



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE, AVALIAÇÃO ANTIMICROBIANA E ESTUDO TEÓRICO EM
INFRAVERMELHO DE 2-(4-METOXIFENIL(ALQUIL)AMINO)-2-
OXOETEREFTALATOS DE ALQUILA OBTIDOS A PARTIR DE GARRAFAS
PET PÓS-CONSUMO**

FRANCINARA DA SILVA ALVES

SAPIENTIA AEDIFICAT

João Pessoa - PB - Brasil

Março/2020



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE, AVALIAÇÃO ANTIMICROBIANA E ESTUDO TEÓRICO EM
INFRAVERMELHO DE 2-(4-METOXIFENIL(ALQUIL)AMINO)-2-
OXOETEREFTALATOS DE ALQUILA OBTIDOS A PARTIR DE GARRAFAS
PET PÓS-CONSUMO**

FRANCINARA DA SILVA ALVES

Dissertação apresentada ao Centro de Ciências Exatas e da Natureza da Universidade Federal da Paraíba em cumprimento as exigências para a obtenção do título de Mestre em Química, área de concentração Química Orgânica.

Orientador : Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho

Coorientadora : Profa. Dra. Gabriela Fehn Fiss

***Bolsista CNPQ**

João Pessoa - PB - Brasil

Março/2020

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

A474s Alves, Francinara da Silva.

SÍNTESE, AVALIAÇÃO ANTIMICROBIANA E ESTUDO TEÓRICO EM
INFRAVERMELHO DE

2-(4-METOXIFENIL(ALQUIL)AMINO)-2-OXOETILTEREFTALATOS DE
ALQUILA OBTIDOS A PARTIR DE GARRAFAS PET PÓS-CONSUMO /
Francinara da Silva Alves. - João Pessoa, 2020.

114 f. : il.

Orientação: Petrônio Filgueiras Athayde Filho.

Coorientação: Gabriela Fehn Fiss.

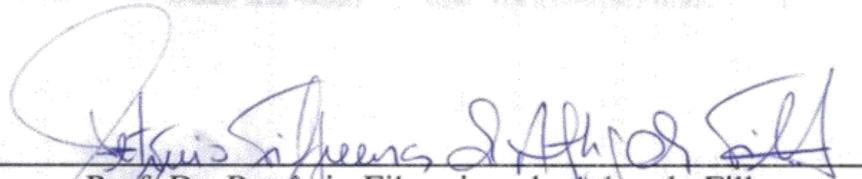
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCEN.

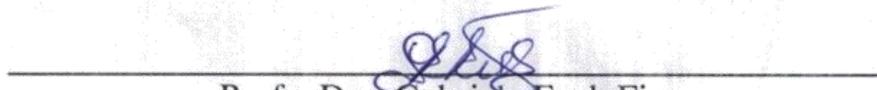
1. PET. 2. Alquiltereftalatos de potássio. 3. Potencial antimicrobiano. 4. DFT. 5. Infravermelho. I. Athayde Filho, Petrônio Filgueiras. II. Fiss, Gabriela Fehn. III. Título.

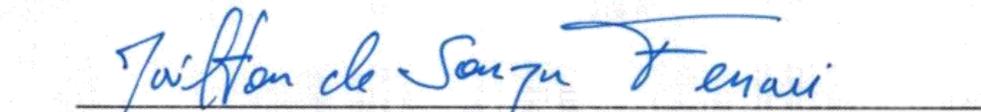
UFPB/BC

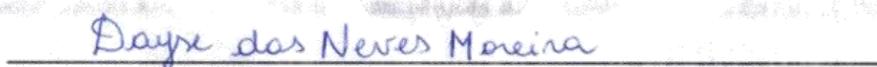
Síntese, avaliação antimicrobiana e estudo teórico em infravermelho de 2-(4-metoxifenil(alquil)amino)-2-oxoetiltereftalatos de alquila obtidos a partir de garrafas PET pós-consumo

Dissertação de Mestrado apresentada pela aluna Francinara da Silva Alves e aprovada pela banca examinadora em 04 de março de 2020.


Prof. Dr. Petronio Filgueiras de Athayde Filho
Orientador/Presidente


Profa. Dra. Gabriela Fenh Fiss
2ª. Orientadora


Prof. Dr. Jailton de Souza Ferrari
Examinador


Profa. Dra. Dayse das Neves Moreira
Examinadora

Dedico esta dissertação a minha avó Regina Maria Costa da Silva (*in memoriam*), por sempre ter acreditado em mim e por todo o seu amor.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela minha vida e por sempre está ao meu lado, me dando forças. A nossa senhora, por sempre me cobrir com seu manto.

A minha avó Regina Maria, por sempre ter me apoiado e incentivado em todas as minhas decisões, por todo o amor e atenção que me deu, sempre será minha inspiração de vida.

Aos meus pais Aurení Costa e Francisco Alves, por estarem sempre ao meu lado e por todo o amor que me deram. A minha irmã Ariely, por todo seu apoio e amor. Ao meu avô Antônio Ferreira, por todo amor e ensinamentos.

A Renata Lisboa pelo seu companheirismo, paciência, incentivo e por sempre está ao meu lado me dando forças ao longo dessa minha caminhada.

Ao meu orientador Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho, por aceitar me orientar, pelos seus ensinamentos e conhecimentos que me passou ao longo do mestrado e pela confiança.

A minha coorientadora Profa. Dra. Gabriela Fehn Fiss, por todos os ensinamentos, pela sua amizade, confiança, paciência e toda ajuda em todas as horas que precisei.

A Profa. Dra. Dayse das Neves, Profa. Dra. Antônia Lucia e Prof. Dr. Jailton de Souza por aceitarem participar da minha banca e por todas as contribuições e colocações feitas sobre esse trabalho.

Ao Prof. Dr. Marcos Antônio Pinto Martins e ao Núcleo de Química de Heterocíclicos - Santa Maria (Rio Grande do Sul), pelas análises realizadas.

A Prof. Dra. Helena Coelho e ao Laboratório de Pesquisas Microbiológicas (UFSC) pela realização dos estudos biológicos de atividade antimicrobiana.

Ao Prof. Dr. Marçal de Queiroz Paulo, pelos ensinamentos dados, pela força e ajuda.

A Helivaldo por me ensinar e ajudar em todos os momentos do meu mestrado.

A Rafael, Priscila, Marília Gabriela, Min Fu, Abraão e todos os colegas do LPBS.

Aos meus amigos Ademilson, Fernando, Verônica e Marcílio, pelos momentos de descontração e apoio.

E a todos que contribuíram de alguma forma para esse trabalho de dissertação.

RESUMO

O presente trabalho descreve a síntese de 2-(4-metoxifenil(alquil)amino)-2-oxoetiltereftalatos de alquila (**9g-o**) através da reação de alquilação de 2-cloro-*N*-4-metoxifenil(alquil)acetamidas (**8d-f**) com alquiltereftalatos de potássio (**5a-c**), os quais foram obtidos a partir da reação de despolimerização de garrafas PET (tereftalato de polietileno) pós-consumo. Os nove compostos finais (**9g-o**), dentre os quais oito são inéditos, foram obtidos a partir de uma rota sintética simples e eficaz, com rendimentos entre 70-80%. Todos os compostos sintetizados nesse trabalho foram caracterizados por meio de técnicas espectroscópicas de IV, RMN de ^1H e ^{13}C (uni e bidimensional). Foi avaliado o potencial antimicrobiano dos compostos intermediários (**8d-f**) e finais (**9g-o**). Os compostos **8d-f** apresentaram atividade fungicida frente à levedura *Prototheca zopfii* e o composto **8d** apresentou atividade fungistática frente à levedura *Saccharomyces cerevisiae*, e apenas o composto final **9n** apresentou atividade fungistática frente à levedura *Cryptococcus gatti*. O composto **8d** apresentou atividade fungistática frente aos fungos filamentosos *Aspergillus niger*, *A. flavus* e *A. fumigatus*, e o composto **8e** apresentou atividade fungistática apenas para o fungo *A. fumigatus*. Os compostos intermediários (**8d-f**) e os compostos finais (**9g-o**) não apresentaram atividade antibacteriana nas concentrações de 80-0,3 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. Para confirmar os estiramentos dos grupos funcionais nos espectros de infravermelho, foram realizados cálculos teóricos utilizando o método quântico DFT (teoria do funcional da densidade), com o conjunto de bases 6311++G(d,p) e funcionais B3LYP, Cam-B3LYP e BHandH-LYP. O método utilizado foi bastante eficiente na otimização e cálculo dos espectros vibracionais harmônicos dos compostos finais, onde os valores dos estiramentos teóricos estavam próximos dos experimentais.

Palavras-chave: PET, alquiltereftalatos de potássio, potencial antimicrobiano, DFT, infravermelho.

ABSTRACT

The present work describes the synthesis of alkyl 2-(4-methoxyphenyl(alkyl)amino)-2-oxoethylterate (**9g-o**) through the alkylation reaction of 2-chloro-*N*-4-methoxyphenyl(alkyl)acetamides (**8d-f**) with potassium alkylterphthalates (**5a-c**), what are the effects after the depolymerization reaction of PET bottles (polyethylene terephthalate) post-consumption. The final nine compounds (**9g-o**), among which are eight credits, shown a simple and effective synthetic route, with variations between 70-80%. All compounds synthesized in this work were characterized by spectroscopic techniques of IR, ^1H and ^{13}C NMR (uni and bidimensional). The antimicrobial potential of the intermediate (**8d-f**) and final (**9g-o**) compounds was evaluated. The compounds **8d-f** showed fungicidal activity against the yeast *Prototheca zopfii* and compound **8d** showed fungistatic activity against the yeast *Saccharomyces cerevisiae*, and only the final compound **9n** fungistatic activity against the yeast *Cryptococcus gatti*. Compound **8d** exhibited fungistatic activity against filamentous fungi *Aspergillus niger*, *A. flavus* and *A. fumigatus*, and compound **8e** exhibited fungistatic activity only for fungus *A. fumigatus*. The intermediate compounds (**8d-f**) and the final compounds (**9g-o**) did not show antibacterial activity in the reactions of 80-0.3 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. To confirm stretches of functional groups in the infrared spectra, theoretical calculations were formed using the DFT (*Density Funtional Theory*), with a 6311++G(d, p) base set and B3LYP, Cam-B3LYP and BHandH-LYP functions. The method used was very efficient in the optimization and calculation of the harmful vibratory spectra of the final compounds, where the values of the theoretical stretches were close to the experiments.

Keywords: PET, potassium alkyltereftalates, antimicrobial potential, DFT, infrared.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Derivados de tereftalato com atividade antibacteriana (a,b) e antifúngica (b).....	20
Figura 2 - Consumo do PET no Brasil, entre 2000 e 2016 (ABIPET, 2016)	24
Figura 3 - Processos de despolimerização do tereftalato de polietileno (PET) (NUNES et al, 2014).....	25
Figura 4 - Rota sintética para obtenção do macrociclo, partindo do etiltereftalato ...	27
Figura 5 - Síntese dos derivados do dimetiltereftalato.....	27
Figura 6 - Composto derivado da 2-cloro-N-4-metoxifenil(metil)acetamida com alta atividade anticâncer	30
Figura 7 - Obtenção de derivados das fenilalquilacetamidas	31
Figura 8 - Derivado da 2-cloro-N-4-metoxifenil(etil)acetamida com ótima atividade antiinflamatória	32
Figura 9 - Relação de todos 2-(4-metoxifenil(alquil)amino)-2-oxoetiltereftalatos de alquila (9g-o)	36
Figura 10 - Todos os compostos intermediários sintetizados	37
Figura 11 - Espectro de RMN ¹ H (200 MHz, D ₂ O) do tereftalato de potássio (2)	39
Figura 12 - Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do tereftalato de dietila (4b)	40
Figura 13 - Espectro de IV do etiltereftalato de potássio (5b)	41
Figura 14 - Espectro de RMN ¹ H (200 MHz, D ₂ O) do etiltereftalato de potássio (5b)	42
Figura 15 - Espectro de IV da 2-cloro-N-4-metoxifenilbenzilacetamida (8e)	43
Figura 16 - Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) da 2-cloro-N-4-metoxifenilbenzilacetamida (8e)	44
Figura 17 - Espectro de RMN ¹³ C (150 MHz, CDCl ₃) do composto 2-cloro-N-4-metoxifenilbenzilacetamida (8e)	45
Figura 18 - Espectro de HSQC do composto 2-(4-metoxifenilamino)-2-oxoetiltereftalato de metila (9g)	47
Figura 19 - Espectro de HMBC do composto 2-(4-metoxifenilamino)-2-oxoetiltereftalato de metila (9g)	48
Figura 20 - Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) do composto 2-(4-metoxifenilamino)-2-oxoetiltereftalato de etila (9h).....	50
Figura 21 - Espectro de RMN ¹³ C (150 MHz, DMSO-d ₆) do composto 2-(4-metoxifenilamino)-2-oxoetiltereftalato de etila (9h).....	52
Figura 22 - Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do composto 2-(4-metoxibenzilamino)-2-oxoetiltereftalato de etila (9k)	54

Figura 23 - Espectro de RMN ¹³ C (150 MHz, CDCl ₃) do composto 2-(4-metoxibenzilamino-)2-oxoetilereftalato de etila (9k)	56
Figura 24 - Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do composto 2-(4-metoxifeniletilamino-)2-oxoetilereftalato de etila (9n)	58
Figura 25 - Espectro de RMN ¹³ C (150 MHz, CDCl ₃) do composto 2-(4-metoxifeniletilamino-)2-oxoetilereftalato de etila (9n)	60
Figura 26 - Espectro de IV do composto 2-(4-metoxifeniletilamino-)2-oxoetilereftalato de metila (9m)	62
Figura 27 - Espectro de IV do composto 2-(4-metoxifeniletilamino-)2-oxoetilereftalato de etila (9n)	63
Figura 28 - Espectro de IV do composto 2-(4-metoxifeniletilamino-)2-oxoetilereftalato de propila (9o)	64
Figura 29 - Estrutura otimizada dos nove compostos finais (9g-o)	65
Figura 30 - Visualização em 3D do programa Gaussview do composto 9g	67
Figura 31 - Visualização em 3D do programa Gaussview do composto 9g , mostrando formação de ressonância entre N-C-O	67
Figura 32 - Mapa de potencial eletrostático dos compostos 9h,9k e 9n . Calculados com um valor de isodensidade de 0,001 u.a. O vermelho representa um valor de - 0,002 u.a, o verde 0,000 u.a, o amarelo -0,001 u.a e o azul 0,002 u.a	70
Figura 33 - Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto tereftalato de dimetila (4a)	98
Figura 34 - Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto tereftalato de dipropila (4c)	98
Figura 35 - Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) do composto metiltereftalato de potássio (5a)	99
Figura 36 - Espectro de infravermelho do composto metiltereftalato de potássio (5a)	99
Figura 37 - Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) do composto propiltereftalato de potássio (5c)	100
Figura 38 - Espectro de infravermelho do composto propiltereftalato de potássio (5c)	100
Figura 39 - Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do composto 2-cloro- <i>N</i> -4-metoxifenilacetamida (8d)	101
Figura 40 - Espectro de RMN ¹³ C (50MHz, CDCl ₃) do composto 2-cloro- <i>N</i> -4-metoxifenilacetamida (8d)	101
Figura 41 - Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do composto 2-cloro- <i>N</i> -4-metoxifenil(etil)acetamida (8f)	102

Figura 42 - Espectro de RMN ¹³ C (150 MHz, CDCl ₃) do composto 2-cloro- <i>N</i> -4-metoxifenil(etil)acetamida (8f)	102
Figura 43 - Espectro de infravermelho do composto 2-cloro- <i>N</i> -4-metoxifenil(etil)acetamida (8f)	103
Figura 44 - Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do composto 2-(4-metoxifenilamino)-2-oxoetilereftalato de metila (9g).....	103
Figura 45 - Espectro de RMN ¹³ C (150 MHz, CDCl ₃) do composto 2-(4-metoxifenilamino)-2-oxoetilereftalato de metila (9g)	104
Figura 46 - Espectro de infravermelho do composto 2-(4-metoxifenilamino)-2-oxoetilereftalato de metila(9g)	104
Figura 47 - Espectro de infravermelho do composto 2-(4-metoxifenilamino)-2-oxoetilereftalato de etila (9h)	105
Figura 48 - Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) do composto 2-(4-metoxifenilamino)-2-oxoetilereftalato de propila (9i).....	105
Figura 49 - Espectro de RMN ¹³ C (150 MHz, DMSO-d ₆) do composto 2-(4-metoxifenilamino)-2-oxoetilereftalato de propila (9i).....	106
Figura 50 - Espectro de infravermelho do composto 2-(4-metoxifenilamino)-2-oxoetilereftalato de propila (9i)	106
Figura 51 - Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do composto 2-(4-metoxibenzilamino)-2-oxoetilereftalato de metila (9j)	107
Figura 52 - Espectro de RMN ¹³ C (150 MHz, CDCl ₃) do composto 2-(4-metoxibenzilamino)-2-oxoetilereftalato de metila (9j)	107
Figura 53 - Espectro de infravermelho do composto 2-(4-metoxibenzilamino)-2-oxoetilereftalato de metila (9j)	108
Figura 54 - Espectro de infravermelho do composto 2-(4-metoxibenzilamino)-2-oxoetilereftalato de etila (9k)	108
Figura 55 - Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do composto 2-(4-metoxibenzilamino)-2-oxoetilereftalato de propila (9l).....	109
Figura 56 - Espectro de RMN ¹³ C (150 MHz, CDCl ₃) do composto 2-(4-metoxibenzilamino)-2-oxoetilereftalato de propila (9l).....	109
Figura 57 - Espectro de infravermelho do composto 2-(4-metoxibenzilamino)-2-oxoetilereftalato de propila (9l)	110
Figura 58 - Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do composto 2-(4-metoxifeniletilamino)-2-oxoetilereftalato de metila (9m)	110
Figura 59 - Espectro de RMN ¹³ C (150 MHz, CDCl ₃) do composto 2-(4-metoxifeniletilamino)-2-oxoetilereftalato de metila (9m)	111
Figura 60 - Espectro de infravermelho do composto 2-(4-metoxifeniletilamino)-2-oxoetilereftalato de metila (9m)	111

Figura 61 - Espectro de infravermelho do 2-(4-metoxifeniletamino)-2-oxoetilereftalato de etila (9n).....	112
Figura 62 - Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do composto 2-(4-metoxifeniletamino)-2-oxoetilereftalato de propila (9o)	112
Figura 63 - Espectro de RMN ¹³ C (150 MHz, CDCl ₃) do composto 2-(4-metoxifeniletamino)-2-oxoetilereftalato de propila (9o)	113
Figura 64 - Espectro de infravermelho do composto 2-(4-metoxifeniletamino)-2-oxoetilereftalato de propila (9o)	113
Figura 65 - Mapa de potencial eletrostático dos compostos 9g,9i,9j,9l,9m,9o	114

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Atividades biológicas de compostos derivados de 2-cloro- <i>N</i> -4-metoxifenilacetamida.....	29
Tabela 2 - Dados obtidos para os nove compostos finais (9g-o).....	46
Tabela 3 - Deslocamentos químicos de ^1H em ppm para os hidrogênios dos compostos 9g-i	49
Tabela 4 - Deslocamentos químicos de ^{13}C em ppm para os carbonos dos compostos 9g-i	51
Tabela 5 - Deslocamentos químicos de ^1H em ppm para os hidrogênios dos compostos 9j-l	53
Tabela 6 - Deslocamentos químicos de ^{13}C em ppm para os carbonos dos compostos 9j-l	55
Tabela 7 - Deslocamentos químicos de ^1H em ppm para os hidrogênios dos compostos 9m-o	57
Tabela 8 - Deslocamentos químicos de ^{13}C em ppm para os carbonos dos compostos 9m-o	59
Tabela 9 - Principais estiramentos dos compostos finais (9g-o).....	61
Tabela 10 - Valores de R^2 dos nove compostos nos três funcionais testados.....	66
Tabela 11 - Valores dos cálculos teóricos nos três funcionais do composto 9m	69
Tabela 12 : Valores da avaliação da antifúngica frente seis cepas de Leveduras	72
Tabela 13 : Atividade antifúngica frente quatro cepas de fungos filamentosos	72

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Tereftalatos de dialquila sintetizados por Chenot et al, 2007.....	26
Esquema 2 - Síntese da 2-cloro- <i>N</i> -4-metoxifenilacetamida por ultrassom.....	28
Esquema 3 - Obtenção da 2-cloro- <i>N</i> -4-metoxifenil(etil)acetamida.....	31
Esquema 4 - Retrossíntese dos compostos finais (9g-o).....	38
Esquema 5 - Despolimerização do PET, por alcoólise.....	38
Esquema 6 - Hidrólise básica dos alquiltereftalatos de potássio.....	40
Esquema 7 - Reação de acetilação das 4-metoxifenil(alquil)aminas com cloreto de cloroacetila.....	42
Esquema 8 - Reação de substituição nucleofílica S _N 2 entre os alquiltereftalatos de potássio e as 2-cloro- <i>N</i> -4-metoxifenil(alquil)acetamidas.....	46
Esquema 9 - Despolimerização do PET para obtenção do tereftalato de potássio (2).....	77
Esquema 10 - Acidificação do tereftalato de potássio.....	78
Esquema 11 - Obtenção dos tereftalatos de dialquila	78
Esquema 12 - Obtenção dos sais dos tereftalatos de dialquila.....	79
Esquema 13 - Obtenção das 2-cloro- <i>N</i> -4-metoxifenil(alquil)acetamida.....	80
Esquema 14 - Obtenção dos 2-(4-metoxifenil(alquil)amino)-2-oxoetiltereftalatos de alquila.....	81

LISTA DE ABREVIATURAS

δ	Deslocamento químico
Ar	Aromático
ATR	Refletância Total Atenuada
CDCl_3	Clorofórmio deuterado
CFM	Concentração Fungicida Mínima
CIM	Concentração Inibitória Mínima
DCM	Diclorometano
DFT	Teoria do funcional da densidade
DMSO-d_6	Dimetilsulfóxido deuterado
D_2O	Água deuterada
ED_{50}	Dose efetiva
HMBC	Correlação heteronuclear de múltiplas ligações
HSQC	Correlação heteronuclear de quantum único
IC_{50}	Concentração inibitória
IV	Espectroscopia na Região do Infravermelho
MHz	Mega Hertz
MM	Massa Molar
PET	Tereftalato de polietileno
Ph	Fenil
ppm	Partes por milhão
$\text{S}_{\text{N}}2$	Substituição nucleofílica de segunda ordem
SOCl_2	Cloreto de tionila
RMN ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
ν	Frequência

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
2. OBJETIVOS	22
2.1 Objetivo Geral.....	22
2.2 Objetivos Específicos.....	22
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	24
3.1 Despolimerização do PET: Alcoólise	25
3.2 Tereftalatos de dialquila: Síntese e Atividade Biológica.....	26
3.3 2-Cloro- <i>N</i> -4-metoxifenilacetamida: Síntese e Atividade Biológica	28
3.4 2-Cloro- <i>N</i> -4-metoxifenil(alquil)acetamida: Síntese e Atividade Biológica	30
3.5 Estudo Teórico.....	32
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
4.1 Planejamento estrutural	36
4.2 Síntese e caracterização	38
4.2.1 Síntese do tereftalato de potássio (2).....	38
4.2.2 Síntese do ácido tereftálico (3).....	39
4.2.3 Síntese dos tereftalatos de dialquila (4a-c)	39
4.2.4 Síntese dos alquiltereftalatos de potássio (5a-c)	40
4.2.5 Síntese das 2-cloro- <i>N</i> -4-metoxifenil(alquil)acetamida (8d-f)	42
4.2.6 Síntese dos 2-(4-metoxifenil(alquil)amino)-2-oxoiltereftalatos de alquila (9g-o)	45
4.3 Dados experimentais de espectroscopia em infravermelho dos compostos finais (9g-o)	60
4.4 Dados teóricos de espectroscopia em infravermelho dos compostos finais (9g-o)	64
4.5 Avaliação da atividade antimicrobiana.....	71
5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	74
5.1 CONCLUSÕES.....	74
5.2 PERSPECTIVAS	75
6. METODOLOGIA.....	77
6.1 Materiais	77
6.2 Síntese.....	77
6.2.1 Obtenção do tereftalato de potássio (2)	77
6.2.2 Obtenção do ácido tereftálico (3)	78
6.2.3 Obtenção dos tereftalatos de dialquila (4a-c).....	78

6.2.4 Obtenção dos alquiltereftalatos de potássio (5a-c)	79
6.2.5 Obtenção das 2-cloro- <i>N</i> -4-metoxifenil(alquil)acetamida (8d-f).....	80
6.2.6 Obtenção dos 2-(4-metoxifenil(alquil)amino)-2-oxoetiltereftalatos de alquila (9g-o)	81
6.3 Estudo teórico.....	84
6.4 Atividade antimicrobiana.....	85
REFERÊNCIAS.....	87
APÊNDICES.....	98

Capítulo 1

Introdução

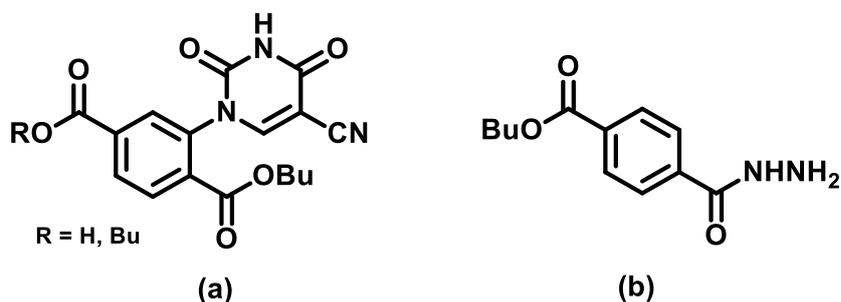
1. INTRODUÇÃO

Anualmente, são produzidas cerca de 300 milhões de toneladas de lixo plástico no mundo e apenas 9% desse lixo gerado foi reciclado, 14% coletado para reciclagem, segundo dados da Organização das Nações Unidas (ONU, 2019). Neste contexto, o Brasil é o quarto maior produtor de lixo plástico no mundo, gerando cerca de 11 milhões de toneladas, conforme o relatório anual de 2018 da *World Wildlife Fund* (WWF, 2018). A poluição plástica traz malefícios ao meio ambiente, afetando os oceanos e rios, conseqüentemente prejudicando os seres humanos e também os animais marinhos.

Existem vários tipos de plásticos destaca-se o tereftalato de polietileno (PET), um poliéster termoplástico não biodegradável utilizado em diversos setores como fibras textéis, filmes biorientados, embalagens de alimentos e garrafas, sendo um dos termoplásticos mais produzidos no mundo. Foi desenvolvido no ano de 1941 pelos químicos britânicos Winfield e Dickson originado pela reação entre o ácido tereftálico e o etileno glicol. Chegou ao Brasil em 1988 sendo usado principalmente na indústria de embalagens de alimentos e bebidas, segundo dados da Associação Brasileira da Indústria do PET (ROMÃO et al., 2009; ABIPET).

De acordo com a ABIPET, mais de 598 milhões de toneladas de PET foram produzidas até 2015 (ABIPET, 2016). Apesar das diversas aplicações para garrafas PET pós-consumo, ainda não se tem um grande reaproveitamento desse material. Apesar disso, esforços visando à reciclagem física (artesanatos, camisas, móveis) ou química têm sido empreendidos, principalmente a partir da despolimerização do PET pelos processos químicos de hidrólise, solvólise, alcoólise ou glicólise (NUNES et al., 2014).

Em linha com esses esforços Fahim et al (2013) sintetizaram três compostos derivados dos tereftalatos de dialquila obtidos partindo da despolimerização de garrafas PET pós-consumo, ao qual apresentaram boa atividade antibacteriana e antifúngica quando comparados ao padrão tetraciclina (para bactérias) e anfotericina B (para fungos) (**Figura 1**).

Figura 1 - Derivados de tereftalato com atividade antibacteriana (a,b) e antifúngica (b)

As acetamidas são uma classe de compostos com grande destaque em síntese orgânica, pois, seus derivados apresentam diversas atividades farmacológicas. Katke et al (2011) relataram que a 2-cloro-*N*-4-metoxifenilacetamida possui boa atividade antifúngica contra *Cândida sp* quando comparadas ao padrão anfotericina B e antibacteriana contra *Escherichia. Coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* quando comparados ao padrão gentamicina. Na literatura existem compostos derivados das 2-cloro-*N*-4-metoxifenilacetamidas, onde apresentam atividades como antiinflamatória, anticâncer, analgésica, dentre outros.

Nosso grupo de pesquisa do Laboratório de Pesquisa em Bioenergia e Síntese Orgânica (LPBS) vem estudando a junção de diferentes núcleos com acetamidas, como, por exemplo, núcleos mesoiônicos com diferentes acetamidas aromáticas, os quais apresentaram boa atividade antifúngica (PEIXOTO et al, 2016). Núcleos selênicos com variações de acetamidas também apresentaram boa atividade antifúngica e antibacteriana (SOUZA et al., 2018).

Muito embora derivados acetamídicos, bem como tereftálicos, apresentem boas atividades farmacológicas, nosso grupo de pesquisa investigou que a hibridização molecular dos núcleos acetamida e tereftalato, na forma simétrica, não apresentou atividade antimicrobiana (LIMA et al., 2019). Sendo assim, estudos foram continuados a fim de avaliar através da hibridização molecular do núcleo acetamídico com o núcleo tereftálico na forma não simétrica através da formação de novos híbridos com um melhor potencial farmacológico. Variando a extensão hidrocarbônica, tanto na porção acetamídica quanto tereftálica, para avaliar a relação do aumento da cadeia hidrocarbônica com a lipofilia da molécula.

Capítulo 2

Objetivos

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Este trabalho tem como objetivo geral a síntese de três séries derivadas de tereftalatos de dialquila, os 2-(4-metoxifenil(alquil)amino)-2-oxoetilereftalatos de alquila, avaliar a sua atividade antimicrobiana e realizar um estudo teórico de espectroscopia em infravermelho.

2.2 Objetivos Específicos

✓ Obter os alquiltereftalatos de potássio, a partir da reação de despolimerização do PET reciclado.

✓ Obter as 2-cloro-*N*-4-metoxifenil(alquil)acetamidas, através da reação de acilação do cloreto de cloroacetila com 4-metoxifenil(alquil)aminas.

✓ Obter os compostos 2-(4-metoxifenil(alquil)amino)-2-oxoetilereftalatos de alquila, a partir da reação de alquilação dos alquiltereftalatos de potássio com as 2-cloro-*N*-4-metoxifenil(alquil)acetamidas.

✓ Caracterizar os compostos intermediários e finais através das técnicas de espectroscopia de infravermelho (IV) e ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C uni e bidimensional.

✓ Avaliar o potencial antifúngico e antibacteriano das 2-cloro-*N*-4-metoxifenil(alquil)acetamidas e dos 2-(4-metoxifenil(alquil)amino)-2-oxoetilereftalatos de alquila.

✓ Realizar um estudo teórico em infravermelho para os compostos finais, por meio da comparação entre os valores experimentais e teóricos, obtidos a partir de três funcionais de cálculo teórico diferentes.

✓ Avaliar o mapa de potencial eletrostático dos compostos finais

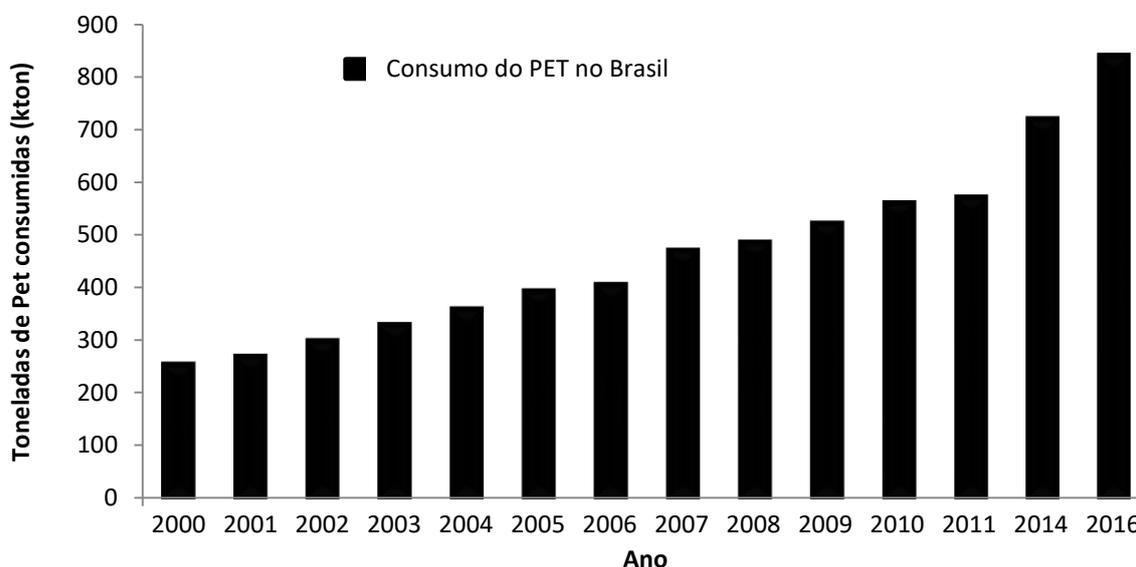
Capítulo 3
Fundamentação
Teórica

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Plásticos possuem elevado tempo de resistência no ambiente, e, ao serem descartados de forma incorreta, geram graves consequências ao meio ambiente, principalmente nos oceanos, uma vez que este material pode se transformar em microplásticos, podendo chegar até o consumo humano, ocasionando risco à saúde, além de danos aos animais marinhos (KOELMANS et al., 2019).

Segundo Ferreira et al (2016), 90% do consumo de tereftalato de polietileno (PET) no Brasil é destinado para a produção de embalagens para bebidas e alimentos, como, por exemplo, água, refrigerantes, óleo de cozinha, etc. Segundo dados da ABIPET, de 2000 até 2016 o consumo de PET aumentou cerca de 540 mil toneladas, com uma estimativa de 840 mil toneladas em 2016 (**Figura 2**). Em 2015, a taxa de reciclagem do PET no Brasil foi de 51% do total, mostrando que mais da metade da produção total ainda não é reutilizada (ABIPET, 2016).

Figura 2 - Consumo do PET no Brasil, entre 2000 e 2016 (ABIPET, 2016)

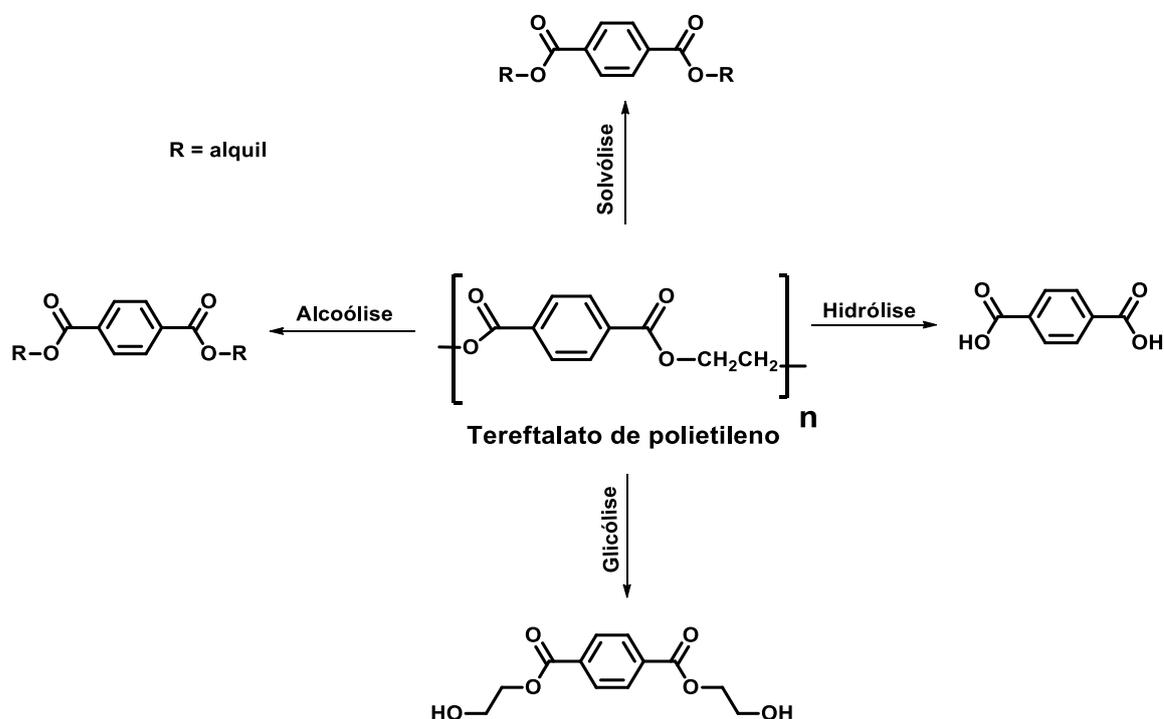


3.1 Despolimerização do PET: Alcoólise

As garrafas PET levam cerca de 450 anos para se decompôr. Apesar do aumento no consumo desse material, ainda não há um grande desenvolvimento no tratamento ou reuso do PET pós-consumo, embora a reciclagem física possa reutilizá-lo para artesanatos, confecção de materias para construção civil, por exemplo. Uma alternativa é a reciclagem química, que pode ser realizada através da reação inversa do PET, a despolimerização (JOO et al., 2018).

Na literatura é relatada a despolimerização do PET partindo de processos (**Figura 3**), tais como alcoólise, obtendo como produto o tereftalato de alquila; glicólise, onde se emprega o etileno glicol, obtendo como produto o bis-(hidroxietil)tereftalato; hidrólise, a qual utiliza ácidos ou bases para converter o PET em ácido tereftálico; solvólise, onde utiliza-se o uso da radiação de microondas, além do uso de enzimas (NUNES et al., 2014; CASTRO et al., 2018).

Figura 3 - Processos de despolimerização do tereftalato de polietileno (PET) (NUNES et al, 2014)



A alcoólise, método utilizado nesse trabalho foi escolhido por ser uma técnica com tempo reacional baixo, além de seguir os princípios da química verde. Consiste no uso de álcool para converter o PET em produtos simétricos, a depender do álcool

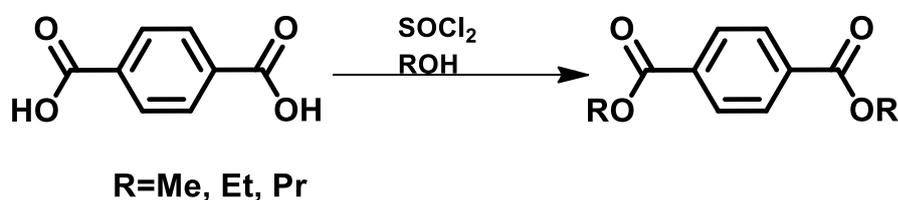
utilizado. Na literatura, há relatos de conversão do PET em ácido tereftálico e etileno glicol, usando solução alcalina e metanol (GOJE et al., 2004), além da combinação de solução alcalina com uma mistura de etanol ou metanol e éteres (HU et al., 1997).

Sun et al (2018) utilizaram o etileno glicol como solvente juntamente com o bicarbonato de sódio para a despolimerização do PET por alcoólise, obtendo como produto o ácido tereftálico. Liu et al (2018) utilizaram um líquido iônico (acetato de 1-butil-3-metilimidazólio) como catalisador em uma solução metanólica para despolimerização do PET. Nunes et al (2014) relataram a utilização de etanol supercrítico juntamente com o catalisador cloreto de 1-butil-3-metilimidazólio, para obter o dietiltereftalato como produto da despolimerização do PET pós consumo.

3.2 Tereftalatos de dialquila: Síntese e Atividade Biológica

Os tereftalatos de dialquila podem ser obtidos a partir de aldeídos ou de diversos ácidos, principalmente do ácido tereftálico, metodologia utilizada neste trabalho (VIDYASHREE et al., 2015). Chenot et al (2007) sintetizaram tereftalatos de dialquila a partir da reação do ácido tereftálico e cloreto de tionila em diferentes soluções alcoólicas, obtendo os correspondentes ésteres (**Esquema 1**). Observaram que ao aumentar a cadeia do álcool, o rendimento diminuía e que para o *tert*-butanol não ocorreu à reação devido ao impedimento estérico.

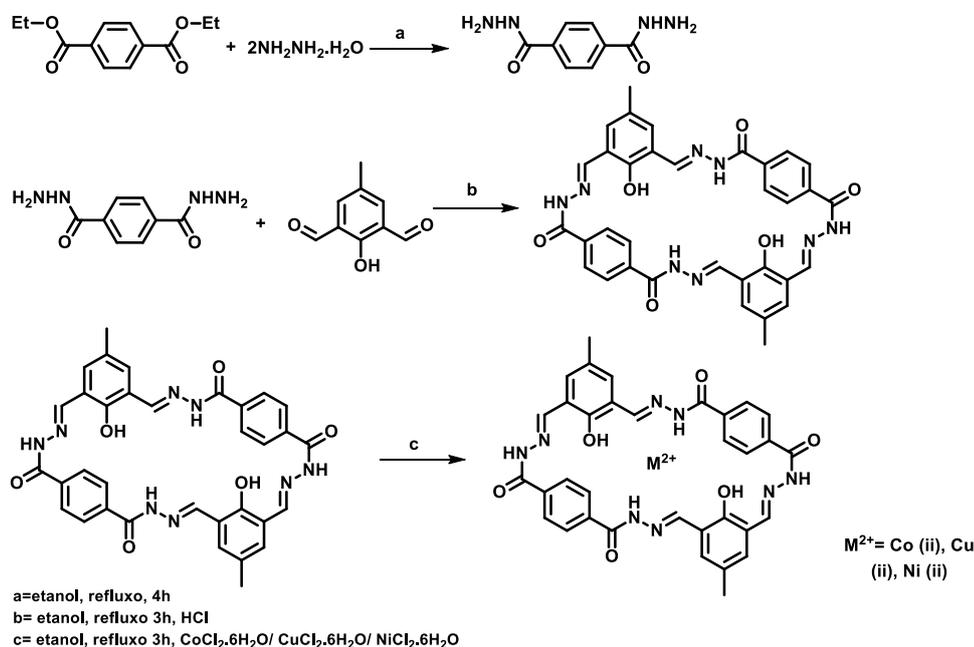
Esquema 1 - Tereftalatos de dialquila sintetizados por Chenot et al, 2007



Esses compostos são bastante empregados na síntese de macrociclos (**Figura 4**) que são utilizados como ligantes em complexos com metais, tais, como níquel, cobre, cromo, manganês, ferro e cobalto. Esses compostos apresentam boa atividade antimicrobiana e moderada atividade antioxidante (GULL et al., 2017;

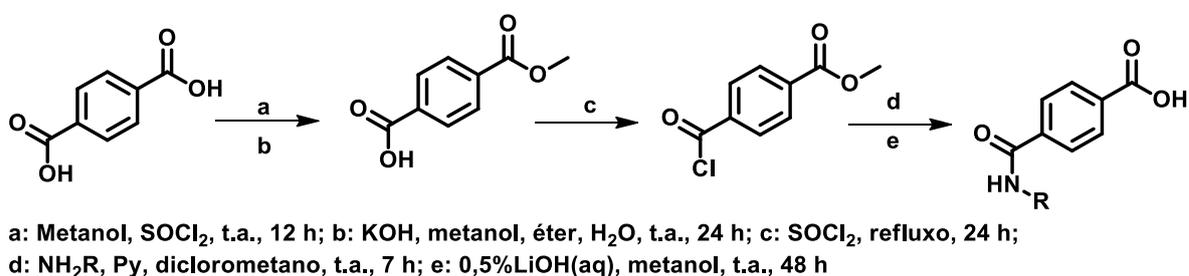
GULL et al., 2015; KUMAR et al., 2012; VIDYASHREE et al., 2015; LAKSHMI et al., 2012).

Figura 4 - Rota sintética para obtenção do macrociclo, partindo do etiltereftalato



Guan et al (2017) obtiveram uma série de compostos derivados do dimetiltereftalato, dos quais, alguns dos derivados apresentaram uma moderada atividade receptora de ácido retióico (RAR), utilizados para tratamento de leucemia promielocítica aguda, além de apresentarem uma potente atividade antiproliferativa (**Figura 5**).

Figura 5 - Síntese dos derivados do dimetiltereftalato



A estrutura química das moléculas tem grande influência na atividade biológica, desta forma, é importante estudar a natureza hidrofóbica ou lipofílica das moléculas que possivelmente podem ser biologicamente ativas. A lipofilicidade modifica a penetração de moléculas bioativas através da natureza apolar da parede

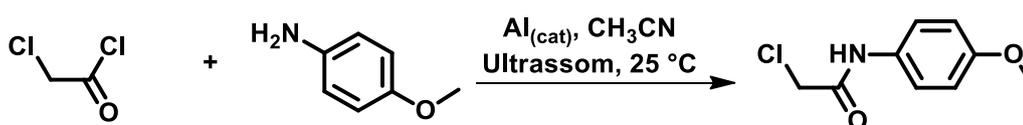
das membranas celulares (KUZMANOVIĆ et al., 2008). Para aumentar os mecanismos de resistência microbiana, uma das estratégias utilizadas é o aumento da cadeia carbônica dos compostos, já que ao aumentar o número de carbono, aumenta também a lipofilia da molécula.

Em trabalho recente do nosso grupo de pesquisa, foi possível observar através da avaliação do potencial antimicrobiano de novos diésteres derivados da ftalil glicina, que o aumento da cadeia carbônica dos ésteres foi inversamente proporcional aos valores da concentração inibitória mínima dos compostos. Isso ocorre, pois, ao aumentar a cadeia carbônica, aumenta a lipofilia da molécula, combatendo os mecanismos de resistência microbiana (OLIVEIRA et al., 2019).

3.3 2-Cloro-*N*-4-metoxifenilacetamida: Síntese e Atividade Biológica

Na literatura, a 2-cloro-*N*-4-metoxifenilacetamida pode ser obtida utilizando alumínio como catalisador e ultrassom (**Esquema 2**). Outro método bastante encontrado utiliza a trietilamina como base e solventes como diclorometano, tetraidrofurano e dimetilformamida. Ambos os métodos são realizados à temperatura ambiente (DEEPKUMAR et al., 2014; MUTHUKUR et al., 2013; LIANG et al., 2010).

Esquema 2 - Síntese da 2-cloro-*N*-4-metoxifenilacetamida por ultrassom

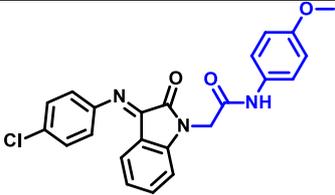
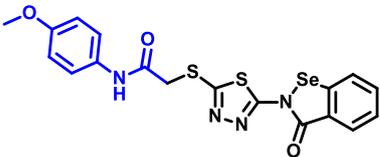
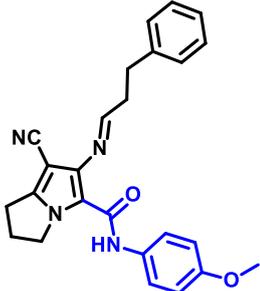
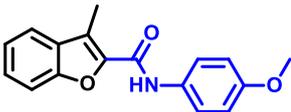
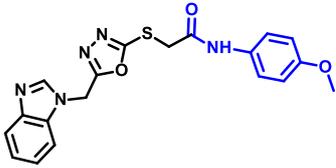
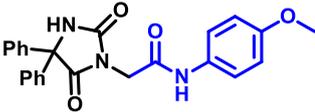
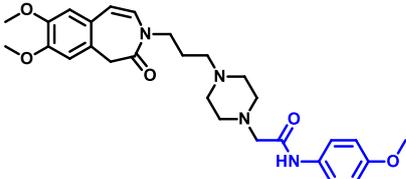


Na literatura existem compostos simétricos obtidos a partir da 2-cloro-*N*-4-metoxifenilacetamida como ligante, para formação de novos complexos com boas atividades biológicas, usando metais como: platina (II), cobalto (II), cobre (II), níquel (II), európio, túlio e disprósio (YVONNE et al., 2012; KSENIA et al., 2018; DEFEN et al., 2014).

Katke et al (2011) relataram que a 2-cloro-*N*-4-metoxifenilacetamida apresentou ótima atividade antifúngica e antibacteriana, além de diversas atividades biológicas de derivados desse composto, tais como atividade agonista no receptor de adenosina e atividade inibitória enzimática. Na **Tabela 1**, encontram-se algumas

das diversas atividades biológicas dos compostos derivados da 2-cloro-*N*-4-metoxifenilacetamida (BARALDI et al., 2007; GUANGCHENG et al., 2017).

Tabela 1 - Atividades biológicas de compostos derivados de 2-cloro-*N*-4-metoxifenilacetamida

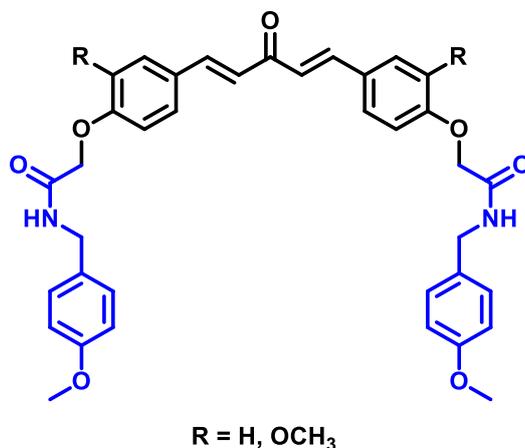
Compostos	Atividades biológicas	Referências
	Anticâncer	AHMED et al, 2018
	Antitumoral	XIAOYUN et al, 2016
	Antibacteriana e antifúngica	BIPLAB et al, 2015
	Antiinflamatória e analgésica	XIE et al, 2014
	Antituberculose	RAHUL et al, 2012
	Anticonvulsante	DHANAWAT et al, 2011
	Vasorelaxante	LIANG et al, 2010

3.4 2-Cloro-*N*-4-metoxifenil(alquil)acetamida: Síntese e Atividade Biológica

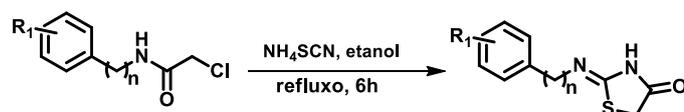
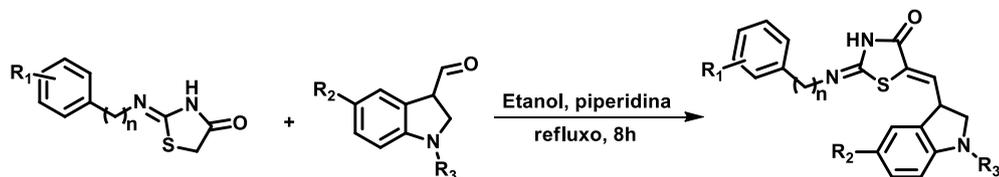
A síntese da 2-cloro-*N*-4-metoxifenil(metil)acetamida é reportada na literatura utilizando água ou diclorometano como solvente e piridina ou trietilamina como base. Derivados da 2-cloro-*N*-4-metoxifenil(metil)acetamida apresentaram potencial como inibidor SMS1 (LI et al, 2015), atividade analgésica (ABDEL-AZIZ et al., 2016), antituberculose (KUMAR et al., 2015) e neuroprotetora.

Anthwal et al (2014) sintetizaram dois compostos simétricos (**Figura 6**), a partir da 2-cloro-*N*-4-metoxifenil(metil)acetamida como intermediário. Esses compostos foram submetidos a testes anticâncer *in vitro* contra linhas celulares de leucemia mielóide crônica (KBM5) e câncer de cólon (HCT116). O composto com R = H apresentou uma atividade considerada moderada e o composto com R = OCH₃ uma atividade alta.

Figura 6 - Composto derivado da 2-cloro-*N*-4-metoxifenil(metil)acetamida com alta atividade anticâncer

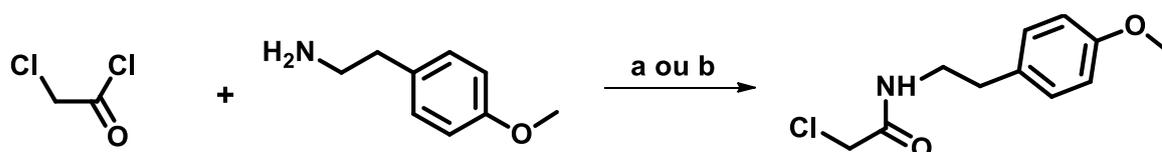


Sigalapalli et al (2019) sintetizaram compostos a partir de fenilmetilacetamidas e feniletacetamidas (**Figura 7**) e avaliaram a relação estrutural desses compostos com sua citotoxicidade. Os autores observaram que a fração etil (n=2) das acetamida, era crucial para uma boa citotoxicidade e que a presença do substituinte metoxila (R₁) na fração da acetamida mostrou uma citotoxicidade significativa comparado a todos os outros substituintes. Além da importância do N-H livre, pois, também contribui significativamente para o aumento da citotoxicidade.

Figura 7 - Obtenção de derivados das fenilalquilacetamidas

 $n=1,2$
 $R_1=H; 4-F; 4-OMe; 2-C; 3-Cl; 3,4-Cl; 3,5-CF_3; 4-CF_3; 4-C(CH_3)_3; 3,4-OMe; 3,4,5-O-Me; 4-OH$

 $R_2=H; OMe; I; Br$
 $R_3=H; CH_3; 4\text{-clorobenzil}; \text{fenacil}; 4\text{-metoxifenacil}; 4\text{-metilfenacil}; 4\text{-bromofenacil}$

Assim, os autores concluíram que as 4-metoxifenil(etil)acetamidas possuem uma melhor citotoxicidade comparada a todas as outras acetamidas testadas. Além de mostrar que as feniletilacetamidas mostraram-se mais eficazes que as fenilmetilacetamidas, entretanto, esse espaçamento ($n=1$ e 2) eleva o potencial citotóxico das moléculas.

A síntese da 2-cloro-*N*-4-metoxifenil(etil)acetamida é relatada através do uso de solvente biodegradável (cloreto de colina: uréia, 1:2) ou diclorometano e trietilamina ou carbonato de sódio como base (**Esquema 3**) (XI et al., 2013; ACHARY et al., 2017).

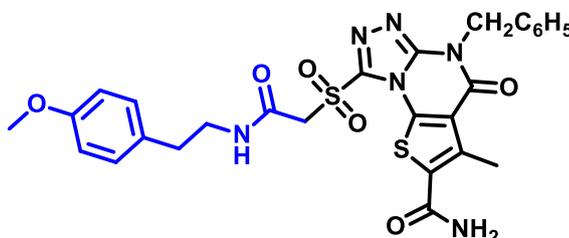
Esquema 3 - Obtenção da 2-cloro-*N*-4-metoxifenil(etil)acetamida

a: Et_3N , cloreto de colina:uréia, $5\text{ }^\circ\text{C}$, 1.5 h, 92%

b: $NaHCO_3$, DCM, $0 - 10\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 91 %

Achary et al (2017) sintetizaram um composto derivado da 2-cloro-*N*-4-metoxifenil(etil)acetamida, o qual foi testado seu potencial contra o linfoma anaplásico quinase. O composto apresentou uma atividade inibitória de $IC_{50} = 3,7$ nM promissora contra linfoma anaplásico quinase, quando comparado ao padrão ceritinib $IC_{50} = 14$ nM. O derivado, apresentado na (**Figura 8**), apresentou atividade

antiinflamatória com $ED_{50} = 14,78 \text{ mg.kg}^{-1}$, sendo considerada como ótima, comparado com o padrão diclofenaco de sódio $ED_{50} = 20 \text{ mg.kg}^{-1}$ (SHAABAN et al., 2013).

Figura 8 - Derivado da 2-cloro-N-4-metoxifenil(etil)acetamida com ótima atividade antiinflamatória



3.5 Estudo Teórico

A química teórica vem desenvolvendo diversos métodos computacionais e *softwares* utilizados para realizar cálculos de mecânica quântica em moléculas orgânicas cada vez maiores. Basicamente, quase todas as propriedades das moléculas podem ser calculadas, como energia, distribuição de carga, geometria, vibrações, parâmetros de ressonância magnética, etc (KIRSTE, 2016).

A Teoria do Funcional de Densidade (DFT, do inglês *Density Funtional Theory*) tem como proposta obter as propriedades do estado fundamental das moléculas sem a necessidade da função de onda multieletrônica, usando apenas a densidade. Para estabelecer a relação da densidade com a energia, em 1960 três cientistas criaram duas teorias primordiais, a de Hohenberg e Kohn e a de Kohn e Sham, ambas para o cálculo das propriedades eletrônicas de sistemas moleculares usando a DFT. Kohn e Sham, mostraram que a energia eletrônica do estado fundamental exata $E[\rho]$, de um sistema de n elétrons pode ser escrita como:

$$E[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + U[\rho] + E_{xc}[\rho]$$

onde, o primeiro termo é o funcional de energia cinética de um sistema de elétrons que não interagem ($T_s[\rho]$), o segundo termo é potencial de repulsão elétron-elétron de Coulomb ($J[\rho]$), o terceiro é o potencial externo ($U[\rho]$) e o último é funcional da energia de troca-correlação ($E_{xc}[\rho]$), que não possui uma expressão

analítica. Desta forma, diversos autores vêm desenvolvendo expressões para obter a melhor forma aproximada desse termo, que são os chamados funcionais (HOHENBERG et al., 1964; KOHN et al., 1965).

Existem três tipos de geração de funcionais: aproximação de densidade local (LDA - *Local Density Approximation*), aproximação do gradiente generalizado (GGA - *Generalized Gradient Approximation*) e os funcionais híbridos, que são utilizados nesse trabalho. Existem vários tipos de funcionais híbridos, dentre eles estão o B3LYP, que é um dos funcionais mais usados na atualidade, BHandHLYP, CAM-B3LYP, wB97xD, etc. (ZIEGLER, 1995; RAMOS, 2015)

Outro fator importante é a escolha do conjunto de função de base, onde deve-se levar em consideração o tipo de molécula a ser estudada, para que possa ser obtido um melhor resultado. No caso do presente trabalho a base escolhida foi a 6-311++G(d,p) (VIANA, 2013), onde:

6 - seis funções gaussianas contraídas para descrever os orbitais do caroço;

3 - três funções gaussianas expandidas para descrever a parte de valência interna;

11 - funções gaussianas expandidas para descrever a parte de valência externa;

++ - são incluídas funções difusas para todos os átomos do sistema, inclusive os átomos de hidrogênio;

(d,p) - são incluídos orbitais “d” nos heteroátomos e orbitais “p” nos átomos de hidrogênio.

Diversos trabalhos relatam a eficiência de cálculos DFT em estudos espectroscópicos, incluindo infravermelho. Guthmuller et al (2009) relatam a utilização dos funcionais B3LYP e BHandHLYP para um estudo espectroscópico em infravermelho em compostos aromáticos. Wang et al (2015) relatam o uso dos funcionais B3LYP e Cam-B3LYP, utilizando como função de base 6-311 ++ G(d,p)

para estudo espectroscópico em infravermelho de derivados de carbaldeídos, obtendo bons resultados.

Na literatura há poucos relatos de cálculos quânticos usando DFT para estudos teóricos em infravermelho dos compostos derivados dos tereftalatos de alquila e de acetamidas. Entretanto, Wierzbicka et al (2014) realizaram um estudo teórico em infravermelho para verificar as bandas de ligações de hidrogênio intramoleculares em ácido tereftálico, utilizando o método DFT, com pacote CPMD (Car and Parrinello molecular dynamics). Pathak et al (2015) colaboradores realizaram um estudo teórico usando DFT e B3LYP como funcional, para verificar as intensidades em IV de 2-acetamido-5-aminopiridina e comparar com os valores obtidos experimentalmente, no qual obtiveram resultados satisfatórios.

Para a identificação dos centros de reatividade da molécula utiliza-se bastante a superfície do potencial eletrostático molecular (MESP). Sendo um método de mapeamento do potencial eletrostático na superfície de densidade isoeletrônica, bastante utilizada em várias áreas da química, apontando as regiões sujeitas ao ataque eletrofílico (ricas em elétrons) daquelas que estão sujeitas ao ataque nucleofílico (pobres em elétrons).

O mapa de potencial exhibe simultaneamente a distribuição do potencial eletrostático, estrutura molecular, além de fornecer uma fácil visualização, através de uma escala de cores, para entender os locais reativos na superfície da molécula. A região vermelha significa um potencial eletrostático negativo, ou seja, mais sujeito ao ataque nucleofílico e a região azul um potencial eletrostático mais positivo, ou seja, mais sujeito ao ataque eletrofílico. (BULAT et al., 2010)

Capítulo 4

Resultados e

Discussão

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo são apresentadas as rotas de síntese para obtenção dos compostos finais derivados de tereftalatos de dialquila, bem como a discussão da caracterização estrutural, avaliação do potencial biológico e estudo teórico em infravermelho.

4.1 Planejamento estrutural

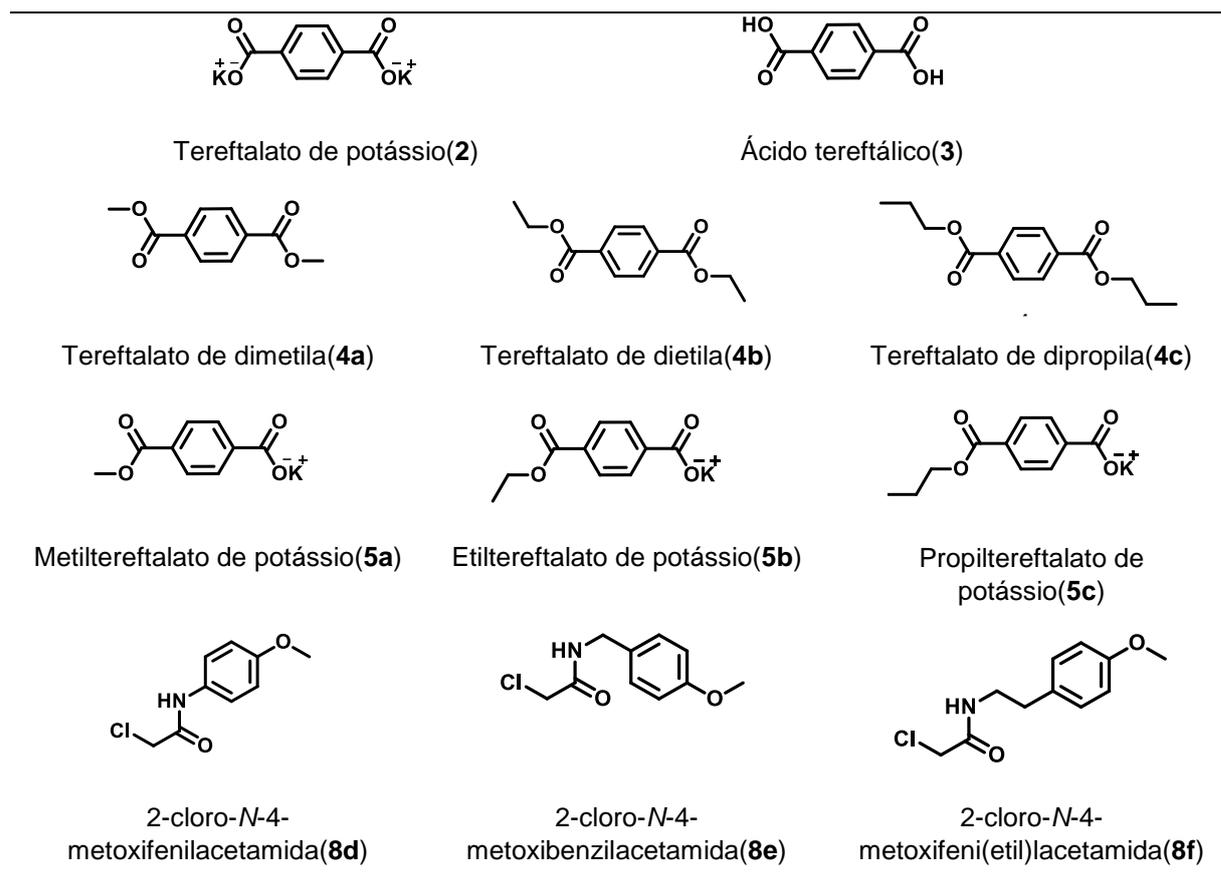
Os compostos 2-(4-metoxifenil(alquil)amino)-2-oxoetilertefalatos de alquila (**9g-o**), foram obtidos partindo da reação de alquilação entre os alquiltereftalatos de potássio e 2-cloro-*N*-4-metoxifenil(alquil)acetamida. Nesta dissertação, é apresentada a síntese de nove moléculas (**Figura 9**), divididas em três séries, aumentando o espaçamento entre o nitrogênio e o anel benzênico do núcleo acetamídico, bem como aumentando a extensão hidrocarbônica do núcleo tereftálico.

Figura 9 - Relação de todos 2-(4-metoxifenil(alquil)amino)-2-oxoetilertefalatos de alquila (**9g-o**)

Série 1 (n = 0)	Série 2 (n = 1)	Série 3 (n = 2)
2-(4-metoxifenilamino)-2-oxoetilertefalato de metila(9g)	2-(4-metoxibenzilamino)-2-oxoetilertefalato de metila(9j)	2-(4-metoxifeniletilamino)-2-oxoetilertefalato de metila(9m)
2-(4-metoxifenilamino)-2-oxoetilertefalato de etila(9h)	2-(4-metoxibenzilamino)-2-oxoetilertefalato de etila(9k)	2-(4-metoxifeniletilamino)-2-oxoetilertefalato de etila(9n)
2-(4-metoxifenilamino)-2-oxoetilertefalato de propila (9i)	2-(4-metoxibenzilamino)-2-oxoetilertefalato de propila(9l)	2-(4-metoxifeniletilamino)-2-oxoetilertefalato de propila(9o)

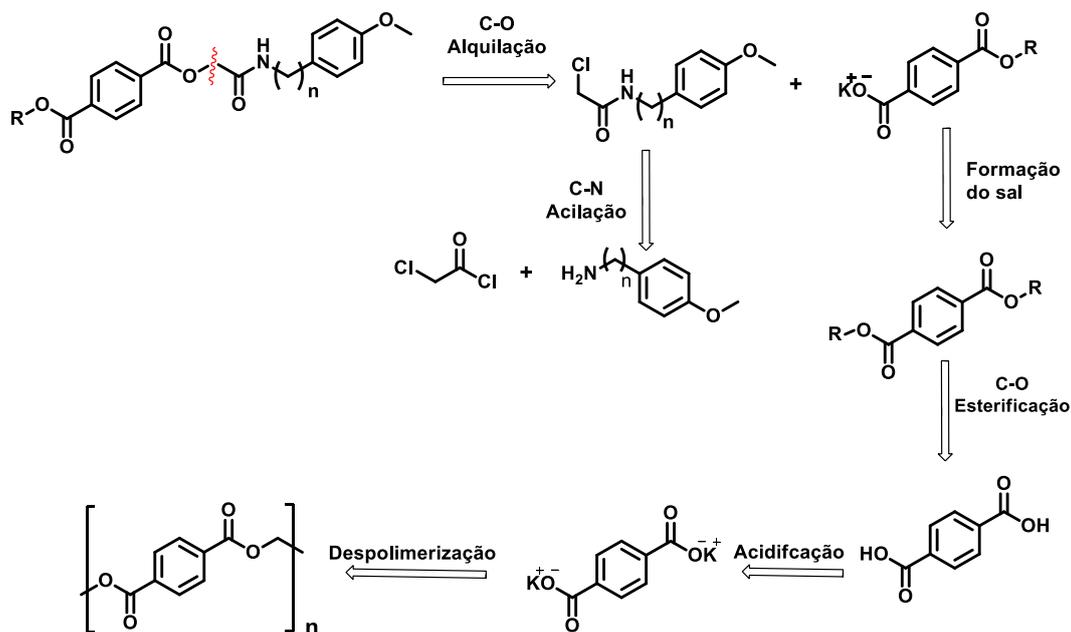
Além das sínteses dos compostos intermediários derivados da despolimerização do PET e a síntese das 2-cloro-*N*-4 metoxifenil(alquil)acetamida (**Figura 10**).

Figura 10 - Todos os compostos intermediários sintetizados



O **Esquema 4** apresenta uma breve retrossíntese dos compostos finais 2-(4-metoxifenil(alquil)amino)-2-oxoetiltereftalatos de alquila (**9g-o**)

Esquema 4 - Retrossíntese dos compostos finais (9g-o)

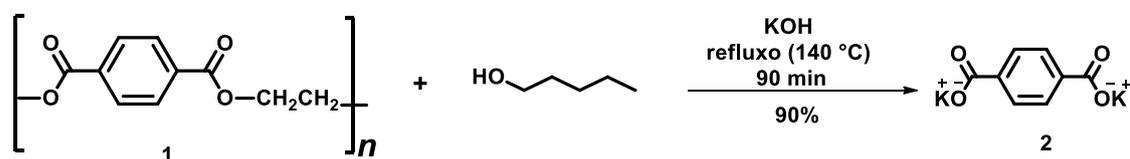


4.2 Síntese e caracterização

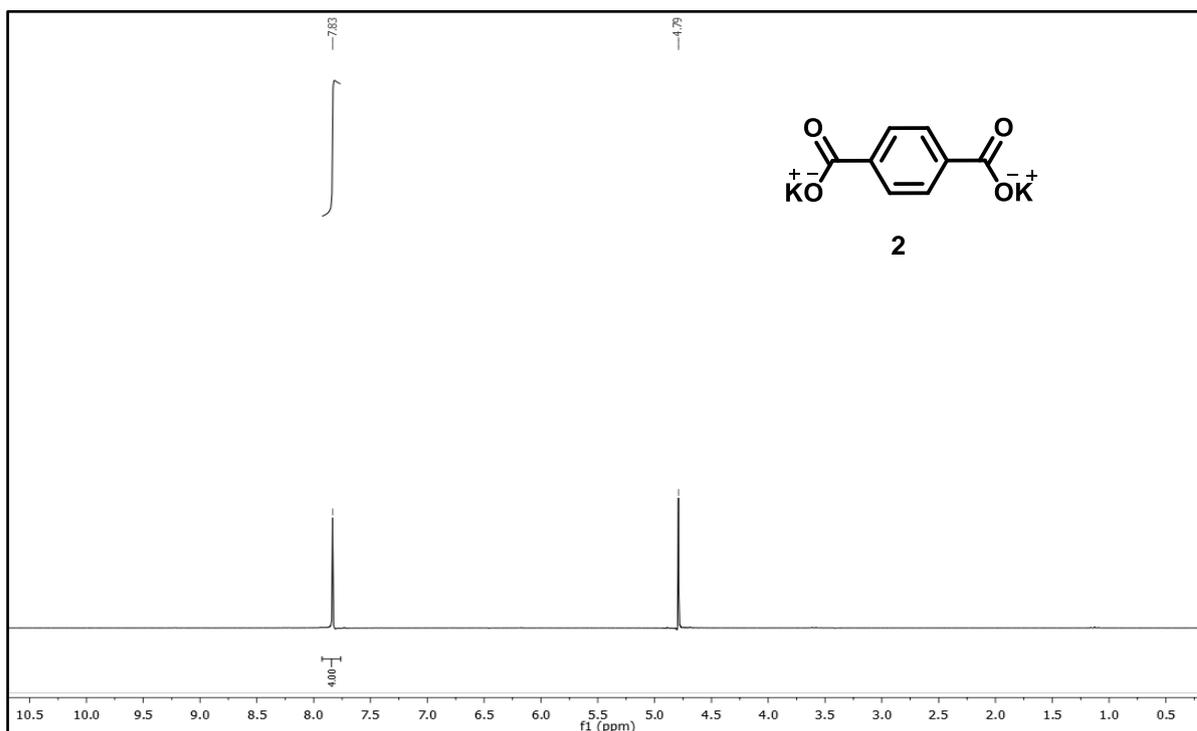
4.2.1 Síntese do tereftalato de potássio (2)

Seguindo a metodologia de Lima et al (2019), a obtenção do tereftalato de potássio ocorreu partindo da reação de despolimerização de garrafas PET incolores pós-consumo, na qual foi feita uma alcoólise utilizando o álcool amílico (**Esquema 5**). Essa reação se deu de forma bastante efetiva. Com rendimento de 90%.

Esquema 5 - Despolimerização do PET, por alcoólise



O tereftalato de potássio foi caracterizado pela técnica de espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ¹H (RMN ¹H), usando como solvente D₂O. Foi possível observar no espectro de RMN ¹H do composto **2** (**Figura 11**) um único singlete em 7,83 ppm referente aos quatro hidrogênios aromáticos, devido à simetria da molécula e em 4,79 um sinal para o solvente D₂O.

Figura 11 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz, D_2O) do tereftalato de potássio (**2**)

4.2.2 Síntese do ácido tereftálico (**3**)

Seguindo a metodologia de Lima et al (2019), posteriormente, o ácido tereftalato (**3**) foi obtido através da acidificação com HCl concentrado do tereftalato de potássio (**2**), acompanhando o seu pH, até observar a formação de um precipitado. O rendimento para essa reação foi de 95%.

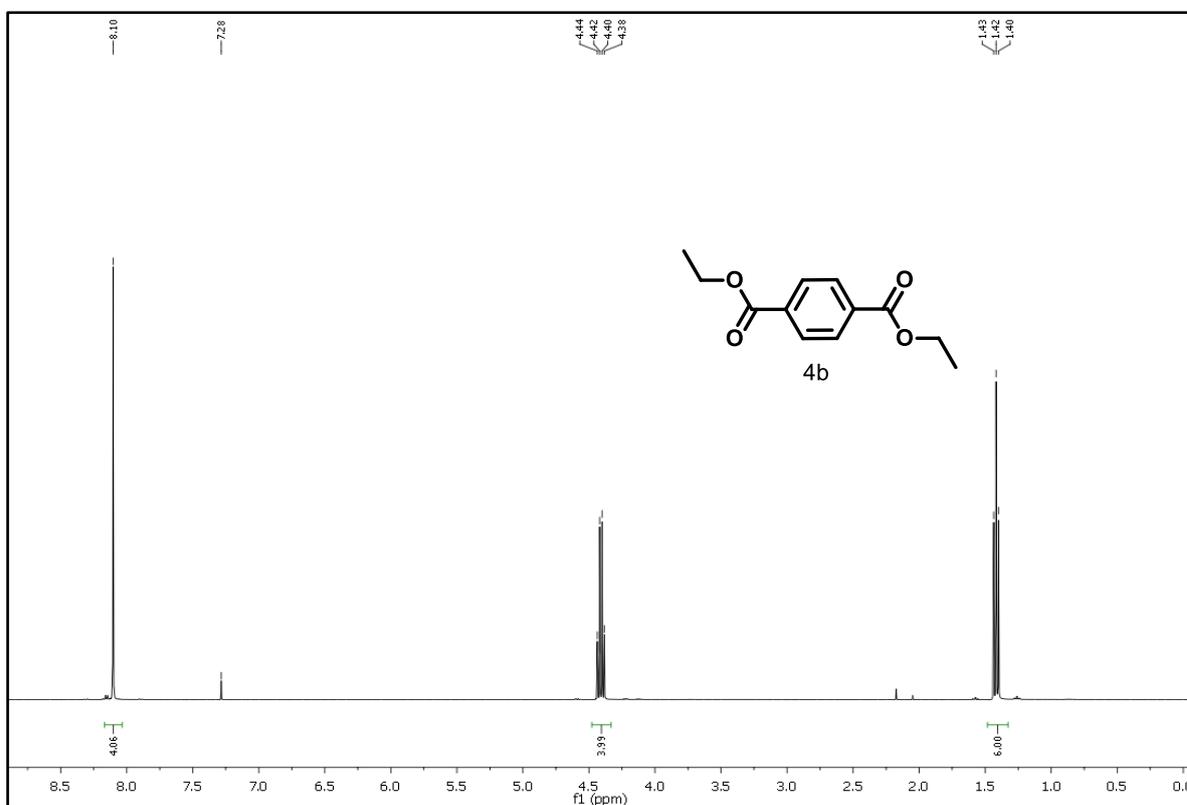
4.2.3 Síntese dos tereftalatos de dialquila (**4a-c**)

Os tereftalatos de dialquila foram obtidos baseando-se na metodologia descrita por Chenot et al (2007), a qual consistiu na esterificação do ácido tereftálico, utilizando cloreto de tionila (SOCl_2) e os respectivos álcoois, metanol, etanol e propanol.

Os compostos obtidos foram caracterizados pela técnica de espectroscopia de RMN ^1H (Apêndices: **Figuras – 33 e 34**). No espectro de RMN ^1H do composto **4b** (**Figura 12**), por exemplo, observou-se um tripleto para seis hidrogênios dos grupos metílicos em 1,42 ppm, além de um quarteto para quatro hidrogênios

metilênicos na região em 4,41 ppm, e na região de sinais aromáticos um singlete para quatro hidrogênios em 8,10 ppm devido à simetria da molécula.

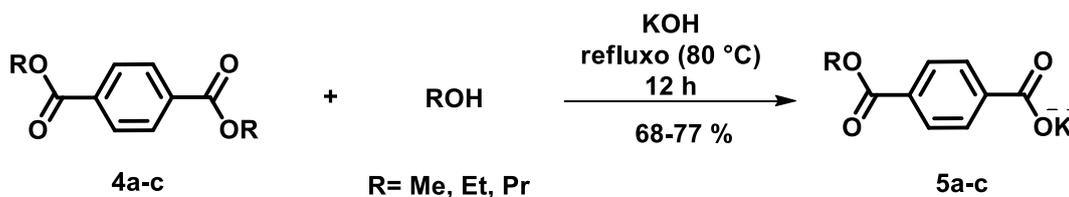
Figura 12 - Espectro de RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) do tereftalato de dietila (**4b**)



4.2.4 Síntese dos alquiltereftalatos de potássio (**5a-c**)

Os alquiltereftalatos de potássio (**5a-c**) foram obtidos a partir da metodologia de Chenot et al (2007) com modificações (**Esquema 6**), na qual foi feita uma monohidrólise básica dos ésteres. Os rendimentos obtidos foram de 68-77 %.

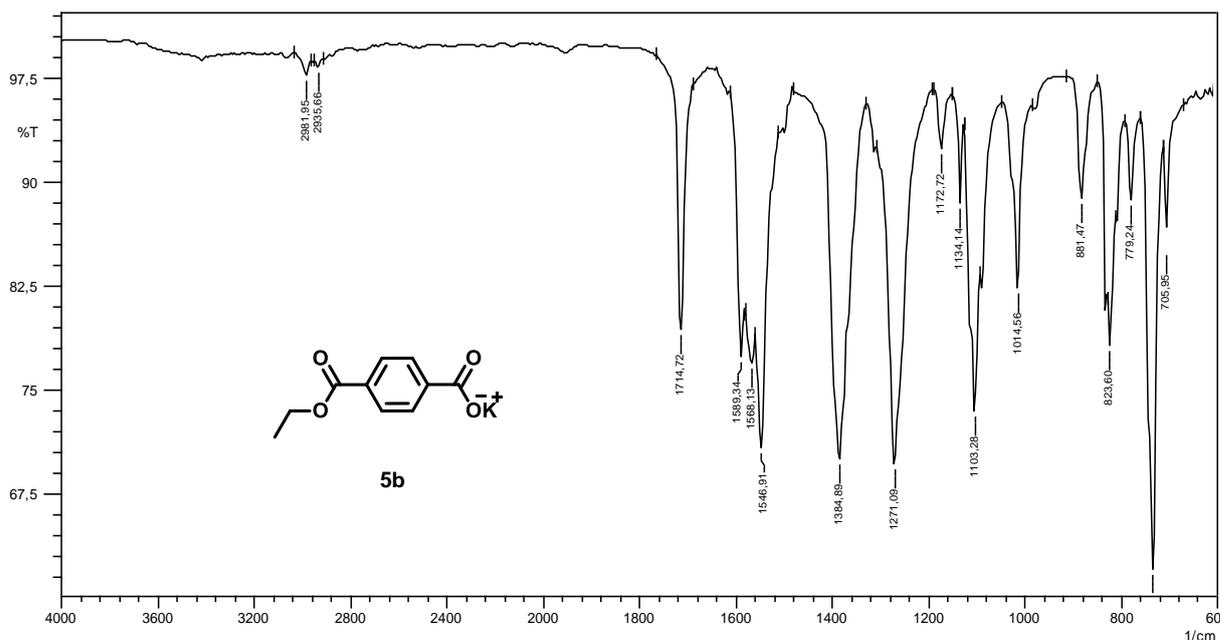
Esquema 6 - Hidrólise básica dos alquiltereftalatos de potássio



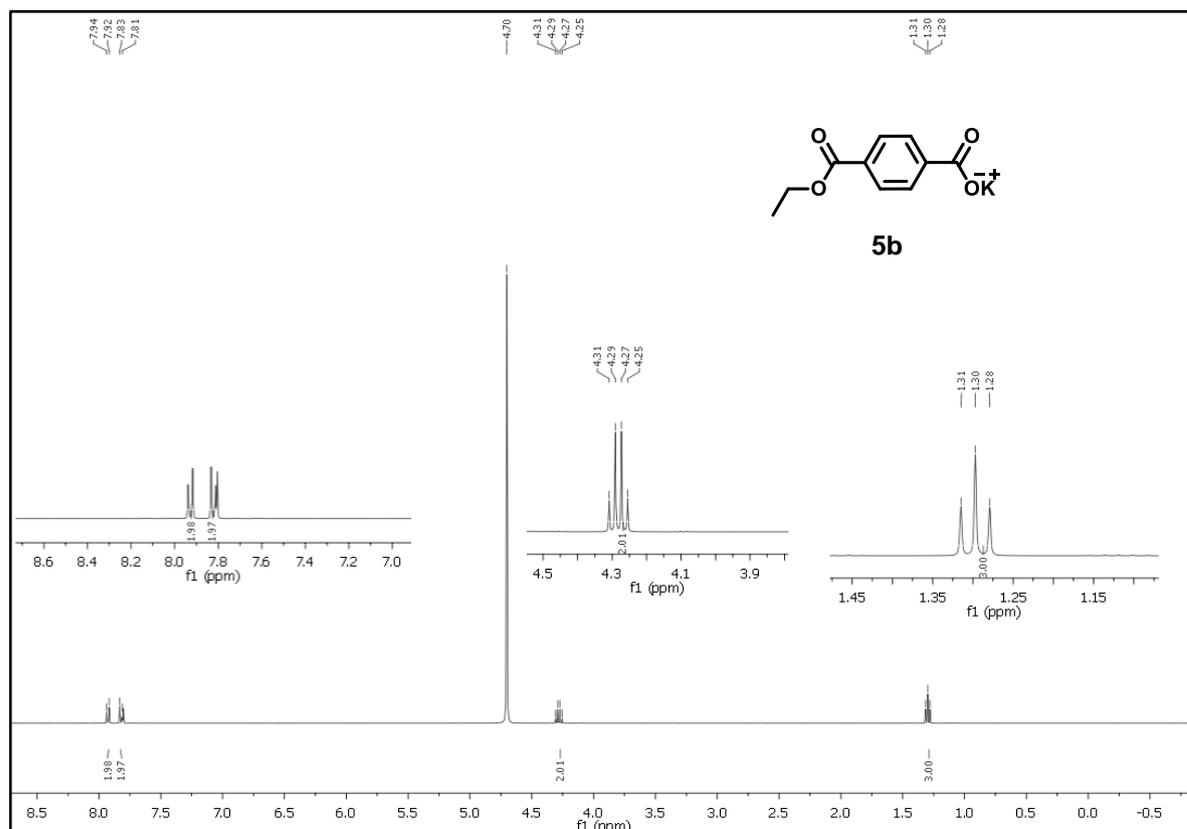
Nos espectros de IV dos compostos **5a-c** (Apêndices: **Figuras – 36 e 38**) observou-se alguns estiramentos característicos. Tomando como exemplo o composto **5b** (**Figura 13**), observa-se dois estiramentos em 2981, 2935 cm⁻¹

referentes a hidrogênios alcânicos, em 1714 cm^{-1} estiramento referente as carbonilas, em $1589\text{-}1546\text{ cm}^{-1}$ estiramentos referente a $\text{C}=\text{C}$ de aromático, entre $1384\text{-}1103\text{ cm}^{-1}$ bandas intensas referentes a estiramentos (C-O-C) e em 732 cm^{-1} uma forte banda referente a benzeno 1,4-dissubstituído.

Figura 13 - Espectro de IV do etiltereftalato de potássio (**5b**)



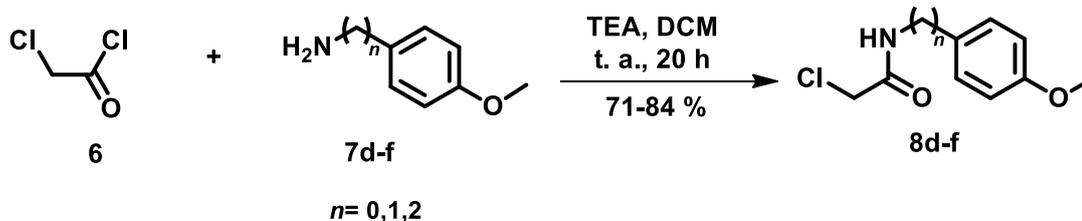
Nos espectros de RMN ^1H (Apêndices: **Figuras – 35 e 37**) para os três compostos (**5a-c**), foi possível identificar dois dubletos entre 7,82-7,94 ppm na região de sinais aromáticos. Para o composto **5a** ($\text{R}=\text{Me}$), observou-se um singlete em 3,82 ppm para os três hidrogênios metílicos. O composto **5b** ($\text{R}=\text{Et}$) (**Figura 14**), apresentou um tripleto referente aos hidrogênios metílicos em 1,30 ppm e um quarteto referente aos hidrogênios metilênicos em 4,28 ppm. Já para o composto **5c** ($\text{R}=\text{Pr}$), observou-se um tripleto referente aos hidrogênios metílicos em 0,89 ppm, um multipletto referente aos hidrogênios metilênicos em 1,65 ppm e um tripleto para os dois hidrogênios metilênicos ligados ao oxigênio em 4,13 ppm.

Figura 14 - Espectro de RMN¹H (200 MHz, D₂O) do etilireftalato de potássio (**5b**)

4.2.5 Síntese das 2-cloro-*N*-4-metoxifenil(alquil)acetamida (**8d-f**)

Baseando-se na metodologia de Souza et al (2018), as 2-cloro-*N*-4-metoxifenil(alquil)acetamida foram obtidas através da reação de acetilação de cloreto de cloroacetila em 4-metoxifenil(alquil)aminas (**Esquema 7**).

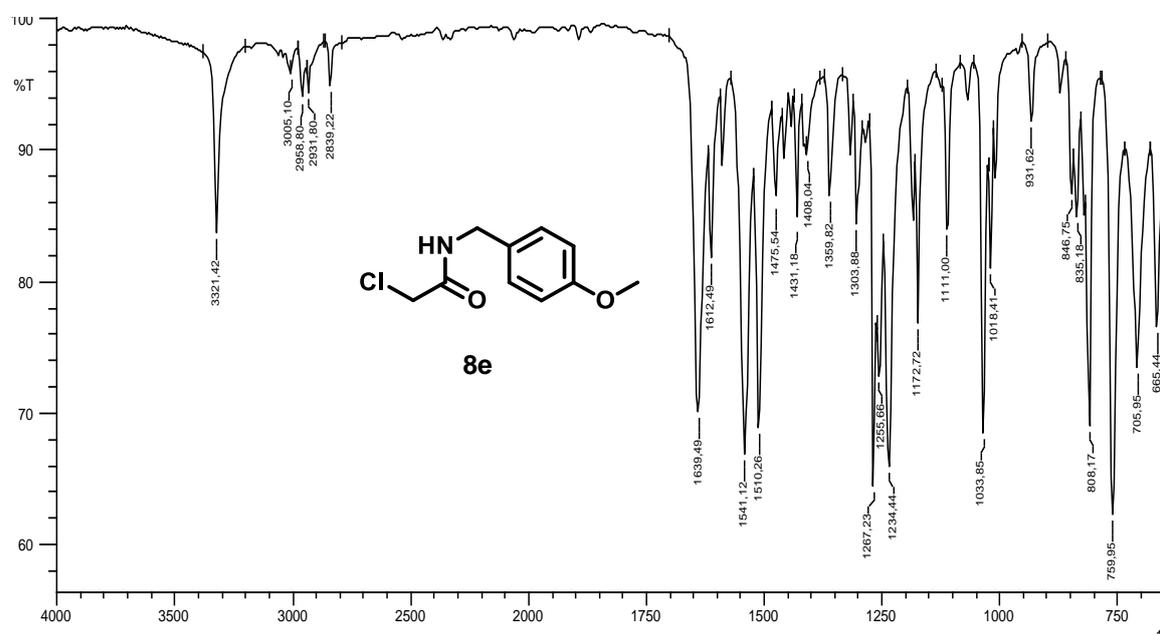
Esquema 7 - Reação de acetilação das 4-metoxifenil(alquil)aminas com cloreto de cloroacetila



As 2-cloro-*N*-4-metoxifenil(alquil)acetamidas foram caracterizadas por meio das técnicas de espectroscopia de infravermelho (IV) e RMN ¹H e ¹³C.

Nos espectros de infravermelho (Apêndices: **Figura - 41**) foi possível observar a presença de bandas de absorções características da formação da acetamida, que são os estiramentos de C=O e N-H da amida. Para os três compostos analisados (**8d-f**) foi possível observar a banda de C=O da amida variando nas regiões entre 1639-1662 cm^{-1} , já a banda de N-H foi identificada variando entre 3292-3321 cm^{-1} . No espectro de IV do composto **8e** (**Figura 15**), observou-se algumas bandas características do composto, como a banda de N-H de acetamida em 3321 cm^{-1} e em 1639 cm^{-1} estiramento referente a carbonila de amida.

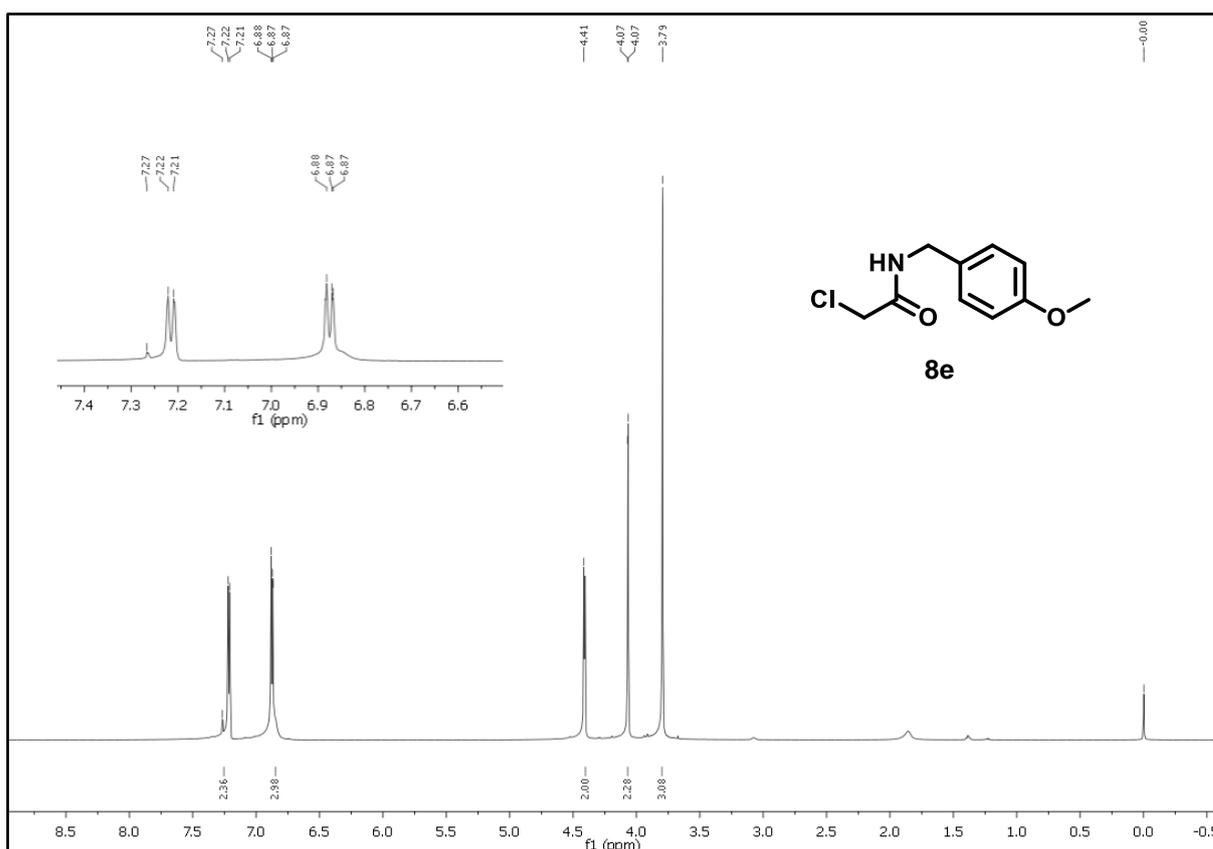
Figura 15 - Espectro de IV da 2-cloro-N-(4-metoxifenil)benzilacetamida (**8e**)



Nos três espectros de RMN ^1H (Apêndices: **Figuras - 39 e 41**) dos compostos (**8d-f**), foi possível identificar cinco sinais característicos, um singlete referente a três hidrogênios de metoxila em 3,79 ppm, um singlete para dois hidrogênios na região de 4,17 ppm característico do grupo metilênico ligado ao cloro. Na região de sinais aromáticos observou-se um dubleto para dois hidrogênios em 6,88 ppm e um dubleto para dois hidrogênios em 7,44 ppm, além do singlete referente ao hidrogênio da amida em 8,20 ppm. Tomando como exemplo o espectro de RMN ^1H do composto **8e** (**Figura 16**), foi possível identificar um singlete referente a três hidrogênios metílicos em 3,79 ppm, dubleto para dois hidrogênios metilênicos em 4,07 ppm, sinal característico dessa série ($n=1$), além de um singlete referente a dois hidrogênios

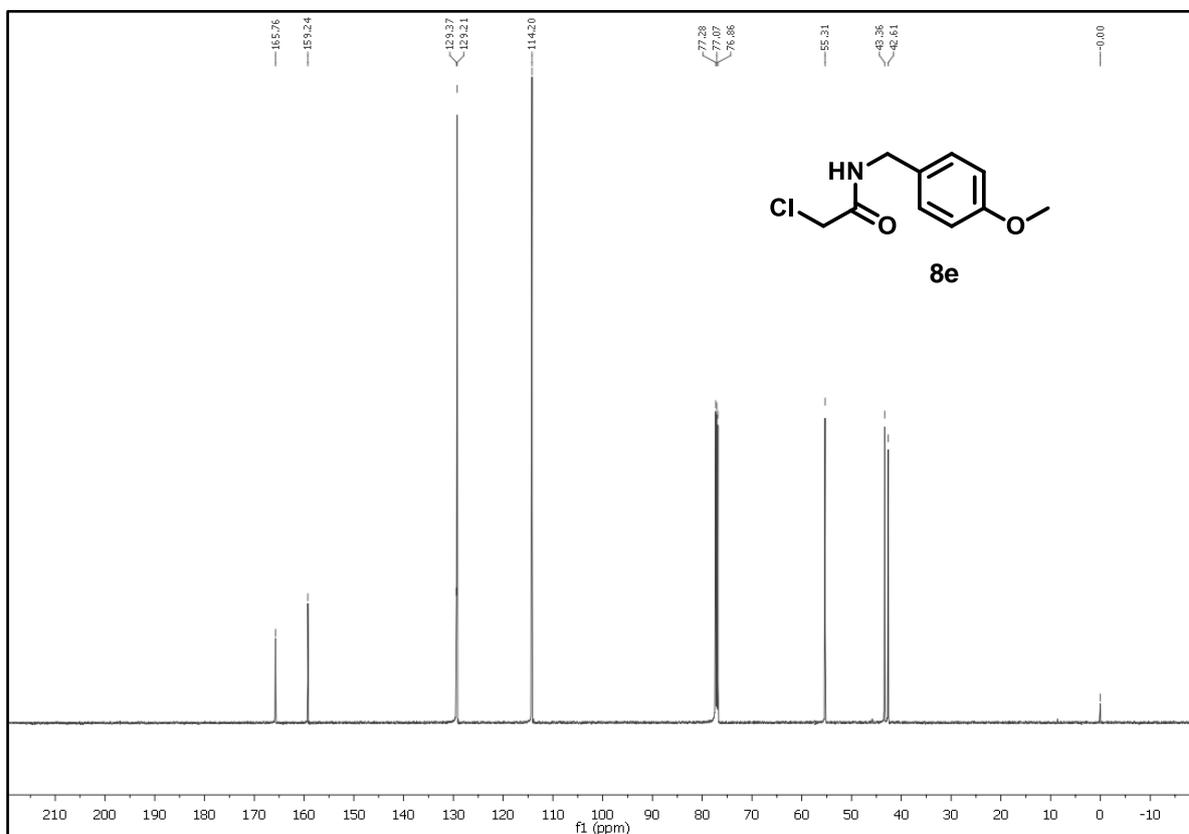
metilênicos em 4,41 ppm. Na região de aromáticos, observa-se um dubleto para dois hidrogênios em 6,87 ppm, um dubleto para dois hidrogênios em 7,22 ppm e um singlete para o hidrogênio da amida em 6,88 ppm.

Figura 16 - Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) da 2-cloro-*N*-4-metoxifenilbenzilacetamida (**8e**)



Nos três espectros de RMN ^{13}C (Apêndices: **Figuras - 40 e 42**) foi possível identificar sinais semelhantes para os compostos (**8d-f**). Tomando como exemplo o espectro de RMN ^{13}C do composto **8e** (**Figura 17**), observou-se um sinal em 42 ppm referente ao carbono metilênico ligado ao nitrogênio benzílico, em 43 ppm referente ao carbono metilênico ligado ao cloro, em 55 ppm sinal referente ao carbono metílico, em 114 ppm e 129 ppm referente aos carbonos aromáticos, em 159 ppm referente ao carbono aromático ligado ao oxigênio da metoxila e em 165 ppm referente ao carbono da carbonila.

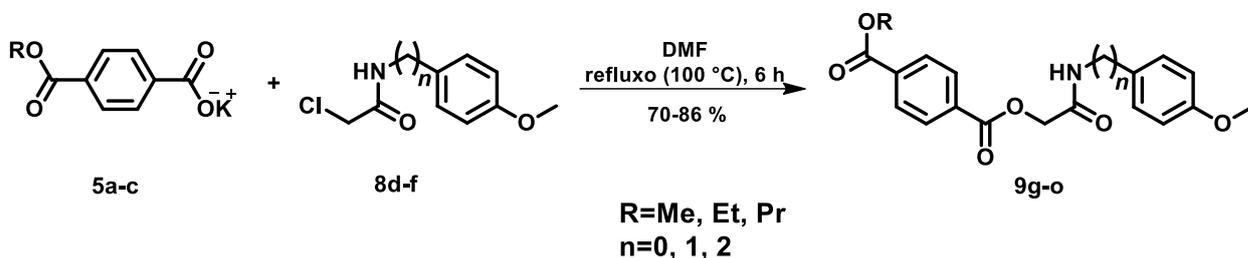
Figura 17 - Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto 2-cloro-*N*-4-metoxifenilbenzilacetamida (**8e**)



4.2.6 Síntese dos 2-(4-metoxifenil(alquil)amino)-2-oxoetiltereftalatos de alquila (**9g-o**)

Foram sintetizados nove compostos finais (**9g-o**), através de uma reação de substituição nucleofílica $\text{S}_{\text{N}}2$ entre os alquiltereftalatos de potássio e as 2-cloro-*N*-4-metoxifenil(alquil)acetamida (**Esquema 8**). Com o intuito de prevenir uma possível reação de transesterificação, os compostos com $\text{R}=\text{Me}$ e $\text{R}=\text{Et}$ foram recristalizados em etanol, já os compostos com $\text{R}=\text{propil}$, foram recristalizados em propanol. O tempo reacional foi escolhido de acordo com o acompanhamento através de cromatografia de camada delgada, obtendo um tempo reacional de 6 horas.

Esquema 8 - Reação de substituição nucleofílica S_N2 entre os alquilterefalatos de potássio e as 2-cloro-*N*-4-metoxifenil(alquil)acetamidas



Os dados de rendimento, massa molar e ponto de fusão de todos os nove compostos finais (**9g-o**) podem ser observados na **Tabela 2**.

Tabela 2 - Dados obtidos para os nove compostos finais (**9g-o**)

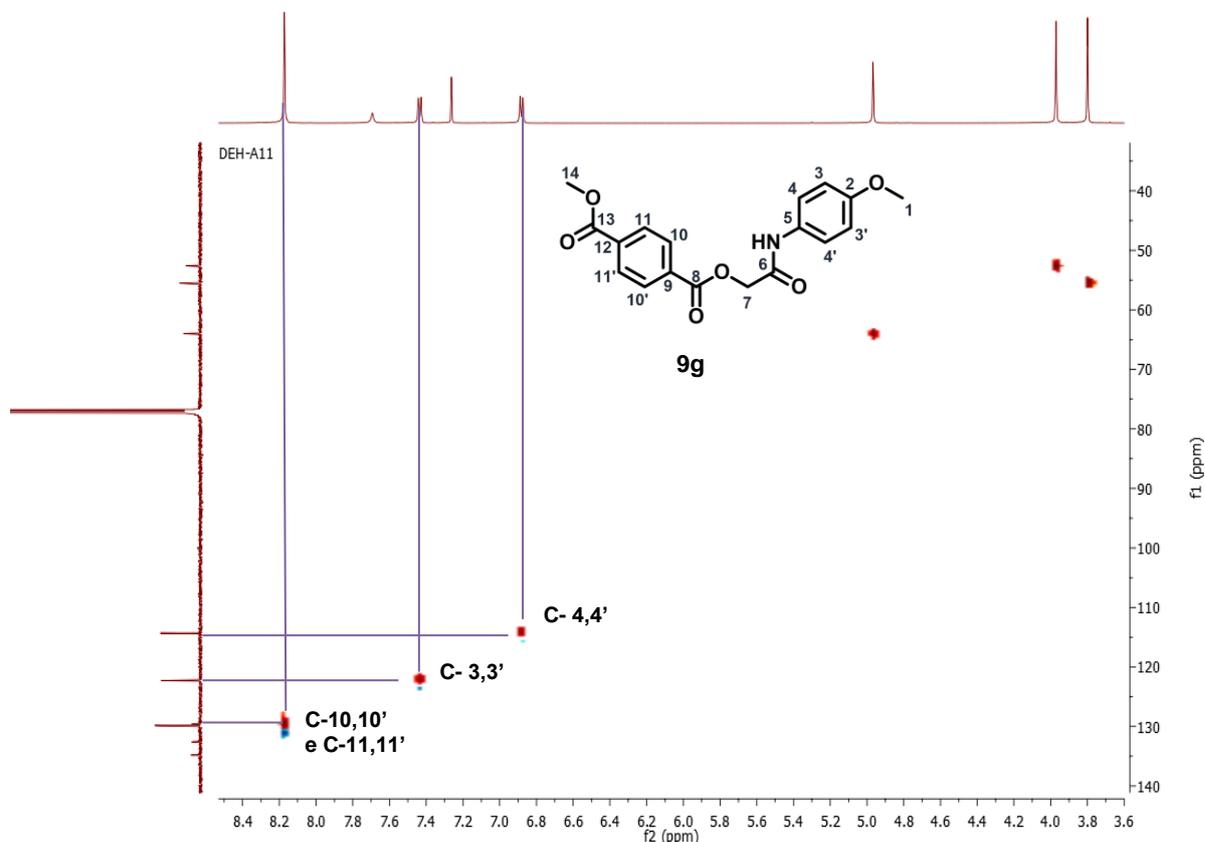
Compostos	R	n	MM(g/mol)	P.F.(°C)	Rendimentos(%)
9g	Me	0	343,33	185-187	76
9h	Et	0	357,36	165-167	74
9i	Pr	0	371,38	163-164	70
9j	Me	1	357,36	173-180	86
9k	Et	1	371,38	154-155	70
9l	Pr	1	385,41	158-160	70
9m	Me	2	371,38	171-172	74
9n	Et	2	385,41	150-152	75
9o	Pr	2	399,44	149-151	75

Os nove compostos finais (**9g-o**) foram caracterizados por técnicas de espectroscopia de IV, RMN de ^1H e ^{13}C (uni e bidimensional).

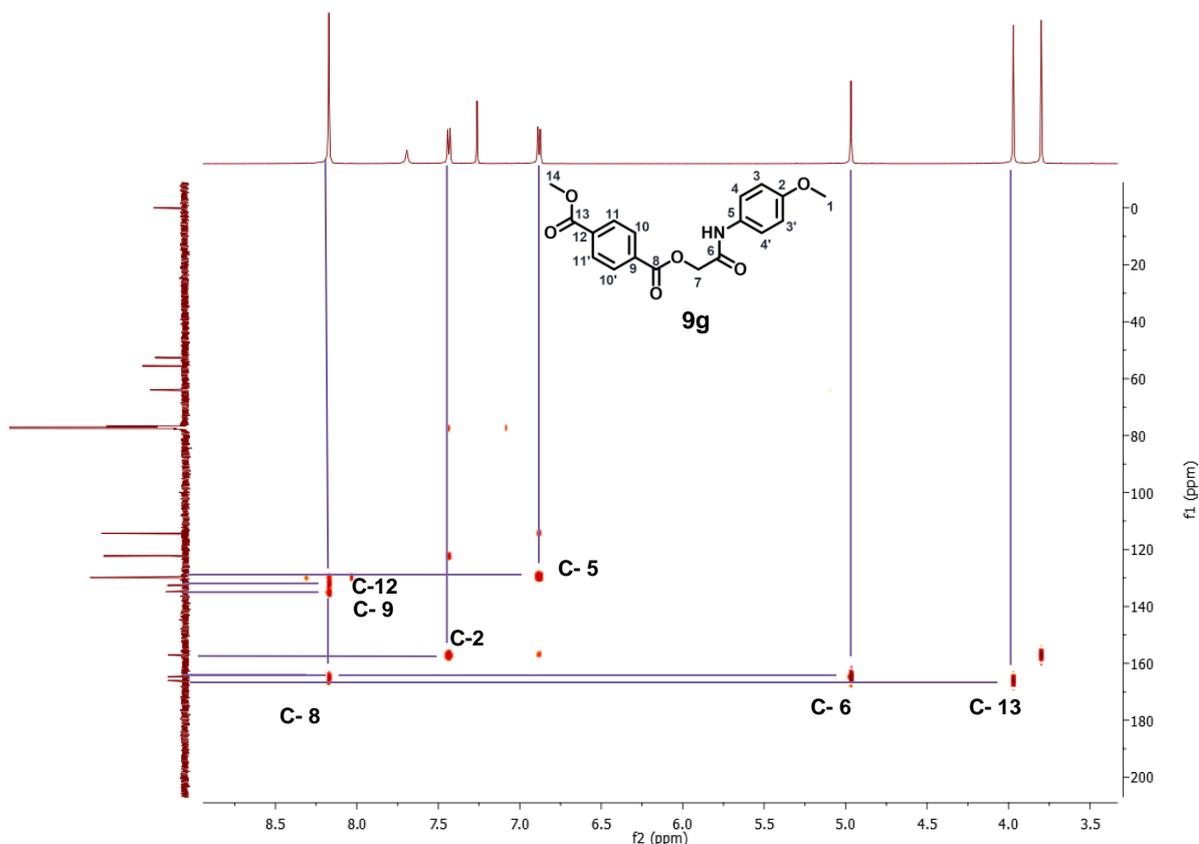
Para o composto final **9g**, o uso de espectros bidimensionais de acoplamento ^1H - ^{13}C foi requerido para completa atribuição dos sinais de carbonos aromáticos e carbonilas. Assim, por meio do espectro de *Heteronuclear Single-Quantum Correlation (HSQC)* (**Figura 18**), foi possível distinguir os carbonos aromáticos hidrogenados por meio das correlações diretas dos hidrogênios H-3,3' e H-4,4' com

os carbonos C-3,3' e C-4,4', respectivamente, e do único sinal para os hidrogênios H-10,10' e H-11,11' com o único sinal para os carbonos C-10,10' e C-11,11'.

Figura 18 - Espectro de HSQC do composto 2-(4-metoxifenilamino)-2-oxoetilereftalato de metila (**9g**)



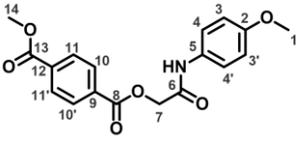
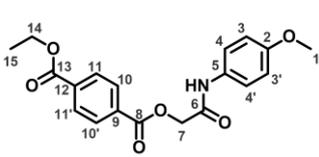
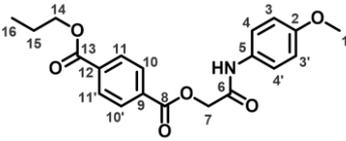
Por meio do espectro de *Heteronuclear Multiple-Bond Correlation* (HMBC) para o composto final **9g** (Figura 19), foi possível distinguir os carbonos aromáticos não hidrogenados por meio das correlações indiretas dos hidrogênios H-3,3' e H-4,4' com os carbonos C-2 e C-5, respectivamente, e do único sinal para os hidrogênios H-10,10' e H-11,11' com os carbonos C-9 e C-12. Na região de carbonilas, observou-se uma correlação 2J do carbono C-6 em 164,67 ppm com os hidrogênios H-7, e as correlações 3J dos carbonos C-8 em 164,63 ppm e C-13 em 166,0 ppm com os hidrogênios H-10,10' e H-14, respectivamente.

Figura 19 - Espectro de HMBC do composto 2-(4-metoxifenilamino)-2-oxoetilreftalato de metila (**9g**)

Na **Tabela 3**, podemos observar todos os deslocamentos químicos dos compostos (**9g-i**) da série com $n=0$. Dando destaque para os principais deslocamentos químicos de hidrogênio, característicos dos três compostos dessa série, a região entre 3,72-3,79 ppm apresentou um singlete para três hidrogênios da metoxila (H-1), a região em 4,94-4,95 ppm um singlete para dois hidrogênios do grupo metilênico (H-7), além dos hidrogênios aromáticos na região entre 6,88-8,17 ppm através de quatro dubletos para oito hidrogênios.

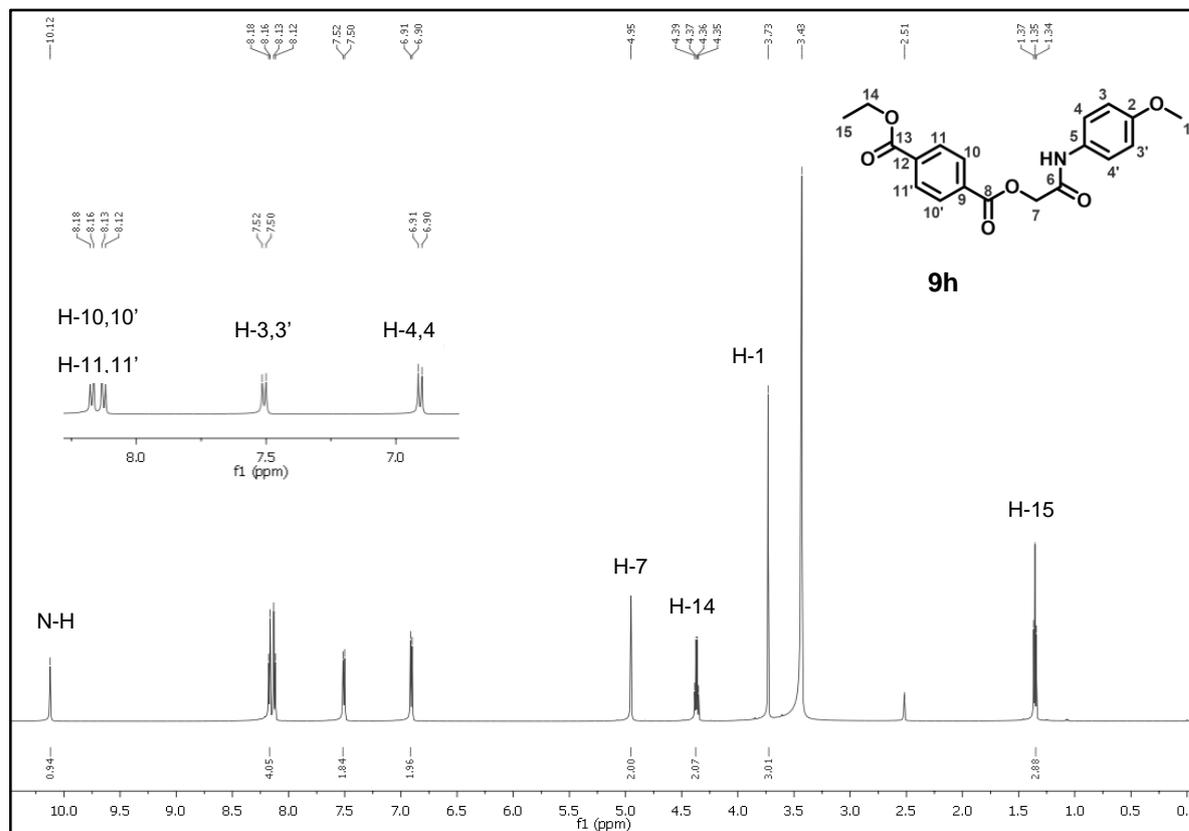
Na região entre 7,67-10,12 ppm, podemos observar um singlete para o hidrogênio do grupo amida (N-H). Segundo a literatura os sinais para os hidrogênios referentes às amidas encontram-se na faixa de 5-8 ppm, pôde-se observar que os compostos **9h** e **9i** apresentaram esse deslocamento em 10,12 e 10,11 ppm respectivamente. Isso pode estar associado a uma troca rápida de hidrogênios intramolecular ou com os hidrogênios do solvente, no caso o DMSO- d_6 , já que esses compostos foram analisados com esse solvente (PAVIA, 2010).

Tabela 3 - Deslocamentos químicos de ^1H em ppm para os hidrogênios dos compostos **9g-i**

$\delta^1\text{H}$	Compostos		
	9g	9h	9i
			
N-H	7,67	10,12	10,11
H-1	3,79	3,73	3,72
H-3,3'	7,43	7,52	7,51
H-4,4'	6,87	6,91	6,90
H-7	4,95	4,95	4,94
H-10,10'	8,16	8,16	8,17
H-11,11'	8,16	8,12	8,12
H-14	3,96	4,37	4,27
H-15	-	1,35	1,75
H-16	-	-	0,98

Como exemplo, temos o espectro de RMN ^1H do composto **9h** (Figura 20), onde podemos observar em 1,35 ppm um tripleto para três hidrogênios metílicos, um singlete em 3,73 ppm referente a três hidrogênios metílicos da metoxila, um quarteto para dois hidrogênios metilênicos em 4,37 ppm, um singlete para dois hidrogênios metilênicos em 4,95 ppm, na região de sinais aromáticos quatro dubletos entre 6,90-8,18 ppm e em 10,12 ppm um singlete referente ao hidrogênio do grupo amida (N-H).

Figura 20 - Espectro de RMN ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) do composto 2-(4-metoxifenilamino)-2-oxoetilterefalato de etila (**9h**)



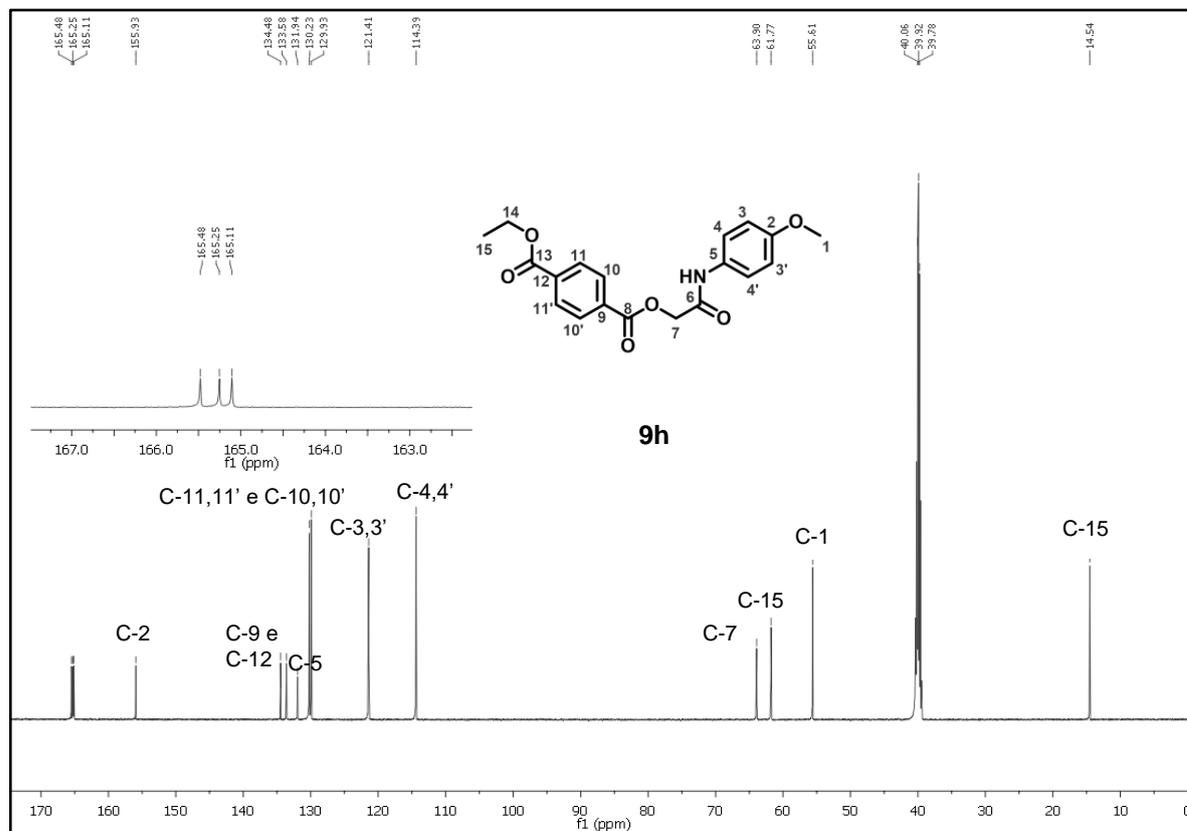
Na **Tabela 4**, encontram-se os valores dos deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para os compostos (**9g-i**) da série $n=0$, na qual apenas não se encontra os valores dos deslocamentos químicos referentes aos carbonos das carbonilas, uma vez que foi necessário a realização de RMN bidimensional (HSBC e HMBC) para afirmar com precisão os valores. Os sinais característicos dos carbonos dessa série, são os três sinais das carbonilas (C-6,C-8,C13) na região de 164 -166 ppm, um sinal entre 63,9-67,1 ppm referente ao carbono metilênico (C-7) e um sinal entre 55,5-55,6 ppm referente ao carbono metílico da metoxila (C-1).

Tabela 4 - Deslocamentos químicos de ^{13}C em ppm para os carbonos dos compostos **9g-i**

$\delta^{13}\text{C}$	Compostos		
	9g	9h	9i
C-1	55,5	55,6	55,6
C-2	157,1	155,9	155,9
C-3,3'	122,3	121,4	121,4
C-4,4'	114,4	114,3	114,4
C-5	129,7	131,9	131,9
C-7	64,0	63,9	67,1
C-9	134,9	134,4	134,4
C-10,10'	129,8	129,9	129,9
C-11,11'	129,9	130,2	130,2
C-12	132,7	133,5	133,6
C-14	52,5	61,7	63,9
C-15	-	14,5	22,0
C-16	-	-	10,8

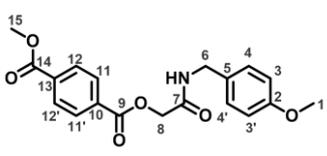
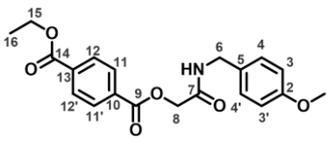
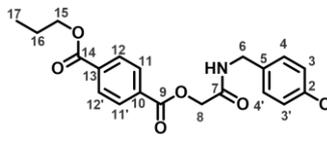
Tomando como exemplo o espectro de RMN ^{13}C para o composto **9h** (**Figura 21**), foi possível identificar sinais em 14,5 ppm referente ao carbono metílico (C-15), em 55,6 ppm referente ao carbono da metoxila (C-1), em 61,7 ppm referente ao carbono metilênico (C-14), em 63,9 ppm referente ao carbono metilênico (C-7), em 121,4 ppm e 114,3 ppm referentes aos carbonos aromáticos (C-3,3'e C-4,4'), respectivamente, em 129,9 ppm e 130,2 ppm referentes aos carbonos (C-10,10' e C-11,11'), respectivamente, em 131,9 ppm sinal referente ao carbono aromático ligado ao nitrogênio (C-5), em 133,5 ppm referente ao carbono (C-12), em 134,4 ppm referente ao carbono aromático (C-9), em 155,9 ppm referente ao carbono aromático ligado à metoxila (C-2), além dos três sinais referentes às três carbonilas entre 165,1-165,5 ppm.

Figura 21 - Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO-d_6) do composto 2-(4-metoxifenilamino)-2-oxoetilterefalato de etila (**9h**)



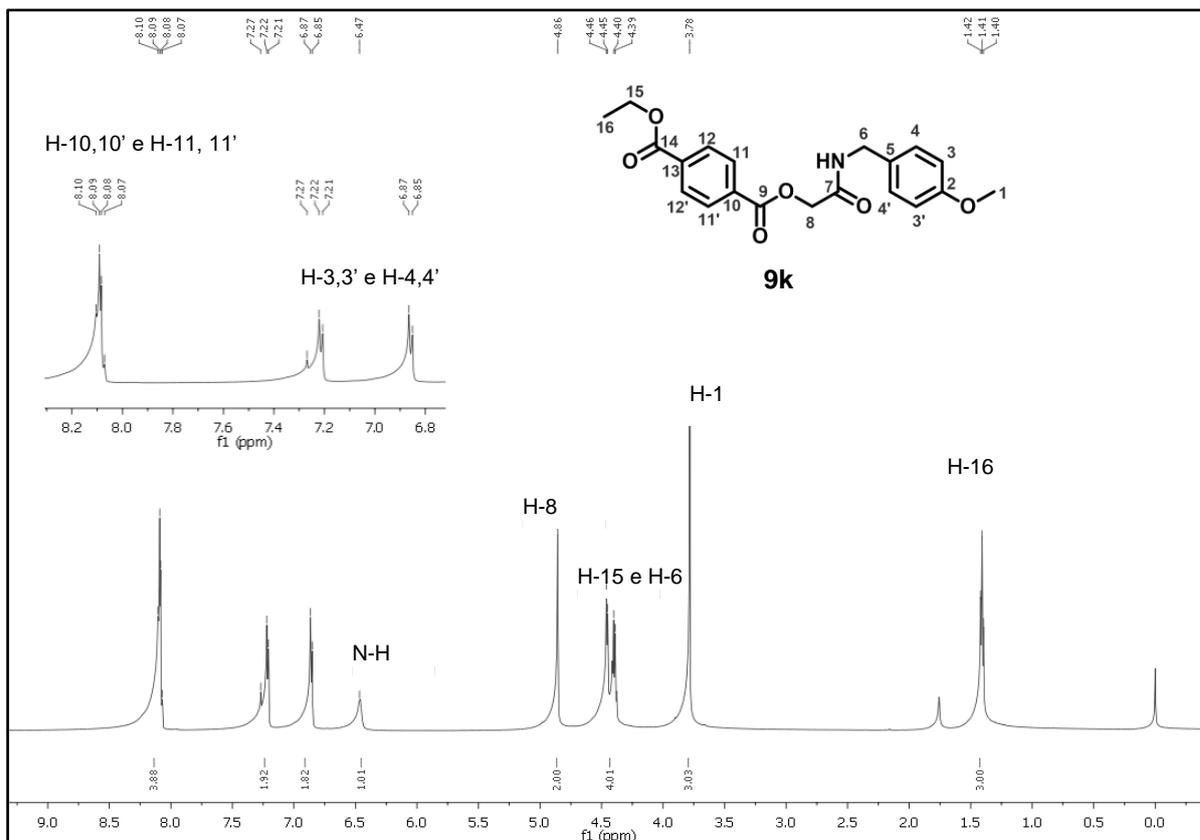
Na **Tabela 5**, foi possível observar todos os deslocamentos químicos dos compostos (**9j-l**) da série com $n=1$. Dando destaque para os principais deslocamentos químicos, característicos dos três compostos dessa série, a região entre 3,73-3,78 ppm possui um singlete para três hidrogênios da metoxila (H-1), a região entre 4,28-4,46 ppm apresentou um dubleto para dois hidrogênios referentes aos hidrogênios metilênicos benzílicos (H-6) característicos dessa série, um singlete para dois hidrogênios do grupo metilênico (H-8) na região entre 4,81-4,86 ppm, além dos hidrogênios aromáticos na região entre 6,76-7,50 ppm que apresentaram quatro dubletos para oito hidrogênios. Na região entre 7,67-10,12 ppm observa-se um sinal largo (*single large*) para o hidrogênio do grupo amida (N-H), essa diferença nos deslocamentos ocorre devido a explicação citada na série $n=0$.

Tabela 5 - Deslocamentos químicos de ^1H em ppm para os hidrogênios dos compostos **9j-l**

$\delta^1\text{H}$	Compostos		
	9j	9k	9l
			
N-H	6,36	6,47	6,47
H-1	3,79	3,78	3,78
H-3,3'	7,22	7,27	7,27
H-4,4'	6,87	6,86	6,86
H-6	4,47	4,42	4,30
H-8	4,87	4,86	4,86
H-11,11'	8,09	8,10	8,11
H-12,12'	8,11	8,08	8,09
H-15	3,95	4,46	4,46
H-16	-	1,41	1,80
H-17	-	-	1,04

Como exemplo, observa-se o espectro do composto **9k** (**Figura 22**), onde apresenta um tripleto para três hidrogênios metilênicos em 1,41 ppm referente ao (H-16), um singlete em 3,78 ppm para três hidrogênios metílicos da metoxila (H-1), um multiplete em 4,42 ppm para dois hidrogênios metilênicos (H-6) característico dessa série, um singlete para dois hidrogênios metilênicos (H-8) em 4,86 ppm, um sinal largo em 6,47 ppm referente ao hidrogênio do grupo amida (N-H), na região de sinais aromáticos quatro dubletos entre 6,85-8,10 ppm referente a oito hidrogênios.

Figura 22 - Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 2-(4-metoxibenzilamino)-2-oxoetiltereftalato de etila (**9k**)



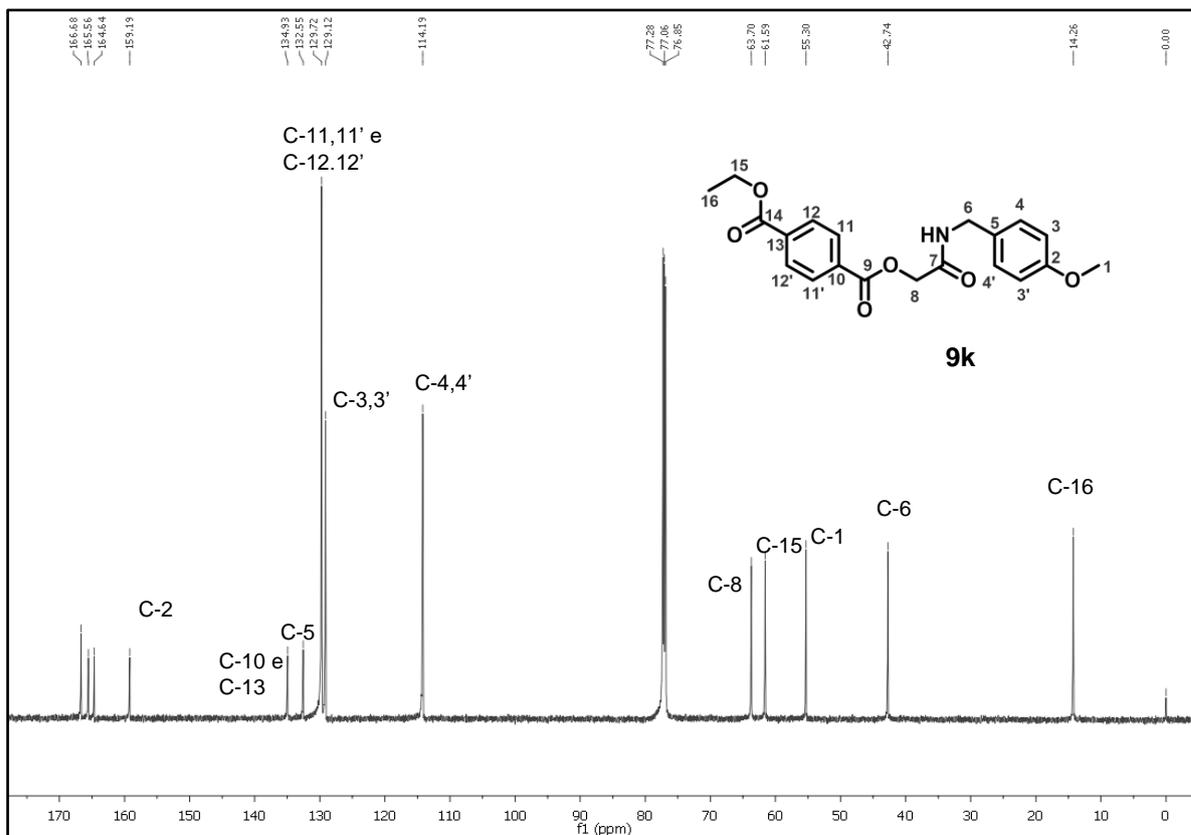
Na **Tabela 6**, encontram-se os valores dos deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para os compostos (**9j-l**) da série $n=1$. Os sinais característicos dos carbonos dessa série, são os três sinais das carbonilas (C-7, C-9, C-14) na região de 164 -166 ppm, um sinal em 63,7-67,1 ppm referente ao carbono metilênico (C-8), um sinal característico da série em 41,8-42,7 ppm referente ao carbono metilênico (C-6) e um sinal em 55,2-55,5 ppm referente ao carbono metílico da metoxila (C-1).

Tabela 6 - Deslocamentos químicos de ^{13}C em ppm para os carbonos dos compostos **9j-l**

$\delta^{13}\text{C}$	Compostos		
	9j	9k	9l
C-1	55,5	55,3	55,3
C-2	159,2	159,2	159,2
C-3,3'	129,1	129,1	129,1
C-4,4'	114,2	114,2	114,2
C-5	131,4	132,5	132,5
C-6	41,8	42,7	42,7
C-8	63,7	63,7	67,1
C-10	134,6	134,9	134,9
C-11,11'	129,6	129,7	129,7
C-12,12'	129,7	129,7	129,7
C-13	132,6	134,9	134,9
C-15	53,0	61,6	63,7
C-16	-	14,3	22,0
C-17	-	-	10,5

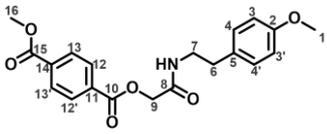
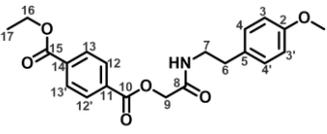
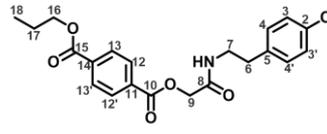
Tomando como exemplo o espectro do composto **9k** (**Figura 23**), observa-se um sinal referente ao carbono metílico (C-16) em 14,3 ppm, além de um sinal em 42,7 ppm referente ao carbono metilênico ligado ao nitrogênio (C-6), em 55,3 ppm sinal referente ao carbono metílico da metoxila (C-1), em 61,6 ppm sinal referente ao carbono metilênico (C-15), em 63,7 ppm sinal referente ao carbono metilênico (C-8), em 114,2 ppm e 129,1 sinais referentes aos carbonos (C-3,3' C-4,4'), respectivamente, em 129,7 ppm sinal referente aos carbonos (C-12,12' e C-11,11'), em 134,9 ppm referente aos carbonos (C-10 e C-13), em 159,2 ppm sinal referente ao carbono ligado a metoxila (C-2) e entre 164,6-166,7 ppm três sinais referente as três carbonilas (C-7, C-9, C-14).

Figura 23 - Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto 2-(4-metoxibenzilamino)-2-oxoetiltereftalato de etila (**9k**)



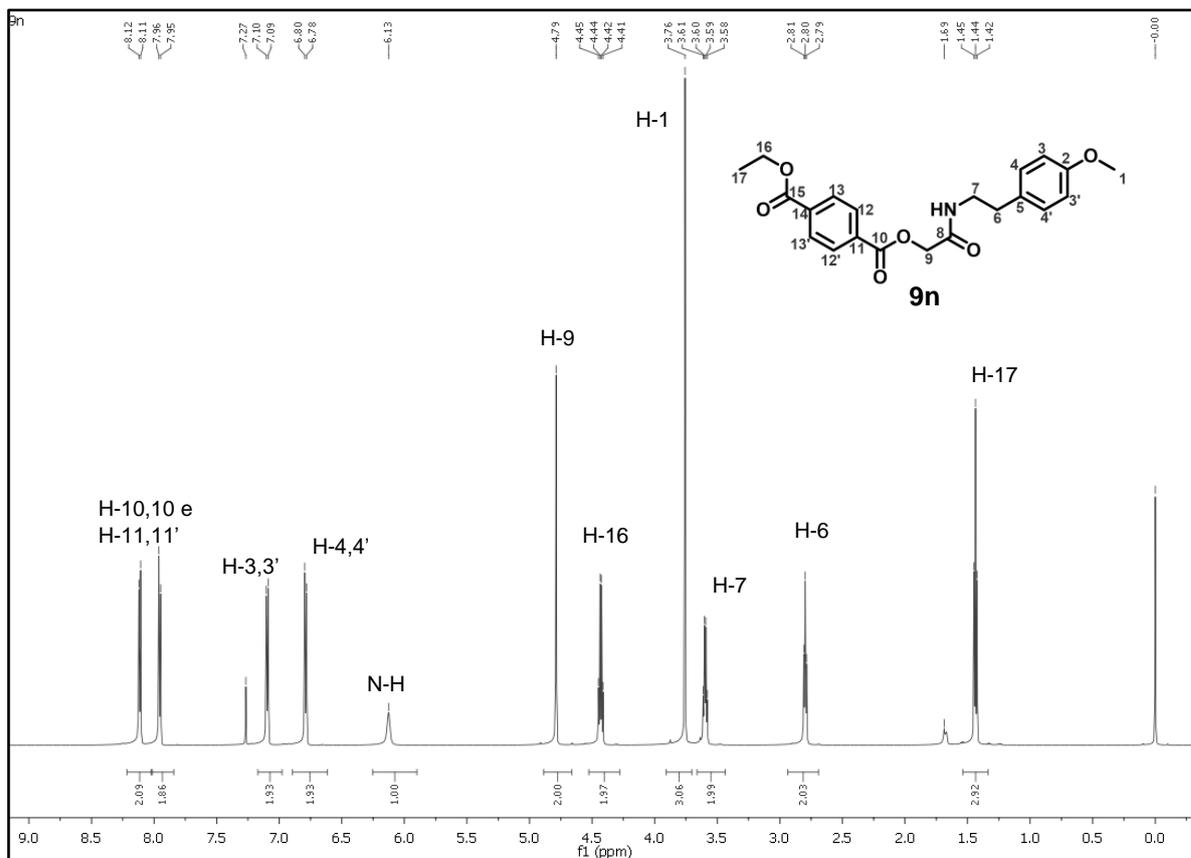
Na **Tabela 7**, observa-se todos os deslocamentos químicos dos compostos (**9m-o**) da série com $n=2$. Dando destaque para os principais deslocamentos químicos, característicos dos três compostos dessa série, na região entre 3,60-3,78 ppm possui um singleto para três hidrogênios referente a metoxila (H-1), entre 2,80-2,81 ppm possui um tripleto para dois hidrogênios referentes aos hidrogênios metilênicos (H-6) e entre 3,60-3,61 ppm multipletto para dois hidrogênios metilênicos (H-7), ambos característicos dessa série. Também se observa um singleto para dois hidrogênios do grupo metilênico (H-9) na região de 4,78-4,80 ppm, além dos hidrogênios aromáticos onde observa-se quatro dubletos entre 6,79-8,12 ppm referente a oito hidrogênios aromáticos. Na região entre 7,67-10,12 ppm foi possível identificar um singleto para o hidrogênio do grupo amida (N-H), essa diferença entre os deslocamentos químicos da amida ocorre devido a explicação citada na série $n=0$.

Tabela 7 - Deslocamentos químicos de ^1H em ppm para os hidrogênios dos compostos **9m-o**

$\delta^1\text{H}$	Compostos		
	9m	9n	9o
			
N-H	6,15	6,13	6,16
H-1	3,75	3,76	3,75
H-3,3'	7,10	7,10	7,10
H-4,4'	6,79	6,79	6,79
H-6	2,80	2,80	2,80
H-7	3,58	3,59	3,59
H-9	4,78	4,79	4,78
H-12,12'	8,11	8,12	8,12
H-13,13'	7,96	7,96	7,96
H-16	3,97	4,43	4,33
H-17	-	1,44	1,82
H-18	-	-	1,06

Como exemplo desta série, temos o composto **9n** (Figura 24), onde pôde-se observar um tripleto para dois hidrogênios (H-17) metílicos em 1,44 ppm, um tripleto em 2,80 ppm referente a dois hidrogênios (H-6) metilênicos e um multipletto para dois hidrogênios (H-7) metilênicos em 3,59 ppm, ambos característicos dessa série. Singleto para três hidrogênios (H-1) metilênicos do grupo metoxila em 3,76 ppm, tripleto para dois hidrogênios (H-16) metilênicos em 4,43 ppm, singleto para dois hidrogênios (H-9) metilênicos em 4,79 ppm, um singleto referente ao hidrogênio do grupo acetamida em 6,13 ppm. Na região de aromático, observa-se quatro dubletos entre 6,79-8,12 ppm referente a oito hidrogênios aromáticos.

Figura 24 - Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 2-(4-metoxifeniletilamino)-2-oxoetilterefalato de etila (**9n**)



Na **Tabela 8**, encontram-se os valores dos deslocamentos químicos de RMN ^{13}C para os compostos (**9m-o**) da série $n=2$. Os sinais característicos dos carbonos dessa série, são os três sinais das carbonilas (C-8, C-10, C-15) na região de 164-166 ppm, um sinal em 63,6-67,1 ppm referente ao carbono metilênico (C-9), dois sinais característicos da série um em 34,4 ppm referente ao (C-6) e em 40 ppm referente ao (C-7), além de um sinal em 55,1 ppm referente ao carbono metílico da metoxila (C-1).

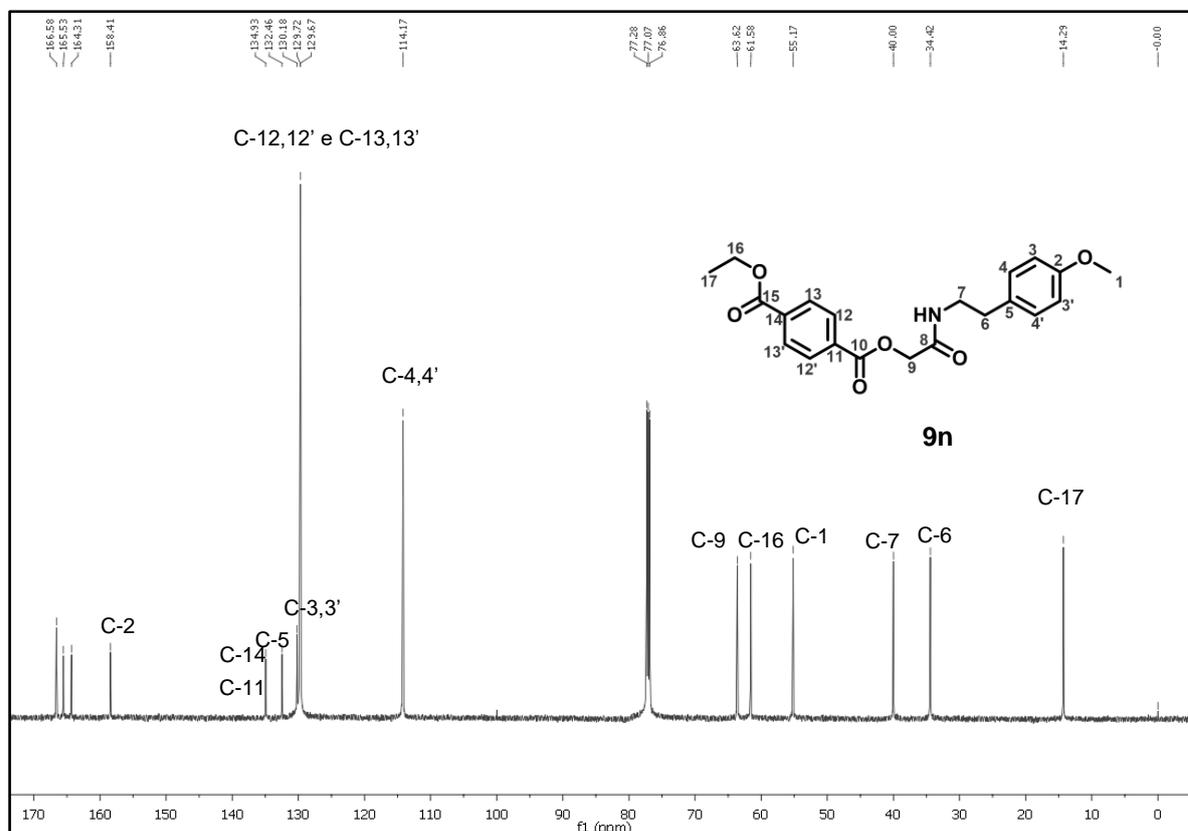
Tabela 8 - Deslocamentos químicos de ^{13}C em ppm para os carbonos dos compostos **9m-o**

$\delta^{13}\text{C}$	Compostos		
	9m	9n	9o
C-1	55,1	55,2	55,2
C-2	158,4	158,4	158,4
C-3,3'	130,2	130,2	130,2
C-4,4'	114,1	114,2	114,2
C-5	132,5	132,4	132,4
C-6	34,4	34,4	34,4
C-7	40,0	40,0	40,0
C-9	63,6	63,6	67,1
C-11	134,5	134,9	135,0
C-12,12'	129,7	129,7	129,6
C-13,13'	129,7	129,7	129,7
C-14	134,5	134,9	135,0
C-16	52,5	61,6	63,6
C-17	-	14,3	22,0
C-18	-	-	10,5

Como exemplo, observa-se o espectro de RMN ^{13}C do composto **9n** (**Figura 25**), o qual apresentou um sinal referente ao carbono metílico (C-17) em 14,2 ppm, em 34,4 ppm e 40,0 ppm sinais referente aos carbonos metilênicos (C-6) e (C-7), ambos característicos dessa série. Em 55,2 ppm referente ao carbono da metoxila (C-1), em 61,6 ppm sinal referente ao carbono metilênico (C-16), em 63,6 ppm sinal referente ao carbono metilênico (C-9). Na região de aromático observa-se, um sinal em 130,2 ppm referente aos carbonos (C-3,3'), em 129,7 ppm referente aos carbonos (C-12,12' e C-13,13') da acetamida, respectivamente, em 114,2 ppm referente aos (C-4,4'), em 132,4 ppm referente ao (C-5), em 134,9 ppm referente aos carbonos (C-11,11' e C-14,14') do aromático do núcleo tereftalato e em 158,4 um

sinal referente ao (C-2) ligado a metoxila. Além dos três sinais para as três carbonilas (C-8,C-10,C-15) entre 164,3-166,6 ppm.

Figura 25 - Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto 2-(4-metoxifeniletilamino)-2-oxoetiltereftalato de etila (**9n**)



4.3 Dados experimentais de espectroscopia em infravermelho dos compostos finais (9g-o)

Nos espectros de infravermelho dos compostos finais (**9g-o**) observam-se algumas bandas características, como as bandas referentes ao estiramento N-H de amida na região de $3500\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$, aos hidrogênios alcânicos estiramentos na região entre $3000\text{-}2850\text{ cm}^{-1}$, duas fortes bandas de estiramento C=O dos ésteres do núcleo tereftálico na região entre $1750\text{-}1730\text{ cm}^{-1}$ e uma forte banda de C=O de amida na região entre $1680\text{-}1630\text{ cm}^{-1}$, bandas intensas na região entre $1300\text{-}1100\text{ cm}^{-1}$ referentes aos estiramentos C-O-C e C-N-C (PAVIA, 2010).

Na **Tabela 9**, encontram-se os valores dos principais estiramentos dos nove compostos finais (**9g-o**).

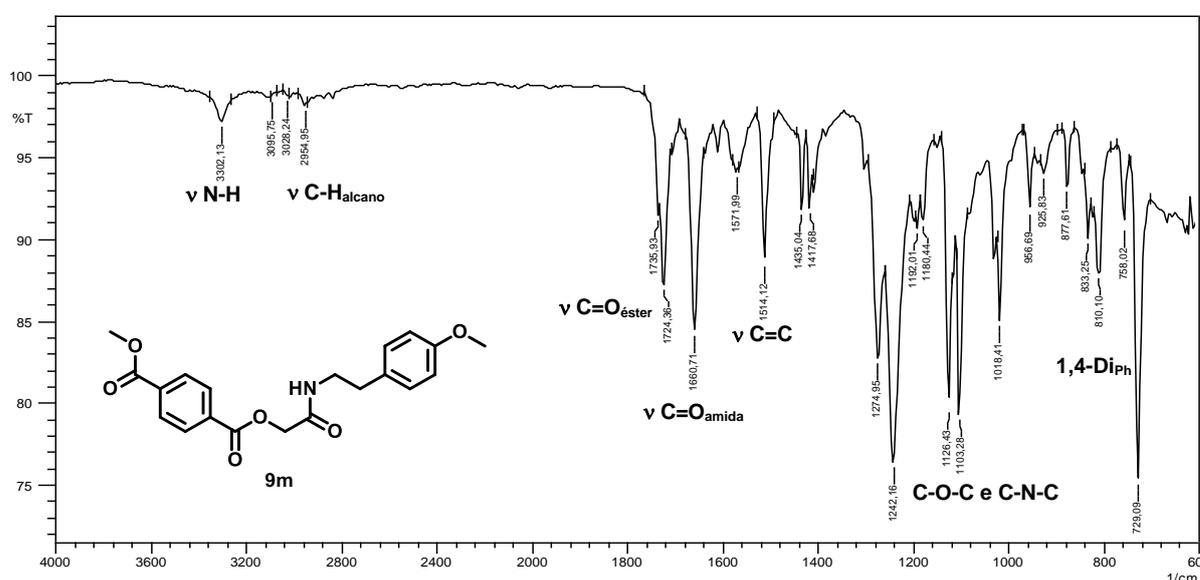
Tabela 9 - Principais estiramentos dos compostos finais (**9g-o**)

Compostos	n	R	Estiramentos (cm ⁻¹)					
			N-H	H _{alc}	C=O	C=C	C-O-C	1,4-Ph _{Di}
9g	0	Me	3257	2954	1722, 1664	1546, 1512	1288, 1280, 1246, 1130, 1103	827, 727
9h	0	Et	3267	2980	1735, 1716, 1666	1550, 1510	1269, 1242, 1122, 1099	829, 725
9i	0	Pr	3269	2962	1732, 1716, 1668	1552, 1510	1276, 1240, 1124, 1107	827, 725
9j	1	Me	3288	2958, 2831	1735, 1720, 1656	1552, 1512	1273, 1244, 1217, 1128, 1105	800, 729
9k	1	Et	3282	2953	1735, 1718, 1651	1550, 1516	1269, 1249, 1238, 1124, 1103	819, 725
9l	1	Pr	3294	2966, 2929, 2875	1734, 1720, 1658	1546, 1516	1274, 1242, 1219, 1128, 1120, 1103	815, 725
9m	2	Me	3302	2954	1735, 1724, 1660	1571, 1514	1274, 1242, 1126, 1103	810, 729
9n	2	Et	3300	2983, 2956	1735, 1716, 1660	1571, 1514	1269, 1242, 1126, 1099	817, 727
9o	2	Pr	3309	2960, 2875, 2835	1732, 1714, 1662	1571, 1514	1274, 1242, 1120, 1109	817, 729

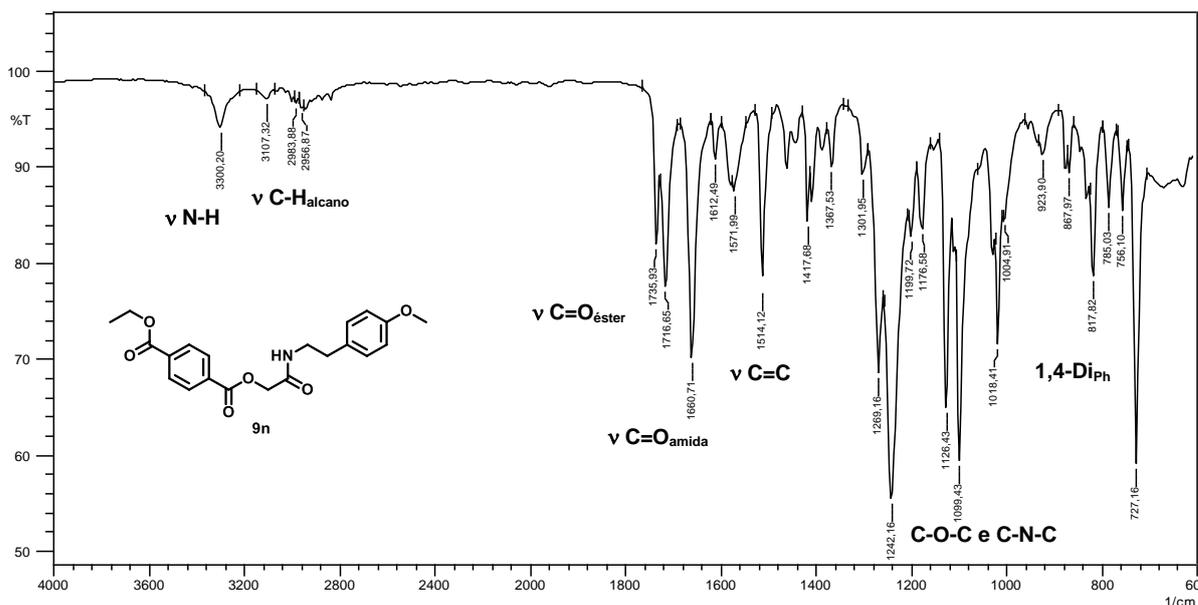
A série com n=2 apresentou uma característica diferente das outras, com o aumento da cadeia carbônica do éster, os estiramentos referentes aos hidrogênios alcânicos variavam de acordo com o número de carbono. Por exemplo, o composto **9m** apresentou um estiramento em 2954 cm⁻¹, o composto **9n** apresentou dois estiramentos em 2983 e 2956 cm⁻¹ e o composto **9o** apresentou três estiramentos em 2960, 2875 e 2835 cm⁻¹.

O espectro de IV do composto **9m** (Figura 26), observou-se uma banda em 3302 cm^{-1} de $\nu\text{N-H}$, na região de hidrogênios alcânicos foi possível observar uma banda em 2964 cm^{-1} , duas bandas em 1735 e 1724 cm^{-1} referentes às carbonilas dos ésteres do núcleo tereftálico e uma banda em 1660 cm^{-1} referente à carbonila de amida, duas bandas referentes a $\text{C}=\text{C}$ de aromático em 1571 e 1514 cm^{-1} , fortes bandas referentes a estiramentos C-O-C e C-N-C na região entre 1274 e 1103 cm^{-1} , além de duas fortes bandas em 810 e 729 cm^{-1} referentes aos benzenos 1,4-dissubstituído (PAVIA, 2010).

Figura 26 - Espectro de IV do composto 2-(4-metoxifeniletilamino)-2-oxoetiltereftalato de metila (**9m**)

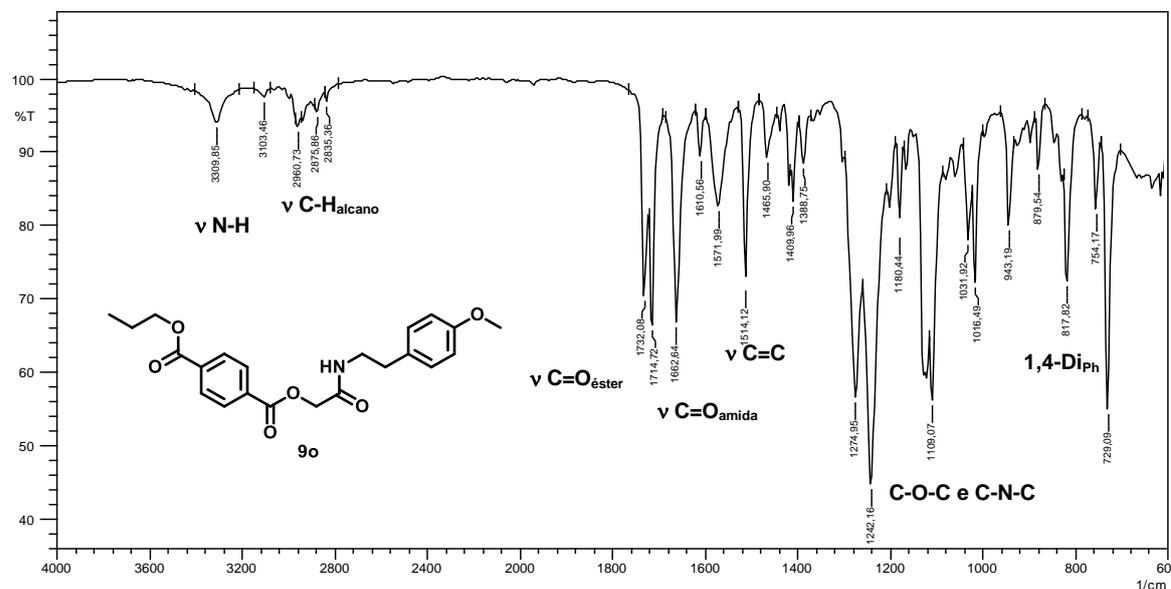


O espectro de IV do composto **9n** (Figura 27), observou-se uma banda em 3300 cm^{-1} de N-H , na região de hidrogênios alcânicos observou-se duas bandas em 2983 e 2956 cm^{-1} devido ao aumento da cadeia carbônica do éster ($\text{R}=\text{Et}$), duas bandas em 1735 e 1716 cm^{-1} referentes às carbonilas de ésteres do núcleo tereftálico e uma banda em 1660 cm^{-1} referente à carbonila de amida, duas bandas referentes a vibração $\text{C}=\text{C}$ de aromático em 1571 e 1514 cm^{-1} , fortes bandas referentes a estiramentos C-O-C e C-N-C na região entre 1269 e 1099 cm^{-1} , além de duas bandas em 817 e 727 cm^{-1} referentes o benzeno 1,4-dissubstituído (PAVIA, 2010).

Figura 27 - Espectro de IV do composto 2-(4-metoxifeniletamino)-2-oxoetiltereftalato de etila (**9n**)

O espectro de IV do composto **9o** (Figura 28), observou-se uma banda em 3309 cm⁻¹ de N-H, na região de hidrogênios alcânicos se observou três bandas em 2960, 2875 e 2835 cm⁻¹ devido ao aumento da cadeia carbônica do éster (R=Pro), duas bandas em 1732 e 1714 cm⁻¹ referentes às carbonilas de ésteres do núcleo tereftálico e uma banda em 1662 cm⁻¹ referente à carbonila de amida, duas bandas referentes a vibração C=C de aromático em 1571 e 1514 cm⁻¹, bandas intensas referentes a estiramentos C-O-C e C-N-C na região entre 1274 e 1109 cm⁻¹, além de duas bandas em 817 e 729 cm⁻¹ referentes a benzenos 1,4-dissustituído (PAVIA, 2010).

Figura 28 - Espectro de IV do composto 2-(4-metoxifeniletamino)-2-oxoetiltereftalato de propila (**9o**)

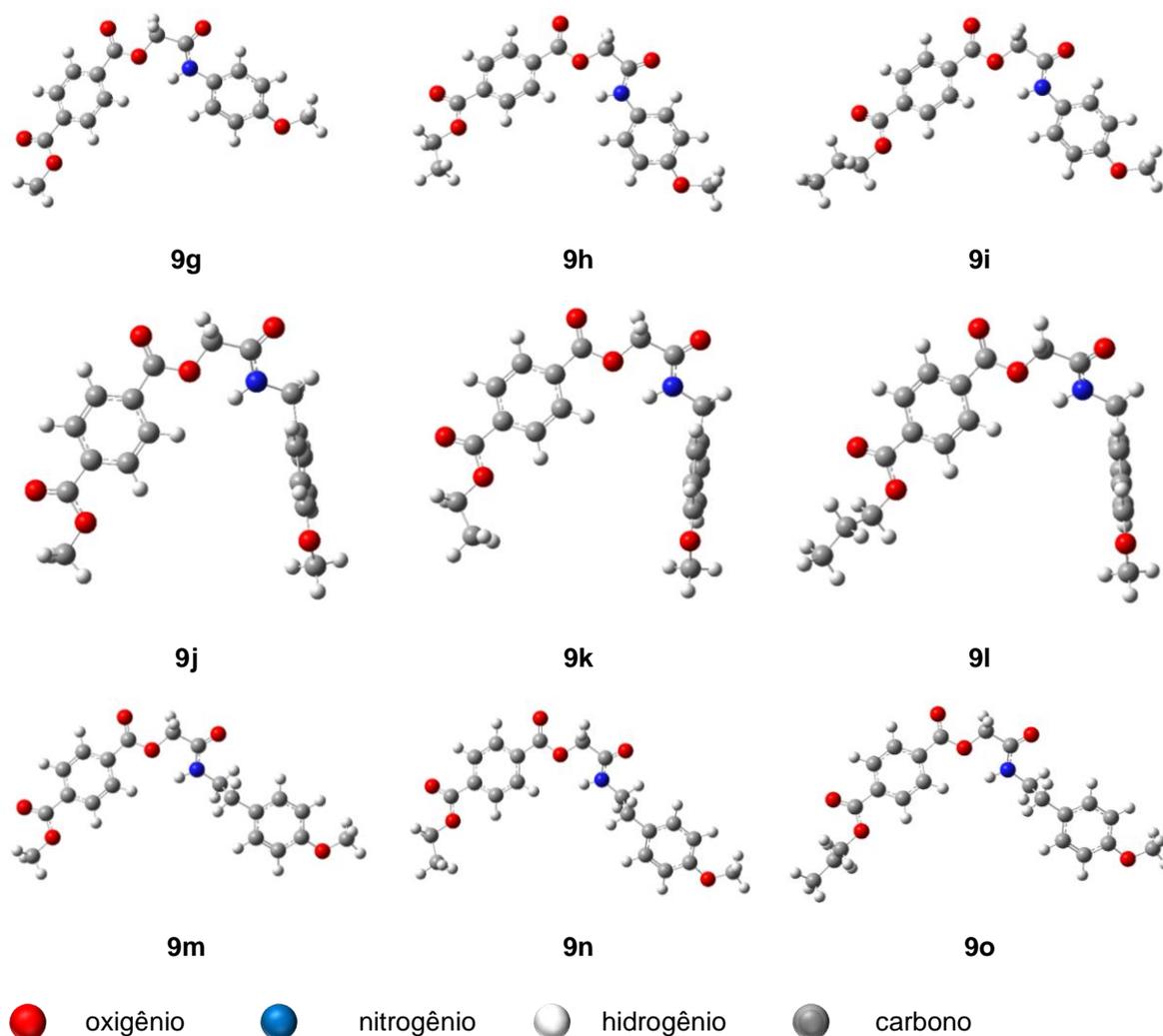


4.4 Dados teóricos de espectroscopia em infravermelho dos compostos finais (**9g-o**)

Nos espectros de infravermelho experimentais dos compostos finais (**9g-o**) não foi possível identificar com precisão alguns estiramentos, como as carbonilas de ésteres, as ligações C-O-C e benzenos 1,4-dissubstituídos. Entretanto, com o estudo teórico em infravermelho através da visualização em 3D e da ferramenta de simulação de estiramento do programa Gaussview 5.0 (DENNINGTON et al., 2009), foi possível distinguir essas bandas e confirmar as demais obtidas experimentalmente.

As frequências vibracionais das nove moléculas finais sintetizadas nesse trabalho (**9g-o**) foram calculadas no programa Gaussian (FRISCH et al., 2010), pelo método DFT e otimizadas utilizando os funcionais B3LYP, Cam-B3LYP, BHandH-LYP, com o conjunto de bases 6-311++G(d,p). Na **Figura 29** encontram-se as estruturas otimizadas das nove moléculas finais (**9g-o**). Para todas as imagens obtidas no programa Gaussview 5.0, os átomos de cor branca referem-se ao hidrogênio, a cor cinza refere-se ao carbono, a cor vermelha refere-se ao oxigênio e a cor azul ao átomo de nitrogênio.

Figura 29 - Estrutura otimizada dos nove compostos finais (9g-o)



Para saber o desempenho dos funcionais utilizados foi feito um gráfico dos valores experimentais de espectroscopia de IV versus os valores teóricos nos três funcionais (B3LYP, Cam-B3LYP, BHandH-LYP) para os nove compostos finais (9g-o), obtendo os valores de R^2 conforme apresentados na **Tabela 10**.

Por apresentar estruturas e otimizações diferentes, cada molécula apresentou um desempenho diferente em relação aos três funcionais testados. Por exemplo, o funcional B3LYP apresentou melhor desempenho para os três compostos (9g-i) da série $n=0$, entretando, os compostos 9h e 9i apresentaram R^2 igual para o funcional B3LYP e Cam-B3LYP. Para a série $n=1$, o funcional Cam-B3LYP apresentou melhor desempenho para os compostos 9j e 9l, já o B3LYP mostrou ser o mais eficiente para o composto 9k. Para a série $n=2$, o funcional Cam-B3LYP apresentou melhor desempenho para os compostos 9m e 9o, já o funcional BhandH-LYP apresentou

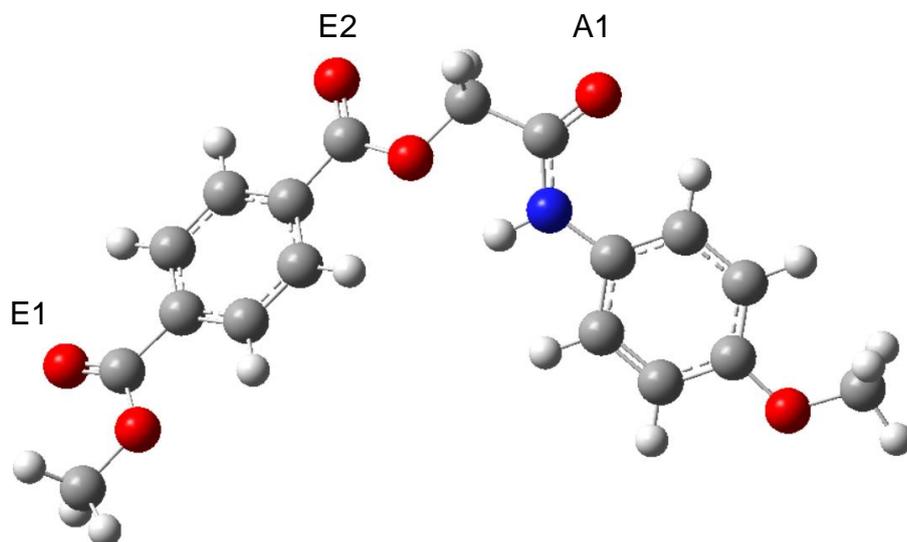
melhor desempenho no composto **9n**. De forma geral os três funcionais tiveram um bom desempenho.

Tabela 10 - Valores de R^2 dos nove compostos nos três funcionais testados

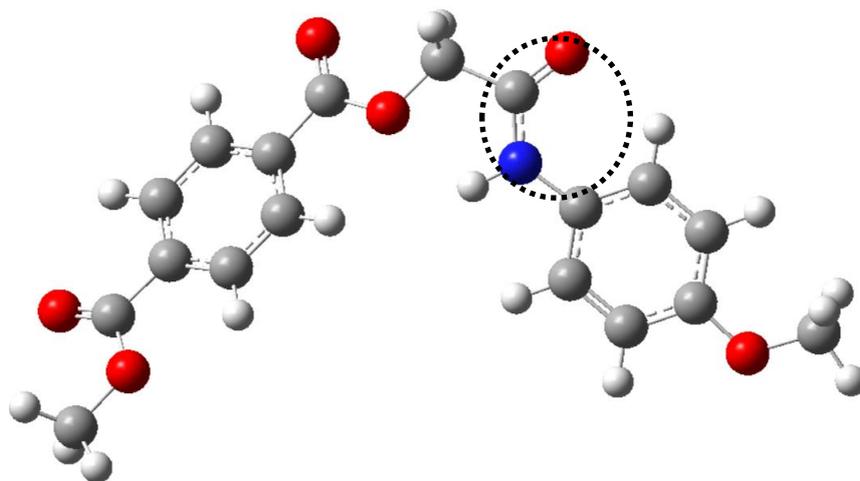
Funcionais	Compostos (R^2)								
	9g	9h	9i	9j	9k	9l	9m	9n	9o
B3LYP	0,9958	0,9978	0,9970	0,9957	0,9967	0,9979	0,9961	0,9965	0,9982
Cam-B3LYP	0,9957	0,9978	0,9970	0,9958	0,9966	0,9981	0,9965	0,9976	0,9986
BHandHLYP	0,9952	0,9971	0,9957	0,9954	0,9958	0,9977	0,9960	0,9977	0,9977

Utilizando a ferramenta do programa Gaussview 5.0 de visualização e animação em 3D dos estiramentos, foi possível observar um padrão para as nove moléculas (**9g-o**). Na região próxima de 3500-3100 cm^{-1} foi identificado uma banda referente a N-H de amida, na região próxima de 3000-2850 cm^{-1} foi possível identificar os hidrogênios alcânicos, uma vez que ao variar o R= Me, Et, Pr, aumentava o número de estiramentos, estando de acordo com os valores obtidos experimentalmente.

Na região de carbonila de éster próximo de 1750-1730 cm^{-1} foi possível identificar dois estiramentos muito próximos, entretanto o primeiro estiramento é referente à carbonila de éster (E2), conforme apresentado na **Figura 30**, e o segundo estiramento (E1) foi identificado como o da carbonila onde ocorrem as variações de R=Me, Et, Pr. Na região próxima de 1680-1630 cm^{-1} foi identificada a carbonila de amida (A1), estando de acordo com a literatura (PAVIA, 2010).

Figura 30- Visualização em 3D do programa Gaussview do composto **9g**

Na região próxima a 1600 cm^{-1} foi identificado um estiramento referente a C=C de aromático, na região entre $1550\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$ foi identificado uma forte banda referente à ligação C-N, porém, na literatura essa ligação aparece na região abaixo de 1500 cm^{-1} . Foi possível observar que a ligação C-N apresentou uma ressonância, conforme mostra linha pontilhada na **Figura 31**. Essa intensa banda acima de 1500 cm^{-1} , possivelmente, pode ter ocorrido devido à formação de ressonância entre a carbonila e a ligação C-N (PAVIA, 2010).

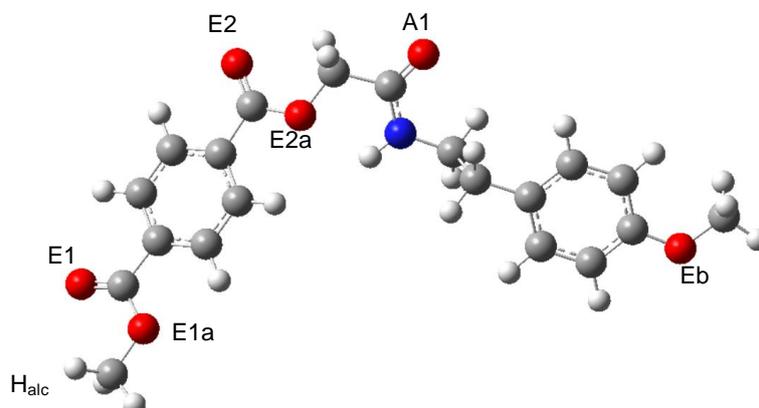
Figura 31 - Visualização em 3D do programa Gaussview do composto **9g**, mostrando formação de ressonância entre N-C-O.

Na região próxima de $1300\text{-}1030\text{ cm}^{-1}$ foi possível identificar os estiramentos assimétricos e deformações angulares das ligações C-O-C de éster e éter fenilalquílico, sendo os estiramentos mais intensos entre $1280\text{-}1220\text{ cm}^{-1}$. Na região

entre 850-710 cm^{-1} , foram identificados os estiramentos de benzenos 1,4-dissubstituídos, mantendo esse padrão para os nove compostos finais (**9g-o**).

Tomando como exemplo o composto **9m** (Tabela 11), foi identificado um estiramento entre 3529-3460 cm^{-1} referente à ligação N-H de amida, entre 2944-2904 cm^{-1} referente aos hidrogênios alcânicos da metila do éster, entre 1762-1723 cm^{-1} referente à carbonila E2, 1753-1716 cm^{-1} referente à carbonila E1 e entre 1719-1681 cm^{-1} referente à carbonila de amida A1. As ligações C=C de aromático apareceram entre 1625-1558 cm^{-1} , entre 1288-1033 cm^{-1} estiramentos assimétricos e deformações angulares referentes às ligações C-O-C de éster e éter, entre 834-807 cm^{-1} estiramento referente a benzeno 1,4-dissubstituído do núcleo acetamídico.

Entre 733-715 cm^{-1} de acordo com a visualização do programa Gaussview 5.0, foi possível observar que o estiramento era referente ao benzeno 1,4-dissubstituído do núcleo tereftálico, esses estiramentos não encontram-se dentro da região de benzenos 1,4-dissubstituídos (850-800 cm^{-1}) conforme mostra a literatura, pois, o benzeno do núcleo tereftálico possui grupos desativadores que provavelmente diminui o número de onda desses compostos. Com exceção da ligação C-N e 1,4-dissubstituído do núcleo tereftálico, todos os valores de estiramentos para os três funcionais utilizados, B3LYP, CAM-B3LYP e BHandHLYP, estão de acordo com os valores encontrados na literatura.

Tabela 11 - Valores dos cálculos teóricos nos três funcionais do composto **9m**

ν (cm ⁻¹)	Referência*	Experimental	B3LYP	CAM-B3LYP	BHandLYP
N-H	3500-3100	3302	3529	3460	3521
H _{alc}	3000-2850	2954	2944	2904	2935
C=O _{E2}	1750-1730	1735	1762	1723	1756
C=O _{E1}	1750-1730	1724	1753	1716	1749
C=O _{A1}	1680-1630	1660	1719	1681	1710
C=C	1600	1571	1625	1598	1617
C=C	1600	1514	1582	1558	1575
C-O _{E1a}	1300-1100	1274	1275	1252	1288
C-O _{Eb}	1300-1100	1242	1256	1231	1258
C-O _{E2a}	1300-1100	1242	1241	1226	1238
C-O _{E1a}	1300-1100	1126	1115	1094	1115
C-O _{E2a}	1300-1100	1103	1111	1093	1113
C-O _{Eb}	1040	1103	1054	1033	1052
1,4-di _{Amd}	800-850	810	822	807	834
1,4-di _{Ter}		729	727	715	733

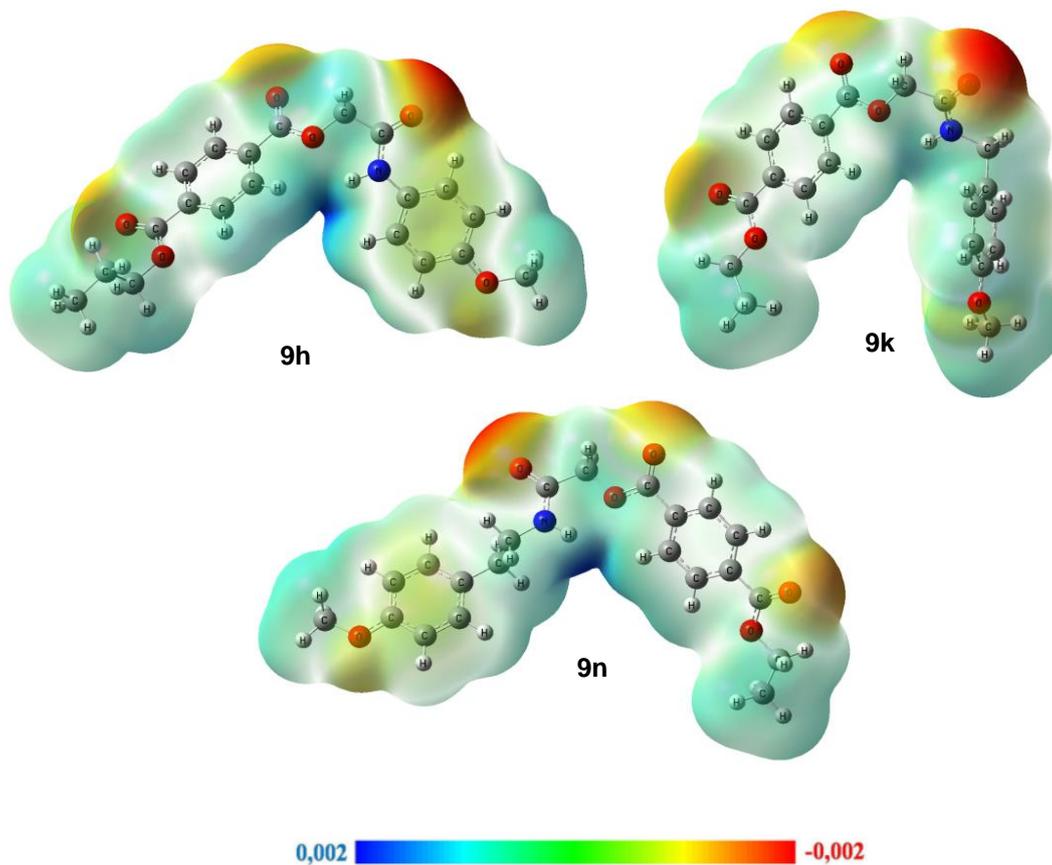
*PAVIA, 2010

Analisando o mapa de potencial eletrostático dos compostos finais (**9g-9o**), podemos observar que todos possuem perfis similares das regiões de potencial eletrostático. As regiões na coloração vermelha estão em torno dos átomos de oxigênio das carbonilas e das ligações C-O-C, sugerindo que essas regiões são mais nucleofílicas e estão mais dispostas a receber ligações de hidrogênio. A região de coloração azul está em torno do hidrogênio da acetamida, sugerindo que essa é uma região mais eletrofílica e está mais disposta a doar ligações de hidrogênio.

A **Figura 32** encontra-se o mapa de potencial eletrostático de um composto de cada série (n=0, 1, 2). Foi possível observar que a série n=0, por não apresentar espaçamento entre a carbonila de amida e o anel aromático, apresentou uma maior

região de densidade eletrônica negativa, uma vez que ocorre uma ressonância direta entre a carbonila e o anel aromático.

Figura 32 - Mapa de potencial eletrostático dos compostos **9h**, **9k** e **9n**. Calculados com um valor de isodensidade de 0,001 u.a. O vermelho representa um valor de -0,002 u.a, o verde 0,000 u.a, o amarelo -0,001 u.a e o azul 0,002 u.a



4.5 Avaliação da atividade antimicrobiana

As análises de atividades antibacteriana e antifúngica foram realizadas no Laboratório de Pesquisas Microbiológicas (LAPEMI), no Departamento de Microbiologia e Parasitologia da Universidade Federal de Santa Maria, onde os compostos **8d-f** e **9g-o** foram testados frente a cinco cepas de bactérias, seis cepas de leveduras e seis cepas de fungos filamentosos.

Os compostos **8d-f** e **9g-o** foram avaliados quanto às suas atividades antimicrobiana *in vitro* contra um painel de microorganismos. As bactérias utilizadas foram *Bacillus subtilis* (ATCC 19659), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), *Klebsiella pneumoniae* (isolado clínico), *Salmonella typhimurium* (ATCC 14028) e *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923); os fungos filamentosos utilizados foram *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus* e *Fusarium oxysporum* (ambos isolados clinicamente); as leveduras utilizadas foram *Candida albicans* (ATCC 14057), *Candida glabrata* (ATCC 90030), *Candida tropicalis* (ATCC 750), *Prototheca zopfii* (isolado clínico 401AD), *Cryptococcus gatti* (ATCC 56990) e *Saccharomyces cerevisiae* (ATCC 2601).

A **Tabela 12** apresenta os valores da CIM e CFM das 2-cloro-4-metoxifenil(alquil)acetamidas (**8d-f**), no qual apresentaram atividade antifúngica frente à levedura *Prototheca zopfii* (isolado clínico 401AD) nas concentrações 0,625 $\mu\text{g.mL}^{-1}$; 2,5 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ e 5 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, respectivamente. O composto **8d** apresentou atividade fungistática frente à levedura *Saccharomyces cerevisiae* (ATCC 2601) na concentração de 80 $\mu\text{g.mL}^{-1}$.

O composto final **9n** apresentou atividade fungistática frente à levedura *Cryptococcus gatti* (ATCC 56990) na concentração de 80 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. Os compostos **9g-l** e **9o** precipitaram na presença do meio *Roswell Park Memorial Institute* (RPMI).

Tabela 12: Valores da avaliação da antifúngica frente seis cepas de Leveduras

Compostos	Leveduras					
	<i>C. alb.</i>	<i>C. gl.</i>	<i>C. trop.</i>	<i>S. cer.</i>	<i>Prot.</i>	<i>C. gatti</i>
8d	-	-	-	80/-	0,625/0,625	-
8e	-	-	-	-	2,5/2,5	-
8f	-	-	-	-	5/5	-
Fluconazol	4,0	8,0	4,0	1,0		2,0
Anfotericina B					0,5	

- : não ativo

CIM/CFM: Concentração Inibitória Mínima/Concentração Fungicida Mínima em $\mu\text{g.mL}^{-1}$

A **Tabela 13** apresenta os valores de CIM e CFM das 2-cloro-4-metoxifenil(alquil)acetamidas (**8d-f**), no qual o composto **8d** apresentou atividade fungistática frente aos fungos filamentosos *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus* e *Aspergillus fumigatus*, todos na concentração de $80 \mu\text{g.mL}^{-1}$, e o composto **8e** apresentou atividade fungistática apenas para o fungo *Aspergillus fumigatus* na concentração de $80 \mu\text{g.mL}^{-1}$. Os compostos finais **9m-n** não apresentaram atividade antifúngica frente aos fungos filamentosos testados, entretanto, os compostos **9g-l** e **9o** precipitaram na presença do meio *RPMI*.

Tabela 13: Atividade antifúngica frente quatro cepas de fungos filamentosos

Compostos	Fungos Filamentosos			
	<i>A. niger</i>	<i>A. flavus</i>	<i>A. fumigatus</i>	<i>Fusarium</i>
8d	80/-	80/-	80/-	80/-
8e	-	-	80/-	-
8f	-	-	-	-
Anfotericina B	1,0	1,0	1,0	1,0

- : não ativo

CIM/CFM: Concentração Inibitória Mínima/Concentração Fungicida Mínima em $\mu\text{g.mL}^{-1}$

Tanto os compostos intermediários (**8d-f**) quanto os compostos finais (**9g-o**) não apresentaram atividade antibacteriana nas concentrações de $80-0,3 \mu\text{g.mL}^{-1}$. Entretanto, os compostos **9g-l** e **9o** precipitaram na presença do meio *RPMI*.

Capítulo 5

Conclusões

5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

5.1 CONCLUSÕES

- A rota sintética para obtenção dos alquiltereftalatos de potássio a partir de garrafas PET pós-consumo apresentou ser simples, rápida e com bons rendimentos (68-77%).
- Os nove compostos finais, dentre os quais oito são inéditos, apresentaram uma rota sintética simples e eficaz, com rendimentos entre 70-86%.
- Os compostos intermediários e finais foram caracterizados por meio de técnicas espectroscópicas de IV, RMN de ^1H e ^{13}C (uni e bidimensional).
- Para o composto final **9g**, o uso de espectros bidimensionais de acoplamento ^1H - ^{13}C foi de extrema importância para completa atribuição dos sinais de carbonos aromáticos hidrogenados, pela correlação direta em *HSQC*, e de carbonos aromáticos não hidrogenados e carbonilas, pela correlação indireta em *HSBC*.
- Os compostos **8d-f** apresentaram atividade fungicida frente à levedura *Prototheca zopfii* e o composto **8d** apresentou atividade fungistática frente à levedura *Saccharomyces cerevisiae*, e apenas o composto final **9n** apresentou atividade fungistática frente à levedura *Cryptococcus gatti*.
- O composto **8d** apresentou atividade fungistática frente aos fungos filamentosos *Aspergillus niger*, *A. flavus* e *A. fumigatus*, e o composto **8e** apresentou atividade fungistática apenas para o fungo *A. fumigatus*.
- Os compostos intermediários (**8d-f**) e os compostos finais (**9g-o**) não apresentaram atividade antibacteriana nas concentrações de 80-0,3 $\mu\text{g.mL}^{-1}$.
- O método quântico DFT, com o conjunto de bases 6-311++G(d,p) e os funcionais B3LYP, Cam-B3LYP e BHandH-LYP foi bastante eficiente na otimização e cálculo dos espectros vibracionais harmônicos dos nove compostos finais, onde os valores dos estiramentos teóricos estavam próximos dos experimentais.
- Os mapas de potencial eletrostático dos nove compostos finais apresentaram com clareza as regiões de maior probabilidade em doar e receber ligações de hidrogênio.

5.2 PERSPECTIVAS

- ✓ Aumentar a extensão hidrocarbônica do grupo R para avaliar a influência na lipofilicidade;
- ✓ Realizar novamente os estudos biológicos, através da formação do sal dos produtos finais;
- ✓ Avaliar a atividade antileishmanial;
- ✓ Realizar um estudo teórico em RMN de ^1H para distinguir com maior previsão os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos;
- ✓ Aguardar dados de raios X de compostos com aspecto cristalinos encaminhados para difração.

Capítulo 6

Metodología

6. METODOLOGIA

6.1 Materiais

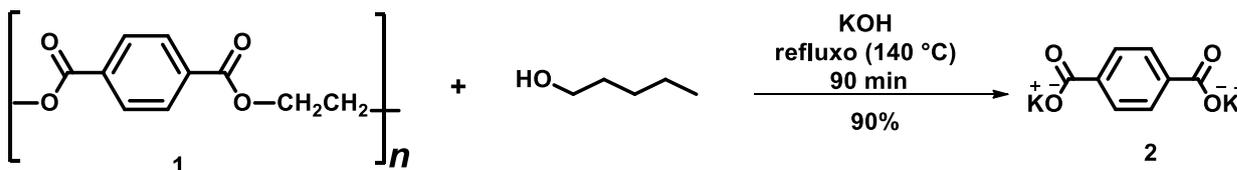
Todos os reagentes e solventes utilizados nas sínteses foram obtidos pela Sigma-Aldrich. Os espectros na região de infravermelho foram obtidos no espectrômetro FTIR modelo IRPrestige-21, do fabricante Shimadzu, utilizando o método ATR. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registrados nos espectrômetros: BRUKER AVANCE III 6009600, 600 MHz, 400 MHz e 200 MHz para ^1H e 150,00 MHz para ^{13}C . Os dados de ^1H e ^{13}C , foram obtidos em tubos de 5 mm, em uma concentração de 0,05M, utilizando os solventes clorofórmio deuterado (CDCl_3) ou dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6), água deuterada (D_2O) e tetrametilsilano (TMS) para referência interna.

6.2 Síntese

6.2.1 Obtenção do tereftalato de potássio (2)

Em um balão de 250 mL, foi adicionado 16,31g de pedaços triturados de garrafas PET incolores pós consumo (1), considerando a massa molar média de $192,00 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 100mL de álcool amílico e 14,02 g de hidróxido de potássio (KOH). A mistura foi colocada em refluxo a uma temperatura de $140 \text{ }^\circ\text{C}$ durante 90 minutos, após o seu resfriamento, a solução foi filtrada e posteriormente realizou-se uma extração do filtrado utilizando água destilada. A parte extraída foi adicionada em um balão e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida (LIMA et al, 2019). O produto obtido foi o tereftalato de potássio (2) (**Esquema 9**). Rendimento: 90%. P.F.: $>300 \text{ }^\circ\text{C}$. RMN ^1H (200 MHz, D_2O): δ 7,83 (s, 4H).

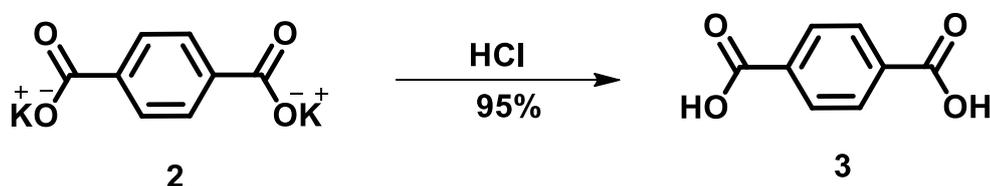
Esquema 9 - Despolimerização do PET para obtenção do tereftalato de potássio (2)



6.2.2 Obtenção do ácido tereftálico (3)

Em um béquer contendo água destilada foi adicionado o tereftalato de potássio (2) e após total solubilização foi adicionado algumas gotas de ácido clorídrico (HCl) até que a solução chegasse a um pH igual a 2, onde pode-se observar a formação de um precipitado branco, o ácido tereftálico (3) (**Esquema 10**). Em seguida, a solução foi filtrada e o precipitado seco em estufa (LIMA et al., 2019). Rendimento: 95%. PF: >300 °C.

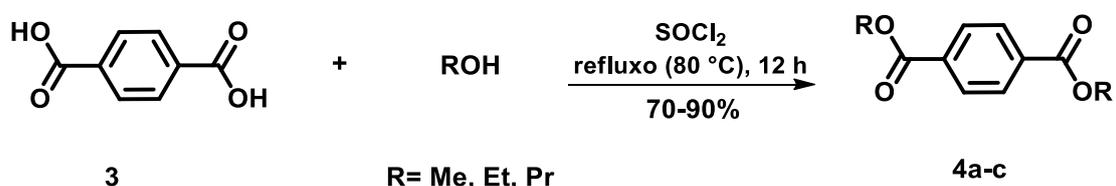
Esquema 10 - Acidificação do tereftalato de potássio



6.2.3 Obtenção dos tereftalatos de dialquila (4a-c)

Em um balão de 100 mL, foi adicionado 30 mmol do ácido tereftálico (3) em 60mL dos respectivos álcoois, em seguida, a solução foi colocada em um banho de gelo, sob agitação e foi adicionado 5 mL (68,8 mmol) de SOCl₂ lentamente. Ao final da adição do SOCl₂ a solução foi deixada em refluxo a uma temperatura de 80° C durante 12 horas, após o tempo reacional o excesso de solvente foi evaporado sob pressão reduzida e foi adicionado uma solução de bicarbonato de sódio (NaHCO₃) 10% até total ausência da efervescência. A solução foi filtrada a vácuo, obtendo-se um precipitado branco, para os compostos 4a e 4b. Para o composto 4c, foi realizado após a etapa de filtração uma extração com diclorometano e em seguida evaporado sob pressão reduzida para obter um líquido para o composto 4c, (**Esquema 11**) (CHENOT et al., 2007).

Esquema 11 - Obtenção dos tereftalatos de dialquila



Tereftalato de dimetila (**4a**): Rendimento:90%, sólido branco, PF: 141-143°C. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 3,95 (s, 6H), 7,10 (s, 4H).

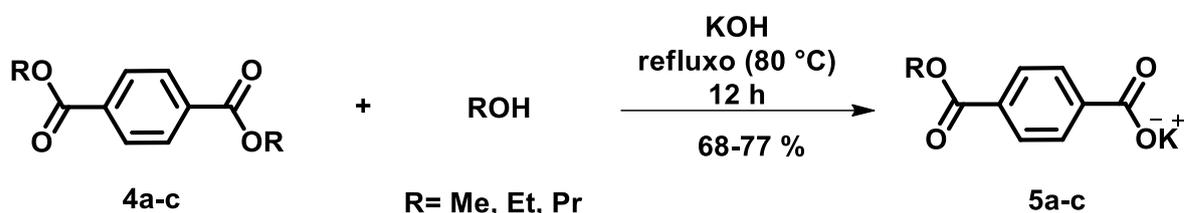
Tereftalato de dietila (**4b**): Rendimento:78%, sólido branco, PF: 38-39°C. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,42 (t, 8H), 4,41 (q, 4H), 8,10 (s, 4H).

Tereftalato de dipropila (**4c**): Rendimento:70%, líquido marrom claro. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (t, 6H), 1,82 (m, 4H), 4,31 (t, 4H), 8,11 (s, 4H).

6.2.4 Obtenção dos alquiltereftalatos de potássio (**5a-c**)

Em um balão de 50 mL foi adicionado 15 mmol dos ésteres (**4a-c**), 50mL dos respectivos álcoois e 15 mmol de hidróxido de potássio (KOH), a mistura reacional foi levada a refluxo durante 12 horas, posteriormente adicionou-se diclorometano e a solução foi filtrada a vácuo, o precipitado foi lavado com diclorometano algumas vezes e posteriormente levado a estufa, os precipitados apresentaram uma coloração branca (**Esquema 12**) (CHENOT et al., 2007). Rendimentos foram de 68-77%.

Esquema 12 - Obtenção dos sais dos tereftalatos de dialquila



Metiltereftalato de potássio (**5a**) - rendimento: 77%;sólido branco; PF: > 300 °C; IR (ATR): $\nu/\text{cm}^{-1} = 2962$ ($\text{C-H}_{\text{alcano}}$), 1724 (C=O), 1589, 1546 (C=C), 1386, 1280, 1105 (C-O-C), 731 ($1,4$ -dissubstituído- Ph) cm^{-1} ;RMN ^1H (400 MHz, D_2O , 25 °C): $\delta = 3,82$ (s, 3H, CH_3), 7,80 (d, 2H, Ph), 7,88 (d, 2H, Ph) ppm.

Etiltereftalato de potássio (**5b**) - rendimento: 70%;sólido branco; PF: > 300 °C; IR (ATR): $\nu/\text{cm}^{-1} = 2981, 2935$ ($\text{C-H}_{\text{alcano}}$), 1714 (C=O), 1589, 1568, 1546 (C=C), 1384, 1271, 1103 (C-O-C), 732 ($1,4$ -dissubstituído- Ph); RMN ^1H (400 MHz, D_2O , 25 °C): δ 1,30 (t, 3H, CH_3), 4,28 (q, 2H, CH_2), 7,82 (d, 2H, Ph), 7,94 (d, 2H, Ph) ppm.

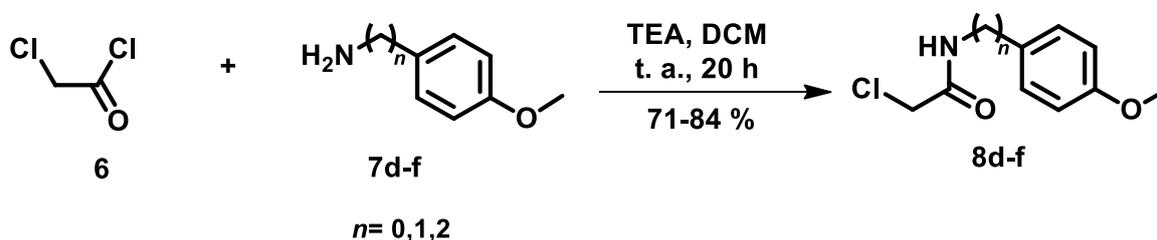
Propiltereftalato de potássio (**5c**) rendimento: 68%;sólido branco; PF: > 300 °C; IR (ATR): $\nu/\text{cm}^{-1} = 2964, 2875$ ($\text{C-H}_{\text{alcano}}$), 1714 (C=O), 1589, 1546 (C=C), 1386, 1271,

1101 (C-O-C), 732 (1,4-dissubstituído-Ph) cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, D_2O , 25 °C): δ 0,89 (t, 3H, CH_3), 1,65 (m, 2H, CH_2), 4,13 (t, 2H, CH_2), 7,82 (d, 2H, Ph), 7,89 (d, 2H, Ph) ppm.

6.2.5 Obtenção das 2-cloro-*N*-4-metoxifenil(alquil)acetamida (8d-f)

Foi adicionado a um balão de 50 mL, 20 mmol respectivamente da 4-metoxifenil(alquil)amina e 20 mol de trietilamina (TEA) solubilizado em 20 mL de diclorometano (DCM) a uma temperatura de 0 °C, em seguida foi adicionado 24 mmol cloreto de cloroacetila lentamente. Após a completa adição do cloreto, o banho de gelo foi retirado e a reação permaneceu sob agitação durante 20 horas a temperatura ambiente. Ao final da reação o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com uma solução de bicarbonato de sódio (NaHCO_3) 10% e água gelada (3 x 20 mL), em seguida o precipitado foi filtrado (**Esquema 13**) (SOUZA et al., 2018). O produto foi purificado por cristalização com uma mistura de etanol/água. Os rendimentos foram de 71-84%.

Esquema 13- Obtenção das 2-cloro-*N*-4-metoxifenil(alquil)acetamida



2-cloro-*N*-4-metoxifenilacetamida (**8d**) - rendimento: 84%; sólido marrom; PF: 121-123 °C; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3/TMS , 25 °C): δ = 3,79 (s, 3H, CH_3), 4,17 (s, 2H, CH_2), 6,88 (d, 2H, Ph), 7,44 (d, 2H, Ph), 8,20 (s, 1H, H-N) ppm; RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3/TMS , 25 °C): δ = 43,0 (CH_3), 55,6 (CH_2), 114,3; 122,2; 129,8; 157,2 (Ph), 163,9 (C=O) ppm.

2-cloro-*N*-4-metoxifenilbenzilacetamida (**8e**) – rendimento: 82%; sólido marrom; PF: 108-109 °C IR (ATR): ν/cm^{-1} = 3321 (N-H), 3005 (Ar-H), 2958, 2931, 2839 ($\text{C-H}_{\text{alcano}}$), 1639 (C=O), 1541, 1510 (C=C), 1267, 1255, 1234, 1172 (C-N-C e C-O-C), 759 (1,4-dissubstituído-Ph) cm^{-1} . RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3/TMS , 25 °C): δ = 3,79 (s, 3H, CH_3), 4,07 (s, 2H, CH_2), 4,41 (s, 2H, CH_2), 6,87 (d, 2H, Ph), 7,22 (d, 2H, Ph), 6,88 (s, 1H,

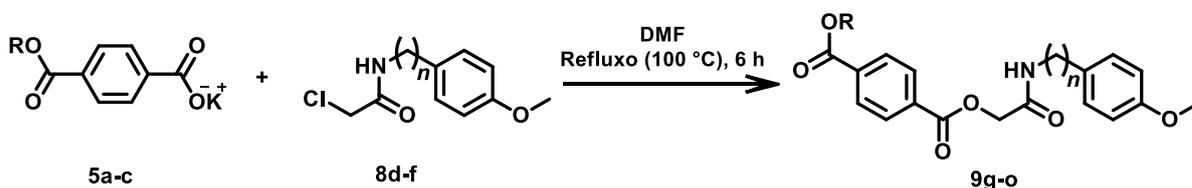
H-N) ppm; RMN ^{13}C (600 MHz, CDCl_3/TMS , 25 °C): δ = 42,0 (CH_2), 43,0 (CH_2), 55,0 (OCH_3), 114,2, 129,2, 129,3, 159,2 (Ph), 165,7 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

2-cloro-*N*-4-metoxifenil(etil)acetamida (**8f**) – rendimento:71%; sólido marrom; PF: 103-104 °C; IR (ATR): ν/cm^{-1} = 3317 (N-H), 3008 (Ar-H), 2945, 2862 ($\text{C-H}_{\text{alcano}}$), 1641 ($\text{C}=\text{O}$), 1541, 1510 ($\text{C}=\text{C}$), 1298, 1240, 1192, 1176 (C-N-C e C-O-C), 815 (1,4-dissubstituído- Ph) cm^{-1} ; RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3/TMS , 25 °C): δ = 2,79 (t, 2H, CH_2), 3,54 (t, 2H, CH_2), 3,80 (s, 3H, CH_3), 4,02 (s, 2H, CH_2), 6,59 (s, 1H, H-N), 6,87 (d, 2H, Ph), 7,12 (d, 2H, Ph), ppm; RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3/TMS , 25 °C): δ = 34.5 (CH_2), 41,1 (CH_2), 42.6 (CH_2), 55,2 (OCH_3), 114,1; 129,7; 130,2; 158,4 (Ph), 165,7 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

6.2.6 Obtenção dos 2-(4-metoxifenil(alquil)amino)-2-oxoetilertefalatos de alquila (9g-o)

Em um balão de 50 mL contendo 1,37 mmol dos respectivos alquilterefalatos de potássio, foi adicionado 1,37 mmol das respectivas 2-cloro-*N*-4-metoxifenil(alquil)acetamidas e 10 mL de dimetilformamida (DMF), em seguida, a mistura reacional permaneceu em refluxo a temperatura de 100 °C durante 6 horas, acompanhado por cromatografia de camada delgada (CCD). Após a solução voltar à temperatura ambiente, foi adicionado água destilada gelada, ocorrendo a formação do precipitado (**Esquema 14**), que então, foi filtrado a vácuo e posteriormente recristalizado em etanol para R=Me, Et e propanol par R=Pr. Rendimentos: 70-86%.

Esquema 14 - Obtenção dos 2-(4-metoxifenil(alquil)amino)-2-oxoetilertefalatos de alquila



R=etil, metil, propil
n=0, 1, 2

2-(4-metoxifenilamino)-2-oxoetilertefalato de metila (**9g**) – rendimento: 76%; sólido cinza; PF: 185-187 °C (etanol); IR (ATR): ν/cm^{-1} = 3257 (N-H), 3062 (Ar-H), 2954 ($\text{C-H}_{\text{alcano}}$), 1722 ($2\times\text{C}=\text{O}$, éster), 1664 ($\text{C}=\text{O}$, amida), 1546, 1512 ($\text{C}=\text{C}$), 1288, 1246, 1130, 1103 (C-N-C e C-O-C), 827 (1,4-dissubstituído- Ph), 727 (1,4-dissubstituído- Ph); RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3/TMS , 25 °C): δ = 3,79 (s, 3H, CH_3), 3,96 (s, 3H, CH_3),

4,95 (s, 2H, CH₂), 6,87 (d, 2H, Ph), 7,43 (d, 2H, Ph), 7,67 (s, 1H, NH), 8,16 (s, 4H, Ph) ppm; RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃/TMS, 25 °C): δ = 52,5 (CH₃), 55,6 (CH₃), 64,1 (CH₂), 114,4; 122,3; 129,8; 129,9; 132,7; 134,9; 157,2 (Ph), 164,6; 164,7 (C=O, éster e C=O, amida), 166,0 (C=O, éster) ppm;

2-(4-metoxifenilamino)-2-oxoetilertefalato de etila (**9h**) – rendimento: 74%; sólido cinza; PF: 165-167 °C; IR (ATR): ν/cm^{-1} = 3267 (N-H), 2980 (C-H_{alcano}), 1735 (C=O éster), 1716 (C=O éster), 1666 (C=O amida), 1550, 1510 (C=C), 1269, 1242, 1122, 1099 (C-N-C e C-O-C), 829 (1,4-dissubstituído-Ph), 725 (1,4-dissubstituído-Ph); RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆, 25 °C): δ = 1,37 (t, 3H, CH₃), 3,73 (s, 3H, CH₃), 4,39 (q, 2H, CH₂), 4,95 (s, 2H, CH₂), 6,91 (d, 2H, Ph), 7,52 (d, 2H, Ph), 8,16 (d, 2H, Ph), 8,12 (d, 2H, Ph), 10,12 (s, 1H, NH) ppm; RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-d₆): δ = 14,5 (CH₃), 55,6 (CH₃), 61,7 (CH₂), 63,9 (CH₂), 114,3; 121,4; 129,9; 130,2; 131,9; 133,58; 134,4; 155,93 (Ph), 165,11; 165,25 (C=O, éster e amida), 165,5 (C=O, éster) ppm;

2-(4-metoxifenilamino)-2-oxoetilertefalato de propila (**9i**) – rendimento: 70%; sólido branco; PF: 163-164 °C; IR (ATR): ν/cm^{-1} = 3269 (N-H), 3064 (Ar-H), 2962 (C-H_{alcano}), 1732 (C=O, éster), 1716 (C=O, éster), 1668 (C=O, amida), 1552, 1510 (C=C), 1276, 1240, 1124, 1107 (C-N-C e C-O-C), 827 (1,4-dissubstituído-Ph), 725 (1,4-dissubstituído-Ph) cm^{-1} ; RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆ /TMS, 25 °C): δ = 0,99 (t, 3H, CH₃), 1,77 (m, 2H, CH₂), 3,72 (s, 3H, CH₃), 4,28 (t, 2H, CH₂), 4,94 (s, 2H, CH₂), 6,90 (d, 2H, Ph), 7,51 (d, 2H, Ph), 8,13 (d, 2H, Ph), 8,17 (d, 2H, Ph), 10,11 (s, 1H, NH) ppm; RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,7 (CH₃), 22,0 (CH₂), 55,6 (CH₃), 63,9 (CH₂), 67,1 (CH₂), 114,3; 121,4; 129,9; 130,2; 131,9; 133,6; 134,4; 155,9 (Ph), 165,1 (C=O, éster), 165,2 (C=O, amida), 165,5 (C=O, éster) ppm;

2-(4-metoxibenzilamino)-2-oxoetilertefalato de metila (**9j**) – rendimento: 86%; sólido branco; PF: 173-180 °C; IR (ATR): ν/cm^{-1} = 3288 (N-H), 3068 (Ar-H), 2958, 2831 (C-H_{alcano}), 1735 (C=O, éster), 1720 (C=O, éster), 1656 (C=O, amida), 1552, 1512 (C=C), 1273, 1244, 1217, 1128, 1105 (C-N-C e C-O-C), 800 (1,4-dissubstituído-Ph), 729 (1,4-dissubstituído-Ph); RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 3,79 (s, 3H, CH₃), 3,95 (s, 3H, CH₃), 4,47 (d, 2H, CH₂), 4,87 (s, 2H, CH₂), 6,36 (s, 1H, NH), 6,87 (d, 2H, Ph), 7,22 (d, , 2H, Ph), 8,09 (d, 2H, Ph), 8,11 (d, 2H, Ph), ppm; RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ = 41,8. (CH₂), 53,0 (CH₃), 55,5 (CH₃), 63,7 (CH₂), 114,2; 129,1; 129,6;

129,7; 132,6; 134,6; 159,2 (Ph), 164,5 (C=O, éster), 166,0 (C=O, amida), 166,6 (C=O, éster) ppm;

2-(4-metoxibenzilamino)-2-oxoetiltereftalato de etila (**9k**) – rendimento: 70%; sólido branco; PF: 154-155 °C; IR (ATR): ν/cm^{-1} = 3282 (N-H), 3064 (Ar-H), 2953 (C-H_{alcano}), 1735 (C=O, éster), 1718 (C=O, éster), 1651 (C=O, amida), 1550, 1516 (C=C), 1269, 1249, 1138, 1124, 1103 (C-N-C e C-O-C), 819 (1,4-dissubstituído-Ph), 725 (1,4-dissubstituído-Ph); RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) /TMS, 25 °C): δ = 1,42 (t, 3H, CH₃), 3,78 (s, 3H, CH₃), 4,40 (s, 2H, CH₂), 4,46 (q, 2H, CH₂) 4,86 (s, 2H, CH₂), 6,47 (s, 1H, NH), 6,87 (d, 2H, Ph), 7,27 (d, 2H, Ph), 8,08 (d, 2H, Ph), 8,10 (d, 2H, Ph) ppm; RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ = 14,2 (CH₃), 42,7 (CH₂), 55,3 (CH₃), 61,5 (CH₂), 63,7 (CH₂), 114,1; 129,1; 129,7; 132,5; 134,9; 159,2; (Ph), 164,6 (C=O, éster), 165,5 (C=O, amida), 166,7 (C=O, éster) ppm;

2-(4-metoxibenzilamino)-2-oxoetiltereftalato de propila (**9l**) – rendimento: 70%; sólido branco; PF: 158-160 °C; IR (ATR): ν/cm^{-1} = 3294 (N-H), 3068 (Ar-H), 2966, 2929, 2875 (C-H_{alcano}), 1734 (C=O, éster), 1720 (C=O, éster), 1658 (C=O, amida), 1546, 1516 (C=C), 1274, 1242, 1219, 1128, 1120, 1103 (C-N-C e C-O-C), 815 (1,4-dissubstituído-Ph), 725 (1,4-dissubstituído-Ph); RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃/TMS, 25 °C): δ = 1,05 (t, 3H, CH₃), 1,82 (m, 2H, CH₂), 3,78 (s, 3H, CH₃), 4,31 (d, 2H, CH₂), 4,46 (t, 2H, CH₂), 4,86 (s, 2H, CH₂), 6,47 (s, 1H, NH), 6,87 (d, 2H, Ph), 7,27 (d, 2H, Ph), 8,09 (d, 2H, Ph), 8,11 (d, 2H, Ph) ppm; RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) : δ = 10,4 (CH₃), 22,0 (CH₂), 42,7 (CH₂), 55,2 (CH₃), 63,7 (CH₂), 67,1 (CH₂), 114,2; 129,1; 129,7; 132,5; 134,9; 159,2 (Ph), 164,6 (C=O, éster), 165,6 (C=O, amida), 166,7 (C=O, éster) ppm;

2-(4-metoxifeniletilamino)-2-oxoetiltereftalato de metila (**9m**) – rendimento: 74%; sólido branco; PF: 171-172 °C; IR (ATR): ν/cm^{-1} = 3302 (N-H), 3095, 3028 (Ar-H), 2954 (C-H_{alcano}), 1735 (C=O, éster), 1724 (C=O, éster), 1660 (C=O, amida), 1571, 1514 (C=C), 1274, 1242, 1126, 1103 (C-N-C e C-O-C), 810 (1,4-dissubstituído-Ph), 729 (1,4-dissubstituído-Ph) cm^{-1} ; RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃/TMS, 25 °C): δ = 2,80 (t, 2H, CH₂), 3,58 (t, 2H, CH₂), 3,75 (s, 3H, CH₃), 3,97 (s, 3H, CH₃), 4,78 (s, 2H, CH₂), 6,15 (s, 1H, NH), 6,79 (d, 2H, Ph), 7,10 (d, 2H, Ph), 7,96 (d, 2H, Ph), 8,11 (d, 2H, Ph) ppm; RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) : δ = 34,4 (CH₂), 40,0 (CH₂), 52,5 (CH₃), 55,1

(CH₃), 63,6 (CH₂), 114,1, 129,7, 130,2, 132,5, 134,5, 158,4 (Ph), 164,3 (C=O, éster), 166,0 (C=O, amida), 166,6 (C=O, éster) ppm;

2-(4-metoxifeniletilamino)-2-oxoetiltereftalato de etila (**9n**) – rendimento: 75%; sólido branco; PF: 150-152 °C; IR (ATR): ν/cm^{-1} = 3300 (N-H), 3107 (Ar-H), 2983, 2956 (C-H_{alcano}), 1735 (C=O, éster), 1716 (C=O, éster), 1660 (C=O, amida), 1571, 1514 (C=C), 1269, 1242, 1126, 1099 (C-N-C e C-O-C), 817 (1,4-dissubstituído-Ph), 727 (1,4-dissubstituído-Ph); RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃/TMS, 25 °C): δ = 1,44 (t, 3H, CH₃), 2,80 (t, 2H, CH₂), 3,59 (t, 2H, CH₂), 3,76 (s, 3H, CH₃), 4,43 (q, 2H, CH₂), 4,79 (s, 2H, CH₂), 6,13 (s, 1H, NH), 6,79 (d, 2H, Ph), 7,10 (d, 2H, Ph), 7,96 (d, 2H, Ph), 8,12 (d, 2H, Ph) ppm; RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ = 14,3 (CH₃), 34,4 (CH₂), 40,0 (CH₂), 55,2 (CH₃), 61,6 (CH₂), 63,6 (CH₂), 114,2; 129,7; 129,7; 130,2; 132,4; 134,9; 158,4 (Ph), 164,3 (C=O, éster), 165,5 (C=O, amida), 166,6 (C=O, éster) ppm;

2-(4-metoxifenil(etil)amino)-2-oxoetiltereftalato de propila (**9o**) – rendimento: 75%; sólido bege; PF: 149-151 °C; IR (ATR): ν = 3309 (N-H), 3103 (Ar-H), 2960, 2875, 2835 (C-H_{alcano}), 1732 (C=O, éster), 1714 (C=O, éster), 1662 (C=O, amida), 1571, 1514 (C=C), 1274, 1242, 1120, 1109 (C-N-C e C-O-C), 817 (1,4-dissubstituído-Ph), 729 (1,4-dissubstituído-Ph) cm^{-1} ; RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃/TMS, 25 °C): δ = 1,07 (t, 3H, CH₃), 1,85 (m, 2H, CH₂), 2,81 (d, 2H, CH₂), 3,61 (t, 2H, CH₂), 3,75 (s, 3H, CH₃), 4,34 (t, 2H, CH₂), 4,78 (s, 2H, CH₂), 6,16 (s, 1H, NH), 6,79 (d, 2H, Ph), 7,10 (d, 2H, Ph), 7,97 (d, 2H, Ph), 8,12 (d, 2H, Ph) ppm; RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ = 10,5 (CH₃), 22,0 (CH₂), 34,4 (CH₂), 40,0 (CH₂), 55,1 (CH₃), 63,6 (CH₂), 67,1 (CH₂), 114,1; 129,6; 130,1; 132,4; 134,9; 158,4 (Ph), 164,3 (C=O, éster), 165,6 (C=O, amida), 166,6 (C=O, éster) ppm;

6.3 Estudo teórico

Os cálculos teóricos foram realizados no Centro Nacional de Processamento de Alto Desempenho em São Paulo (CENAPAD-SP), da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

As estruturas foram desenhadas no programa GaussView 5.0 (DENNINGTON et al, 2009), onde foi utilizado o método quântico computacional DFT, em três

funcionais B3LYP, Cam-B3LYP, e BHandH-LYP com fatores de escalonamento de 0,9598; 0,9439; 0,9335 (WANG et al., 2015; MERRICK et al., 2007) respectivamente com o conjunto de bases de Pople 6-311++G(d,p), foram realizados os cálculos de otimização completa de geometria e dos espectros vibracionais harmônicos empregando o pacote computacional Gaussian 09 (FRISCH et al., 2010).

6.4 Atividade antimicrobiana

Para a avaliação antibacteriana foi utilizado o método por diluição de bactérias que crescem aerobiamente; segundo a norma aprovada. 10^a ed. Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais: Wayne, Pensilvânia, EUA, 2015.

O método utilizado para avaliação antifúngica de leveduras é a diluição em caldo de leveduras; segundo a norma aprovada. 4^a ed. Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais: Wayne, Pensilvânia, EUA, 2012.

O método utilizado para avaliação antifúngica filamentosa é a diluição em caldo de fungos filamentosos; segundo a norma aprovada. 2^a ed. Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais: Wayne, Pensilvânia, EUA, 2008.

Referências

REFERÊNCIAS

ABDEL-AZIZ, A. A-M.; EL-AZABA, A. S.; ABOU-ZEID, L.A.; ELTAHIR, K. E. H.; ABDEL-AZIZ, N. I.; AYYADF, R. R.; AL-OBAID, A. M. Synthesis, anti-inflammatory, analgesic and COX-1/2 inhibition activities of anilides based on 5,5-diphenylimidazolidine-2,4-dione scaffold: Molecular docking studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 115, p. 121-131, 2016.

ACHARY, R.; MATHIA, G. R.; LEE, D. G.; YUN, C. S.; LEE, C. O.; KIM, H. R.; PARK, C. H.; KIM, P.; HWANG, J. Y. Novel 2,4-diaminopyrimidines bearing fused tricyclic ring moiety for anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 27, p. 2185–2191, 2017.

AHMED, M. G.; EL-GHAMRY, H. A.; BAWAZEER, T. M.; FARGHALY, T. A.; ABDALLA, A. N.; ASLAM, A. Antitumor activity of pyrrolizines and their Cu(II) complexes: Design, synthesis and cytotoxic screening with potential apoptosis inducing activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 145, p. 350-359, 2018.

ANTHWAL, A.; RAWAT, D. S.; TYAGI, K. A.; AGGARWAL, B. B. THAKUR, B. K.; RAWAT, M. S. M. Synthesis, Characterization and *In Vitro* Anticancer Activity of C-5 Curcumin Analogues with Potential to Inhibit TNF- α -Induced NF- κ B Activation. **BioMed Research International**, v. 2014, p.1-10, 2014

Associação Brasileira da Indústria do Pet – ABIPET (2016). Disponível em: <<http://www.abipet.org.br/index.html?method=mostrarDownloads&categoria.id=3>>.

Décimo censo da reciclagem de pet. Brasil. Acesso em: 20 de outubro de 2019

BARALDI, P. G.; PRETI, D.; TABRIZI, M. A.; FRUTTAROLO, F.; SAPONARO, G.; BARALDI, S.; ROMAGNOLI, R.; MOORMAN, A. R.; GESSI, S.; VARANI, K.; BOREA, P. A. N⁶[(Hetero)aryl/(cyclo)alkyl-carbamoyl-methoxy-phenyl]-(2-chloro)-5'-N-ethylcarboxamido adenosines: The first example of adenosine-related structures

with potent agonist activity at the human A_{2B} adenosine receptor. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 15, p. 2514–2527, 2007.

BIPLAB, D.; SWASTIKA, G. Synthesis of some novel (2-oxo-3-(arylimino) indolin-1-yl)-*N*-aryl acetamides and evaluation as antimicrobial agentes. **Toxicological & Environmental Chemistry**, v. 97, n. 6, p. 741-753, 2015.

BULAT, F. A.; TORO-LABBÉ, A.; BRINCK, T.; MURRAY, J. S.; POLITZER, P. Quantitative analysis of molecular surfaces: areas, volumes, electrostatic potentials and average local ionization energies. **Journal of Molecular Modeling**, v. 16, p. 1679-1691, 2010.

CASTRO, A. M.; CARNIEL, A.; SIRELLI, L.; DIAS, M. L.; MENEZES, S. M. C.; CHINELATTO JÚNIOR, L. S.; HONORATO, H. A. Enzyme-catalyzed simultaneous hydrolysis-glycolysis reactions reveals tunability on PET depolymerization products. **Biochemical Engineering Journal**, v. 137, p. 239-246, 2018.

CHENOT, E. D.; BERNARDI, D.; COMEL, A.; KIRSCH, G. Preparation of Monoalkyl Terephthalates: An Overview. **Synthetic Communications**, v. 37, n. 3, p. 483-490, 2007.

DEEPKUMAR, J.; KALPESH, P. Synthesis and evaluation of novel benzimidazole derivatives as antimicrobial agents. **Medicinal Chemistry Research**, v. 23, p. 1290–1299, 2014.

DEFEN, M.; LIU, F.; LIAN, X.; YANG, Z.; GUO, D. Synthesis and Properties of Salicyladehyde Salicyhydrazone Derivatives and Their Europium Complexes. **Journal of Fluorescence**, v. 24, p. 1661-1669, 2014.

DENNINGTON, R.; KEITH, T.; MILLAM, J. **GaussView Program**, Version 5, , Semichem Inc., Shawnee Mission KS, 2009.

DHANAWAT, M.; DAS, N.; SHRIVASTAVA, S. K. Design, synthesis, anticonvulsant screening and 5HT_{1A/2A} receptor affinity of N(3)-substituted 2,4-imidazolidinediones and oxazolidinediones. **Drug Discoveries & Therapeutics**, v. 5, p. 227-237, 2011.

FAHIM, A. M.; FARAG, A. M.; NAWWAR, G. A. M. PET waste recycling as chemical feedstock: synthesis and antimicrobial activity of new compounds with anticipated industrial use. **Pure and Applied Chemistry**, v. 2, p. 502-510, 2013.

FERREIRA, F. D.; FARIAS, J. R.; QUELHAS, O. L. G. Análise dos processos de recuperação das embalagens PET: Uma Contribuição da Logística Reversa. **Revista Espacios**, v 37, n. 18, 2016.

FRISCH, J. M. *et al.* **Gaussian 09, revision c.01**, Wallington CT, 2010.

GOJE, A. S.; DIWARE, V. R.; PATIL, T. M.; MISHRA, S. Microkinetics and mass transfer study of treatment of aqueous and alcoholic potassium hydroxide on poly (ethylene terephthalate) waste. **Polymer-Plastics Technology and Engineering**, v. 43, n. 3, p. 889-912, 2004.

GUAN, X.; LUO, P.; HE, Q.; HU, Y.; YING, H. Design, Synthesis and Evaluation of Indene Derivatives as Retinoic Acid Receptor α Agonists. **Molecules**, v. 22, p. 32, 2017.

GUANGCHENG, W.; LI, X.; WANG, J.; XIE, Z.; LI, L.; CHEN, M.; CHEN, S.; PENG, Y. Synthesis, molecular docking and α -glucosidase inhibition of 2 ((5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-3-yl)thio)-N-arylacetamides. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 27, p. 1115-1118, 2017.

GULL, P.; HASHMI, A. A. Biological Activity Studies on Metal Complexes of Macrocyclic Schiff Base Ligand: Synthesis and Spectroscopic Characterization. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 26, n. 7, p. 1331-1337, 2015.

GULL, P.; MALIK, M. A.; DAR, O. A.; HASHMI, A. A. Design, synthesis and characterization of macrocyclic ligand based transition metal complexes of Ni(II),

Cu(II) and Co(II) with their antimicrobial and antioxidant evaluation. **Journal of Molecular Structure**, v. 1134, p. 734-741, 2017.

GUTHMULLER, J.; CECCHET, F.; LIS, D.; CAUDANO, Y.; MANI, A. A.; THIRY, P. A.; PEREMANS, A.; CHAMPAGNE, B. Theoretical Simulation of Vibrational Sum-Frequency Generation Spectra from Density Functional Theory: Application to p-Nitrothiophenol and 2,4-Dinitroaniline. **ChemPhysChem**, v. 10, p. 2132-2142, 2009.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous Electron Gas. **Physical Review.**, v. 136, n. 3B, p. 864, 1964.

HU, L. C.; OKU, A.; YAMADA, E.; TOMARI, K. Alkali Decomposition of Poly(ethylene terephthalate) in Mixed Media of Nonaqueous Alcohol and Ether. Study on Recycling of Poly(ethylene terephthalate). **Polymer Journal**, v. 29, n. 9, p. 708-712, 1997.

INSTITUTO DE NORMAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS (CLSI). Documento M07-A10. Método de referência para teste de sensibilidade antimicrobiana por diluição de bactérias que crescem aerobiamente; norma aprovada. 10 ed. Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais: Wayne, Pensilvânia, EUA, 2015.

INSTITUTO DE NORMAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS (CLSI). Documento M27-S4. Método de referência para teste de sensibilidade antifúngica à diluição em caldo de leveduras; norma aprovada. 4 ed. Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais: Wayne, Pensilvânia, EUA, 2012.

INSTITUTO DE NORMAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS (CLSI). Documento M38-A2. Método de referência para teste de sensibilidade antifúngica à diluição em caldo de fungos filamentosos; norma aprovada. 2ª ed. Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais: Wayne, Pensilvânia, EUA, 2008.

JOO, S.; CHO, I. J.; SEO, H.; SON, H. F.; SAGONG, H. Y.; SHIN, T. J.; CHOI, Y. S.; LEE, S. Y.; KIM, K. Structural insight into molecular mechanism of poly(ethylene terephthalate) degradation. **Nature Communications**, v. 9, n. 382, 2018

KATKE, S.; AMRUTKAR, S.; BHOR, R.; KHAIRNAR, M. Synthesis of biologically active 2-chloro-n-alkyl/aryl acetamide derivatives. **International Journal of Pharma Sciences and Research**, v. 2, p. 148-156, 2011.

KIRSTE, B. Applications of Density Functional Theory to Theoretical Organic Chemistry. **Chemical Sciences Journal**, v. 7, n. 127, 2016.

KOELMANS, A. A.; NOR, N. H. M.; HERMSEN, E.; KOOI, M.; MINTENIG, S. M.; FRANCE, J. Microplastics in freshwaters and drinking water: Critical review and assessment of data quality. **Water research**, v. 115, p. 410-422, 2019

KOHN, W; SHAM, L. J. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. **Physical Review**, v. 140, n. 4A, p. 1133 - 1143, 1965.

KSENIA, A.; LIU, F.; LIAN, X.; YANG, Z.; GUO, D. Novel copper(II), cobalt(II) and nickel(II) complexes with 5-(4-oxo-4Hchromen-3-yl)-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole-2-carboxamide: Synthesis, structure, spectroscopic studies. **Polyhedron**, v. 139, p. 208-214, 2018.

KUMAR, D.; GARIMA, K.; BEENA, A.; KIDWAIC, S.; TYAGIB, A. K.; SINGHC, R.; RAWATA, D. S. Novel isoniazid amidoether derivatives: Synthesis, characterization and antimycobacterial activity evaluation. **Medicinal Chemistry**, v. 6, p. 131-137, 2015.

KUMAR, G.; DEVI, S.; JOHARI, R.; KUMAR, D. Synthesis, spectral characterization and antimicrobial evaluation of Schiff base Cr (III), Mn (III) and Fe (III) macrocyclic complexes. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 52, p. 269-274, 2012.

KUZMANOVIĆ, S. O. P.; CVETKOVIĆ, D. D.; BARNA, D. J. The effect of lipophilicity on the antibacterial activity of some 1-benzylbenzimidazole derivatives. **Journal of the Serbian Chemical Society**, v. 73, n. 10, p. 967-978, 2008.

LAKSHMI, B.; SHIVANANDA, K.N.; PRAKASH, G. A.; ISLOOR, A. M.; MAHENDRA, K. N. Synthesis and Characterization of Schiff Base Metal Complexes and Reactivity

Studies with Maleimide Epoxy Resin. **Bulletin Korean Chemical Society**, v. 33, n. 2, p.473-482, 2012.

LI, Y.; QI, X.; JIANG, H.; DENG, X.; DONG, Y.; DING, T.; ZHOU, L.; MEN, P.; CHU, Y.; WANG, R.; JIANG, X. J.; YE, D. Discovery, synthesis and biological evaluation of 2-(4-(Nphenethylsulfamoyl)phenoxy)acetamides (SAPAs) as novel sphingomyelin synthase 1 inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 23, p. 6173-6184, 2015.

LIANG, H.; ZHANG, D. Q.; YUE, Y.; SHI, Z.; ZHAO, S. Y. Synthesis and Biological Activity of Some 1,3 Dihydro-2H-3- benzazepin-2-ones with a Piperazine Moiety as Bradycardic Agents. **ArchPharm Chemistry Life Sciences**, v. 343, p. 114-119, 2010.

LIMA, P. S. V.; ALVES, F. S.; SOUZA, H. D. S.; ATHAYDE, P. S; MARZARI, B. N.; COELHO, H. S.; FISS, G. F. Synthesis, Characterization, Thermal Analysis and Antimicrobial Evaluation of Bis(2-arylamino-2 oxoethyl)terephthalates from the Depolymerization of Post-Consumer PET Bottles. **Journal of Applicable Chemistry**, v. 8, n. 4, p. 1746-1753, 2019.

LIU, M.; GUO, J.; GU, Y.; GAO, J.; LIU, F. Versatile Imidazole-Anion-Derived Ionic Liquids with Unparalleled Activity for Alcoholysis of Polyester Wastes under Mild and Green Conditions. **ACS Sustainable Chemistry e Engineering**, v. 6, p. 15127-15134, 2018.

MERRICK, J. P.; MORAN, D.; RADOM, L. An Evaluation of Harmonic Vibrational Frequency Scale Factors. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 111, p. 11683-11700, 2007.

MUTHUKUR, R.; VADERAPURA, J.; MOHAMED, P. Aluminum catalyzed efficient synthesis of anilides by the acylation of aryl amines under ultrasonic conditions Reddy. **Green Chemistry Letters and Reviews**, v. 6, n. 1, p. 107-112, 2013.

NUNES, C. S.; M.J. V DA SILVA, M. J. V.; SILVA, D. C.; FREITAS, A. R.; ROSA, F. A.; A.F. RUBIRA, A. F.; MUNIZ, E. C. PET depolymerisation in supercritical ethanol catalysed by [Bmim][BF₄]. **RSC Advances**, v. 4, p. 20308-20316, 2014.

OLIVEIRA, R. F.; SOUZA, H. D. S.; ALVES, F. S.; SOUSA, A. P.; LIMA, P. S. V.; HUANG, M.; CORDEIRO, L. V.; DINIZ, H.; LIMA, E. O.; TRINDADE, E. O.; BARBOSA-FILHO, J. M.; ATHAYDE-FILHO, P. F. Synthesis, in silico Study and Antimicrobial Evaluation of New Diesters Derived from Phthaloylglycine. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 30, n. 1, p. 188-197, 2019

PATHAK, S. K.; SRIVASTAVA, R.; SACHAN, A. L.; PRASAD, O.; SINHA, L. A Combined theoretical and experimental study of conformational and spectroscopic profile of 2-acetamido-5-aminopyridine. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v.143, p. 147-157, 2015.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introdução à espectroscopia**, tradução 4^a ed, 2010.

PEIXOTO, I. N.; SOUZA, H. D. S.; LIRA, B. F.; SILVA, D. F.; LIMA, E. O.; BARBOSA, J. M.; ATHAYDE, P. F. Synthesis and Antifungal Activity Against *Candida* Strains of Mesoionic System Derived From 1,3-Thiazolium-5-thiolate. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 27, n. 10, 2016.

RAHUL, P.; PATELA, P. K.; KUMARIA, P.; RAJANIB, D. P.; CHIKHALIA, K. H. Synthesis of benzimidazolyl-1,3,4 oxadiazol-2ylthio-N-phenyl (benzothiazolyl) acetamides as antibacterial, antifungal and antituberculosis agentes. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, p. 41-51, 2012.

RAMOS, T. N. Efeitos de solventes nos espectros de absorção e emissão da dimethoxy curcumin. **Dissertação de mestrado**, Universidade de São Paulo, 2015.

Relatório da ONU meio ambiente (2019) - <https://nacoesunidas.org/onu-meio-ambiente-aponta-lacun-na-reciclagem-global-de-plastico/> Acesso em: 26 de novembro de 2019.

Relatório de 2018 da WWF (World Wildlife Fund) <https://www.wwf.org.br/?70222/Brasil-e-o-4-pais-do-mundo-que-mais-gera-lixo-plastico> Acesso em: 27 de novembro de 2019.

ROMÃO, W.; SPINACÉ, M. A. S.; DE PAOLI, M. A. Poli(tereftalato de etileno), PET: uma revisão sobre os processos de síntese, mecanismos de degradação e sua reciclagem, **Polímeros**, v.19, n. 2, 2009

SHAABAN, O. G.; RIZK, O. H.; BAYAD, A. E.; EL-ASHMAWY, I. M. Synthesis of Some 4,5-Dihydrothieno[3,2-e][1,2,4]Triazolo[4,3-a] Pyrimidine-2 Carboxamides as Anti-Inflammatory and Analgesic Agents. **The Open Medicinal Chemistry Journal**, v. 7, p. 49-65, 2013.

SIGALAPALLI, D. K.; POOLADANDA,V.; SINGH, P.; KADAGATHUR, M.; GUGGILAPU, S. D.; UPPU, J. L.; TANGELLAMUDI, N. D.; GANGIREDDY, P. K.; GODUGU, C.; BATHINI, N. B. Discovery of certain benzyl/phenethyl thiazolidinone-indole hybrids as potential anti-proliferative agents: Synthesis, molecular modeling and tubulin polymerization inhibition study. **Bioorganic Chemistry**, v. 92, p. 1-10, 2019.

SOUZA, H. S.; SOUSA, R. P. F.; LIRA, B. F.; VILELA, R. F.; BORGES, N. H. P. B.; SIQUEIRA-JUNIOR, J. P.; LIMA, E. O.; JARDIM, J. U. G.; SILVA, G. A T.; BARBOSA-FILHO, J. M.; ATHAYDE-FILHO, P. F. Synthesis, in silico Study and Antimicrobial Evaluation of New Selenoglycolicamides. **Journal of the Brazilian Chemical Society**., v. 30, n. 1, p. 188-197, 2018.

SUN, C.; CHEN, X.; ZHUO, Q.; ZHOU, T. Recycling and depolymerization of waste polyethylene terephthalate bottles by alcohol alkali hydrolysis. **Journal of Central South University**, v. 25, p. 543-549, 2018

VIANA, M. A. A. Ligações de hidrogênio usuais e não usuais: um estudo comparativo das propriedades moleculares e topológicas da densidade eletrônica em HCCH --- HX E HCN --- HX COM X = F, Cl, CN E CCH. **Dissertação de mestrado**, Universidade Federal da Paraíba, 2013.

VIDYASHREE, J. H. S.; KALLURAYA, B.; VISHWANATH, T. Synthesis, Spectroscopic Properties and Antioxidant Activity of Bis-Hydrazones and Schiff's bases Derived from Terephthalic Dihydrazide. **Journal of Fluorescence**, v. 25, p. 481-488, 2015.

WANG, Y.; ZHANG, Y.; NI, H.; MENG, N.; MA, K.; ZHAO, J.; ZHU, D. Experimental and DFT studies on the vibrational and electronic spectra of 9-p-tolyl-9H-carbazole-3-carbaldehyde. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 135, p. 296-306, 2015.

WIERZBICKA, E.; BOCZAR, M.; WÓJCIK, M. J. Investigation of hydrogen bonds properties in the terephthalic acid crystal, using molecular dynamics method. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 130, p. 488-493, 2014.

XI, M. 3-Aroylmethylene-2,3,6,7 tetrahydro-1H-pyrazino[2,1-a]isoquinolin-4(11bH)-ones as Potent Nrf2/ARE Inducers in Human Cancer Cells and AOM-DSS Treated Mice. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 56, p. 7925-793, 2013.

XIAOYUN, F. LI, S.; JING, F.; WANG, X.; LI, B.; ZHAO, J.; LIU, Y.; CHEN, B. Synthesis and Biological Evaluation of Novel 1,3,4-thiadiazole Derivatives Incorporating Benzisoselenazolone Scaffold as Potential Antitumor Agents. **Medicinal Chemistry**, v. 12, p. 631-639, 2016.

XIE, Y. S. Microwave-assisted parallel synthesis of benzofuran-2-carboxamide derivatives bearing anti-inflammatory, analgesic and antipyretic agents. **Tetrahedron Letters**, v. 55, p. 2796-2800, 2014.

YVONNE, U.; STRASSNER, T. Platinum(II) complexes with amide-functionalized NHC ligands. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 713, p. 203-208, 2012.

ZIEGLER, T. The 1994 Alcan Award Lecture Density functional theory as a practical tool in studies of organometallic energetics and kinetics. Beating the heavy metal blues with DFT. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 73, p.743-761, 1995.

Apêndices

APÊNDICES

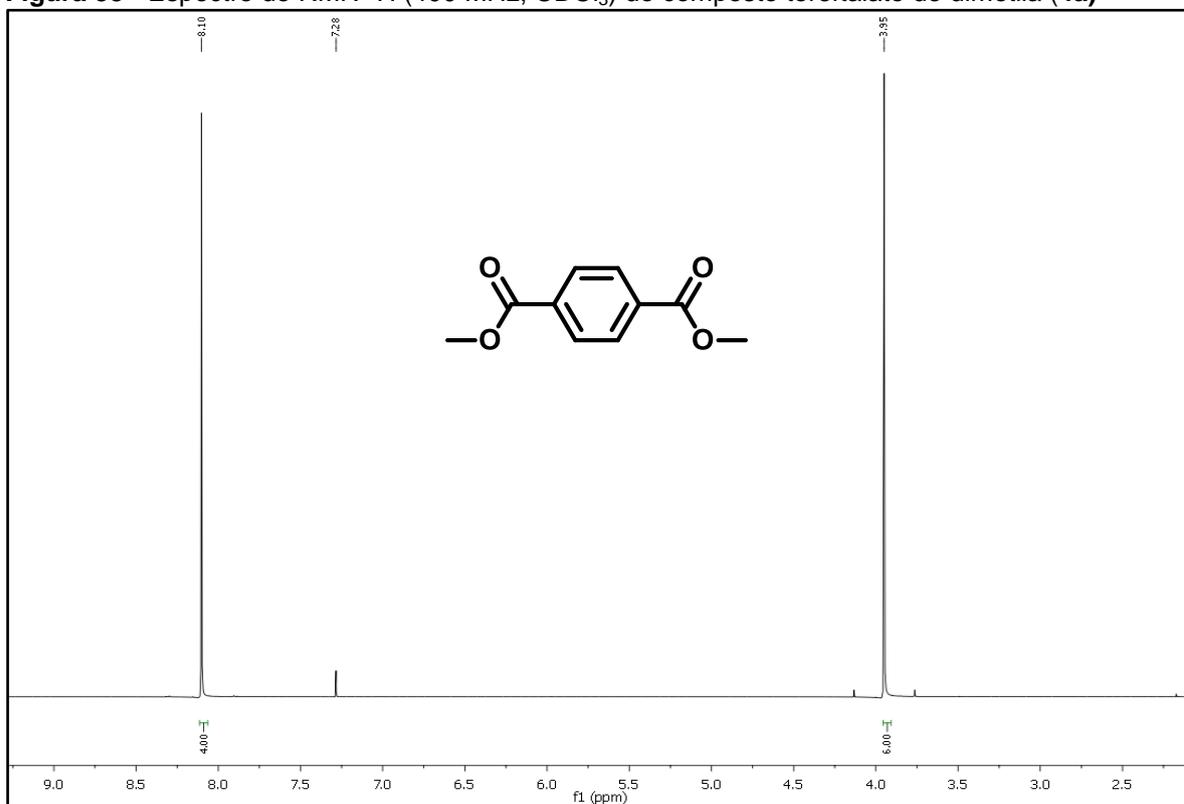
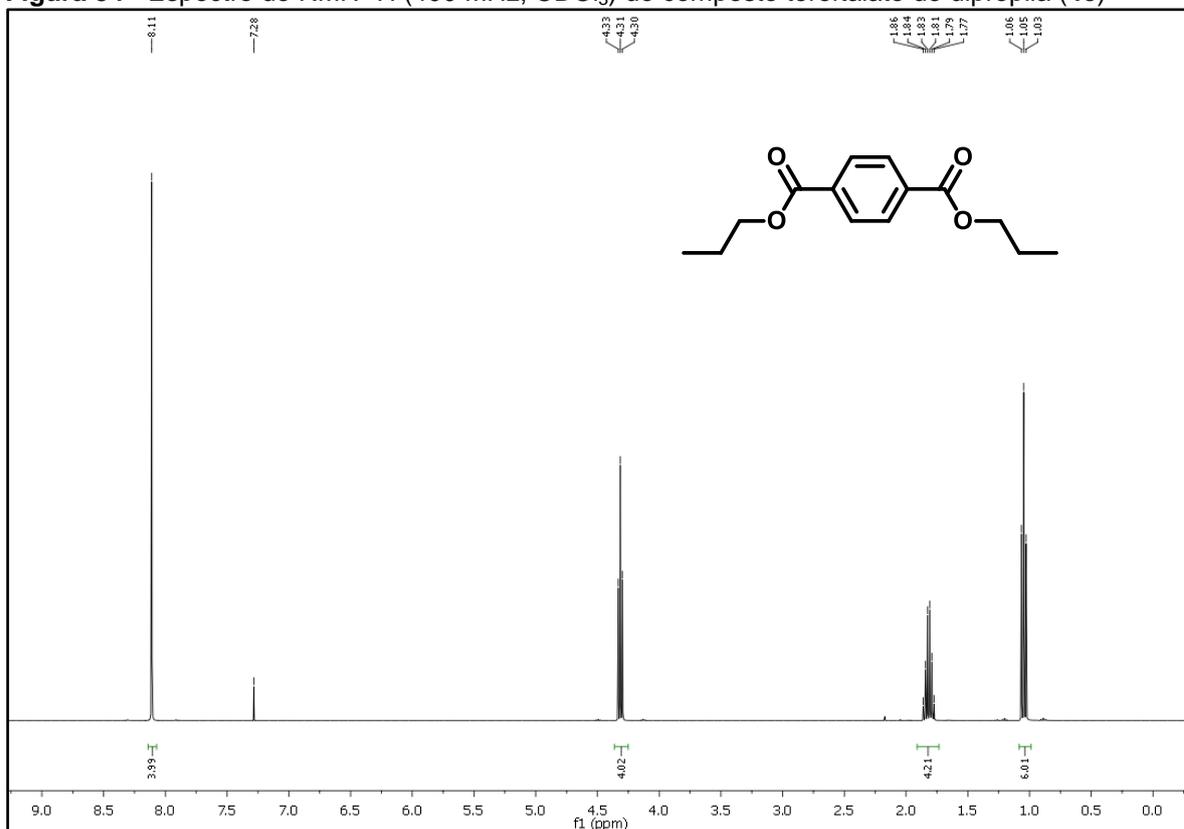
Figura 33 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto tereftalato de dimetila (**4a**)Figura 34 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto tereftalato de dipropila (**4c**)

Figura 35 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, D_2O) do composto metiltereftalato de potássio (**5a**)

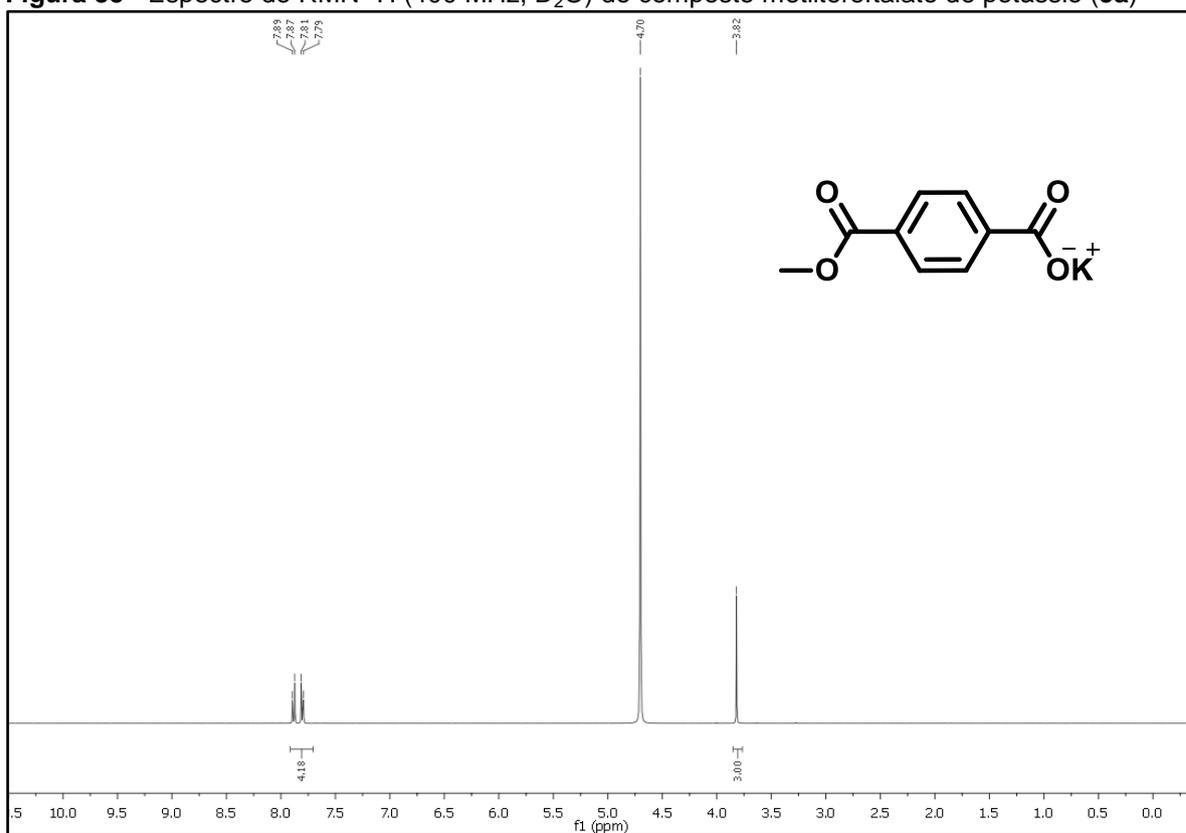


Figura 36 - Espectro de infravermelho do composto metiltereftalato de potássio (**5a**)

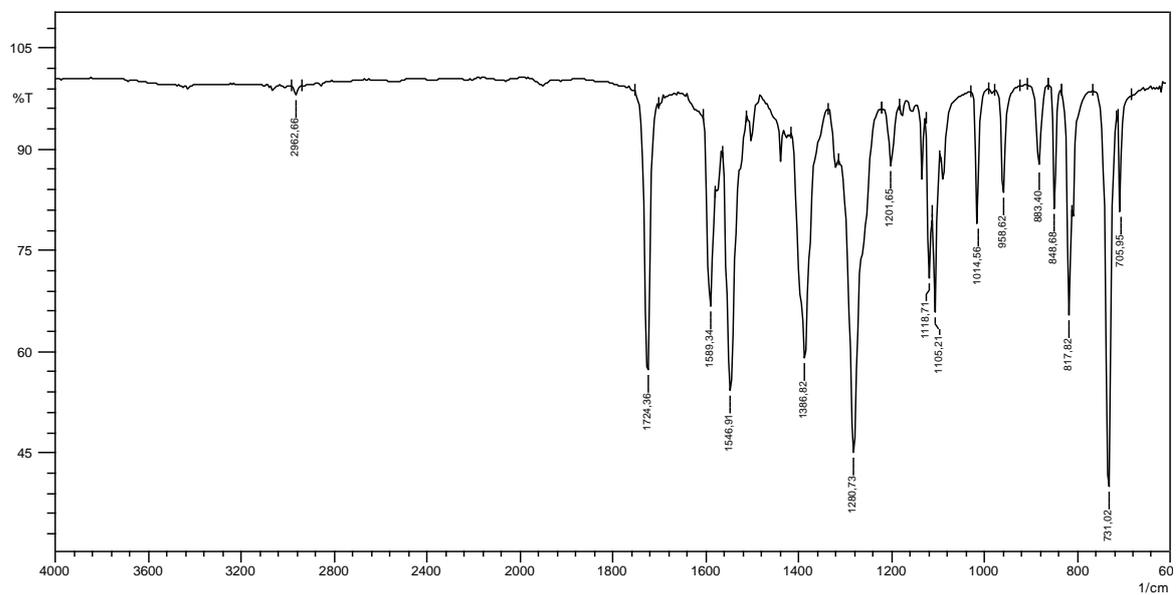


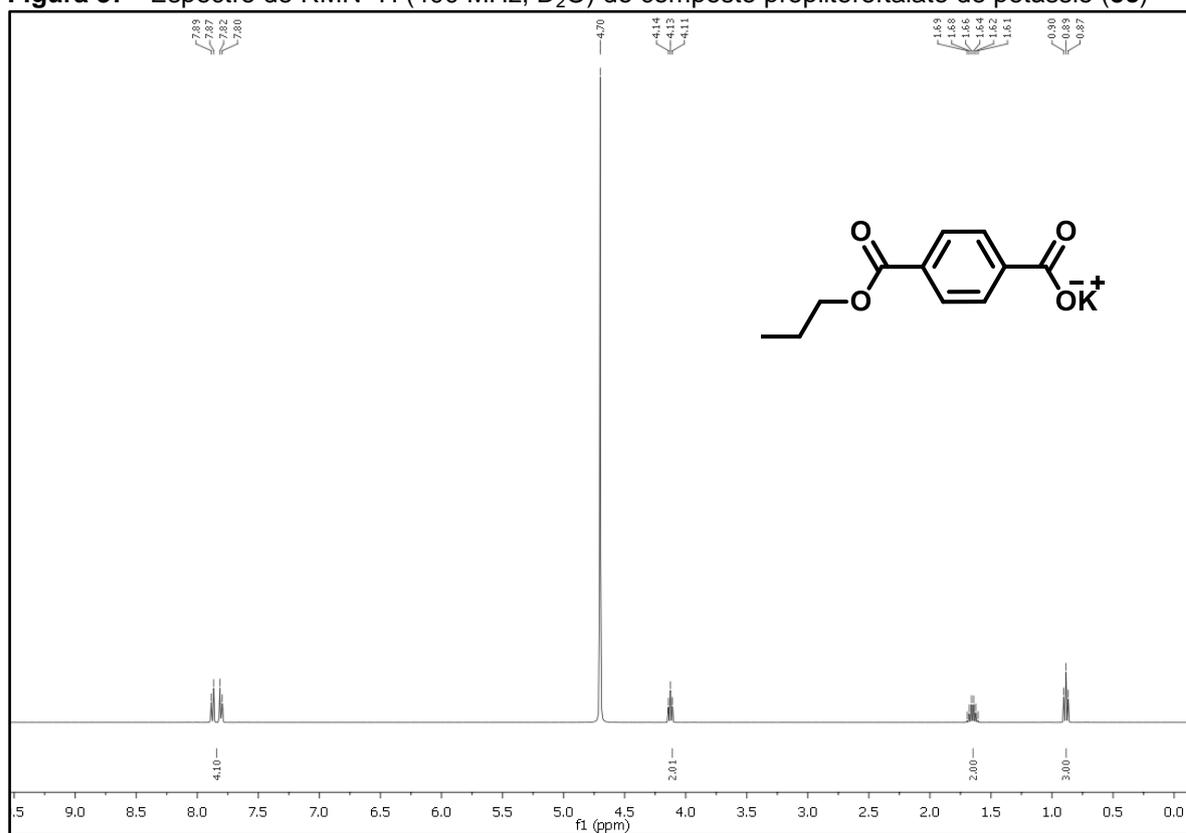
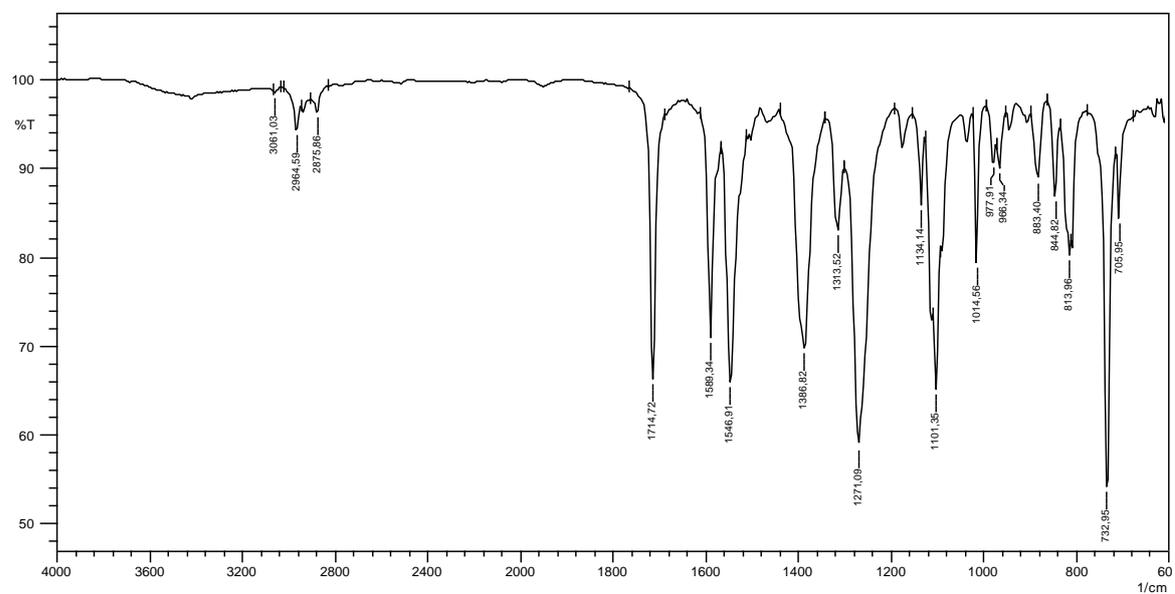
Figura 37 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, D_2O) do composto propiltereftalato de potássio (**5c**)**Figura 38** - Espectro de infravermelho do composto propiltereftalato de potássio (**5c**)

Figura 39 - Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 2-cloro-*N*-4-metoxifenilacetamida (**8d**)

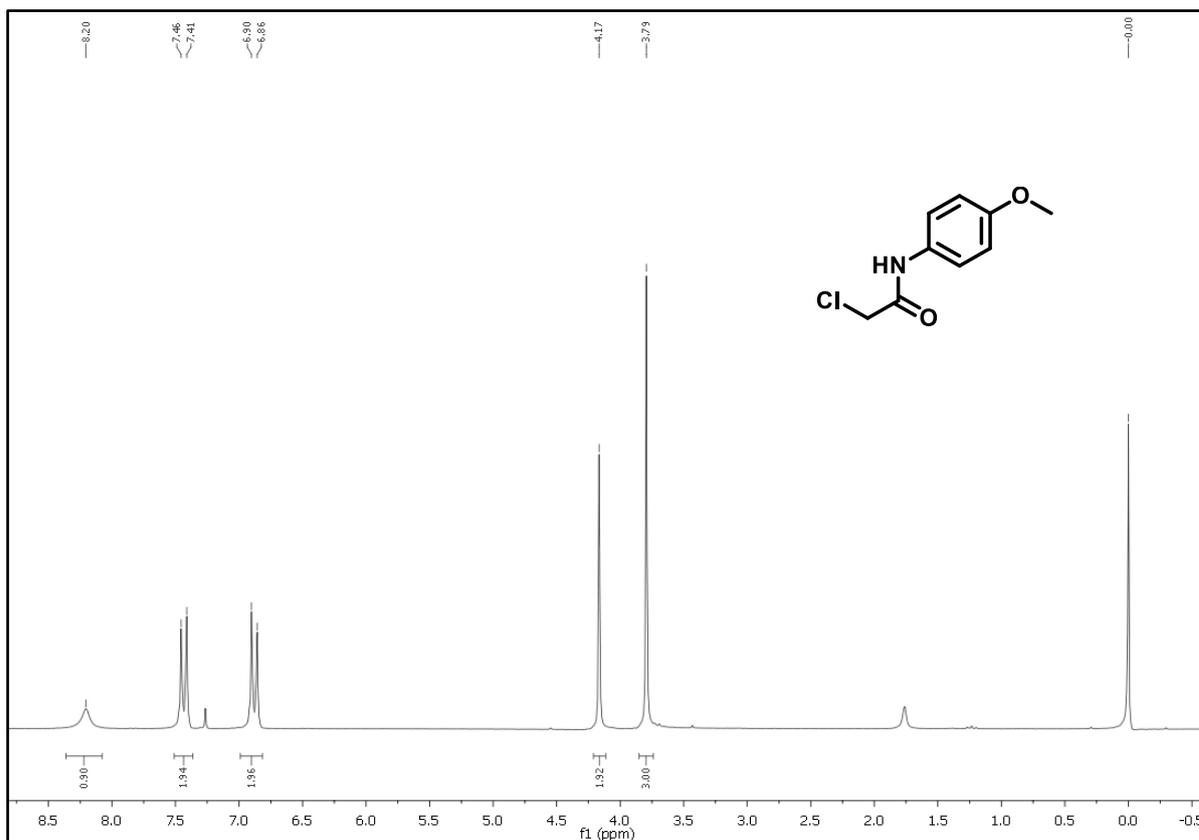


Figura 40 - Espectro de RMN ^{13}C (50MHz, CDCl_3) do composto 2-cloro-*N*-4-metoxifenilacetamida (**8d**)

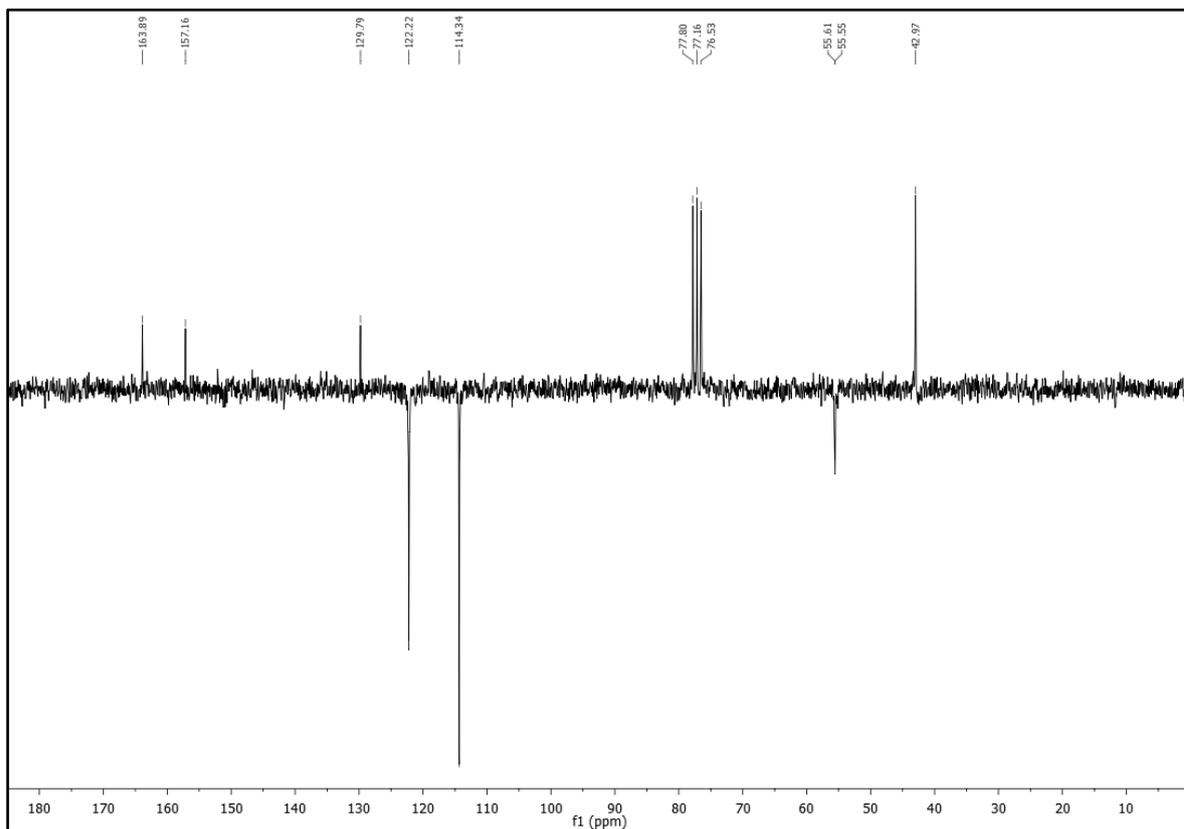


Figura 41 - Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 2-cloro-*N*-4-metoxifenil(etil)acetamida (**8f**)

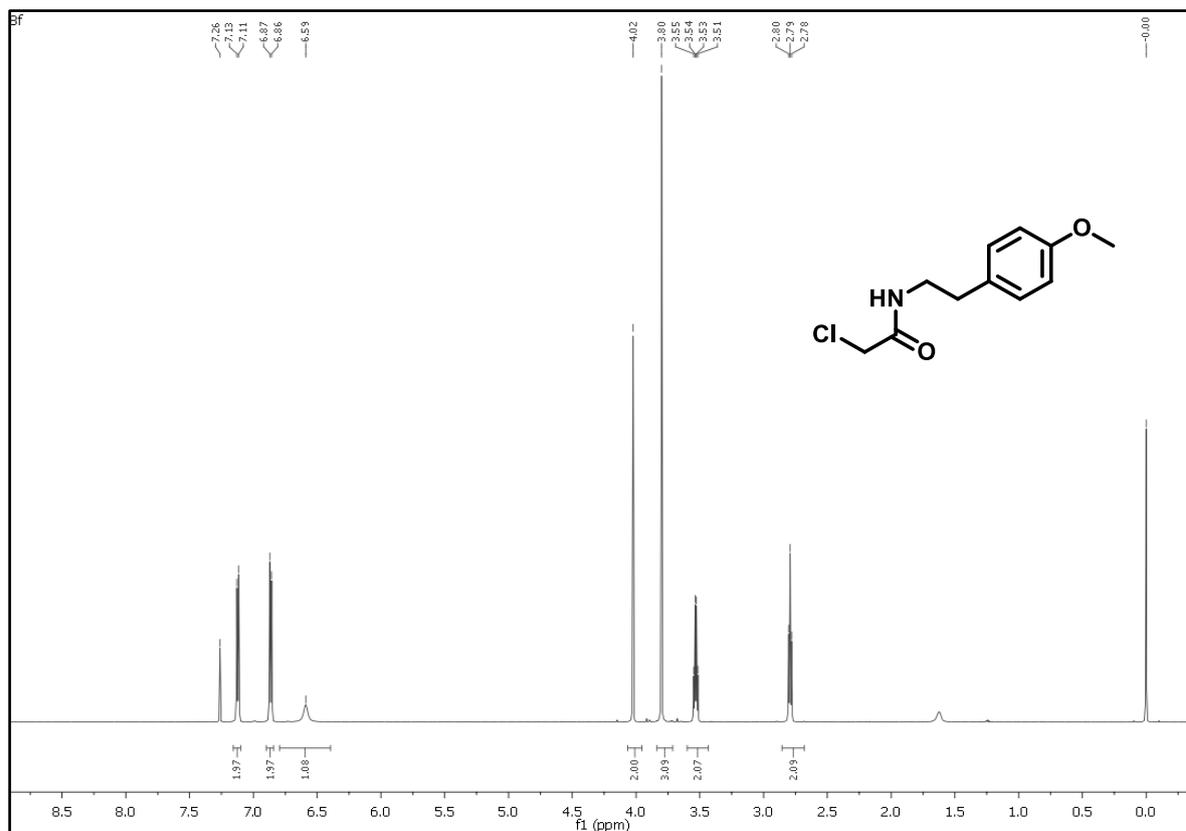


Figura 42 - Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto 2-cloro-*N*-4-metoxifenil(etil)acetamida (**8f**)

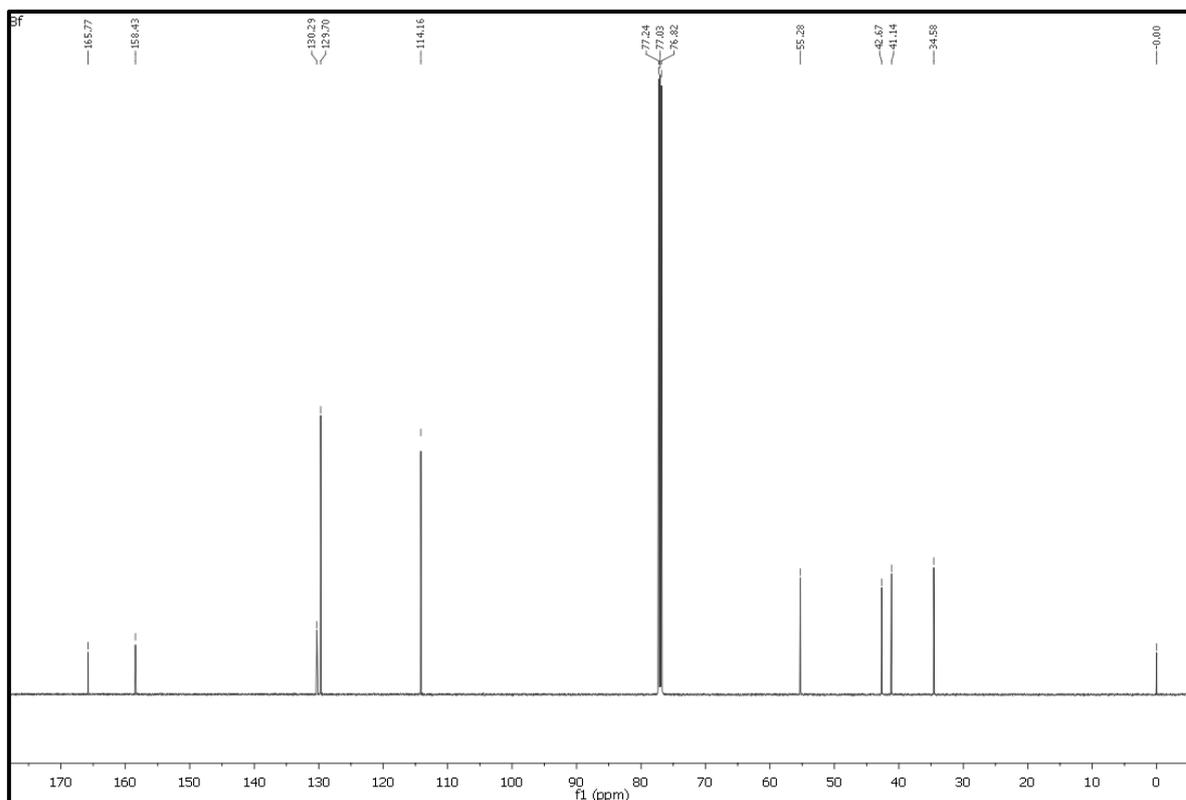


Figura 43 - Espectro de infravermelho do composto 2-cloro-*N*-4-metoxifenil(etil)acetamida (**8f**)

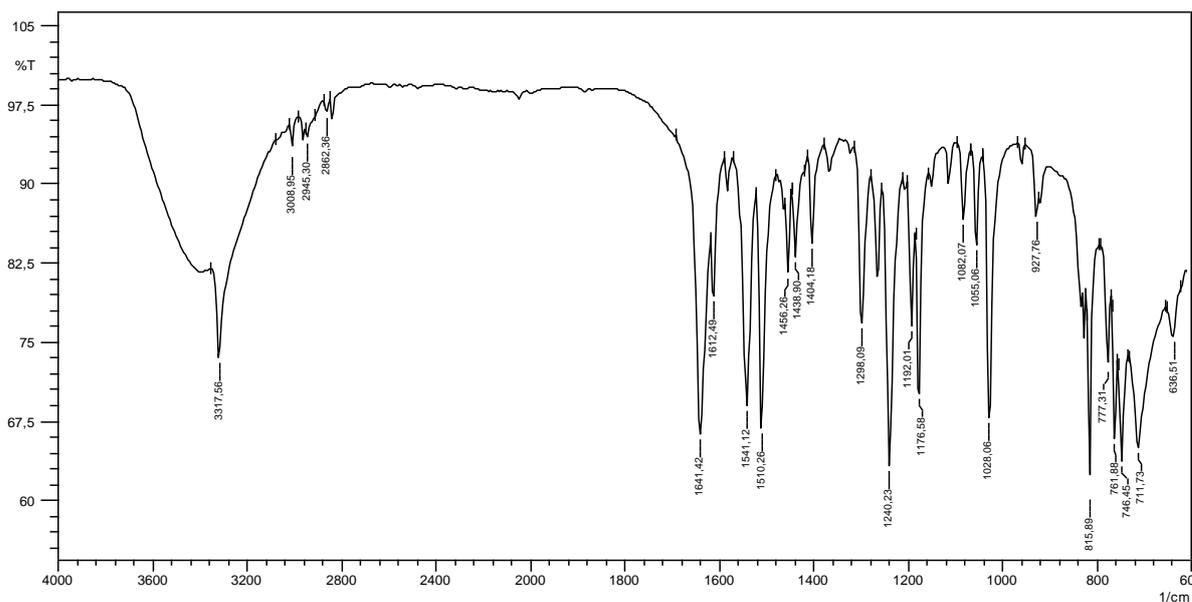


Figura 44 - Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 2-(4-metoxifenilamino)-2-oxoetiltereftalato de metila (**9g**)

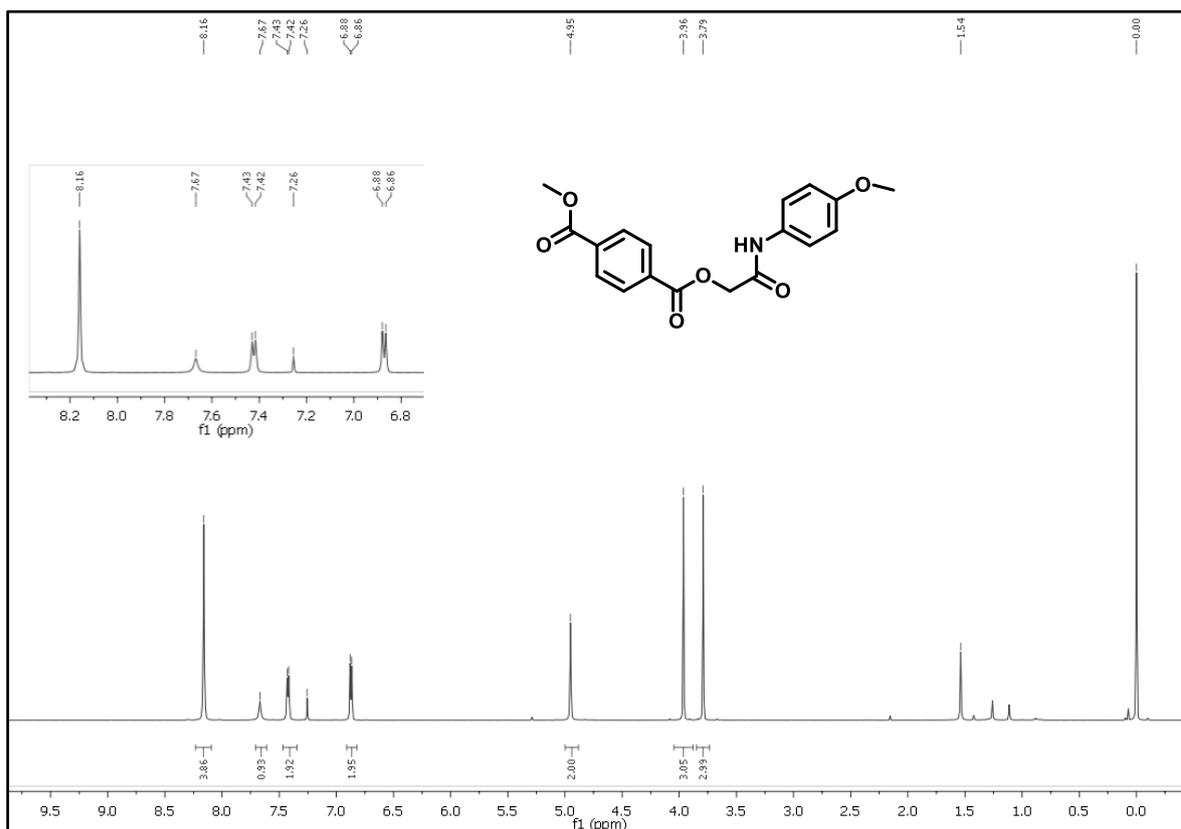


Figura 45 - Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto 2-(4-metoxifenilamino)-2-oxoetilreftalato de metila (9g)

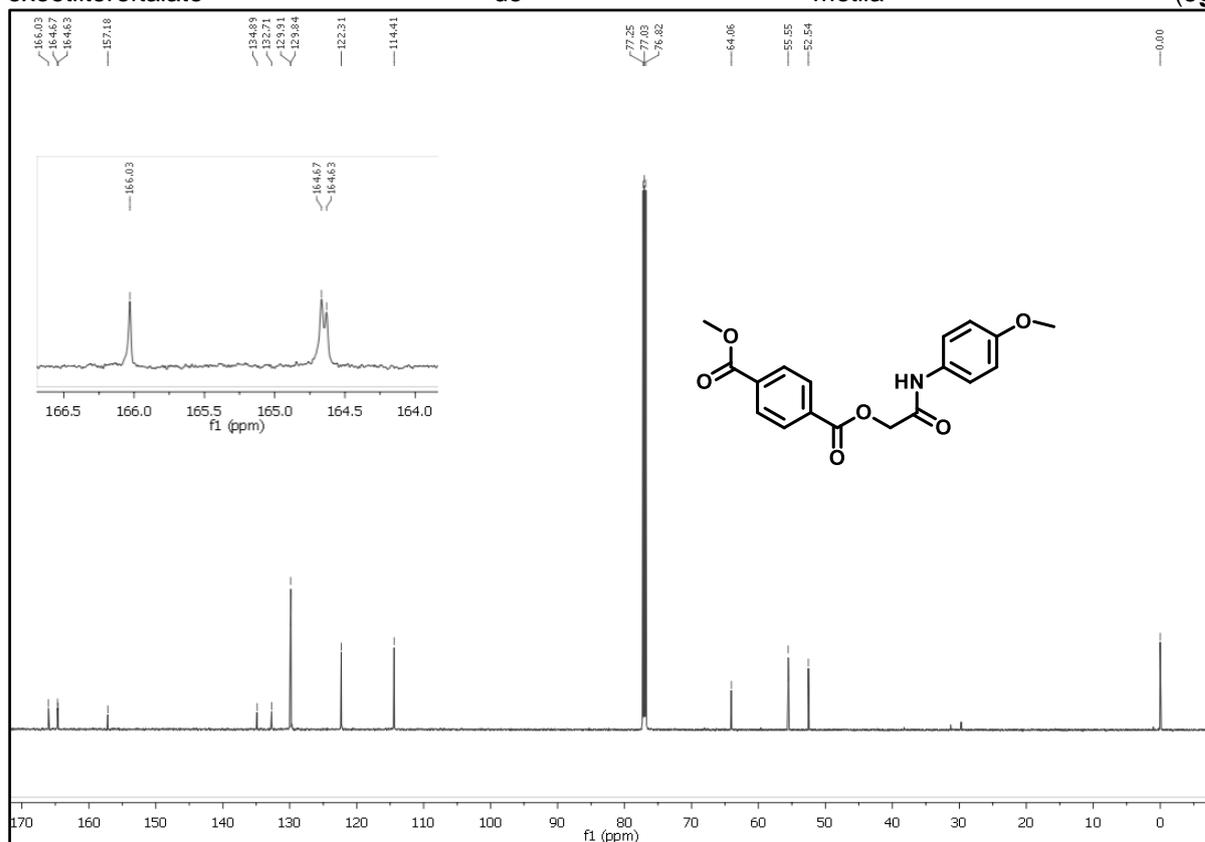


Figura 46 - Espectro de infravermelho do composto 2-(4-metoxifenilamino)-2-oxoetilreftalato de metila(9g)

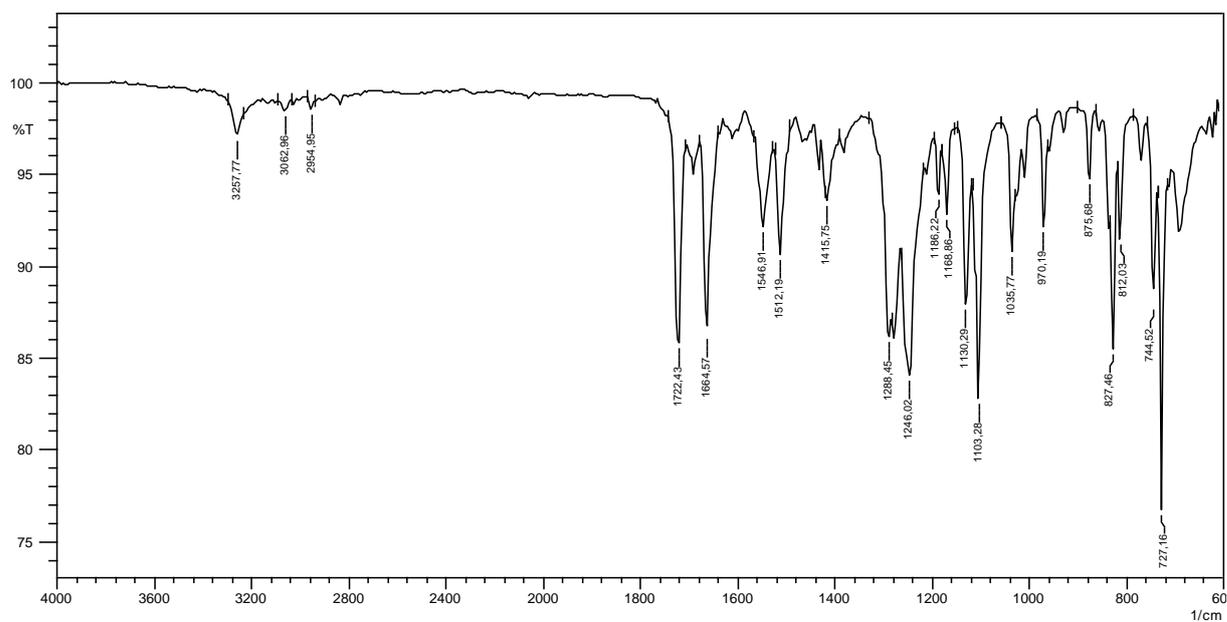


Figura 47 - Espectro de infravermelho do composto 2-(4-metoxifenilamino)-2-oxoetilterefalato de etila (9h)

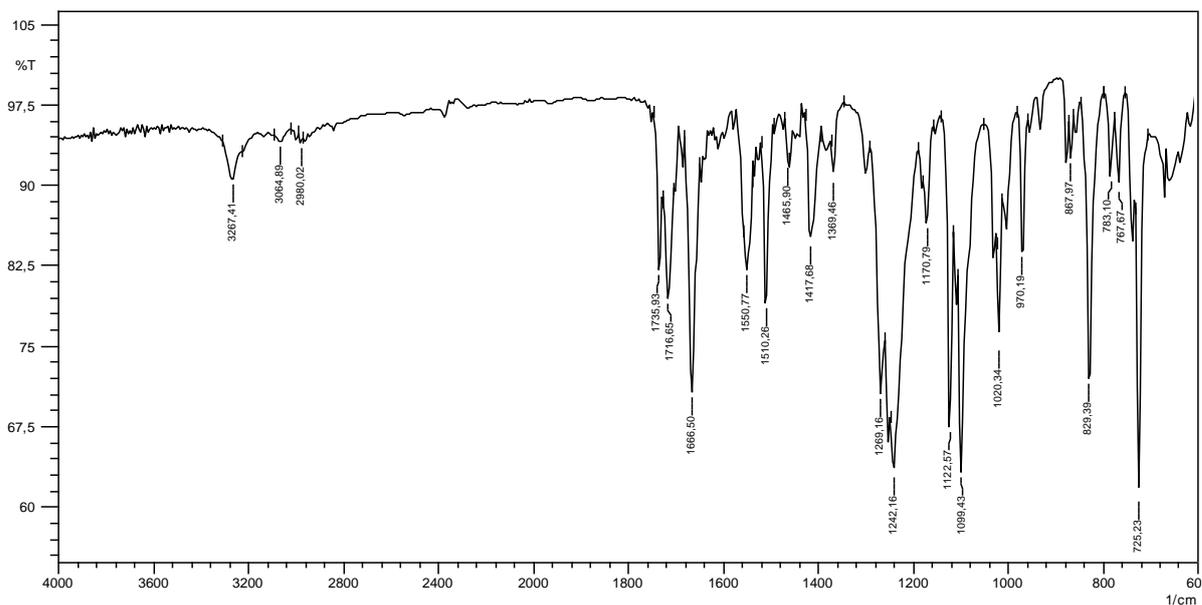


Figura 48 - Espectro de RMN ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) do composto 2-(4-metoxifenilamino)-2-oxoetilterefalato de propila (9i)

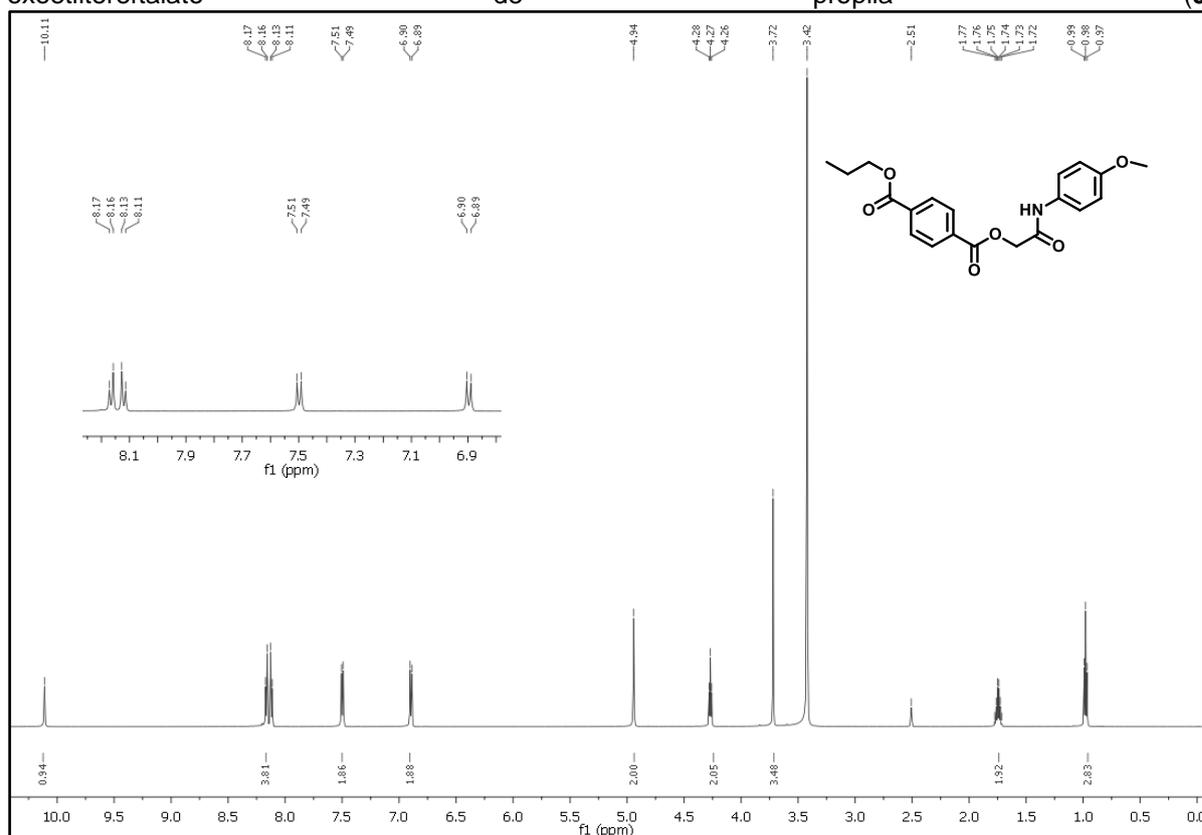


Figura 49 - Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO-d_6) do composto 2-(4-metoxifenilamino)-2-oxoetilertefalato de propila (**9i**)

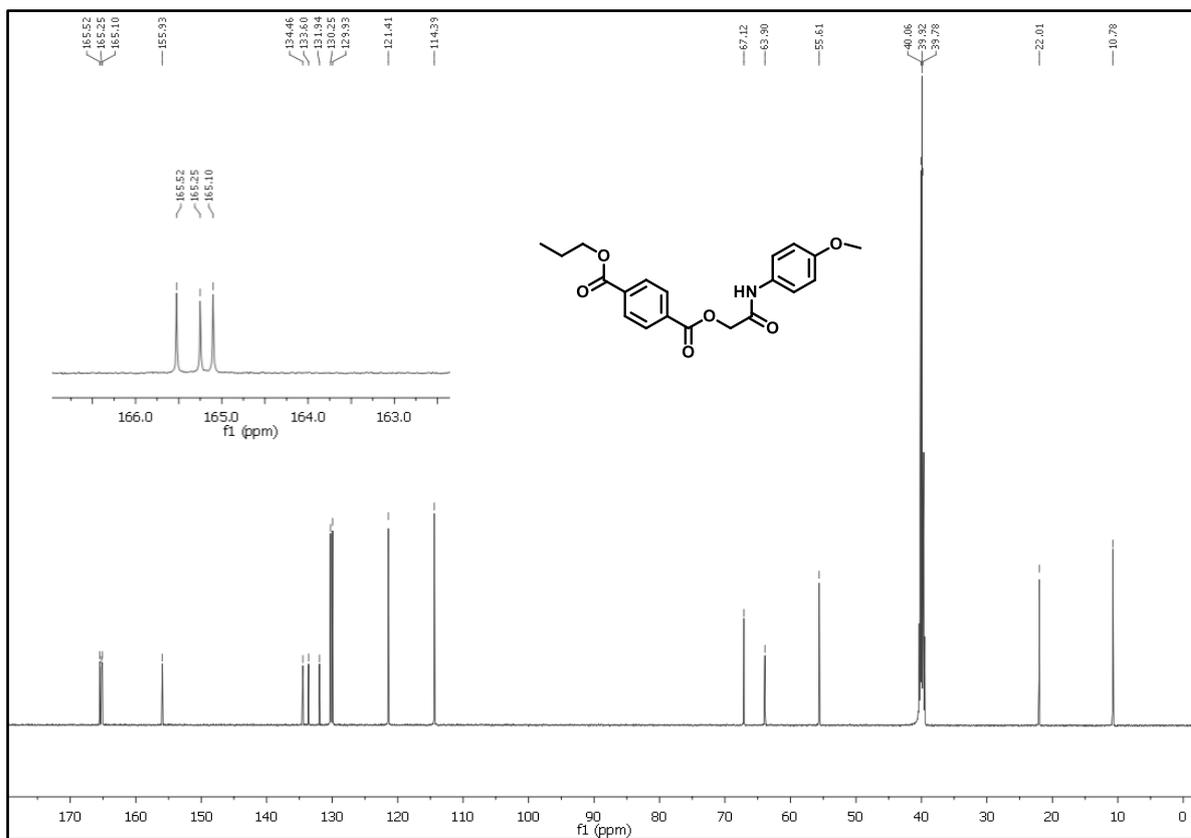


Figura 50 - Espectro de infravermelho do composto 2-(4-metoxifenilamino)-2-oxoetilertefalato de propila (**9i**)

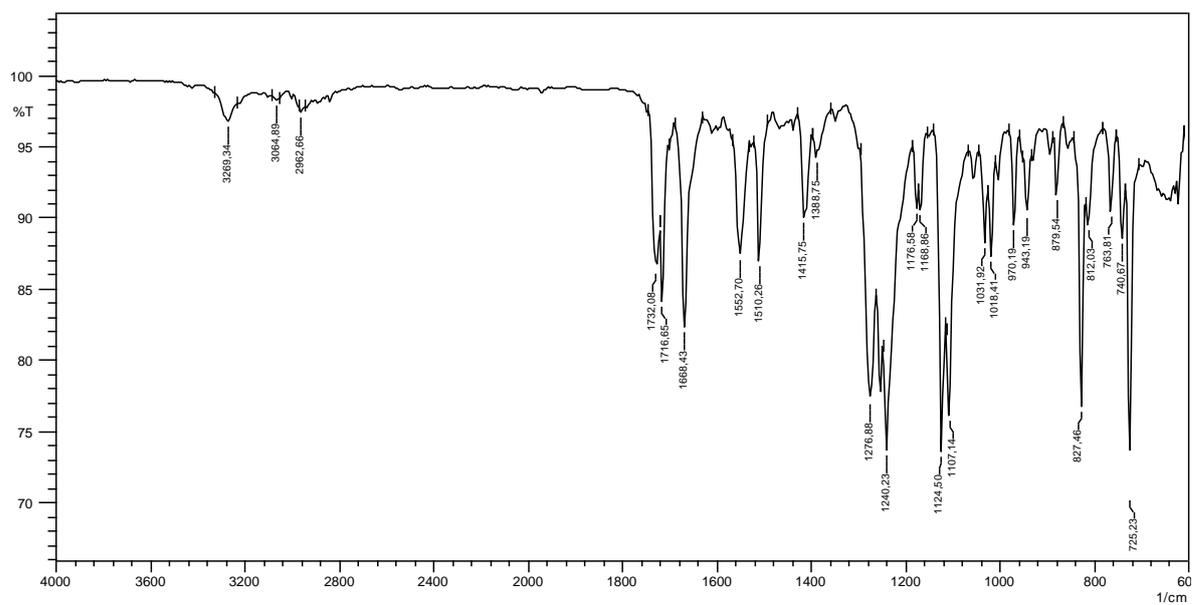


Figura 51 - Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 2-(4-metoxibenzilamino)-2-oxoetiltereftalato de metila **(9j)**

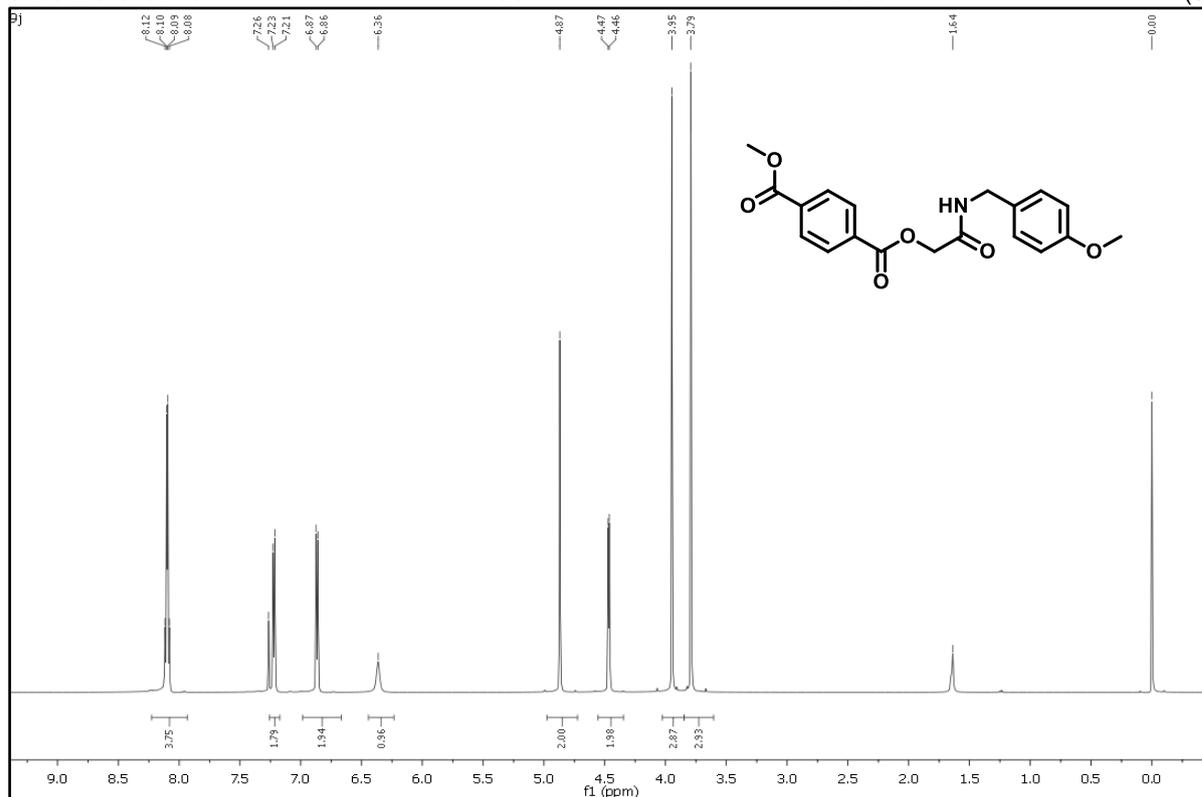


Figura 52 - Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto 2-(4-metoxibenzilamino)-2-oxoetiltereftalato de metila **(9j)**

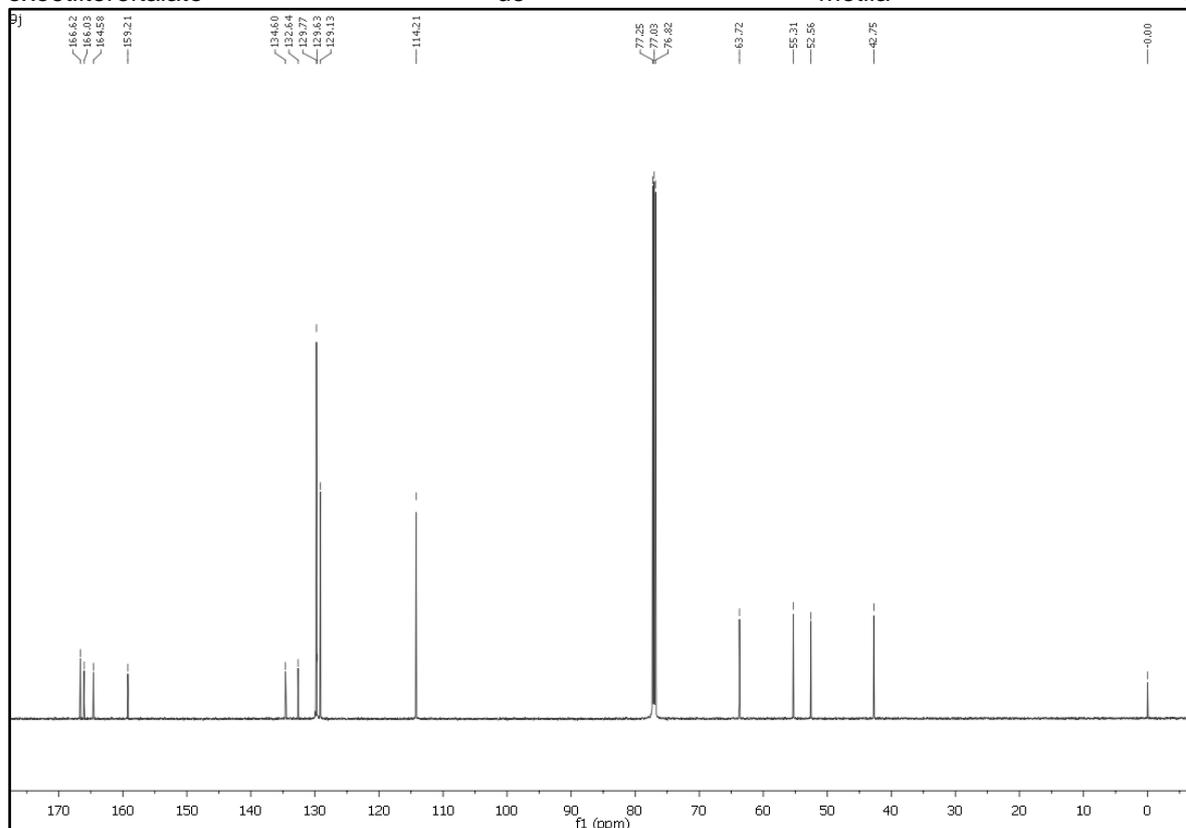


Figura 53 - Espectro de infravermelho do composto 2-(4-metoxibenzilamino)-2-oxoetilertefalato de metila (**9j**)

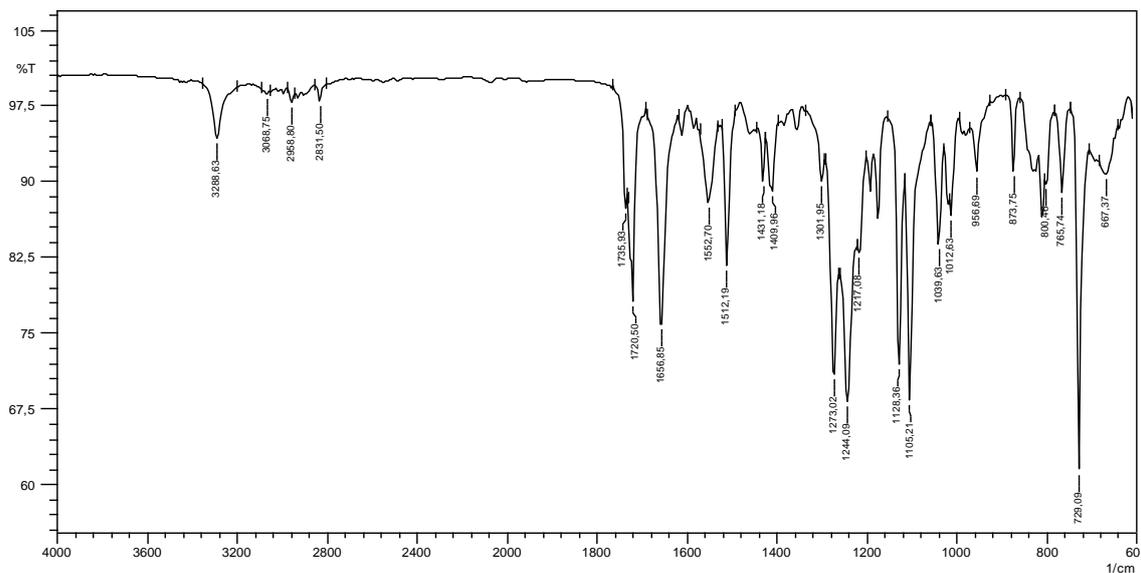


Figura 54 - Espectro de infravermelho do composto 2-(4-metoxibenzilamino)-2-oxoetilertefalato de etila (**9k**)

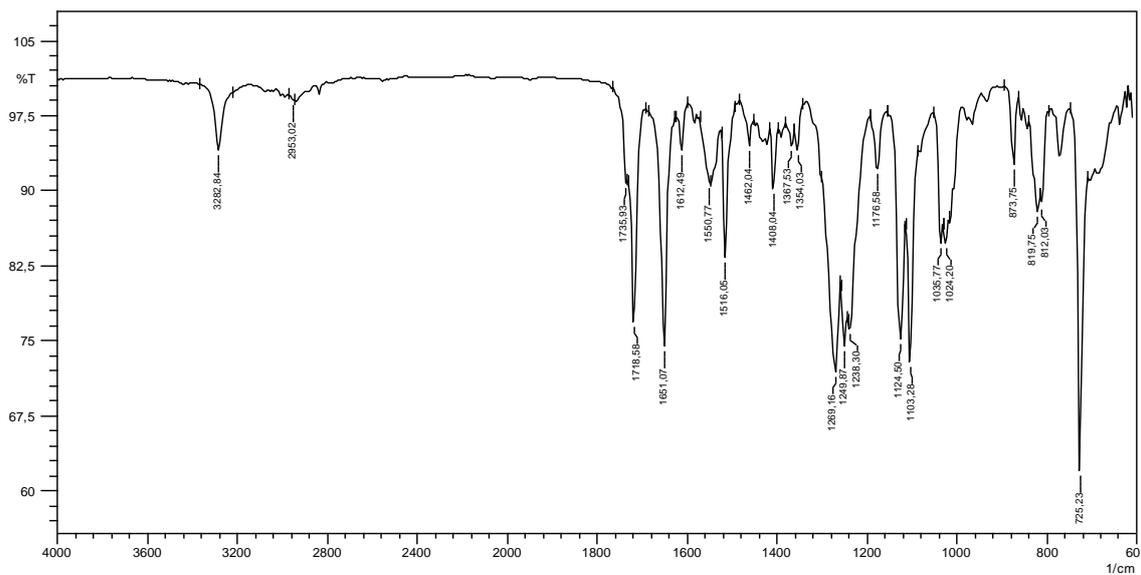


Figura 55 - Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 2-(4-metoxibenzilamino)-2-oxoetilrefalato de propila **(91)**

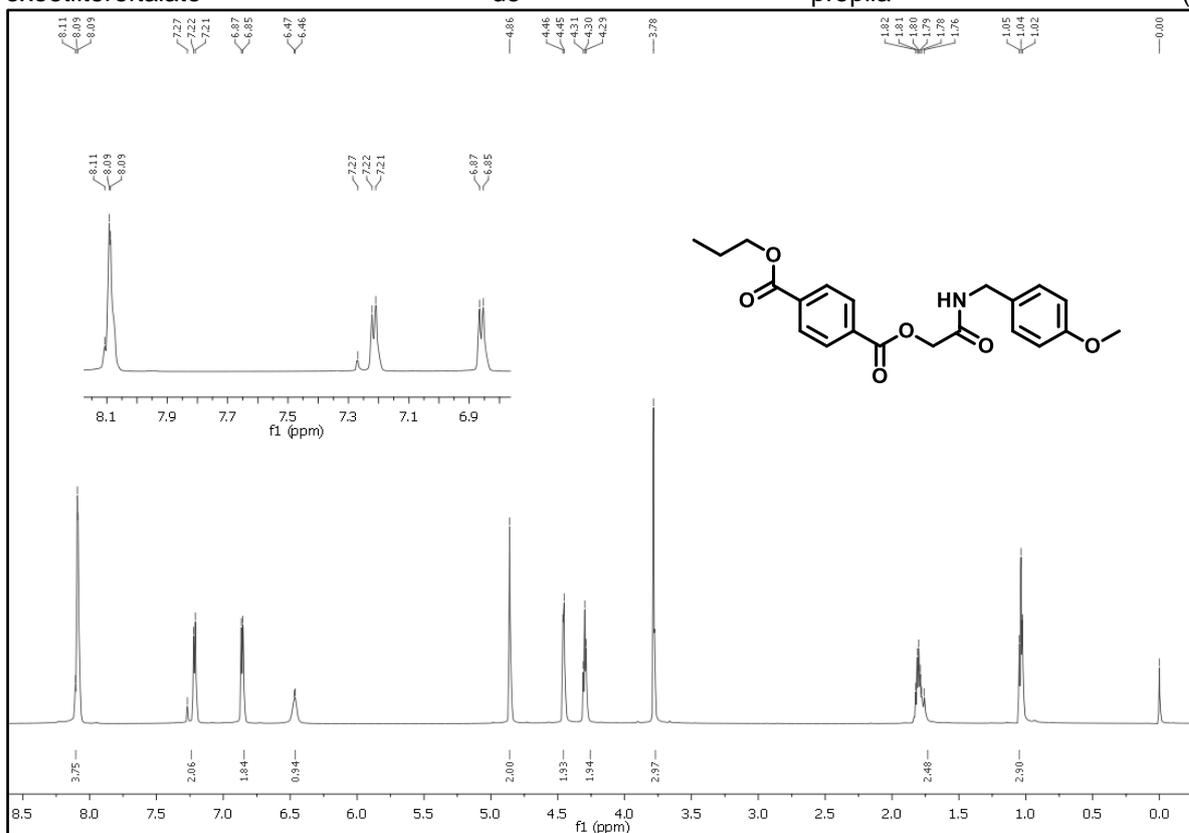


Figura 56 - Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto 2-(4-metoxibenzilamino)-2-oxoetilrefalato de propila **(91)**

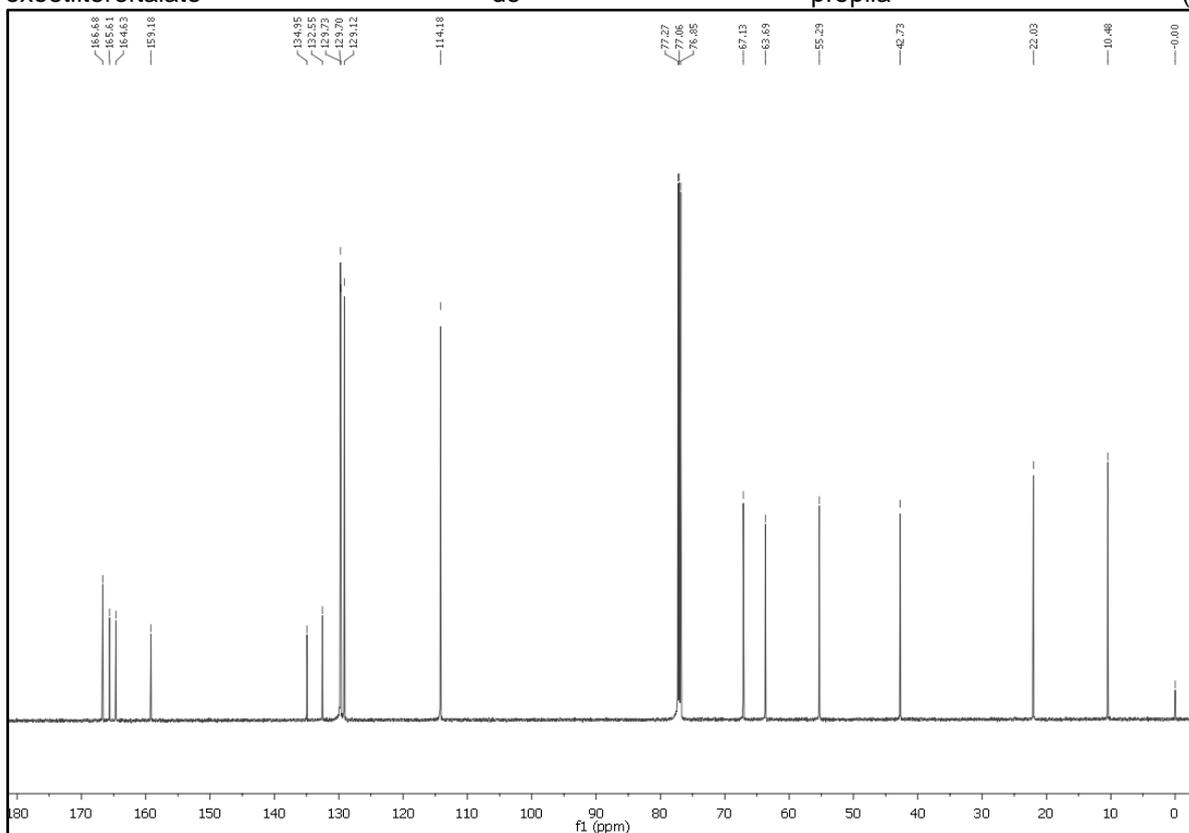


Figura 57 - Espectro de infravermelho do composto 2-(4-metoxibenzilamino)-2-oxoetiltereftalato de propila (**9l**)

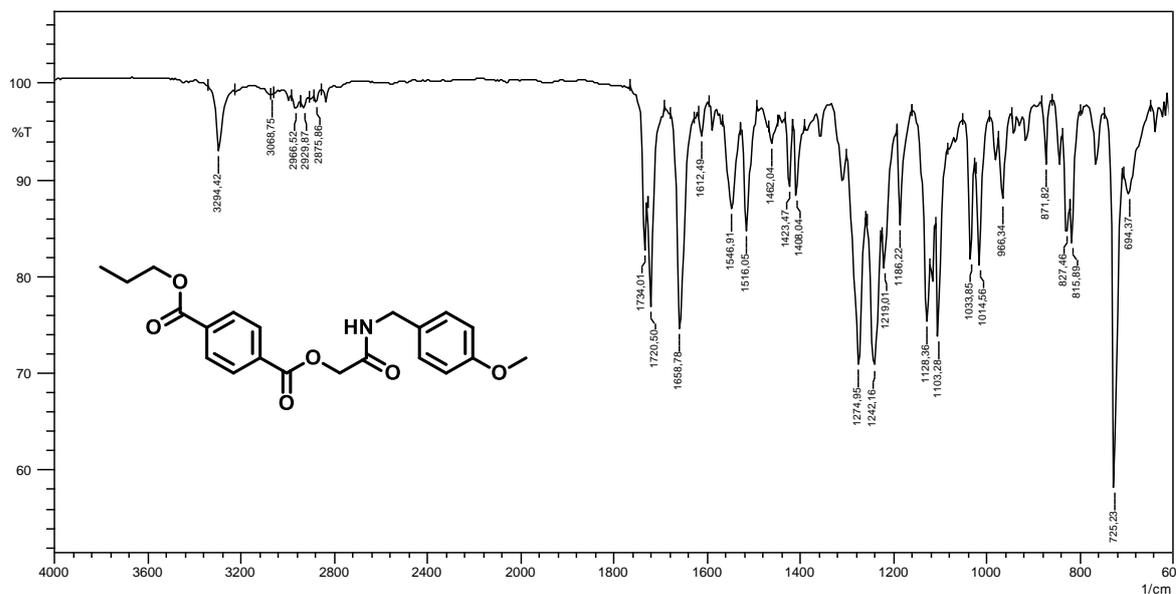


Figura 58 - Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto 2-(4-metoxifeniletilamino)-2-oxoetiltereftalato de metila (**9m**)

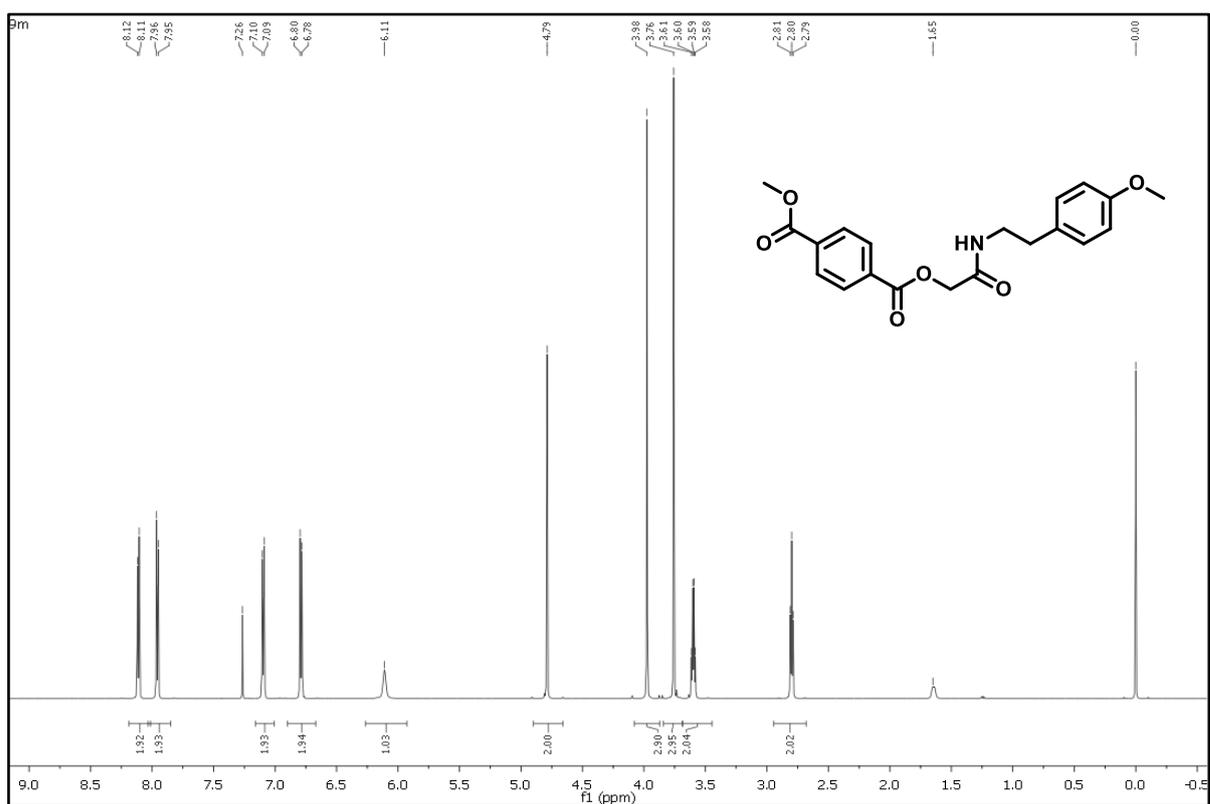


Figura 59 - Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto 2-(4-metoxifeniletilamino)-2-oxoetiltereftalato de metila (9m)

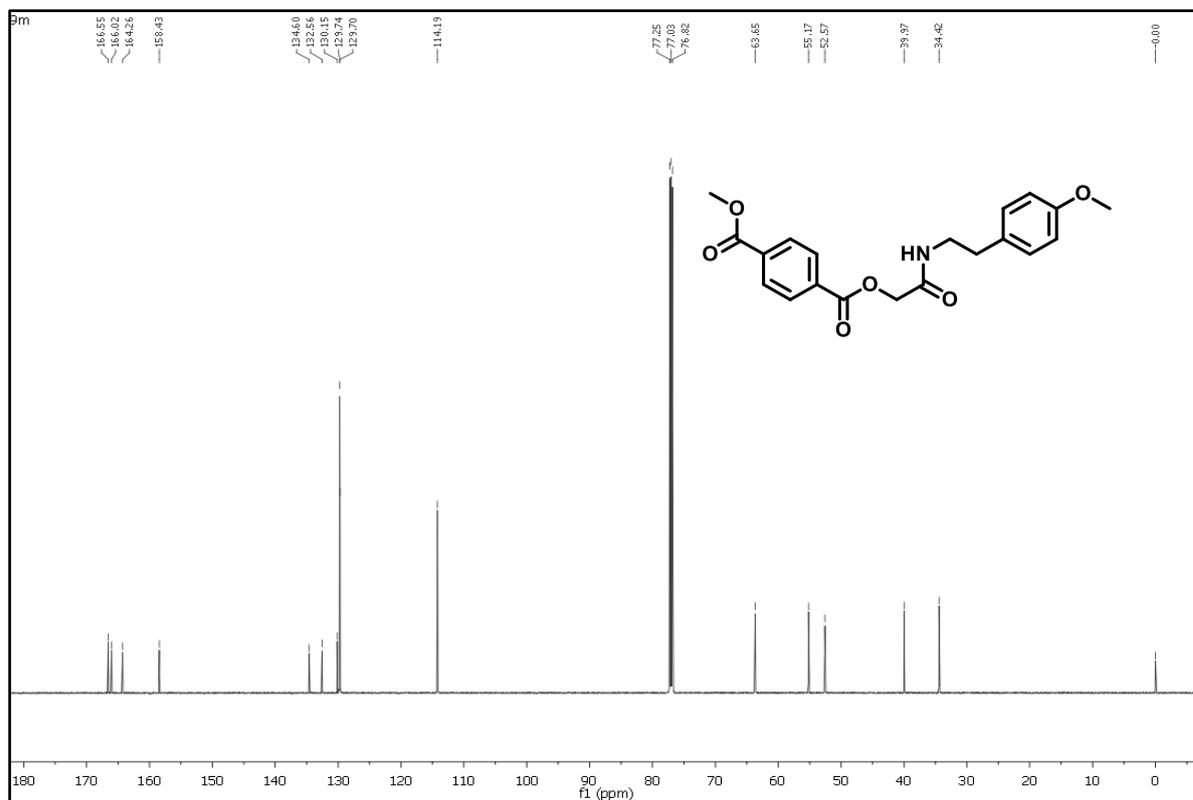


Figura 60 - Espectro de infravermelho do composto 2-(4-metoxifeniletilamino)-2-oxoetiltereftalato de metila (9m)

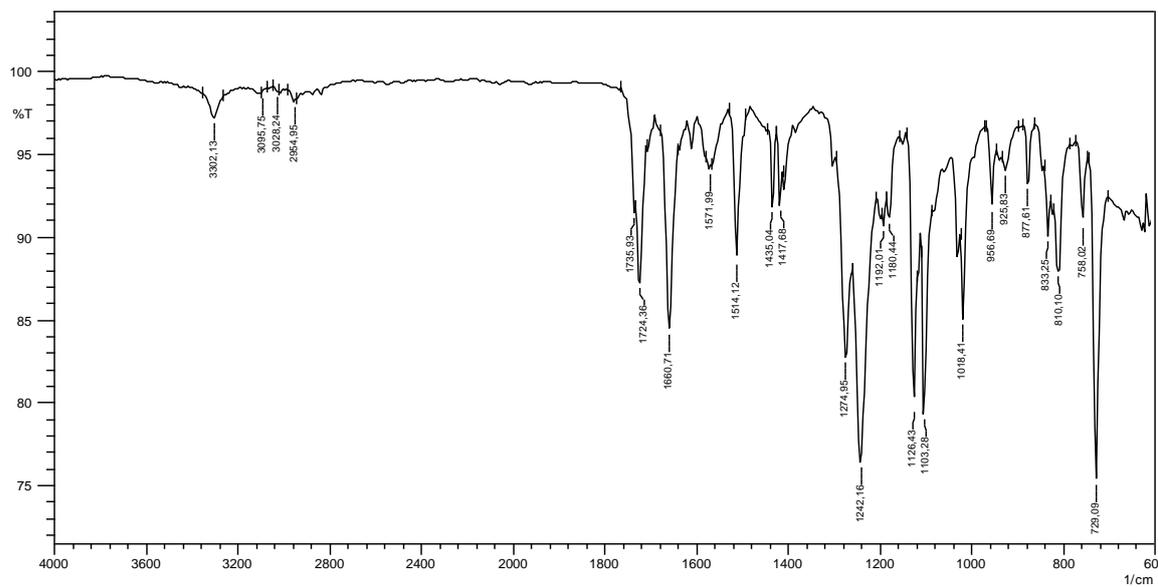


Figura 61 - Espectro de infravermelho do 2-(4-metoxifeniletilamino)-2-oxoetilertefalato de etila (**9n**).

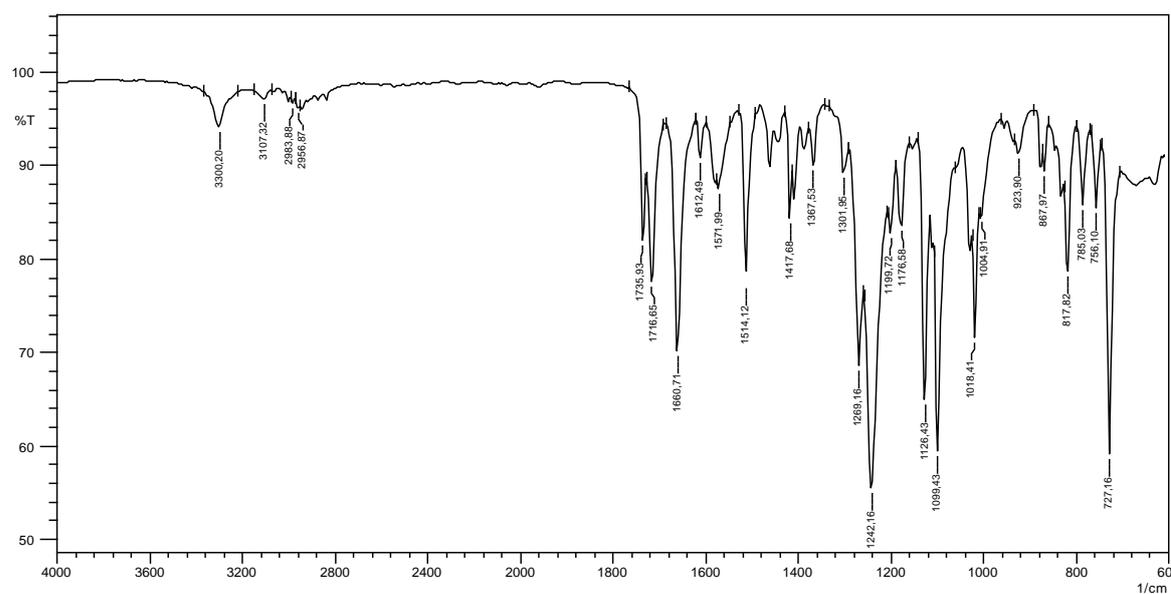


Figura 62 - Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto 2-(4-metoxifeniletilamino)-2-oxoetilertefalato de propila (**9o**)

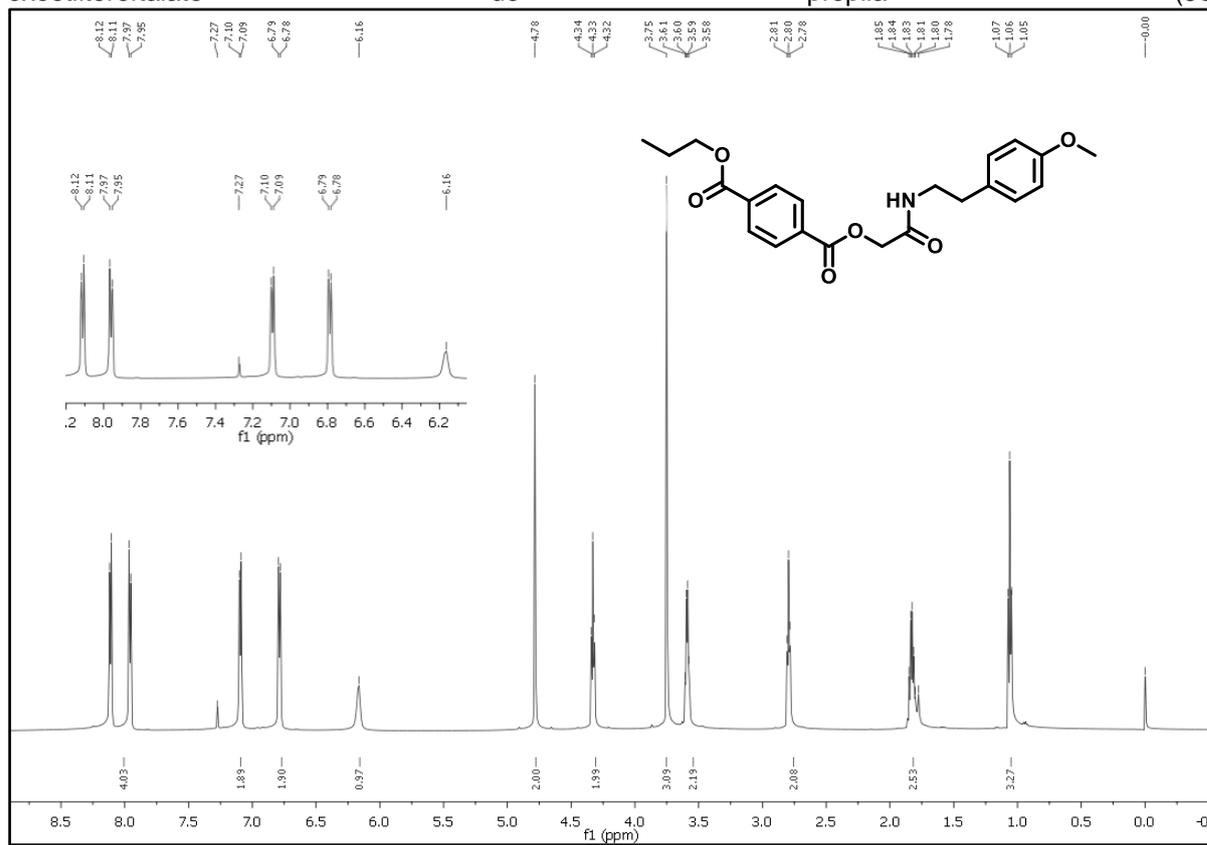


Figura 63 - Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto 2-(4-metoxifeniletilamino)-2-oxoetilertefalato de propila (**9o**)

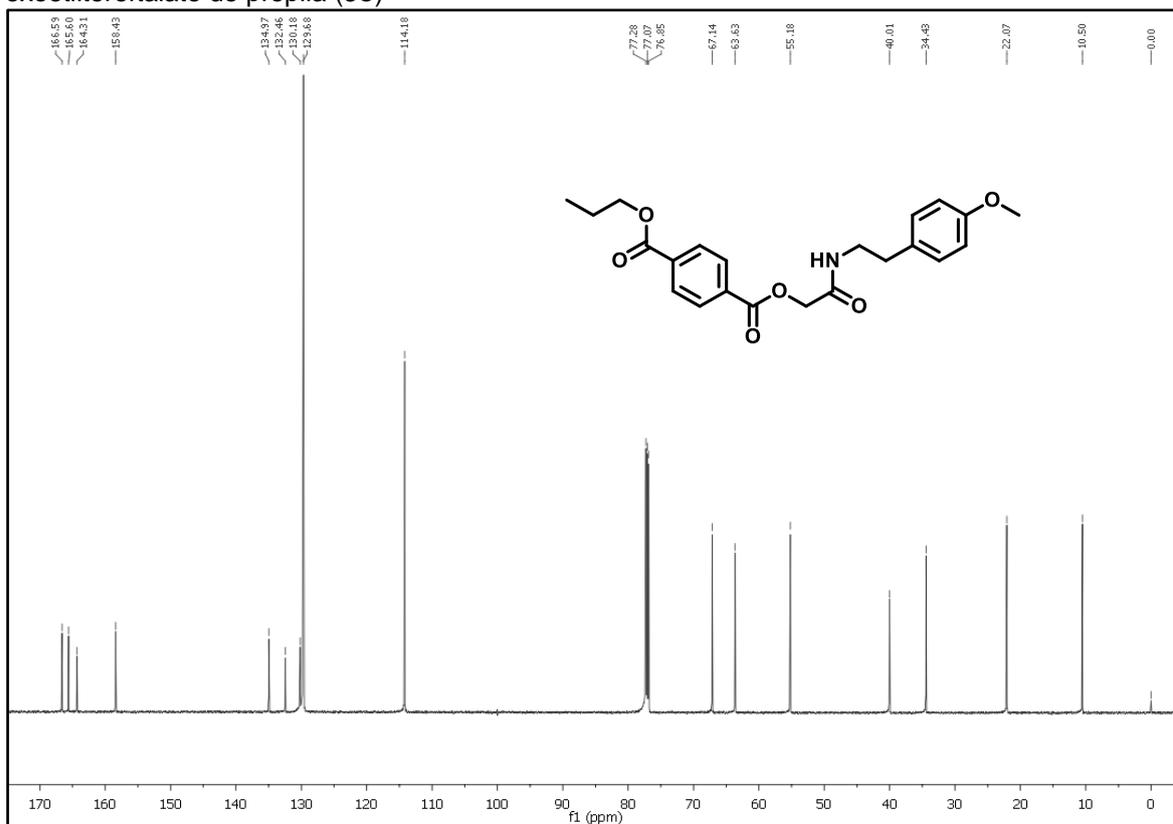


Figura 64 - Espectro de infravermelho do composto 2-(4-metoxifeniletilamino)-2-oxoetilertefalato de propila (**9o**)

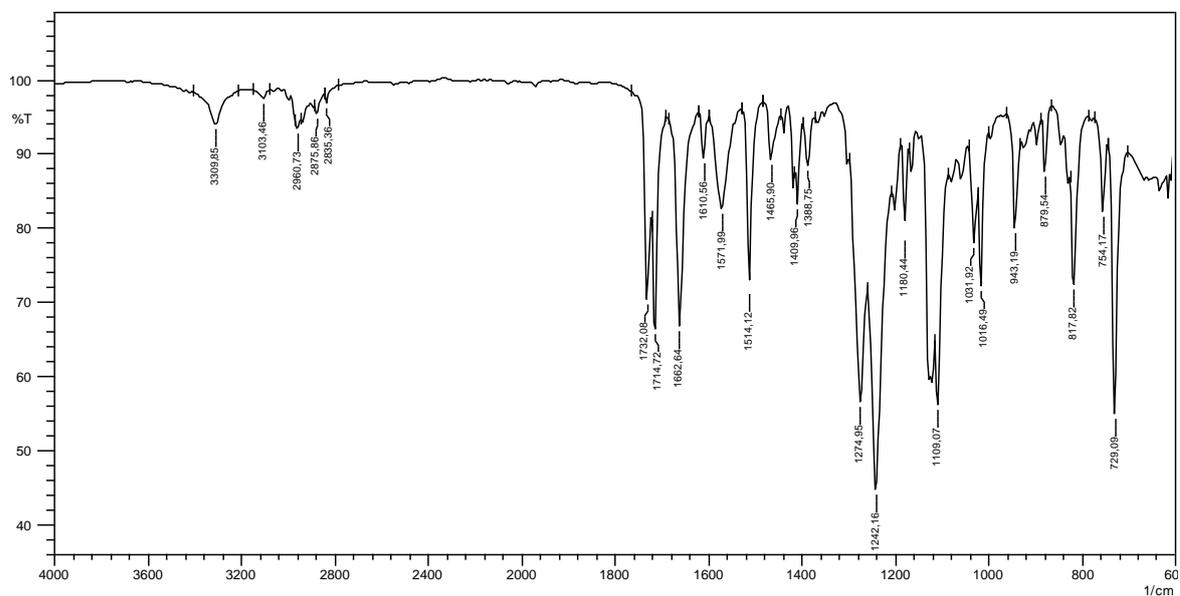


Figura 65 - Mapa de potencial eletrostático dos compostos **9g,9i,9j,9l,9m,9o**.

