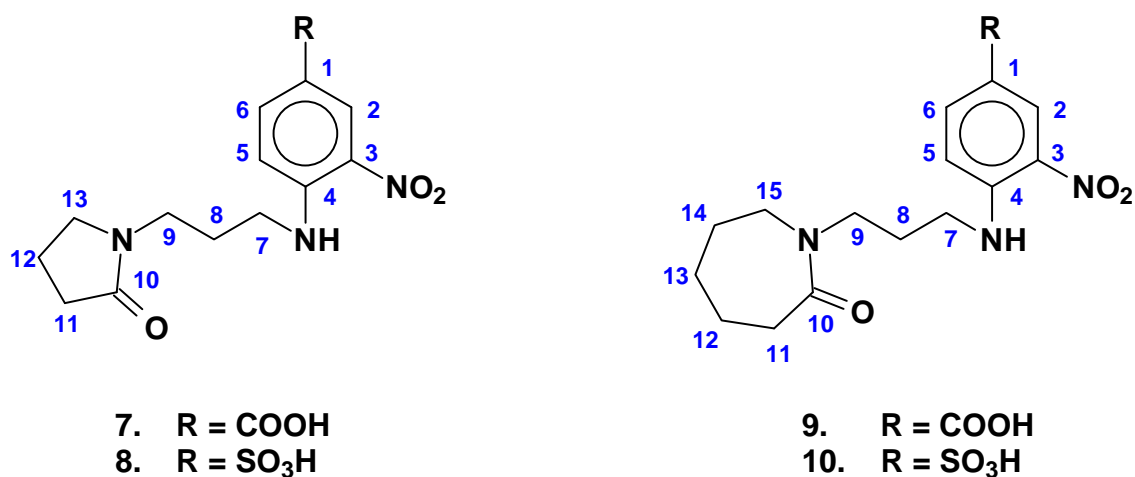


Figura 14. Estrutura dos compostos 7-10 com os átomos numerados

Os espectros de RMN de ^1H dos compostos **7-10** mostram sinais de deslocamento químico correspondentes aos prótons aromáticos (posições C2, C5 e C6) na faixa de 6,92 a 8,53 ppm. As constantes de acoplamento para os prótons aromáticos foram medidas como suporte para comprovar a ocorrência

do mecanismo de AE nas reações de S_NAr . Os valores observados de $J_{orto} = 8.2$ a 9.2 Hz são atribuídos ao acoplamento entre os prótons vicinais nas posições C5 e C6 (acoplamento orto), enquanto que os valores observados de $J_{meta} = 1,9$ a $2,9$ Hz correspondem ao acoplamento meta entre os prótons das posições C2 e C6. A multiplicidade observada (dublete de dubletes) para o próton na posição C6 indica seu acoplamento com os prótons nas posições C5 e C2. Entretanto, se as reações de S_NAr ocorressem segundo um mecanismo competitivo de Eliminação-Adição com formação do intermediário benzino, observaríamos apenas acoplamentos meta entre os prótons aromáticos.

Na região alifática dos espectros de RMN de 1H dos compostos **7-10** observam-se sinais de prótons dos grupos metilênicos ligados a átomos de nitrogênio da estrutura das aminolactâmas (posições C7, C9 e $^{13}C\{^1H\}$ para **7-8**) e (posições C7, C9 e C15 para **9-10**). Os sinais desses prótons ressonam na faixa de 2,72 a 3,62ppm. Ainda na região alifática dos espectros de RMN de 1H dos compostos **7-10** os sinais observados que apresentam os menores valores de deslocamento químicos (1,60 a 3,25ppm) são atribuídos aos prótons dos grupos metilênicos H8, H11 e H12 para **7-8** e H8, H11, H12, H13 e H14 para **9-10** os quais não estão ligados heteroátomos. A multiplicidade observada para os sinais dos prótons nas posições C7, C8 e C9 (tripleto, quintuplete e tripleto) comprovam a presença destes prótons na cadeia alicíclica das aminolactâmas. As constantes de acoplamento para esses prótons também é um indício para tal comprovação (Ex: para o composto **7** os valores das constantes de acoplamento para os sinais dos prótons nas posições C7, C8 e C9 são de $^3J_{HH} = 6,0$ Hz para os três grupos de prótons).

Os espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos compostos **7-10** mostram os sinais correspondentes aos átomos de carbonos aromáticos na faixa de 123,2 a 152,5 ppm. O deslocamento químico para o átomo de carbono ligado ao átomo de cloro nos compostos de partida (**5-6**) é tipicamente observado na região de 132 a 134ppm. Entretanto os espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos derivados e análogos do PABA **7-8** mostram deslocamentos químicos para esses núcleos carbônicos na faixa de 139,3 a 149,6 ppm indicando a substituição do átomo de cloro pelo átomo de nitrogênio do grupo amino terminal das aminolactâmas **3-4**.

A observação do sinal típico de carbono carbonílico lactâmico ressonando na faixa de 170,6 a 178,6 ppm comprova a presença das β -lactamas nas estruturas de **7-10**. Nos espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos composto **7-10**, os sinais ressonando na faixa de 17,7 a 58,8 ppm são atribuídos aos átomos de carbono alifático (C7- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para **7** e **8**) e (C7-C15 para **9** e **10**). Finalmente, nos espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **7-8** os deslocamentos químicos dos átomos de carbono carboxílicos são observados a 164,5 e 168,3ppm respectivamente.

4.2.2.2 Caracterização dos Compostos 7-10 por Espectrometria de Massas

Os compostos **7-10** são também caracterizados por espectrometria de massas sequencial usando ionização por eletrospray em modo iônico positivo (ESI(+)-MS/MS). O mais favorável canal de dissociação para o diagnóstico

estrutural envolve a perda neutra das respectivas anilinas R-Ph-NH₂ para formar os fragmentos iônicos majoritários correspondentes à forma protonada do anel *N*-alílico lactâmico de cinco membros de *m/z* 126 para **7** e **9** e o anel de sete membros de *m/z* 154 para **8** e **10** (Figura 15).

Observa-se também, nos espectros de massas de **7-10** a respectiva perda de água (*m/z* 290, 318, 326 and 354) seguida por perda de C₂H₂ (*m/z* 262, 290, 298 e 326). A perda de C₂H₂ envolvendo mais provavelmente a contração do anel lactâmico, sendo este também, um importante canal de dissociação para as moléculas gasosas protonadas **7-10**.

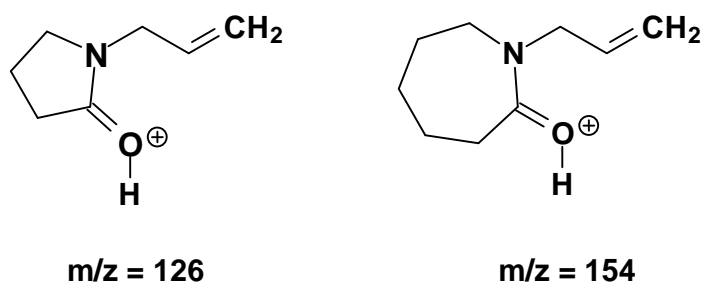
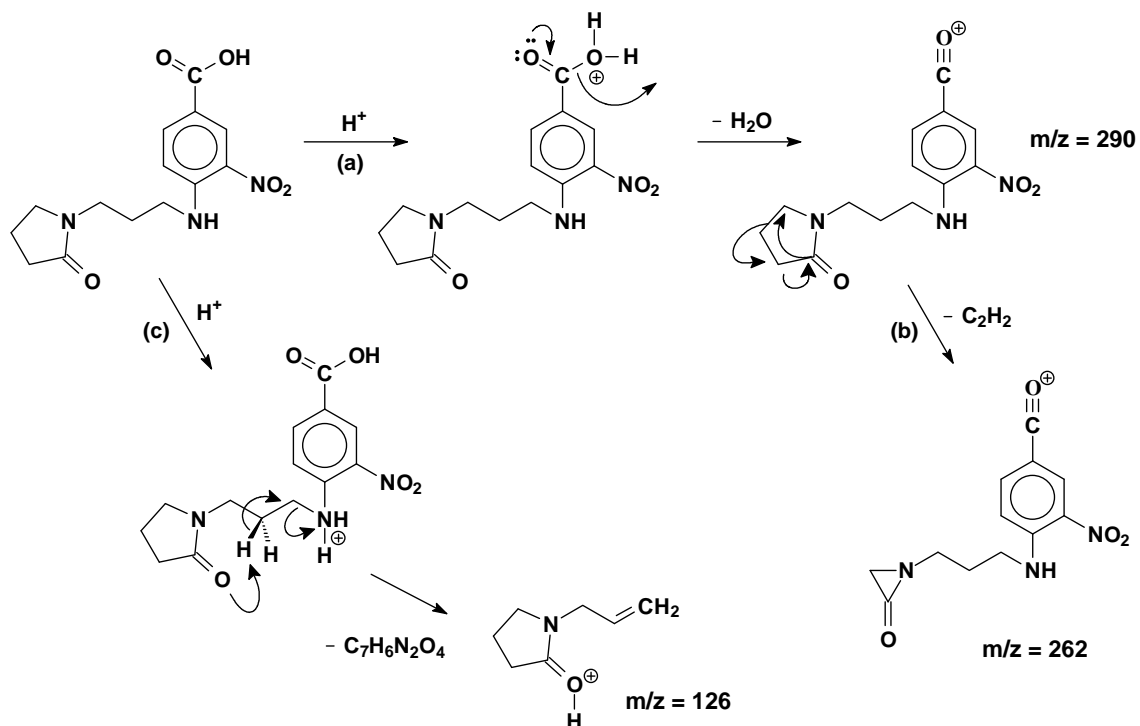


Figura 15. Fragmentos iônicos majoritários de *m/z* 126 e 154

O caminho de fragmentação proposto para o composto **7** é mostrado no Esquema 7. Os compostos **8-10** seguem o mesmo padrão de fragmentação mostrado para o composto **7**.



Esquema 7. Caminho de fragmentação proposto para o composto 7

4.2.2.3 Caracterização dos compostos 7-10 por Espectrometria na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IV)

Os compostos **7-10** foram também caracterizados por FT-IV. As bandas mais importantes observadas nos espectros de **7-10** são mostradas na Tabela 3. As bandas de absorção observadas em 1608 a 1703cm^{-1} são características dos estiramentos $\nu(\text{C}=\text{O})$ dos grupos carbonílicos lactâmicos. Nos espectros dos compostos **7** e **8** são observadas as bandas de absorção em 1683 e 1680cm^{-1} respectivamente, as quais estão associadas à presença dos grupos carboxílicos. As bandas de absorção características dos estiramentos $\nu(\text{S}=\text{O})$

são observadas nos espectros dos compostos **9** e **10** em 1269 e 1270 cm^{-1} , respectivamente. Nos espectros de FT-IV de **7-10** observa-se também, bandas de absorção em 1539 a 1568 cm^{-1} as quais estão associadas com o estiramento $\nu(\text{Ar-NO}_2)$. Os valores de absorção em 3214 e 3220 cm^{-1} observados nos espectros dos compostos **7** e **8** são característicos do estiramento $\nu(\text{N-H})$. Entretanto, nos espectros de FT-IV de **9** e **10** essas bandas estão sobrepostas pelas bandas largas características dos grupamentos sulfônicos o que dificulta suas visualizações.

Tabela 3. Dados de FT-IV dos compostos 7-10

Compostos	Valores das bandas de absorção (cm^{-1})			
	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{S=O})$	$\nu(\text{NO}_2)$
7	3214	1608 ^a , 1683 ^b		1539
8	3220	1602 ^a , 1645 ^b		1533
9		1653	1269	1524
10		1693	1270	1568

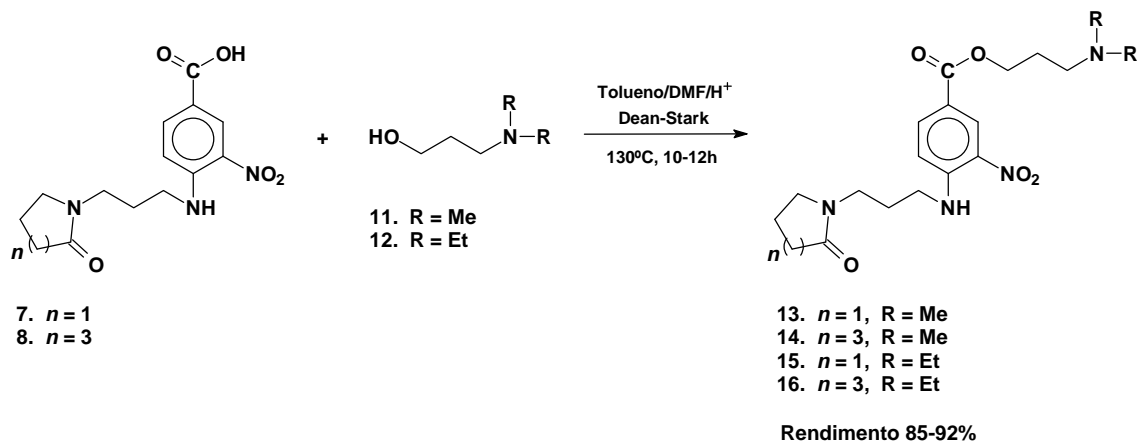
^aC=O, ^bCO₂H

4.3 Amino ésteres *N*-(aminoalquil)-Lactâmicos Derivados do PABA (13-16)

Para a obtenção dos compostos amino ésteres *N*-(aminoalquil)-lactâmicos derivados do PABA (**13-16**) foram testadas segundo duas

metodologias. No primeiro método, os derivados do PABA (**7-8**) obtidos via reações de S_NAr são esterificados na presença dos aminoálcoois (**11-12**) utilizando-se ácido sulfúrico ou ácido 12-tungstofosfórico ($H_3PW_{12}O_{40}$ ou HPW) como catalisador e uma mistura de solventes, tolueno e *N,N*-dimetilformamida (DMF), como mostrado no Esquema 8. A preparação de ésteres é, em geral, realizada com remoção contínua da água no meio reacional, para esse fim, pode-se recorrer à destilação, quando se empregam solventes como benzeno ou tolueno, capazes de formar misturas azeotrópicas com a água as quais são separadas da mistura de reação utilizando-se um Dean-Stark como aparato experimental.

Neste caso, o DMF tem a finalidade de ser utilizado como um co-solvente da reação, permitindo uma melhora na reação interfacial do sistema, além de facilitar a solubilidade dos reagentes e o aumento da eficiência do aquecimento em massa da mistura de reação.⁴⁶



Esquema 8. Formação dos amino ésteres *N*-(aminoalquil)-lactâmicos derivados do PABA (13-16)

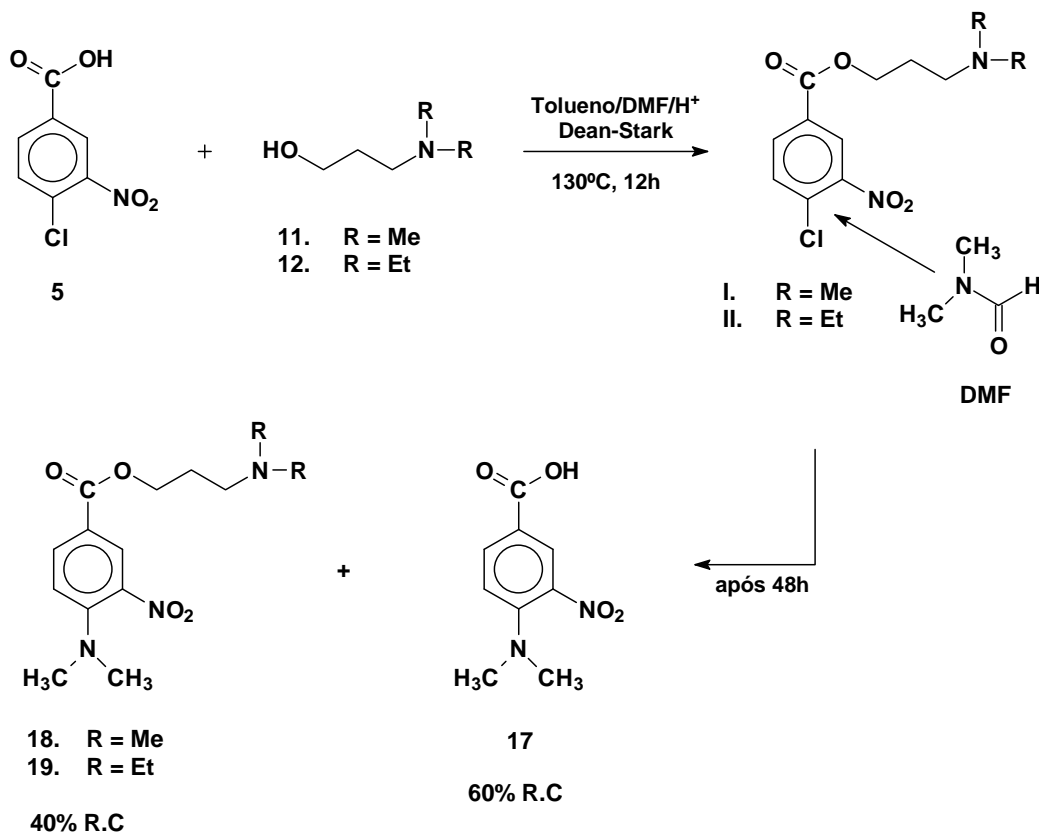
Na comparação do efeito catalítico, as reações de esterificação foram realizadas também na presença de HPW. Conhecido como um superácido, o HPW é um heteropoliácido com ampla utilização em catálise homogênea e heterogênea, apresentando características de alta acidez e boa estabilidade térmica^{47,48} Os dados observados na Tabela 4 mostram que na presença de HPW os produtos **13-16** são obtidos com rendimentos maiores quando na presença de H₂SO₄ como catalisador.

Tabela 4. Comparação do efeito do catalisador nas reações de esterificação

Composto	Catalizador / Rendimento ^a (%)	Catalizador / Rendimento ^a (%)
7	H ₂ SO ₄ / 62	HPW / 85
8	H ₂ SO ₄ / 65	HPW / 92
9	H ₂ SO ₄ / 59	HPW / 86
10	H ₂ SO ₄ / 57	HPW / 89

^a Produto Isolado

Na segunda metodologia, realizamos a esterificação do ácido 4-cloro-3-nitro benzoico (**5**) nas mesmas condições experimentais mostradas no Esquema 5. Entretanto, na presença de DMF observa-se a ocorrência da reação de *N*-arilação do solvente com o ácido benzóico (**5**) para formação do amino-ácido 4-(dimetilamino)-3-nitro benzóico (**17**) e dos amino ésteres dimetilaminopropil-4-(dimetilamino)-3-nitrobenzoato 3-nitro-4-[dimetilamino] benzoato de 3-(*N,N*-dimetilamino)propila (**18**) e 3-nitro-4-[dimetilamino] benzoato de 3-(*N,N*-dietilamino)propila (**19**) derivados do PABA, como mostra o Esquema 9

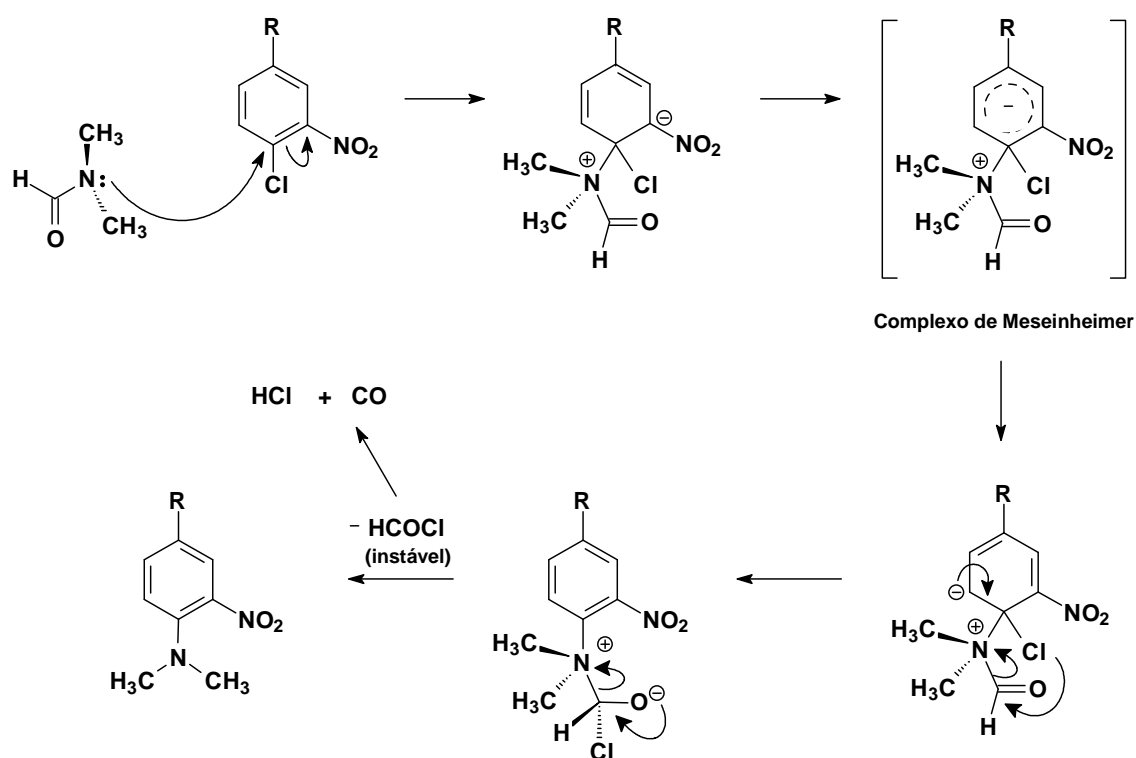


Esquema 9. Formação do amino ácido 17 e dos amino ésteres 18-19

Inicialmente a observação na mudança dos espectros de massas obtidos por CG-EM dos compostos **17-19** (ver sessão 3.3.1.1) quando comparados com os espectros dos amino ésteres *N*-(aminoalquil)-lactâmicos derivados do PABA (**13-16**) nos levou a considerar a possibilidade da reação de *N*-arilação das moléculas dos aminoalcoois (**11-12**). Para tanto, foi necessário à utilização de técnicas mais sofisticadas como RMN bidimensional (HMBC ¹H-¹³C) e espectrometria de massas de alta resolução para comprovar a reação de *N*-arilação do DMF e assim, descartar a possibilidade da reação de *N*-arilação

dos aminoálcoois (11-12). Recentemente, *Tsai e colaboradores* relataram uma reação similar de *N*-arilação com DMF.⁴⁹

O mecanismo proposto para a reação de *N*-arilação e formação do amino ácido **17** e dos amino ésteres **18-19** derivados do PABA é mostrado no Esquema 10.



Esquema 10. Mecanismo proposto para a reação de *N*-arilação do DMF

4.3.1 Caracterização dos Amino ésteres *N*-(aminoalquil)-Lactâmicos Derivados do PABA (13-16)

4.3.1.1 Caracterização dos Compostos 13-16 por RMN

Os compostos **13-16** foram caracterizados por RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$. A Figura 16 mostra as estruturas dos compostos **13-16** com os átomos numerados.

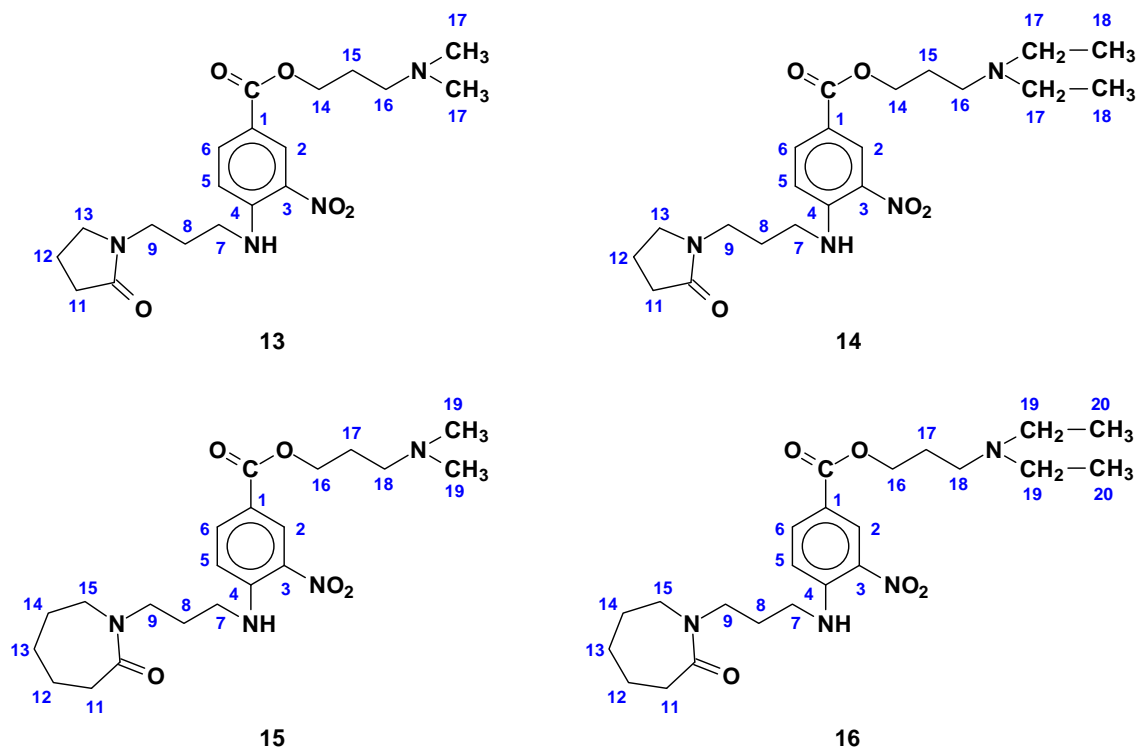


Figura 16. Estrutura dos compostos 13-16 com os átomos numerados

Nos espectros de RMN de ^1H observam-se os sinais dos prótons aromáticos (posições C2, C5 e C6) na faixa de 6,86 a 8,83ppm. Os sinais de triplete observados em 8,7ppm nos espectros de **13-16** correspondem aos prótons do grupo amino ligado ao anel aromático (Ar-NH-R), a multiplicidade desses sinais é devido ao acoplamento vicinal com os prótons metilênicos da parte alicíclica das lactamas (posição C7). Nos espectros de **13-16** os sinais na faixa de 3,4 a 4,0 ppm são atribuídos aos prótons dos grupos metilênicos ligados a heteroátomos (posições C7, C9, $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, C14, C16 e C17 para **13** e **14**) e (posições C7, C9, C15, C16, C18 e C19 para **15** e **16**).

Os espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **13-16** mostram os sinais dos carbonos aromáticos na faixa de 100,0 a 148,3ppm. Na região alifática dos espectros de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **13-16** os sinais próximos a 60ppm são atribuídos aos átomos de carbono os quais estão ligados aos átomos de oxigênio nas cadeias dos aminoálcools (posição C14 para **13-14** e posição C16 para **15-16**). Observam-se também na região alifática dos espectros de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **13-16** os sinais dos átomos de carbono ligados aos átomos de nitrogênio nas cadeias dos aminoálcoois, na faixa de 36 a 58 ppm (posições C7, C9, $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, C16 e C17 para **13-14** e posições C7, C9, C15, C18 e C19 para **15-16**).

Finalmente, nos espectros de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **15-16**, os sinais dos átomos de carbono lactâmicos são observados próximos a 175ppm, enquanto que os sinais dos átomos de carbono carbonílicos dos grupos ésteres são observados na faixa de 164,8 a 166,8ppm.

4.3.1.2 Caracterização dos compostos 13-16 por Espectrometria de Massas

Os compostos **13-16** foram também caracterizados por ESI(+)-MS/MS. O caminho de fragmentação mais favorável para estes compostos envolve a perda neutra de dimetilamina e dietilamina para formar os fragmentos iônicos de m/z 348 para **13** e **15** e de m/z 376 para **14** e **16** respectivamente (Figura 17). Observa-se também, nos espectros dos compostos **13** e **15** a perda neutra de 3-(dimetilamino)propan-1-ol e nos espectros de **14** e **16** a perda neutra de 3-(dietilamino)propan-1-ol para formar em ambos os casos, o fragmento iônico majoritário de m/z 290. Os fragmentos iônicos de m/z 126 e 154 observados respectivamente nos espectros de massas de **13-14** e **15-16** são formados a partir da perda neutra das respectivas anilinas R-Ph-NH₂, seguindo o mesmo padrão de fragmentação observado no caso dos derivados e análogos do PABA **7-10**, discutidos na sessão 3.2.3.2.

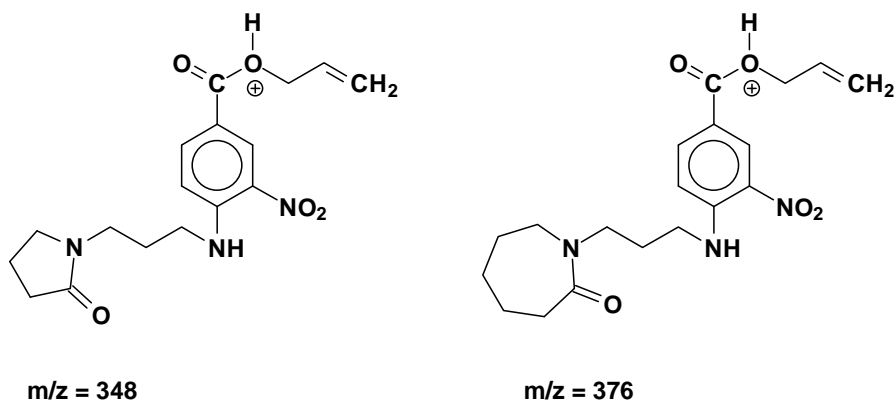
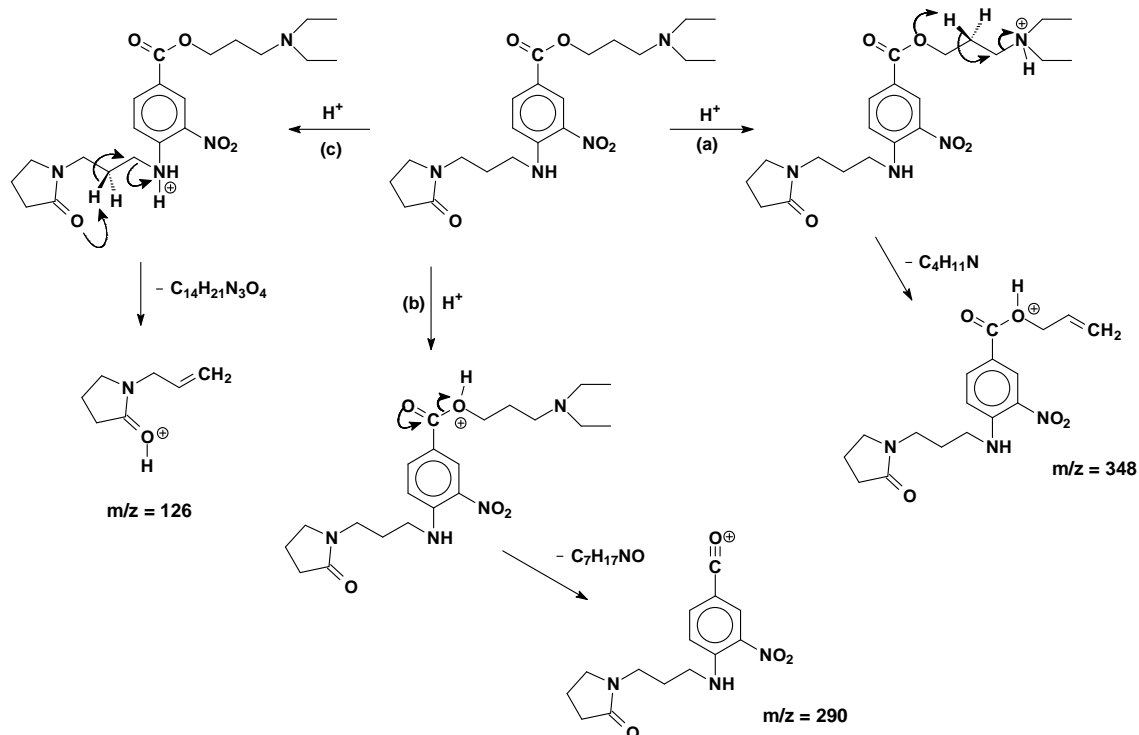


Figura 17. Fragmentos iônicos de m/z 348 e 376 resultantes da perda neutra de dimetilamina e dietilamina, respectivamente

O caminho de fragmentação proposto para o composto **14** é mostrado no Esquema 11. Os compostos **13**, **15** e **16** seguem o mesmo padrão de fragmentação mostrado para **14**.



Esquema 11. Caminho de fragmentação proposto para o composto 14

4.3.2 Caracterização do Amino ácido (17) e dos Amino ésteres (18-19)

4.3.2.1 Monitoramento dos compostos 17-19 por CG-EM

As reações de formação dos compostos **17-19** (Esquema 9), foram monitoradas por CG-EM. Os cromatogramas das reações de **18** e **19** mostram que após 30 minutos de reação ocorre a formação dos produtos intermediários **I** e **II**. A partir de 2 horas de reação, a formação do aminoácido **17** de m/z 210 (TR 17,5min) é observada. Os amino ésteres **18** de m/z 295 e **19** de m/z 323

(TR de 21,0 e 22,0min, respectivamente) são formados a partir de 6 horas de reação, onde a partir de 24 horas a reação se completa. O rendimento cromatográfico (RC) observado para o composto **17** é de 60% enquanto que para os compostos **18-19** o RC é de aproximadamente 40%.

4.3.2.2 Caracterização dos compostos 17-19 por RMN

Os produtos **17-19** foram caracterizados por RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, RMN APT e RMN bidimensionais (COSY ^1H - ^1H e HMBC ^1H - ^{13}C). As estruturas dos compostos **17-19** com os átomos numerados são mostradas na Figura 18.

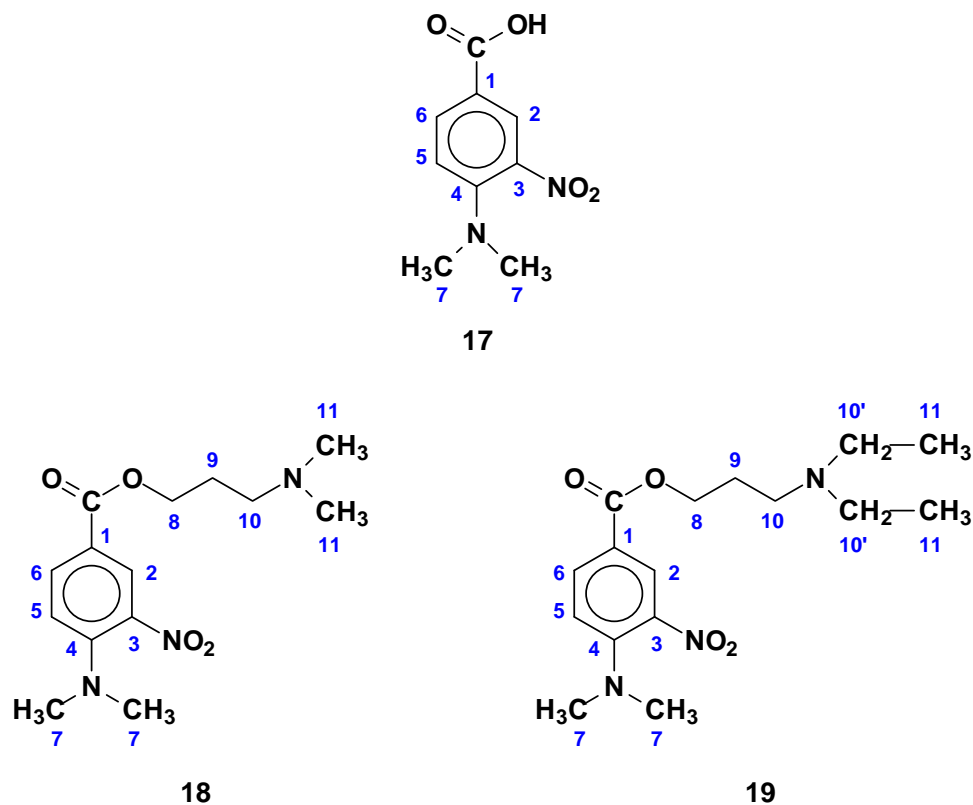


Figura 18. Estrutura dos compostos 17-19 com os átomos numerados

Os espectros de RMN de ^1H dos compostos **17-19** mostram sinais de prótons aromáticos (posições C2, C5 e C6) na faixa de 6,9 a 8,4ppm. Na região alifática dos espectros de RMN de ^1H de **18** e **19** o deslocamento químico dos sinais dos prótons metilênicos ligados ao átomo de oxigênio na cadeia do aminoálcool são observados em 4,35ppm, sendo sua multiplicidade um triplete (acoplamento vicinal com os prótons da posição C9). Os sinais dos prótons metilênicos ligados aos átomos de nitrogênio na cadeia do aminoálcool são observados nos espectros de **18-19**, respectivamente em 2,4 e 2,5ppm. Nos

espectros de RMN de ^1H dos compostos **17-19** observam-se um sinal de singlete em 3,0ppm o qual é atribuído aos prótons metílicos do grupo dimetilamino (posição C7), confirmando a presença de tal grupo nas estruturas dos compostos **17-19**. No espectro de RMN de ^1H de **18** é observado um sinal de triplete em 1,0ppm caracterizando os prótons metílicos do grupo dietilamino terminal da cadeia do aminoálcool (posição C11).

Os espectros de RMN COSY ^1H - ^1H de **17-19** mostram evidentes os acoplamentos dos sinais dos prótons aromáticos (J_{orto} e J_{meta}), além disso, nenhum acoplamento é observado para os sinais dos prótons metílicos os quais ressonam em 3,0ppm (posição C7). Nos espectros de RMN HMBC ^1H - ^{13}C de **17-19** observa-se uma correlação dos sinais dos prótons metílicos (posição C7) em 3,0ppm com o sinal do carbono C4 150ppm, comprovando a presença do grupo dimetilamino nas estruturas de **17-19**.

Os espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **17-19** mostram deslocamentos químicos característicos de carbonos aromáticos na faixa de 114 a 148ppm. No espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **17** o sinal ressonando a 166ppm é atribuído ao carbono do grupo carboxílico, já nos espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **18** e **19** os sinais observados respectivamente em 162 e 165ppm correspondem aos átomos de carbono carboxílico do grupo éster.

O espectro de RMN APT do composto **18** mostra os deslocamentos químicos dos átomos de carbono metilênicos C8, C10 e C9, respectivamente em 60,7, 53,5 e 24,3ppm, enquanto que para o composto **19** os átomos de carbono metilênicos C8, C9, C10 e C10' são observados respectivamente em 63,5, 49,2, 46,8 e 26,3ppm. Nos espectros de RMN de APT de **18** os átomos

de carbono metílicos C7 e C11 são observados em 42,6 e 39,5 ppm respectivamente, enquanto que para **19** os sinais para esses átomos de carbonos são observados em 42,1 e 11,5ppm respectivamente. A diferença de 28ppm no deslocamento químico dos prótons metílicos da posição C11 observado no espectro de **18** é devido à ligação com heteroátomo, enquanto que para **19** os carbonos metílicos C11 estão ligados a átomos de carbono metilênicos.

4.3.2.3 Caracterização dos compostos 17-19 por Espectrometria de Massas

Os compostos **17-19** foram também caracterizados por espectrometria de massas sequencial em modo iônico positivo ESI(+)-FTMS/MS utilizando-se um equipamento Termo LTQ-FT-Ultra de resolução ultra-alta de mais de 7500 massas de resolução e 4 ppm de precisão.

Os espectros de FTMS dos compostos **17** e **18** mostram respectivamente seus íons precursores $[M+H]^+$ de m/z 296 e 324 os quais estão compatíveis com suas respectivas composições elementar ($C_{14}H_{22}O_4N_3$ e $C_{16}H_{26}O_4N_3$). A Tabela 5 mostra os valores das massas isotópicas calculadas teórica e experimentalmente para os compostos **17-19**, bem como, os valores dos erros isotópicos para esses compostos. O erro isotópico mede a diferença das massas isotópica teórica (MC) e experimental (ME) em unidades de parte

por milhão (ppm). Observa-se que os erros isotópicos calculados para os compostos **17-19** estão abaixo de 5ppm (Tabela 5), os quais nos permitem atribuir com convicção a estrutura proposta para os compostos **17-19**, ou seja, pode-se concluir a ocorrência da reação de *N*-arilação do DMF.

Tabela 5. Massas calculadas teórica e experimentalmente para os compostos 17-19

Composto	Massa calculada (MC)	Massa encontrada (ME)	Erro (ppm) ^a
17	296.16103 [C ₁₄ H ₂₁ N ₄ O ₃ + H] ⁺	296.16062	2
18	324,19230 [C ₁₆ H ₂₆ N ₃ O ₄ N ₃ + H] ⁺	324.19153	3
19	211.07192 [C ₉ H ₁₁ N ₂ O ₃ + H] ⁺	211.07384	4

^aErro = ((MC-ME)/MC) x 1000000

Nos espectros de ESI(+)-FTMS/MS de **18-19** os fragmentos iônicos observados de *m/z* 251 e 193 para **18**, correspondem respectivamente com as perdas neutra de (CH₃)₂NH (45g.mol⁻¹) e (CH₂)₃-OH (103g.mol⁻¹) enquanto que, para **19** os fragmentos iônicos de *m/z* 251 e 193 ocorrem devido a perda neutra de (C₂H₅)₂NH (73g.mol⁻¹) e (C₂H₅)₂N-(CH₂)₃-OH (131g.mol⁻¹)

5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Materiais e Métodos

Os reagentes utilizados neste trabalho (DBU, DBN, ácido 4-cloro-3-nitrobenzóico, ácido 4-cloro-3-nitrobenzenossulfônico, 3-(dimetilamino)propan-1-ol e 3-(dietilamino)propan-1-ol) são obtidos comercialmente pela Sigma-Aldrich e testados por CG-EM sendo utilizados sem nenhuma purificação prévia.

5.1.1 Cromatografia de Camada Fina

As análises de TLC são realizadas em placas de sílica gel da Macherey-Nagel (20 x 20cm). Para as análises das aminolactâmas, uma solução da amostra em acetonitrila de concentração 1mg/mL é marcada com um capilar sobre a placa de sílica. Para a corrida, utiliza-se uma mistura de acetato de etila/etanol (1:1). A placa é colocada em béquer pré-saturado com a mistura de solvente. Após decorrido 10 cm de evolução, a placa é retirada e após seca é revelada com reagente de iodo.

Para as análises dos compostos **13-16** utiliza-se a mesma concentração (1mg/mL), como eluente usa-se uma mistura de acetona, tolueno e etanol (45:30:25). A placa é revelada com reagente de iodo.

5.1.2 Cromatografia por Coluna

Os produtos oleosos **14** e **16** são purificados por coluna de sílica gel TSK-GEL[®] C18 de partículas com tamanho de 2µm. Para o preparo das colunas utiliza-se 5g de sílica. O eluente é o mesmo utilizado para as análises de TLC, uma mistura de Acetona, Tolueno e Etanol (45:30:25). As alíquotas são coletadas a cada 2mL e analisadas por TLC.

5.1.3 Análise por RMN

Os espectros de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ são obtidos a 500 e 125MHz, respectivamente, em um espectrômetro de RMN Varian Inova 500. Os deslocamentos químicos para os RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ são referenciados utilizando trimetil silano (TMS). As análises foram realizadas em solução de CDCl_3 , D_2O e $\text{DMSO}-d_6$. Os espectros são obtidos a 25°C e os dados são apresentados como segue: deslocamento químico, multiplicidade (s = singleto, d = dublete, dd = dublete de dubletes, t = tripleto, qua = quadruplete, qu = quinteto, m = multiplete, br s = singleto largo), integração, e constante de acoplamento (em Hertz).

5.1.4 Análise por CG-EM

Os espectros de CG-EM são obtidos usando um instrumento Shimadzu QP-2010 Plus. A coluna interna no GC é uma coluna capilar preenchida com 5% difenil – 95% dimetil polisiloxano. Para as análises das aminolactâmas **3** e **4** e dos produtos **17-19** utiliza-se a seguinte metodologia: A temperatura do injetor sem divisão de fluxo (splitless) é mantida a 250°C e a purga do divisor é mantida fechada por 3min. A coluna é inicializada a 80°C e mantida nesta temperatura por 2 min até a corrida ser inicializada. A razão de aquecimento 10°C/min é usada para aquecer a coluna até 230°C, onde a temperatura é mantida por 5 min, utilizando-se Hélio como gás de arrate. As temperaturas da câmara de ionização e da interface são selecionadas, respectivamente para 200°C e 240°C. O tempo selecionado para o corte do solvente é de 3min. A energia usada para ionização eletrônica (EI) é de 70-eV.

Os compostos **7-10** e **13-16** são retidos fortemente na coluna do CG impossibilitando suas análises por esta técnica. Deste modo, os compostos **7-16** foram analisados por inserção direta (DI) no espectrômetro de massas utilizando-se a seguinte metodologia: As temperaturas da câmara de ionização e da interface são selecionadas, respectivamente para 200°C e 240°C. O tempo selecionado para o corte do solvente é de 1min. A temperatura da probe do DI é aquecida a 90°C por uma razão de aquecimento de 10°C/min. A temperatura é mantida nesta temperatura por 1min. A razão de aquecimento

40°C/min é usada para aquecer o DI até 350°C, onde a temperatura é mantida por 3 min.

5.1.5 Espectrometria de Massas

Os espectros de ESI(+)-MS são obtidos usando um espectrômetro de massas Micromass QToF hybrid quadrupole time-of-flight operando a 7000 massas de resolução e 5 ppm de precisão. A solução é diretamente infundida dentro da fonte de ESI por meio de uma seringa a uma razão de fluxo de 10µL/min.⁵⁰ ESI(+)-MS e ESI(+)-MS/MS são adquiridos usando modo iônico positivo proveniente de uma solução de H₂O-MeOH 1:1 com adição de poucos microlitros de ácido fórmico, e usando as seguintes condições de operação: voltagens do cone e do capilar são selecionadas para 3500V e 45V, respectivamente, com uma temperatura de desolvatação de 100°C. Para os experimentos de tandem MS, colisões de 15-20eV com argônio são usados.

5.1.6 Análise por FT-IV

As medidas de FT-IV são conduzidas na forma de pastilhas de KBr. O KBr é previamente secado em estufa à 80°C por 24h. Para a fabricação da

pastilha, utiliza-se 1mg de amostra para 20mg de KBr, os sólidos são homogeneizados e a mistura é prensada na forma de uma pastilha. Os espectros são obtidos num espectrômetro Bruker, modelo Vector 22, e coletados a temperatura ambiente (23°C) com 30 scans e resolução espectral de 4cm⁻¹.

5.1.7 Ponto de Fusão

Os pontos de fusão (pf) são obtidos usando um aparelho da Quimis Q-340 M. As amostras são colocadas em um tubo capilar. A temperatura de pré-aquecimento e a temperatura final da rampa é selecionada para 100°C e 250°C, respectivamente. A razão de aquecimento é selecionada para 6.0°C/min.

5.1.8 Síntese por Microondas

As sínteses por microondas são realizadas usando um CEM Focused Microwave Synthesis System, modelo Discover. Para as operações de pressão normal usa-se um balão de vidro de fundo redondo (Pirex de 25 mL) acoplado

a um condensador de refluxo. A potência e a temperatura de reação são selecionadas para 70 W e 120 °C.

5.2 Síntese dos Compostos 3-19

5.2.1 Procedimento Geral para a Síntese da *N*-(3-aminopropil)-2-pirrolidona (3) e *N*-(3-aminopropil)-2-azepanona (4)

1,5-diazabicyclo[4.3.0.]non-5-eno (1,86g, 15mmol) ou 1,8-diazabicyclo[5.4.0.]undec-7-eno (2,28g, 15mmol) e água (0,27g 15 mmol) são misturadas em um balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo. A mistura é aquecida por 12h a 85°C. A reação é monitorada por TLC e CG-EM. Decorrido o tempo de reação, as aminolactâmas são utilizadas na próxima etapa sem purificação prévia.

5.2.2 Procedimento Geral para a Síntese dos Derivados (7-8) e Análogos (9-10) do PABA

Para uma solução do ácido 4-cloro-3-nitrobenzóico (1,6g, 8mmol) ou do ácido 4-cloro-3-nitrobenzenossulfônico em acetonitrila (30mL) ou DMSO

(10mL) é adicionado lentamente *N*-(3-aminopropil)-2-azepanona (1,42g, 10mmol) ou *N*-(3-aminopropil)-2-pirrolidona (1,7g, 10mmol) e a mistura é agitada e aquecida a 85°C de 8-12h. O solvente é removido à vácuo formando-se um produto oleoso. O produto é lavado com HCl (5%) diluído e porções geladas de água destilada para remoção do excesso de aminolactama, formando-se um sólido amarelo claro. O sólido é filtrado à vácuo e lavado com porções geladas de Éter. O produto é analisado por GC-MS por meio de inserção direta. Se necessário o produto é recristalizado de uma mistura de éter etílico/éter de petróleo (40:60)

5.2.3 Procedimento Geral para a Síntese dos Amino ésteres *N*-(aminoalquil)-lactâmicos Derivados do PABA (13-16)

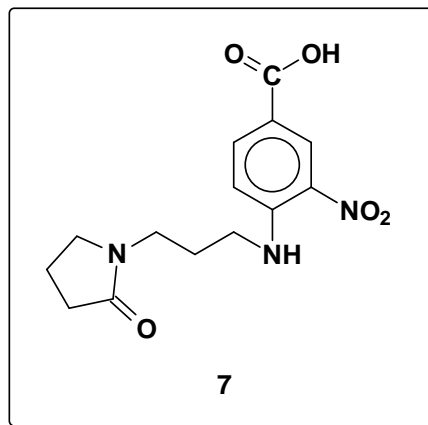
Os compostos derivados do PABA **7** (2,45g, 8mmol) ou **8** (2,68g, 8mmol) são dissolvidos em uma solução de tolueno (30mL) e DMF (10mL). Quantidade de catalisador H_2SO_4 ou $H_3PW_{12}O_{40}$ (relação molar ácido carboxílico:catalisador é 100:1 respectivamente) é adicionado e a mistura resultante é agitada com adição gota-a-gota de 3-(dimetilamino)propan-1-ol (1,03g, 10mmol) ou 3-(dietilamino)propan-1-ol (1,31g, 10mmol) seguida por aquecimento a 130°C por 10h sob condições de refluxo e usando Dean-Stark como método de secagem. A reação é acompanhada por TLC e CG-EM.

Ao término da reação a mistura é lavada com solução diluída de NaHCO_3 (5%). A fase orgânica é filtrada e o solvente é removido à vácuo. Os produtos **13** e **15** são lavados com porções geladas de água, obtendo-se um sólido amarelo e recristalizados de uma mistura de éter etílico/éter de petróleo (60:40). A pureza é checada por TLC utilizando acetona, tolueno e etanol (45:30:25). Os produtos **14** e **16** formam-se um óleo laranja solúveis em água. Para suas purificações utiliza-se cromatografia de coluna e TLC com a mesma mistura de eluentes descrita acima.

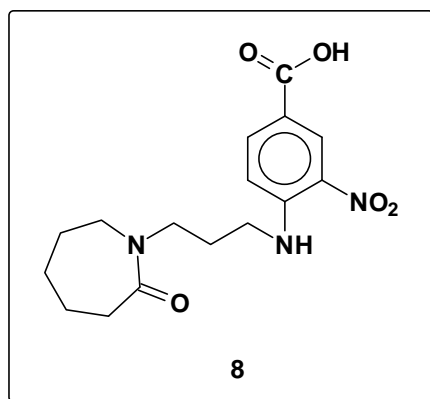
5.2.4 Procedimento Geral para a Síntese do Amino ácido (17) e dos Amino ésteres (18-19) Derivados do PABA

O procedimento é o mesmo utilizado para **13-16**. Após lavagem com NaHCO_3 diluído, a fase orgânica é filtrada e o solvente é removido à vácuo fornecendo um produto oleoso de cor escura. Os produtos são analisados por CG-EM.

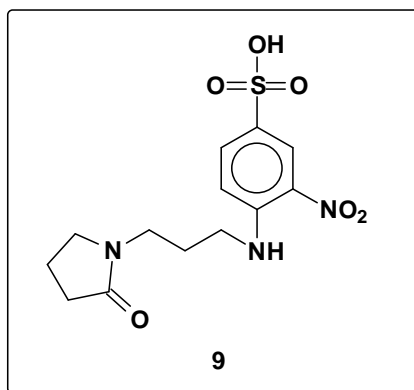
5.3 Dados Experimentais



Ácido 4-[N-(3'-aminopropil)-2-pirrolidona]-3-nitrobenzóico (7). Ácido 4-cloro-3-nitrobenzóico e N-(3-aminopropil)-2-pirrolidona reagem de acordo com o procedimento geral para formar um produto sólido de cor amarelo: pf = 219-224 °C ; RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) δ 8,53 (d, 1H, $J_{\text{meta}} = 1,9\text{Hz}$), 8,22 (dd, 1H, $J_{\text{meta}} = 1,9$, $J_{\text{orto}} = 8,2\text{Hz}$), 7,30 (d, 1H, $J_{\text{orto}} = 8,2\text{Hz}$), 3,63 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7,2\text{Hz}$), 3,52 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6,0\text{Hz}$), 3,41 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6,0\text{Hz}$), 3,14 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7,8\text{Hz}$), 2,17 (qu, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7,2\text{Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 7,8\text{Hz}$), 2,05 (qu, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6,0\text{Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 6,0\text{Hz}$) ppm; RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125MHz, D_2O) δ 170,6; 164,5; 146,5; 136,6; 133,7; 131,6; 128,3; 125,8; 41,9; 37,7; 31,1; 29,7; 17,9 ppm; FT-IV (KBr) ν 3214, 1608, 1683 cm^{-1} ; ESI(+)-MS m/z encontrada: 308,141, m/z calculada para $[\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{H}]^+$: 308.125, os fragmentos iônicos são também observados: $[\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}]^+$ de m/z 290, $[\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O} - \text{C}_2\text{H}_4]^+$ de m/z 262 e $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_4]^+$ de m/z 126 (5-membros no anel).

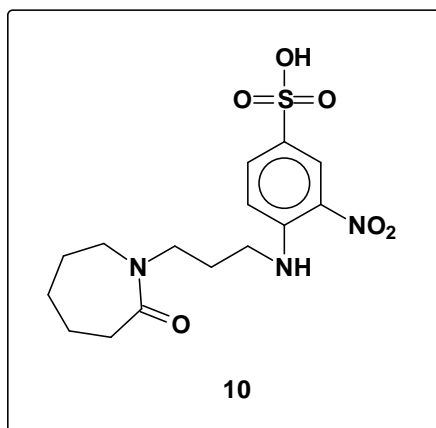


Ácido 4-[N-(3`-aminopropil)-2-azepanona]-3-nitrobenzóico (8). Ácido 4-cloro-3-nitrobenzóico e N-(3`-aminopropil)-2-azepanona reagem de acordo com o procedimento experimental para formar um produto sólido de cor amarelo: $p_f = 157-159$ °C; RMN de ^1H (500MHz, DMSO- d_6) δ 8,41 (d, 1H, $J_{\text{meta}} = 1,8\text{Hz}$), 8,12 (dd, 1H, $J_{\text{meta}} = 1,8$, $J_{\text{orto}} = 8,2\text{Hz}$), 7,78 (d, 1H, $J_{\text{orto}} = 8,2\text{Hz}$), 3,55 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 1,8\text{Hz}$), 3,46 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6,0$, $^3J_{\text{HH}} = 5,3\text{Hz}$), 3,26 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5,3\text{Hz}$), 2,68 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 4,7$, $^3J_{\text{HH}} = 5,0\text{Hz}$), 1,90 (qu, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6,0$, $^3J_{\text{HH}} = 5,3\text{Hz}$), 1,61 (m, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$, $^3J_{\text{HH}} = 4,7\text{Hz}$) ppm; RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125MHz, D $_2$ O) δ 174,4; 168,6; 149,6; 139,3; 136,5; 134,5; 131,5; 128,8; 50,8; 40,6; 35,4; 31,1; 28,5; 26,0; 21,8; 17,7 ppm; FT-IV (KBr) ν 3220, 1605, 1680 cm^{-1} ; ESI(+)-MS m/z encontrada: 336,201, m/z calculada para $[\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{H}]^+$: 336,156, os fragmentos iônicos são também observados: $[\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}]^+$ de m/z 318, $[\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O} - \text{C}_2\text{H}_4]^+$ de m/z 290 e $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_4]^+$ de m/z 154 (7-membros no anel).



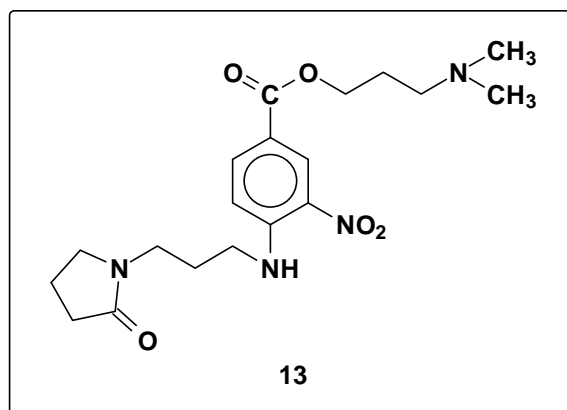
Ácido 4-[N-(3'-aminopropil)-2-pirrolidona]-3-nitrobenzenossulfônico (9).

Ácido 4-cloro-3-nitrobenzenossulfônico e *N*-(3'-aminopropil)-2-pirrolidona reagem de acordo com o procedimento geral para formar um produto sólido de cor marrom: pf > 310 °C; RMN de ^1H (500MHz, D_2O) δ 8,25 (d, 1H, $J_{\text{meta}} = 2,1\text{Hz}$), 7,76 (dd, 1H, $J_{\text{meta}} = 2,1$, $J_{\text{orto}} = 8,3\text{Hz}$), 6,92 (d, 1H, $J_{\text{orto}} = 8,3\text{Hz}$), 3,55 (t, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,91 (m, 2H) ppm; RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 178,6; 146,5; 142,6; 132,9; 130,5; 124,5; 123,2; 53,3; 47,9; 42,0; 39,3; 29,8; 18,1 ppm; FT-IV (KBr) ν 3570, 1653, 1269 cm^{-1} ; ESI(+)-MS m/z encontrada: 344,099, m/z calculada para $[\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} + \text{H}]^+$: 344,092, os fragmentos iônicos são também observados: $[\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}]^+$ de m/z 326, $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_2\text{H}_4]^+$ de m/z 298 e $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_5\text{S}]^+$ de m/z 126 (5-membros no anel).

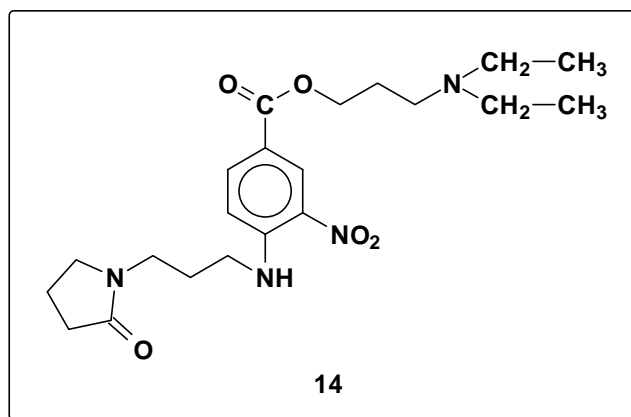


Ácido 4-[N-(3-aminopropil)-2-azepanona]-3-nitrobenzenosulfônico (10).

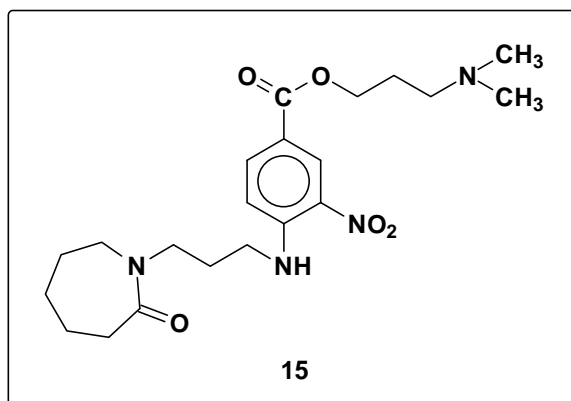
Ácido 4-cloro-3-nitrobenzenosulfônico e N-(3-aminopropil)-2-azepanona reagem de acordo com o procedimento geral para formar um produto sólido de cor marrom: pf > 310 °C; RMN de ^1H (500MHz, DMSO- d_6) δ 8,41 (d, 1H, $J_{\text{meta}} = 1,9$ Hz), 8,12 (dd, 1H, $J_{\text{meta}} = 1,9$, $J_{\text{orto}} = 8,3$ Hz), 7,79 (d, 1H, $J_{\text{orto}} = 8,3$ Hz), 3,54 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5,8$ Hz), 3,47 (t, 2H), 3,26 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5,8$ Hz), 2,68 (t, 2H), 1,91 (qu, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5,8$ Hz), 1,63 (m, 6H) ppm; RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 170,7; 152,5; 142,1; 139,4; 136,9; 132,5; 131,3; 58,8; 53,3; 43,1; 36,9; 33,7; 31,4; 28,8; 24,4 ppm; FT-IV (KBr) ν 3600, 1703, 1270 cm^{-1} ; ESI(+)-MS m/z encontrada: 372,110, m/z calculada para $[\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} + \text{H}]^+$: 372,123, os fragmentos iônicos são também observados: $[\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}]^+$ de m/z 354, $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_2\text{H}_4]^+$ de m/z 326 e $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_5\text{S}]^+$ de m/z 154 (7-membros no anel).



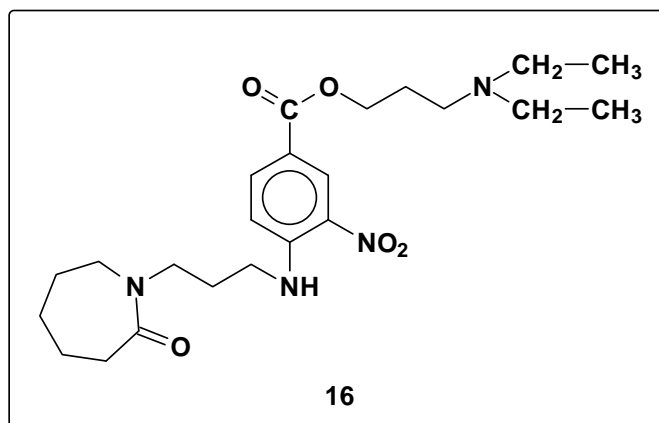
3-nitro-4-[N-(3'-aminopropil)-2-pirrolidona] benzoato de 3-(N,N-dimetilamino)propila (13). Ácido 4-[N-(3'-aminopropil)-2-pirrolidona]-3-nitrobenzóico e 3-(dimetilamino)propan-1-ol reagem de acordo com o procedimento experimental para formar um produto sólido de cor laranja: RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) δ 8,82 (d, 1H, $J_{\text{meta}} = 2,9$ Hz), 8,50 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5,2$), 8,26 (dd, 1H, $J_{\text{meta}} = 2,9$, $J_{\text{orto}} = 9,2\text{Hz}$), 6,91 (d, 1H, $J_{\text{orto}} = 9,2\text{Hz}$), 4,43 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5,3\text{Hz}$), 3,38-3,47 (m, 8H), 2,84 (t, 6H), 3,16 (m, 2H), 2,43 (m, 2H) ppm; RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125MHz, CDCl_3) δ 176,1; 165,0; 148,3; 136,6; 130,5; 129,9; 116,6; 113,8; 61,7; 55,7; 47,7; 43,3; 41,3; 40,6; 31,1; 26,9; 24,6; 18,2 ppm; ESI(+)-MS m/z encontrada: 393,224, m/z calculada para $[\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5 + \text{H}]^+$: 393,213, os fragmentos iônicos são também observados: $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_2\text{H}_7\text{N}]^+$ de m/z 348, $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_5\text{H}_{13}\text{NO}]^+$ de m/z 290 e $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4]^+$ de m/z 126 (5-membros no anel).



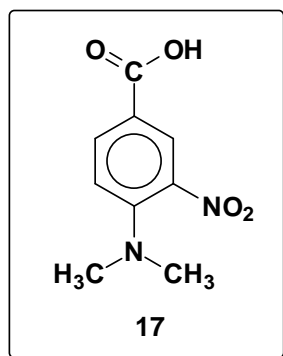
3-nitro-4-[N-(3'-aminopropil)-2-pirrolidona] benzoato de 3-(N,N-dietilamino)propila (14). Ácido 4-[N-(3'-aminopropil)-2-pirrolidona]-3-nitrobenzóico e 3-(dietilamino)propan-1-ol reagem de acordo com o procedimento geral para formar um produto de aspecto oleoso de cor laranja: RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) δ 8,83 (d, 1H, $J_{\text{meta}} = 2,4$ Hz), 8.20 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5,3$), 8,03 (dd, 1H, $J_{\text{meta}} = 2,4$, $J_{\text{orto}} = 8,7\text{Hz}$), 6,86 (d, 1H, $J_{\text{orto}} = 8,7$ Hz), 4,37 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6,3\text{Hz}$), 3,37-3,47 (m, 8H), 2,89 (m, 4H, $^3J_{\text{HH}} = 6,8$ Hz), 2,41 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7,3$ Hz), 2,16 (qu, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7,3$, $^3J_{\text{HH}} = 6,3\text{Hz}$), 2,06 (qu, 2H), 1,94 (qu, 2H), 1,25 (t, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 6,8$ Hz) ppm; RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 175,8; 165,1; 147,8; 136,5; 131,6; 129,8; 117,1; 113,7; 62,8; 49,1; 47,6; 46,8; 41,0; 40,5; 31,0; 26,9; 18,1; 10,1 ppm; ESI(+)-MS m/z encontrada: 421,239, m/z calculada para $[\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_5 + \text{H}]^+$: 421,245, os fragmentos iônicos são também observados: $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}]^+$ de m/z 348, $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_7\text{H}_{17}\text{NO}]^+$ de m/z 290 e $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4]^+$ de m/z 126 (5-membros no anel).



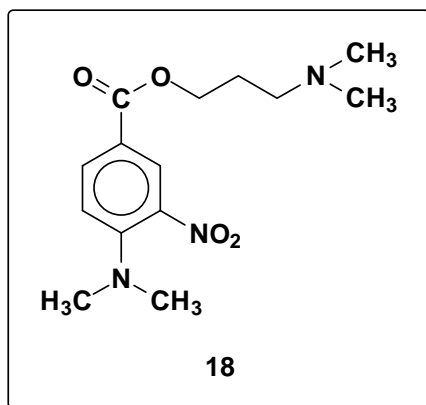
3-nitro-4-[N-(3'-aminopropil)-2-azepanona] benzoato de 3-(N,N-dimetilamino)propila (15). Ácido 4-[N-(3'-aminopropil)-2-azepanona]-3-nitrobenzóico e 3-(dimetilamino)propan-1-ol reagem de acordo com o procedimento experimental para formar um produto sólido de cor laranja: RMN de ^1H (500MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,64 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5,8\text{Hz}$), 8,6 (d, 1H, $J_{\text{meta}} = 1,9\text{Hz}$), 7,95 (dd, 1H, $J_{\text{meta}} = 1,9$, $J_{\text{orto}} = 9,2\text{Hz}$), 7,1 (d, 1H, $J_{\text{orto}} = 9,2\text{Hz}$), 3,44 (t, 2H), 3,35-3,40 (m, 10H), 2,45 (m, 6H), 2,41 (t, 2H), 1,74 (t, 2H), 1,62-1,65 (m, 2H), 1,52-1,55 (m, 6H) ppm; RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 175,7; 166,7; 147,8; 136,7; 131,1; 129,1; 118,0; 115,0; 59,2; 56,0; 49,2; 45,4; 44,1; 41,1; 40,6; 37,1; 29,9; 29,0; 27,4; 23,7 ppm; ESI(+)-MS m/z encontrada: 421,278, m/z calculada para $[\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_5 + \text{H}]^+$: 421,245, os fragmentos iônicos são também observados: $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_2\text{H}_7\text{N}]^+$ de m/z 376, $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}]^+$ de m/z 318 e $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_4]^+$ de m/z 154 (7-membros no anel).



3-nitro-4-[N-(3`-aminopropil)-2-azepanona] benzoato de 3-(N,N-dietilamino)propila (16). Ácido 4-[N-(3`-aminopropil)-2-azepanona]-3-nitrobenzóico e 3-(dietilamino)propan-1-ol reagem de acordo com o procedimento geral para formar um produto de aspecto oleoso de cor laranja: RMN de ^1H (500MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,64 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6,6\text{Hz}$), 8,58 (d, 1H, $J_{\text{meta}} = 1,8\text{ Hz}$), 7,93 (dd, 1H, $J_{\text{meta}} = 1,8$, $J_{\text{orto}} = 9,1\text{Hz}$), 7,1 (d, 1H, $J_{\text{orto}} = 9,1\text{Hz}$), 3,79 (t, 2H, $J_{\text{HH}} = 5,6\text{Hz}$), 3,29-3,47 (m, 10H), 2,99 (m, 4H), 1,46-1,89 (m, 10H), 1,05-1,17 (m, 6H) ppm; RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 175,4; 166,4; 136,4; 130,8; 128,9; 117,7; 114,8; 100,0; 63,5; 58,6; 48,9; 46,8; 45,1; 36,9; 29,7; 28,7; 27,2; 24,5; 23,4; 9,4 ppm; ESI(+)-MS m/z encontrada: 449,272, m/z calculada para $[\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5 + \text{H}]^+$: 449,276, os fragmentos iônicos são também observados: $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_2\text{H}_7\text{N}]^+$ de m/z 376, $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}]^+$ de m/z 318 e $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_4]^+$ de m/z 154 (7-membros no anel).

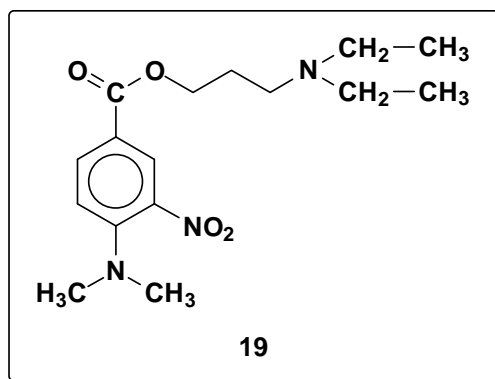


Ácido 4-[dietilamino]-3-nitrobenzóico (17): O intermediário **17** é isolado das reações de formação dos compostos **18** e **19** na forma de um sal de sódio mediante o tratamento dos produtos **18** e **19** com solução diluída de bicarbonato de sódio (sessão 5.2.4). O produto **17** na forma ácida (sólido amarelo) é obtido após tratamento do sal com solução de ácido clorídrico diluído (5%): pf = 190-193 °C; RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) δ 8,51 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,0 (d, 1H), 3,01 (s, 6H) ppm; RMN APT (125MHz, CDCl_3) δ 169,7; 49,0; 136,7; 134,1; 130,1; 116,9; 116,5; 42,1 ppm; ESI(+)-MS m/z encontrada: 211,068, m/z calculada para $[\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}]^+$: 211,071, os fragmentos iônicos são também observados: $[\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}]^+$ de m/z 193, $[\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3]^+$ de m/z 177, $[\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O} - \text{C}_2\text{H}_6]^+$ de m/z 163 e $[\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O} - \text{C}_2\text{H}_6 - \text{CO}]^+$ de m/z 135.



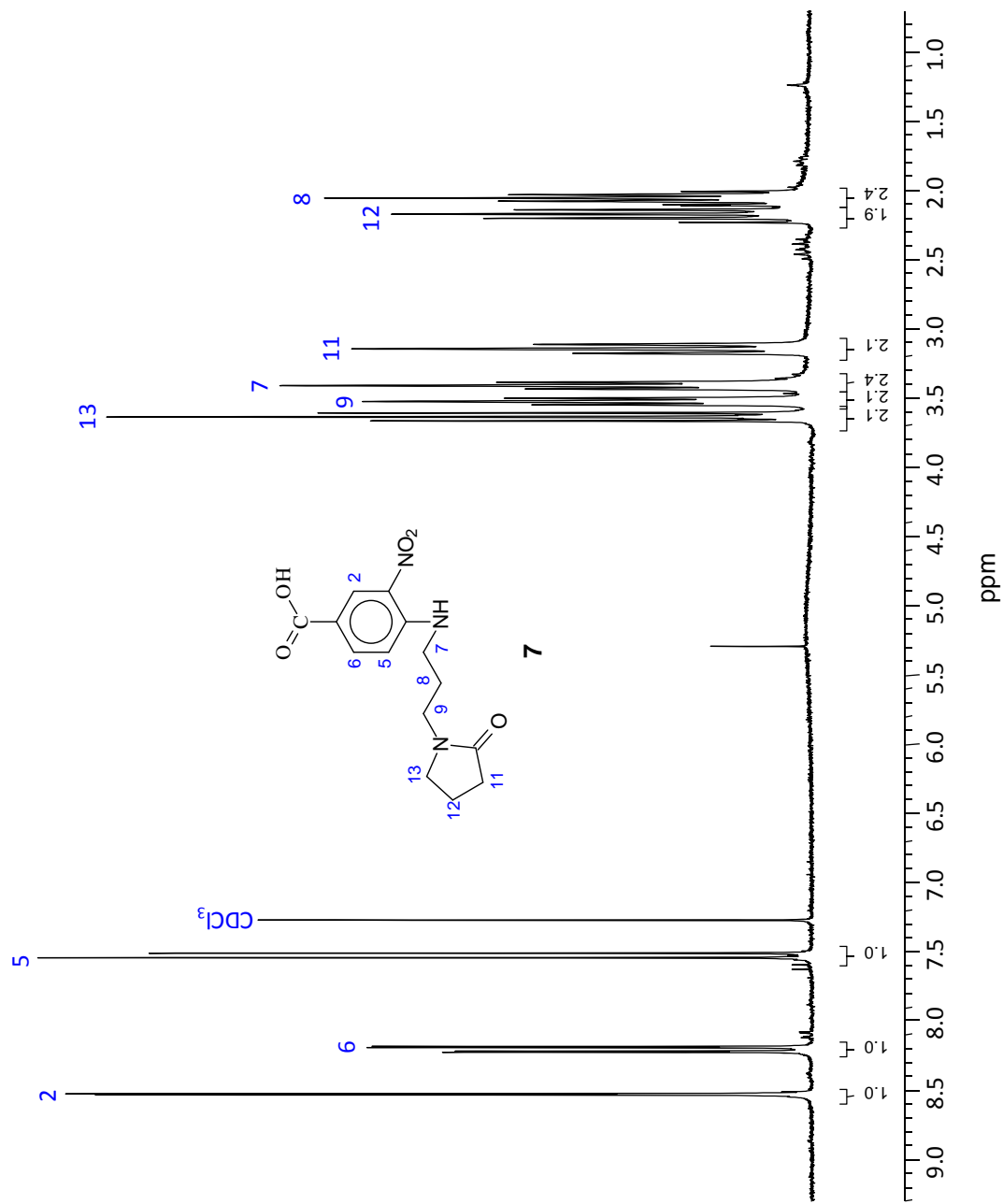
3-nitro-4-[dimetilamino] benzoato de 3-(*N,N*-dimetilamino)propila (18).

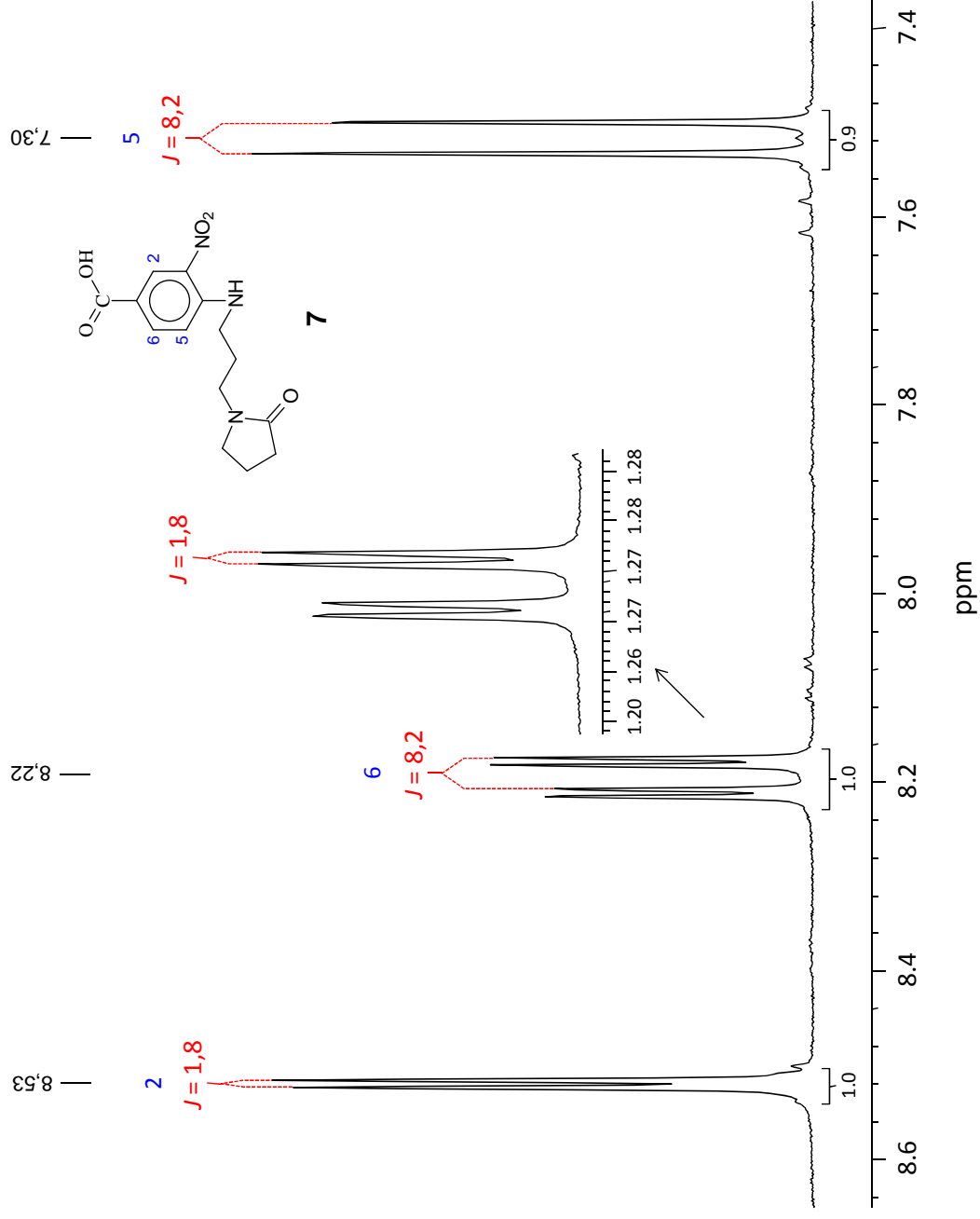
Ácido 4-cloro-3-nitrobenzóico e 3-(dimetilamino)propan-1-ol reagem de acordo com o procedimento geral para formar um produto de aspecto oleoso de cor escura: RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) δ 8,42 (d, 1H), 8,0 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,34 (t, 2H), 2,98 (s, 6H), 2,45 (t, 2H), 2,27 (s, 6H), 1,94 (qu, 2H) ppm; RMN APT (125MHz, CDCl_3) δ 162,5; 145,8; 134,6; 131,1; 126,5; 115,8; 114,0; 60,7; 53,5; 42,6; 39,5; 24,3 ppm; ESI(+)-FTMS m/z encontrada: 296,160, m/z calculada para $[\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}]^+$: 296,161, os fragmentos iônicos são também observados: $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_2\text{H}_6\text{N}]^+$ de m/z 251 e $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_5\text{H}_{12}\text{NO}]^+$ de m/z 193.

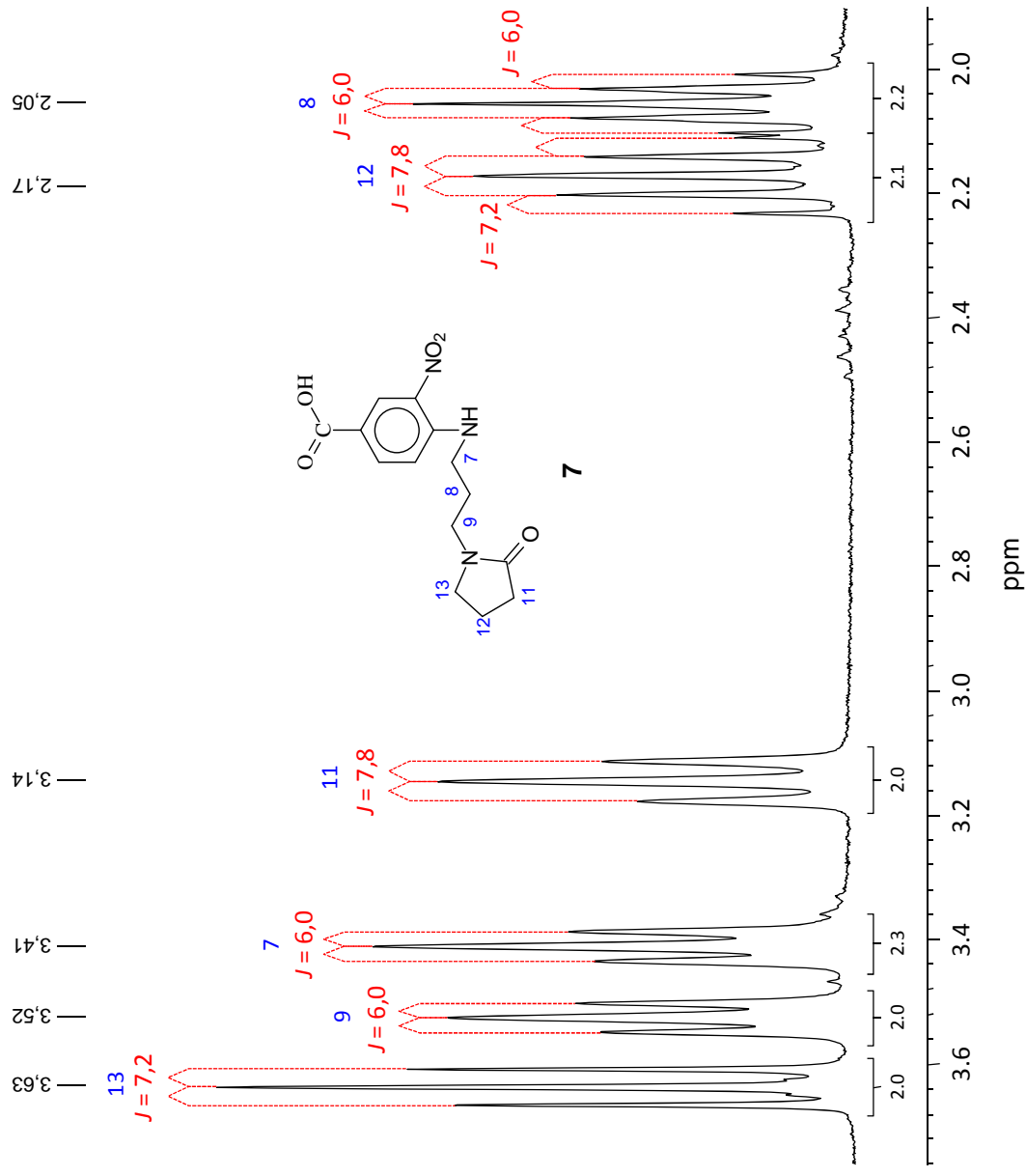


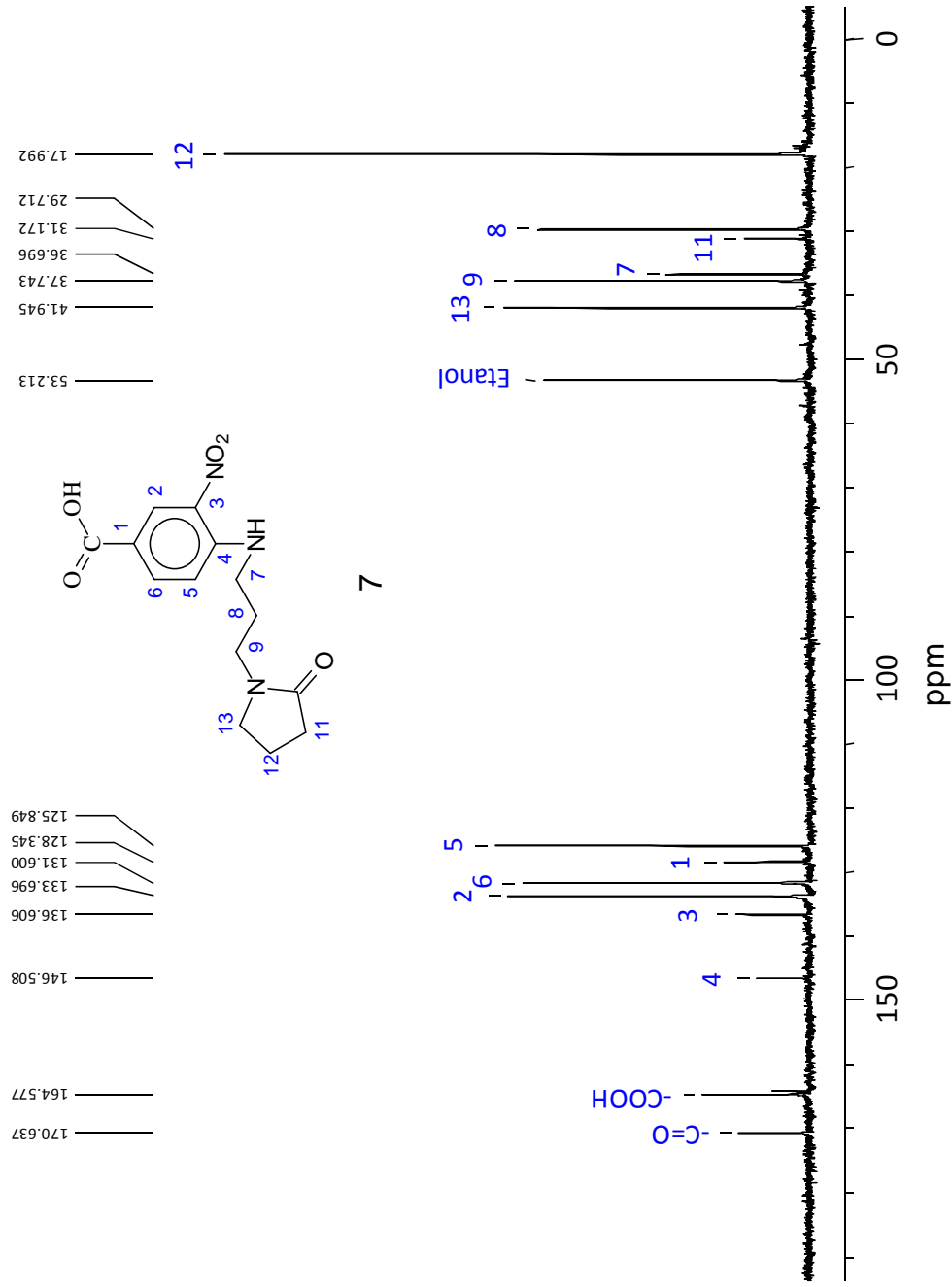
3-nitro-4-[dimetilamino] benzoato de 3-(*N,N*-dietilamino)propila (19). Ácido 4-cloro-3-nitrobenzóico e 3-(dietilamino)propan-1-ol reagem de acordo com o procedimento geral para formar um sólido de aspecto oleoso de cor escura: RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) δ 8,43 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,35 (t, 2H), 2,99 (s, 5H), 2,6 (m, 6H), 1,93 (t, 2H), 1,05 (qua, 6H); RMN APT (125MHz, CDCl_3) δ 165,0; 148,4; 137,2; 133,7; 129,1; 118,5; 116,7; 63,5; 49,2; 46,8; 42,1; 26,3; 11.5 ppm; ESI(+)-FTMS m/z encontrada: 324,191, m/z calculada para $[\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}]^+$: 324,192, os fragmentos iônicos são também observados: $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}]^+$ de m/z 251 e $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_7\text{H}_{16}\text{NO}]^+$ de m/z 193.

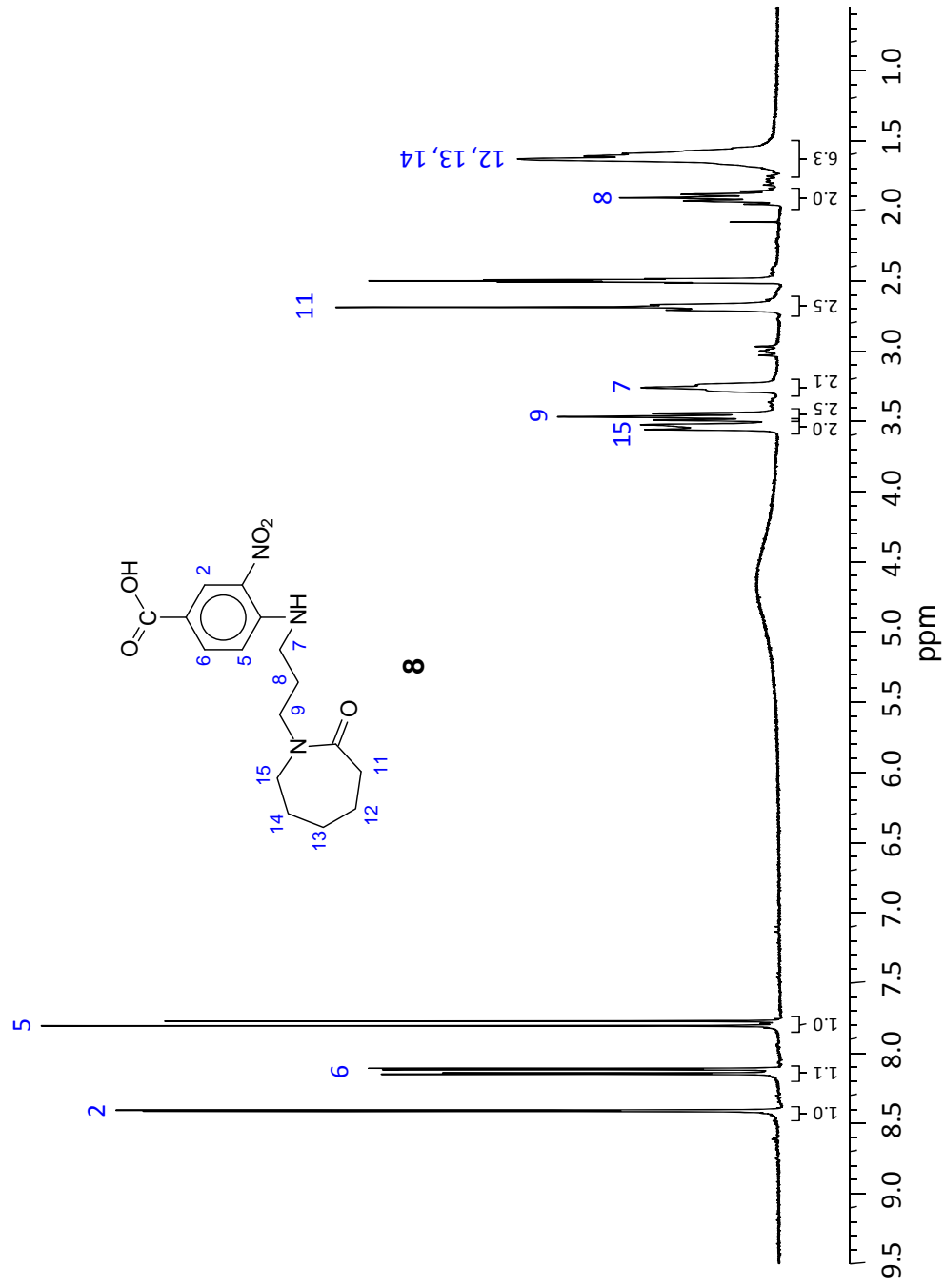
6 SESSÃO DE ESPECTROS

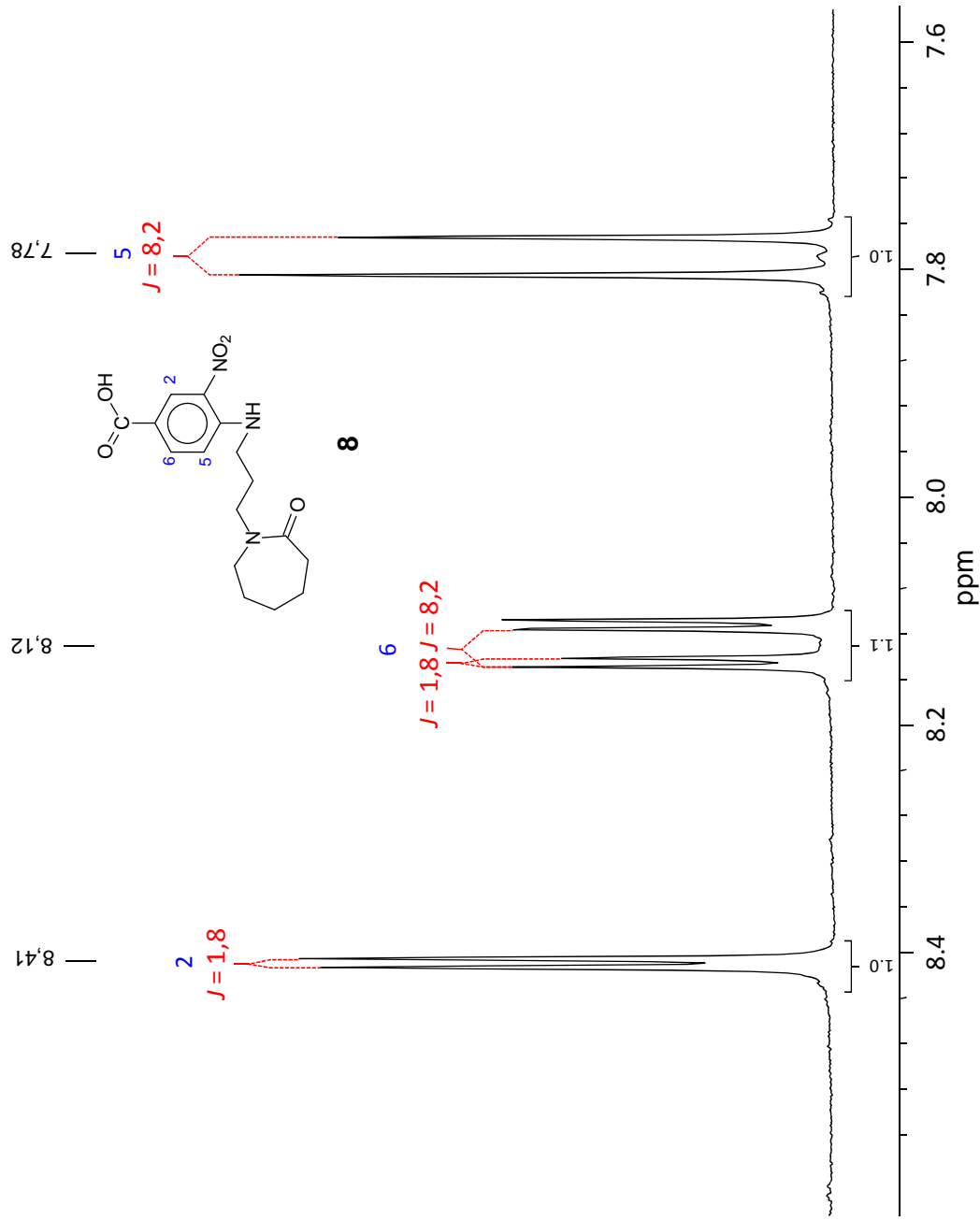
Espectro de RMN de ^1H do composto 7

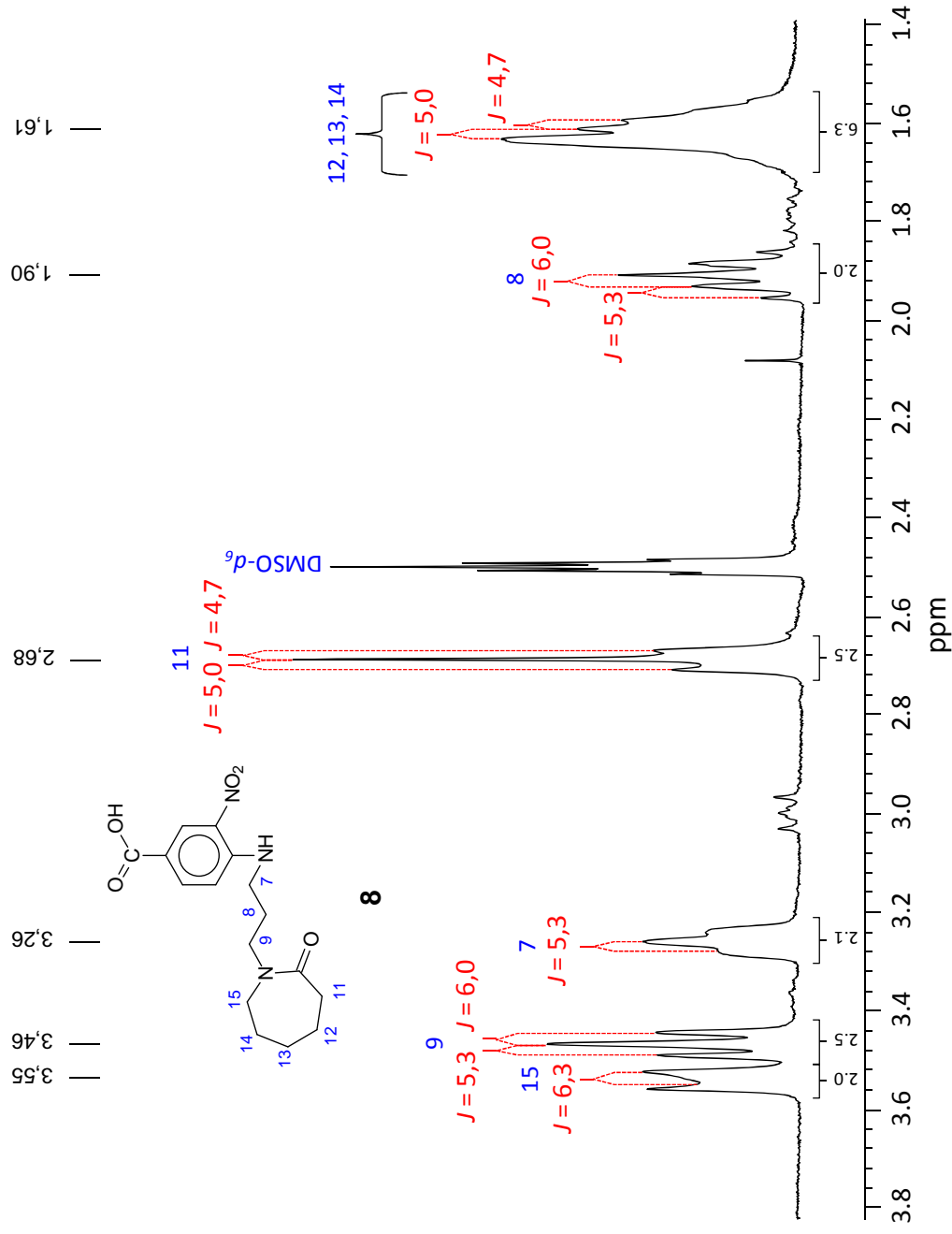
Constantes de acoplamento de RMN de ^1H da região aromática do composto **7**

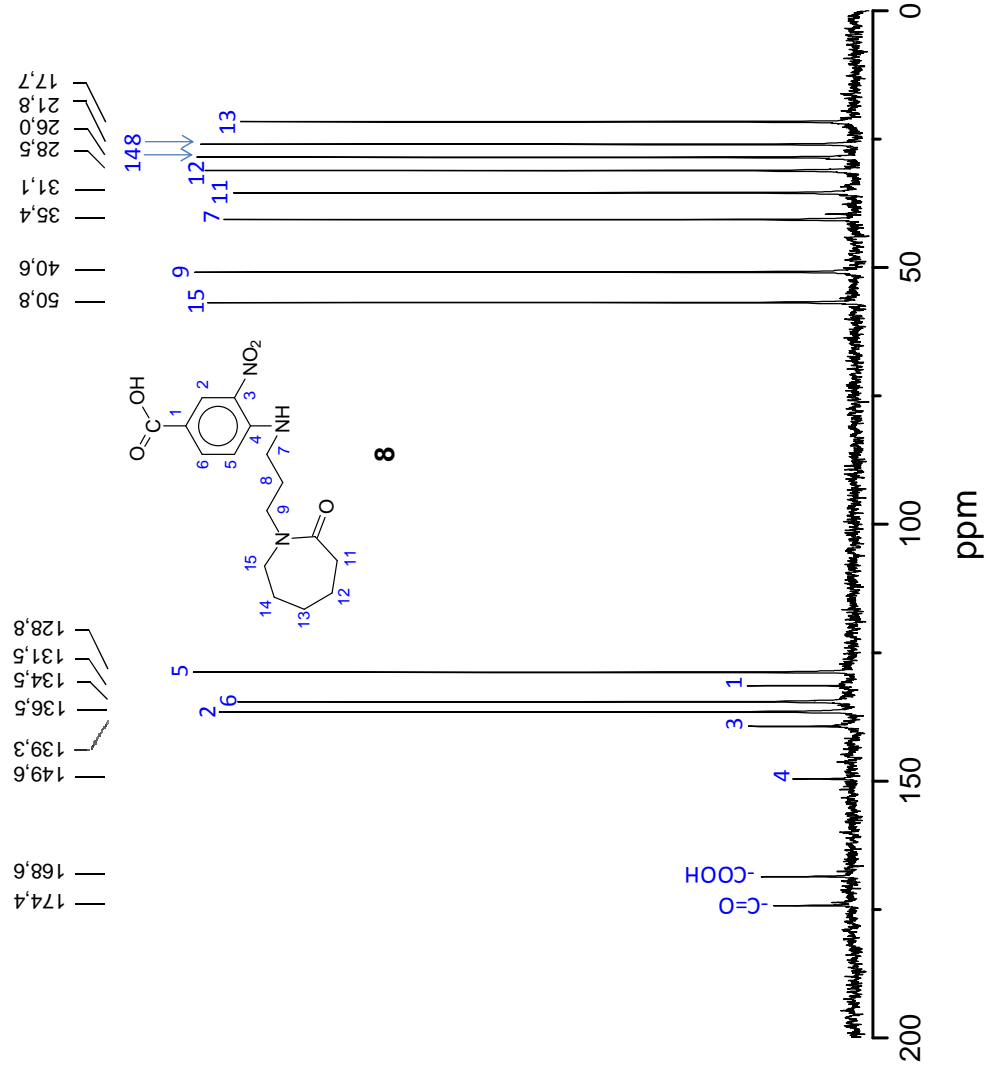
Constante de acoplamento de RMN de ^1H da região alifática do composto **7**

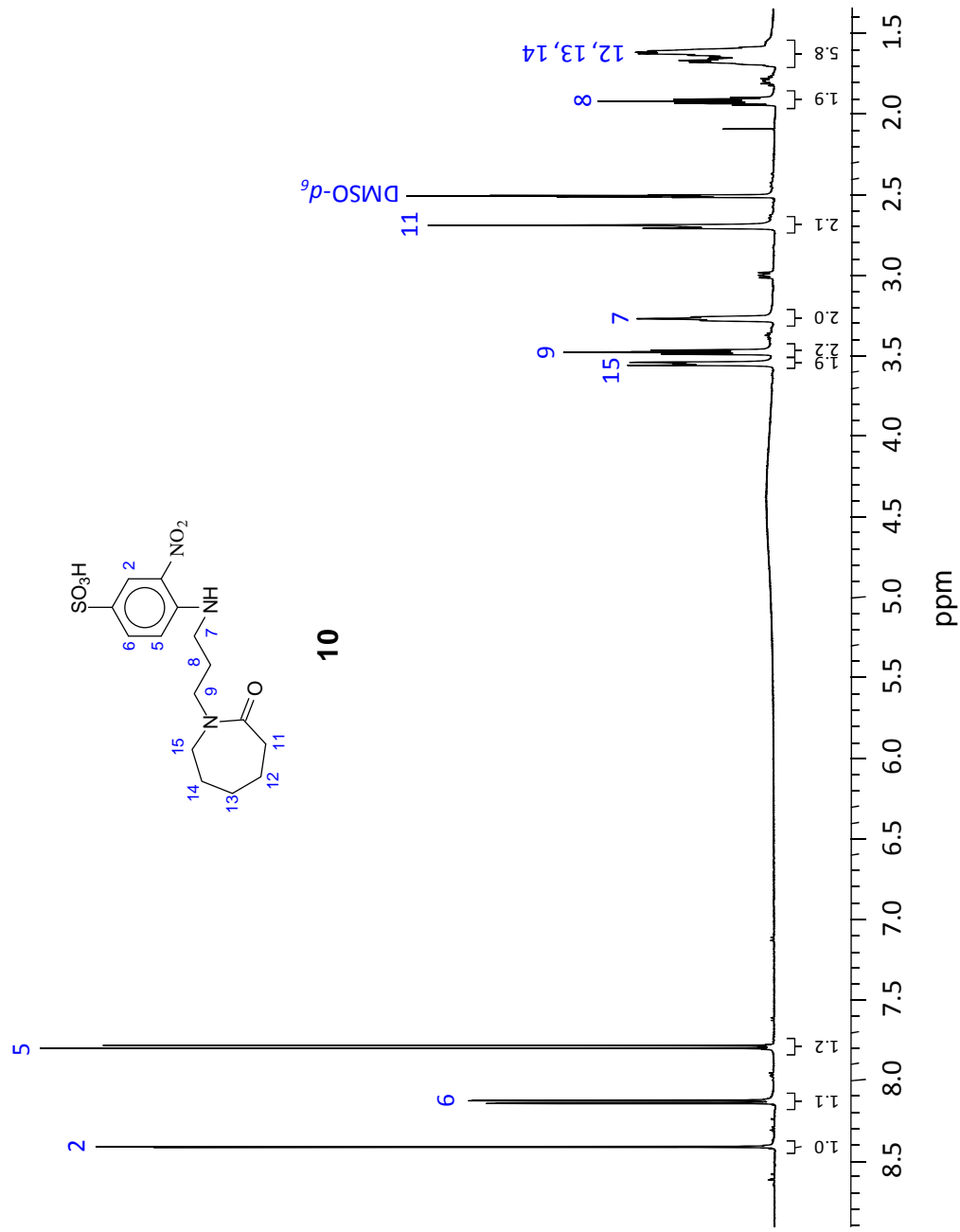
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 7

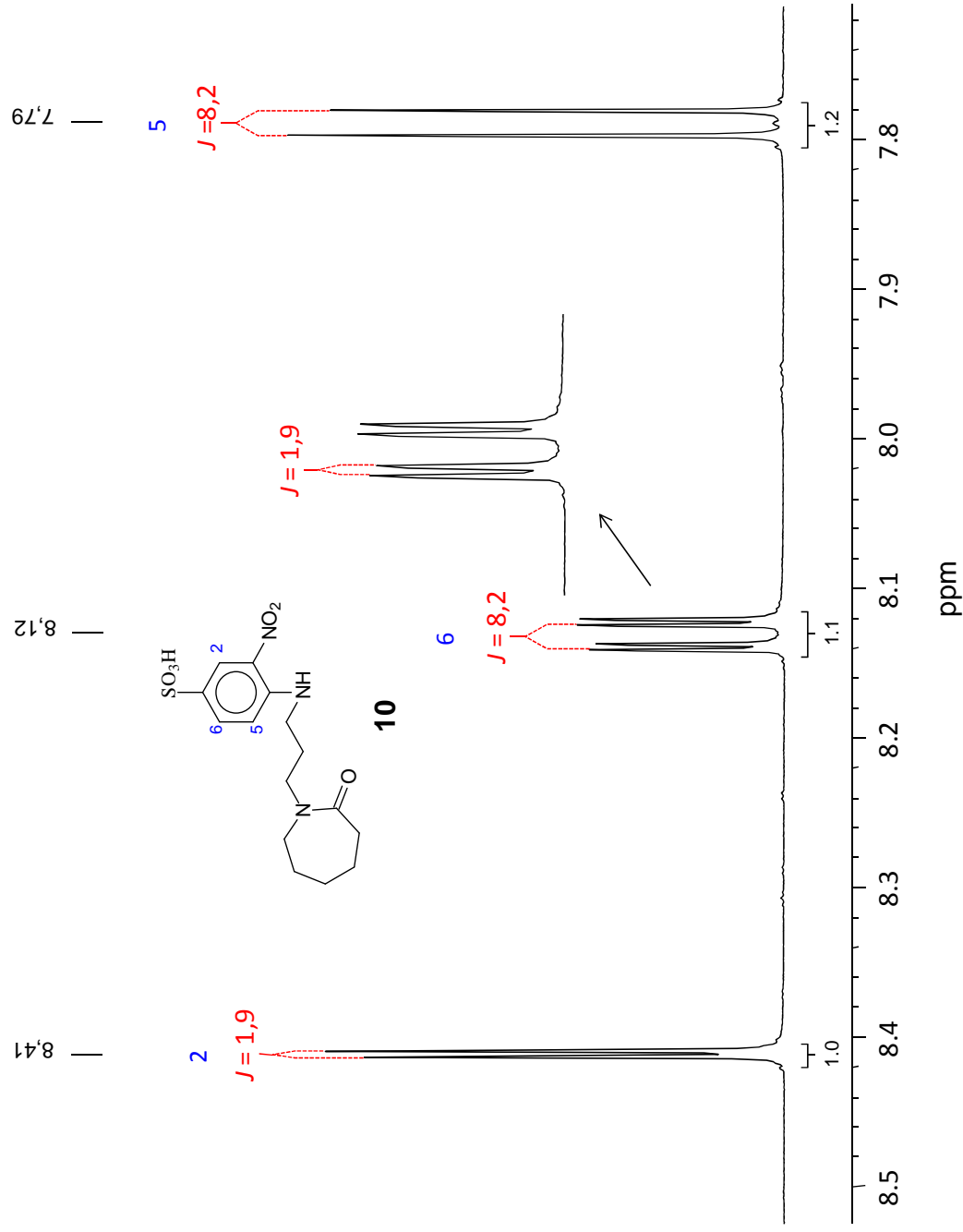
Espectro de RMN de ^1H do composto **8**

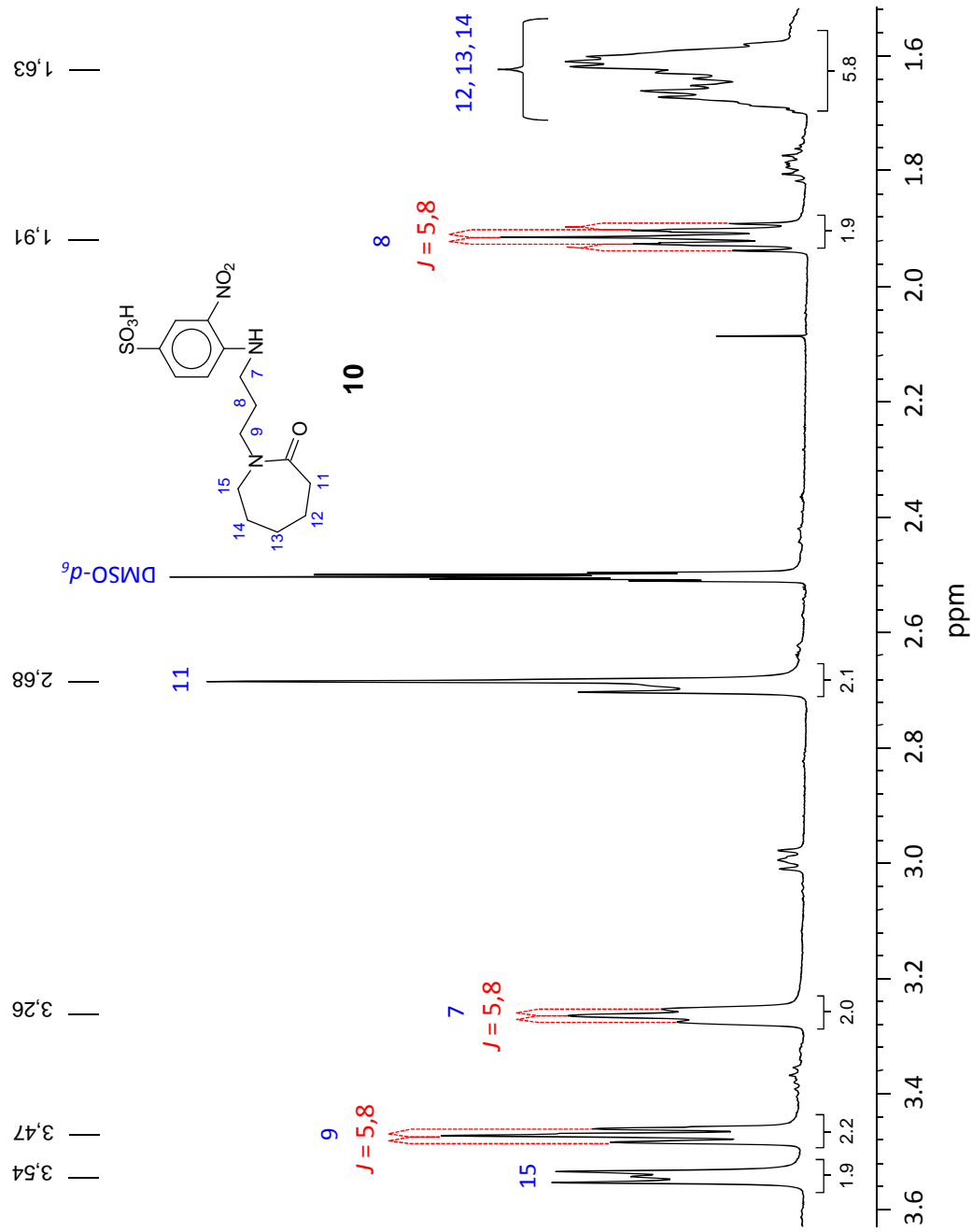
Constantes de acoplamento de RMN de ^1H da região aromática do composto **8**

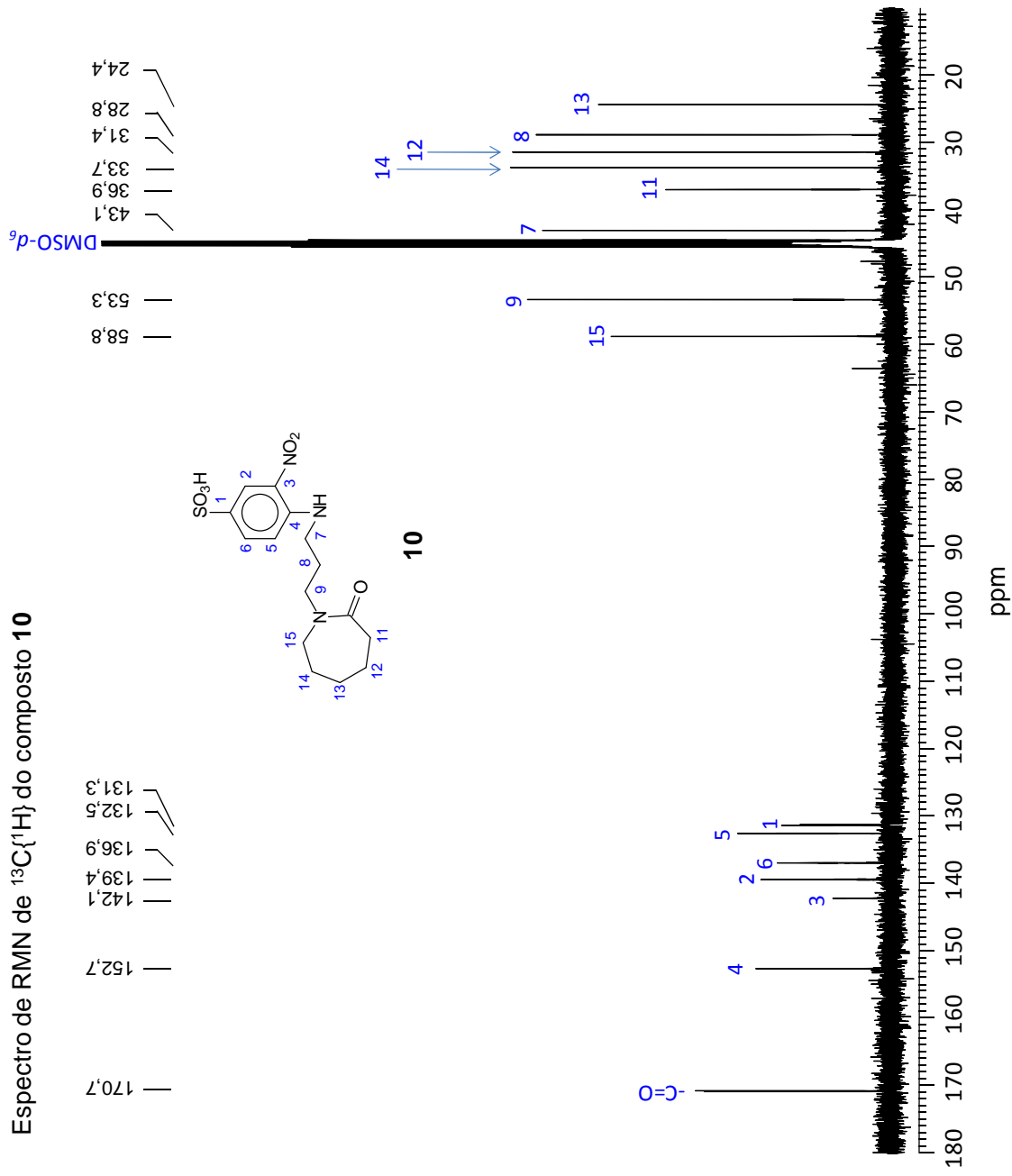
Constantes de acoplamento de RMN de ^1H da região alifática do composto **8**

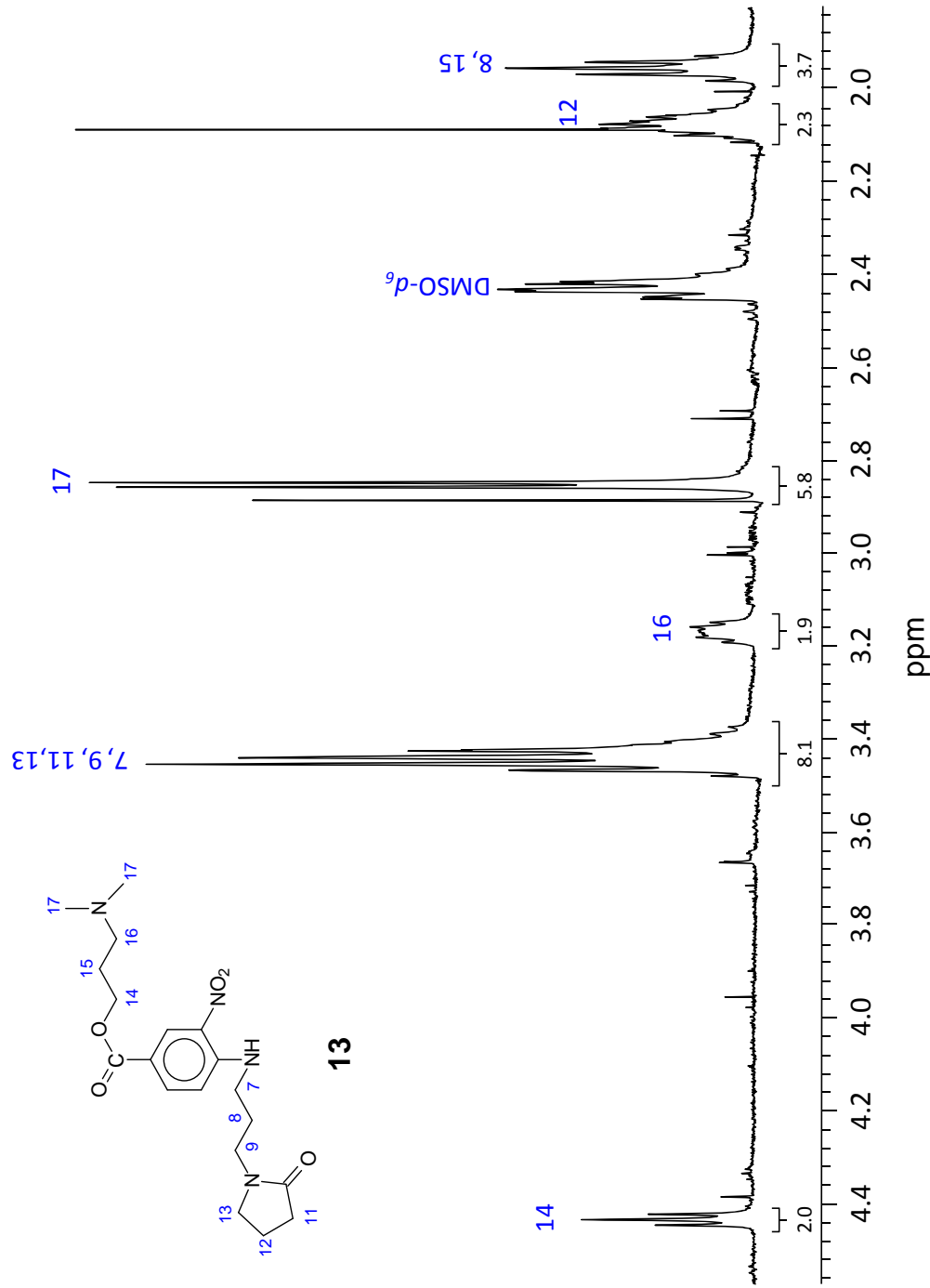
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **8**

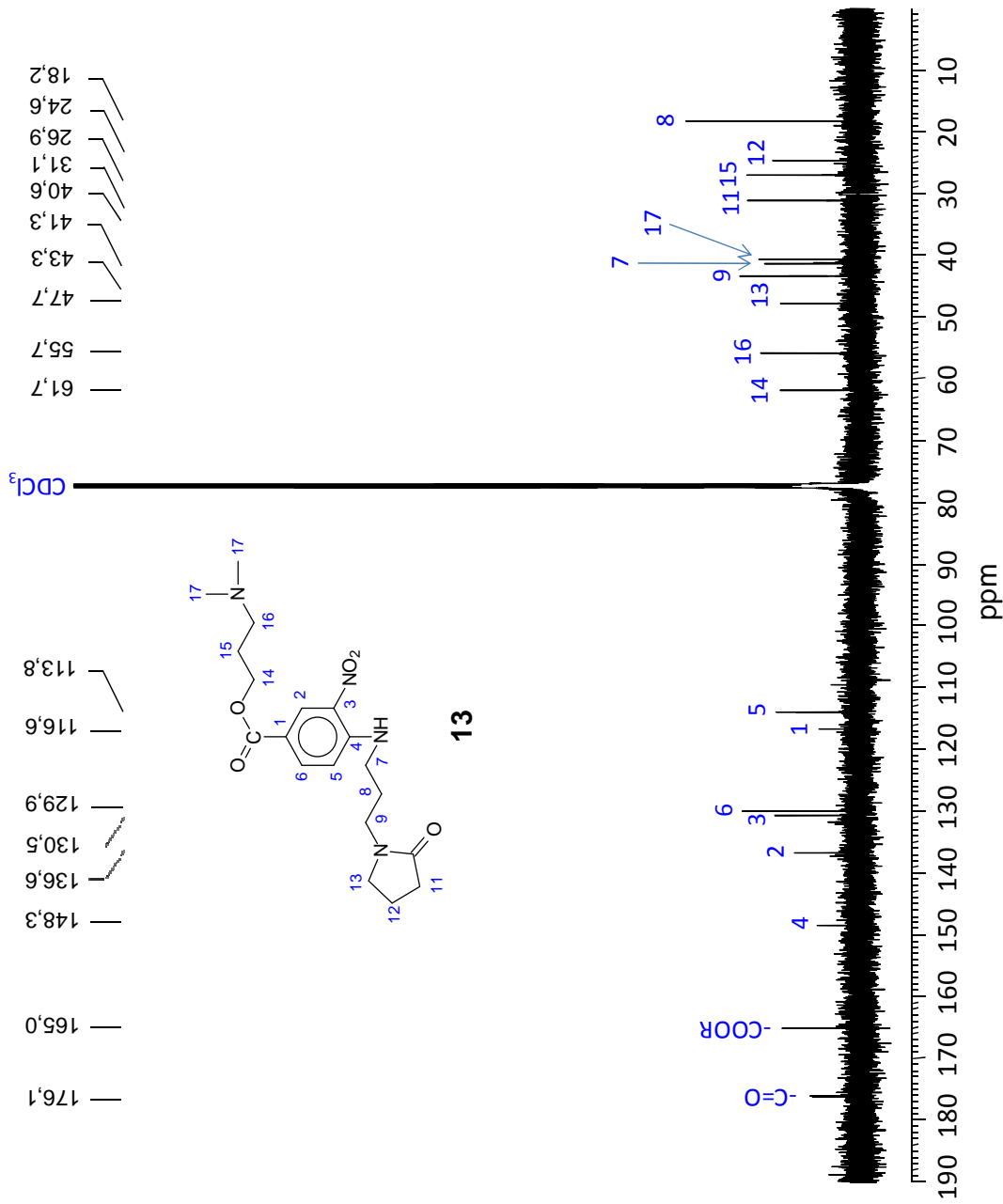
Espectro de RMN de ^1H do composto **10**

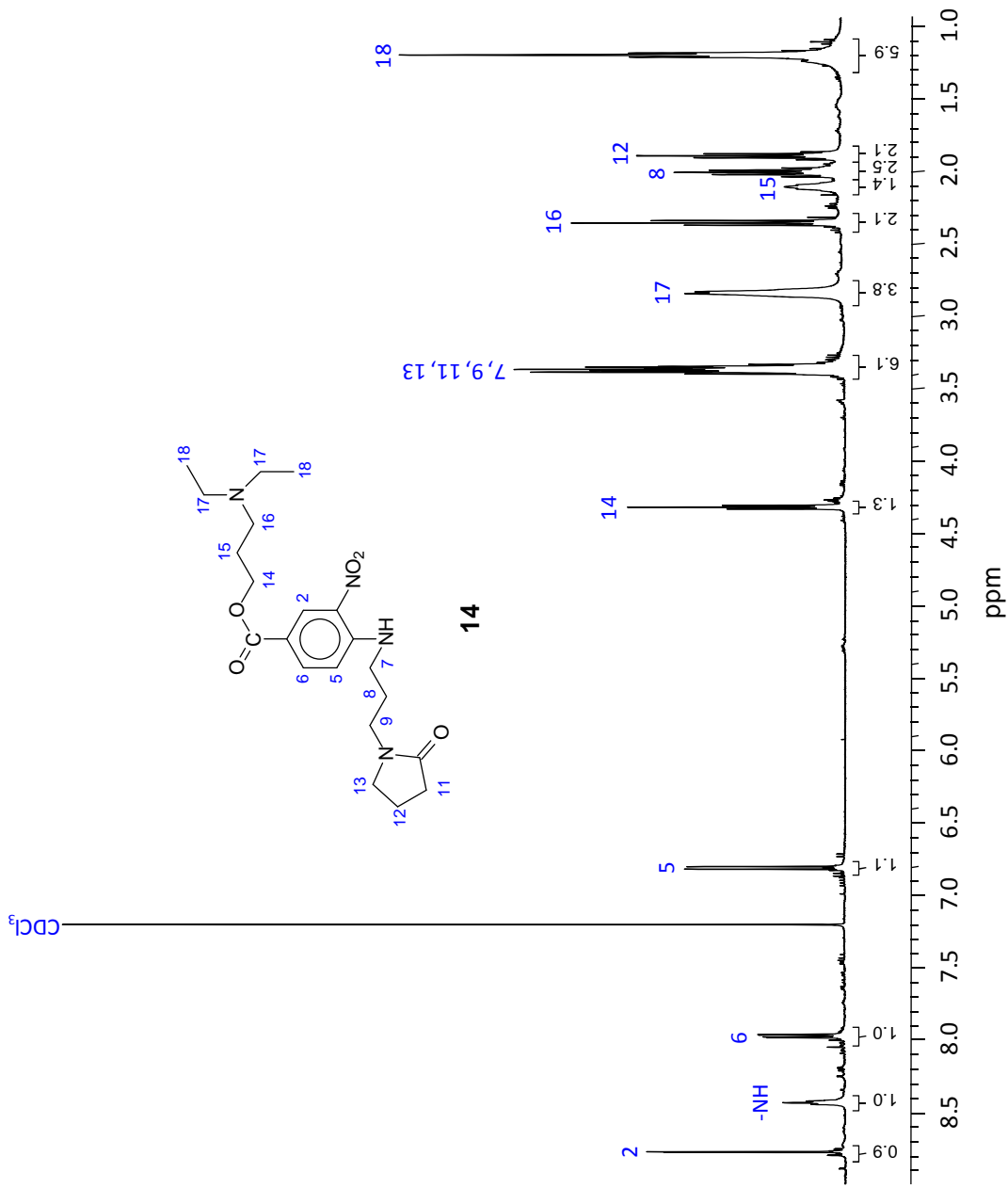
Constantes de acoplamento de RMN de ^1H da região aromática do composto **10**

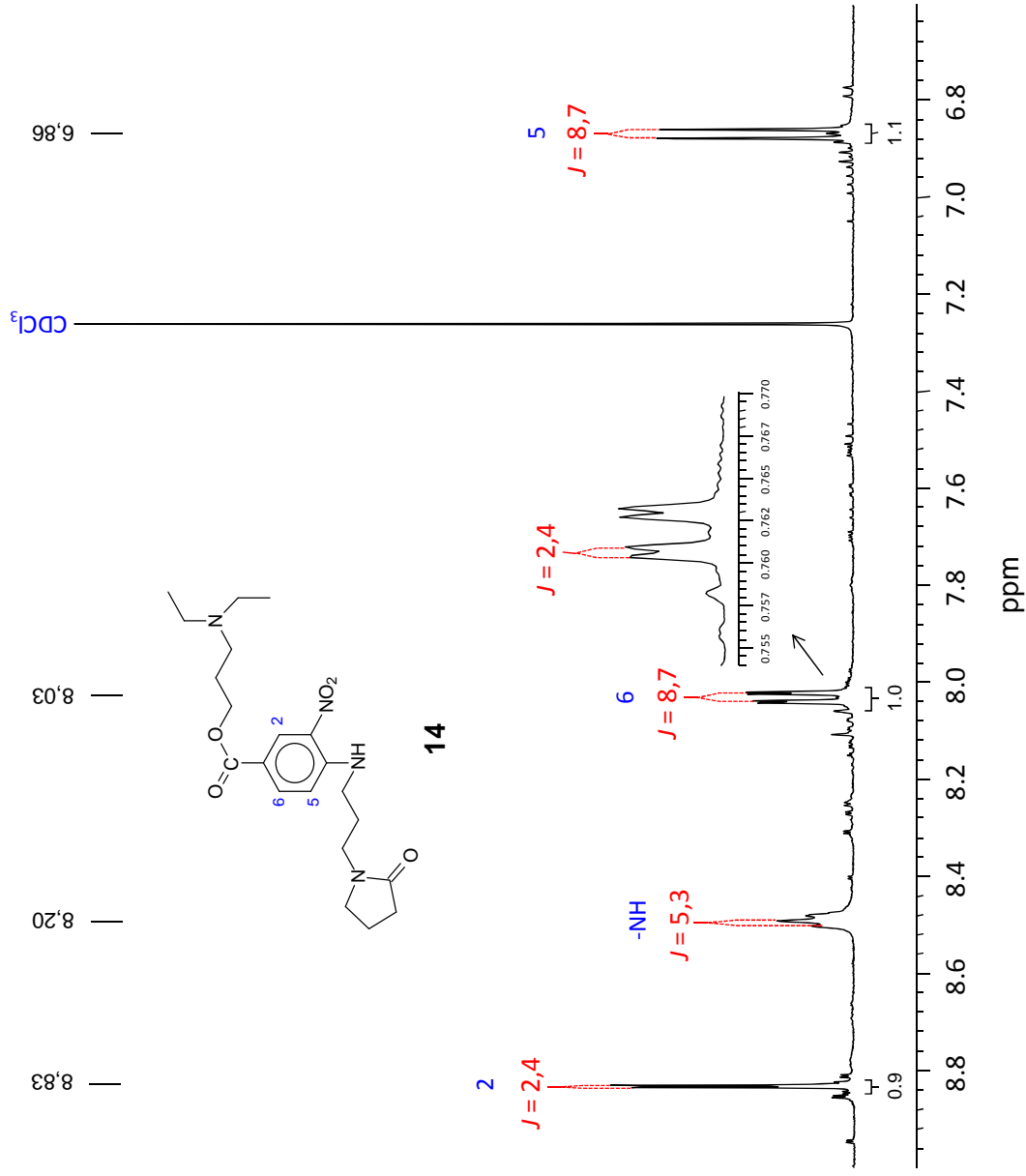
Constantes de acoplamento de RMN de ^1H da região aromática do composto **10**

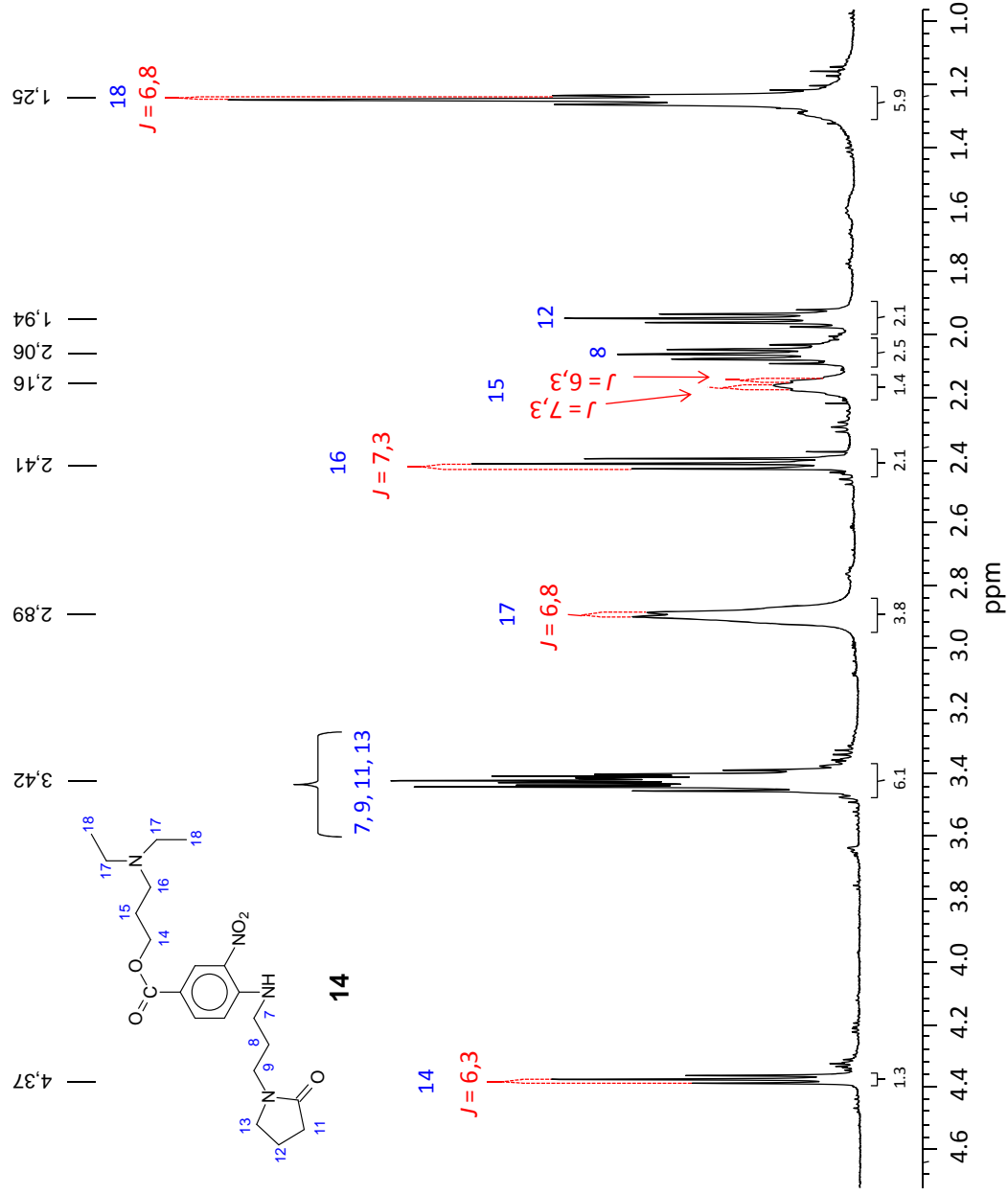
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **10**

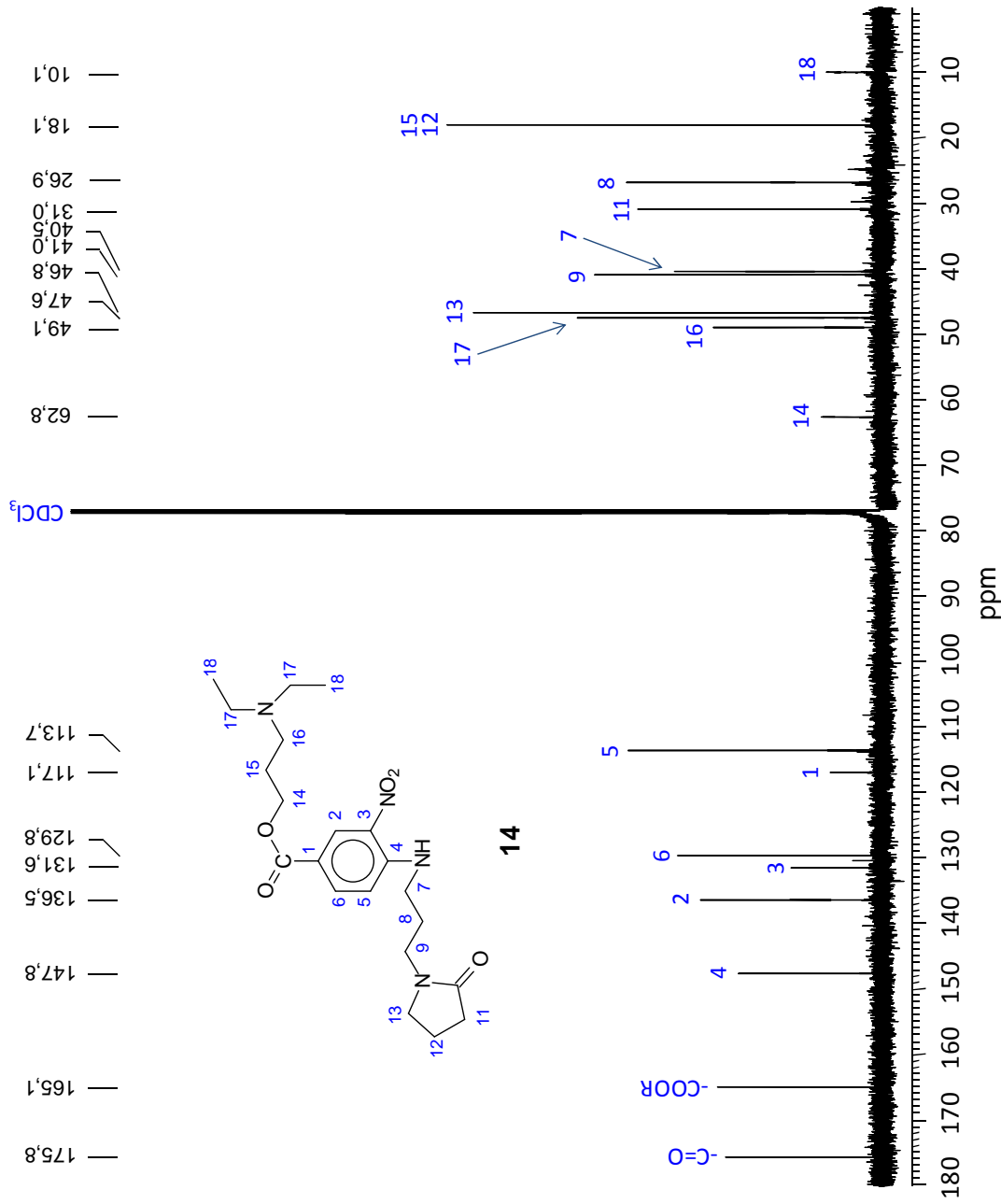
Região alifática do espectro de RMN de ^1H do composto **13**

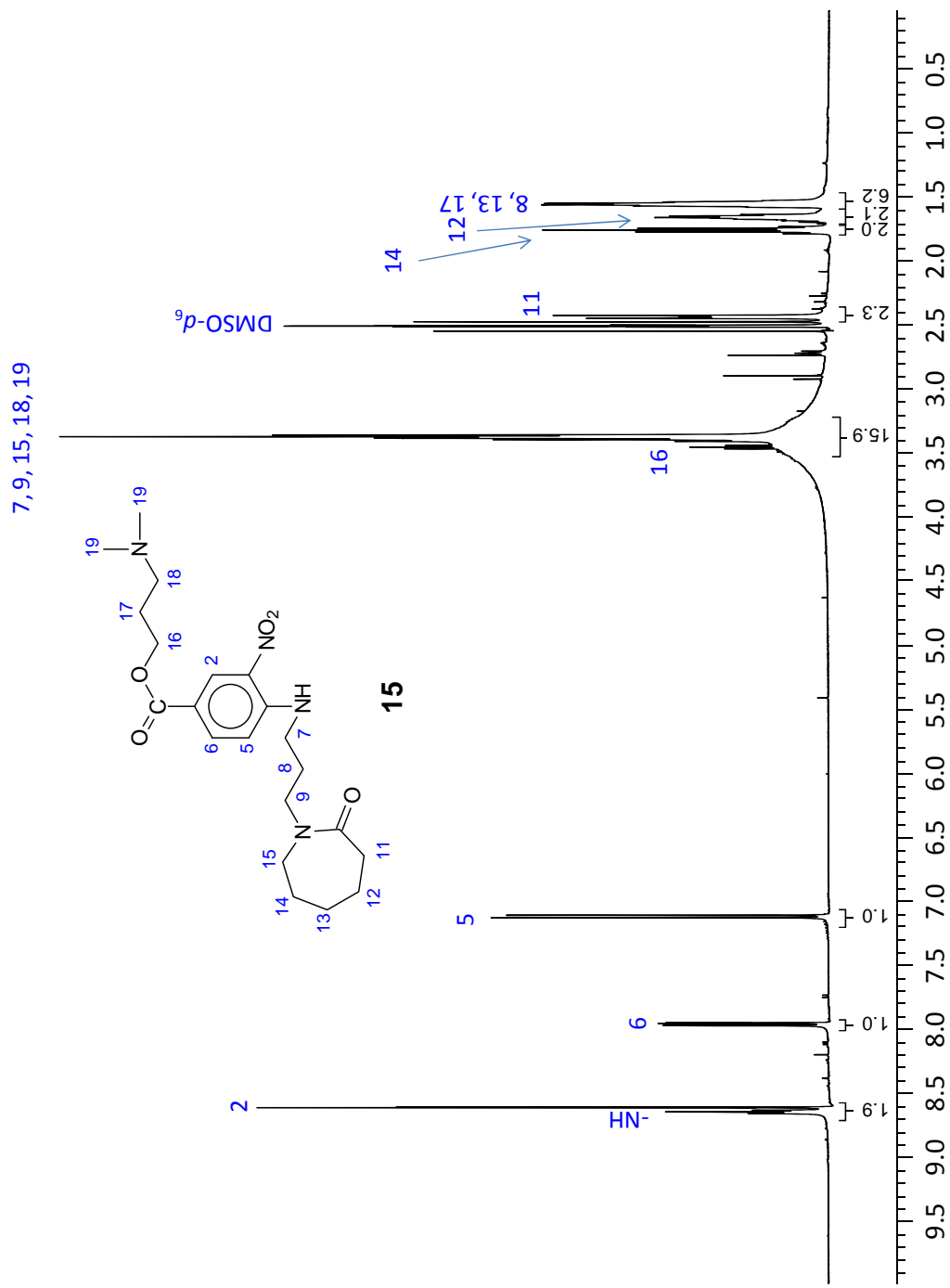
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **13**

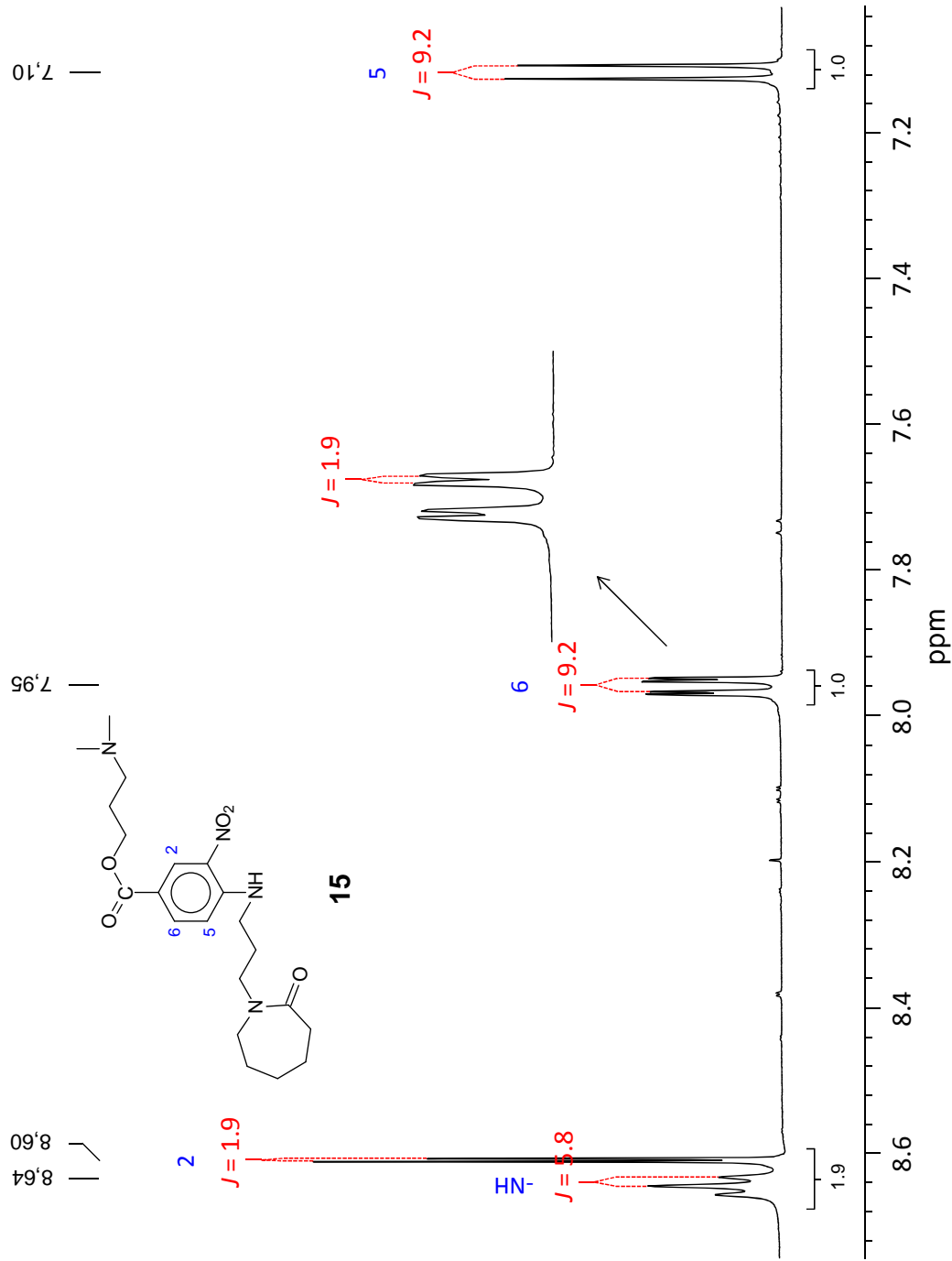
Espectro de RMN de ^1H do composto **14**

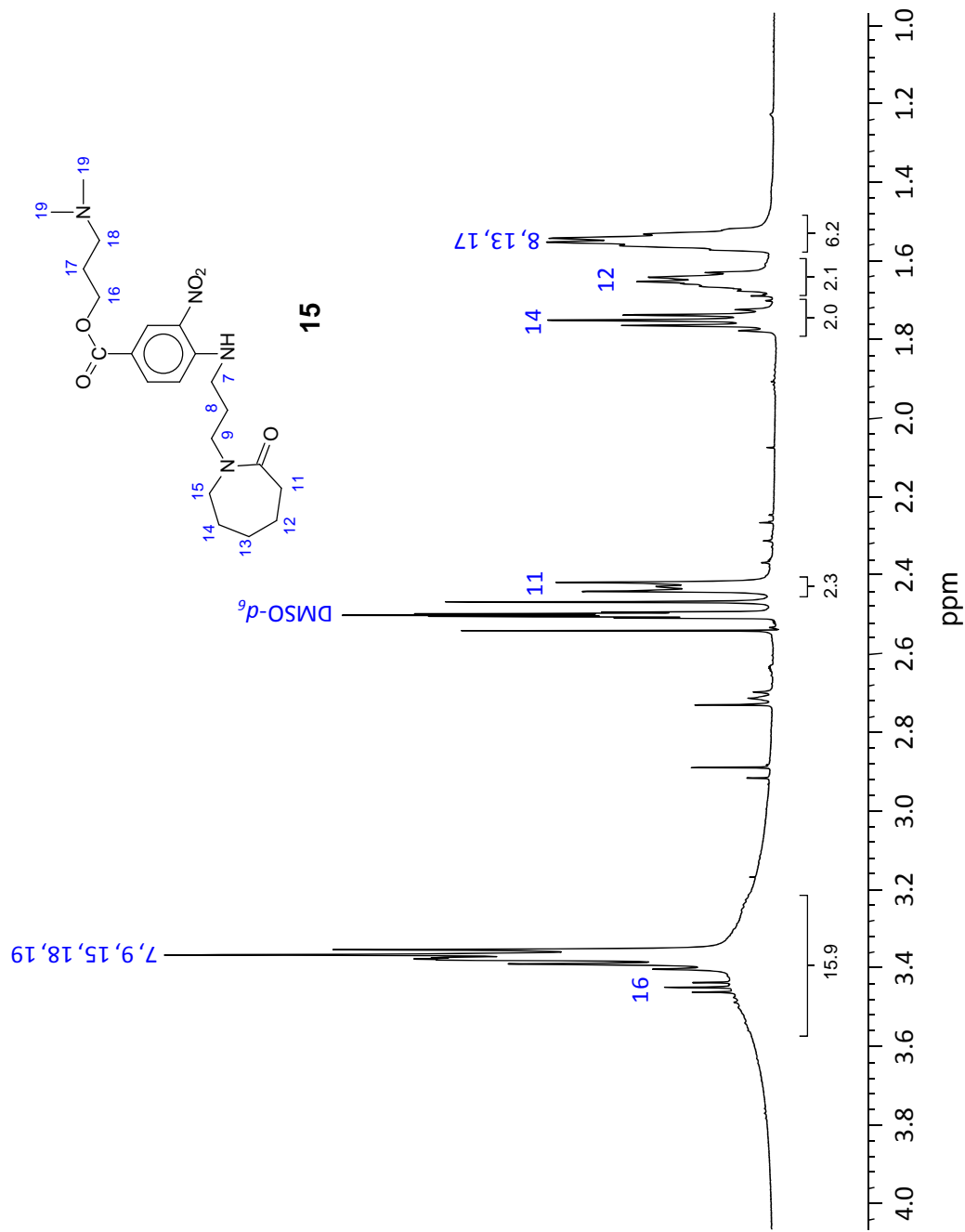
Constantes de acoplamento de RMN de ^1H da região aromática do composto **14**

Constantes de acoplamento de RMN de ^1H da região alifática do composto **14**

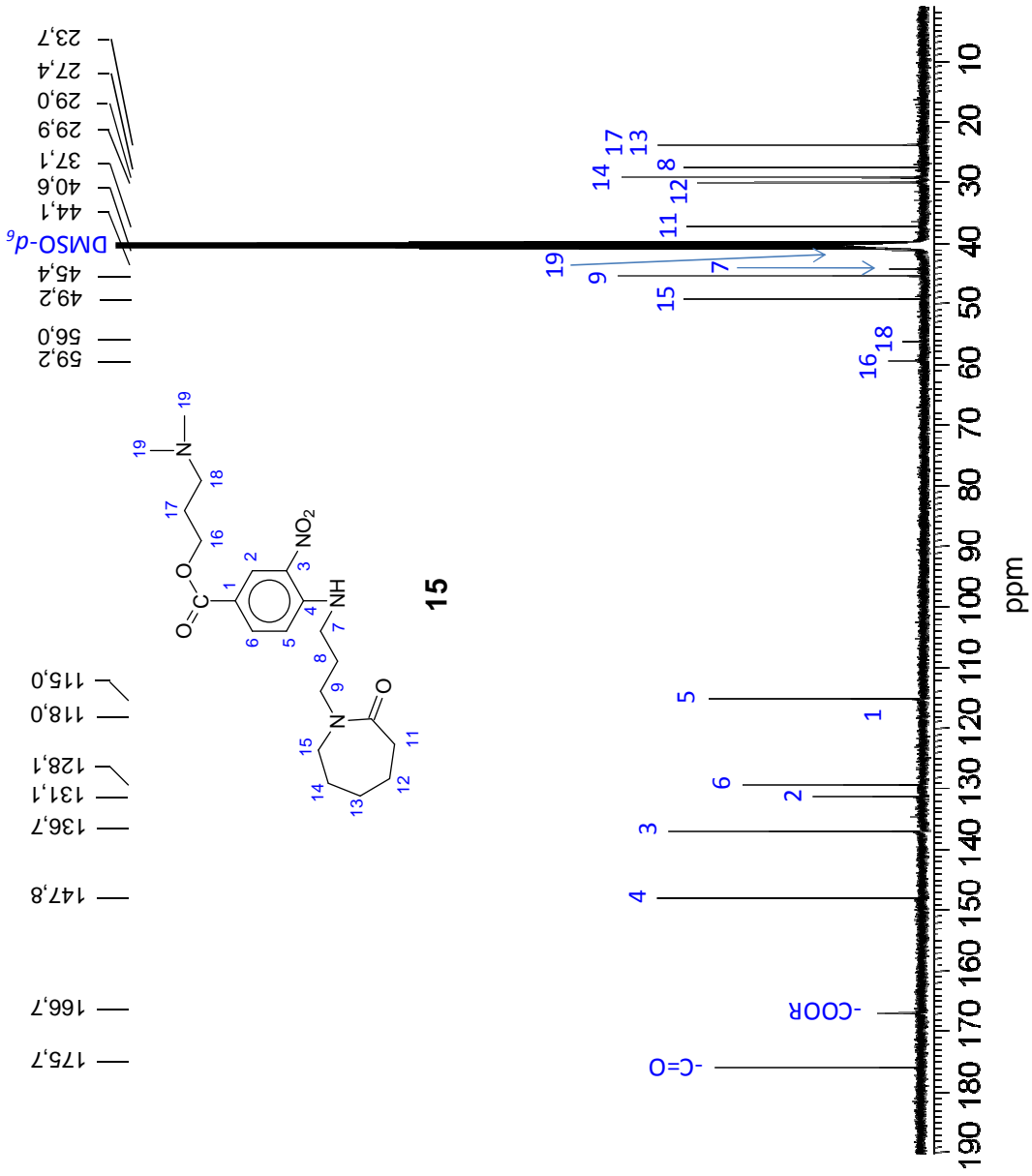
Espectro de RMN de $C^{13}\{^1H\}$ do composto **14**

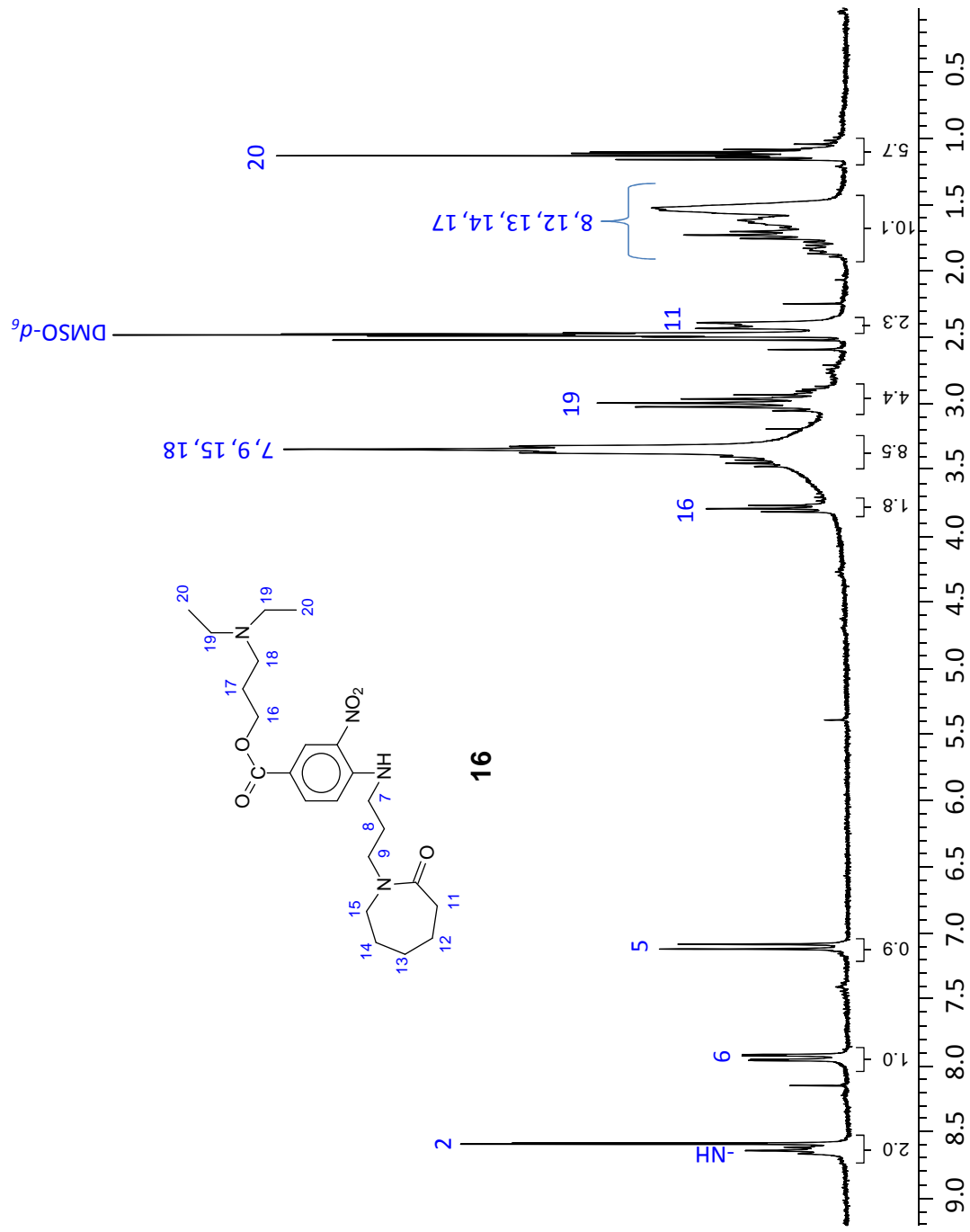
Espectro de RMN de ^1H do composto **15**

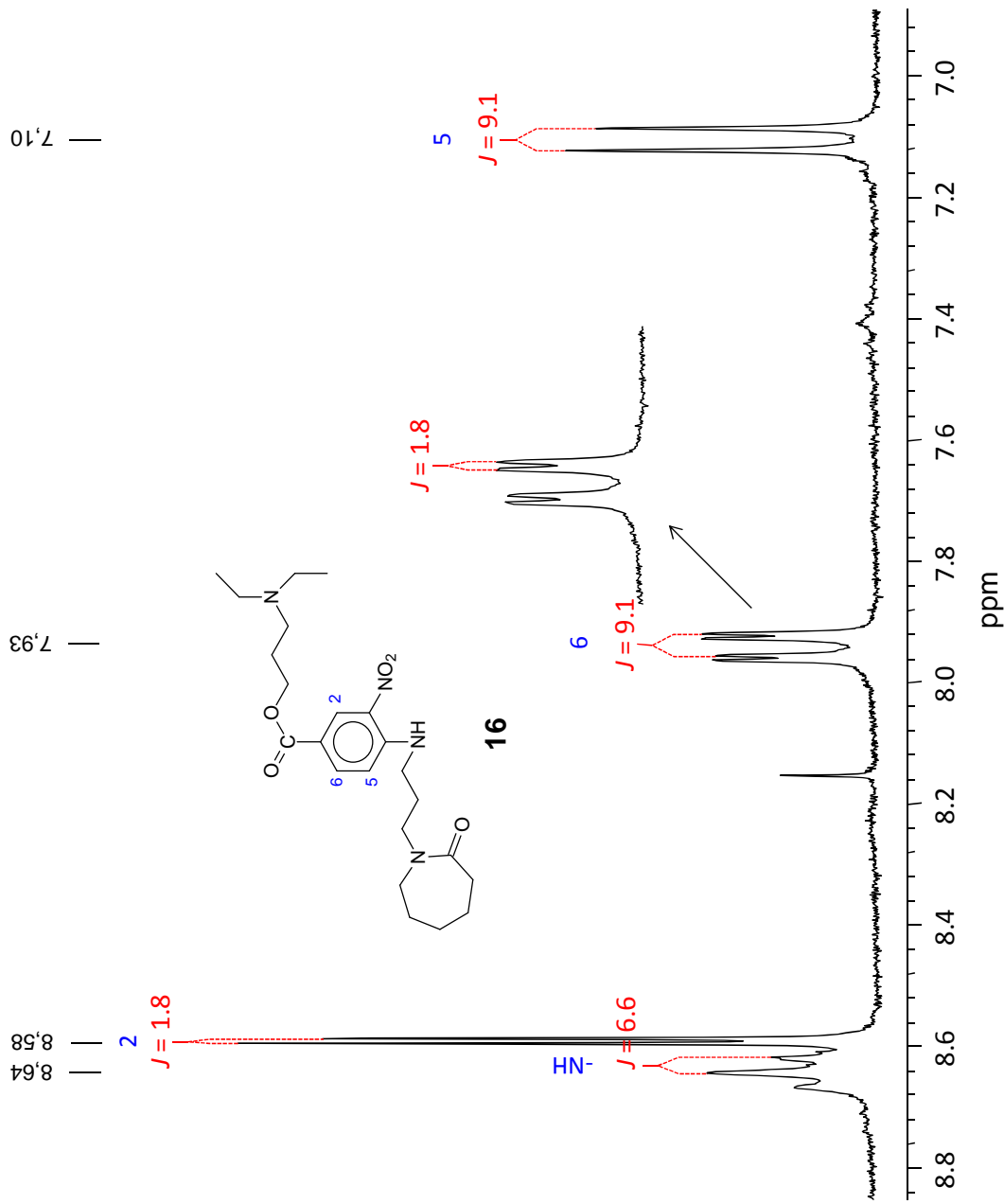
Constantes de acoplamento de RMN de ^1H da região aromática do composto **15**

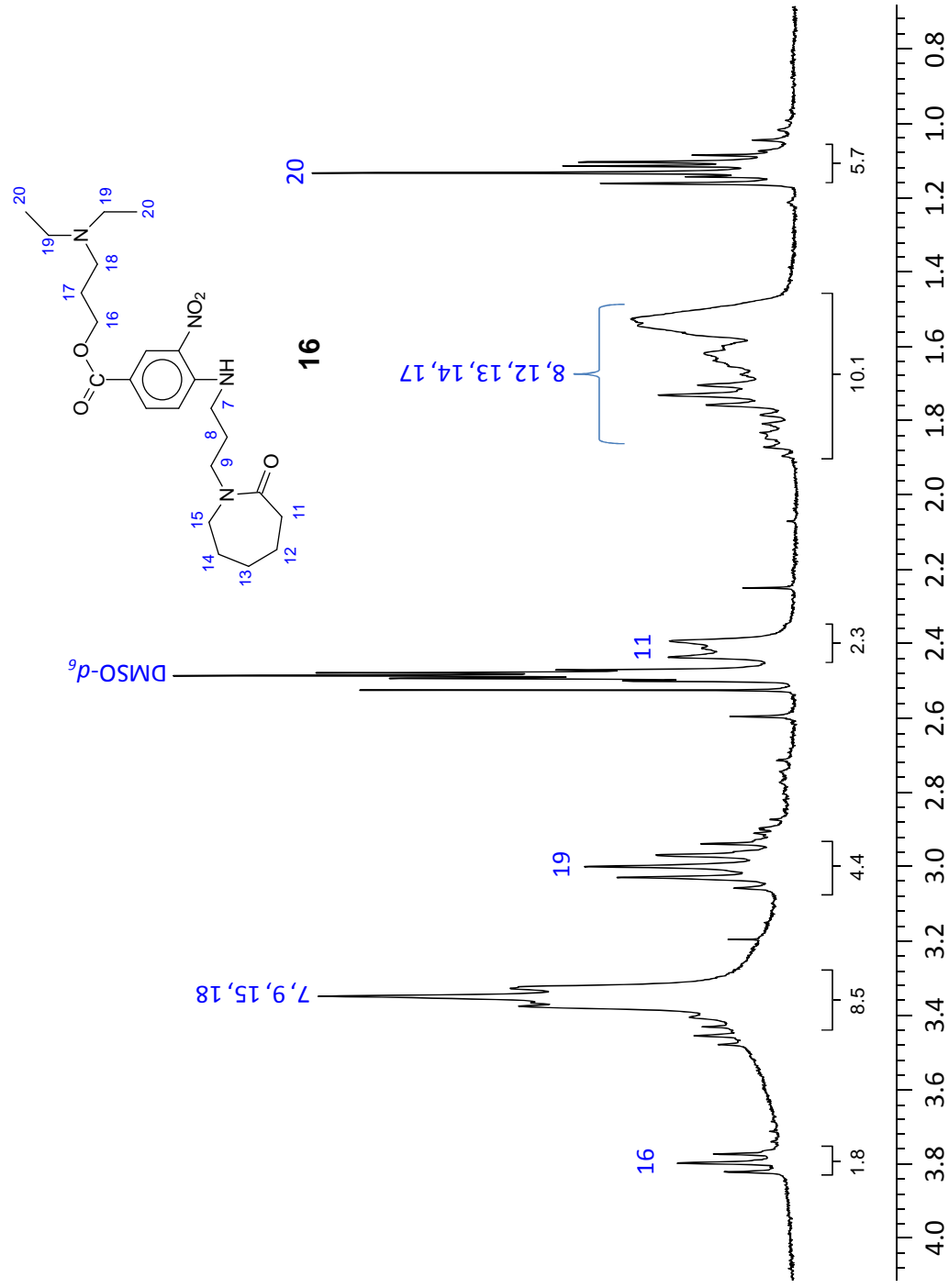
Constantes de acoplamento de RMN de ^1H da região alifática do composto **15**

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **15**

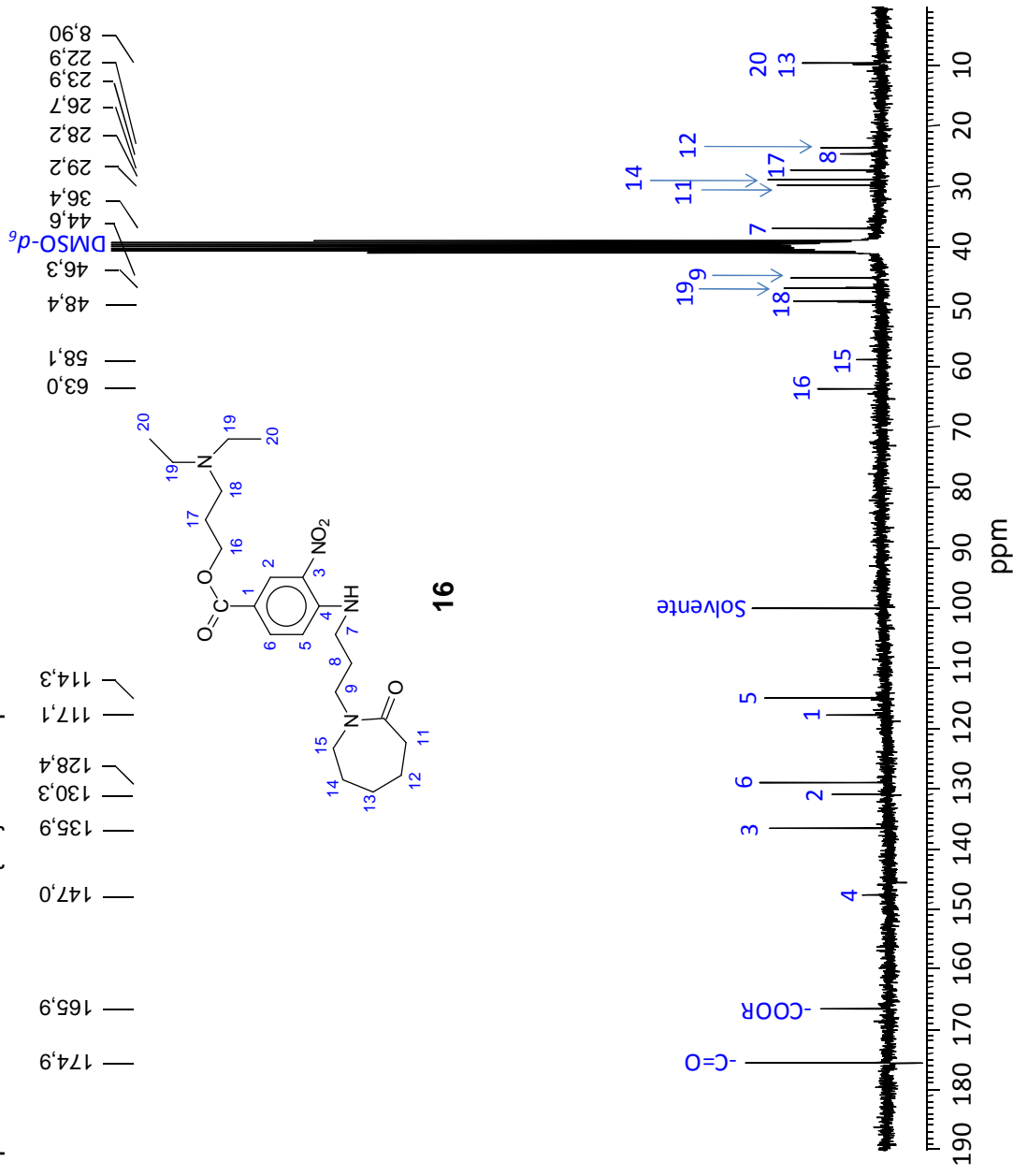


Espectro de RMN de ^1H do composto **16**

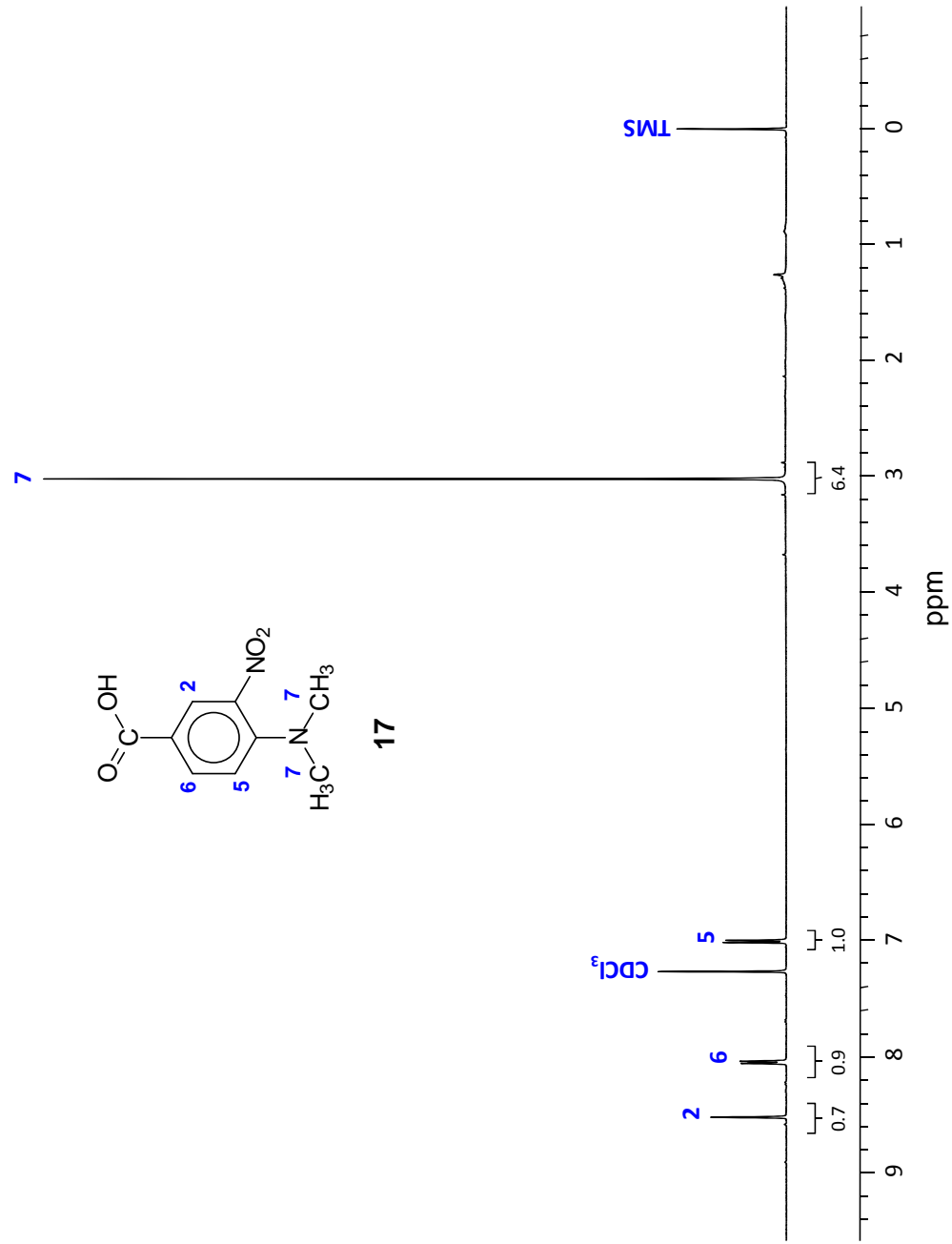
Constantes de acoplamento de RMN de ^1H da região aromática do composto **16**

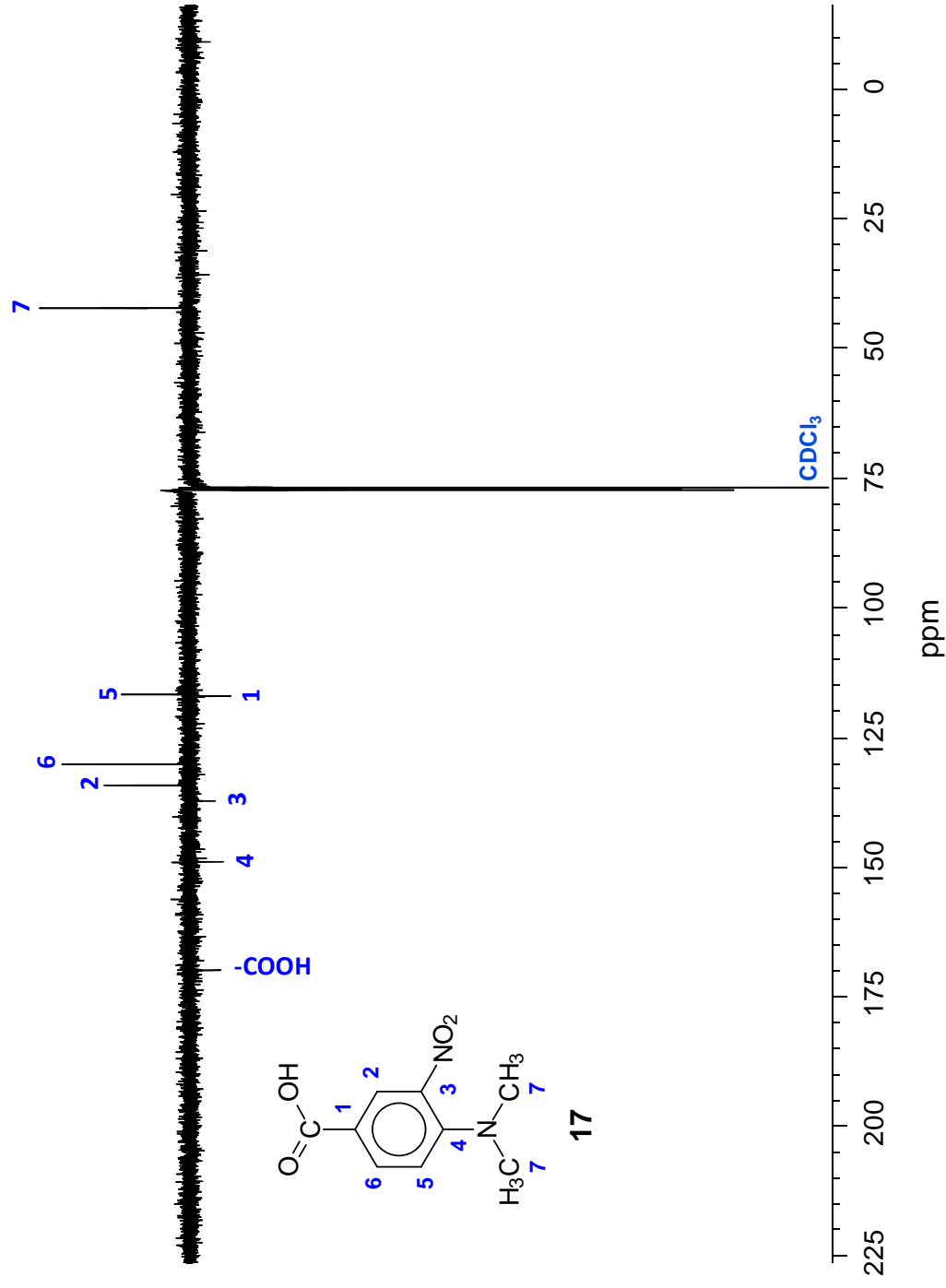
Constantes de acoplamento de RMN de ^1H da região alifática do composto **16**

Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **16**

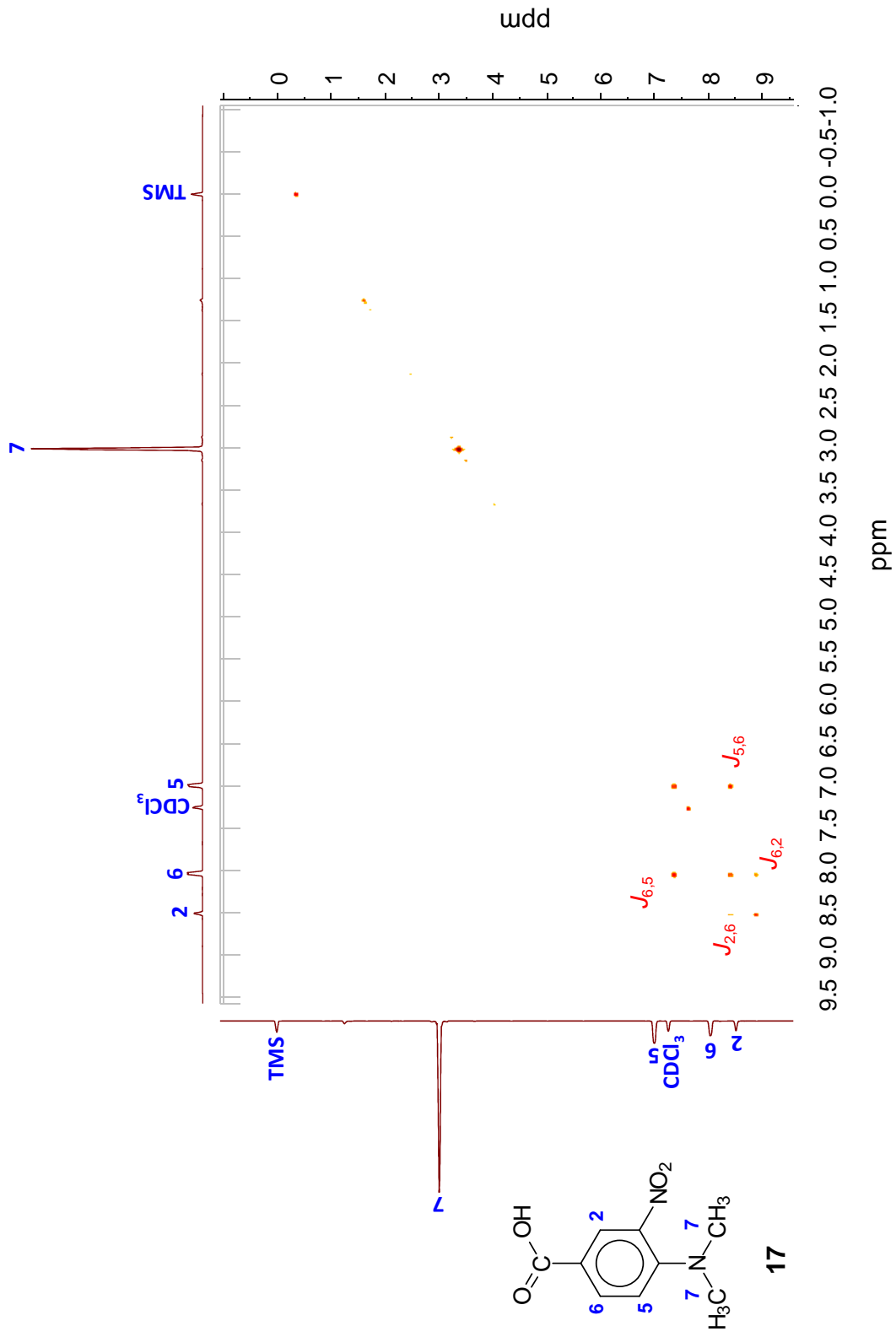


Espectro RMN de ^1H do composto **17** isolado da reação de **18**

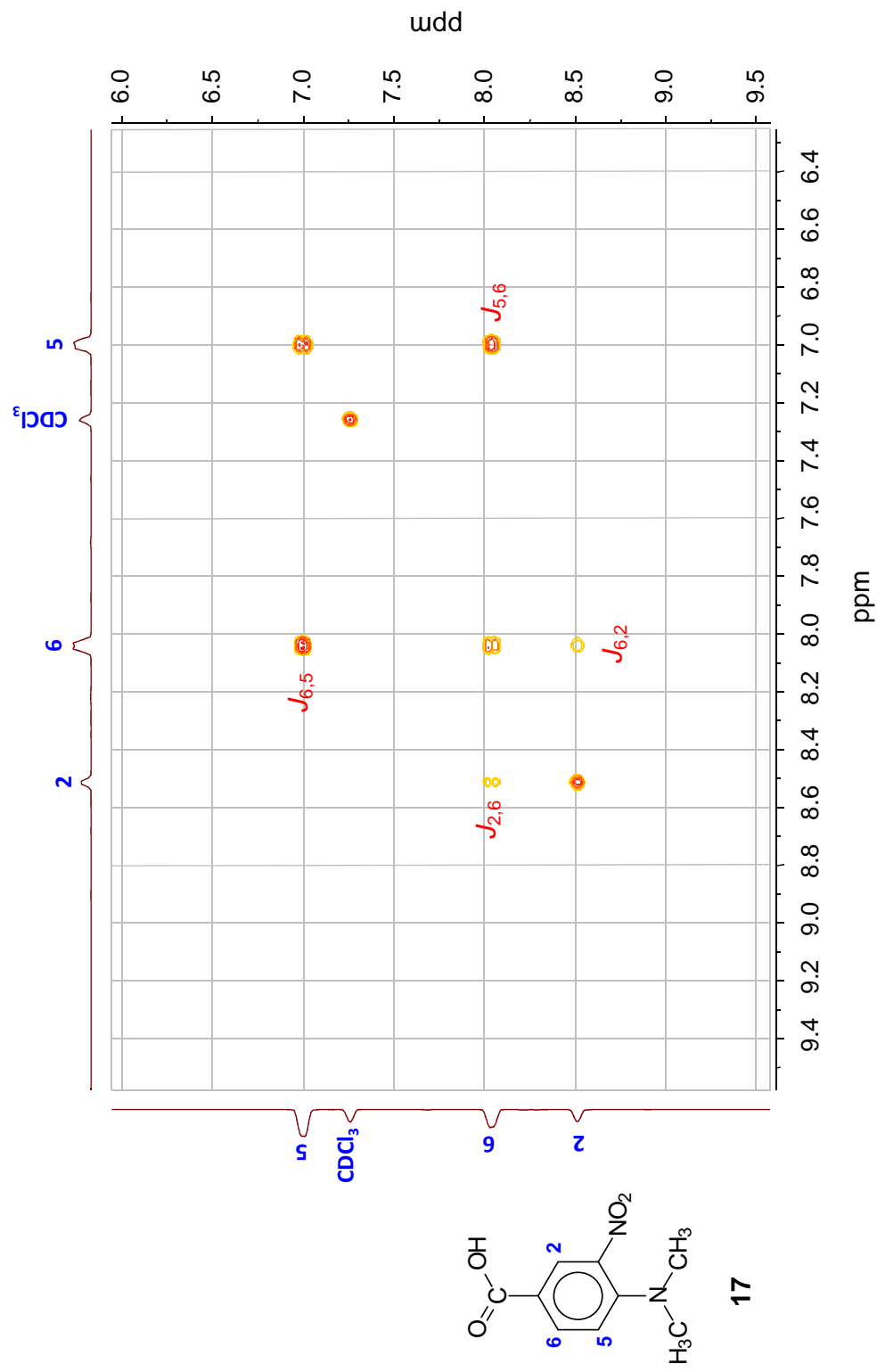


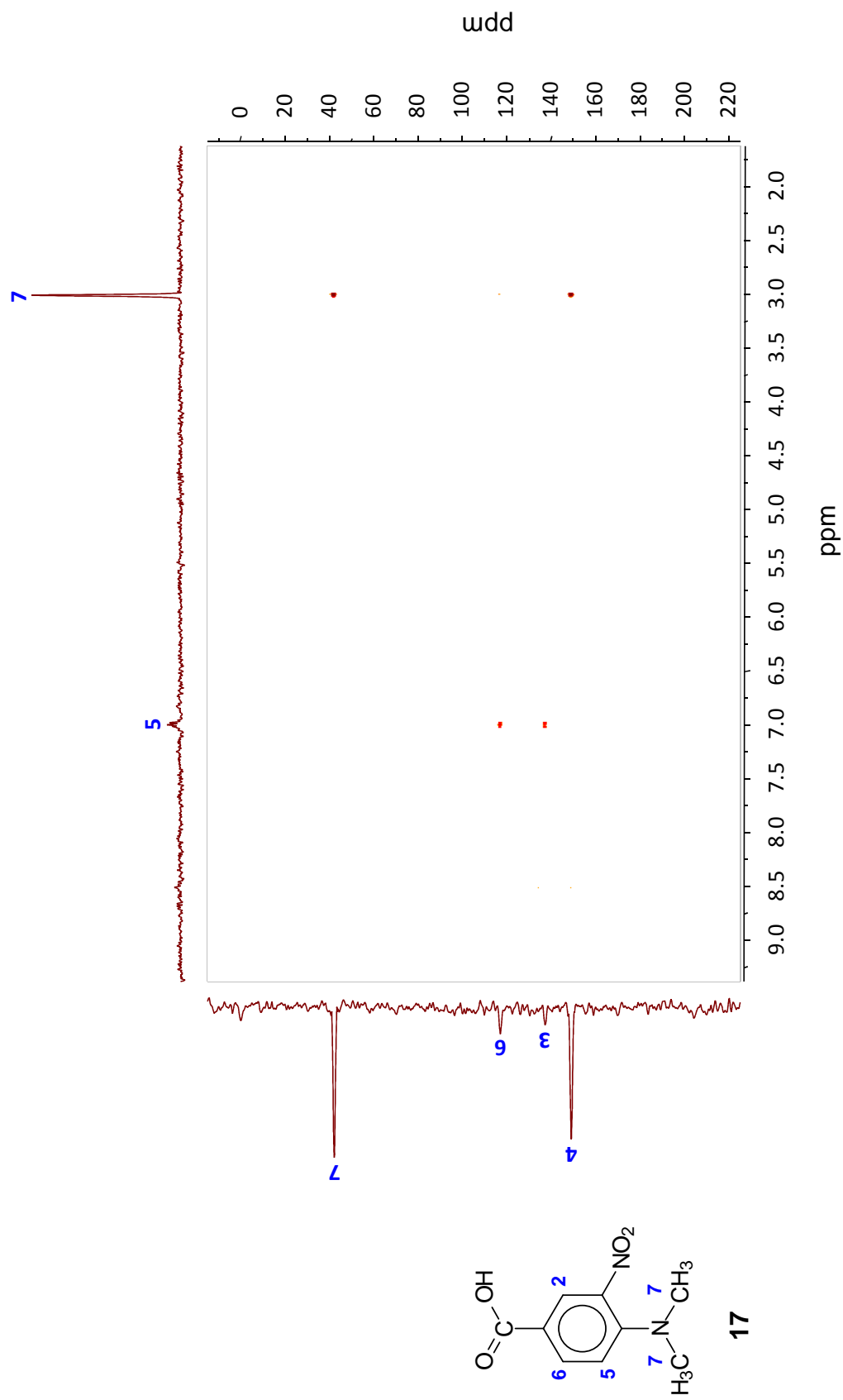
Espectro de RMN APT do composto **17** isolado da reação de **18**

Espectro de RMN COSY ^1H - ^1H do composto **17** isolado da reação de **18**

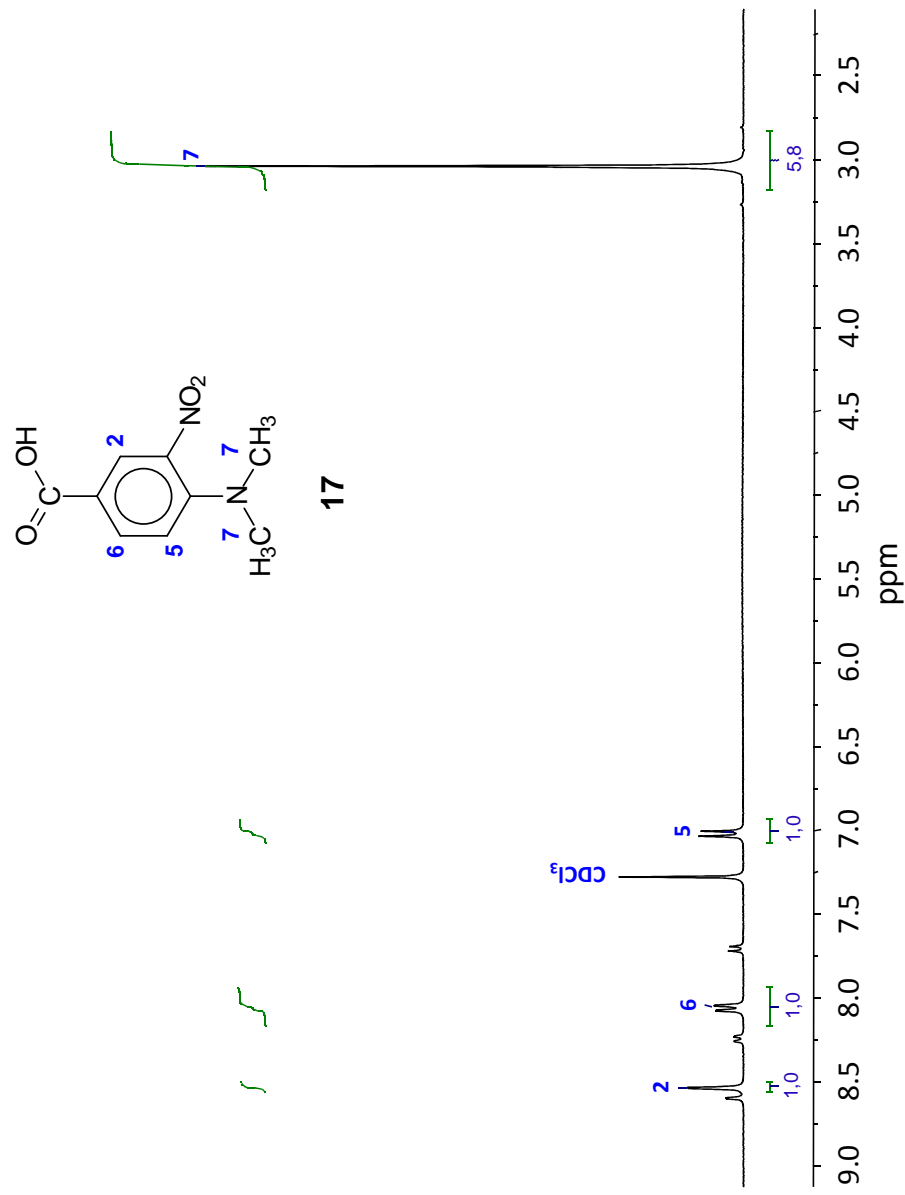


Zoom da região aromática do RMN COSY ^1H - ^1H do composto **17** isolado da reação de **18**

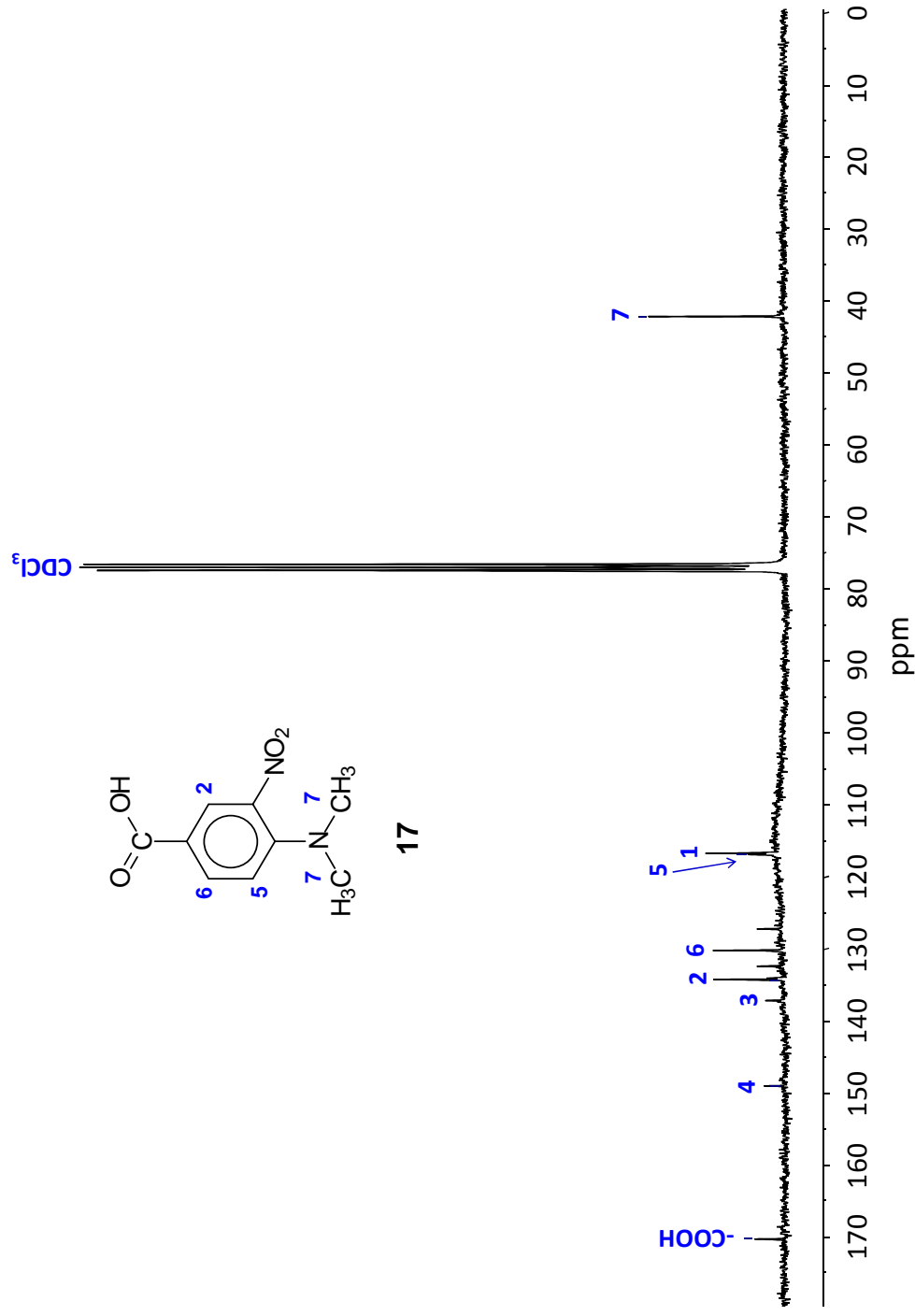


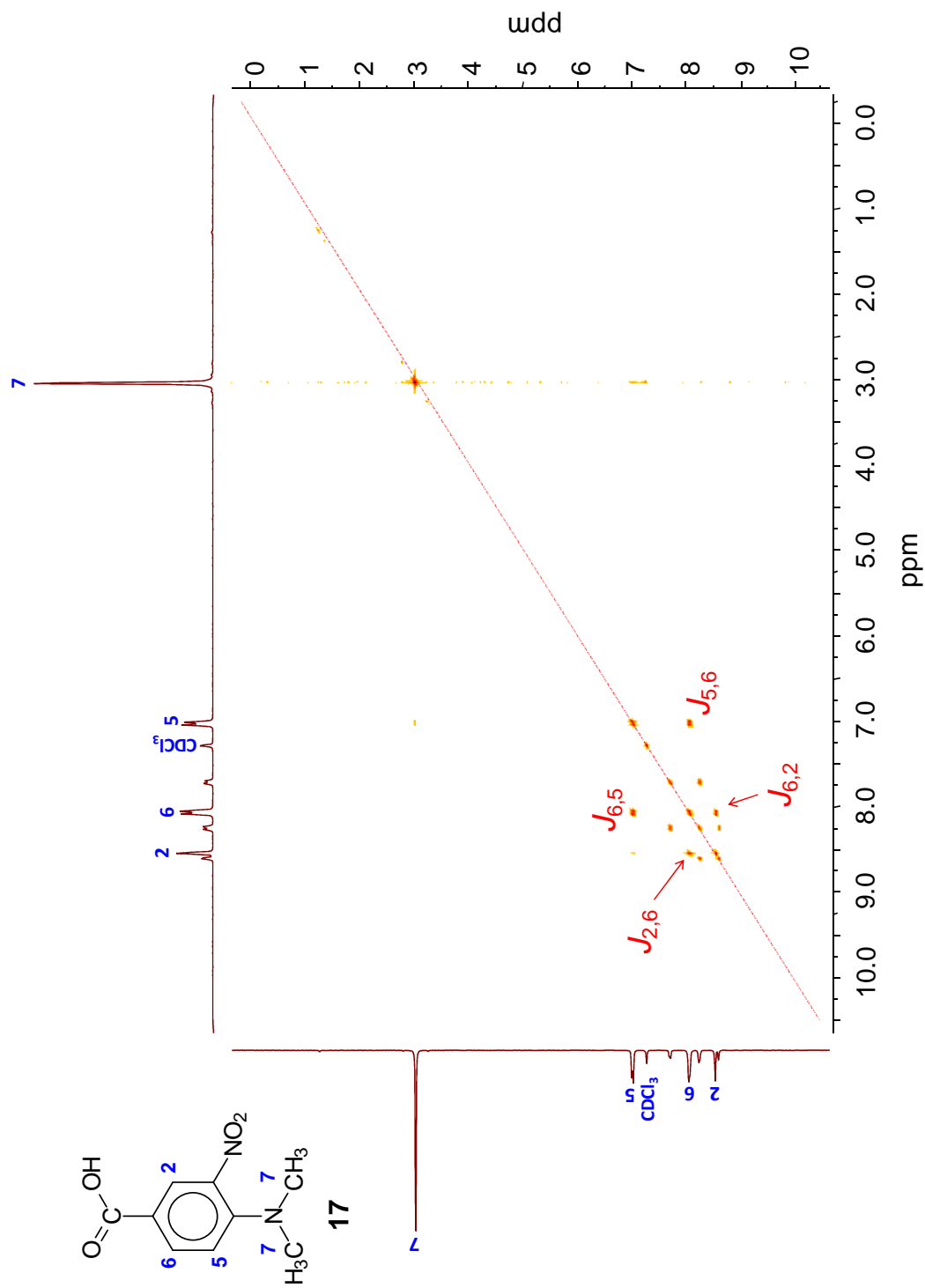
Espectro de RMN HMBC ^{13}C - ^1H do composto **17** isolado da reação de **18**

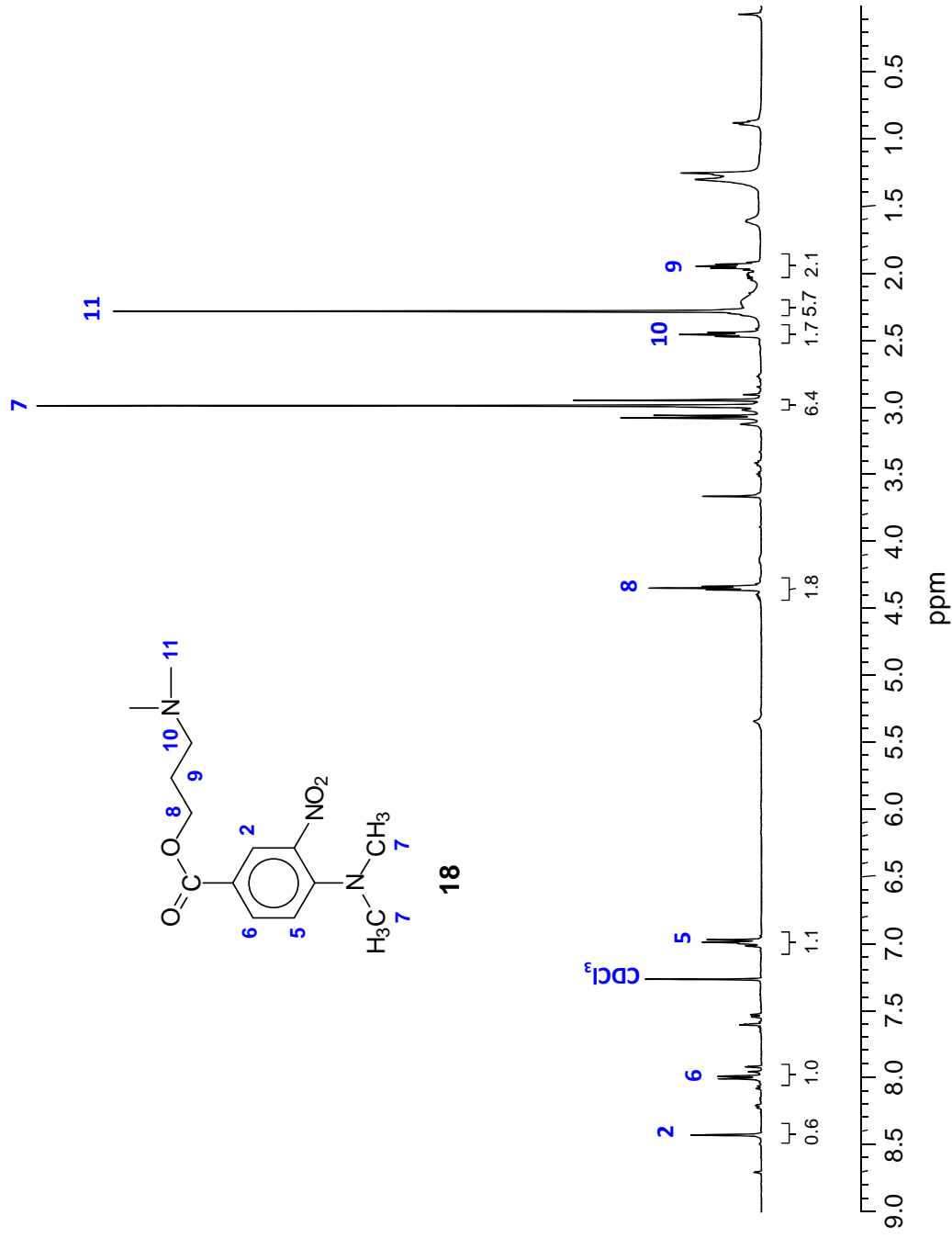
Espectro de RMN de ^1H do composto **17** isolado da reação de **19**

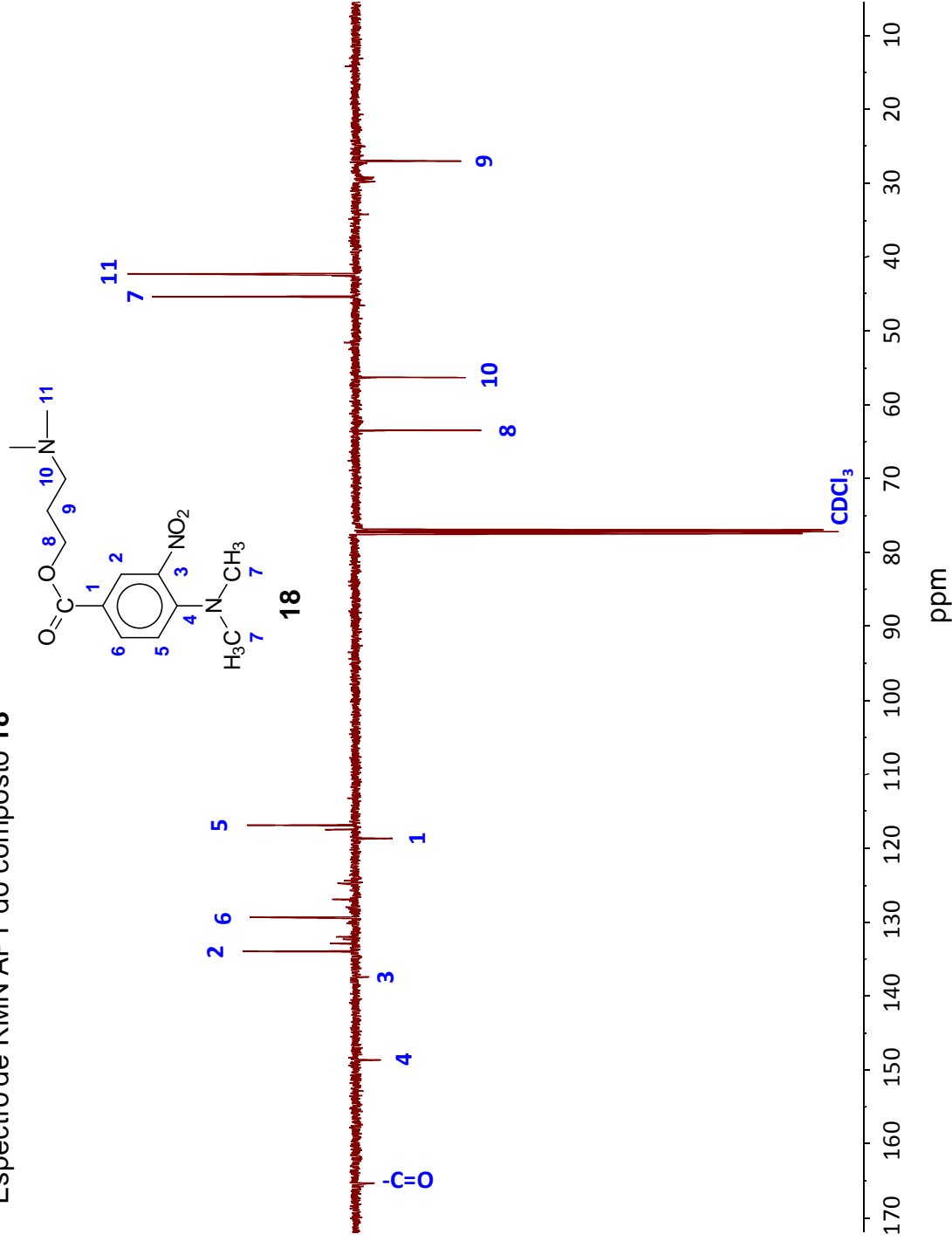


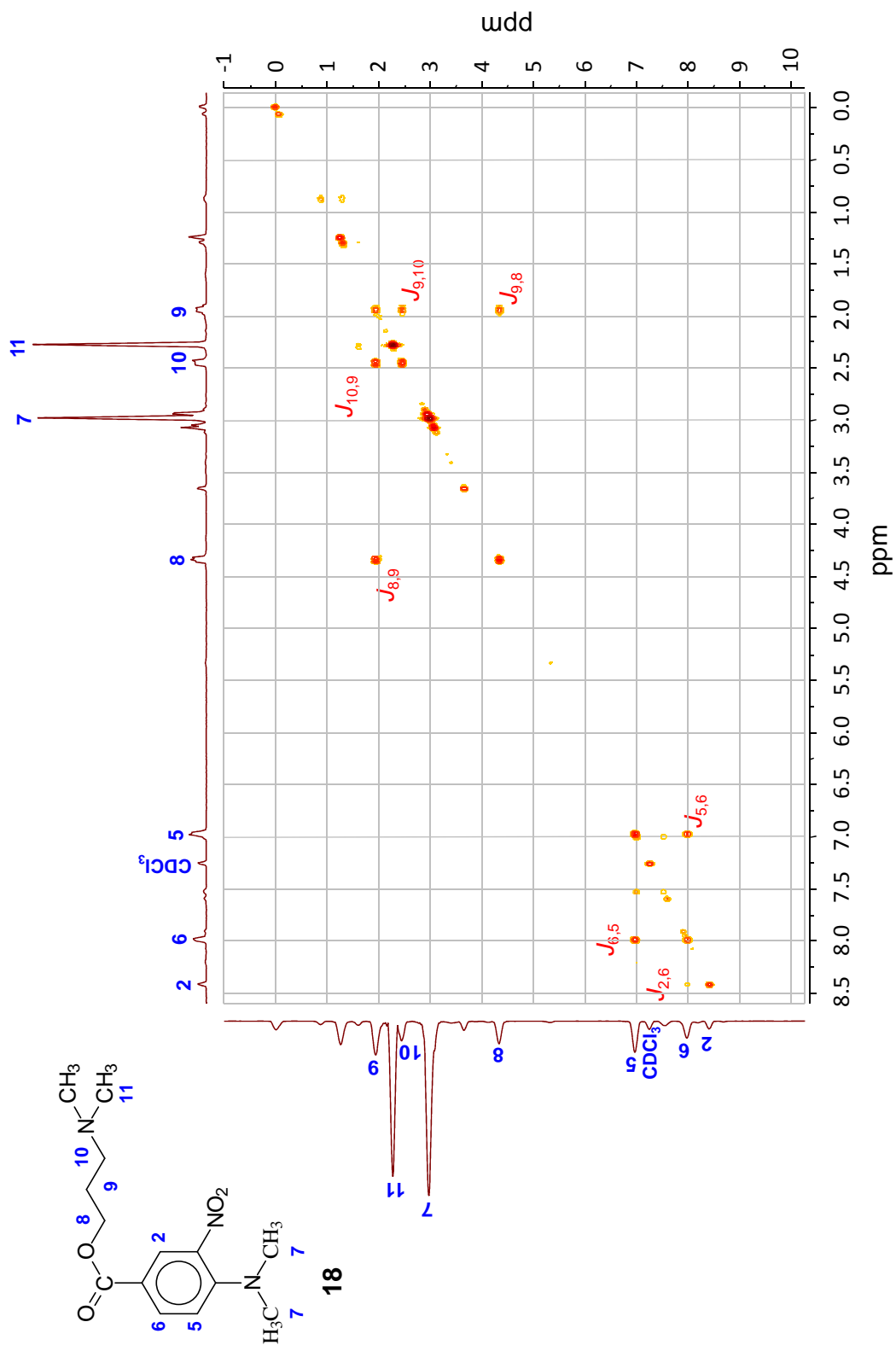
Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **17** isolado da reação de **19**

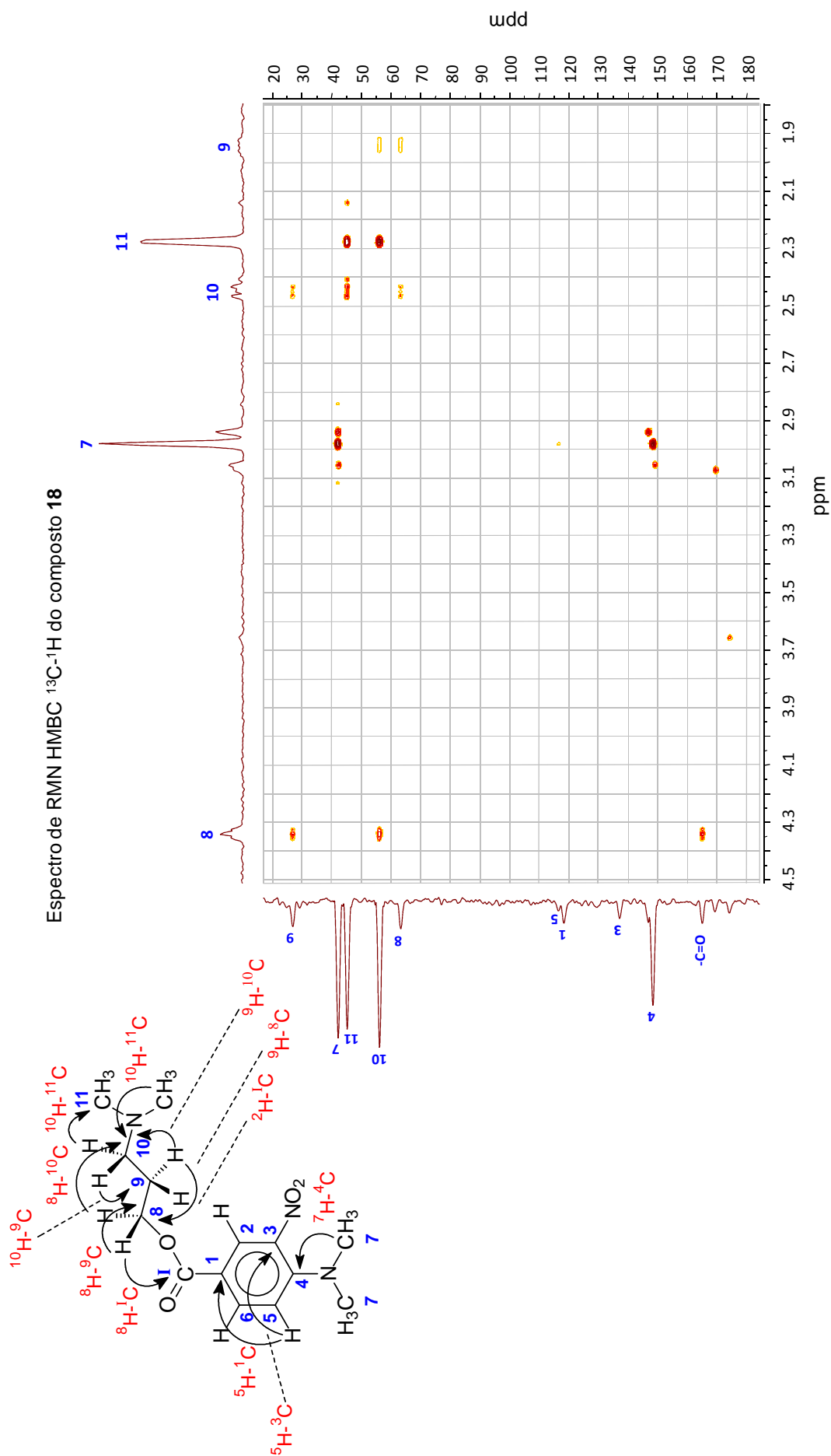


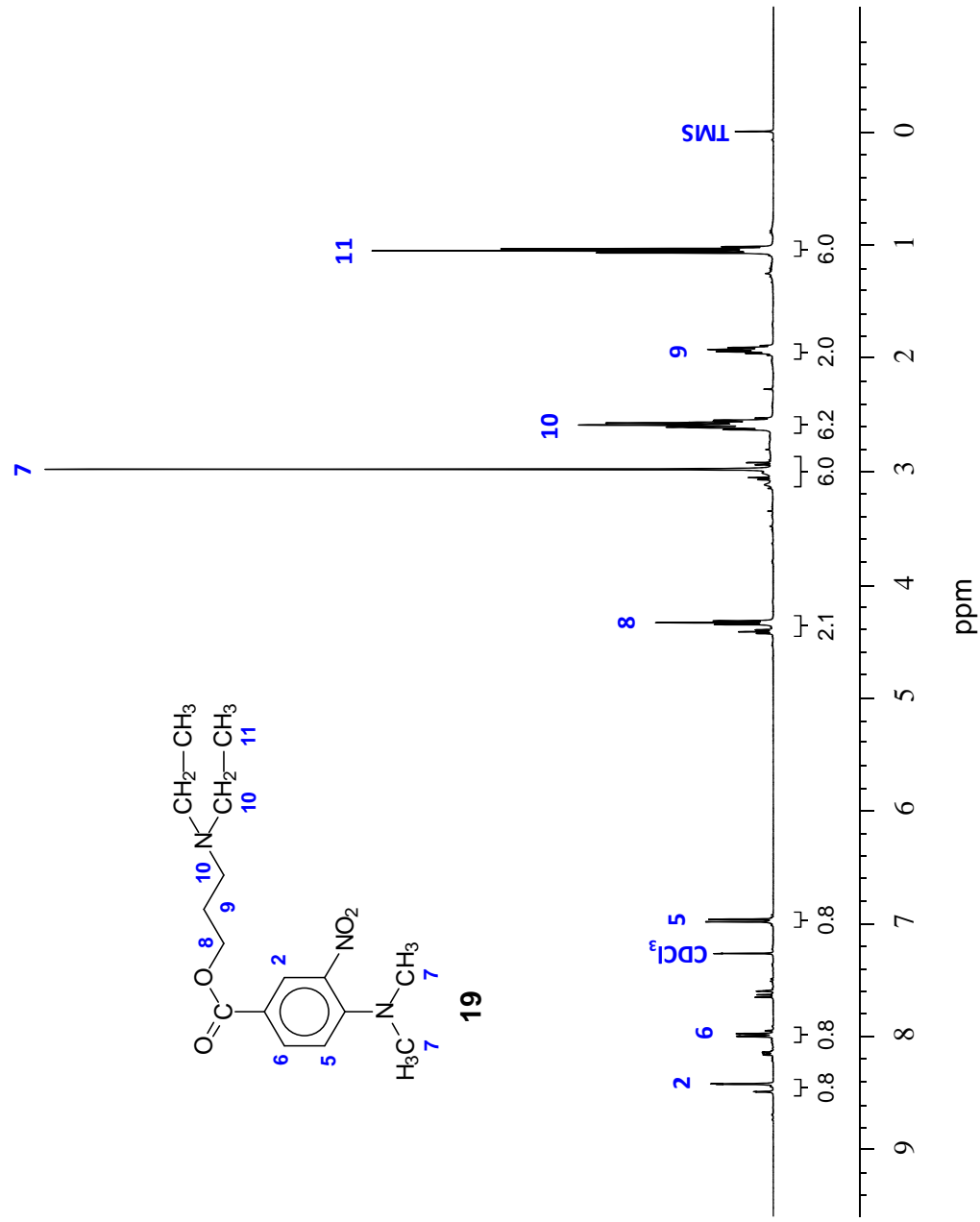
Espectro de RMN COSY ^1H - ^1H do composto **17** isolado da reação de **19**

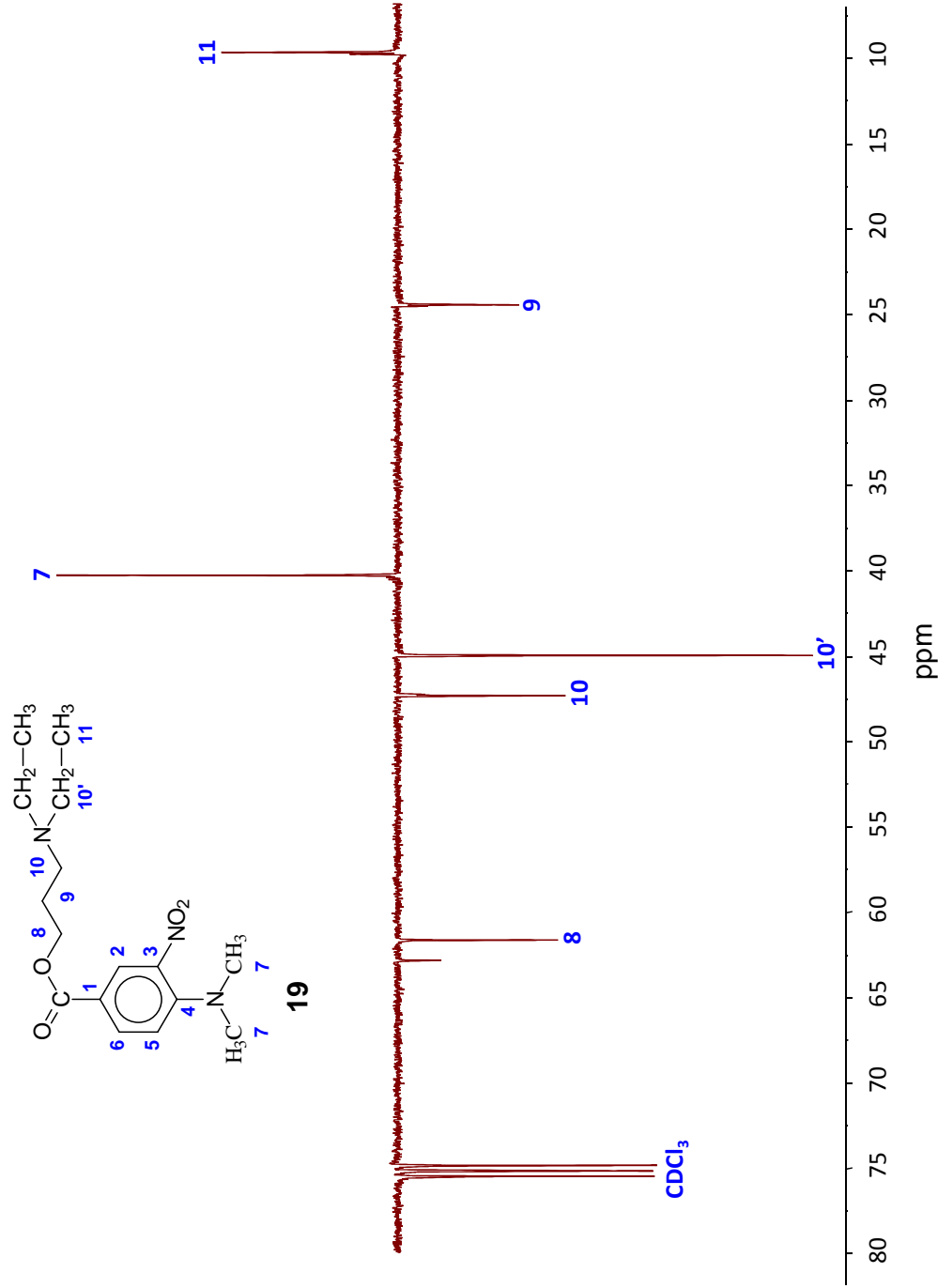
Espectro de RMN de ^1H do composto **18**

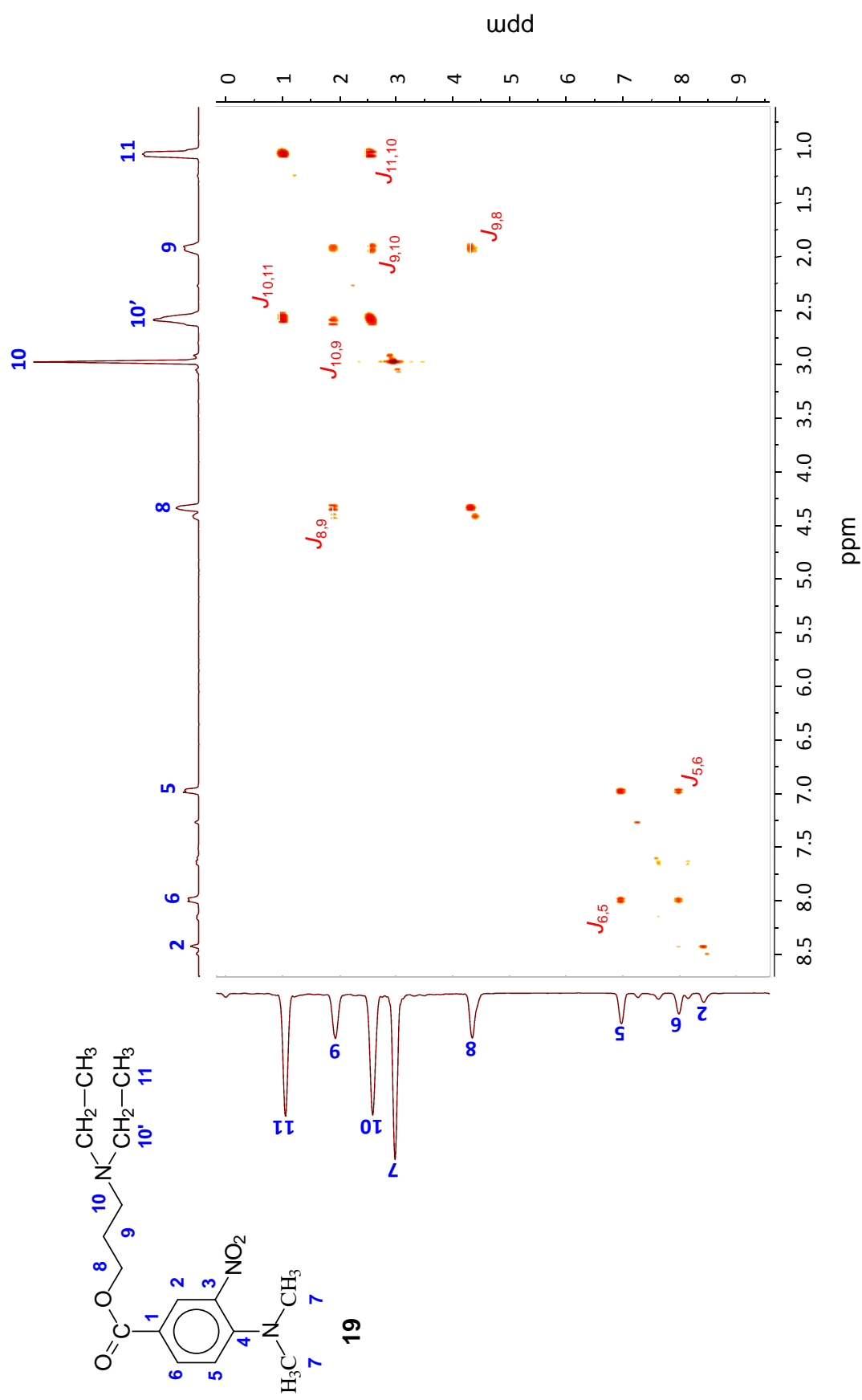
Espectro de RMN APT do composto **18**

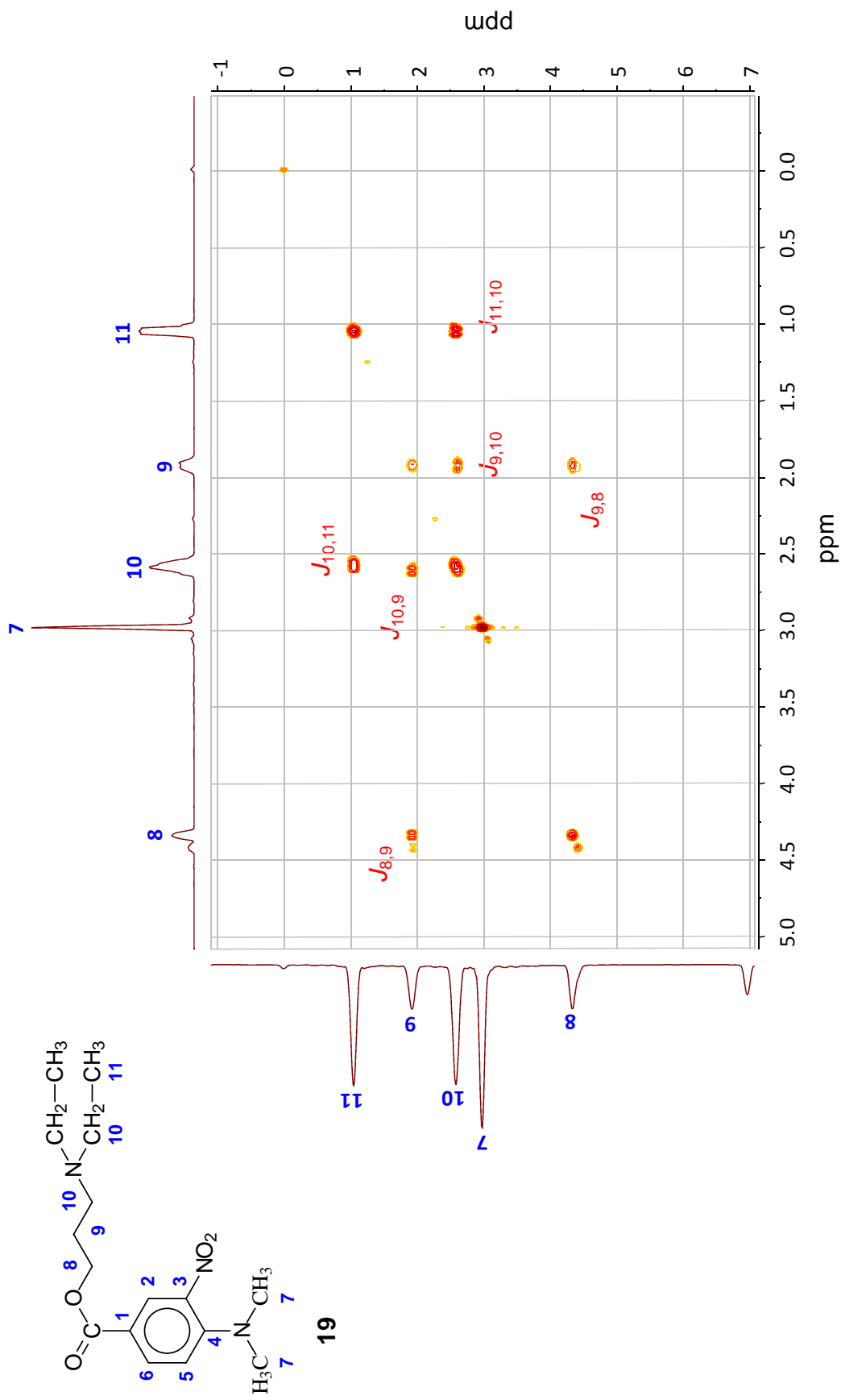
Espectro de RMN COSY ^1H - ^1H do composto **18**

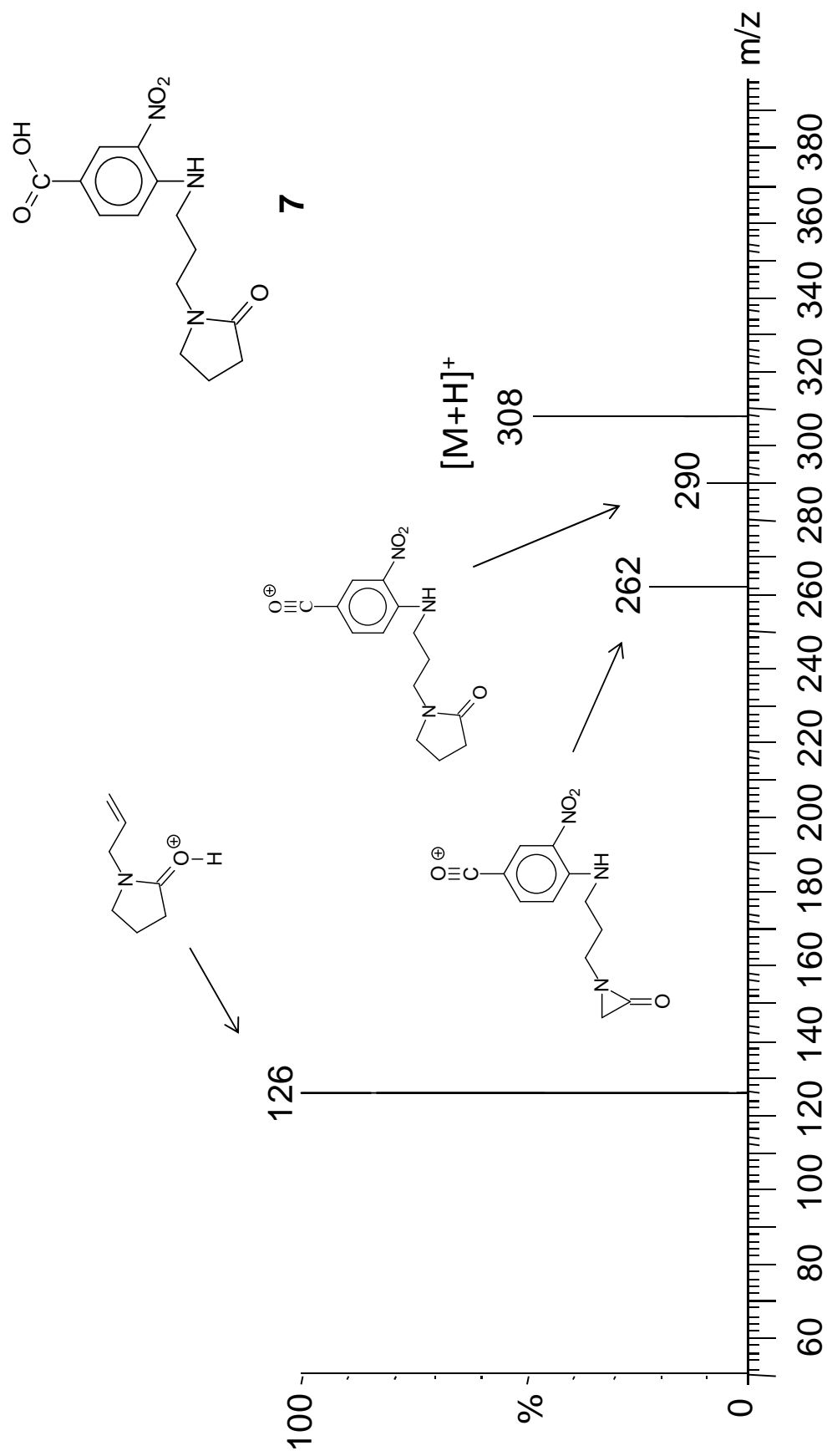


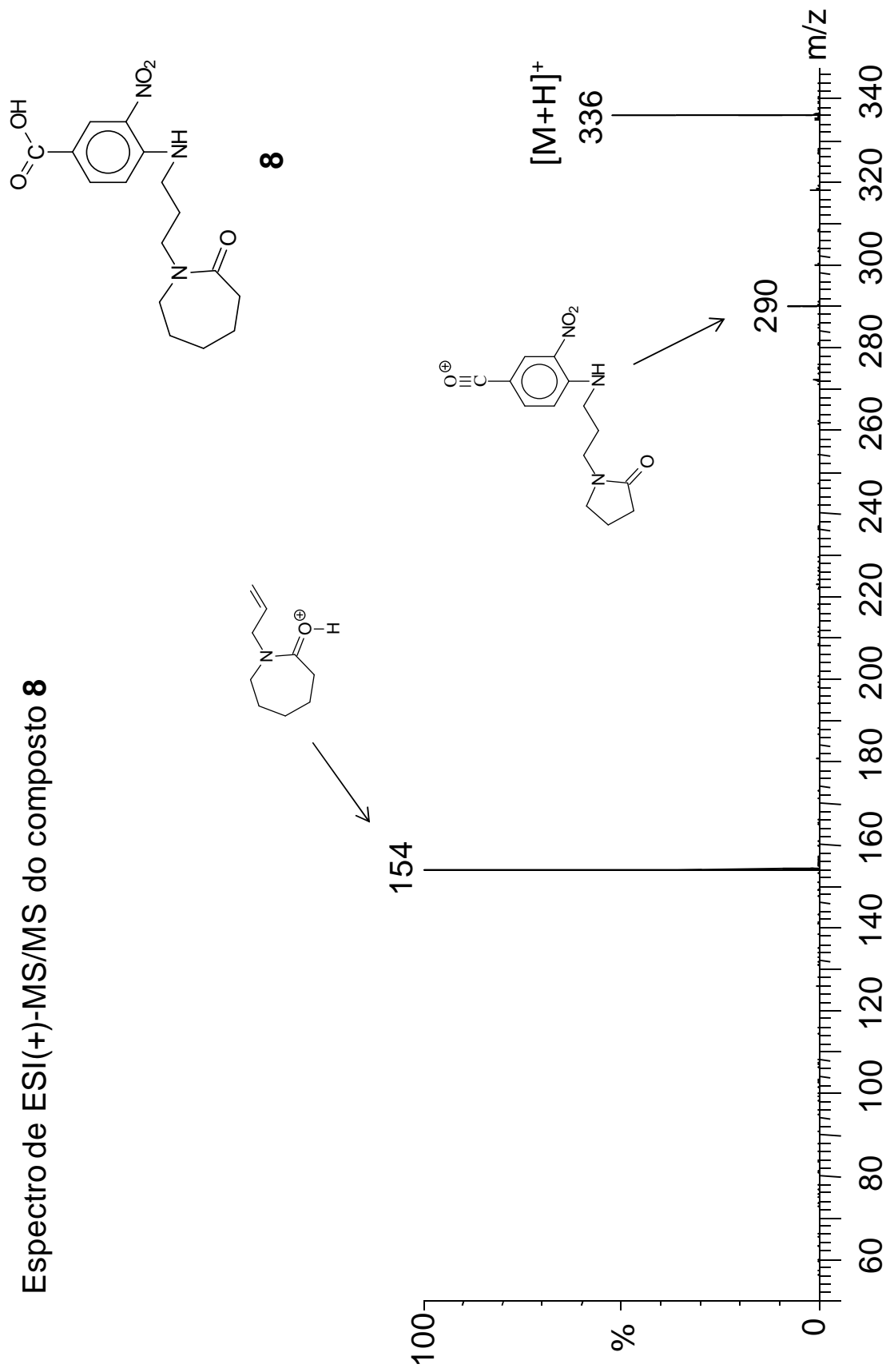
RMN de ^1H do composto **19**

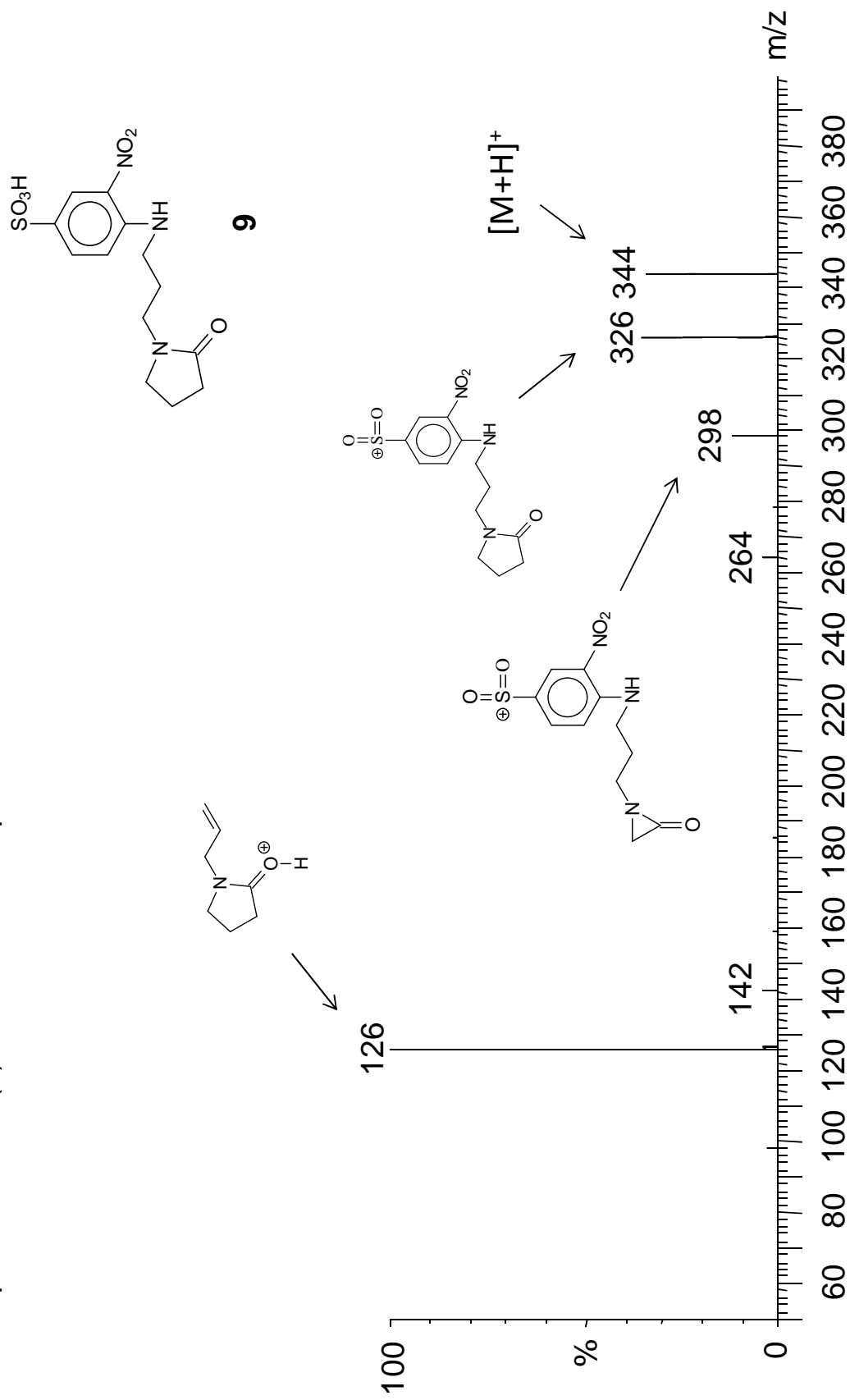
Espectro de RMN APT do composto **19**

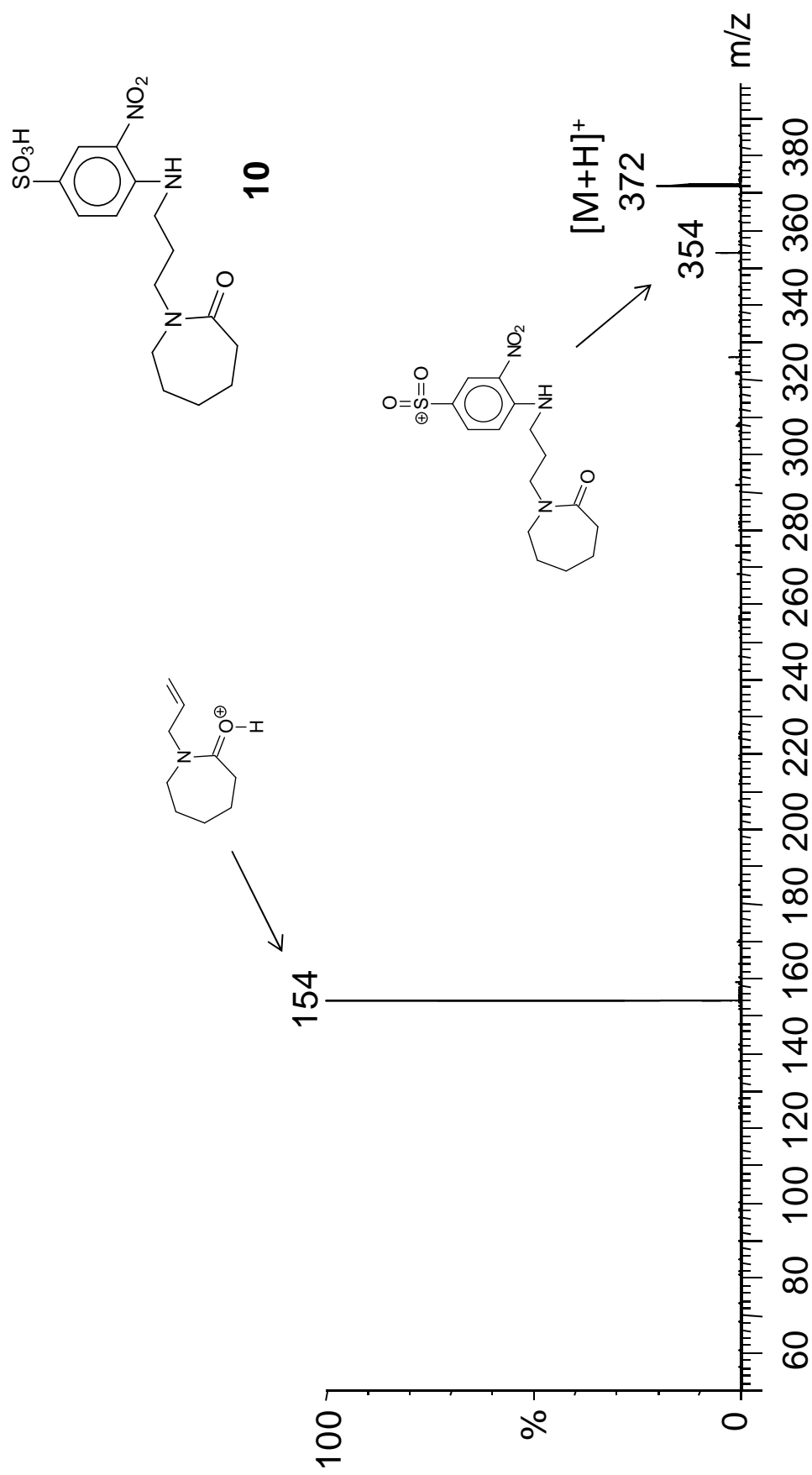
Espectro de RMN COSY ^1H - ^1H do composto **19**

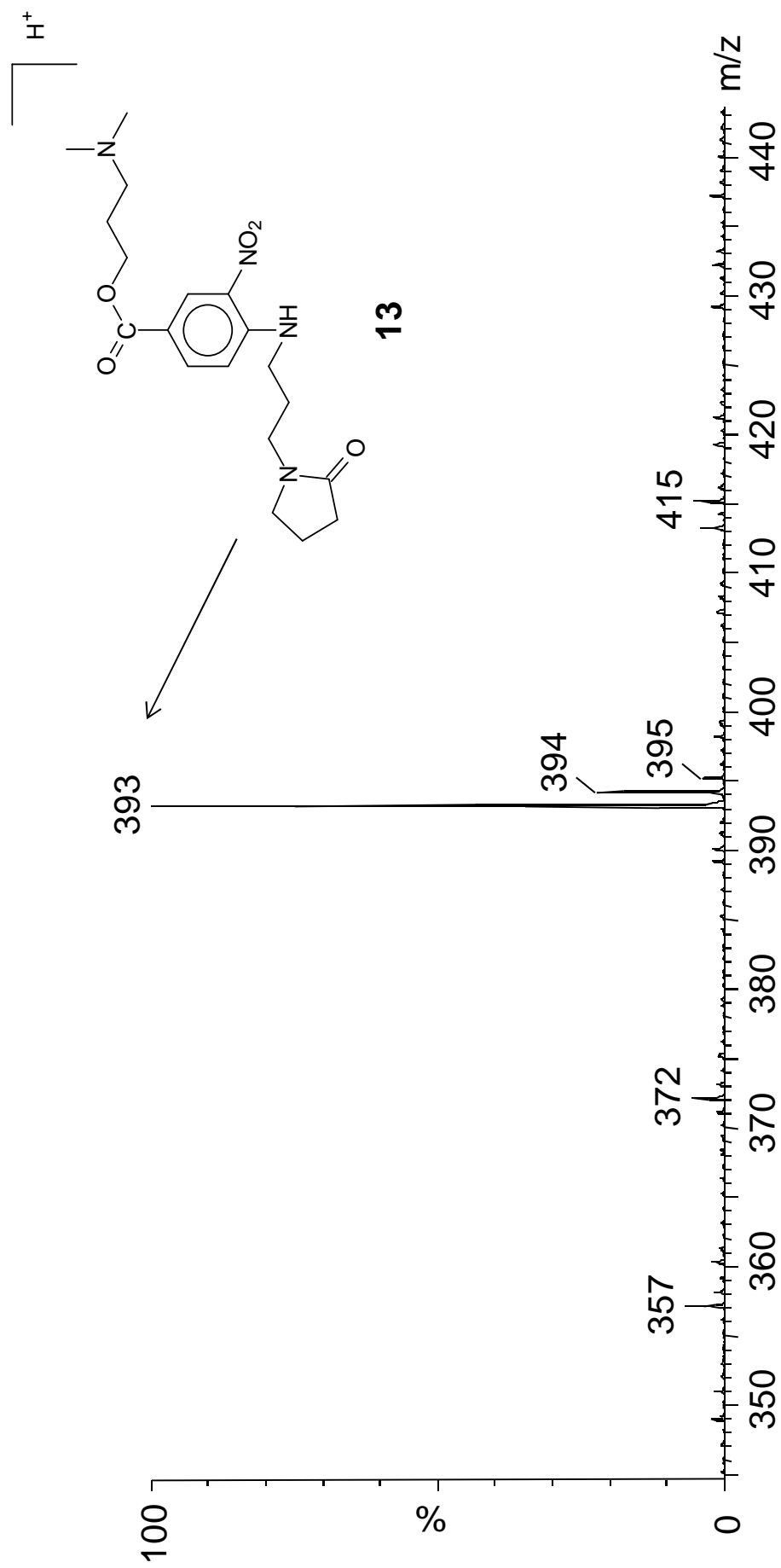
Zoom da região alifática do espectro de RMN COSY ^1H - ^1H do composto **19**

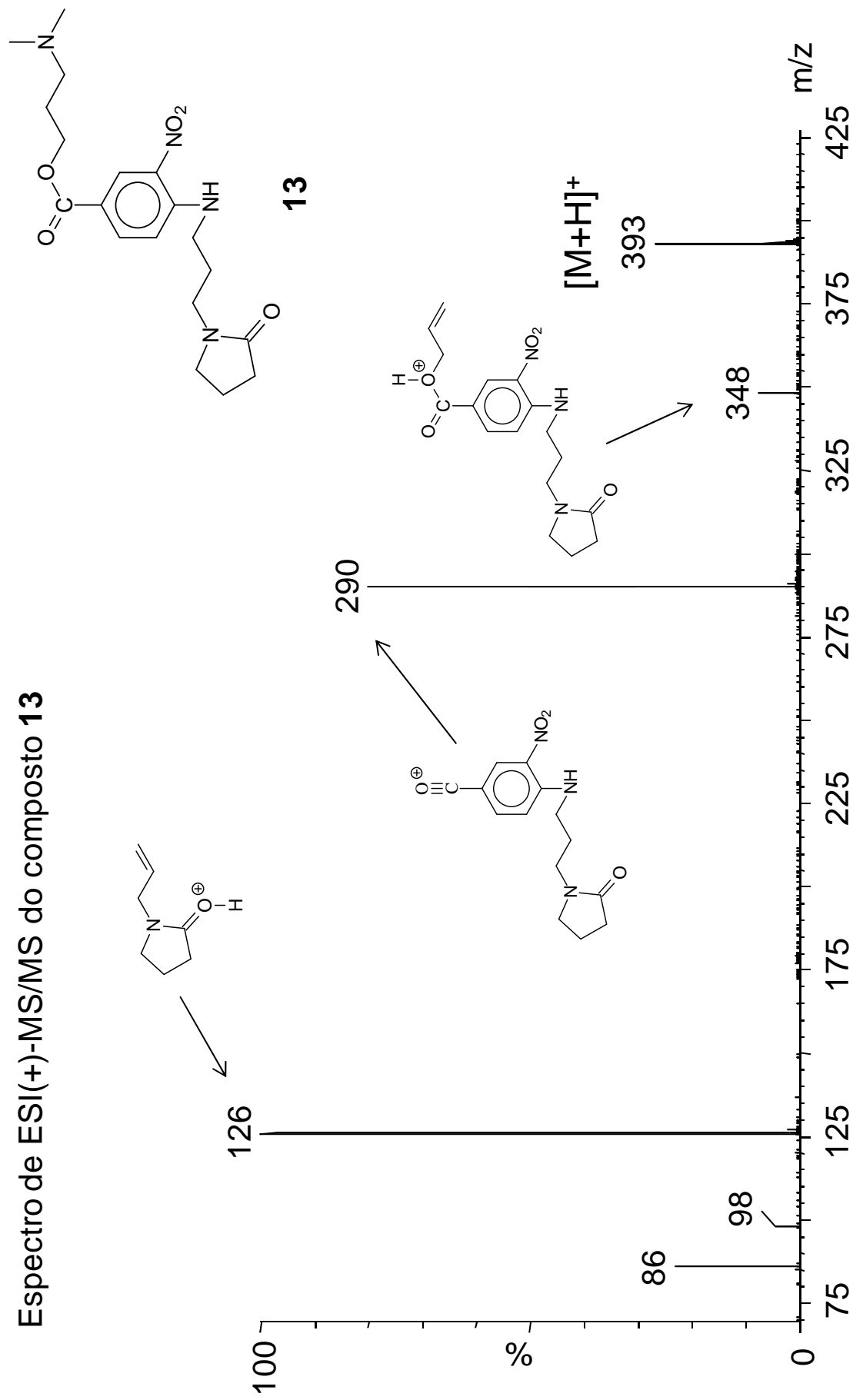
Espectro de ESI(+)-MS/MS do composto **7**

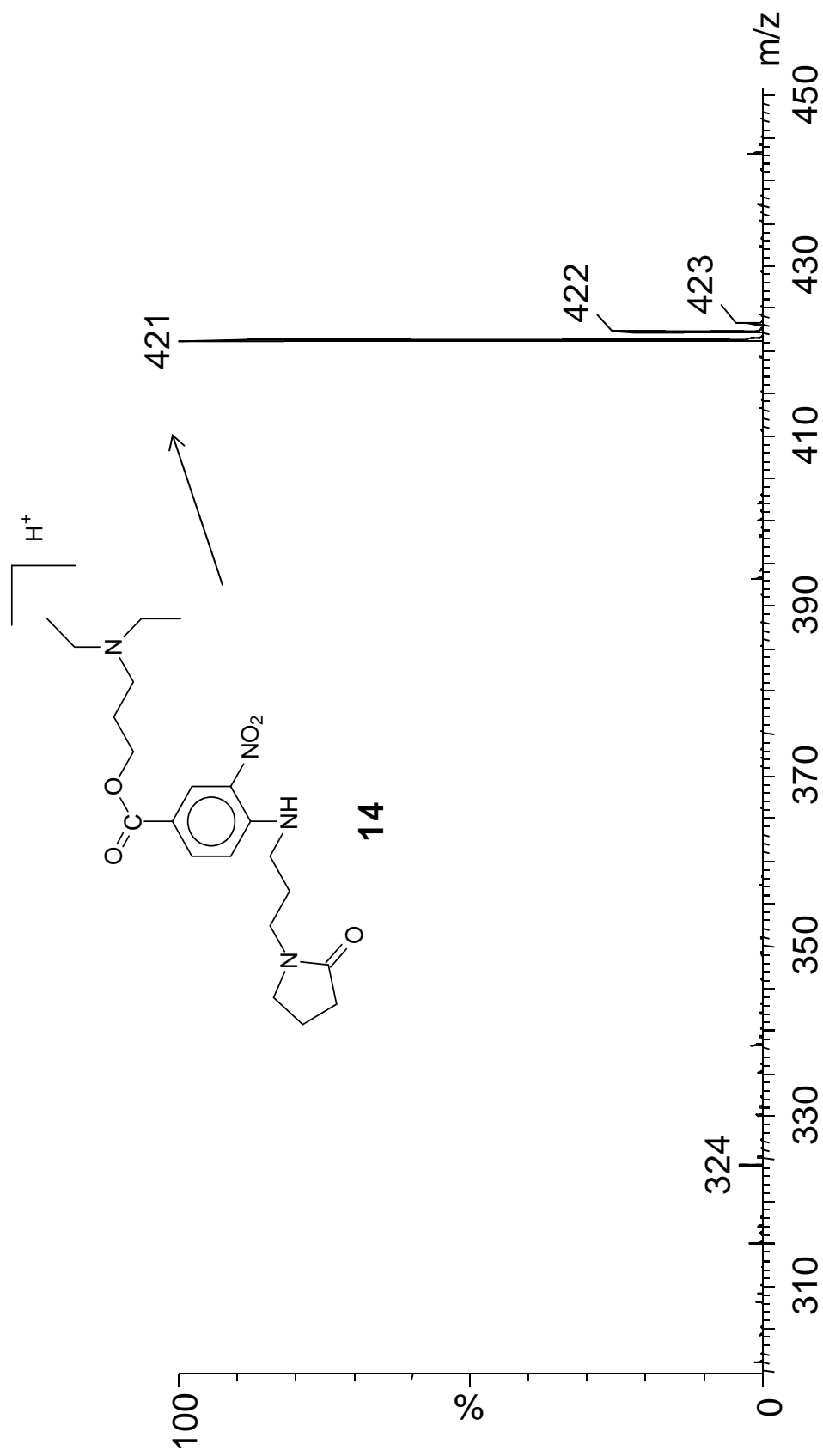
Espectro de ESI(+)-MS/MS do composto **8**

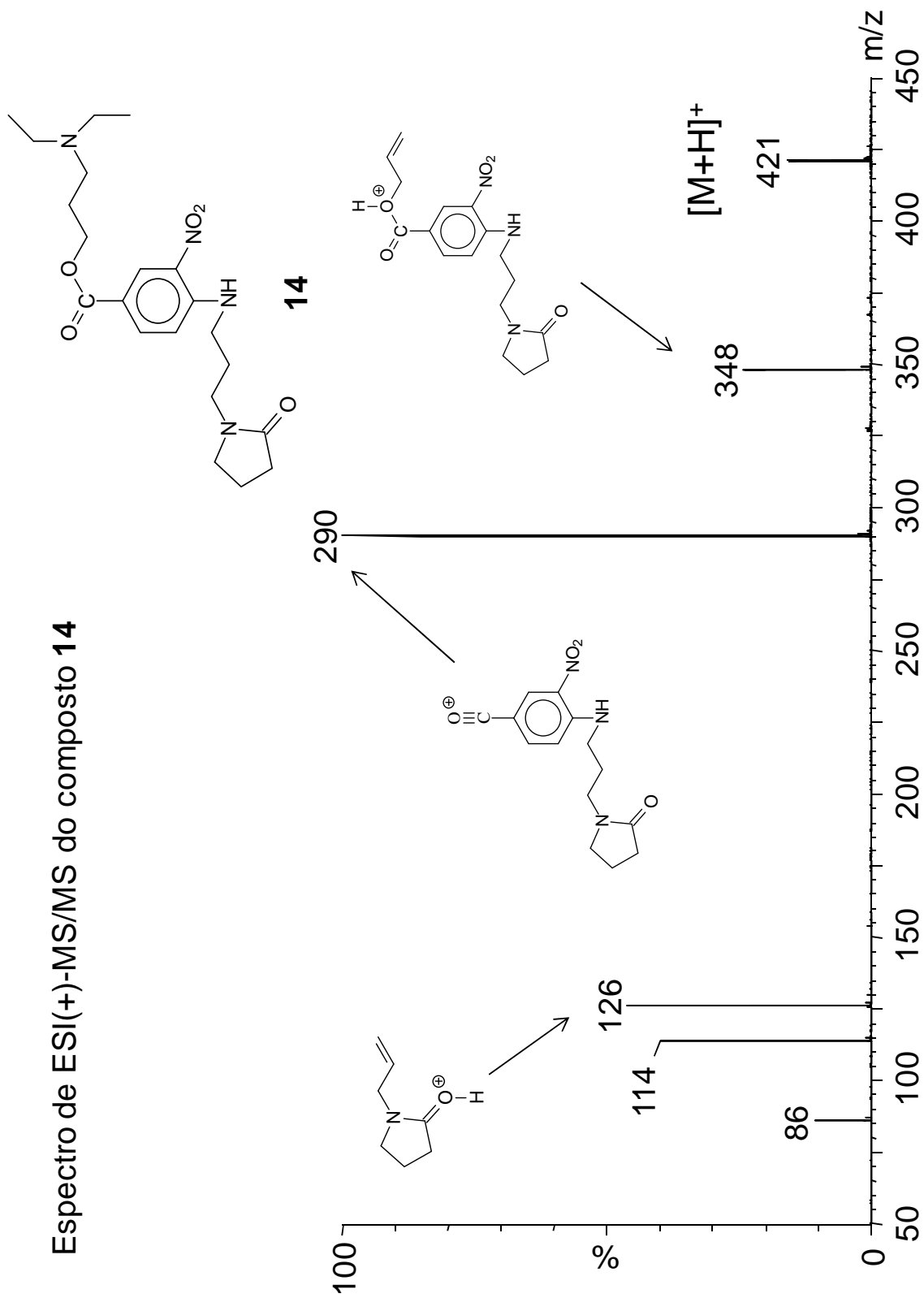
Espectro de ESI(+)-MS/MS do composto **9**

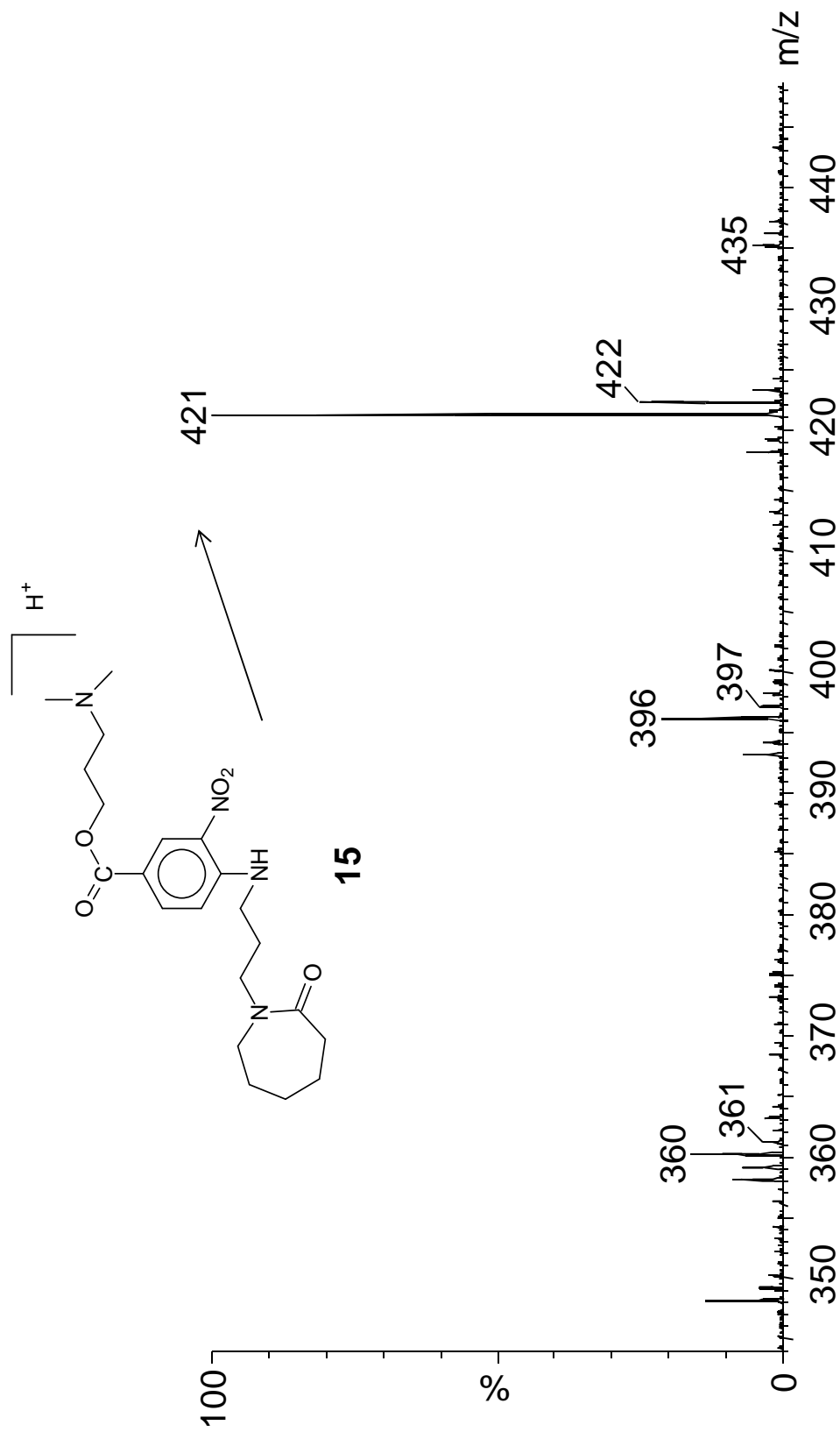
Espectro de ESI(+)-MS/MS do composto **10**

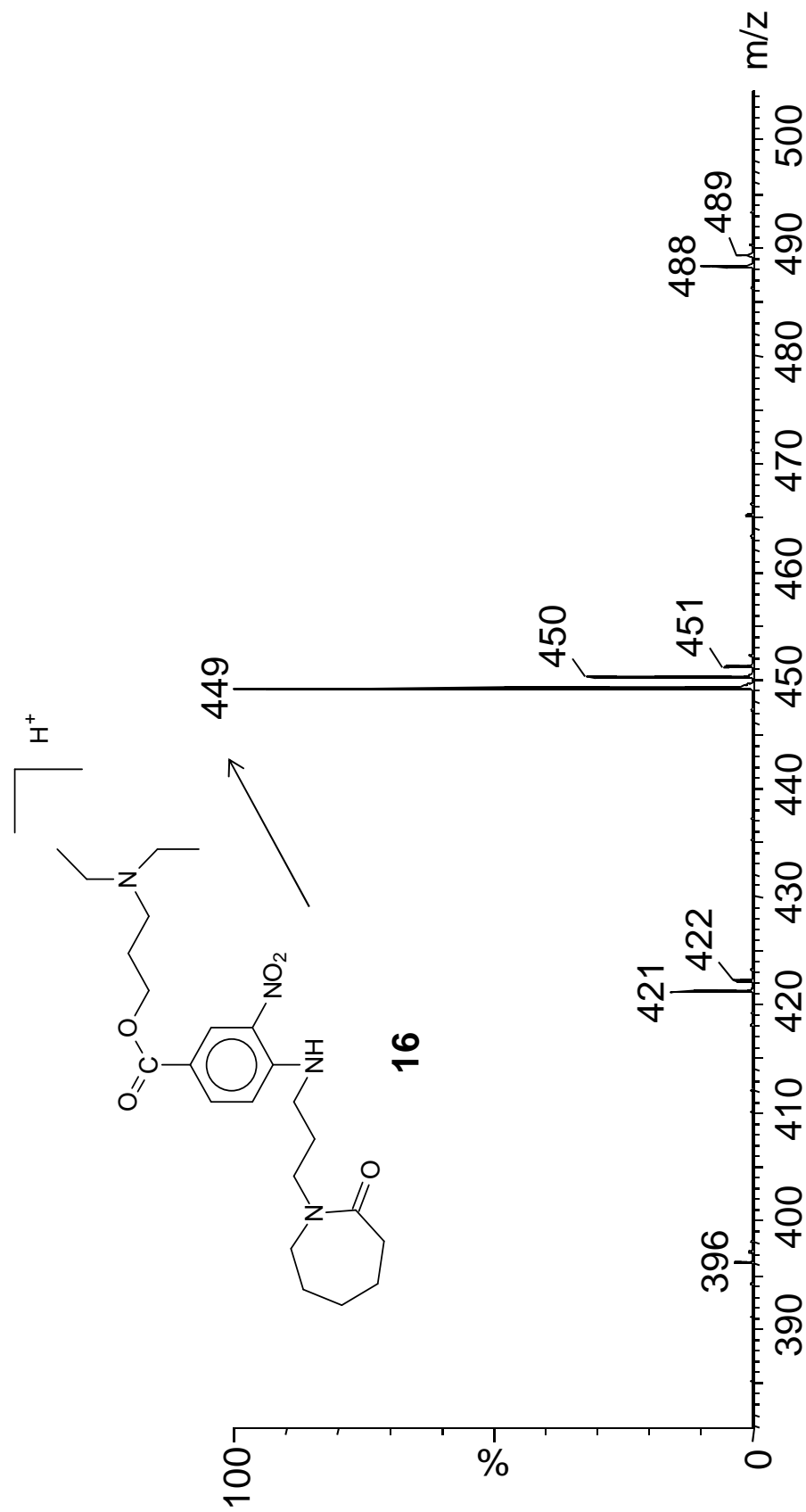
Espectro de ESI(+)-MS do composto **13**

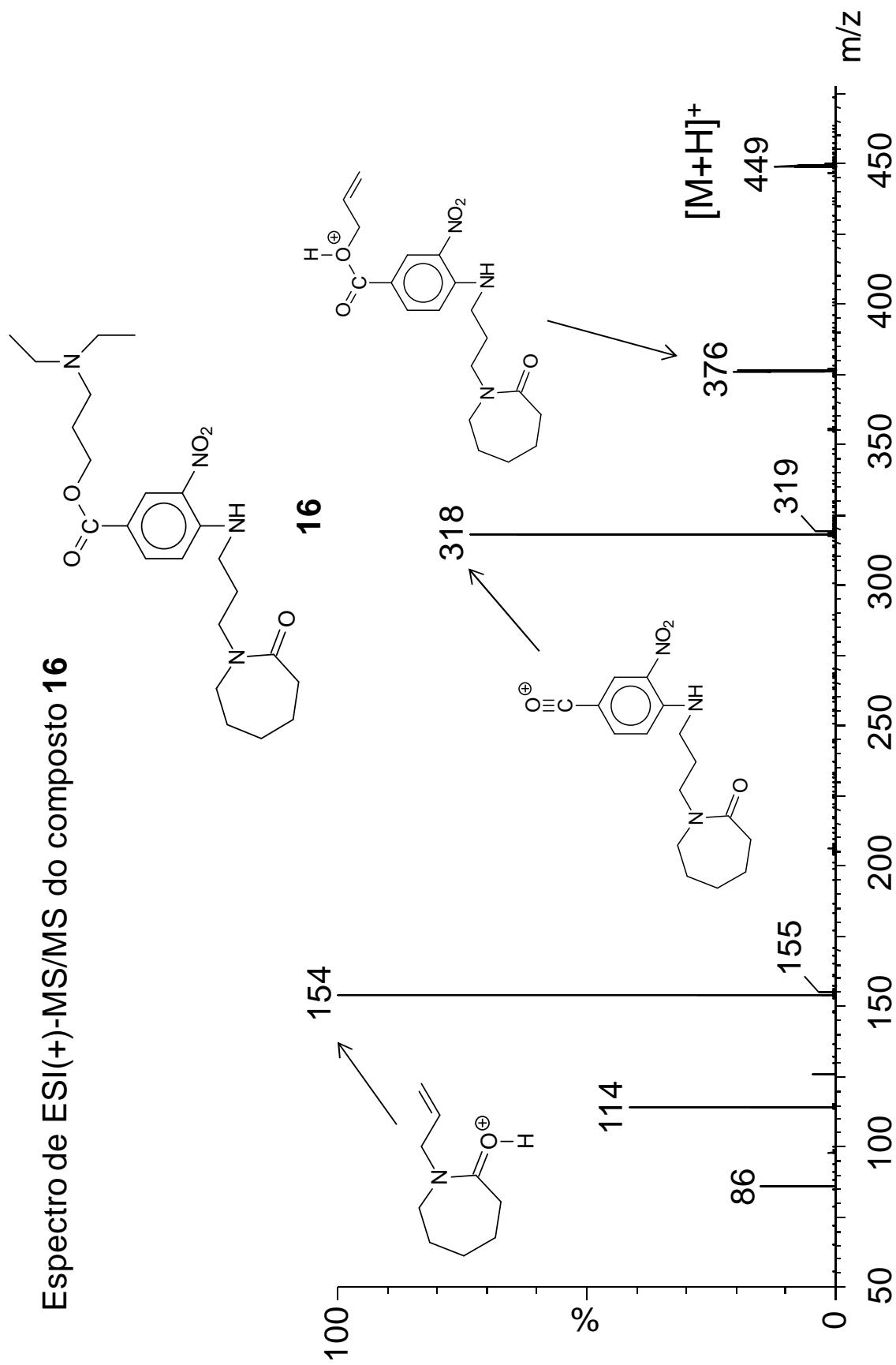
Espectro de ESI(+)-MS/MS do composto **13**

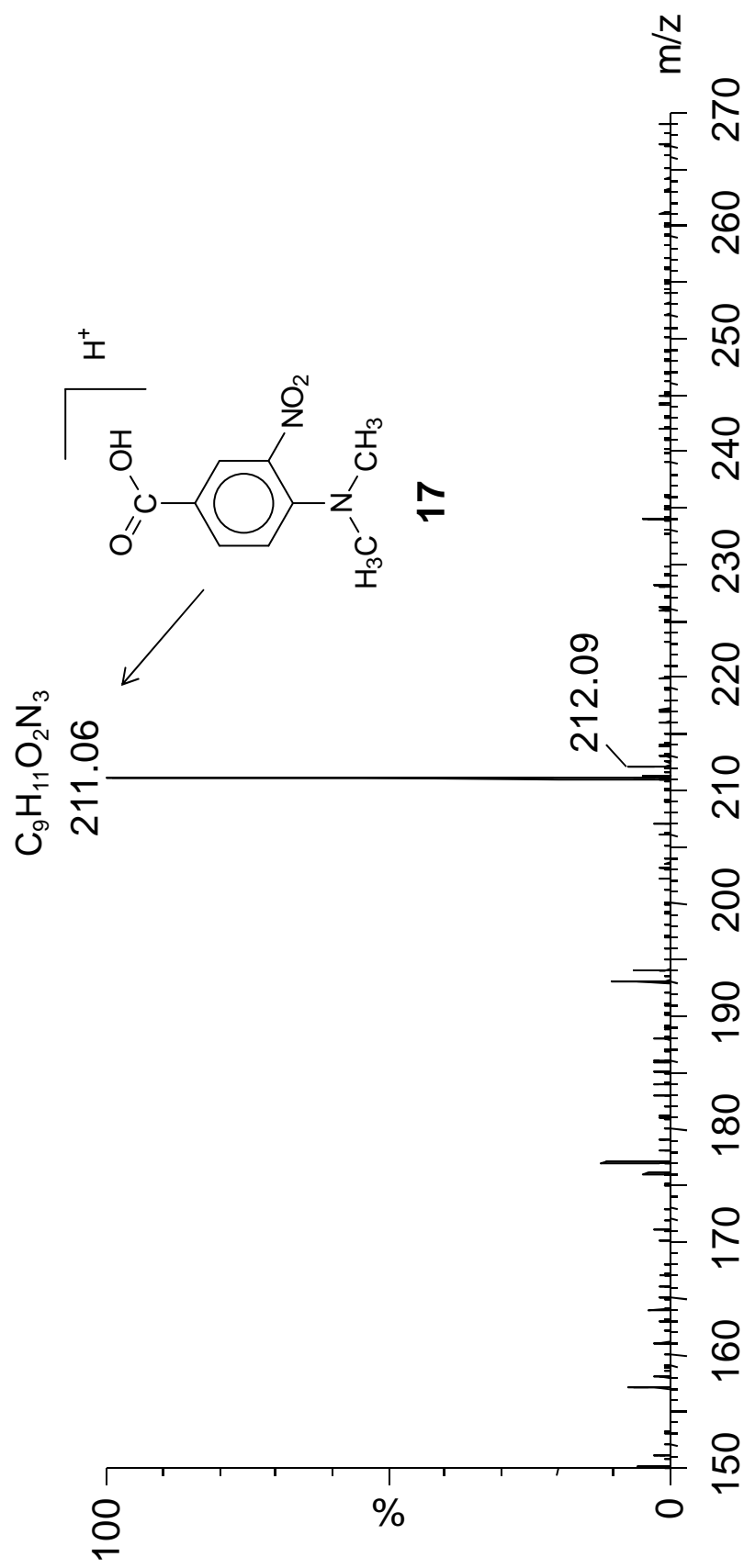
Espectro de ESI(+)-MS do composto **14**

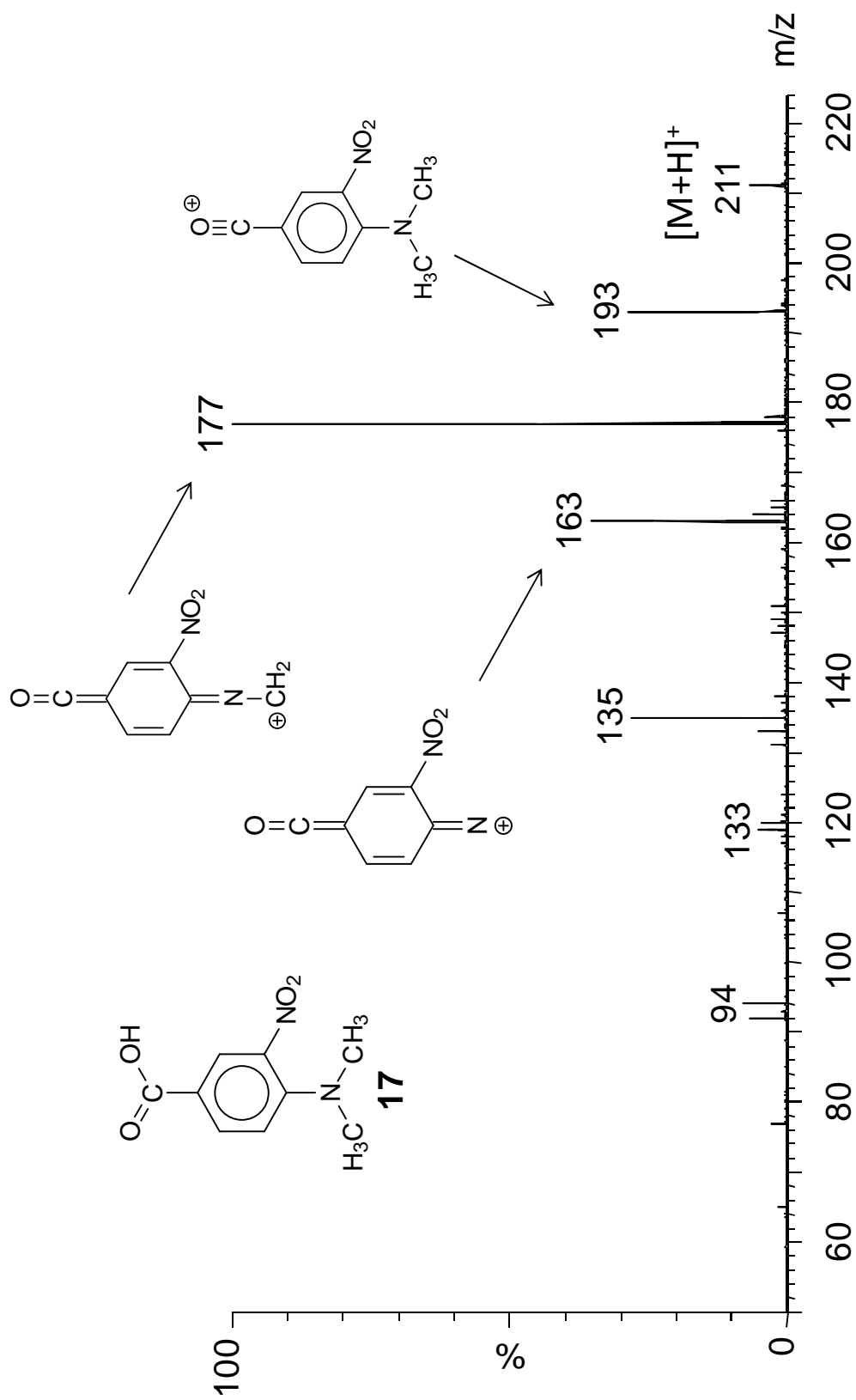
Espectro de ESI(+)-MS/MS do composto **14**

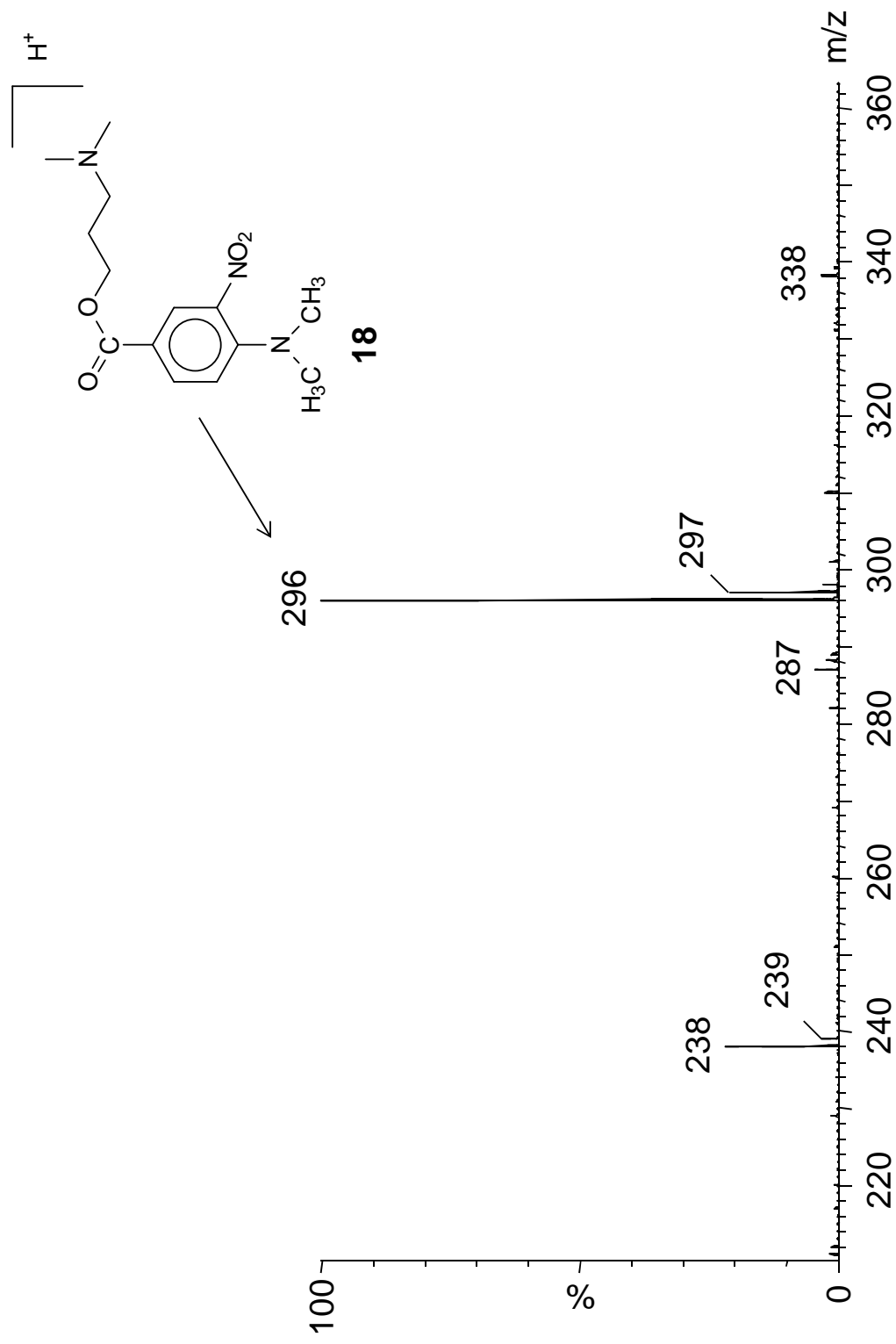
Espectro de ESI(+)-MS do composto **15**

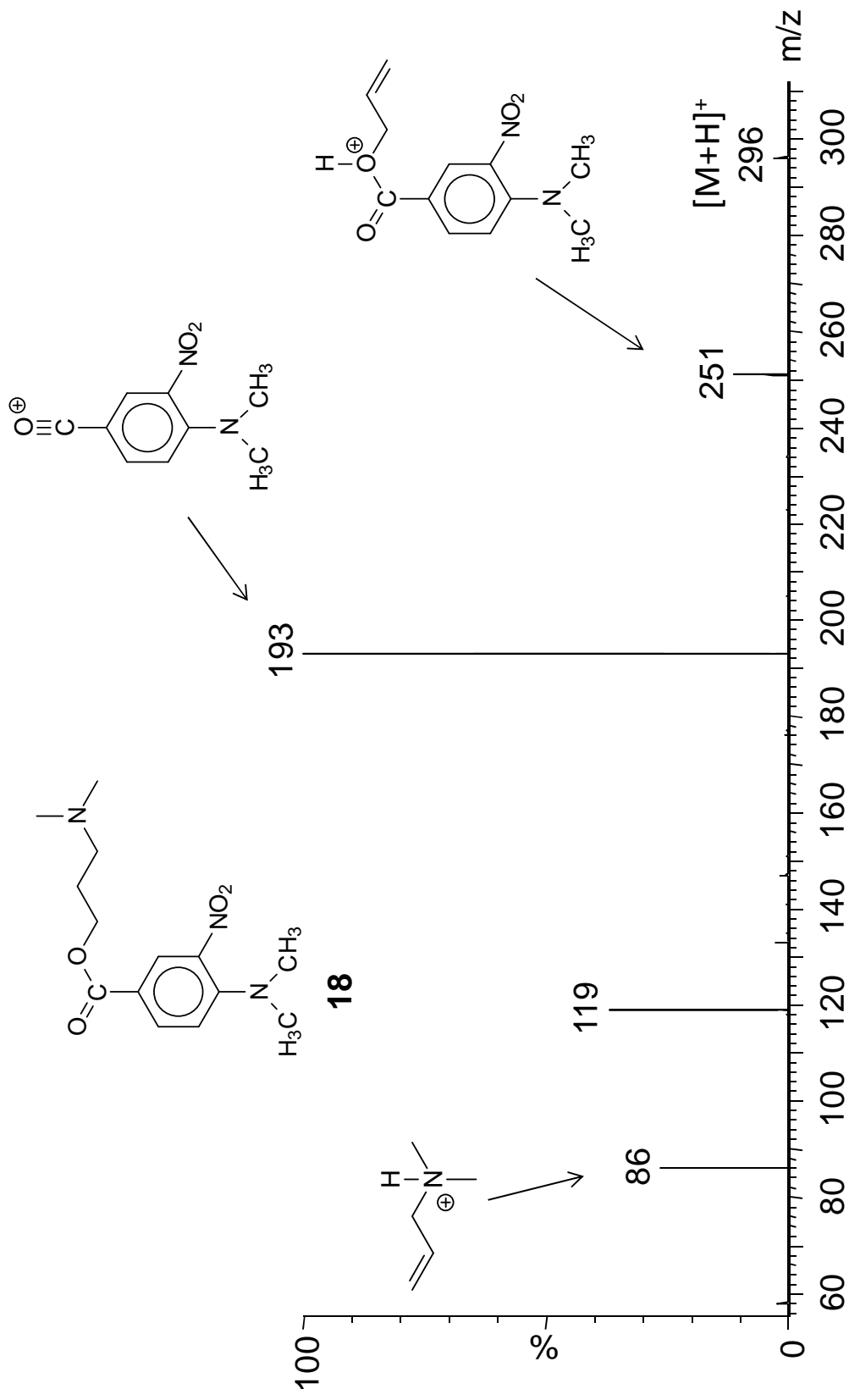
Espectro de ESI(+)-MS do composto **16**

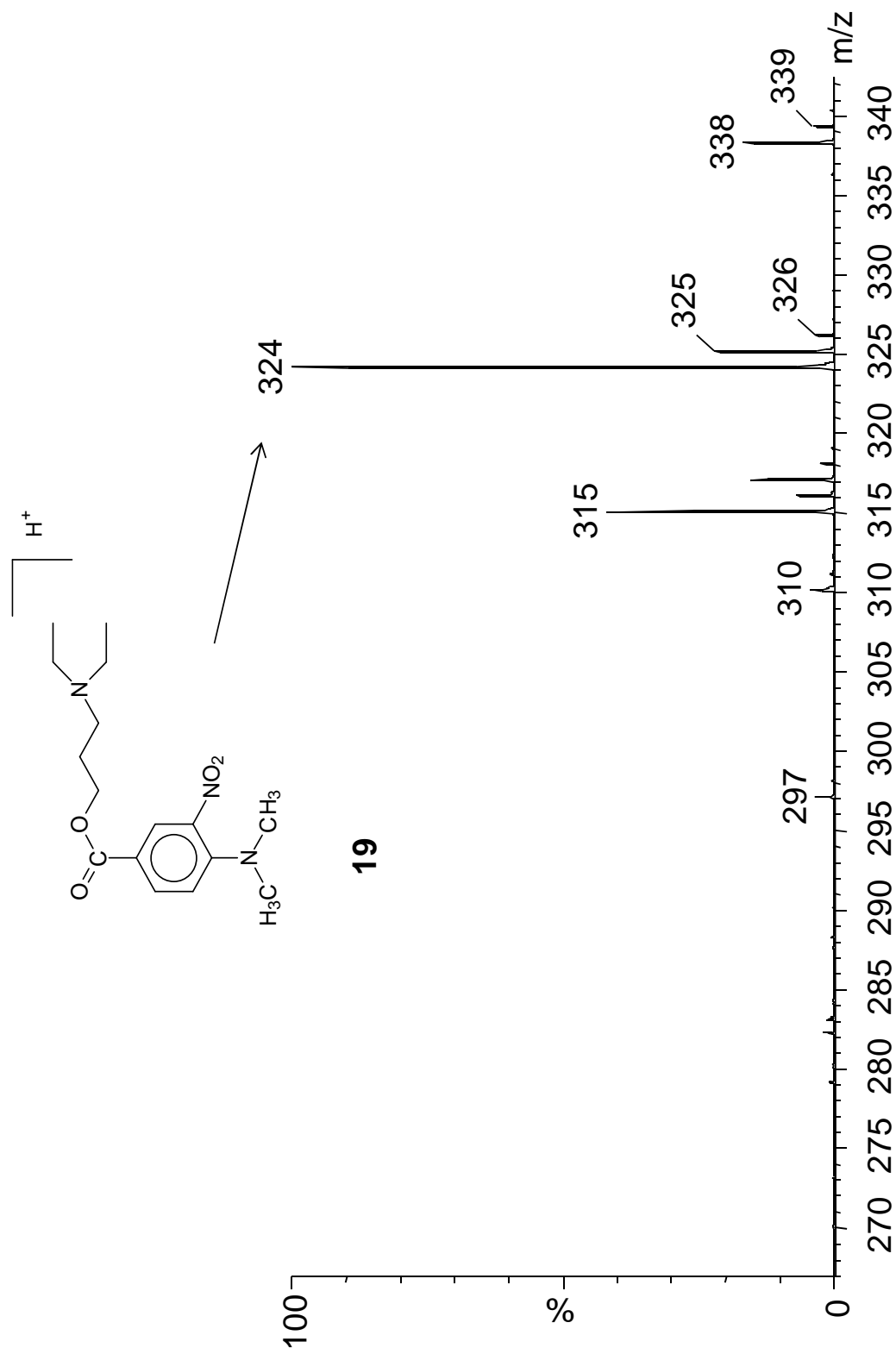
Espectro de ESI(+)-MS/MS do composto **16**

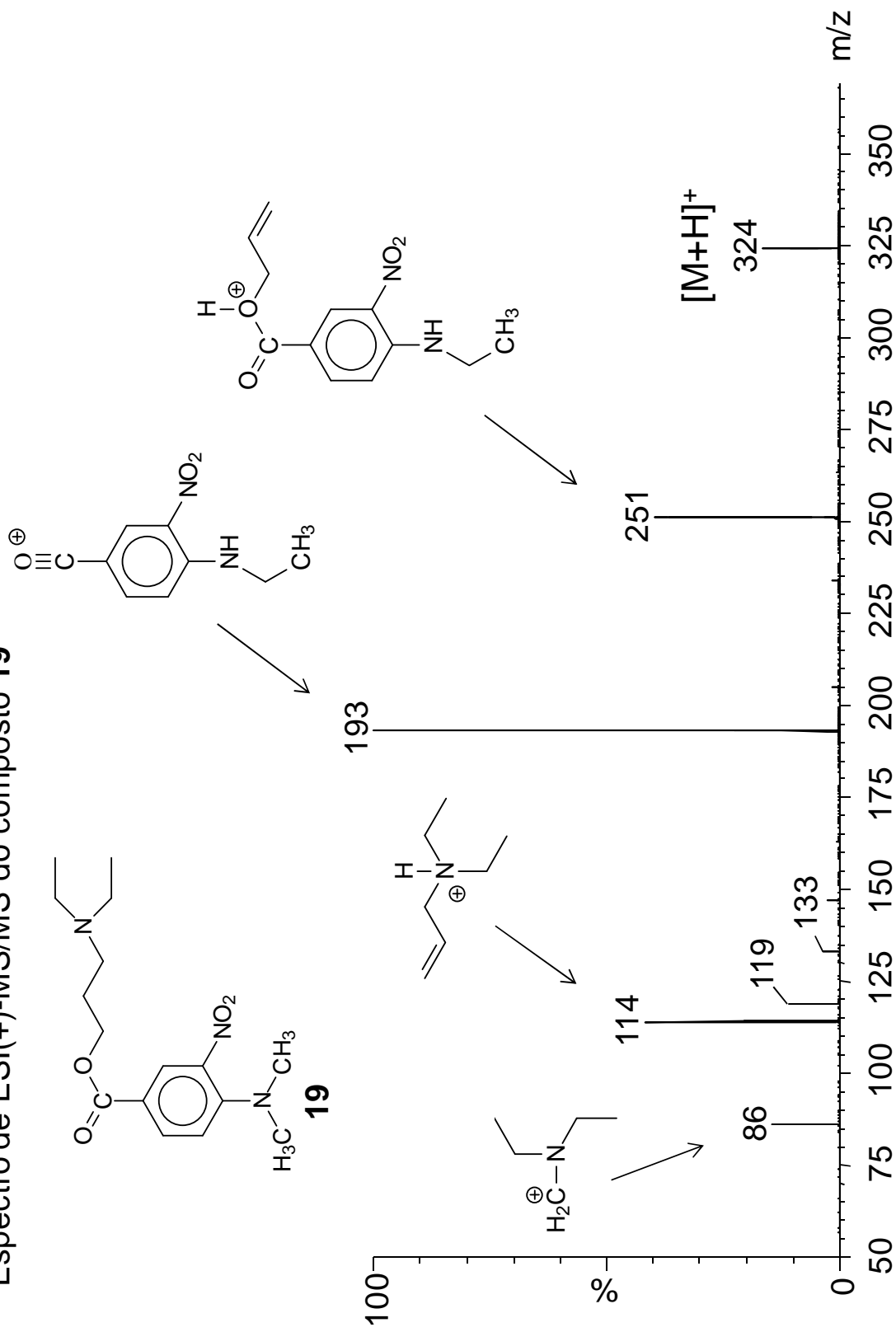
Espectro de ESI(+)-MS do composto **17**

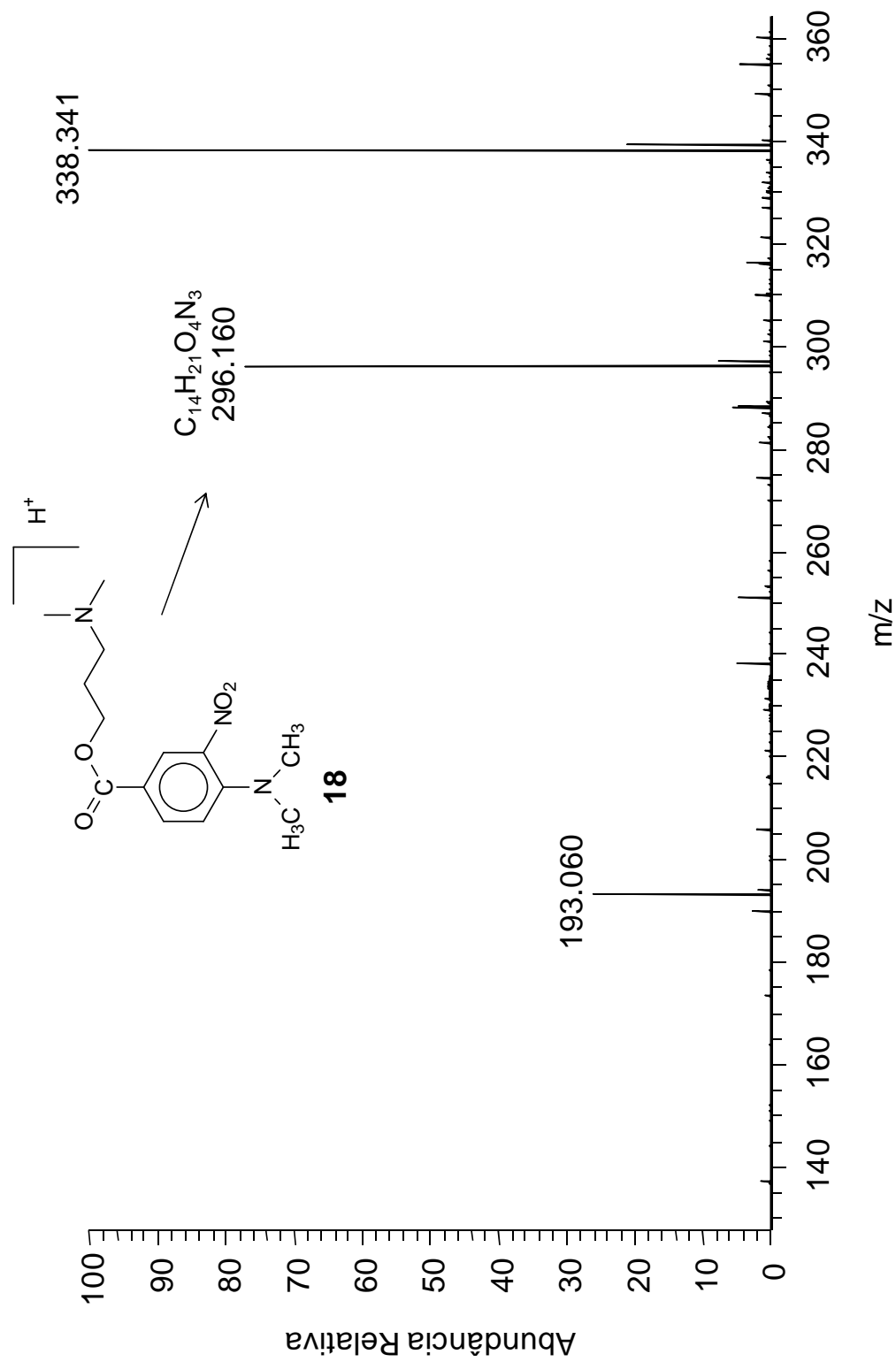
Espectro de ESI(+)-MS/MS do composto **17**

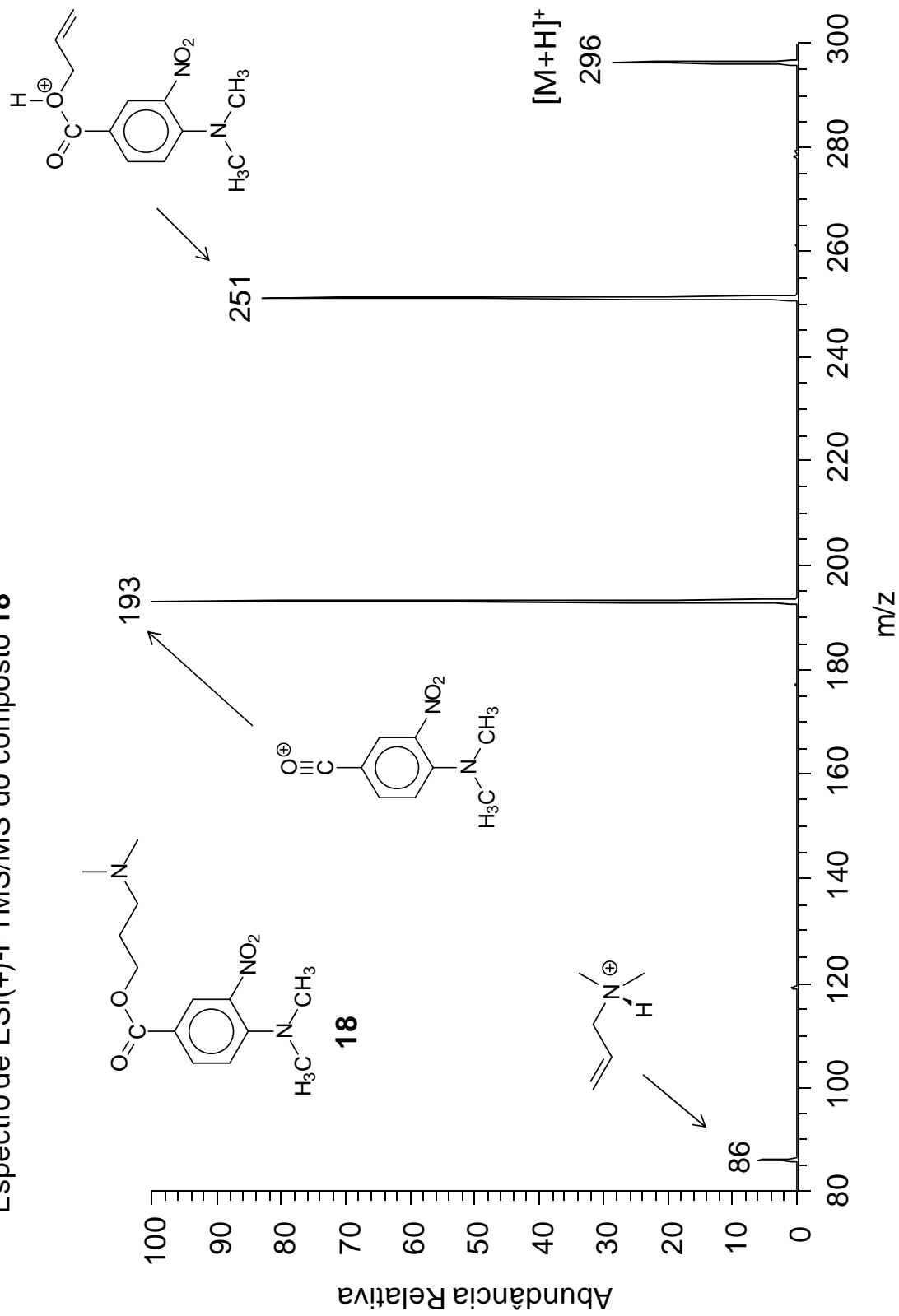
Espectro de ESI(+)-MS do composto **18**

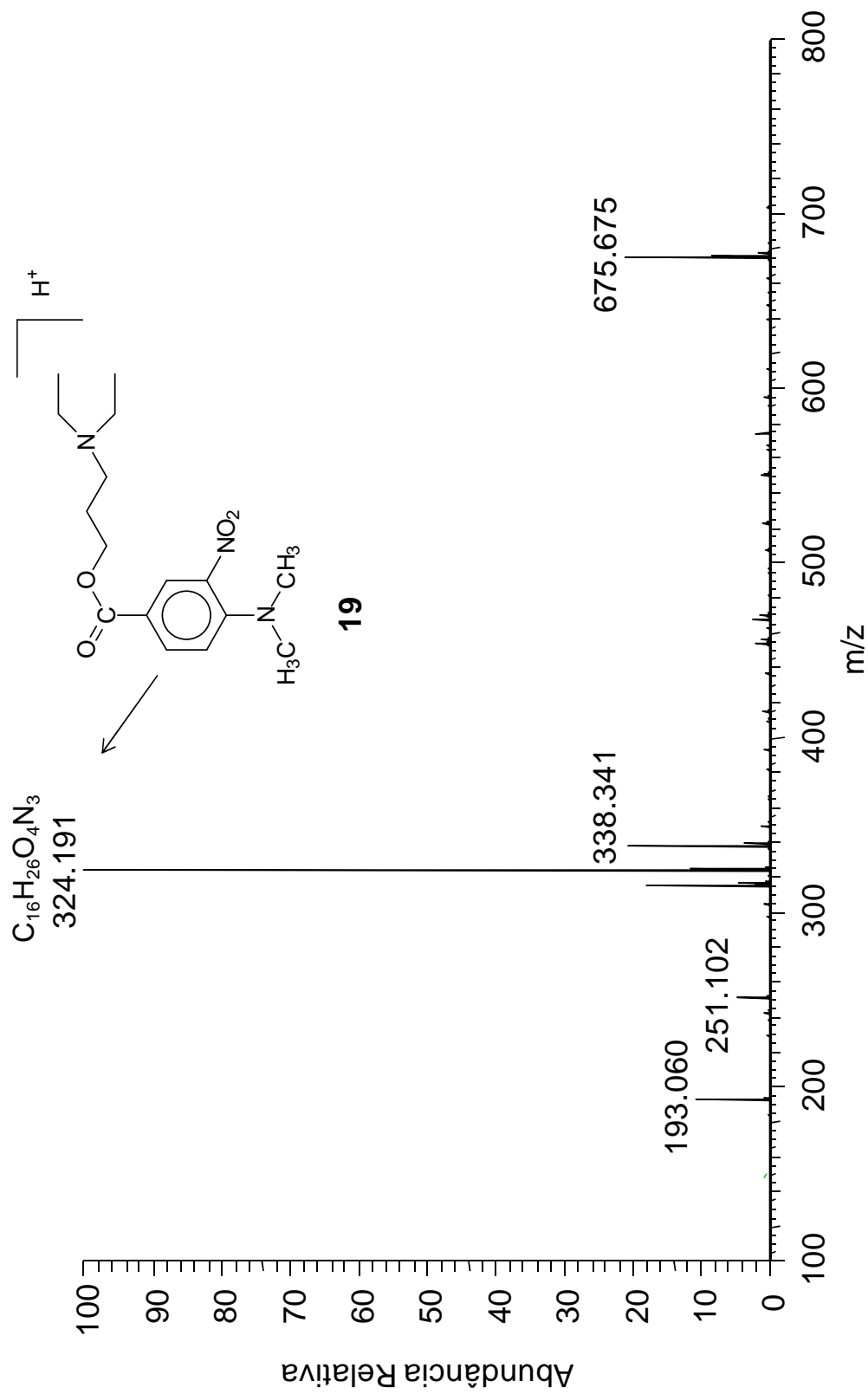
Espectro de ESI(+)-MS/MS do composto **18**

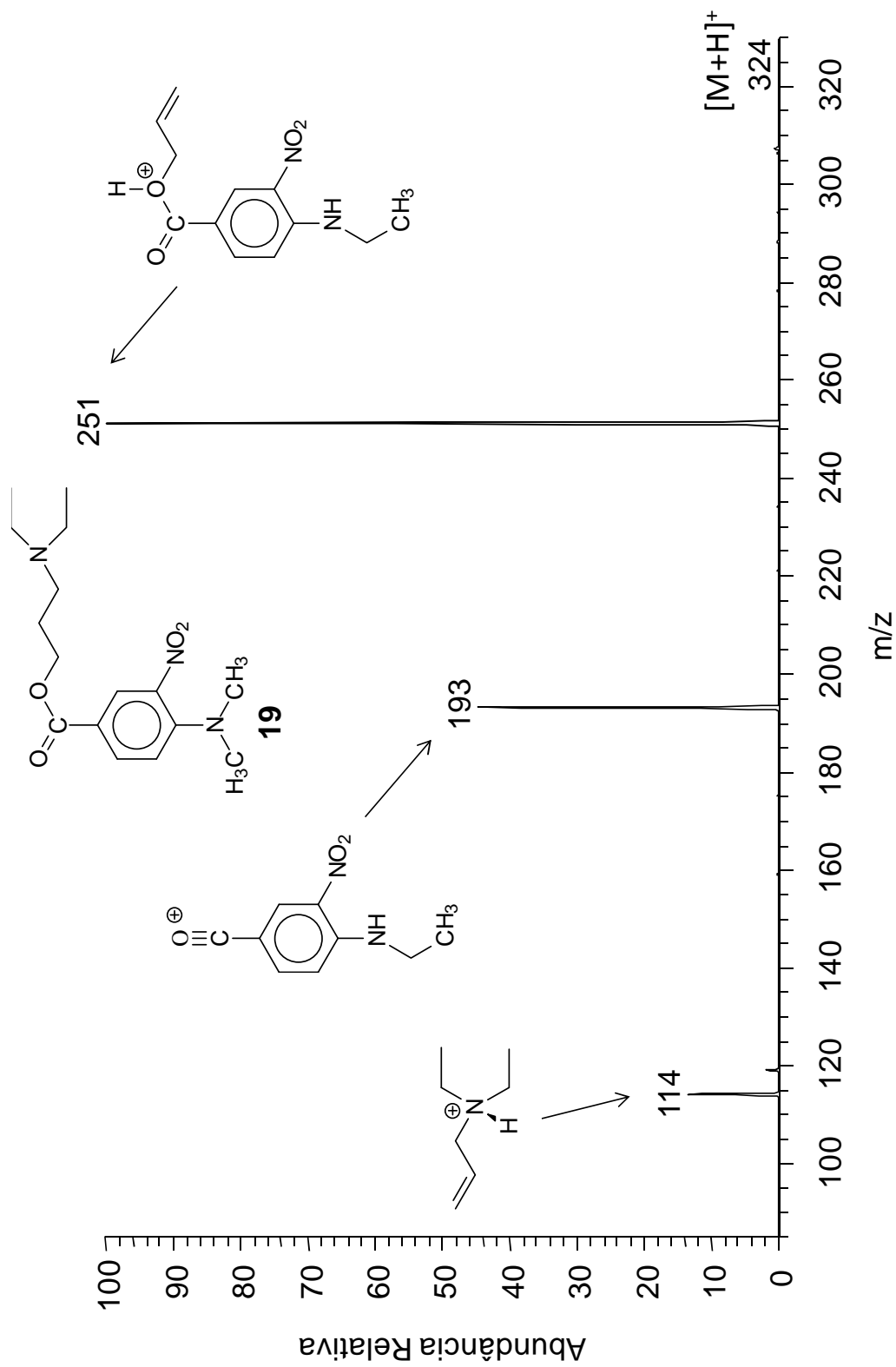
Espectro de ESI(+)-MS do composto **19**

Espectro de ESI(+)-MS/MS do composto **19**

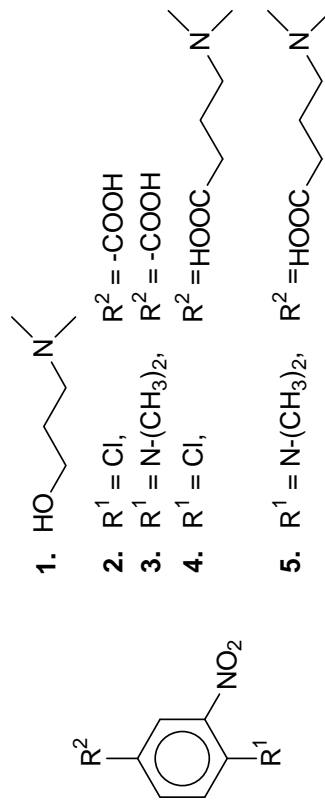
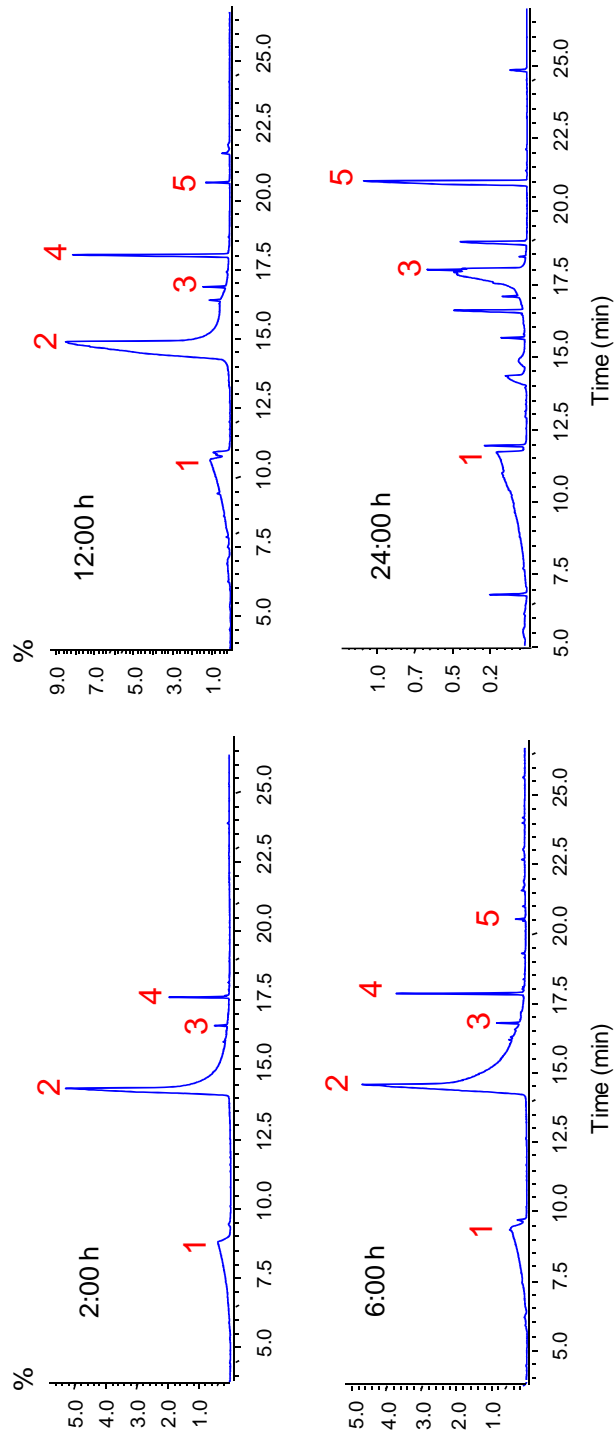
Espectro de ESI(+)-FTMS do composto **18**

Espectro de ESI(+)-FTMS/MS do composto **18**

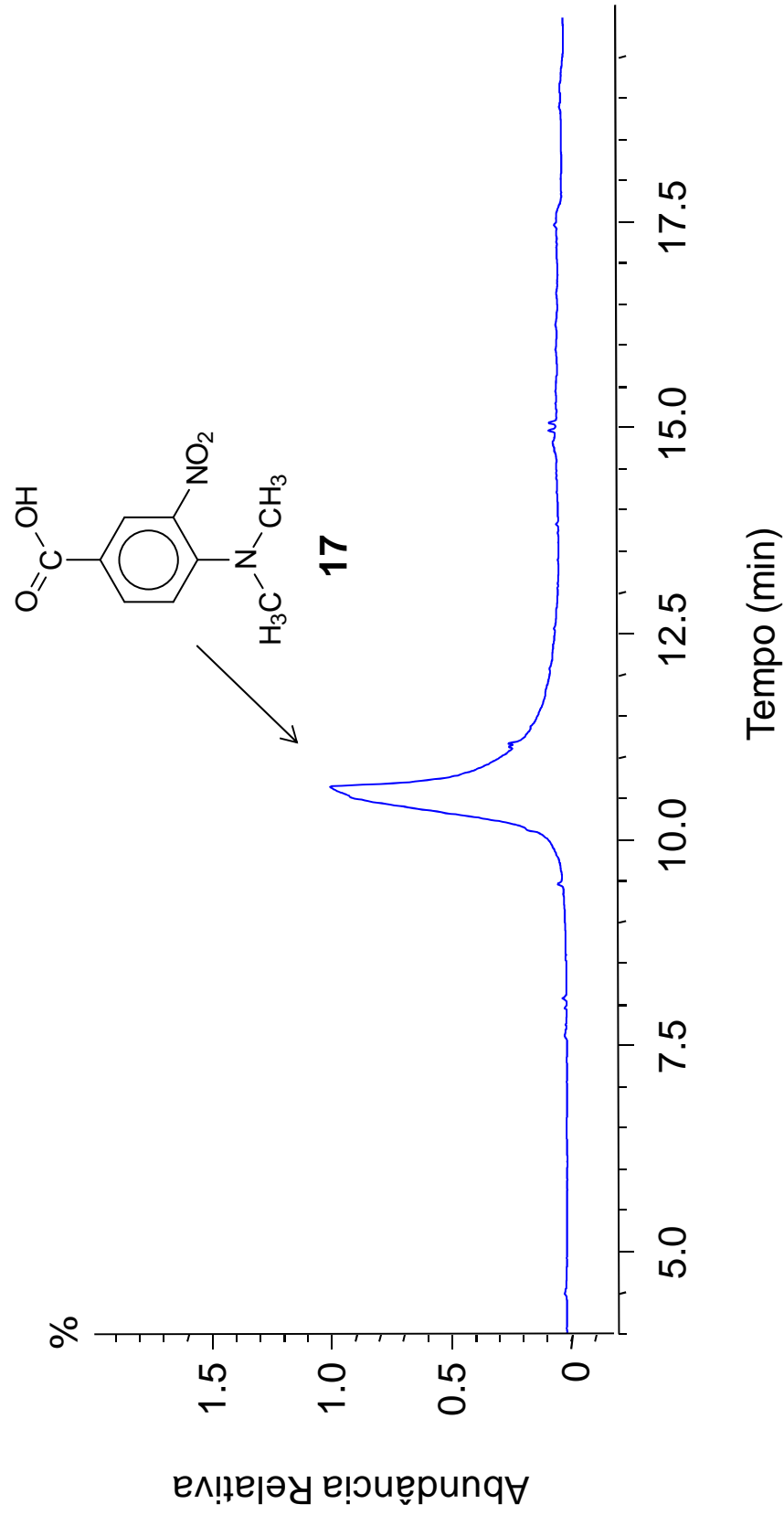
Espectro de ESI(+)-FTMS do composto **19**

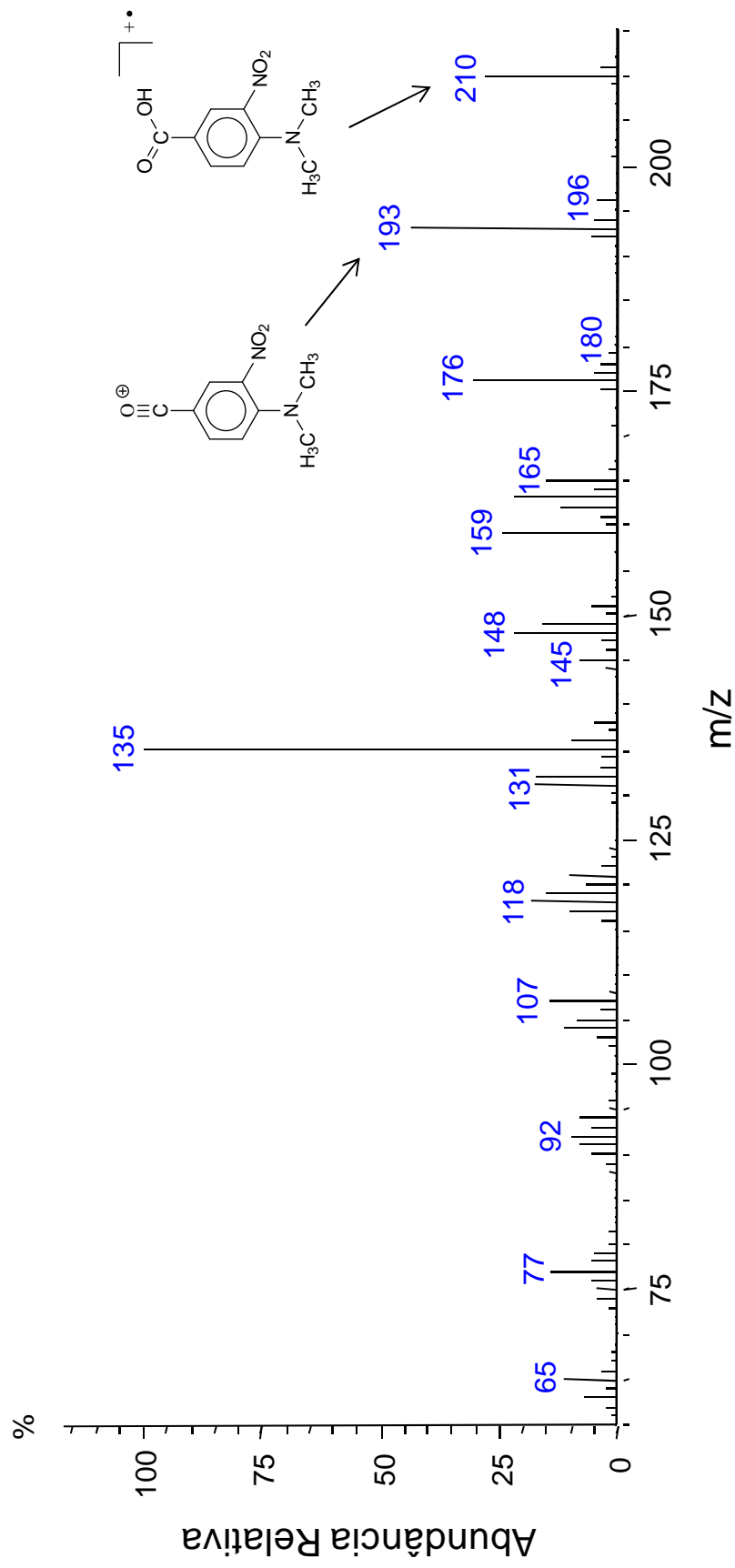
Espectro de ESI(+)-FTMS/MS do composto **19**

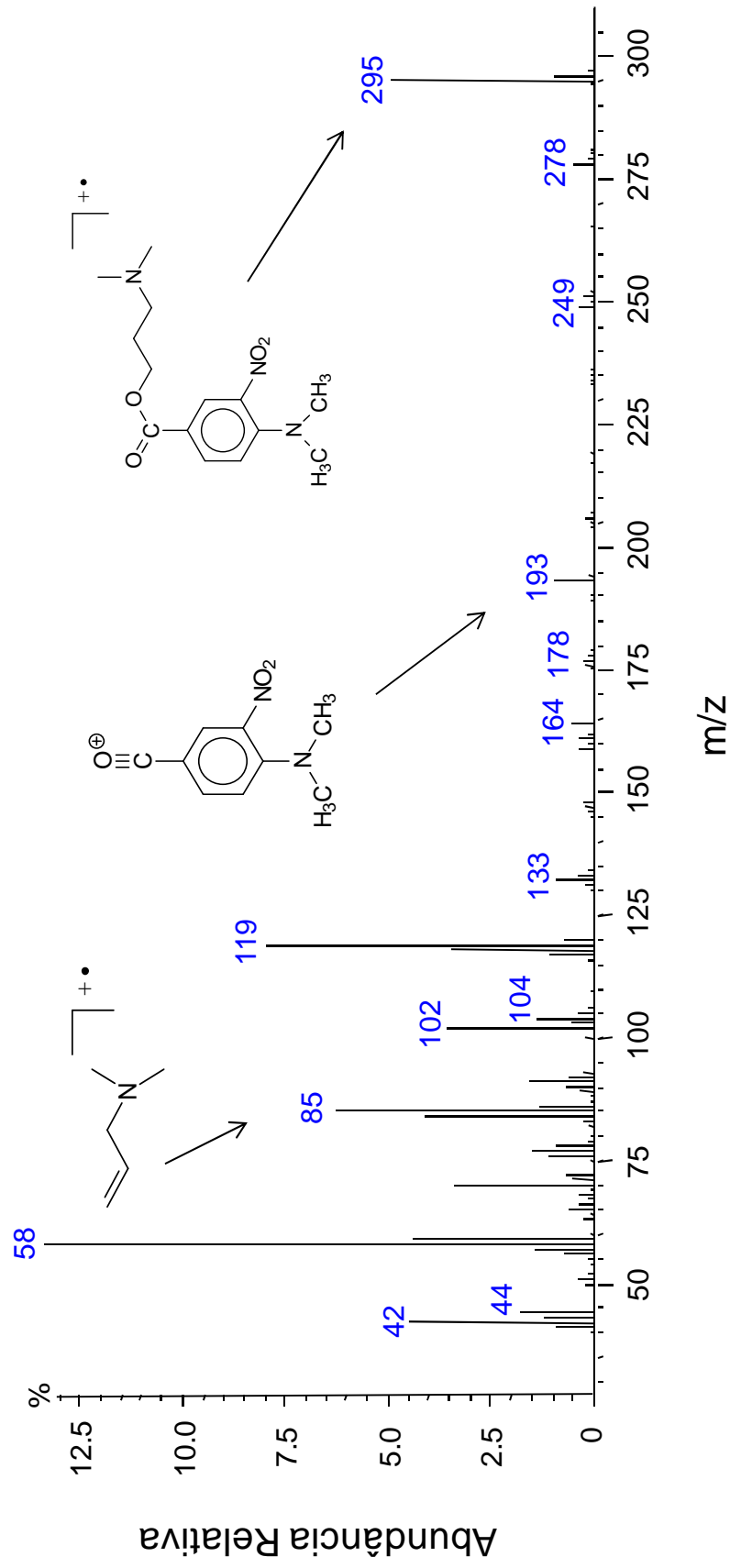
Monitoramento por CG-EM da reação de formação do composto 18



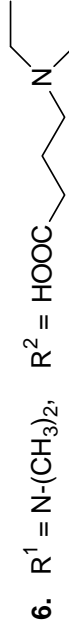
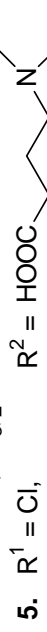
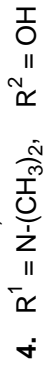
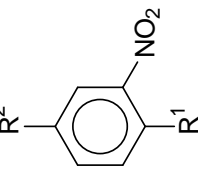
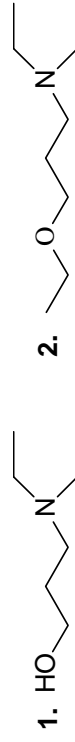
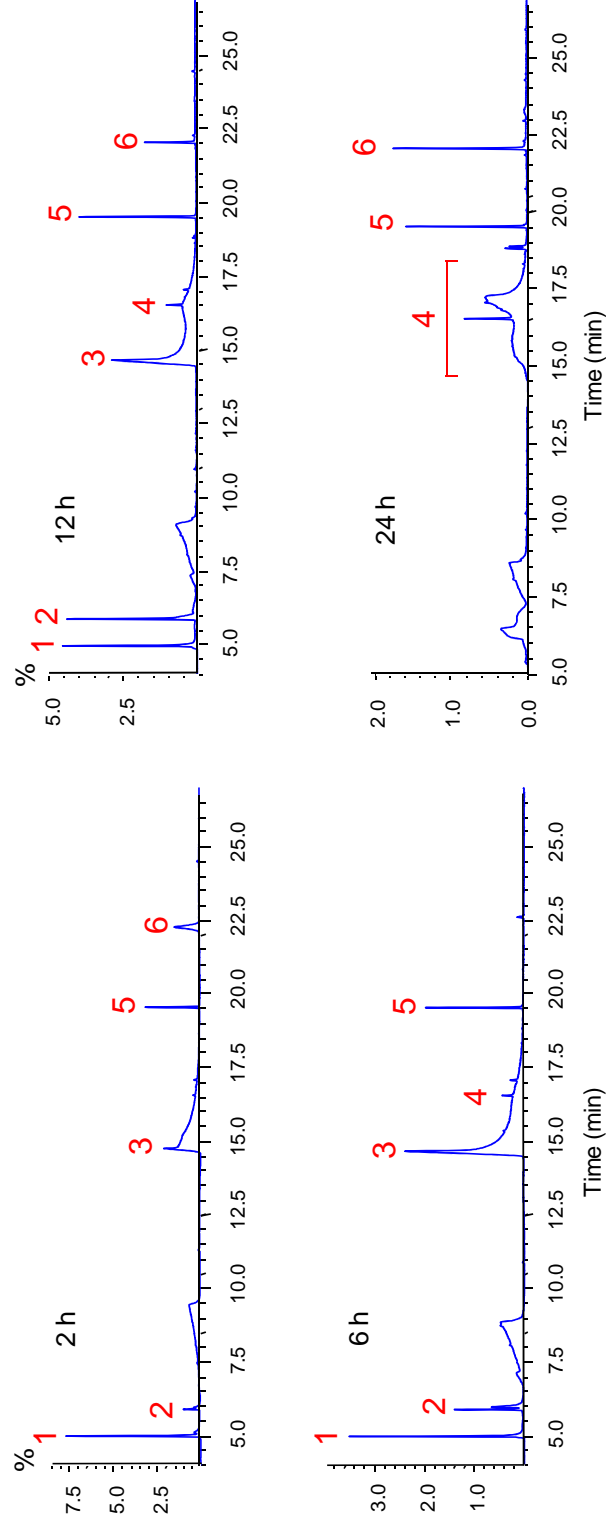
Cromatograma do produto **17** isolado da reação de formação do composto **18**



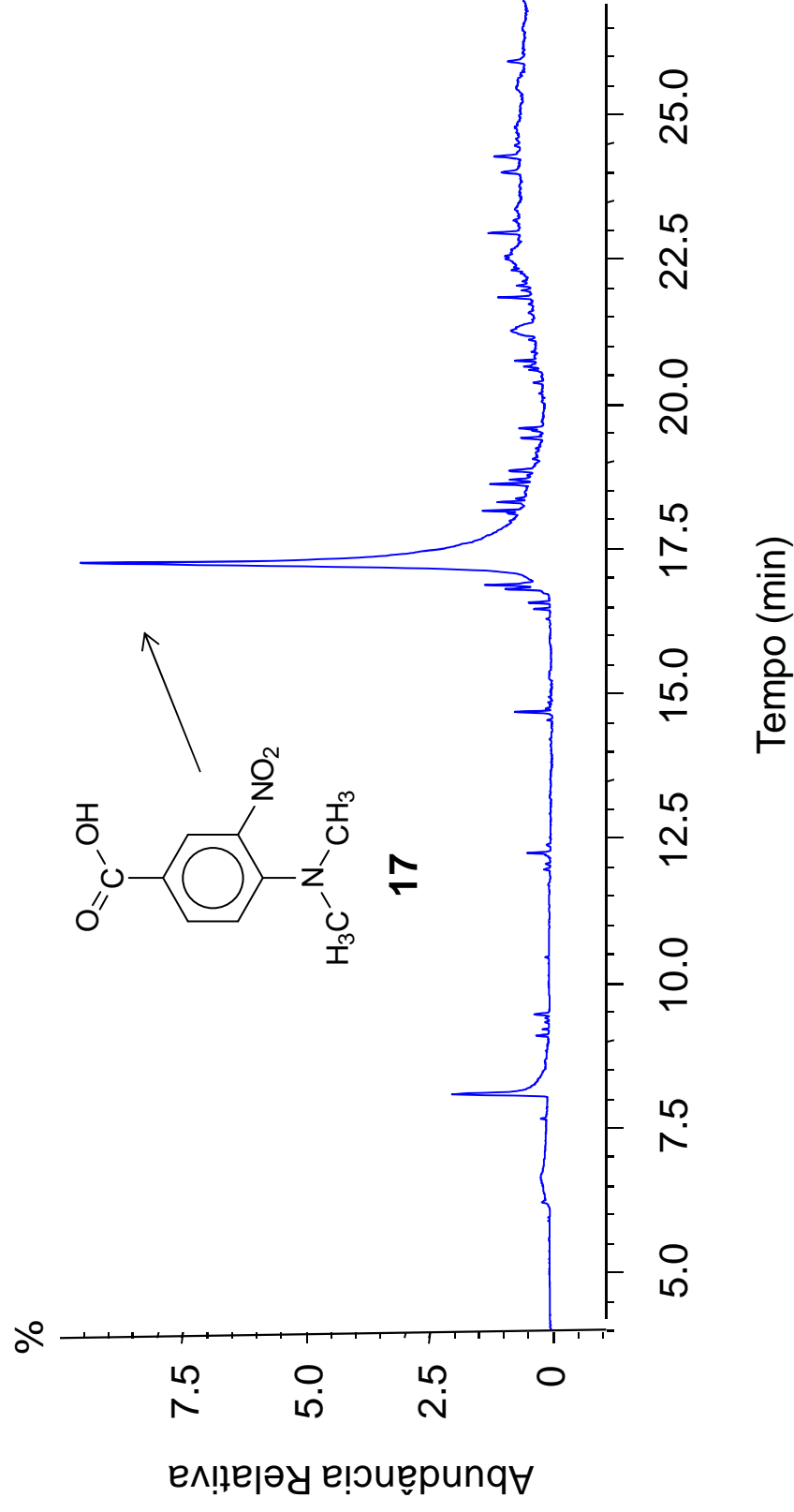
Espectro de massas do composto **17**

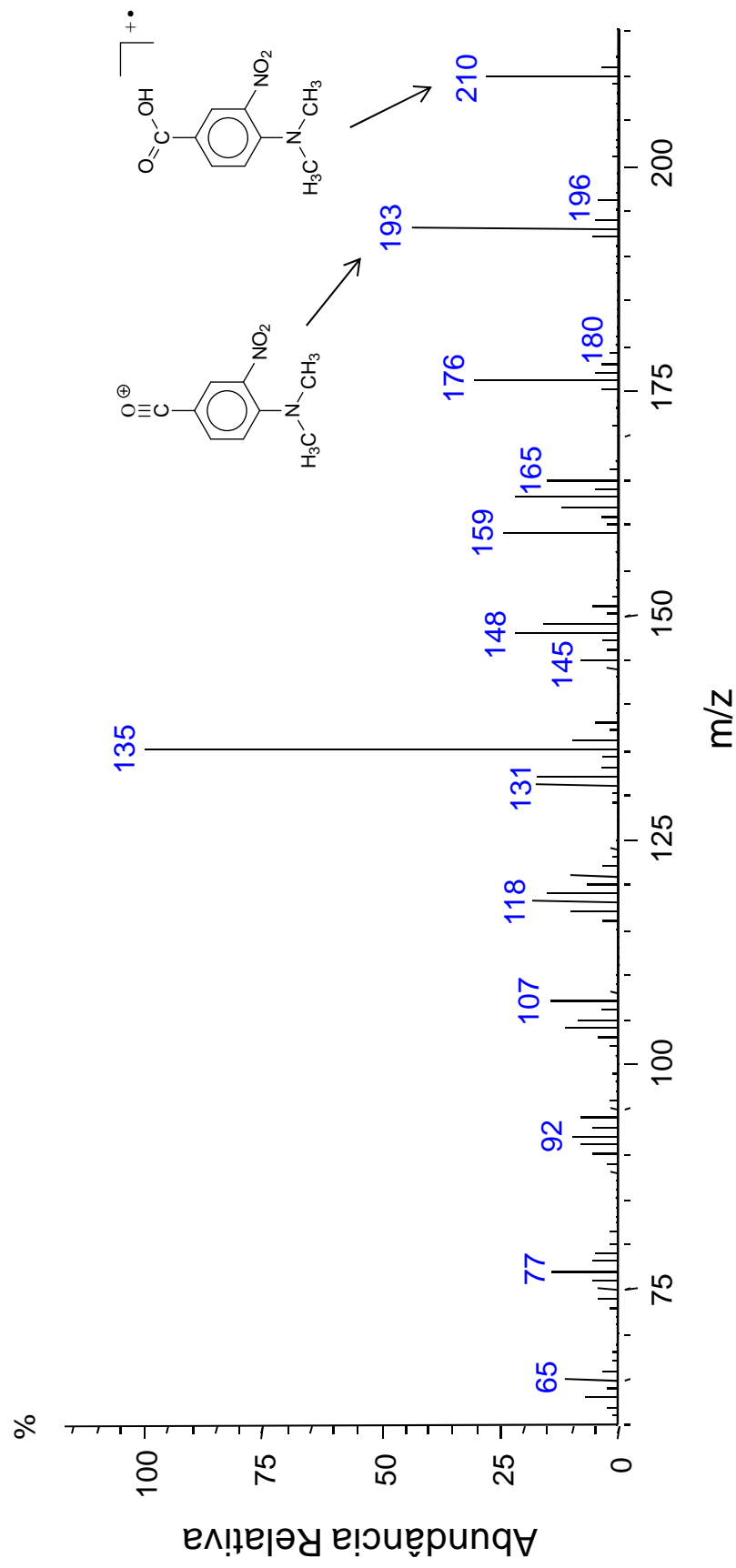
Espectro de massas do composto **18**

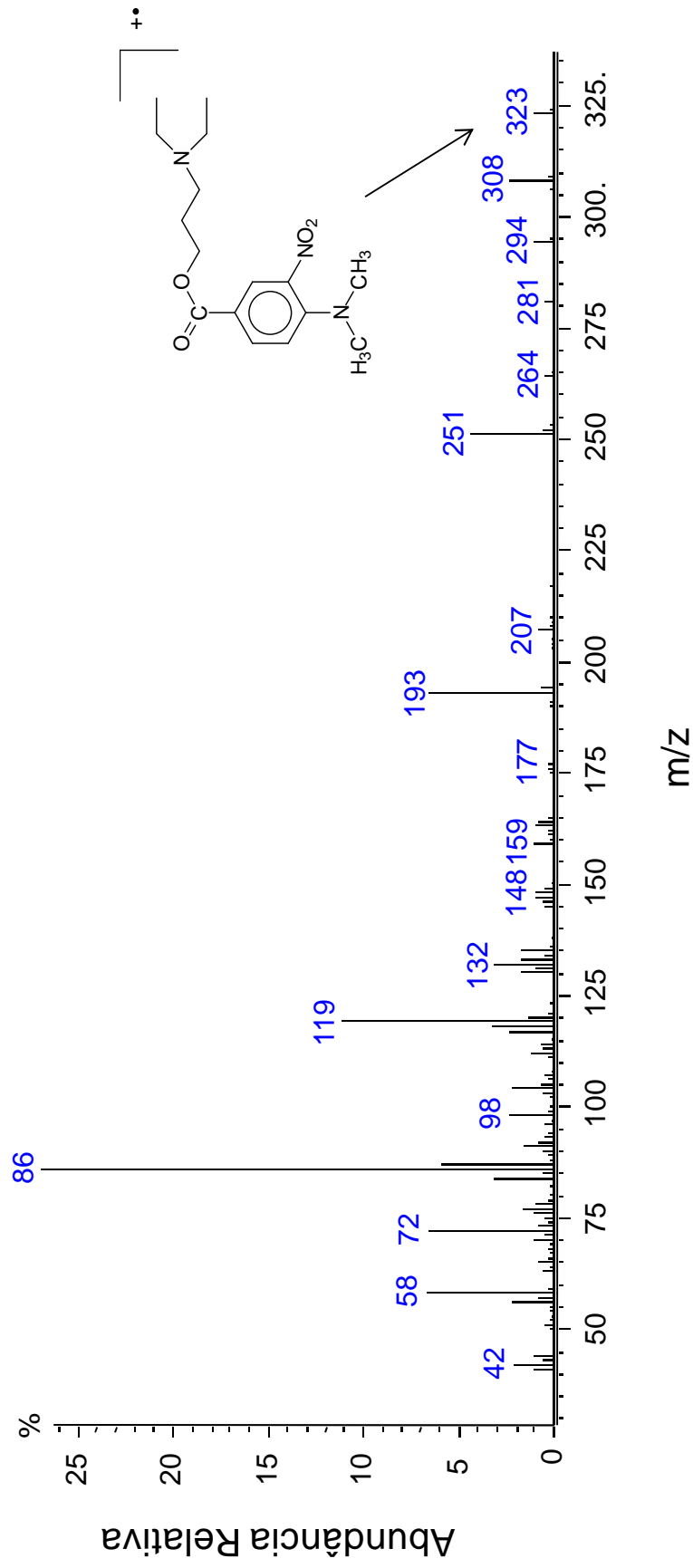
Monitoramento por CG-EM da reação de formação do composto **19**



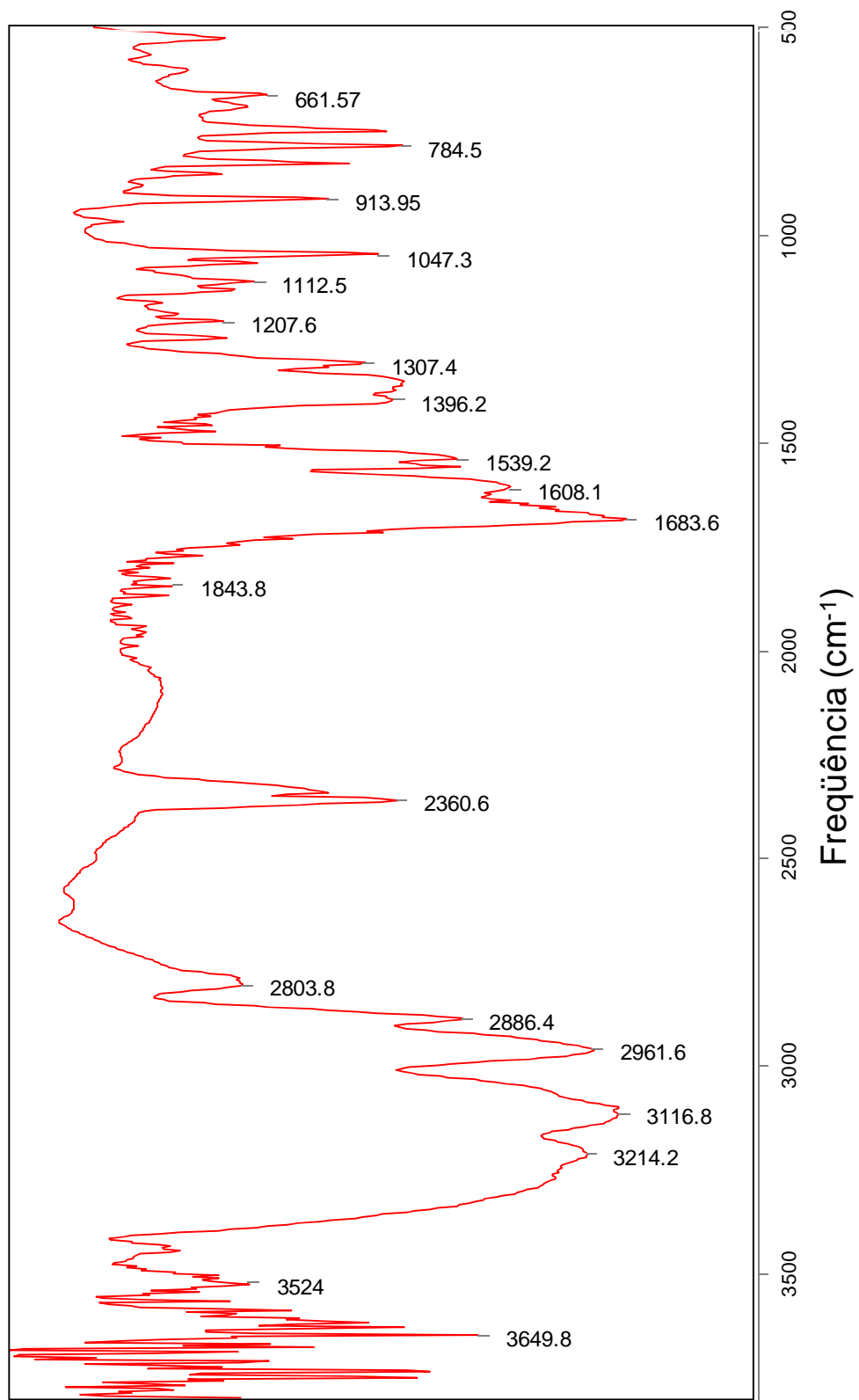
Cromatograma do produto **17** isolado da reação de formação do composto **19**

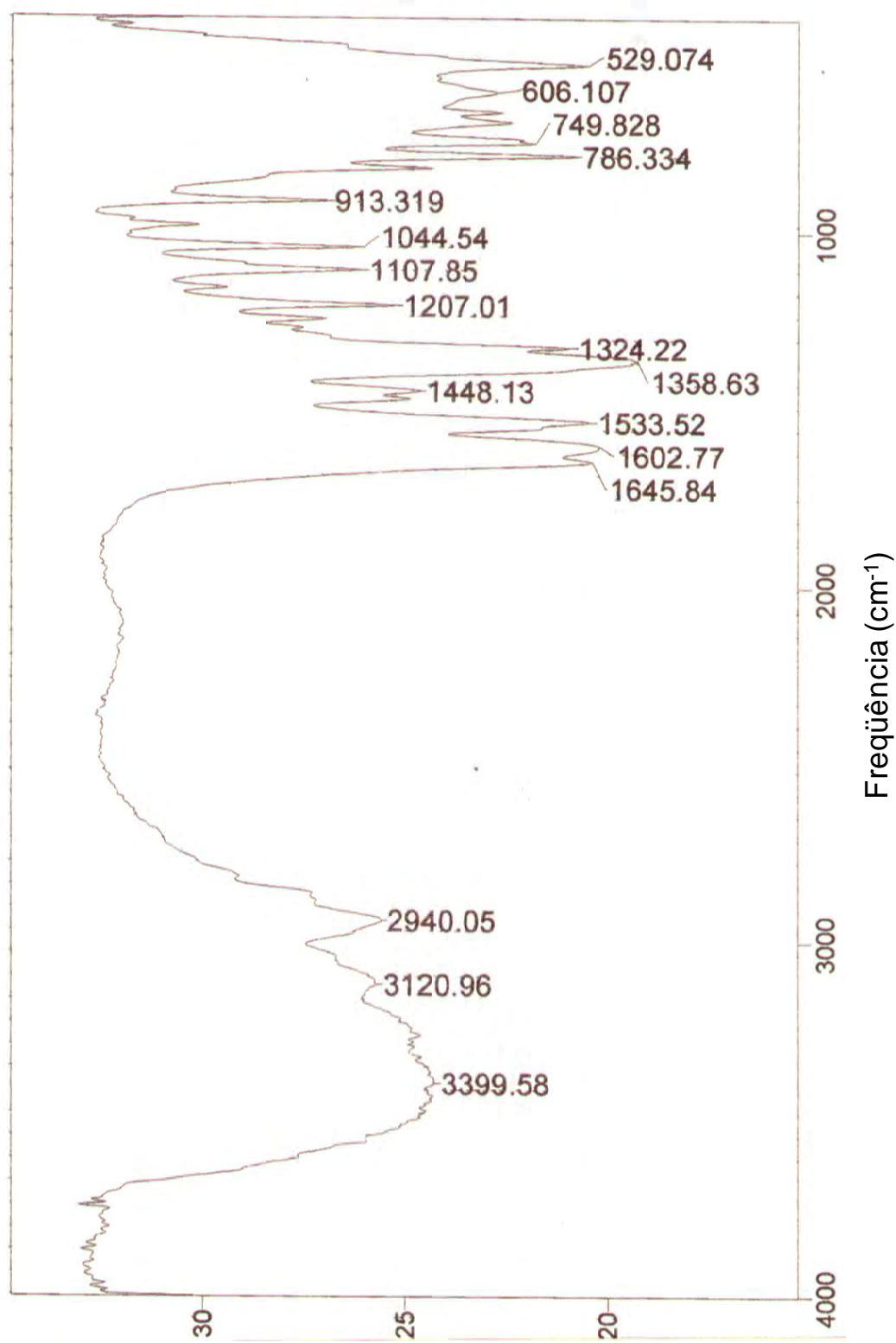


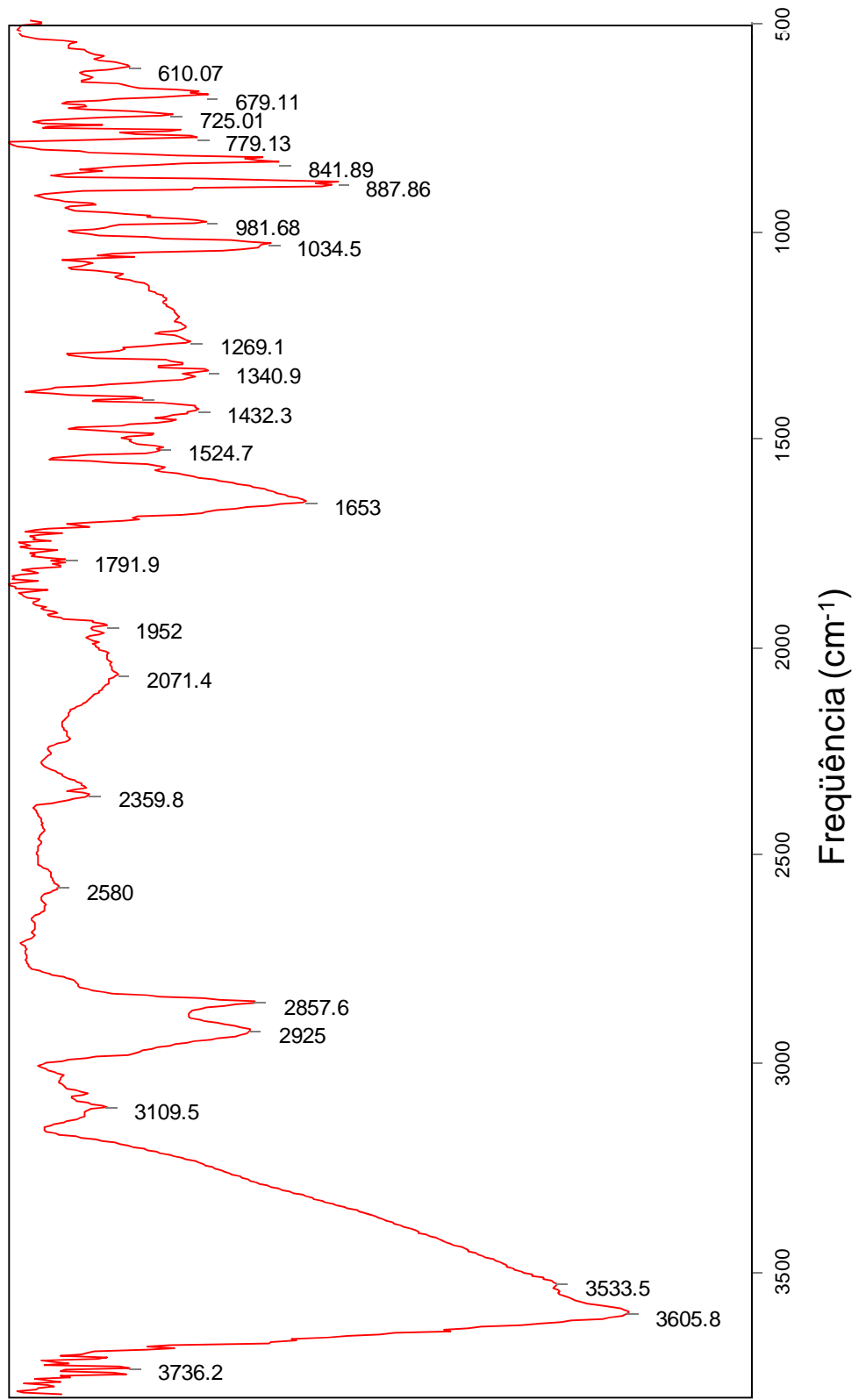
Espectro de massas do composto **17**

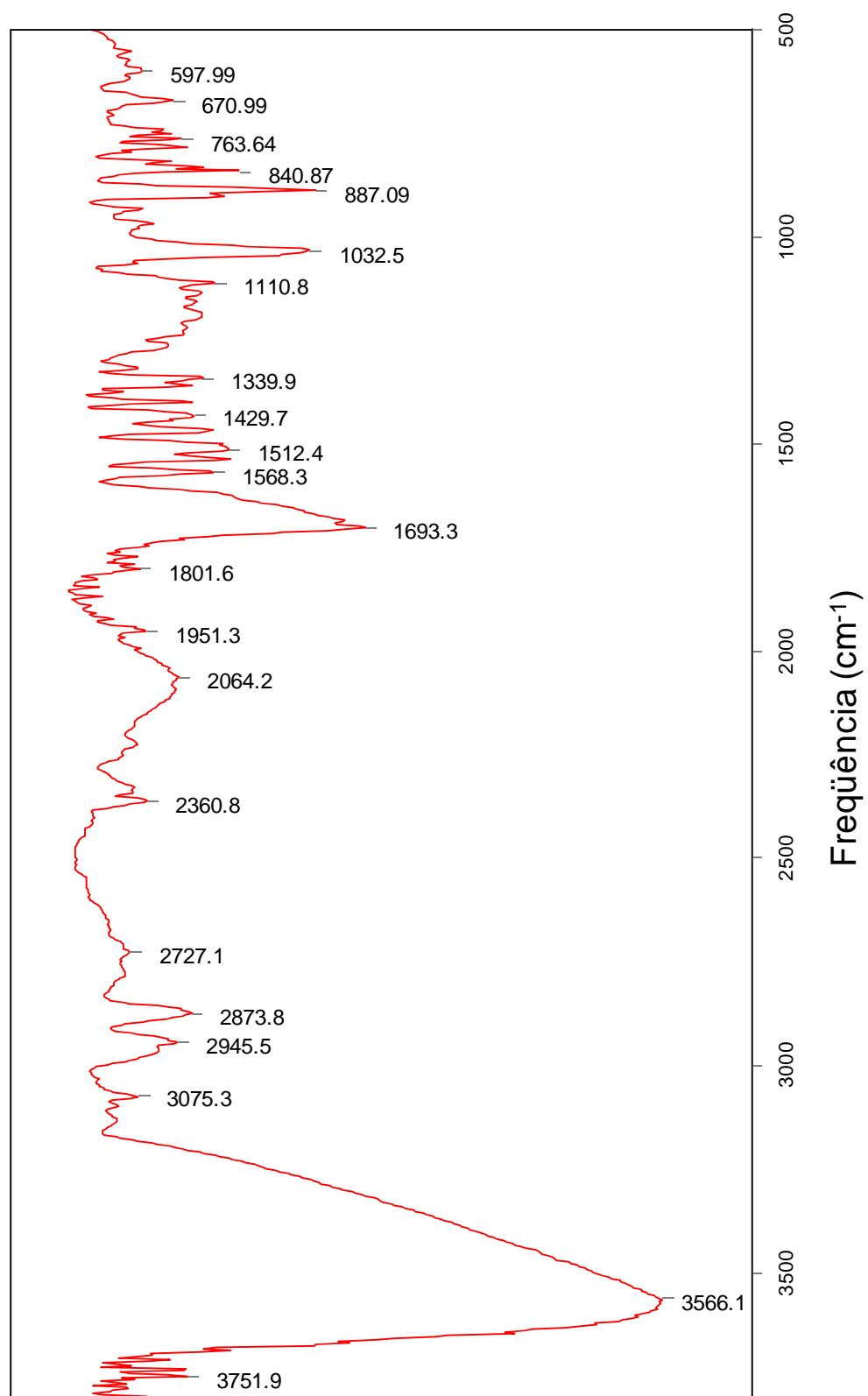
Espectro de massas do composto **19**

Espectro de FT-IV do composto 7



Espectro de FT-IV do composto **8**

Espectro de FT-IV do composto **9**

Espectro de FT-IV do composto **10**

7 CONCLUSÕES

Compostos derivados e análogos do PABA contendo anéis lactâmicos terminais foram sintetizados com bons rendimentos através de reações de S_NAr . Os produtos amino ésteres *N*-(aminoalquil)-lactâmicos derivados do PABA puderam ser obtidos a partir de uma seletiva e eficiente reação de esterificação dos compostos derivados do PABA com aminoálcoois terciários, os quais podem ser potencialmente bioativos e pertencerem a uma classe de compostos com possíveis propriedades simbióticas (atividade anestésica e antiviral) pelo fato de serem protótipos da tetracaína e por conterem em suas estruturas grupos lactâmicos terminais. Outros produtos interessantes foram obtidos através da reação de *N*-arilação do *N,N*-dimetilformamida possibilitando o desenvolvimento de uma rota combinatória para adicionais derivados do PABA por reações de *N*-arilação de amidas. Todos os compostos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas de RMN e espectrometria de massas. Os dados espectroscópicos estão disponíveis os quais podem vir a serem úteis para o desenvolvimento de estudos de quantificação da relação estrutura-atividade (QREA) e para a criação de bases de dados de compostos orgânicos.

8 REFERÊNCIAS

- (1) Paul, C. N. London: HK Lewis, **1918**.
- (2) Bruze, M.; Gruvberger, B.; Thulin, I. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* **1990**, 7, 106.
- (3) Gennaro, M. C. *J. Chromatogr. Sci.* **1991**, 29, 410.
- (4) John, M. A.; Engenolf, S.; Allen, S. K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1995**, 212, 1145.
- (5) Vo-Dinh, T.; Narayanan, V.; Bello, M. J.; Stokes, L. D. *J. Raman Spectrosc.* **2005**, 22, 327.
- (6) Little, G. R. U.S Patent 6,436,660, Aug. 20, **2002**.
- (7) Correa-Basurto, J. C.; Alcántara, I, V.; Espinoza-Fonseca, L. M.; Ferrara-Trujillo, J. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 732.
- (8) Chakrapani, H.; Wilde, T. C.; Citro, M. L.; Goodblatt, M. M.; Keefer, L. K. Saavedra, J. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 16, 2657.
- (9) Boren, E.; Teuber, S. S.; Naguwa, S. M.; Eric G. M. *Loc. Anesth. Sensit.* **2007**, 32, 119.
- (10) Wandam, L. D. Berlin, Springer-Verlag, **1987**, 1.
- (11) Virji, A. S.; Puffer, H. W.; McKenzie, R. G. *N. Z. Dent J.* **1969**, 65, 107.
- (12) Malamed, S. F. 5. ed. São, Paulo: Elsevier. **2004**.

- (13) Paramus, J. L.; Rutherford, W. W. U.S Patent 2,935,525, May 2, **1972**.
- (14) Waukegan, A. G. D. U.S Patent 2,935,525, May 3, **1960**.
- (15) Morphy, R.; Kay, C.; Rankovic, Z. *Drug Discov. Today*. **2004**, 9, 641.
- (16) Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J. *Curr. Drug Ther.* **2008**, 2, 13.
- (17) Lacerda, R. B.; de Lima, C. K. F.; da Silva, L. L.; Romeiro, N. C.; Miranda, A. L. P.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 74.
- (18) Ishikawa, T. John Wiley & Sons, Ltd, **2009**.
- (19) Juneja, T. R.; Garg, D. K. *Tetrahedron* **1982**, 38, 551.
- (20) Alder, R. W.; Sessions, R. B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1121.
- (21) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 811.
- (22) Ghosh, N. *Synlett*, **2004**, 103, 574.
- (23) Reed, R.; Reau, R.; Dahan, F.; Bertrand, G. *Angew. Chem.* **1993**, 32, 399.
- (24) Kraft, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1999**, 705.
- (25) (a) Hesse, M.; Heidelberger, C.; Guggisberg, A.; Stephanou, E. *Helv. Chim. Acta.* **1981**, 64, 399; (b) Lammers, H.; Cohen-Fernandes, P.; Habraken, C. L. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 865; (c) Wasserman, H. H.; Robinson, R. P.; Matsuyama, H. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3493.
- (26) Shi, M.; Shen, M. Y. *Helv. Chim. Acta*, **2002**, 85, 1355.
- (27) Zhao, G.; Bolton, S.A.; Kwon, C.; Hartl, K.S.; Seiler, S.M.; Slusarchyk, W.A.; Sutton, J.C.; Bisacchi, G.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 309.

- (28) Stamatiou, G.; Kolocouris, A.; Kolocouris, N.; Fytas, G.; Foscolos, G.B.; Neyts, J.; De Clercq, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2137.
- (29) Ghosh, A.K.; Leshchenko-Yashchuk, S.; Anderson, D.D.; Baldrige, A.; Noetzel, M.; Miller, H.B.; Tie, Y.; Yuan-Fang, W.; Koh, Y.; Weber, I.T.; Mitsuya, H. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3902.
- (30) Corcoran, W.; Butterworth, J.; Weller, S. R.; Beck, C. J.; Gerancher, C. J.; Houle, T. T.; Groban, L. *Anesth. Analg.* **2006**, *103*, 1322.
- (31) (a) Sheibani, H.; Saljoogi, A. S.; Bazgir, A. *Arkivoc.* **2008**, 115; (b) Benjamin, E.; Hijji, Y. *Molecules.* **2008**, *13*, 157; (c) Sharma, A.; Mehta, V. P.; Van der Eycken, E. *Tetrahedron* . **2008**, *64*, 2605; (d) Kahveci, B.; Ozil, M.; Serdar, M. *Heterocycl. Chem.* **2008**, *19*, 38; (e) Li, J.; Ye, D.; Liu, H.; Luo, X.; Jiang, H. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 567; (f) Wei, T.-B.; Zhang, Z.- R.; Shi, H.-X.; Cui, W.-H.; Zhang, Y.-M. *Youji Huaxue* **2008**, *28*, 145; (g) Lu, Z.-P.; Zhang, X.-Y.; Yang, H. *Youji Huaxue* **2008**, *28*, 89; (h) Panunzio, M.; Bandini, E.; D'Aurizio, A.; Martelli, G.; Tamanini, E.; Xiao, S.-Y.; Xia, Z.-N. *Youji Huaxue* **2008**, *28*, 60; (i) Ollevier, T.; Nadeau, E. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1546; (j) Hricoviniova, Z. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2008**, *19*, 204. (k) Pérez, E. R.; Loupy, A.; Liagre, M.; Plepis, A.; M.; G.; Cordeiro, P. J. *Tetraedron*, **2003**, *59*, 865.
- (32) Bunnett, J. F.; Zahler, R. E. *Chem. ReV.* **1951**, *49*, 273.
- (33) Miller, J.; Parker, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 117.
- (34) Parker, A. J. *Chem. ReV.* **1969**, *69*, 1.
- (35) Arvanites, A. C.; Boerth, D. W. *J. Mol. Model* **2001**, *7*, 245.
- (36) Tascioglu, S.; Gurdere, M. B. *Colloids Surf. A* **2000**, *173*, 101.
- (37) Persson, J.; Matsson, O. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9348.
- (38) Terrier, F. VCH Publishers, Inc., New York, **1991**.

- (39) Bunnett, J. F.; Zahler, R. E. *Chem. Rev.* **1951**, *49*, 272.
- (40) Buncel, E.; Dust, J. M.; Terrier, F. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2261.
- (41) Parker, K. A.; Coburn, C. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 97.
- (42) Shalati, M. D.; Overberger, C. G. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1981**, *21*, 425.
- (43) Tiernan, T. O.; Wagel, O. J.; Garrett, J. H.; Van Ness, G. F.; Solch, J. G.; Harden, L. A.; Rogers, C. *Chemosphere* **1989**, *18*, 835.
- (44) Gierczyk, B.; Schroeder, G.; Brzezinski, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3139.
- (45) Jorgensen, W. L.; Acevedo, O. *Org. Lett.* **2004**, *17*, 2881.
- (46) Pérez, E.R.; Garcia, J. R.; Cardoso, D. R.; McGarvey, B. R.; Batista, E. A.; Rodrigues-Filho, U. P.; Vielstich, W.; Franco, D. W. *J. Electroanal. Chem.* **2005**, *578*, 87.
- (47) Misono, M. *Chem. Commun.* **2001**, *13*, 1141.
- (48) Kozhevnikov, I. V.; *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 171.
- (49) Tsai, J. Y.; Chang, C. S.; Huang, Y. F.; Chen, H. S.; Lin, S. K.; Wong, F. F.; Huang, L. J.; Kuo, S. C. *Tetrahedron.* **2008**, *64*, 11751.
- (50) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.

APÊNDICE

- PUBLICAÇÃO

Amino Acids
DOI 10.1007/s00726-010-0634-z

ORIGINAL ARTICLE

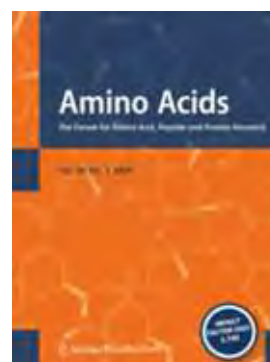
Synthesis of potentially bioactive PABA-related *N*-(aminoalkyl)lactamic amino acids and esters via selective S_NAr reactions

Renato S. Gonçalves · Patrícia V. Abdelnur · Vanessa G. Santos ·
Rosineide C. Simas · Marcos N. Eberlin · Alviélér Magalhães ·
Eduardo R. Pérez González

Received: 7 March 2010 / Accepted: 15 May 2010
© Springer-Verlag 2010

Abstract Potentially bioactive *N*-(aminoalkyl)lactamic amino acids and esters were synthesized in satisfactory to good yields by S_NAr reactions of aromatic acids with *N*-(3-aminopropyl)lactams followed by esterification with tertiary amino alcohols. The addition–elimination S_NAr mechanism was confirmed by NMR and MS measurements.

Keywords PABA derivatives · Lactams ·
Potential bio-activity · S_NAr reaction



Impact Factor: 4,132