



**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 TOPOLÓGICO E
ENERGÉTICO DE 2-OXOETILTEREFTALATOS SIMÉTRICOS E NÃO
SIMÉTRICOS A PARTIR DE GARRAFAS PET PÓS-CONSUMO**

Priscila Santos Vieira de Lima

SAPIENTIA ÆDIFICAT

João Pessoa – PB – Brasil

Setembro/2019



**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 TOPOLÓGICO E
ENERGÉTICO DE 2-OXOETILTEREFTALATOS SIMÉTRICOS E NÃO
SIMÉTRICOS A PARTIR DE GARRAFAS PET PÓS-CONSUMO**

Priscila Santos Vieira de Lima*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal da Paraíba como requisito para obtenção do título de Mestre em Química, área de concentração em Química Orgânica.

Orientador: Petrônio Filgueiras de Athayde Filho

Co-orientadora: Gabriela Fehn Fiss

***Bolsista CAPES**

João Pessoa – PB – Brasil

Setembro/2019

Catlogação na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

L732s Lima, Priscila Santos Vieira de.

SÍNTESE, AVALIAÇÃO ANTIMICROBIANA E ESTUDO TOPOLÓGICO E
ENERGÉTICO DE 2-OXOETILTEREFTALATOS SIMÉTRICOS E NÃO
SIMÉTRICOS A PARTIR DE GARRAFAS PET PÓS-CONSUMO /
Priscila Santos Vieira de Lima. - João Pessoa, 2019.
152 f. : il.

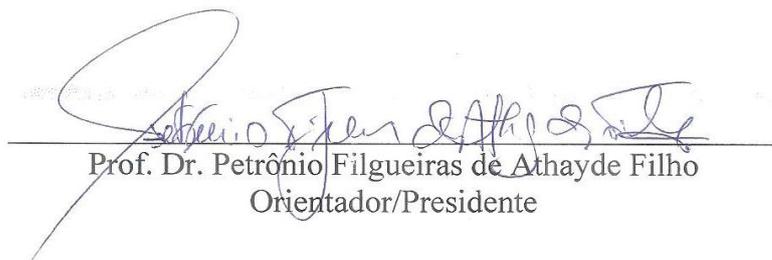
Coorientação: Gabriela Fehn Fiss.
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCEN.

1. reciclagem. 2. PET. 3. acetamida. 4.
2-oxoetiltereftalato. 5. avaliação antimicrobiana. 6.
estudo topológico e energético. I. Título

UFPB/BC

Síntese, avaliação antimicrobiana e estudo topológico e energético de 2-oxoetiltereftalatos simétricos e não simétricos a partir de garrafas PET pós-consumo.

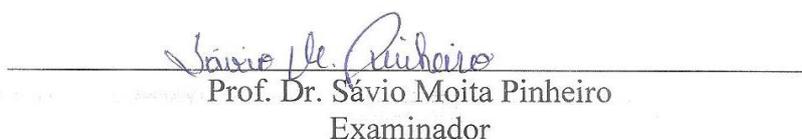
Dissertação de Mestrado apresentada pela aluna Priscila Santos Vieira de Lima e aprovada pela banca examinadora em 17 de setembro de 2019.



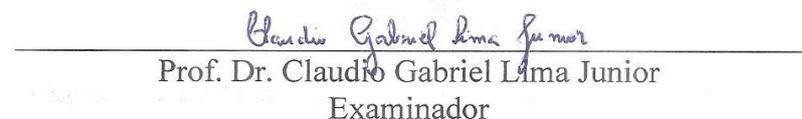
Prof. Dr. Petrónio Filgueiras de Athayde Filho
Orientador/Presidente



Profa. Dra. Gabriela Fehn Fiss
2ª. Orientadora



Prof. Dr. Sávio Moita Pinheiro
Examinador



Prof. Dr. Claudio Gabriel Lima Junior
Examinador

*Aos meus pais Elizete e José, e à minha
irmã Pamela, dedico.*

AGRADECIMENTOS

Este é o momento de expressar meus sinceros agradecimentos a todos que se revelaram suporte, direto ou indiretamente, ao longo desta jornada.

Primeiramente, agradeço a Deus, pelo dom da vida, por ter me sustentado até este momento, me concedendo saúde e sabedoria para superar todas as dificuldades.

Ao Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho, por sua disponibilidade, paciência e atenção. À profa. Dra. Gabriela Fehn Fiss por todo apoio, por sempre ter acreditado em mim, auxiliando no meu crescimento pessoal e profissional. Fico grata pela orientação neste trabalho e espero que Deus os abençoe com ricas bênçãos.

Ao prof. Marcos Antonio Pinto Martins pela paciência e dedicação durante a minha passagem pelo NUQUIMHE, em Santa Maria, onde tive uma oportunidade única, na qual pude aprender muito.

À profa. Helena que com sua paciência e generosidade abriu as portas do seu laboratório para que eu pudesse acompanhar os testes biológicos realizados.

Aos meus pais, Elizete e José, à minha irmã Pamela, que sempre me apoiaram e nunca me deixaram desanimar. Aos meus tios Elisabete e Edson por tantas palavras de apoio e motivação, obrigada pelas orações e torcida de vocês.

Ao Genilson por toda paciência e apoio, durante todo esse ciclo, que não foi nada fácil, meu muito obrigada a você.

Aos meus amigos Helivaldo, Thamires, Adriana, Francinara, Isabela, Welisson, Thalisson, Marília Gabriela e todos os outros colegas de pesquisa, agradeço a todos que me acompanharam, sempre com palavras de incentivo e de apoio constante.

Aos amigos Fellipe e Jéssica que me acolheram durante minha passagem pela UFSM, vocês foram fundamentais para que tudo ocorresse da melhor forma. Assim como os colegas Geórgia, Tainara, Anderson, João, Paulo, Gustavo, que sempre estavam disponíveis para me ajudar quando precisei. Meu muito obrigado a todos vocês.

Aos mestres que durante todo o curso, cada um de sua forma, fizeram parte desta caminhada e contribuíram para a construção do que me tornei hoje.

À UFPB e ao Programas de Pós-Graduação em Química, e aos seus funcionários.

À CAPES pela concessão da bolsa.

À todos meu muito OBRIGADA!

RESUMO

Este trabalho descreve a síntese de dez compostos 2-oxoetiltereftalatos não simétricos e quatro simétricos, derivados do tereftalato de potássio, o qual foi obtido a partir da reação de despolimerização de garrafas de tereftalato de polietileno (PET) pós-consumo. A escolha por garrafas PET pós-consumo como matéria-prima advém da possibilidade de agregar valor a novas substâncias obtidas a partir de fontes recicláveis, e que, a somar, são candidatas a agentes antibacterianos e antifúngicos, além de permitir a redução de resíduos no meio ambiente. A primeira etapa para ambas as séries de 2-Oxoetiltereftalatos simétricos e não simétricos deu-se através da (i) preparação do tereftalato de potássio (**2**) a partir da reação de despolimerização de garrafas PET pós-consumo (**1**) em 90% de rendimento. 2-Oxoetiltereftalatos (**8a-j**) não simétricos foram sintetizados através de seis etapas: (ii) reação de hidrólise ácida do tereftalato de potássio reciclado (**2**) em 100% de rendimento; (iii) reação de esterificação do ácido tereftálico (**3**) com metanol em 80% de rendimento; (iv) reação de monohidrólise básica do tereftalato de metila (**4**) em 77% de rendimento; (v) reação de acetilação de aminas aromáticas com cloreto de cloroacetila em 76-95% de rendimento; e (vi) reação de alquilação do sal do tereftalato de metila (**5**) com 2-cloro-*N*-arilacetamidas (**6a-j**) em 52-98% de rendimento. 2-Oxoetiltereftalatos simétricos (**9a-d**) foram sintetizados através de três etapas: (i) reação de esterificação do ácido cloroacético com diferentes álcoois alquílicos em 89-93% de rendimento; e (iii) reação de alquilação do tereftalato de potássio reciclado (**2**) com 2-cloroacetatos alquilados (**7a-d**) em 66-78% de rendimento. Os compostos intermediários e finais foram caracterizados por técnicas espectroscópicas de IV, RMN de ¹H e ¹³C (uni e bidimensionais) e espectrometria de massas (CG-MS e ESI-MS). Na faixa de concentração de 80-0,31 µg.mL⁻¹, os compostos finais (**8a-j** e **9a-d**) não apresentaram atividade antifúngica (leveduras e fungos filamentosos) e antibacteriana *in vitro*. Os compostos obtidos na forma cristalina (**8h** e **9a-b**) foram submetidos à análise por difração de raios X em monocristal, através da qual, aliada à metodologia do *cluster* supramolecular e cálculos de mecânica quântica da teoria do funcional de densidade com correção de dispersão empírica (*DFT-D*, *Density Functional Theory-Dispersive*), com nível de cálculo wB97X-D/cc-pVDZ, foi possível desenvolver um estudo topológico e energético para analisar as semelhanças e diferenças nos mecanismos de cristalização através das interações intermoleculares.

Palavras-chaves: reciclagem; PET; acetamida; 2-oxoetiltereftalato; avaliação antimicrobiana; estudo topológico e energético.

ABSTRACT

This work describes the synthesis of ten non-symmetric and four symmetric 2-oxoethylphthalate compounds, derived from potassium terephthalate, which was obtained from the depolymerization reaction of post-consumption polyethylene terephthalate (PET) bottles. The choice of post-consumer PET bottles as raw material comes from the possibility of adding value to new substances obtained from recyclable sources, which, in addition, are candidates for antibacterial and antifungal agents, as well as reducing residues in the environment. The first step for both symmetrical and non-symmetric 2-Oxoethylphthalate series was through (i) preparation of potassium terephthalate (**2**) from the depolymerization reaction of post-consumer PET bottles (**1**) in 90% of Yield. Non-symmetric 2-oxoethyl terephthalates (**8a-j**) were synthesized through six steps: (ii) acid hydrolysis reaction of recycled potassium terephthalate (**2**) in 100% yield; (iii) esterification reaction of terephthalic acid (**3**) with methanol in 80% yield; (iv) reaction of basic monohydrolysis of methyl terephthalate (**4**) in 77% yield; (v) acetylation reaction of aromatic amines with chloroacetyl chloride in 76-95% yield; and (vi) alkylating the methyl terephthalate salt (**5**) with 2-chloro-N-arylacetamides (**6a-j**) in 52-98% yield. Symmetric 2-oxoethylterephthalates (**9a-d**) were synthesized through three steps: (ii) esterification reaction of chloroacetic acid with different alkyl alcohols in 89-93% yield; and (iii) alkylation reaction of recycled potassium terephthalate (**2**) with alkylated 2-chloroacetates (**7a-d**) in 66-78% yield. Intermediate and final compounds were characterized by IR spectroscopic techniques, ¹H and ¹³C NMR (uni and two-dimensional) and mass spectrometry (CG-MS and ESI-MS). In the 80-0.31 µg.mL⁻¹ concentration range, the final compounds (**8a-j** and **9a-d**) showed no antifungal (yeast and filamentous fungi) and antibacterial activity in vitro. The compounds obtained in the crystalline form (**8h** and **9a-b**) were submitted to single crystal X-ray diffraction analysis, through which, together with the supramolecular cluster methodology and quantum mechanics calculations of the density functional theory with dispersion correction. (DFT-D, Density Functional Theory-Dispersive), with calculation level wB97X-D / cc-pVDZ, it was possible to develop a topological and energetic study to analyze the similarities and differences in crystallization mechanisms through intermolecular interactions.

Keywords: recycling; PET; acetamide; 2-oxoethylterephthalate; antimicrobial evaluation; topological and energetic study.

Lista de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1. Estrutura química do PET | 18 |
| Figura 2. Hidrólise do PET catalisada por enzimas | 19 |
| Figura 3. Agentes antibacterianos (a, b) e antifúngico (b) sintetizados a partir de garrafas PET pós-consumo | 20 |
| Figura 4. Estrutura do composto dimetiltereftalato | 20 |
| Figura 5. Estrutura do composto (d) | 21 |
| Figura 6. Estruturas dos compostos 9a e 9b | 22 |
| Figura 7. Estrutura dos compostos (a-f) | 24 |
| Figura 8. Tereftalatos de bis (2-amilamino-2-oxoetil) | 24 |
| Figura 9. Estruturas cristalinas do mebendazol na forma C e na forma A | 25 |
| Figura 10. Representação de uma interação supramolecular | 26 |
| Figura 11. Representação do cluster supramolecular com NCM 14. (a) 4 moléculas superiores ao plano da M1; (b) 6 moléculas no mesmo plano da M1; (c) 4 moléculas inferiores ao plano da M1 (d) Cluster completo | 28 |
| Figura 12. Espectro de RMN ¹ H (200 MHz) do tereftalato de potássio (D ₂ O) | 37 |
| Figura 13. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) do tereftalato de metila (4) (CDCl ₃) | 38 |
| Figura 14. Espectro de RMN ¹³ C (APT a 100 MHz) do tereftalato de metila (4) (CDCl ₃) | 39 |
| Figura 15. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) do sal do tereftalato de metila (5) (D ₂ O) | 40 |
| Figura 16. Espectro de RMN ¹ H (200 MHz) do 2-cloro- <i>N</i> -fenilacetamida em CDCl ₃ (6a) | 42 |
| Figura 17. Espectro de RMN ¹³ C (50 MHz) da 2-cloro- <i>N</i> -fenilacetamida em CDCl ₃ (6a) | 43 |
| Figura 18. Espectro de infravermelho do composto 2-cloroacetato de metila (7a).... | 44 |
| Figura 19. Espectro de RMN ¹ H (600 MHz) do composto 2-cloroacetato de metila (7a) em CDCl ₃ | 45 |
| Figura 20. RMN de ¹ H (600 MHz) de 2-[(<i>p</i> -toluil)amino]-2-oxoetiltereftalato (8d) (CDCl ₃) | 46 |
| Figura 21. RMN ¹³ C (151 MHz) de 2-[(<i>p</i> -toluil)amino]-2-oxoetiltereftalato (8d) (CDCl ₃) | 48 |
| Figura 22. Fragmentação dos compostos 8a, 8c e 8d | 50 |
| Figura 23. Fragmentação dos compostos 8b e 8i | 50 |
| Figura 24. Fragmentação dos compostos 8f | 50 |
| Figura 25. RMN ¹ H (600 MHz) de tereftalato de bis 2-(butoxi)-2-oxietil (9d) em CDCl ₃ | 52 |
| Figura 26. RMN ¹³ C (150 MHz) de tereftalato de bis 2-(butoxi)-2-oxietil (9d) em CDCl ₃ | 53 |
| Figura 27. Fragmentação dos compostos 9a | 54 |
| Figura 28. Fragmentação dos compostos 9b-c | 54 |
| Figura 29. Imagens dos compostos 8h e 9a obtidas no microscópio | 55 |
| Figura 30. Representação de ORTEP ^a para o composto 8h | 56 |
| Figura 31. Representação de ORTEP ^a para o composto 9a | 57 |
| Figura 32. Representação de ORTEP ^a para o composto 9b | 57 |

| | |
|--|----|
| Figura 33. Exemplo de <i>cluster</i> com numeração para 8h ao longo do eixo a, utilizando o programa Mercury | 58 |
| Figura 34. Exemplo de <i>cluster</i> com numeração para 9a ao longo do eixo b, utilizando o programa Mercury | 59 |
| Figura 35. Exemplo de <i>cluster</i> com numeração 9b ao longo do eixo a, utilizando o programa Mercury | 59 |
| Figura 36. Dados normalizados de energias de estabilização (NG) e superfícies de contato (NC) e classificações das interações, por dímeros, para o composto 8h | 62 |
| Figura 37. Dados normalizados de energias de estabilização (NG) e superfícies de contato (NC) e classificações das interações, por dímeros, para o composto 9a | 62 |
| Figura 38. Dados normalizados de energias de estabilização (NG) e superfícies de contato (NC) e classificações das interações, por dímeros, para o composto 9b | 62 |
| Figura 39. Mecanismo de cristalização do composto 8h | 64 |
| Figura 40. Mecanismo de cristalização do composto 9a | 65 |
| Figura 41. Mecanismo de cristalização do composto 9b | 66 |
| Figura 42. Espectro de RMN ¹ H (200 MHz) do composto 2-cloro- <i>N</i> -(4-nitrofenil)acetamida (6b) em DMSO-d ₆ | 92 |
| Figura 43. Espectro de RMN ¹³ C (50 MHz) do composto 2-cloro- <i>N</i> -(4-nitrofenil)acetamida (6b) em DMSO-d ₆ | 92 |
| Figura 44. Espectro de RMN ¹ H (200 MHz) do composto 2-cloro- <i>N</i> -(4-etilfenil)acetamida (6c) em CDCl ₃ | 93 |
| Figura 45. Espectro de RMN ¹³ C (50 MHz) do composto 2-cloro- <i>N</i> -(4-etilfenil)acetamida (6c) em CDCl ₃ | 93 |
| Figura 46. Espectro de RMN ¹ H (200 MHz) do composto 2-cloro- <i>N</i> -(4-toluil)acetamida (6d) em CDCl ₃ | 94 |
| Figura 47. Espectro de RMN ¹³ C (50 MHz) do composto 2-cloro- <i>N</i> -(4-metilfenil)acetamida (6d) em CDCl ₃ | 94 |
| Figura 48. Espectro de RMN ¹ H (200 MHz) do composto <i>N</i> -(4-bromofenil)-2-cloroacetamida (6e) em DMSO-d ₆ | 95 |
| Figura 49. Espectro de RMN ¹³ C (50 MHz) do composto <i>N</i> -(4-bromofenil)-2-cloroacetamida (6e) em DMSO-d ₆ | 95 |
| Figura 50. Espectro de RMN ¹ H (200 MHz) do composto 2-cloro- <i>N</i> -(4-clorofenil)acetamida (6f) em DMSO-d ₆ | 96 |
| Figura 51. Espectro de RMN ¹³ C (50 MHz) do composto 2-cloro- <i>N</i> -(4-clorofenil)acetamida (6f) em DMSO-d ₆ | 96 |
| Figura 52. Espectro de RMN ¹ H (200 MHz) do composto 2-cloro- <i>N</i> -(4-isopropilfenil)acetamida (6g) em CDCl ₃ | 97 |
| Figura 53. Espectro de RMN ¹³ C (50 MHz) do composto 2-cloro- <i>N</i> -(4-isopropilfenil)acetamida (6g) em CDCl ₃ | 97 |
| Figura 54. Espectro de RMN ¹ H (200 MHz) do composto 2-cloro- <i>N</i> -(3-nitro-4-fluorfenil)acetamida (6h) em DMSO-d ₆ | 98 |
| Figura 55. Espectro de RMN ¹³ C (50 MHz) do composto 2-cloro- <i>N</i> -(3-nitro-4-fluorfenil)acetamida (6h) em DMSO-d ₆ | 98 |
| Figura 56. Espectro de RMN ¹ H (200 MHz) do composto 2-cloro- <i>N</i> -(4-cloro-3-nitrofenil)acetamida (6i) em DMSO-d ₆ | 99 |
| Figura 57. Espectro de RMN ¹³ C (50 MHz) do composto 2-cloro- <i>N</i> -(4-cloro-3-nitrofenil)acetamida (6i) em DMSO-d ₆ | 99 |

| | |
|--|-----|
| Figura 58. Espectro de RMN ^1H (200 MHz) do composto 2-cloro- <i>N</i> -(4-metoxifenil)acetamida (6j) em CDCl_3 | 100 |
| Figura 59. Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz) do composto 2-cloro- <i>N</i> -(4-metoxifenil)acetamida (6j) em CDCl_3 | 100 |
| Figura 60. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz) do composto 2-cloro-acetato de metila (7a) em CDCl_3 | 101 |
| Figura 61. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 2-cloro-acetato de etila (7b) em CDCl_3 | 102 |
| Figura 62. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz) do composto 2-cloro-acetato de etila (7b) em CDCl_3 | 102 |
| Figura 63. Espectro de infravermelho do composto 2-cloro-acetato de etila (7b) ... | 103 |
| Figura 64. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 2-cloro-acetato de propila (7c) em CDCl_3 | 104 |
| Figura 65. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz) do composto 2-cloro-acetato de propila (7c) em CDCl_3 | 104 |
| Figura 66. Espectro de infravermelho do composto 2-cloro-acetato de propila (7c) | 105 |
| Figura 67. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 2-cloro-acetato de butila (7d) em CDCl_3 | 106 |
| Figura 68. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz) do composto 2-cloro-acetato de butila (7d) em CDCl_3 | 106 |
| Figura 69. Espectro de RMN ^1H (600 MHz) do composto 2-oxo-2-(fenilamino)etilertefalato de metila (8a) | 107 |
| Figura 70. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz) do composto 2-oxo-2-(fenilamino)etilertefalato de metila (8a) | 107 |
| Figura 71. Espectro de massas do composto 2-oxo-2-(fenilamino)etilertefalato de metila (8a) | 108 |
| Figura 72. Espectro de infravermelho do composto 2-oxo-2-(fenilamino)etilertefalato de metila (8a) | 108 |
| Figura 73. Espectro de RMN ^1H (600 MHz) do composto 2-[(4-nitrofenil)amino]-2-oxoetilertefalato de metila (8b) em CDCl_3 | 109 |
| Figura 74. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz) do composto 2-[(4-nitrofenil)amino]-2-oxoetilertefalato de metila (8b) em CDCl_3 | 109 |
| Figura 75. Espectro de massas do composto 2-[(4-nitrofenil)amino]-2-oxoetilertefalato de metila (8b) | 110 |
| Figura 76. Espectro de infravermelho do composto 2-[(4-nitrofenil)amino]-2-oxoetilertefalato de metila (8b) | 110 |
| Figura 77. Espectro de RMN ^1H (600 MHz) do composto 2-[(4-etilfenil)amino]-2-oxoetilertefalato de metila (8c) em CDCl_3 | 111 |
| Figura 78. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz) do composto 2-[(4-etilfenil)amino]-2-oxoetilertefalato de metila (8c) em CDCl_3 | 111 |
| Figura 79. Espectro de massas do composto 2-[(4-etilfenil)amino]-2-oxoetilertefalato de metila (8c) | 112 |
| Figura 80. Espectro de infravermelho do composto 2-[(4-etilfenil)amino]-2-oxoetilertefalato de metila (8c) | 112 |
| Figura 81. Espectro de massas do composto 2-[(<i>p</i> -toluil)amino]-2-oxoetilertefalato de metila (8d) | 113 |

| | |
|--|-----|
| Figura 82. Espectro de infravermelho do composto 2-[(p-toluil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8d) | 113 |
| Figura 83. Espectro bidimensional HSQC do composto 2-[(p-toluil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8d) | 114 |
| Figura 84. Expansão do espectro bidimensional HSQC do composto 2-[(p-toluil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8d)..... | 114 |
| Figura 85. Espectro bidimensional HMBC do composto 2-[(4-toluil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8d) | 115 |
| Figura 86. Expansão do espectro bidimensional HMBC do composto 2-[(4-toluil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8d)..... | 115 |
| Figura 87. Espectro de RMN ¹ H (600 MHz) do composto 2-[(4-bromofenil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8e) em CDCl ₃ | 116 |
| Figura 88. Espectro de RMN ¹³ C (150 MHz) do composto 2-[(4-bromofenil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8e) em CDCl ₃ | 116 |
| Figura 89. Espectro de infravermelho do composto 2-[(4-bromofenil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8e) | 117 |
| Figura 90. Espectro de RMN ¹ H (600 MHz) do composto 2-[(4-clorofenil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8f) em CDCl ₃ | 118 |
| Figura 91. Espectro de RMN ¹³ C (150 MHz) do composto 2-[(4-clorofenil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8f) em CDCl ₃ | 118 |
| Figura 92. Espectro de massas do composto 2-[(4-clorofenil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8f) | 119 |
| Figura 93. Espectro de infravermelho do composto 2-[(4-clorofenil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8f) | 119 |
| Figura 94. Espectro de RMN ¹ H (600 MHz) do composto 2-[(4-isopropilfenil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8g) em DMSO-d ₆ | 120 |
| Figura 95. Espectro de RMN ¹³ C (150 MHz) do composto 2-[(4-isopropilfenil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8g) em DMSO-d ₆ | 120 |
| Figura 96. Espectro de infravermelho do composto 2-[(4-isopropilfenil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8g) | 121 |
| Figura 97. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) do composto 2-[(4-fluor-3-nitrofenil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8h) em DMSO-d ₆ | 122 |
| Figura 98. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz) do composto 2-[(4-fluor-3-nitrofenil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8h) em DMSO-d ₆ | 122 |
| Figura 99. Espectro de massas do composto 2-[(4-fluor-3-nitrofenil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8h) | 123 |
| Figura 100. Espectro de infravermelho do composto 2-[(4-fluor-3-nitrofenil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8h) | 123 |
| Figura 101. Diagrama de ORTEP do composto 2-[(4-fluor-3-nitrofenil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8h) | 124 |
| Figura 102. CheckCif do composto 2-[(4-fluor-3-nitrofenil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8h) | 125 |
| Figura 103. Espectro de RMN ¹ H (600 MHz) do composto 2-[(4-cloro-3-nitrofenil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8i) em CDCl ₃ | 126 |
| Figura 104. Espectro de RMN ¹³ C (150 MHz) do composto 2-[(4-cloro-3-nitrofenil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8i) em CDCl ₃ | 126 |

| | |
|---|-----|
| Figura 105. Espectro de massas do composto 2-[(4-cloro-3-nitrofenil)amino]-2-oxoetiltereftalato de metila (8i) | 127 |
| Figura 106. Espectro de infravermelho do composto 2-[(4-cloro-3-nitrofenil)amino]-2-oxoetiltereftalato de metila (8i) | 127 |
| Figura 107. Espectro de RMN ¹ H (600 MHz) do composto 2-[(4-metoxifenil)amino]-2-oxoetiltereftalato de metila (8j) em CDCl ₃ | 128 |
| Figura 108. Espectro de RMN ¹³ C (150 MHz) do composto 2-[(4-metoxifenil)amino]-2-oxoetiltereftalato de metila (8j) em CDCl ₃ | 128 |
| Figura 109. Espectro de massas do composto 2-[(4-metoxifenil)amino]-2-oxoetiltereftalato de metila (8j) | 129 |
| Figura 110. Espectro de infravermelho do composto 2-[(4-metoxifenil)amino]-2-oxoetiltereftalato de metila (8j) | 129 |
| Figura 111. Espectro de RMN ¹ H (600 MHz) do composto tereftalato de bis 2-(metoxi)-2-oxoetil (9a) em CDCl ₃ | 130 |
| Figura 112. Espectro de RMN ¹³ C (150 MHz) do composto tereftalato de bis 2-(metoxi)-2-oxoetil (9a) em CDCl ₃ | 130 |
| Figura 113. Espectro de massas do composto tereftalato de bis 2-(metoxi)-2-oxoetil (9a)..... | 131 |
| Figura 114. Espectro de infravermelho do composto tereftalato de bis 2-(metoxi)-2-oxoetil (9a)..... | 131 |
| Figura 115. Diagrama de ORTEP do composto tereftalato de bis 2-(metoxi)-2-oxoetil (9a)..... | 132 |
| Figura 116. CheckCif do composto tereftalato de bis 2-(metoxi)-2-oxoetil (9a)..... | 133 |
| Figura 117. Espectro de RMN ¹ H (600 MHz) do composto tereftalato de bis 2-(etoxi)-2-oxoetil (9b) em CDCl ₃ | 134 |
| Figura 118. Espectro de RMN ¹³ C (150 MHz) do composto tereftalato de bis 2-(etoxi)-2-oxoetil (9b) em CDCl ₃ | 134 |
| Figura 119. Espectro de massas do composto tereftalato de bis 2-(etoxi)-2-oxoetil (9b) | 135 |
| Figura 120. Espectro de infravermelho do composto tereftalato de bis 2-(etoxi)-2-oxoetil (9b)..... | 135 |
| Figura 121. Diagrama de ORTEP do composto tereftalato de bis 2-(etoxi)-2-oxoetil (9b)..... | 136 |
| Figura 122. CheckCif do composto tereftalato de bis 2-(etoxi)-2-oxoetil (9b)..... | 137 |
| Figura 123. Espectro de RMN ¹ H (600 MHz) do composto tereftalato de bis 2-(propoxi)-2-oxietil (9c) em CDCl ₃ | 138 |
| Figura 124. Espectro de RMN ¹³ C (150 MHz) do composto tereftalato de bis 2-(propoxi)-2-oxietil (9c) em CDCl ₃ | 138 |
| Figura 125. Espectro de massas do composto tereftalato de bis 2-(propoxi)-2-oxietil (9c)..... | 139 |
| Figura 126. Espectro de infravermelho do composto tereftalato de bis 2-(propoxi)-2-oxietil (9c)..... | 139 |
| Figura 127. Espectro de RMN ¹ H (600 MHz) do composto tereftalato de bis 2-(butoxi)-2-oxietil (9d) em CDCl ₃ | 140 |
| Figura 128. Espectro de RMN ¹³ C (150 MHz) do composto tereftalato de bis 2-(butoxi)-2-oxietil (9d) em CDCl ₃ | 140 |

| | |
|---|-----|
| Figura 129. Espectro de massas do composto tereftalato de bis 2-(butoxi)-2-oxietil (9d) | 141 |
| Figura 130. Espectro de infravermelho do composto tereftalato de bis 2-(butoxi)-2-oxietil (9d)..... | 141 |
| Figura 131. Espectro bidimensional HSQC do composto tereftalato de bis 2-(butoxi)-2-oxietil (9d)..... | 142 |
| Figura 132. Expansão de espectro bidimensional HSQC do composto tereftalato de bis 2-(butoxi)-2-oxietil (9d)..... | 142 |
| Figura 133. Espectro bidimensional HMBC do composto tereftalato de bis 2-(butoxi)-2-oxietil (9d)..... | 143 |
| Figura 134. Expansão do espectro bidimensional HMBC do composto tereftalato de bis 2-(butoxi)-2-oxietil (9d)..... | 143 |

Lista de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Cotação dos reagentes | 18 |
| Tabela 2. Estruturas dos compostos finais obtidos nas duas séries simétricos e não simétricos | 32 |
| Tabela 3. Levantamento na literatura de 2-cloro- <i>N</i> -arilacetamidas com atividade antimicrobiana | 34 |
| Tabela 4. Otimização das condições da reação de esterificação | 38 |
| Tabela 5. Condições reacionais de acetilação para a obtenção de 2-cloro- <i>N</i> -fenilacetamida | 41 |
| Tabela 6. Deslocamentos químicos em RMN ¹³ C a 50 MHz e CDCl ₃ (C-2 e C-1) para as 2-cloro- <i>N</i> -arilacetamidas | 42 |
| Tabela 7. Deslocamentos químicos dos hidrogênios (H-6, H-8 e N-H) a 600 MHz para os compostos (8a-j) (CDCl ₃ ou DMSO-d ₆) | 47 |
| Tabela 8. Dados de RMN de ¹ H e ¹³ C para os compostos 8a-j | 49 |
| Tabela 9. Dados de RMN de ¹ H e ¹³ C para os compostos 9a-d | 53 |
| Tabela 10. Dados cristalográficos dos compostos 8h, 9a e 9b | 56 |
| Tabela 11. Dados energéticos e topológicos para o <i>cluster</i> de 8h | 60 |
| Tabela 12. Dados energéticos e topológicos para o cluster de 9a | 60 |
| Tabela 13. Dados energéticos e topológicos para o <i>cluster</i> de 9b | 61 |
| Tabela 14. Dados dos ângulos diedros e distância entre carbonilas do composto 8h | 66 |
| Tabela 15. Dados dos ângulos diedros e distância entre carbonilas dos compostos 9a e 9b | 67 |

Lista de Esquemas

| | |
|--|----|
| Esquema 1. Decomposição química do PET por hidrólise | 19 |
| Esquema 2. Decomposição química do PET | 20 |
| Esquema 3. Rota sintética para obtenção dos derivados de ácido tereftálico | 21 |
| Esquema 4. Metodologia de Katke (2011) | 22 |
| Esquema 5. Metodologia de Aschale (2012) | 22 |
| Esquema 6. Série de 2-cloro- <i>N</i> -arilacetamidas avaliadas frente a atividade leishmanicida | 23 |
| Esquema 7. Retrossíntese dos compostos 2-(arilamino)-2-oxoetiltereftalato de metila (8a-j) | 34 |
| Esquema 8. Retrossíntese dos compostos bis(2-aril-2-oxoetil) tereftalato (9a-d) | 35 |
| Esquema 9. Reação de despolimerização | 36 |
| Esquema 10. Obtenção do sal do tereftalato de metila (5) | 39 |
| Esquema 11. Obtenção do cloreto de 2-cloroacetila | 40 |
| Esquema 12. Obtenção das 2-cloro- <i>N</i> -arilacetamidas | 41 |
| Esquema 13. Obtenção dos 2-cloro-acetatos substituídos | 44 |
| Esquema 14. Obtenção de 2-oxoetiltereftalatos não simétricos | 45 |
| Esquema 15. Obtenção de 2-oxoetiltereftalatos simétricos | 51 |
| Esquema 16. Despolimerização do PET, obtendo o sal do PET (2) | 71 |
| Esquema 17. Acidificação do sal do PET (3) | 72 |
| Esquema 18. Otimização da síntese do composto (4) | 72 |
| Esquema 19. Obtenção do sal do éster (5) | 73 |
| Esquema 20. Obtenção das 2-cloro- <i>N</i> -arilacetamidas | 74 |
| Esquema 21. Obtenção dos 2-cloroacetatos substituídos | 76 |
| Esquema 22. Obtenção de 2-oxoetiltereftalatos não simétricos (8a-j) | 78 |
| Esquema 23. Obtenção de 2-oxoetiltereftalatos simétricos | 81 |

Lista de Siglas e Abreviaturas

| | |
|---------------------|---|
| δ | Deslocamento químico |
| $\Delta\delta$ | Variação do deslocamento químico |
| Alif. | Alifático |
| Ar. | Aromático |
| CDCl_3 | Clorofórmio deuterado |
| CIM | Concentração Inibitória Mínima |
| d | Dubleto |
| DMSO- d_6 | Dimetilsulfóxido deuterado |
| GM1...MN | Energia de interação do dímero |
| IV | Espectroscopia na Região do Infravermelho |
| J | Constante de acoplamento |
| m | Multiplete |
| MHz | Mega Hertz |
| MM | Massa Molecular |
| MN | Molécula da Primeira Esfera de coordenação |
| NCM | Número de Coordenação Molecular |
| NUQUIMHE | Núcleo de Química de Heterociclos -Santa Maria (Rio Grande do Sul) |
| ppm | Partes por milhão |
| q | Quarteto |
| RMN ^1H | Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio |
| RMN ^{13}C | Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 |
| s | Singlete |
| SN_2 | Substituição nucleofílica bimolecular |
| t | Triplete |
| VDP | Do inglês, <i>Voronoi-Dirichlet Polyhedron</i> – Poliedro de <i>Voronoi-Dirichlet</i> |

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 12 |
| 2. OBJETIVOS | 15 |
| 2.1 Objetivos gerais | 15 |
| 2.2 Objetivos específicos | 15 |
| 3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA..... | 17 |
| 3.1 Garrafas PET pós-consumo: reciclagem e aplicações..... | 17 |
| 3.2 Reação de despolimerização de Politereftalato de Etileno (PET) | 18 |
| 3.3. Ácido tereftálico e derivados: atividades farmacológicas e aplicações | 20 |
| 3.4 2-Cloro- <i>N</i> -arilacetamidas e derivados: atividades farmacológicas e aplicações | 22 |
| 3.5 Cristalização de fármacos..... | 24 |
| 3.6 Engenharia de cristais como sub área da Química supramolecular | 26 |
| 3.6.1. Cluster supramolecular | 27 |
| 3.6.2. Dados de superfície de contato e de energia normalizados | 28 |
| 3.6.3. Mecanismos de cristalização | 29 |
| 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO | 32 |
| 4.1 Planejamento estrutural | 32 |
| 4.2 Síntese e Caracterização | 35 |
| 4.2.1 Síntese e caracterização dos compostos intermediários | 35 |
| 4.2.1.1. Preparação do tereftalato de potássio (2) | 35 |
| 4.2.1.2. Preparação do ácido 1,4-dicarboxilicobenzeno | 37 |
| 4.2.1.3. Preparação do tereftalato de metila (4) | 37 |
| 4.2.1.4. Preparação do sal do tereftalato de metila (5)..... | 39 |
| 4.2.1.5. Preparação das 2-cloro- <i>N</i> -arilacetamidas (6a-j)..... | 40 |
| 4.2.1.6. Preparação de 2-cloroacetatos substituídos (7a-d)..... | 43 |
| 4.2.2. Síntese e caracterização dos compostos finais | 45 |
| 4.2.2.1. Síntese dos 2-oxoetiltereftalatos não simétricos (8a-j)..... | 45 |
| 4.2.2.2. Síntese dos 2-oxoetiltereftalatos simétricos (9a-d)..... | 50 |
| 4.3. Avaliação da atividade antimicrobiana | 54 |
| 4.4. Dados cristalográficos | 55 |
| 4.4.1. Dados topológicos e energéticos..... | 57 |
| 5. CONCLUSÕES | 69 |
| 6. METODOLOGIA | 71 |

| | | |
|--------|--|----|
| 6.1 | Materiais | 71 |
| 6.2 | Sínteses | 71 |
| 6.2.1. | Obtenção do sal do PET (2) | 71 |
| 6.2.2. | Obtenção do ácido tereftálico (3) | 72 |
| 6.2.3. | Otimização para obtenção do tereftalato de metila (4) | 72 |
| 6.2.4. | Obtenção do sal do tereftalato de metila (5) | 73 |
| 6.2.5. | Procedimento de obtenção da 2-cloro- <i>N</i> -arilacetamidas (6a-j) | 74 |
| 6.2.6. | Obtenção dos 2-cloro-acetatos de alquila (7a-d) | 76 |
| 6.3 | Reação dos compostos 2-oxoetilereftalatos | 77 |
| 6.3.1. | Obtenção dos 2-oxoetilereftalatos não simétricos (8a-j) | 77 |
| 6.3.2. | Obtenção dos 2-oxoetilereftalatos simétricos (9a-d) | 80 |
| 6.4 | Atividade antimicrobiana | 82 |
| | Referências | 83 |
| | Apêndices | 91 |

Capítulo 1:

Introdução

1. INTRODUÇÃO

O politereftalato de etileno (PET) é um dos plásticos que possui destaque na fabricação de garrafas, especialmente para bebidas carbonatadas (KOSCHEVIC, 2016), e tem como principal precursor o ácido tereftálico, o qual pode ser facilmente obtido através da reação de despolimerização de garrafas PET pós-consumo. Há relatos na literatura, por exemplo, de derivados de ácido tereftálico obtidos a partir da despolimerização de PET e que apresentam alta atividade antimicrobiana (FAHIM, 2013), assim como sendo utilizados como precursores na formação de complexos com alguns metais, como o ródio, vanádio, cobre, manganês e titânio (KUMAR, 2012; HOSSEINI-MONFARED, 2013).

Twin drugs, ou estratégia de drogas gêmeas, se apresenta como uma importante ferramenta na busca de compostos que já apresentaram bioatividade em suas formas individuais e no desenvolvimento de drogas promissoras. A representação de drogas gêmeas dá-se através da união de entidades farmacofóricas (idênticas ou não) em uma única molécula, podendo ser classificadas como homodímeras ou heterodímeras. Tal união pode, assim, potencializar o efeito já apresentado pelo composto em sua forma isolada ou apresentar nova bioatividade. Mostrando assim, que a síntese de moléculas simétricas, por exemplo, pode ser promissora no que se refere a busca de novos compostos bioativos (SILVA, 2016).

Em recente publicação do nosso grupo de pesquisa do Laboratório de Pesquisa em Bioenergia e Síntese Orgânica (LPBS) (LIMA, 2019) relatou-se a síntese e investigação frente a atividade antimicrobiana de compostos simétricos a partir de tereftalato de potássio e 2-cloro-*N*-aril acetamidas. Apesar de 2-cloro-*N*-aril acetamidas, assim como derivados do ácido tereftálico, serem utilizadas como agentes antimicrobianos, tais como antifúngicos e antibacterianos (KATKE, 2011; ASCHALE, 2012), os compostos sintetizados e testados por Lima e colaboradores (2019) não apresentaram atividade, na faixa de concentração de 80-0,31 μgmL^{-1} .

Dessa maneira, esta dissertação buscou investigar se compostos não simétricos, sintetizados a partir do sal do tereftalato de metila e 2-cloro-*N*-aril acetamidas, assim como compostos simétricos, sintetizados a partir do tereftalato de potássio e 2-cloroacetatos substituídos, apresentam atividade antimicrobiana,

considerando que estas porções, e derivados das mesmas, possuem atividades já relatadas na literatura.

A somar, buscou-se investigar o mecanismo de cristalização dos monocristais obtidos. Para isso, utilizou-se ferramentas da engenharia de cristais, capazes de auxiliar na proposta desses mecanismos, e posteriormente em possíveis reproduções de propriedades desejáveis, inclusive de candidatos a fármacos. Vale ressaltar que alterações no estado cristalino de um fármaco podem interferir no efeito esperado pelo medicamento, sendo capaz de causar falhas terapêuticas e aumento na toxicidade, por exemplo (ARAUJO, 2012).

Capítulo 2:

Objetivos

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

O presente trabalho teve por objetivo obter novos derivados do ácido tereftálico, utilizando garrafas PET de pós-consumo como fonte de matéria-prima, que posteriormente foram caracterizados e avaliados frente a suas potencialidades farmacológicas.

2.2 Objetivos específicos

- Obter o tereftalato de potássio a partir da reação de despolimerização de garrafas PET pós consumo;
- Obter 4 compostos 2-oxoetiltereftalatos simétricos, sendo 2 deles inéditos, a partir da reação de alquilação entre o tereftalato de potássio e 2-cloroacetatos substituídos;
- Obter 10 compostos 2-oxoetiltereftalatos não simétricos, sendo todos inéditos, a partir da reação de alquilação entre o sal do tereftalato de metila e 2-cloro-*N*-arilacetamidas;
- Caracterizar os compostos 2-oxoetiltereftalatos através das técnicas de espectroscopia de Infravermelho (IV) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e de ^{13}C uni e bidimensional, espectrometria de massas (CG-MS e ESI-MS) e difração de raios X;
- Avaliar os compostos 2-oxoetiltereftalatos frente as atividades antifúngica e antibacteriana;
- Para aqueles compostos 2-oxoetiltereftalatos obtidos na forma sólida cristalina e, por isso, submetidos a análise por difração de raios X, desenvolver um estudo topológico e energético a fim de se investigar semelhanças e diferenças em seus mecanismos de cristalização.

Capítulo 3:

Fundamentação Teórica

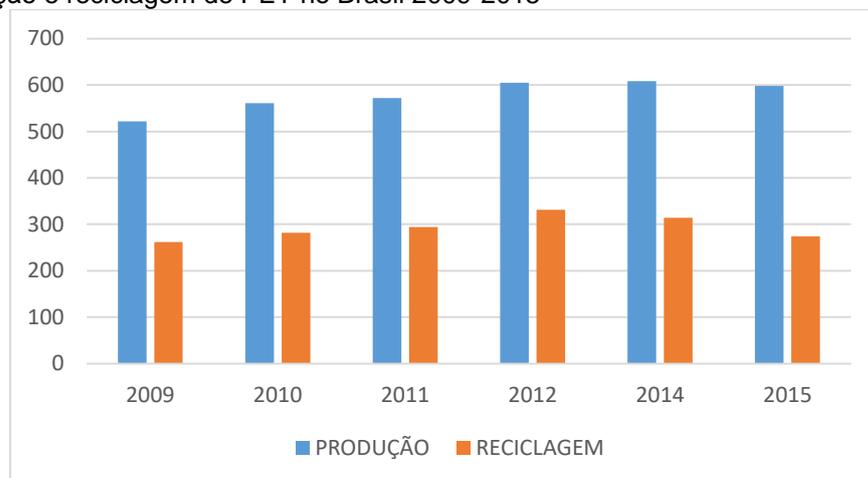
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Garrafas PET pós-consumo: reciclagem e aplicações

As garrafas PET pós-consumo, por possuírem tempo de degradação relativamente longo, são consideradas grandes vilãs ambientais. Segundo a Associação Brasileira da Indústria do PET (ABIPET) em sua 10ª edição do censo mais de 598 milhões de toneladas de PET foram produzidas até 2015 e esses números aumentam a cada ano, porém mais da metade da produção não é reciclada (ABIPET, 2016).

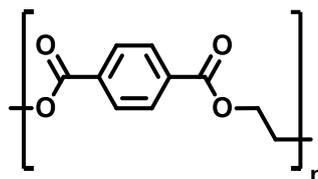
O **Gráfico 1** mostra a evolução da produção de PET em milhões de toneladas e sua reciclagem. Apesar das várias aplicações para garrafas PET pós-consumo, a 10ª edição do Censo da Reciclagem do PET no Brasil, realizada pela ABIPET em 2015, a taxa de reciclagem do PET no Brasil foi de 51% do total, mostrando que mais da metade da produção total ainda não é reutilizada (ABIPET, 2016).

Gráfico 1. Produção e reciclagem de PET no Brasil 2009-2015



Fonte: ABIPET (2016)

O PET (Figura 1) é um polímero termoplástico com estrutura parcialmente alifática, aromática e semicristalina (KARAGIANNIDIS, 2008). Segundo Martins (2018), um material termoplástico é aquele capaz de ser fundido e remoldado diversas vezes, por conta da característica de tornar-se fluido, sob ação da temperatura, e que em conseqüente pode retornar às características iniciais quando há um decréscimo de temperatura, possibilitando sua reciclagem, que pode ser química ou física (quando se dão novos fins as garrafas sem que haja modificações químicas).

Figura 1. Estrutura química do PET

Sabendo que através da reciclagem química podemos obter o tereftalato de potássio, assim como o ácido tereftálico, na **Tabela 1** podemos observar valores da cotação feita no site da Sigma-Aldrich, no qual só pode ser cotado o valor referente ao ácido tereftálico, pois o tereftalato de potássio não é produto comercial.

Tabela 1. Cotação dos reagentes

| Reagente | Quantidade | Valor |
|-------------------------|---------------|--------|
| Tereftalato de potássio | Não comercial | -- |
| Ácido tereftálico | 500g | 254,00 |

Fonte: Site da Sigma-Aldrich (Brasil) em 17/09/2019

Isso mostra o potencial em se utilizar a reciclagem química do PET pós-consumo para a obtenção do tereftalato, assim como do ácido tereftálico, pois estas obtenções podem ser consideradas viáveis e de baixo custo.

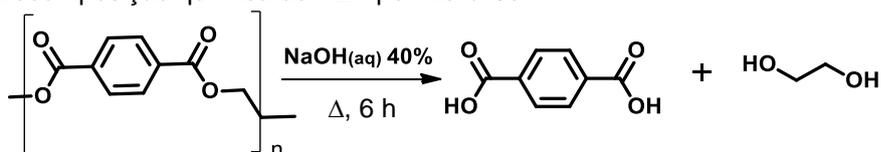
3.2 Reação de despolimerização de Politereftalato de Etileno (PET)

A decomposição química (reciclagem química) do PET é baseada na reversibilidade da reação de polimerização, e pode ser feita pelos processos químicos de hidrólise (CAMPANELLI, 1993; FONSECA, 2014), glicólise (CAMPANELLI, 1994), metanólise ou aminólise, e pode ser catalisada por ácidos (YOSHIOKA, 1998, 2001; MANCINI, 2002), bases (MANCINI, 2002; FONSECA, 2014) ou catalisadores neutros (CAMPANELLI, 1993; KAO, 1998; MANCINI, 2002; FONSECA, 2014).

Estudos mostram que a despolimerização do PET geralmente alcança altos rendimentos em condições drásticas, como o uso de soluções concentradas (YOSHIOBA, 1998, 2001; FONSECA, 2014), altas temperaturas (CAMPANELLI, 1993, 1994; KAO, 98; YOSHIOBA, 2001; RUVOLO-FILHO, 2006) e altas pressões (CAMPANELLI, 1993, 1994). Alguns trabalhos mostram o uso de solução aquosa de NaOH em condições brandas de concentração (7,5 M), temperatura (100 ° C) e pressão (1 atm), e menores tempos de reação (MANCINI, 2002; SOUZA, 2008; VANINI, 2013).

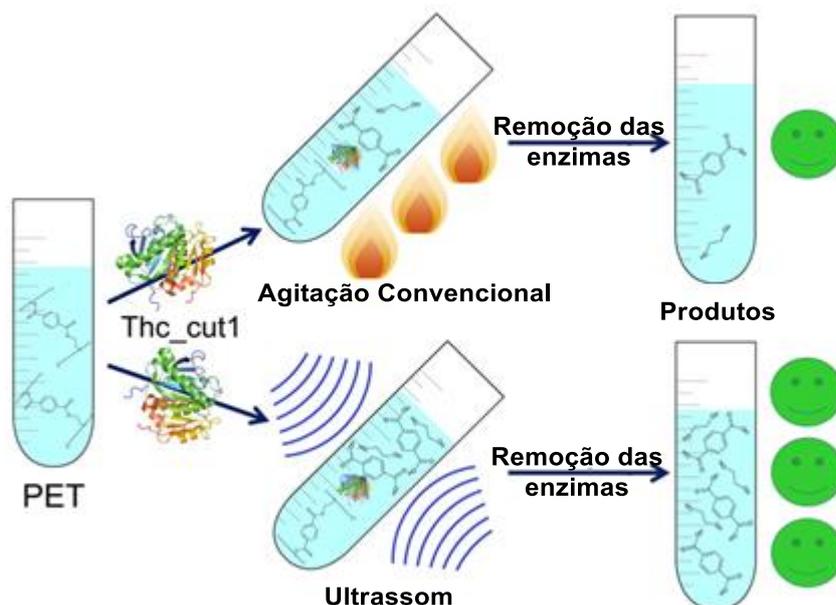
Siqueira (2009) relatou a obtenção do ácido tereftálico, a partir de PET pós-consumo, através da reação de hidrólise básica (Esquema 1). Pôde-se obter, além do ácido tereftálico, o etan-1,2-diol (etilenoglicol), sendo o primeiro composto insolúvel em meio aquoso. Dessa forma, a separação dos dois componentes ocorre facilmente, pois o glicol é perfeitamente solúvel em água.

Esquema 1. Decomposição química do PET por hidrólise



Pellis e colaboradores (2016) apresentaram um estudo sobre a hidrólise do PET catalisada por enzimas (Figura 2), usando energias convencional e de ultrassom como teste comparativo, na qual foi possível observar que o uso de ultrassom na hidrólise do PET por Thc_cut1 (Thermobifida cellulosilytica cutinase 1) leva ao aumento de 5,2 vezes na produção do ácido tereftálico.

Figura 2. Hidrólise do PET catalisada por enzimas

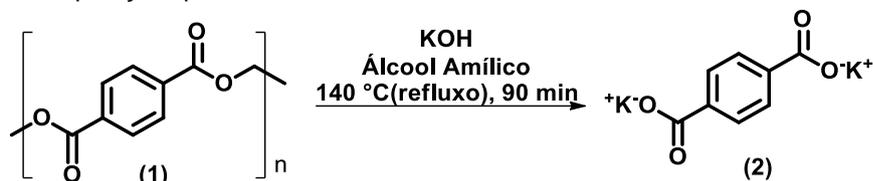


Fonte: Pellis, 2016

Outros estudos da degradabilidade do PET por enzimas como esterases (ALISH, 2004), lipases (HEUMANN, 2006; MULLER, 2005) e, especialmente, cutinases (FERRARIO, 2017; WEINBERGER, 2017) foram relatados, mostrando potencial para fins de reciclagem.

Lima e colaboradores (2019) relataram a obtenção do tereftalato de potássio a partir de garrafas PET pós-consumo (Esquema 2). A reação de despolimerização do PET (1) apresentou 90% de rendimento em apenas 90 minutos de reação.

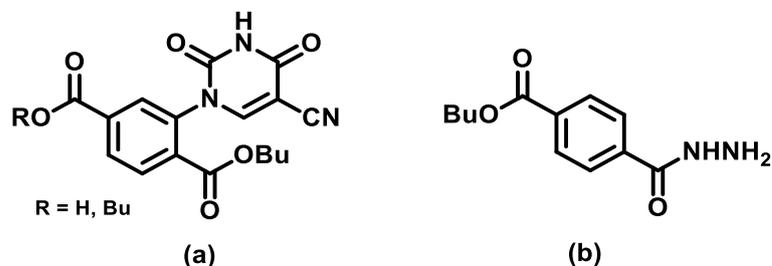
Esquema 2. Decomposição química do PET



3.3. Ácido tereftálico e derivados: atividades farmacológicas e aplicações

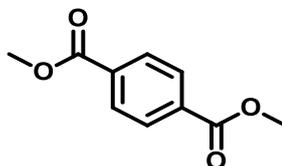
O ácido tereftálico, ou ácido 1,4-dicarboxilobenzeno, destaca-se por ser o monômero precursor na produção do PET. Com base na literatura, podemos observar algumas aplicações de compostos derivados do ácido tereftálico, que vão desde usos na área de nanomateriais (ALVES, 2012) até derivados que apresentam atividades biológicas (Figura 3) (FAHIM, 2013).

Figura 3. Agentes antibacterianos (a, b) e antifúngico (b) sintetizados a partir de garrafas PET pós-consumo



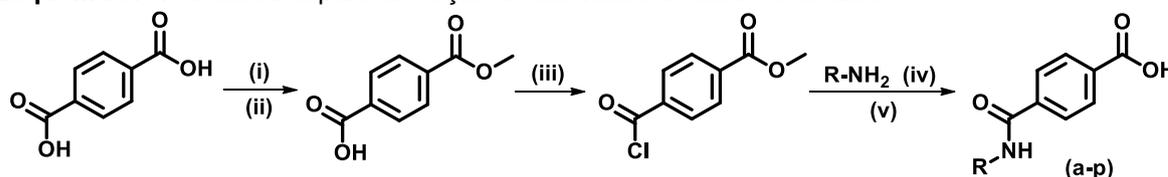
Hou e colaboradores (2017) desenvolveram uma patente de um repelente líquido, composto basicamente por uma mistura de um derivado do ácido tereftálico, o dimetiltereftalato (Figura 4), com etilenoglicol, pó de cânfora e mentol. Tem bom efeito repelente de mosquito, função de desodorização simultaneamente, fórmula razoável, nenhum efeito colateral tóxico no corpo humano e baixo custo do produto, tornando o repelente fácil para produção em massa.

Figura 4. Estrutura do composto dimetiltereftalato



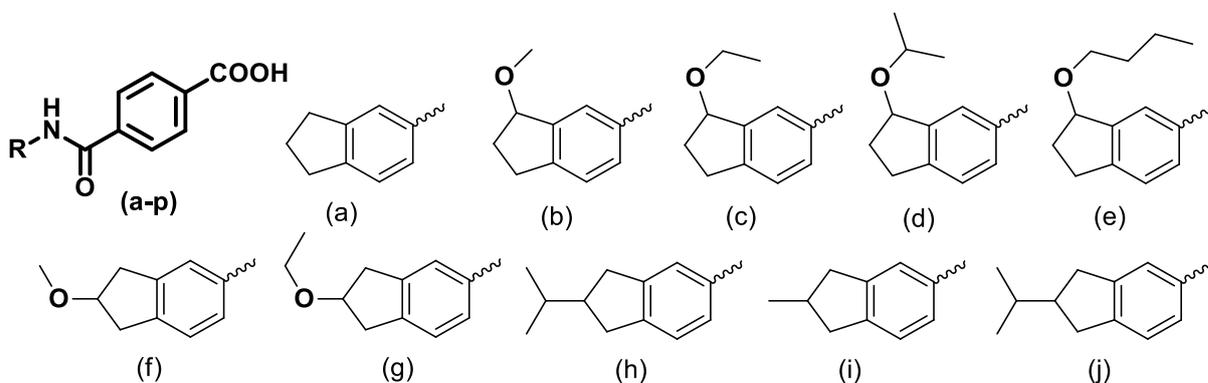
Guan e colaboradores (2017) apresentaram, o desenho e síntese de uma série de derivados de indeno mono/dissubstituídos, onde se utiliza um derivado do ácido tereftálico como centro de ancoramento para derivados de indeno. A proposta foi avaliar o potencial de RAR (Receptor de Ácido Retinóico) sintéticos agonistas, substância capaz de se ligar a um receptor celular e ativá-lo para provocar uma resposta biológica, no tratamento de LPA, Leucemia promielocítica aguda. Os estudos enzimáticos, antiproliferativos e de diferenciação celular mostraram que a maior parte destes compostos mantiveram atividade agonista de RAR α moderado e promissora atividade inibitória de proliferação celular. O **Esquema 3** apresenta a rota sintética para obtenção dos derivados de ácido tereftálico obtidos neste trabalho.

Esquema 3. Rota sintética para obtenção de derivados do ácido tereftálico



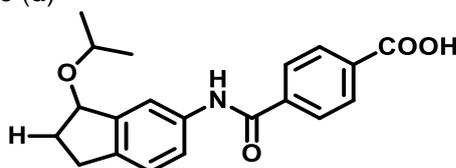
Condições: (i) MeOH, SOCl₂, t.a., 12 h; (ii) KOH, MeOH, éter, H₂O, 0°C, 24 h; (iii) SOCl₂, refluxo, 24 h; (iv) Py, CH₂Cl₂, t.a., 7 h; (v) 0.5% LiOH(aq), MeOH, t.a., 48 h

Dos compostos da série **a-p**, com os substituintes apresentados abaixo:



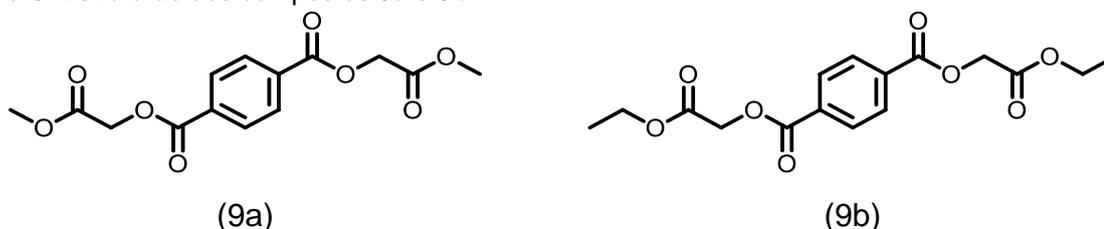
Destaca-se, em particular, o composto **d** (Figura 5), com um RAR alto. Mas em geral, todos esses resultados juntos demonstram o indeno como um ponto de partida promissor para o desenvolvimento agonista de RAR α .

Figura 5. Estrutura do composto (d)



Dois compostos 2-oxoetilereftalatos, compostos finais **9a** e **9b** (Figura 6) sintetizados nesta Dissertação, não são inéditos e são citados em patentes (Bezwada, 2009; Huang, 2014), porém possuem metodologias de obtenção e aplicações distintas das propostas nessa Dissertação.

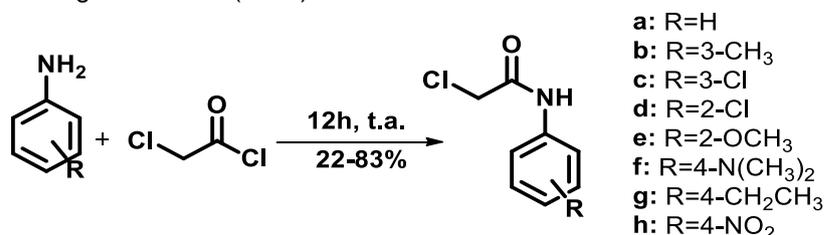
Figura 6. Estruturas dos compostos **9a** e **9b**



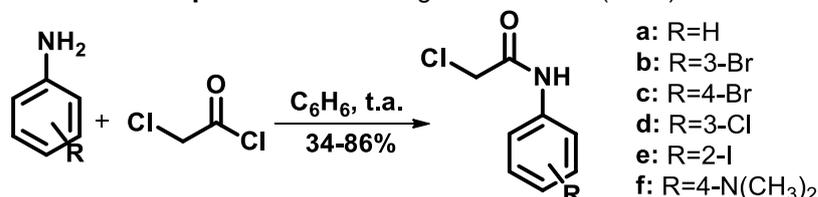
3.4 2-Cloro-*N*-arilacetamidas e derivados: atividades farmacológicas e aplicações

Katke (2011) e Aschale (2012) relataram que as 2-cloro-*N*-arilacetamidas podem ser usadas como agentes antimicrobianos, como antifúngicos e antibacterianos. Ambos utilizam em suas metodologias (Esquema 4 e 5), o cloreto de cloreto acetila como acilante da reação a fim de obter as 2-cloro-*N*-arilacetamidas.

Esquema 4. Metodologia de Katke (2011)



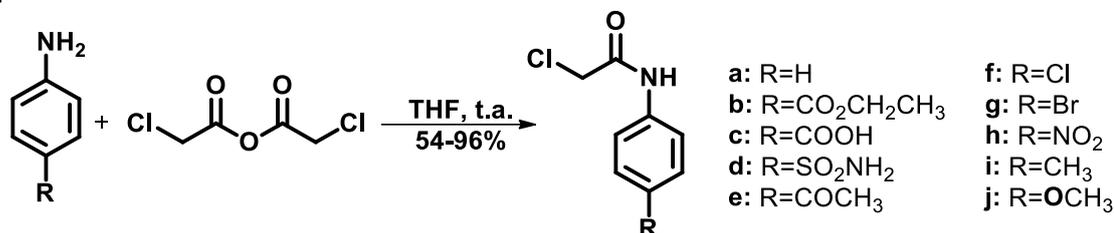
Esquema 5. Metodologia de Aschale (2012)



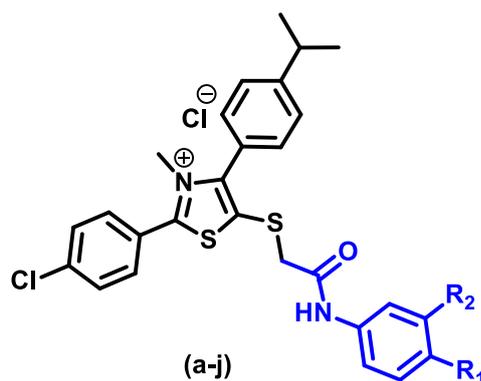
Lavorato (2017) relata a avaliação da atividade antileishmanial e citotoxicidade de dez 2-cloro-*N*-arilacetamidas, as quais foram sintetizadas utilizando a metodologia relatada por Imamura (2005) (Esquema 6). Todos os compostos, exceto o **c**, apresentaram boa atividade antileishmanial, demonstrando o potencial biológico desta classe contra a Leishmaniose. Pode-se destacar o composto **e** (R=COCH₃), o qual

apresentou os resultados mais promissores, com boa atividade leishmanicida e seletividade moderada.

Esquema 6. Série de 2-cloro-*N*-arilacetamidas avaliadas frente a atividade leishmanicida



Nosso grupo de pesquisa do Laboratório de Pesquisa em Bioenergia e Síntese Orgânica (LPBS) usou 2-cloro-*N*-arilacetamidas como intermediários sintéticos estratégicos na reação com derivados mesoiônico 2-(*p*-clorofenil)-4-(*p*-isopropilfenil)-3-metil-1,3-tiazólio-5-tiolato (**a-j**), os quais foram avaliados como novos candidatos a fármacos, onde apresentaram atividade antifúngica contra várias cepas de *Candida albicans* (PEIXOTO, 2016).

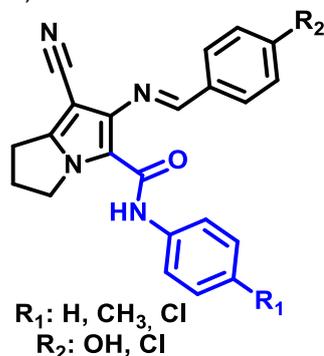


| | a | b | c | d | e | f | g | h | i | j |
|----------------|---|-----------------|---------------------------------|-----------------|----|----|-----------------------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| R ₁ | H | NO ₂ | CH ₂ CH ₃ | CH ₃ | Br | Cl | CH(CH ₃) ₂ | OCH ₃ | F | Cl |
| R ₂ | H | H | H | H | H | H | H | H | NO ₂ | NO ₂ |

Gouda (2018) relata a utilização de 2-cloro-*N*-arilacetamidas como intermediários sintéticos na preparação dos compostos **a-f** (Figura 7), os quais foram submetidos as avaliações anti-inflamatória, analgésica e anticâncer. De maneira geral, apresentaram atividade moderada com potência relativa na faixa de 0,53-0,84. Os compostos **a** e **d** apresentaram atividade de 35,6 e 29,7%, **b** e **e** de 36,8 e 37,6% e **c** e **f** de 33,1 e 34,2%, respectivamente. Os compostos apresentaram atividade citotóxica contra as três linhagens celulares testadas, células A2780 (carcinoma do ovário), HT29 (adenocarcinoma de cólon), MCF7 (adenocarcinoma de mama), com

valores de IC₅₀ (metade da concentração inibitória máxima) na faixa de 0,08 a 3,92 μmol L⁻¹, em comparação ao lapatinibe com IC₅₀ de 6,80–12,67 μmol L⁻¹.

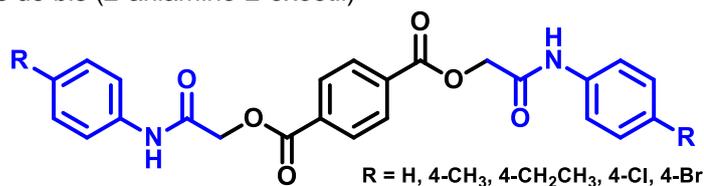
Figura 7. Estrutura dos compostos (a-f)



| | a | b | c | d | e | f |
|----------------|----|-----------------|----|----|-----------------|----|
| R ₁ | H | CH ₃ | Cl | H | CH ₃ | Cl |
| R ₂ | OH | OH | OH | Cl | Cl | Cl |

Lima e colaboradores (2019) descreveram a síntese e caracterização de cinco tereftalatos de bis (2-amilamino-2-oxoetil) (Figura 8) a partir da reação de alquilação do tereftalato de potássio reciclado com 2-cloro-*N*-arilacetamidas, avaliados frente a atividade antimicrobiana, antifúngica e antibacteriana, os quais nenhum dos compostos apresentou atividade na faixa de concentração de 80-0.31 μg.mL⁻¹.

Figura 8. Tereftalatos de bis (2-amilamino-2-oxoetil)



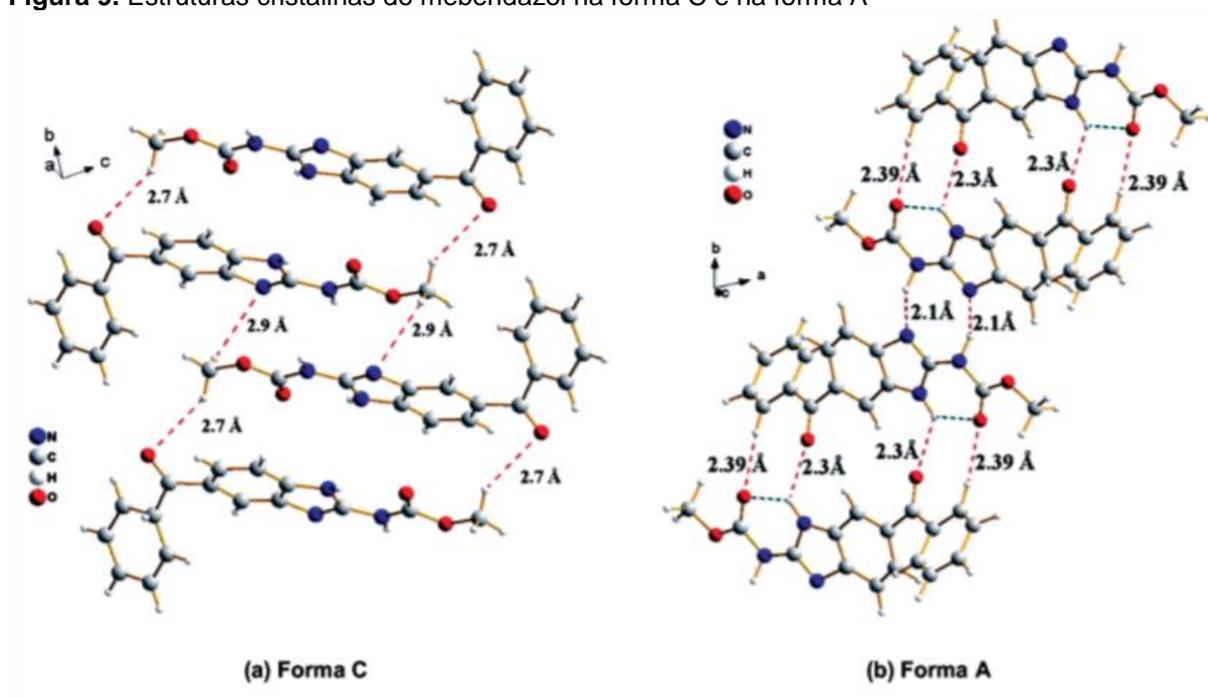
3.5 Cristalização de fármacos

A cristalização é um processo amplamente utilizado pela indústria farmoquímica para a obtenção de fármacos, e é neste processo que se define o grau de pureza química e as propriedades físicas da substância de interesse (COSTA, 2005).

Segundo Araujo (2012), preliminarmente todos os fármacos apresentam a capacidade de se cristalizar em diferentes estruturas cristalinas, sendo assim, todos os fármacos podem apresentar um fenômeno denominado polimorfismo, definido como a habilidade de uma substância existir no estado sólido com, no mínimo, duas estruturas cristalinas diferentes.

O polimorfismo pode ocasionar alterações nas propriedades físico-químicas, na estabilidade química, assim como na solubilidade do fármaco, fator limitante para absorção do medicamento, pode-se citar a forma cristalina ou a ocorrência de polimorfismo como fatores que alteram a solubilidade (SALES, 2013). Vale ressaltar que as diferentes conformações e interações intra/intermoleculares, no polimorfismo, podem ocasionar alterações na reatividade do composto químico e, por consequência, na sua velocidade de degradação (SILVA, 2017). O anti-helmíntico mebendazol, por exemplo, pode apresentar solubilidades distintas para cada polimorfos conhecidos (formas A, B e C). Na **Figura 9** podemos observar apenas as estruturas cristalinas das formas C e A, pois a forma B ainda não foi elucidada.

Figura 9. Estruturas cristalinas do mebendazol na forma C e na forma A



Fonte: Araujo, 2012

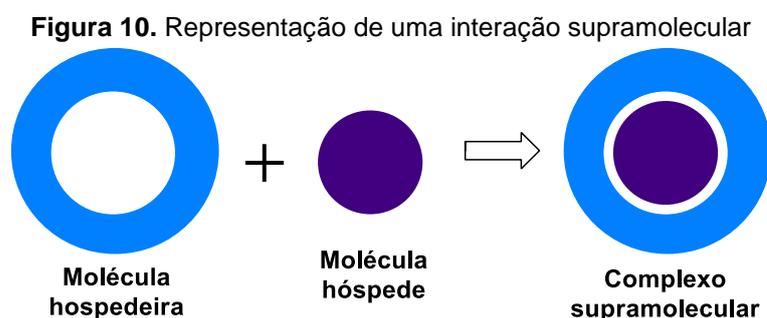
O estado cristalino do fármaco determinará sua velocidade de dissolução, influenciando diretamente na absorção e biodisponibilidade, assim como da estabilidade da molécula. Dessa maneira, estas alterações podem interferir no efeito

esperado pelo medicamento, sendo capaz de causar falhas terapêuticas e aumento na toxicidade, por exemplo (ARAUJO, 2012). Dessa forma, a engenharia de cristais pode ser uma boa saída para o estudo dos mecanismos de cristalização de candidatos a fármacos, auxiliando na proposta desses mecanismos e, posteriormente em possíveis reproduções de propriedades desejáveis.

3.6 Engenharia de cristais como sub área da Química supramolecular

No ano de 1976, Jean-Marie Lehn definiu o termo “química supramolecular” como sendo a “química das montagens moleculares e da interação intermolecular” (LEHN, 1988). Assim, a química supramolecular seria a química das interações moleculares, da auto-organização e do reconhecimento molecular, se baseando no entendimento das interações e afinidades específicas entre moléculas que resultam em sistemas ou estruturas de maior complexidade (TOMA, 2007). Em 1987, Pedersen, Cram e Lehn foram agraciados com o Prêmio Nobel de Química, consolidando a química supramolecular como uma importante área da ciência (PAGLIARI, 2018).

Pode ser relacionada à química supramolecular, por exemplo, o estudo das interações entre uma molécula "hospedeira" e uma molécula "hóspede" (STEED, 2012), pois esta não ocorre de maneira covalente, mas sim por via intermolecular (Figura 10).



Os compostos supramoleculares se constituem através da interação das moléculas por forças intermoleculares, diferente das moléculas construídas pela união de átomos por ligações covalentes (DESIJARU, 2000). Estas interações não covalentes envolvem inúmeras forças atrativas e repulsivas, sendo destacadas: as ligações de hidrogênio, empilhamento π - π , interações eletrostáticas (dipolo-dipolo, íon-dipolo, íon-íon) e forças de van der Waals (VARSHNEY, 1996).

Em 1989, Gautam R. Desiraju conceitua a nova subárea da Química Supramolecular, a “Engenharia de Cristais”:

“[...] a engenharia de cristais é o entendimento das interações intermoleculares no contexto do empacotamento de cristais e na utilização de tal entendimento no projeto de novos sólidos com propriedades químicas e físicas desejadas.” (DESIRAJU, 1989)

Podemos ainda acrescentar as máximas do pensamento alemão, “Um bom time é melhor que a soma de suas partes”, e de Aristóteles, “O todo é maior que a soma dos seus componentes”, ou seja, $A + B = C$, e não $A + B = AB$.

Anteriormente, a dificuldade consistia na obtenção e/ou difração de um cristal.

Na atualidade, a Engenharia de Cristais é a compreensão de sistemas auto-organizados, que podem ser autoassociados ou heteroassociados (cristais multicomponentes), através do estudo criterioso e sistemático de mecanismos de cristalização de diferentes cristais difratados com estruturas supramoleculares altamente similares, pois podem compartilhar de propriedades semelhantes.

3.6.1. Cluster supramolecular

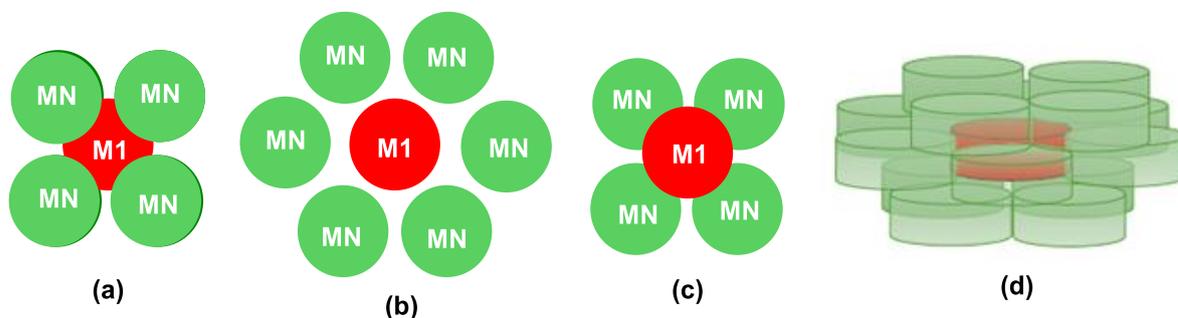
Segundo Martins e colaboradores (2014), um cristal é formado quando moléculas em solução se agregam em torno da molécula central, onde esse processo ocorre em conjunto com as forças de estabilização cristalina. Levando em conta a estabilidade do cristal, é necessário determinar o conteúdo energético da molécula M1 e cada molécula “MN” da primeira esfera de coordenação.

Dentro das perspectivas em química supramolecular, o cluster supramolecular é utilizado para auxiliar a elucidação sobre os mecanismos de formação de cristais e arranjos cristalinos. O *cluster* supramolecular pode ser definido como a menor porção da rede cristalina, que contém todas as informações e interações necessárias para o entendimento, incluindo informações energéticas e topológicas, das interações intermoleculares no sistema cristalino (MARTINS, 2017; PAGLIARI, 2018). Para melhor compreensão dessas interações a partir do monocristal, é necessário utilizar a demarcação do *cluster* supramolecular, a fim de estudar a primeira esfera de coordenação.

Em 1974, Kitaigorodsky (KITAIGORODSKY, 1974) propôs o conceito de Número de Coordenação Molecular (MCN) para primeira esfera de coordenação, que se refere ao número de moléculas vizinhas (MN) de uma molécula central, que foi denominada de M1, que faziam pelo menos um contato com essa - os dímeros, no empacotamento de cristais orgânicos. Onde para isso é utilizado o método do Poliedro de Voronoi–Dirichlet (VDP), introduzido como uma abordagem geométrica do empacotamento cristalino, capaz de identificar e representar a área de contato entre dois compostos adjacentes, que compartilhem da mesma face do poliedro (FISCHER, 1979).

Além disso, dados energéticos também vêm sendo utilizados para abordagem supramolecular, e, nesse sentido, uma aproximação envolvendo conteúdos topológicos e energéticos auxiliam na determinação de processos de cristalização na formação da estrutura supramolecular de compostos orgânicos (MARTINS, 2014, 2015). A **Figura 11** apresenta como é obtido o *cluster* supramolecular.

Figura 11. Representação do cluster supramolecular com NCM 14. (a) 4 moléculas superiores ao plano da M1; (b) 6 moléculas no mesmo plano da M1; (c) 4 moléculas inferiores ao plano da M1 (d) Cluster completo.



Fonte: Adaptada das referências (MARTINS, 2014, 2017)

3.6.2. Dados de superfície de contato e de energia normalizados

A normalização dos dados é o método que auxilia na visualização da contribuição energética e topológica de cada dímero. Considera que cada molécula poderia contribuir com partes iguais de superfície de contato e energia. Entretanto, a maior parte das moléculas não são esféricas, nem se comportam como tal, logo a normalização é o meio que torna capaz a comparação de contribuições topológicas e energéticas de dímeros (MARTINS, 2014).

Os dados normalizados de superfície de contato ($NC_{M1\cdots MN}$) e energia ($NG_{M1\cdots MN}$) são obtidos através das equações **1** e **2**, na qual o NCM é multiplicado pela fração de dímero em relação ao todo (MARTINS, 2014).

$$NC_{M1\cdots MN} = \frac{C_{M1\cdots MN}}{\sum C_{M1\cdots MN}} NCM \quad (1)$$

$$NG_{M1\cdots MN} = \frac{G_{M1\cdots MN}}{\sum G_{M1\cdots MN}} NCM \quad (2)$$

Dessa forma, é possível verificar se um dímero contribui, por exemplo, com área e energia diferentes ou iguais, em relação ao restante dos dímeros do *cluster* (PAGLIARI, 2018). A partir de valores normalizados, as interações intermoleculares podem ser divididas em quatro tipos (MARTINS, 2018).

- O tipo I representa um dímero molecular com uma alta energia de interação em uma pequena superfície de contato (por exemplo, ligações de hidrogênio).
- O tipo II corresponde a uma alta interação energia em uma grande superfície de contato (por exemplo, interações $\pi\cdots\pi$).
- O tipo III corresponde à baixa energia de interação e pequenas superfícies de contato com uma diferença máxima de $\pm 0,5$ entre ambos os parâmetros, e o
- Tipo IV é uma contribuição baseada em grandes superfícies de contato com baixa energia de interação.

Essa caracterização deu-se a partir da avaliação de estruturas cristalinas de uma série de moléculas orgânicas neutras, que possuíam distinções nas características energéticas e topológicas. Por fim, a normalização dos dados e a classificação dos tipos de interação auxiliam não apenas na discussão dos resultados, mas também na proposição de mecanismos de cristalização, permitindo, assim, possíveis comparações precisas e interpretações entre compostos diferentes.

3.6.3. Mecanismos de cristalização

O processo de cristalização pode ser visto como uma progressão gradual, onde ocorre a associação de moléculas aumentando a complexidade do sistema, obtendo o cristal 3D final. Esse processo leva em consideração hierarquias de energia, e mecanismos de cristalização têm sido propostos para uma série de compostos, a fim de compreender a formação de cristais (MARTINS, 2018). Desse modo, é proposto

que ocorre primeiro a formação de interações mais fortes, e após ocorre a formação de interações mais fracas no restante dos sítios (MARTINS, 2015).

Inicialmente, os dados de dímeros individuais com relação à energia de estabilização são utilizados para definir hierarquias, de dímeros superiores e inferiores, ou seja, quais dímeros têm maior ou menor contribuição para a estabilização do sistema, com intuito de avaliar as etapas de formação de cristais. Em seguida, são definidos os principais passos, nos quais, em alguns casos, mais de uma hierarquia está presente na mesma etapa de cristalização (MARTINS, 2018).

Capítulo 4:

Resultados e discussão

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

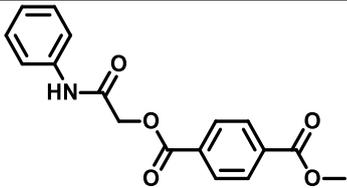
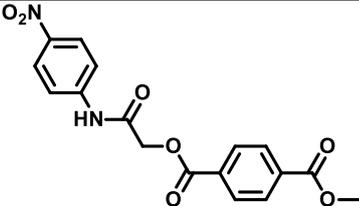
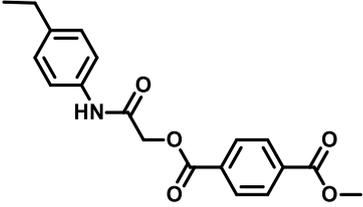
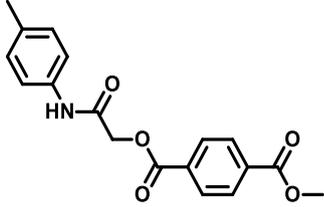
Neste capítulo, será exposta a estratégia sintética para a obtenção dos compostos derivados do ácido tereftálico, a qual resultou em duas séries de compostos finais 2-oxoetiltereftalatos simétricos e não simétricos, bem como as caracterizações estruturais, avaliações antimicrobianas e estudo topológico e energético.

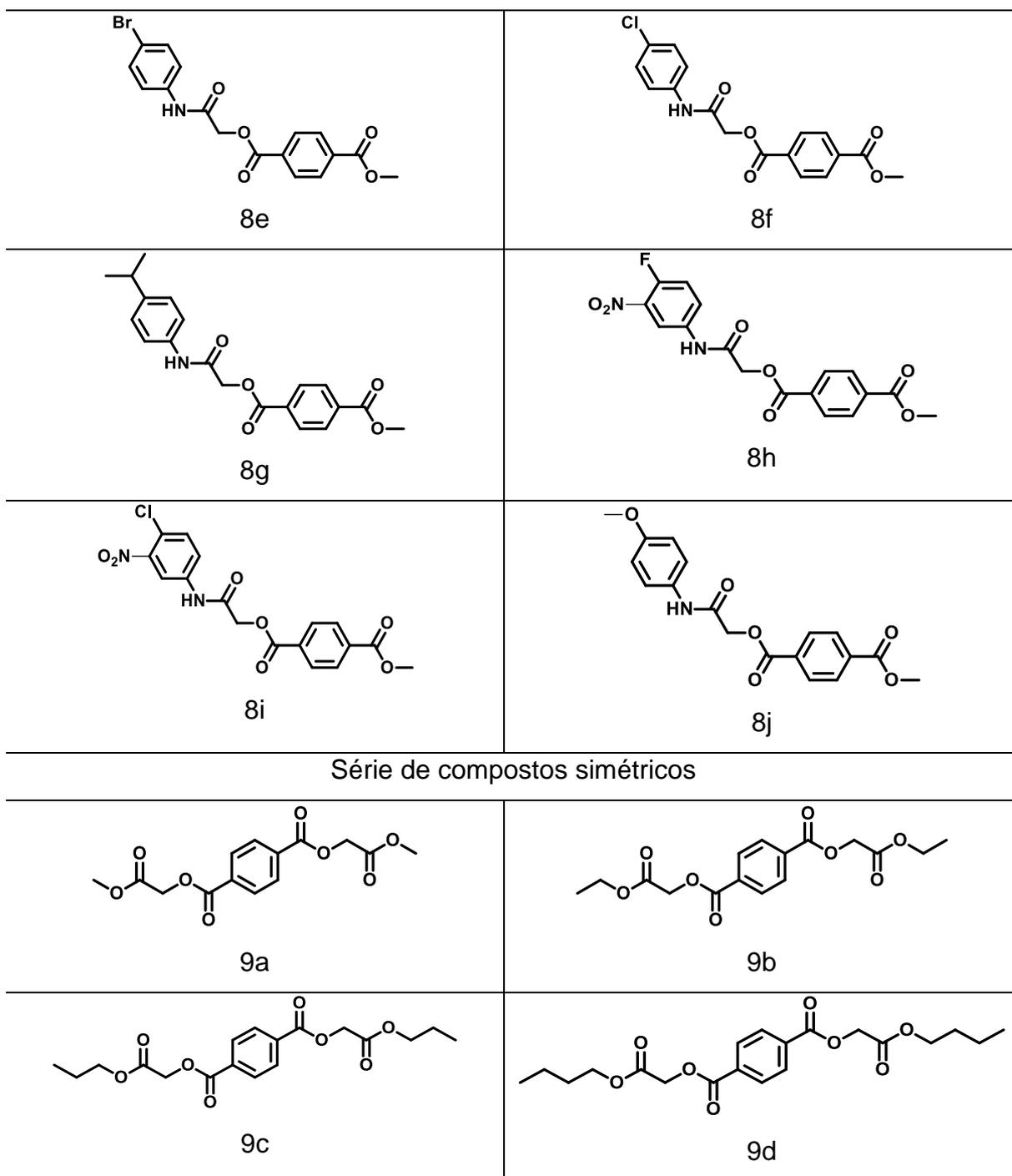
4.1 Planejamento estrutural

A obtenção dos compostos finais 2-oxoetiltereftalatos, simétricos e não simétricos, apresenta a mesma etapa inicial, onde a partir da reação de despolimerização do PET (1) em solução alcoólica alcalina obtém-se o tereftalato de potássio como produto, reação em que a matéria-prima são garrafas PET pós-consumo.

Nesta dissertação, são apresentadas as sínteses de quatorze moléculas, divididas em duas séries, 2-oxoetiltereftalatos simétricos e não simétricos (Tabela 2).

Tabela 2. Estruturas dos compostos finais obtidos nas duas séries simétricos e não simétricos
Série de compostos não simétricos

| | |
|---|--|
|  <p style="text-align: center;">8a</p> |  <p style="text-align: center;">8b</p> |
|  <p style="text-align: center;">8c</p> |  <p style="text-align: center;">8d</p> |



Os substituintes escolhidos para compor as séries possuem grupos eletroretiradores e/ou eletrodadores, para posteriormente poder se comparar quais os tipos de grupos podem influenciar para uma melhor atividade antimicrobiana. Por exemplo, o grupo nitro (**8b**) tem alto efeito retirador de elétrons, por ressonância e por efeito indutivo, o grupo metóxi (**8j**) possui característica doadora de elétrons por ressonância, efeito que se sobrepõe ao efeito retirador de elétron por efeito indutivo, os grupos alquila (**8c-d** e **8g**) são eletrodadores por efeito indutivo. O aumento da cadeia hidrocarbônica nos substituintes alquílicos deve aumentar o caráter lipofílico

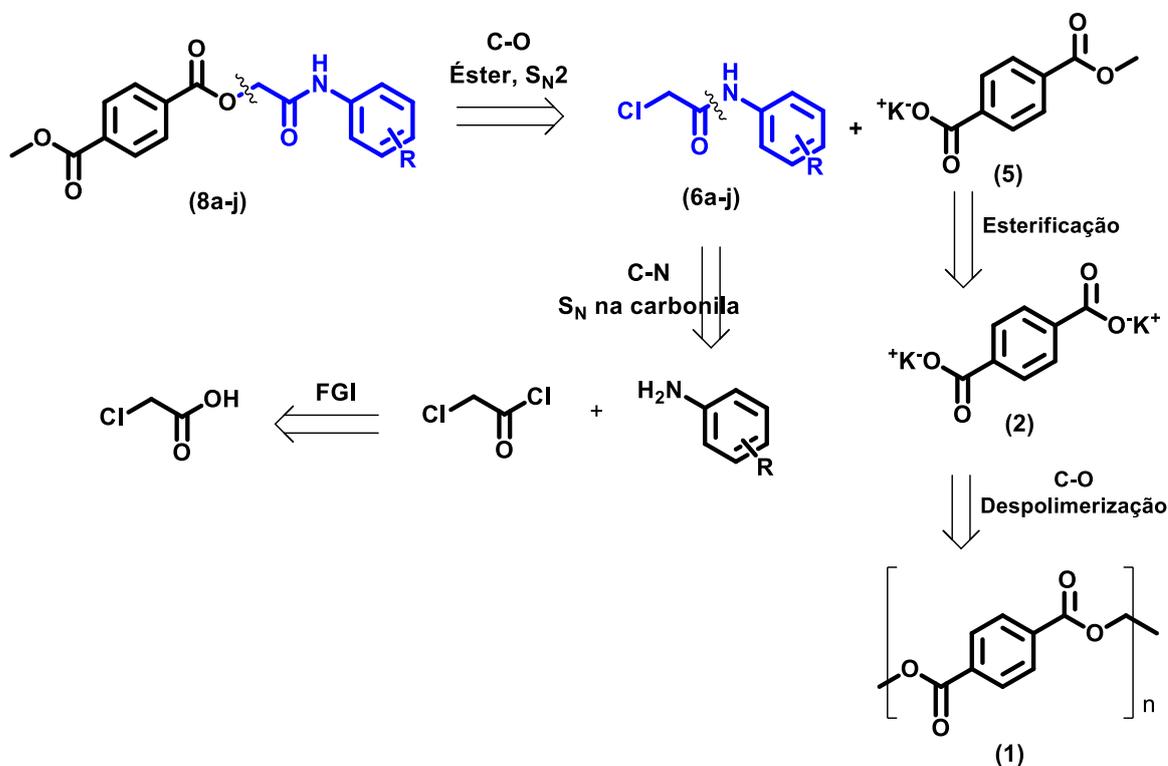
dos compostos. Os substituintes Br (**8e**) e Cl (**8f**) possuem efeitos intermediários eletroretirador por efeito indutivo e eletrodoador por ressonância. A somar, procurou-se escolher substituintes na porção acetamídica, já anteriormente relatados na literatura com atividade antimicrobiana (Tabela 3).

Tabela 3. Levantamento na literatura de 2-cloro-*N*-arilacetamidas com atividade antimicrobiana

| R | Atividade | Referências |
|-----------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| H | Antibacteriana e antifúngica | Katke, 2011; Aschale, 2012 |
| 4-CH ₂ CH ₃ | Antibacteriana e antifúngica | Katke, 2011 |
| 4-NO ₂ | Antibacteriana e antifúngica | Katke, 2011 |
| 4-OCH ₃ | Antibacteriana e antifúngica | Katke, 2011 |
| 4-Br | Antifúngica | Aschale, 2012 |

Nos **Esquemas 7** e **8** são apresentados uma breve análise retrossintética para os compostos **8a-j** e **9a-d**.

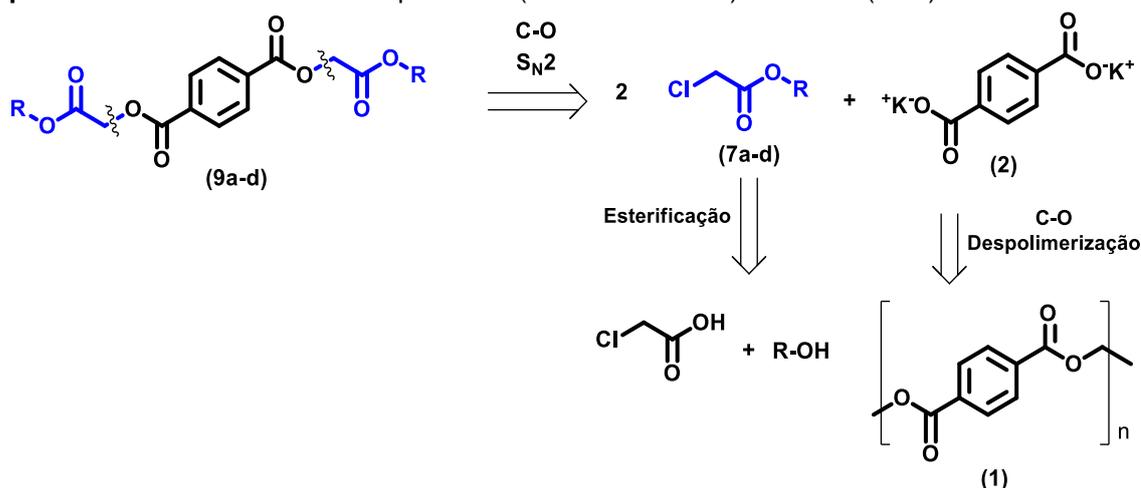
Esquema 7. Retrossíntese dos compostos 2-(arilamino)-2-oxoetil tereftalato de metila (**8a-j**)



A primeira desconexão está baseada na retro-reação de alquilação entre o sal de tereftalato de metila e 2-cloro-*N*-acetamida, para obtenção dos compostos (**8a-j**).

Os compostos (**6a-j**) e (**5**) são chaves para a obtenção dos compostos finais e as suas desconexões baseiam-se em reações de acetilação entre anilinas substituídas e cloreto de 2-cloroacetila e esterificação entre o tereftalato de potássio e metanol, respectivamente. O intermediário chave (**2**), por sua vez, apresenta desconexões provenientes da despolimerização do PET (**1**).

Esquema 8. Retrossíntese dos compostos bis(2-alcoxi-2-oxoetil)tereftalato (**9a-d**)



A primeira desconexão está baseada na retro-reação de alquilação entre o tereftalato de potássio e 2-cloroacetatos substituídos, para obtenção dos compostos (**9a-d**). Os compostos (**7a-d**) e (**2**) são chaves para a obtenção dos compostos finais e as suas desconexões baseiam-se em reações de esterificação entre ácido cloroacético e álcoois e despolimerização do PET (**1**), respectivamente.

4.2 Síntese e Caracterização

Todos os compostos foram caracterizados por ponto de fusão, Infravermelho (IV), Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹H) e Carbono-13 (RMN ¹³C), espectrometria de massas (CG-MS e ESI-MS) e difração de raios X para **8h** e **9a-b** (ver Apêndices).

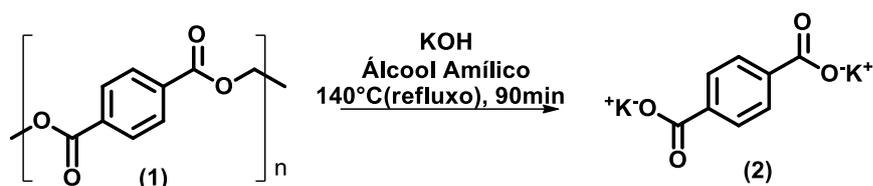
As sínteses dos compostos intermediários e finais serão discutidas ao longo desta seção.

4.2.1 Síntese e caracterização dos compostos intermediários

4.2.1.1. Preparação do tereftalato de potássio (**2**)

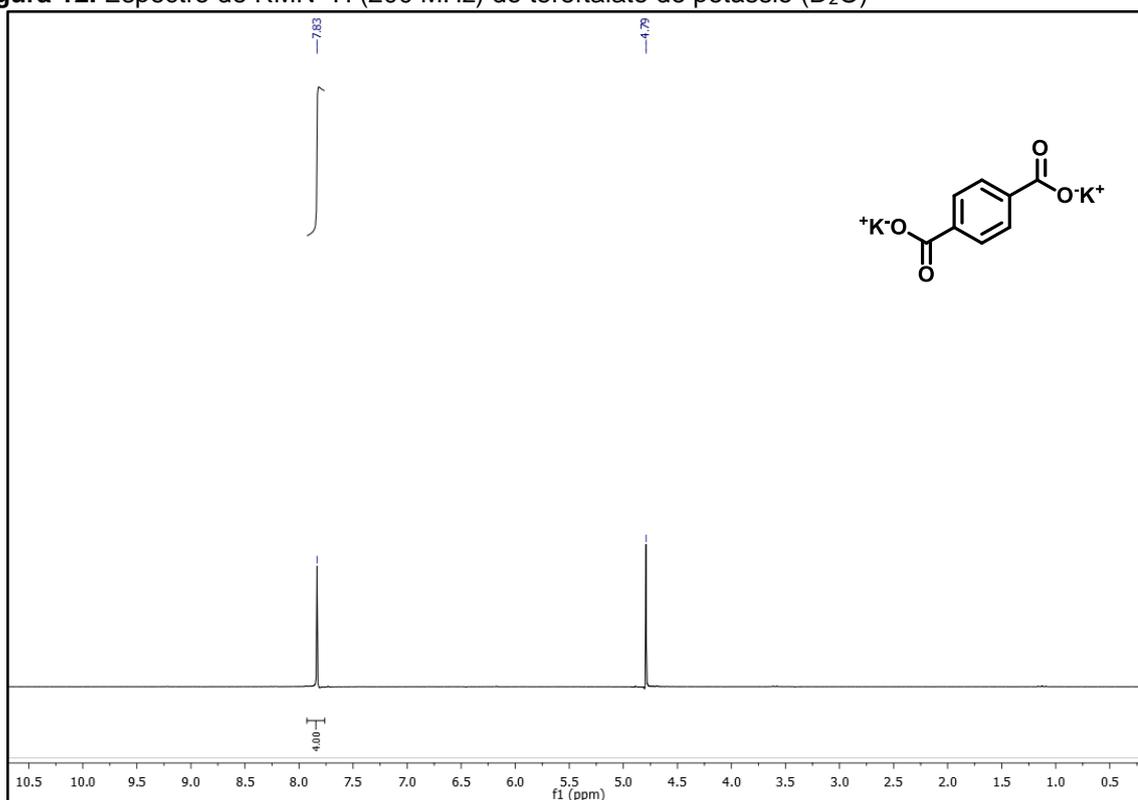
Baseado em metodologia já utilizada pelo nosso grupo de pesquisa (LIMA, 2019), o uso de garrafas PET pós-consumo como matéria-prima para a obtenção tereftalato de potássio é uma forma de reciclagem. A obtenção desse material de partida deu-se a partir da reação de despolimerização por hidrólise das garrafas PET pós consumo (Esquema 9) com rendimento de 90%, considerando que ao fim da reação não foi observado nenhum pedaço de PET sem ter participado da reação na etapa de dissolução.

Esquema 9. Reação de despolimerização



O tereftalato de potássio (2) foi caracterizado pelas técnicas espectroscópicas de infravermelho e ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H obtidos em (D_2O , 200 MHz).

No espectro de RMN ^1H a 200 MHz do tereftalato de potássio (Figura 12) foi possível observar apenas um sinal de hidrogênio, isso devido à simetria da molécula. Pode-se observar um singlete na região dos hidrogênios aromáticos com uma integral para quatro hidrogênios.

Figura 12. Espectro de RMN ^1H (200 MHz) do tereftalato de potássio (D_2O)

4.2.1.2. Preparação do ácido 1,4-dicarboxilicobenzeno

Para a obtenção do ácido 1,4-dicarboxilicobenzeno, ou comumente chamado de ácido tereftálico, o tereftalato de potássio foi solubilizado em água destilada e adicionados algumas gotas de $\text{HCl}_{(\text{conc.})}$ até que a solução alcançasse $\text{pH}=2$. Após observar a presença de precipitado branco (o ácido tereftálico), a solução foi filtrada e lavada com água.

4.2.1.3. Preparação do tereftalato de metila (4)

Baseada em metodologias relatadas na literatura, para a reação de obtenção do tereftalato de metila utilizou-se dois métodos, por via ácida (método A, PAUL, 2015) e por via SOCl_2 (método B, CHENOT, 2007). Para a escolha da melhor rota de síntese do éster foi realizado um comparativo entre as duas metodologias utilizadas na reação de esterificação (Tabela 4).

Tabela 4. Otimização das condições da reação de esterificação

O=C(O)c1ccc(cc1)C(=O)O + CH3OH
 $\xrightarrow[\text{método B}]{\text{método A}}$
COC(=O)c1ccc(cc1)C(=O)OC

(3) (4)

| Entrada | Reagente | Quantidade | Tempo | Rendimento (%) |
|-----------------|--------------------------------|------------|-------|----------------|
| Método A | H ₂ SO ₄ | 0,5 mL | 48 h | 80 |
| Método B | SOCl ₂ | 5 mL | 12 h | 90 |

Comparando as duas metodologias, pôde-se observar que as condições por via SOCl₂ (método B) são melhores em relação ao menor tempo e maior rendimento reacional, porém, se for levado em conta a questão de custos, esta metodologia possui um valor mais alto quando comparada aos reagentes utilizados na reação por via ácida (método A). Os compostos obtidos pelas duas metodologias foram caracterizados por técnicas de infravermelho e RMN ¹H e ¹³C.

No espectro de RMN ¹H a 400 MHz (Figura 13) foi possível observar dois sinais, um singleto referente ao grupo metil em 3,95 ppm e outro singleto da região aromática em 8,10 ppm. No espectro de RMN ¹³C a 101 MHz (Figura 14), observou-se quatro sinais em 52,4 ppm para C-4, 129,54 ppm para C-1, 133,90 ppm para C-2 e 166,27 ppm para C-3.

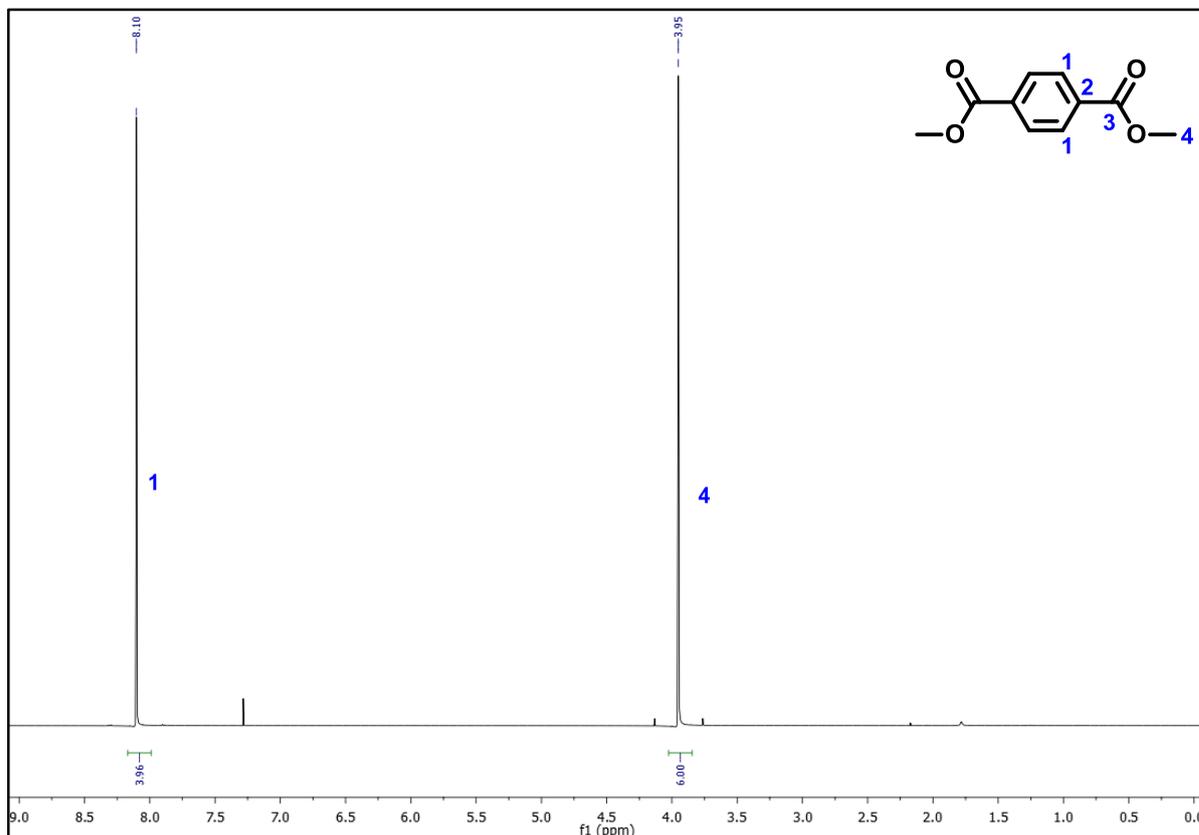
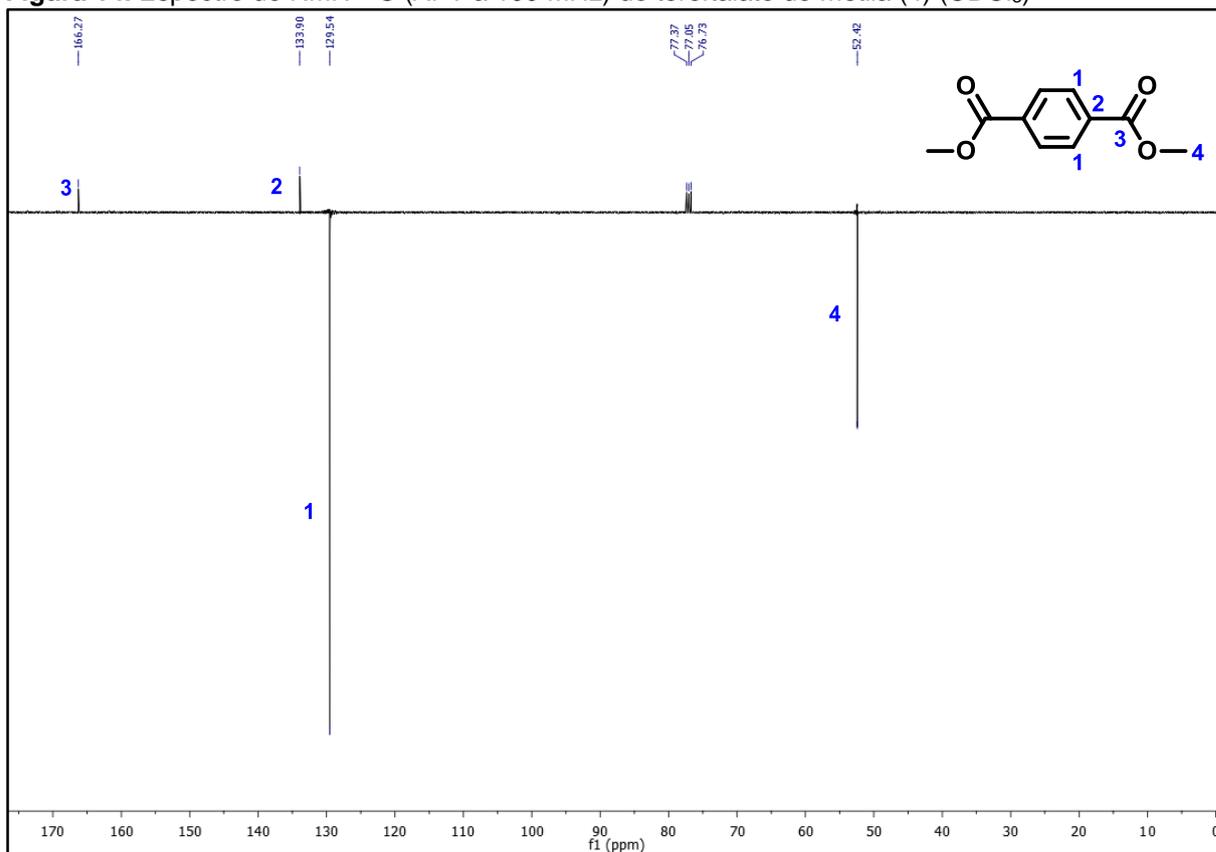
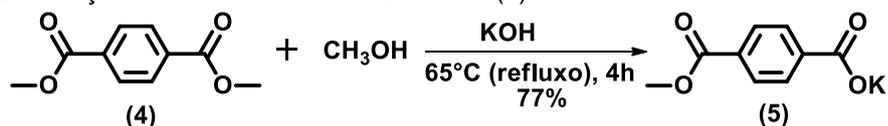
Figura 13. Espectro de RMN ¹H (400 MHz) do tereftalato de metila (4) (CDCl₃)

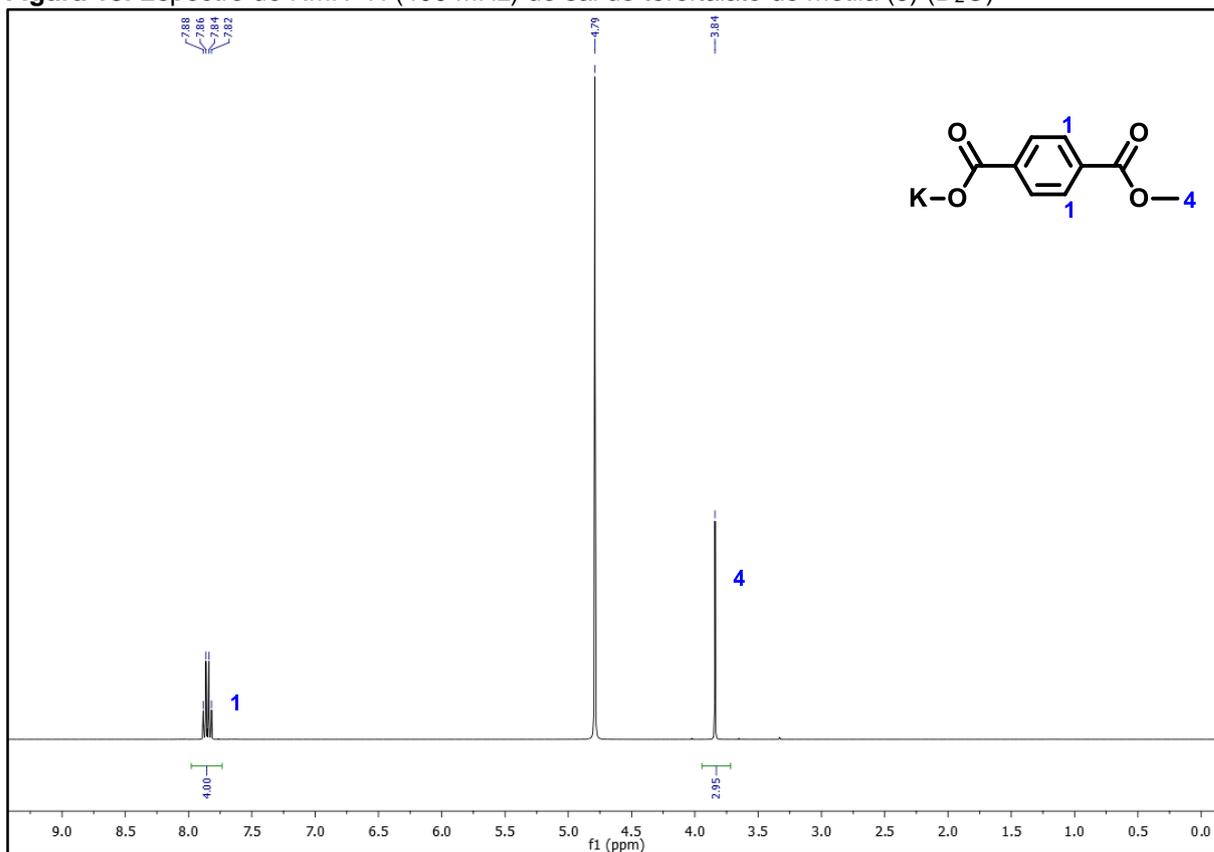
Figura 14. Espectro de RMN ^{13}C (APT a 100 MHz) do tereftalato de metila (4) (CDCl_3)

4.2.1.4. Preparação do sal do tereftalato de metila (5)

Baseada em metodologia da literatura (CHENOT, 2007), foi realizada a reação de hidrólise no éster (4), na qual o produto obtido foi o sal do éster (Esquema 10). Para confirmar o sucesso da reação realizou-se um simples teste, na qual através da adição de água em uma pequena quantidade do composto a sua completa solubilização indicou a formação do sal. Reação com rendimento de 77%.

Esquema 10. Obtenção do sal do tereftalato de metila (5)

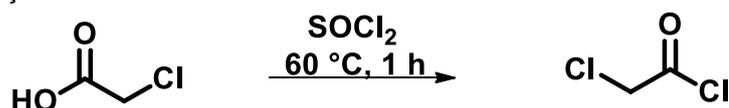
No espectro de RMN ^1H a 400 MHz (Figura 15) foi possível observar dois sinais, um singlete em 3,84 ppm, referente a três hidrogênios, do grupo metil e outro duplo dubleto em 7,82-7,88 ppm, para quatro hidrogênios, referente à região aromática.

Figura 15. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do sal do tereftalato de metila (5) (D_2O)

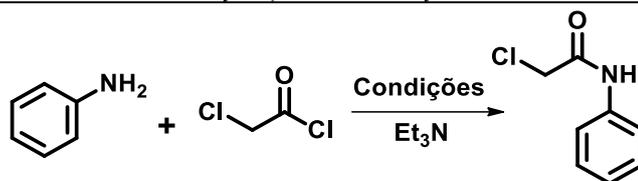
4.2.1.5. Preparação das 2-cloro-*N*-arilacetamidas (6a-j)

Baseada em metodologia da literatura (PEIXOTO, 2016), a síntese das 2-cloro-*N*-arilacetamidas utiliza o cloreto de cloroacetila como agente acilante em solventes e bases distintas. Para a obtenção do cloreto de cloroacetila foi utilizado o tratamento do ácido cloroacético com o cloreto de tionila (SOCl_2) a temperatura de $70\text{ }^\circ\text{C}$ por 1 hora (Esquema 11).

Esquema 11. Obtenção do cloreto de cloroacetila



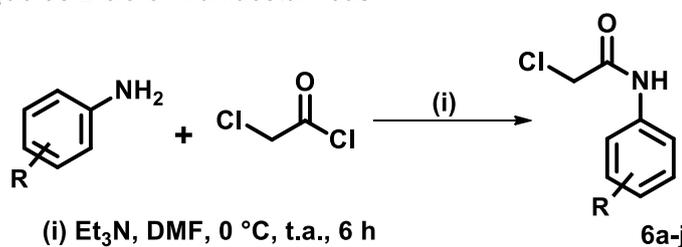
A partir desses dados, realizaram-se alguns testes condicionais, os quais são mostrados na **Tabela 5**.

Tabela 5. Condições reacionais de acetilação para a obtenção de 2-cloro-*N*-fenilacetamida

| Entrada | Solvente | Tempo (h) | Rendimento (%) |
|---------|---------------|-----------|----------------|
| 1 | DMF | 6 | 93 |
| 2 | Acetona | 24 | 87 |
| 3 | Diclorometano | 20 | 90 |
| 4 | THF | 24 | 93 |

Através da **Tabela 5**, pode-se concluir que, dentre as condições reacionais testadas, os procedimentos que resultaram em rendimentos melhores foi o teste com trietilamina como base e DMF como solvente. Os produtos foram recristalizados em etanol, obtendo rendimentos de 87-93%.

Amidas podem ser obtidas a partir de reações de aminas com derivados de ácidos carboxílicos, como anidrido, ésteres e haletos de ácidos. As amidas utilizadas neste trabalho foram preparadas pela reação de acetilação de aminas aromáticas substituídas com o cloreto de cloroacetila (Esquema 12).

Esquema 72. Obtenção de 2-cloro-*N*-arilacetamidas

a: R= H, b: R= 4-NO₂, c: R= 4-CH₂CH₃, d: R= 4-CH₃, e: R= 4-Br, f: R= 4-Cl,
g: R= 4-CH(CH₃)₂, h: R= 4-F, 3-NO₂, i: R= 4-Cl, R= 3-NO₂, j: 4-OCH₃

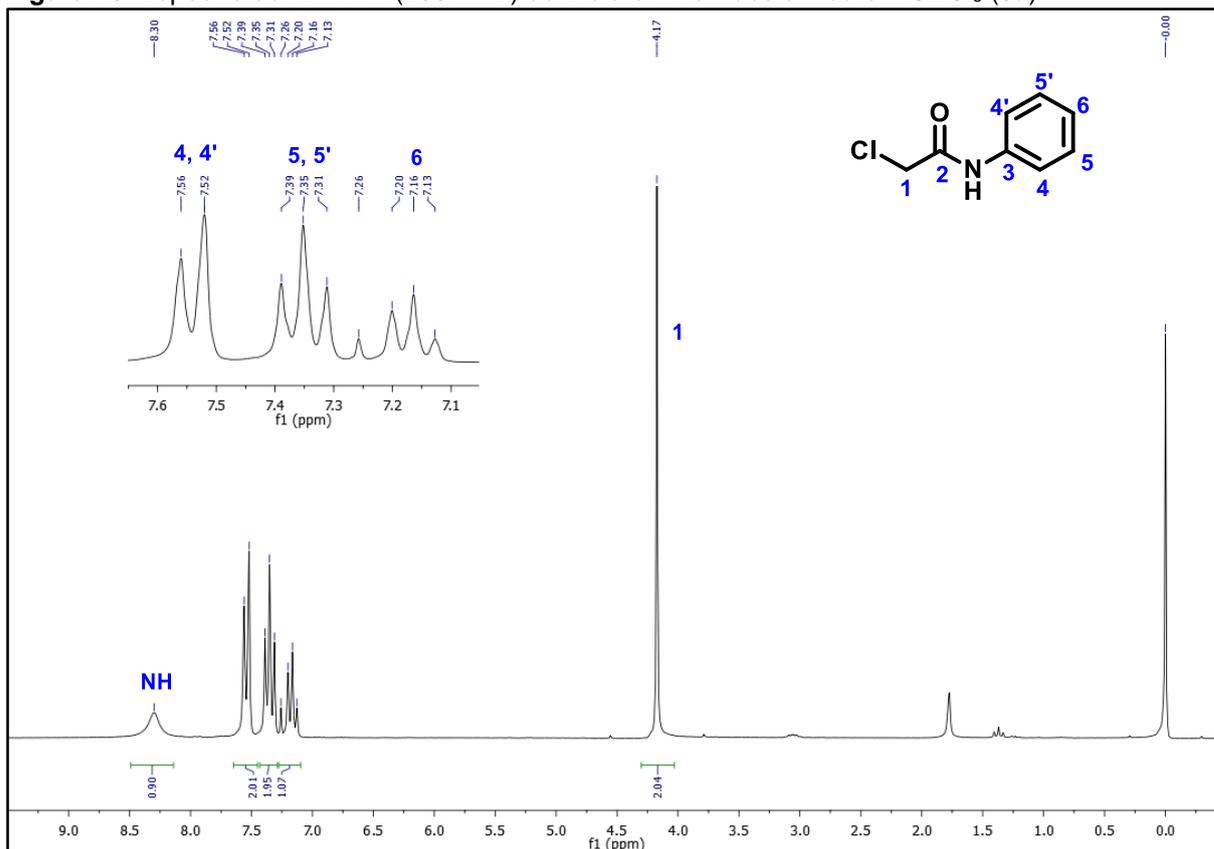
As acetamidas sintetizadas foram caracterizadas pelas técnicas espectroscópicas de ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C.

Nos espectros de infravermelho, o principal indício de formação da amida é o desaparecimento de uma banda forte em 3300-3500 cm⁻¹ (N-H) e o aparecimento de uma banda forte em aproximadamente 1700cm⁻¹ (C=O amida) e outra em 1000-1300cm⁻¹ (C-N).

Como exemplo representativo o espectro de RMN ¹H a 200 MHz do composto 6a (Figura 16) apresentou cinco sinais de hidrogênio, onde foi possível observar um intenso singlete na região dos alifático com uma integral para dois hidrogênios

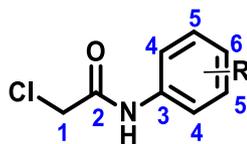
referente ao grupo $\text{CH}_2\text{-Cl}$ em 4,17 ppm. Na região dos aromáticos, foram observados um tripleto para um hidrogênio do H-6 em 7,16 ppm ($J = 7,3$ Hz), um tripleto para dois hidrogênios do H-5 e 5' em 7,35 ppm ($J = 7,8$ Hz) e, por fim, um duplete para dois hidrogênios do H-4 e 4' em 7,54 ppm ($J = 8,0$ Hz). Ainda foi possível atribuir o sinal para um hidrogênio em 8,30 ppm para o grupo N-H.

Figura 16. Espectro de RMN ^1H (200 MHz) do 2-cloro-*N*-fenilacetamida em CDCl_3 (6a)



Nos espectros de RMN ^{13}C , observou-se dois sinais característicos das 2-cloro-*N*-arilacetamidas, o sinal da carbonila da amida (C-2) e o sinal do $\text{CH}_2\text{-Cl}$ (C-1), apresentados na **Tabela 6**.

Tabela 6. Deslocamentos químicos em RMN ^{13}C a 50 MHz e CDCl_3 (C-2 e C-1) para as 2-cloro-*N*-arilacetamidas

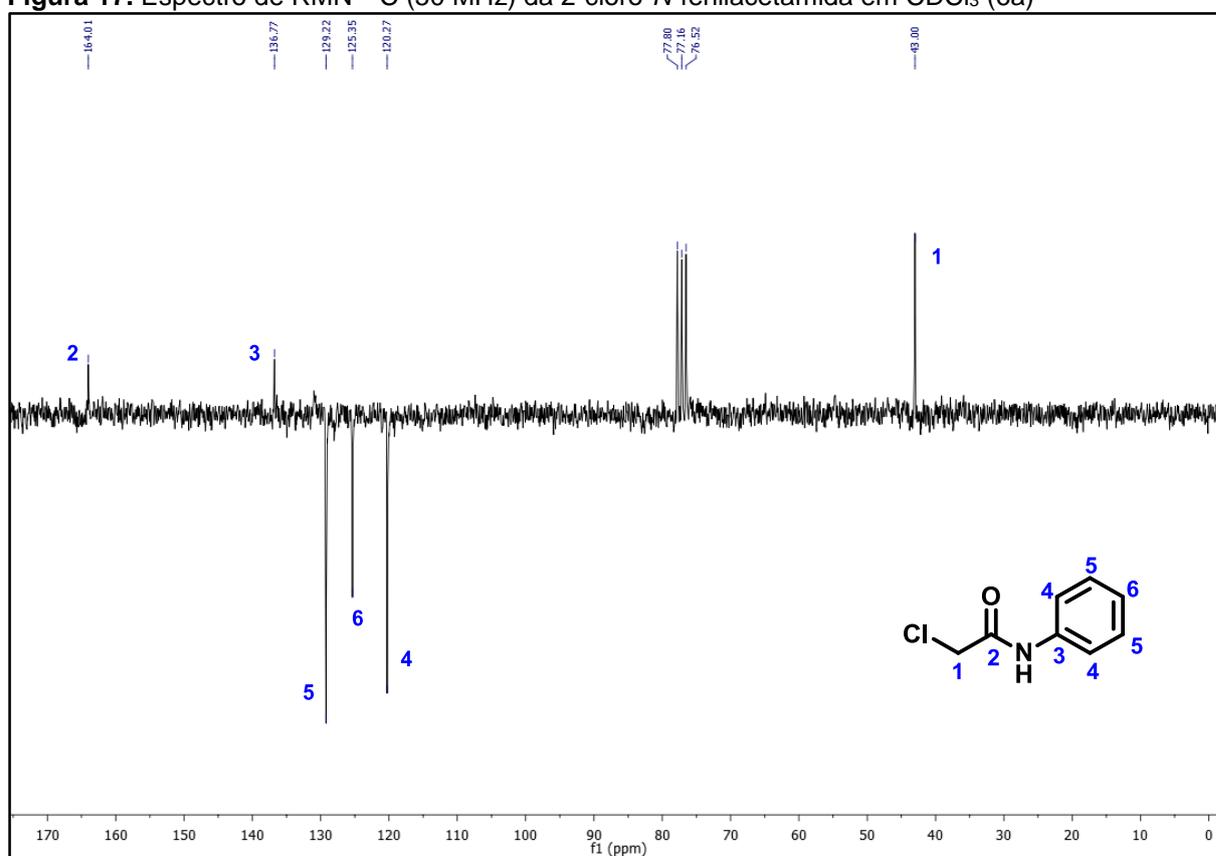


| $\delta^{13}\text{C}$ (ppm) | 6a | 6b | 6c | 6d | 6e | 6f | 6g | 6h | 6i | 6j |
|--------------------------------|----|------------------|--|------------------|------|------|-------------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------|
| R | H | 4- NO_2 | 4- CH_2C H ₃ | 4- CH_3 | 4-Br | 4-Cl | 4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ | 4-F, 3- NO_2 | 4-Cl, 3- NO_2 | 4- OCH_3 |

| | | | | | | | | | | |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| C-1 | 43,0 | 43,6 | 43,0 | 42,6 | 43,6 | 43,5 | 43,0 | 43,4 | 43,4 | 42,9 |
| C-2 | 164,0 | 165,6 | 163,9 | 163,8 | 164,8 | 164,8 | 164,8 | 165,4 | 165,5 | 163,9 |

Como exemplo representativo observou-se no espectro de ^{13}C do composto **6a** (Figura 17) os sinais dos carbonos C-2 e C-3 em 164,01 e 136,77 ppm, respectivamente. Na análise detalhada, foi possível atribuir com relativa precisão os deslocamentos químicos para os carbonos C-5 em 120,27 ppm, C-6 em 125,35 ppm, C-4 em 129,22 ppm e o carbono C-1 em 43,00 ppm.

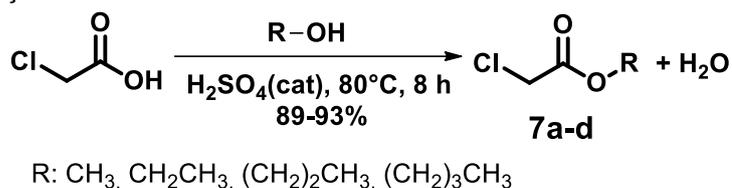
Figura 17. Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz) da 2-cloro-*N*-fenilacetamida em CDCl_3 (**6a**)



4.2.1.6. Preparação de 2-cloroacetatos substituídos (7a-d)

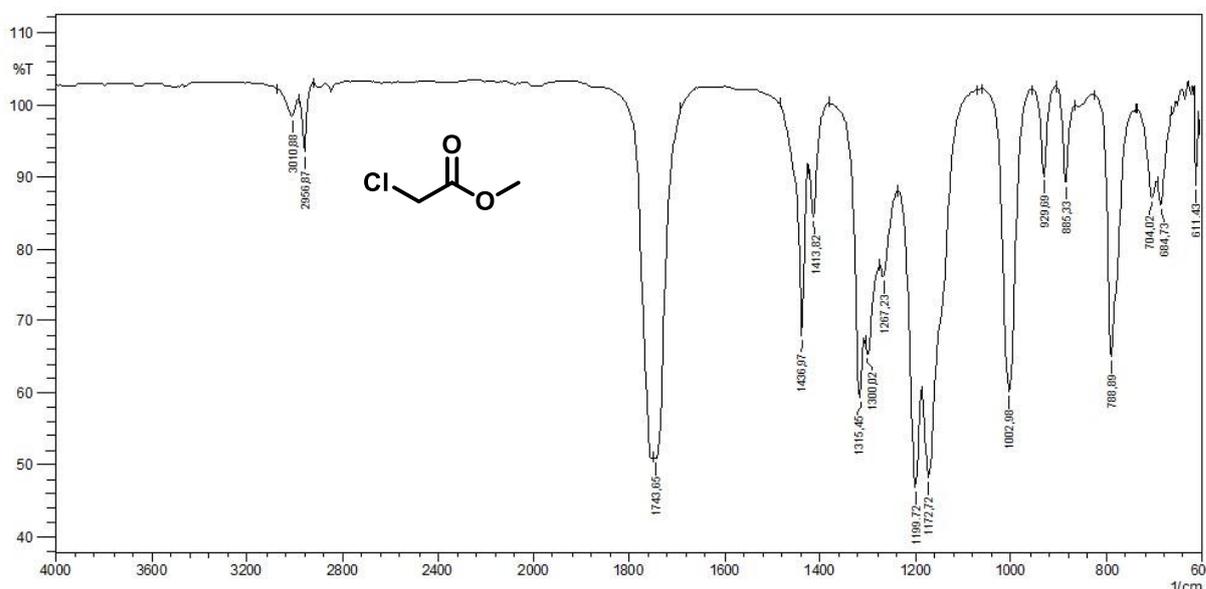
Baseada em metodologia descrita na literatura (GUPTA, 2017), a obtenção dos cloretos de éster deu-se pela reação do ácido cloroacético com álcoois (metílico, etílico, propílico, butílico) em meio ácido (Esquema 13).

Esquema 13. Obtenção dos 2-cloroacetatos substituídos

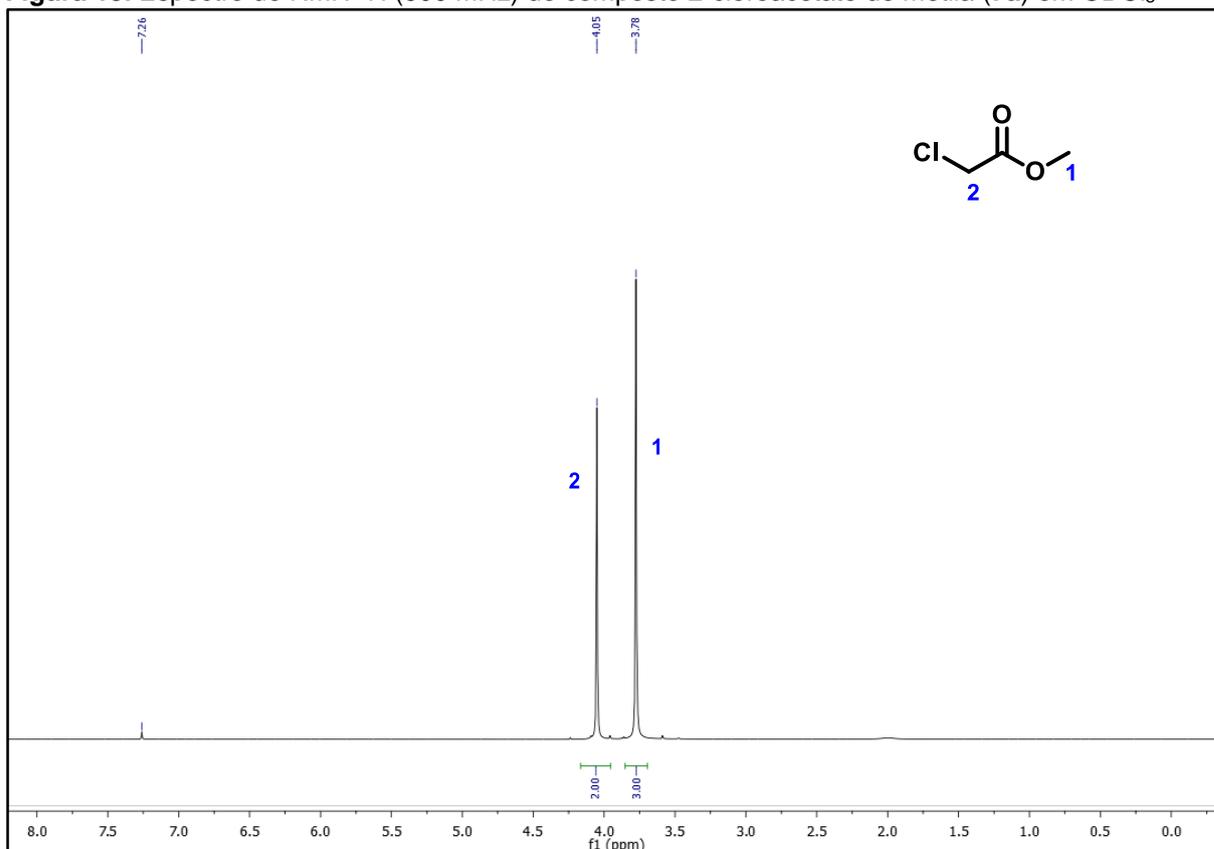


Os ésteres sintetizados foram caracterizados pelas técnicas espectroscópicas de infravermelho, RMN de ¹H e ¹³C. Nos espectros de infravermelho as absorções referentes ao grupo funcional (C=O) dos ésteres variaram de 1747-1736 cm⁻¹ e os estiramentos C-O-C variaram de 1186-1024 cm⁻¹. Como exemplo representativo, a **Figura 18** apresenta o espectro do composto 2-cloro-acetato de metila

Figura 18. Espectro de infravermelho do composto 2-cloroacetato de metila (**7a**)



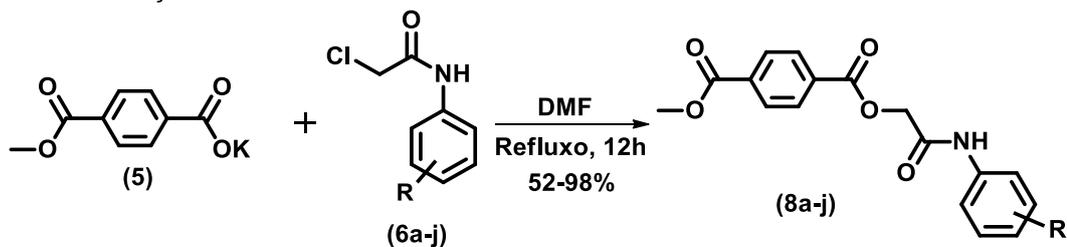
De maneira representativa, no espectro de RMN ¹H (400MHz) do composto (**7a**) (Figura 19) pode ser observado dois singletos, um singlete para 3 hidrogênios atribuído aos hidrogênios CH₃ em 3,78 ppm e outro singlete para 2 hidrogênios atribuído aos hidrogênios metilênicos do CH₂-Cl em 4,05 ppm.

Figura 19. Espectro de RMN ^1H (600 MHz) do composto 2-cloroacetato de metila (**7a**) em CDCl_3


4.2.2. Síntese e caracterização dos compostos finais

4.2.2.1. Síntese dos 2-oxoetilereftalatos não simétricos (**8a-j**)

A série dos compostos não simétricos (**8a-j**) é formada por dez compostos finais, cuja obtenção se deu pela reação do sal do tereftalato de metila (**5**) com as 2-cloro-*N*-arilacetamidas (**6a-j**) através de uma reação de substituição nucleofílica do tipo 2 ($\text{S}_{\text{N}}2$) (Esquema 14).

Esquema 84. Obtenção de 2-oxoetilereftalatos não simétricos


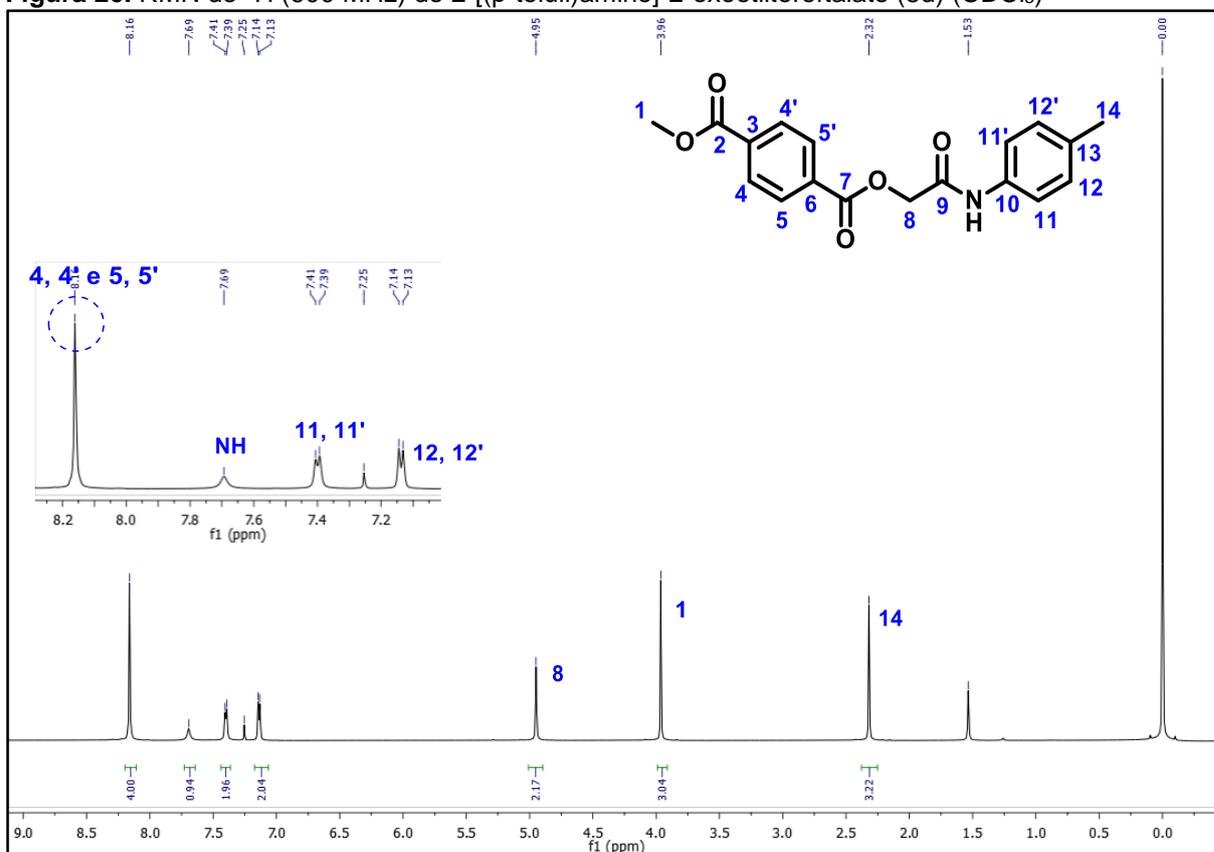
a: R= H, b: R= 4- NO_2 , c: R= 4- CH_2CH_3 , d: R= 4- CH_3 , e: R= 4-Br, f: R= 4-Cl, g: R= 4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, h: $\text{R}_1= 4\text{-F}$, $\text{R}_2= 3\text{-NO}_2$, i: $\text{R}_1= 4\text{-Cl}$, $\text{R}_2= 3\text{-NO}_2$, j: R= 4- OCH_3

Todos os compostos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas de IV e RMN de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas.

Nos espectros de infravermelho (Apêndices), os principais indícios de que houve a formação do produto foi o aparecimento de duas bandas fortes em aproximadamente 1750 cm^{-1} referente à $\text{C}=\text{O}$ de éster e amida, e outras duas bandas fortes entre $1000\text{-}1200\text{ cm}^{-1}$ ($2\times$) referentes à ligação C-O-C .

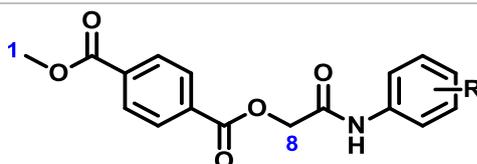
Como exemplo representativo, o espectro de RMN de ^1H a 600 MHz do composto **8d** (Figura 20) apresentou sete sinais de hidrogênio, onde foi possível observar um intenso singleto na região dos aromáticos com uma integral para quatro hidrogênios referente à porção aromática do tereftalato (C-4 , $\text{C-4}'$ e C-5 , $\text{C-5}'$) em 8,16 ppm. Ainda na região dos aromáticos, foi observado um dubleto para dois hidrogênios de H-12 e H-12' em 7,14 ppm ($J = 6\text{ Hz}$), um dubleto para dois hidrogênios de H-11 e H-11' em 7,40 ppm ($J = 12\text{ Hz}$). Podemos ainda observar mais três singletos, um para dois hidrogênios de H-8 em 4,95 ppm, outro para três hidrogênios de H-1 em 3,96 ppm, por fim, mais um singleto para para três hidrogênio do H-14 em 2,32 ppm. Ainda foi possível atribuir um pico para um hidrogênio em 7,8 ppm referente ao grupo N-H.

Figura 20. RMN de ^1H (600 MHz) de 2-[(p-toluil)amino]-2-oxoetiltereftalato (**8d**) (CDCl_3)



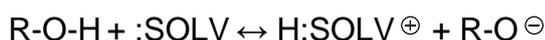
Na **Tabela 7**, podemos observar três sinais típicos nos espectros de RMN de ^1H dos compostos 2-oxoetiltereftalatos não simétricos (Apêndices), um pico largo atribuído ao hidrogênio N-H na região de 7,59-10,69 ppm, um singlete para 2 hidrogênios atribuído ao hidrogênio metilênico de H-8 na faixa de 4,95-5,02 ppm e um singlete para três 3 hidrogênios atribuído ao grupo metil de H-1 na faixa de 3,90-4,00 ppm.

Tabela 7. Deslocamentos químicos dos hidrogênios (H-6, H-8 e N-H) a 600 MHz para os compostos (**8a-j**) (CDCl_3 ou DMSO-d_6)



| $\delta^1\text{H}$ | 8a | 8b | 8c | 8d | 8e | 8f | 8g | 8h | 8i | 8j |
|--------------------|------|------------------|-----------------------------|------------------|------|------|-------------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------|
| R | H | 4- NO_2 | 4- CH_2CH_3 | 4- CH_3 | 4-Br | 4-Cl | 4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ | 4-F, 3- NO_2 | 4-Cl, 3- NO_2 | 4- OCH_3 |
| H-1 | 3,97 | 3,96 | 3,97 | 3,96 | 3,97 | 3,97 | 3,91 | 3,90 | 4,00 | 3,96 |
| H-8 | 4,97 | 5,01 | 4,96 | 4,95 | 4,96 | 4,96 | 4,96 | 5,00 | 5,02 | 4,95 |
| N-H | 7,82 | 8,02 | 7,75 | 7,59 | 7,72 | 7,76 | 10,17 | 10,69 | 8,04 | 7,67 |

Muito embora o grupo em amidas apresente faixa típica de próton com deslocamento químico em 5,0-8,0 ppm, hidrogênios que podem trocar, seja com prótons do solvente seja com prótons da molécula, também tendem a apresentar posições de absorção variáveis. As equações a seguir ilustram as situações possíveis (PAVIA, 2016):



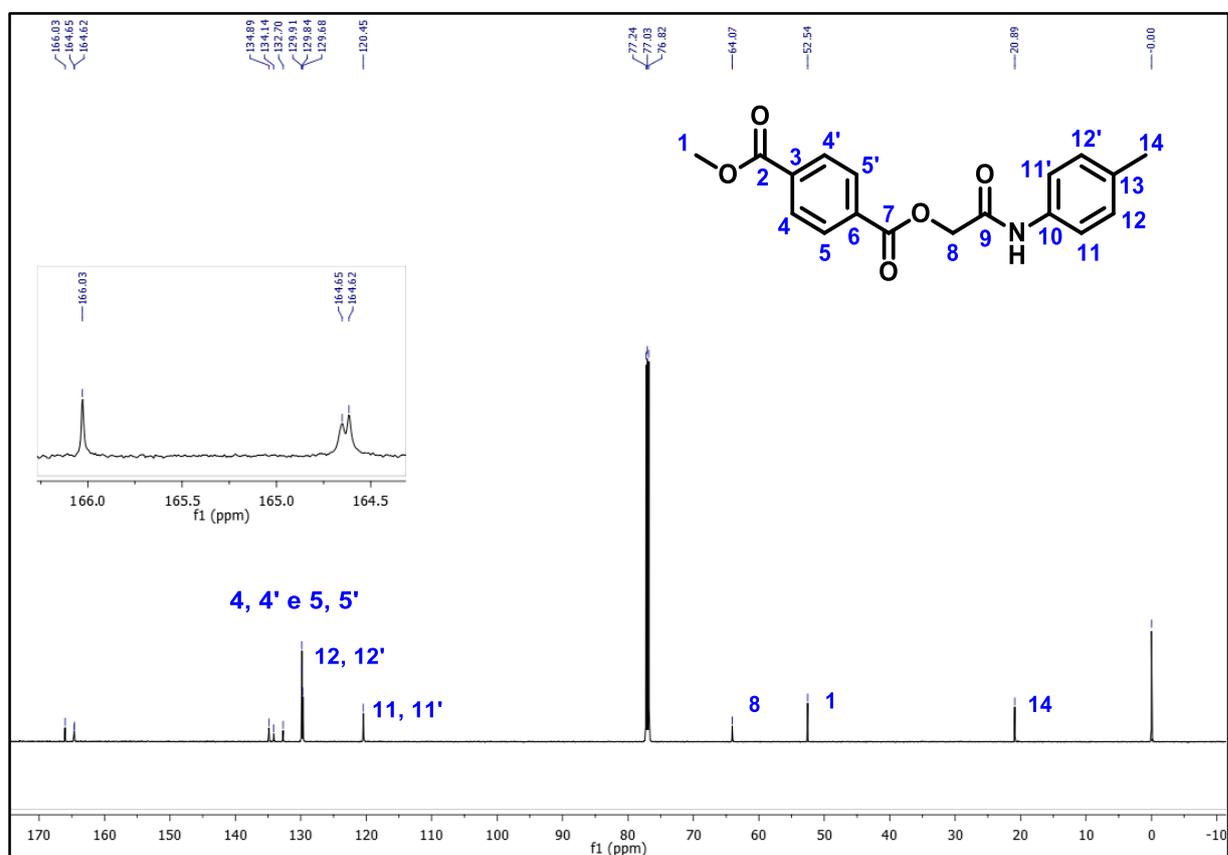
A grande diferença no deslocamento químico do hidrogênio NH observado nos espectros dos compostos **8g-h** atribui-se a uma possível interação intermolecular de ligação de hidrogênio clássica dos compostos com o solvente utilizado na análise, pois estes compostos **8g-h** foram os únicos analisados em DMSO-d_6 .

Nos espectros de RMN de ^{13}C (Apêndices), podemos observar cinco sinais característicos, sendo três sinais de carbonila, um referente a carbonila da amida e dois referentes a carbonila de ésteres e mais dois sinais referentes aos grupos metil

(C-1) e metileno (C-8). Para uma atribuição mais correta das carbonilas dessa série, uma amostra do composto (**8d**) foi submetida à análise de RMN bidimensional, HSQC e HMBC (Apêndices).

Como exemplo representativo, no espectro de RMN de ^{13}C do composto **8d** (Figura 21), atribuíram-se os sinais dos carbonos C-2, C-9 e C-7 em 166,0, 164,5 e 164,6 ppm, respectivamente. Na análise detalhada dos átomos de carbono do anel aromático, foi possível atribuir com relativa precisão os sinais dos carbonos em 129,7 e 120,4 ppm para C-12, C-12' e C-11, C-11', respectivamente, em 134,9 ppm para C-13 e, por fim, em 64,1 e 52,5 ppm para C-8 e C-1, respectivamente.

Figura 21. RMN ^{13}C (151 MHz) de 2-[(p-toluil)amino]-2-oxoetiltereftalato (**8d**) (CDCl_3)



O uso de espectros bidimensionais foi importante para a completa atribuição de sinais no espectro de ^{13}C RMN. Por exemplo, através do acoplamento ^1H - ^{13}C em Heteronuclear Single-Quantum Correlation (HSQC), foi possível distinguir os sinais aromáticos hidrogenados em 129,9 ppm para a porção tereftálica, e 120,4 e 129,7 ppm para C-11,11' e C-12,12', respectivamente. E, por meio de acoplamentos de longa distância $^3\text{-}^4\text{J}$ em Heteronuclear Multiple-Bond Correlation (HMBC), foi possível distinguir parcialmente os sinais carbonílicos não hidrogenados em 165,2, 165,9 e

166,3 ppm (C-2) e os sinais aromáticos não hidrogenados em 132,7 (C-3 e 6), 134,1 (C-10), 134,9 (C-13) ppm.

A **Tabela 8** apresenta os dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **8a-j**.

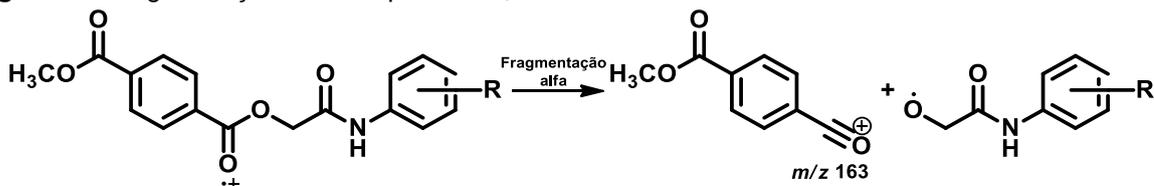
Tabela 8. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C para os compostos **8a-j**

| Composto | RMN ^1H , δ (ppm) | RMN ^{13}C , δ (ppm) |
|-----------|--|--|
| 8a | 8,17 (s, 4H), 7,82 (s, 1H), 7,54-7,53 (d, 1H, $J = 6\text{Hz}$), 7,36-7,33 (t, 1H, $J = 18\text{Hz}$), 7,17-7,15 (t, 1H, $J = 6\text{Hz}$), 4,97 (s, 2H), 3,97 (s, 3H) | 166,02, 164,80, 164,57, 136,60, 134,78, 132,54, 129,89, 129,82, 129,17, 125,15, 120,30, 63,97, 52,60 |
| 8b | 8,24-8,18 (s, 4H, $J = 6\text{Hz}$), 8,02 (s, 1H), 8,24-8,23 (d, 1H, $J = 6\text{Hz}$), 7,75-7,73 (d, 1H, $J = 12\text{Hz}$), 5,01 (s, 2H), 3,96 (s, 3H) | 165,93, 165,21, 164,75, 144,39, 142,38, 135,18, 132,27, 130,01, 129,91, 125,17, 119,69, 64,12, 52,61 |
| 8c | 8,17 (s, 4H), 7,75 (s, 1H), 7,44-7,43 (d, 1H, $J = 6\text{Hz}$), 7,18-7,17 (d, 1H, $J = 6\text{Hz}$), 4,96 (s, 2H), 3,97 (s, 3H) | 166,03, 164,67, 164,55, 141,34, 134,77, 134,16, 132,58, 129,89, 129,82, 128,48, 120,49, 63,98, 52,0, 28,34, 15,61 |
| 8d | 8,16 (s, 4H), 7,59 (s, 1H), 7,41-7,39 (d, 1H, $J = 12\text{Hz}$), 7,14-7,13 (d, 1H, $J = 6\text{Hz}$), 4,95 (s, 2H), 3,96 (s, 3H) | 166,03, 164,65, 164,62, 134,89, 134,14, 132,70, 129,91, 129,84, 129,68, 120,45, 64,07, 52,54, 20,89 |
| 8e | 8,16 (s, 4H), 7,72 (s, 1H), 7,47-7,43 (dd, 2H, $J = 12\text{Hz}$), 4,96 (s, 2H), 3,97 (s, 3H) | 165,98, 164,83, 164,66, 135,80, 135,00, 132,52, 132,21, 129,95, 129,86, 121,86, 117,91, 64,06, 52,57 |
| 8f | 8,16 (s, 4H), 7,76 (s, 1H), 7,49-7,48 (d, 1H, $J = 6\text{Hz}$), 7,31-7,29 (d, 1H, $J = 12\text{Hz}$), 4,96 (s, 2H), 3,97 (s, 3H) | 165,99, 164,85, 164,66, 135,29, 134,99, 132,54, 129,94, 129,86, 129,24, 121,57, 64,04, 52,57 |
| 8g | 10,17 (s, 1H), 8,17-8,12 (dd, 4H, $J = 6\text{Hz}$), 7,50-7,49 (d, 2H, $J = 6\text{Hz}$), 7,20-7,18 (d, 2H, $J = 12\text{Hz}$), 4,96 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,88-2,81 (m, 1H), 1,18-1,17 (d, 6H, $J = 6\text{Hz}$) | 165,97, 165,32, 165,21, 144,14, 136,63, 134,22, 133,65, 130,25, 130,01, 126,99, 119,88, 63,93, 53,02, 33,33, 24,39 |
| 8h | 10,69 (s, 1H), 8,49-8,47 (dd, 1H, $J = 4\text{Hz}$), 8,17-8,10 (dd, 4H, $J = 8\text{Hz}$), 7,89-7,85 (dt, 1H), 7,58-7,53 (dd, 1H, $J = 4\text{Hz}$), 5,00 (s, 1H), 3,90 (s, 3H) | 166,34, 165,95, 165,22, 152,33, 149,76, 136,87, 136,80, 135,58, 135,55, 134,32, 133,45, 130,25, 129,99, 127,22, 127,14, 119,54, 119,32, 116,36, 116,33, 63,84, 52,99 |
| 8i | 8,18 (s, 4H), 8,04 (s, 1H), 7,80-7,78 (d, 1H, $J = 6\text{Hz}$), 7,54-7,53 (d, 1H, $J = 6\text{Hz}$), 7,28 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,00 (s, 3H) | 165,95, 165,28, 164,72, 136,20, 135,01, 132,37, 132,13, 129,97, 129,90, 124,30, 122,46, 116,82, 63,91, 52,66 |

| | | |
|-----------|---|---|
| 8j | 8,16 (s, 4H), 7,67 (s, 1H), 7,43-7,42 (d, 1H, $J = 6\text{Hz}$), 6,88-6,86 (d, 1H, $J = 12\text{Hz}$), 4,95 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,78 (s, 3H) | 166,03, 164,67, 164,63, 157,18, 134,89, 132,71, 129,91, 129,84, 122,31, 114,41, 64,06, 55,55, 52,54 |
|-----------|---|---|

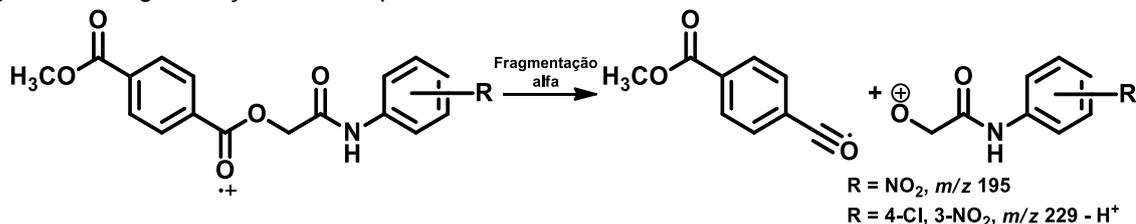
De acordo com os espectros de massas dos compostos **8a**, **8c** e **8d**, observou-se a fragmentação alfa, levando à formação do fragmento positivo mais estável derivado do cátion acílio (m/z 163) (Figura 22).

Figura 22. Fragmentação dos compostos **8a**, **8c** e **8d**



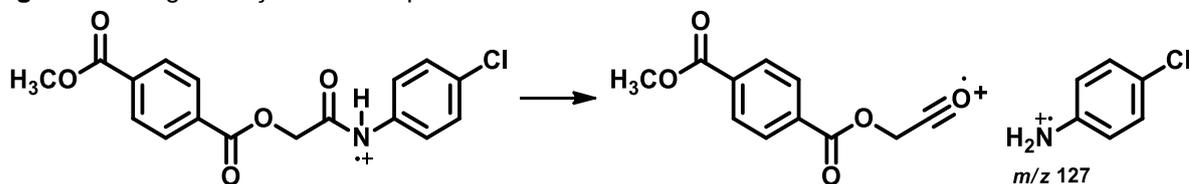
Já observando-se os espectros de massas dos compostos **8b** e **8i**, a fragmentação alfa levou à formação do fragmento positivo mais estável sobre $^+\text{O-CH}_2$ (Figura 23).

Figura 23. Fragmentação dos compostos **8b** e **8i**



Podemos ainda observar no espectro de massas do composto **8f** a formação do fragmento radicalar positivo mais estável sobre o nitrogênio (Figura 24).

Figura 24. Fragmentação dos compostos **8f**

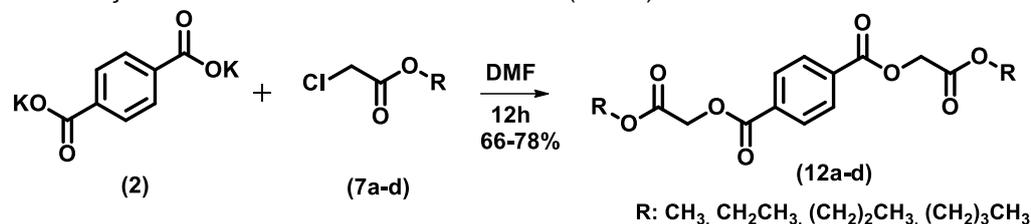


4.2.2.2. Síntese dos 2-oxoetilertefalatos simétricos (9a-d)

A segunda série deste trabalho inclui quatro compostos 2-oxoetilertefalatos simétricos (**9a-d**). A obtenção se deu pela reação do tereftalato de potássio (**2**) com

os 2-cloroacetatos substituídos (**7a-d**) através de uma substituição nucleofílica S_N2 (Esquema 15).

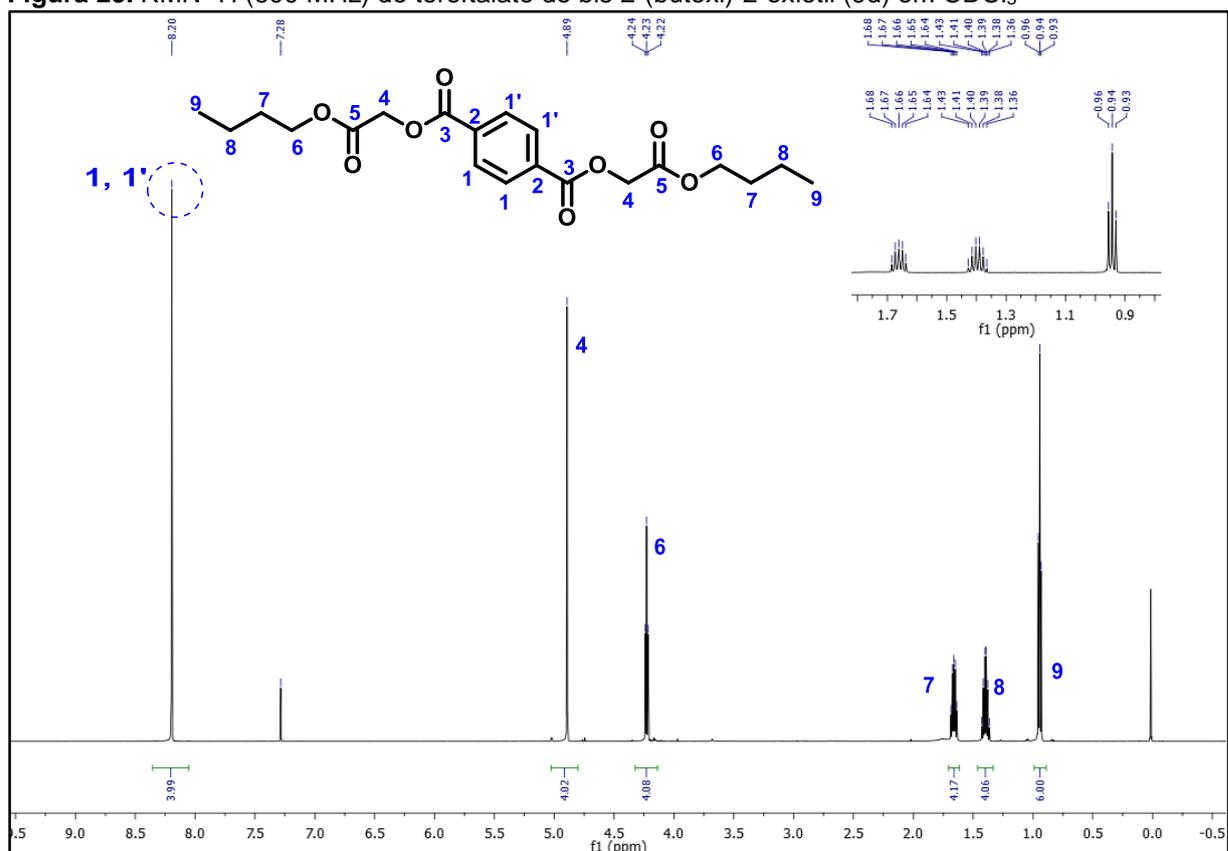
Esquema 15. Obtenção de 2-oxoetiltereftalatos simétricos (**12a-d**)



Todos os compostos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas de IV e RMN de ¹H e ¹³C e espectrometria de massas.

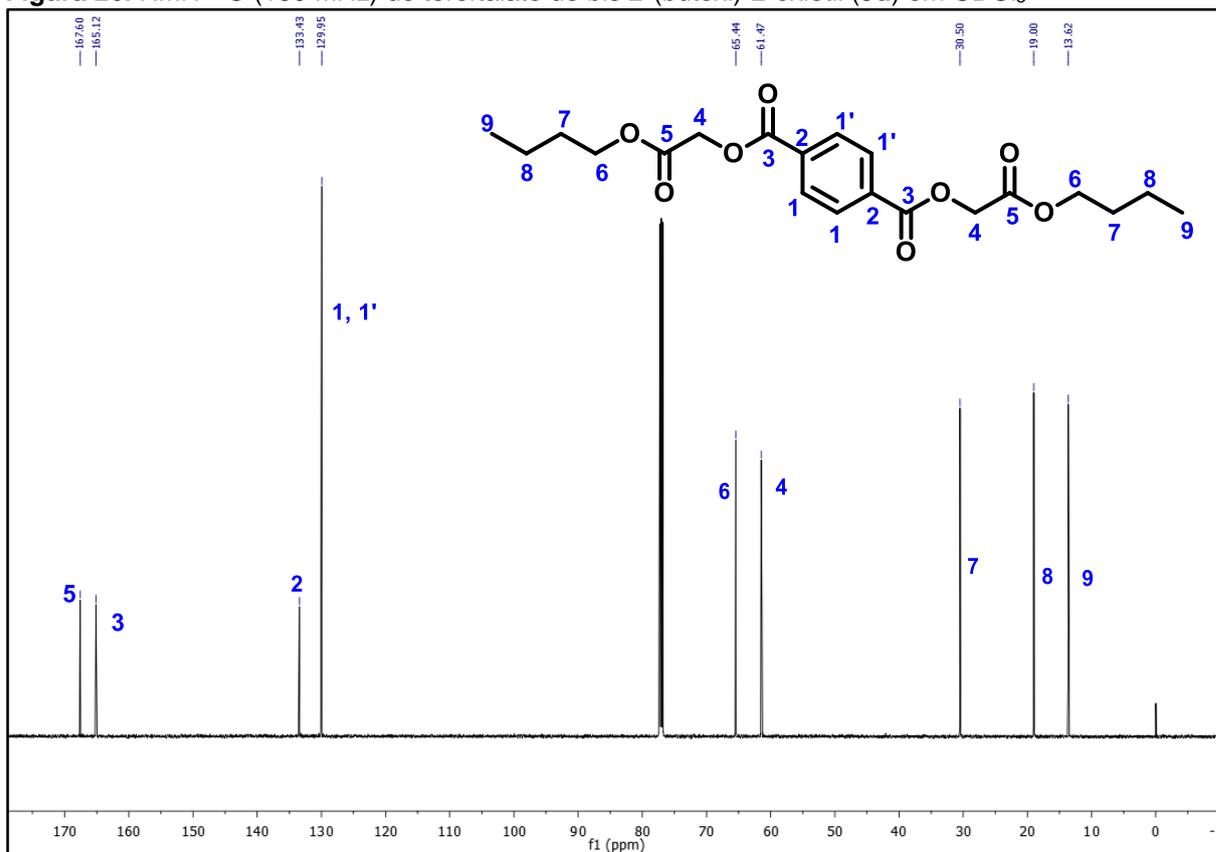
Nos espectros de infravermelho (Apêndices), os principais indícios de formação do produto foram o aparecimento de uma banda forte em aproximadamente 1750 cm⁻¹ referente à C=O de éster e outra entre 1000-1200 cm⁻¹ (2x) referente à ligação C-O-C.

Como exemplo representativo, o espectro de RMN de ¹H a 600 MHz do composto **9d** (Figura 25) apresentou seis sinais de hidrogênio, onde foi possível observar dois intensos singletos, um na região dos aromáticos com uma integral para quatro hidrogênios referente à porção aromática do tereftalato (H-1 e H-1') em 8,20 ppm e outro para 4 hidrogênios de H-4 em 4,89 ppm. Podemos ainda observar dois tripletos, um 4,23 ppm para 4 hidrogênios e outro para 6 hidrogênios em 0,94 ppm, de H-6 e H-9, um multiplete em 1,66 ppm para 4 hidrogênios H-7 e por fim, um quarteto em 1,39 ppm também para 4 hidrogênios de H-8.

Figura 25. RMN ^1H (600 MHz) de tereftalato de bis 2-(butoxi)-2-oxietil (9d) em CDCl_3 

Nos espectros de RMN de ^{13}C podemos observar seis sinais característicos, sendo dois sinais das carbonilas de ésteres (C-3 e C-5), dois sinais referentes aos carbonos da porção do tereftalato (C-1, C-1' e C-2) e mais dois sinais referentes aos grupos metil e metileno (C-4).

Como exemplo representativo, no espectro de RMN de ^{13}C do composto **9d** (Figura 26), observou-se os sinais dos carbonos C-5 em 167,6 ppm, C-3 em 165,1 ppm e em 30,5 ppm, 19,0 ppm 13,6 ppm para os carbonos C-7, C-8 e C-9, respectivamente. Na análise dos átomos de carbono do anel aromático, foi possível atribuir com relativa precisão os sinais dos carbonos em 133,4 e 129,9 ppm para C-2 e C-1, respectivamente. Ainda foram observados os sinais em 61,5 e 65,4 ppm referentes a C-4 e C-6, respectivamente.

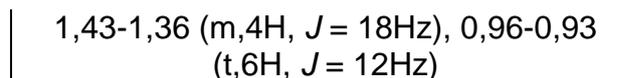
Figura 26. RMN ^{13}C (150 MHz) de tereftalato de bis 2-(butoxi)-2-oxietil (**9d**) em CDCl_3 

O uso de espectros bidimensionais (apêndices A) foi importante para a completa atribuição de sinais no espectro de ^{13}C RMN. Por exemplo, através do acoplamento ^1H - ^{13}C em Heteronuclear Single-Quantum Correlation (HSQC), foi possível distinguir os sinais aromáticos hidrogenados em 129,9 ppm, e por meio de acoplamentos de longa distância ^{3-4}J em Heteronuclear Multiple-Bond Correlation (HMBC), foi possível distinguir os sinais carbonílicos em 165,1 (C-3) e 167,6 (C-5) ppm, e o sinal aromático não hidrogenado em 133,4 ppm.

A **Tabela 9** apresenta os dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **9a-d**.

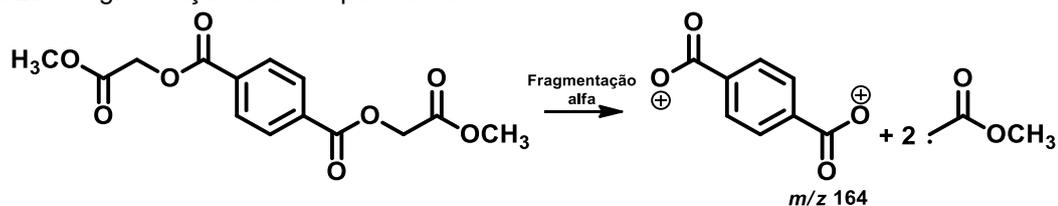
Tabela 9. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C para os compostos **9a-d**.

| Composto | RMN ^1H , δ (ppm) | RMN ^{13}C , δ (ppm) |
|-----------|---|--|
| 9a | 8,18 (s,4H), 4,89 (s,4H), 3,81 (s,6H) | 167,99, 165,08, 133,39, 130,00, 61,35, 52,42 |
| 9b | 8,18 (s,4H), 4,87 (s,4H), 4,28-4,25 (q,4H, $J = 6\text{Hz}$), 1,31-1,29 (t,6H, $J = 6\text{Hz}$) | 167,51, 165,11, 133,42, 129,96, 61,61, 61,48, 14,12 |
| 9c | 8,20 (s,4H), 4,90 (s,4H), 4,20-4,18 (t,4H, $J = 6\text{Hz}$), 1,74-1,68 (m, 4H, $J = 18\text{Hz}$), 0,98-0,95 (t, 6H, $J = 12\text{Hz}$) | 167,60, 165,13, 133,43, 129,96, 67,12, 61,47, 21,89, 10,26 |
| 9d | 8,20 (s,4H), 4,89 (s,4H), 4,24-4,22 (t,4H, $J = 6\text{Hz}$), 1,68-1,64 (m,4H, $J = 12\text{Hz}$), | 167,60, 165,12, 133,43, 129,95, 65,44, 61,47, 30,50, 19,00, 13,62. |



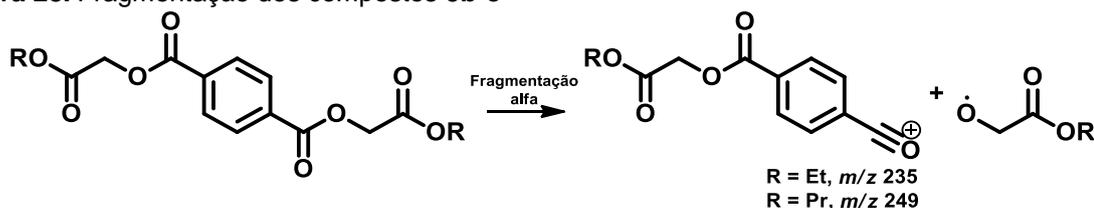
De acordo com os espectros de massas do composto **9a**, observou-se a fragmentação alfa, levando à formação do fragmento positivo mais estável sobre $^+\text{O-CO}$ (m/z 164) (Figura 27).

Figura 27. Fragmentação dos compostos **9a**



Já observando-se os espectros de massas dos compostos **9b-c**, a fragmentação alfa levou à formação do fragmento positivo mais estável derivado do cátion acílio (Figura 28).

Figura 28. Fragmentação dos compostos **9b-c**



4.3. Avaliação da atividade antimicrobiana

As análises frente às atividades antifúngica e antibacteriana foram realizadas no Laboratório de Pesquisas Micológicas (LAPEMI), no Departamento de Microbiologia e Parasitologia da Universidade Federal de Santa Maria, sob a coordenação da Prof.^a Helena Sebastiany Coelho, onde os compostos **8a-j** e **9a-c** foram testados frente a bactérias (6 cepas), leveduras (6 cepas) e fungos (4 cepas).

Os compostos **8a-j** e **9a-c** foram avaliados quanto à suas atividades antimicrobiana *in vitro* contra um painel de microrganismos, incluindo leveduras (*Candida albicans* ATCC 14057, *Candida glabrata* ATCC 90030, *Cryptococcus neoformans* varid. *gatti* ATCC 56990, *Candida tropicalis* ATCC 750 e *Saccharomyces cerevisiae* ATCC 2601), fungos filamentosos (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus* – todos clinicamente isolados), bactérias (*Bacillus subtilis* ATCC 19659 (G+), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 (G–),

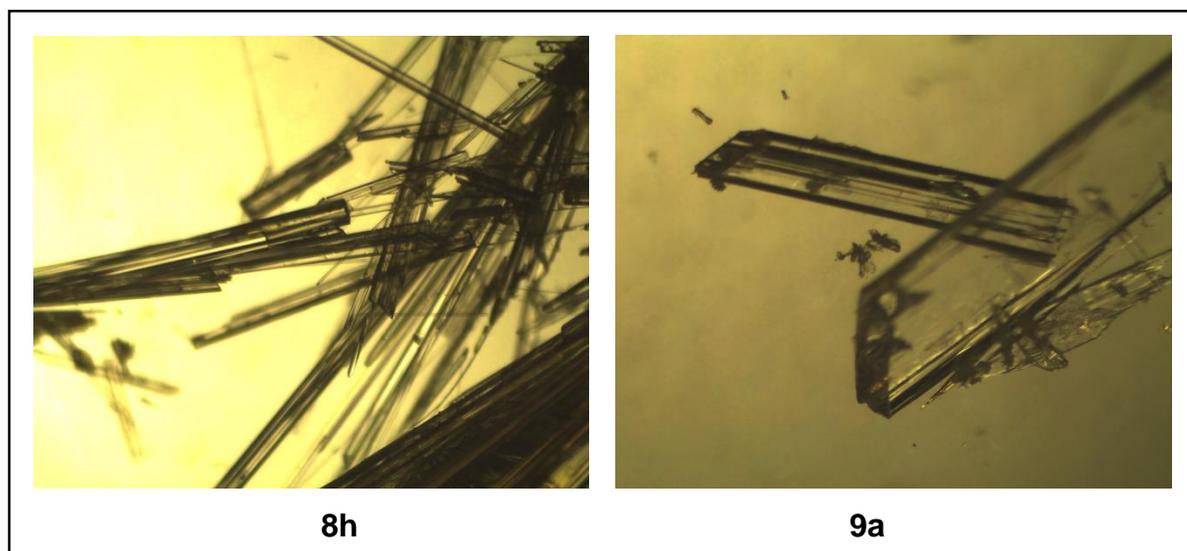
Escherichia coli ATCC 25921 (G-), *Klebsiella pneumoniae* clinicamente isolados (G-), *Salmonella Typhimurium* ATCC 14028 (G-) e *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (G+), e alga *Prototlvca zopfii* clinicamente isolada 401AD, através da determinação de seus métodos de Concentração Inibitória Mínima (CIM) de acordo com os padrões CLSI.

Os compostos **8a-j** e **9a-c** não apresentaram atividade contra os microrganismos citados na faixa de concentração de 80-0,31 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$.

4.4. Dados cristalográficos

Os cristais dos compostos tereftalatos não simétrico **8h** e simétricos **9a** e **9b** foram obtidos através da dissolução de 5 mg do composto em 3 mL de solvente posterior a lenta evaporação à temperatura ambiente. Foi utilizada uma mistura de CHCl_3 e CH_3OH para cristalização na proporção 9:1. A **Figura 29** apresenta imagens dos compostos **8h** e **9a** obtidas no microscópio.

Figura 29. Imagens dos compostos **8h** e **9a** obtidas no microscópio



Após a obtenção dos cristais, os mesmos foram submetidos à análise de difratometria de raios X, técnica que é capaz de obter a distribuição das moléculas no cristal, através da identificação das posições atômicas.

A **Tabela 10** traz os dados cristalográficos referentes aos compostos **8h**, **9a** e **9b**, incluindo morfologia cristalina, sistema cristalino, grupo espacial, código do CCDC e número de coordenação (CheckCif – Apêndices).

Tabela 10. Dados cristalográficos dos compostos **8h**, **9a** e **9b**

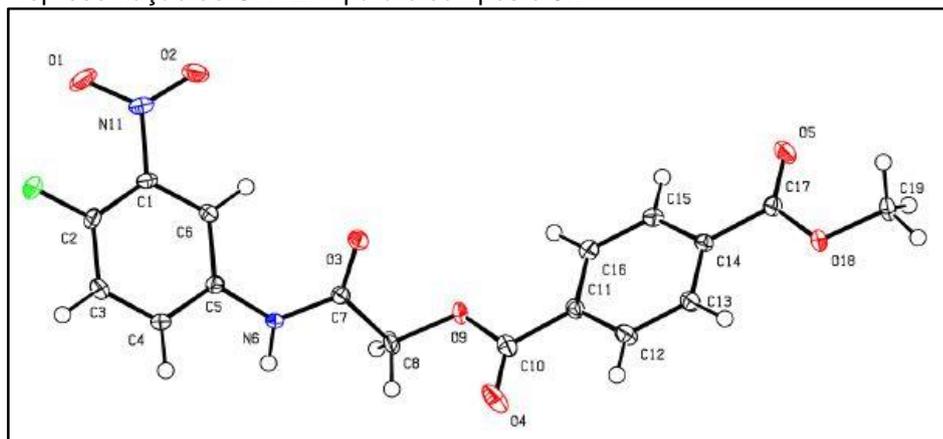
| Composto | Solvente(s) de cristalização | Morfologia cristalina | Sistema cristalino | Grupo espacial | Código do CCDC ^a | NCM ^b |
|-----------|--|-----------------------|--------------------|--------------------------------|-----------------------------|------------------|
| 8h | CHCl ₃ :CH ₃ OH 9:1 | Blocos | Triclínico | P1 | 1824724 | 16 |
| 9a | CHCl ₃ :CH ₃ OH 9:1 | Blocos | Ortorrômbico | P _{na} 2 ₁ | 1820163 | 16 |
| 9b | CHCl ₃ :CH ₃ OH 9:1 | Blocos | Monoclínico | P2 ₁ /n | 1587787 | 18 |

^a Cambridge Crystallographic Data Centre: banco de dados cristalográficos (crystallographic information file, CIF) de estruturas cristalinas

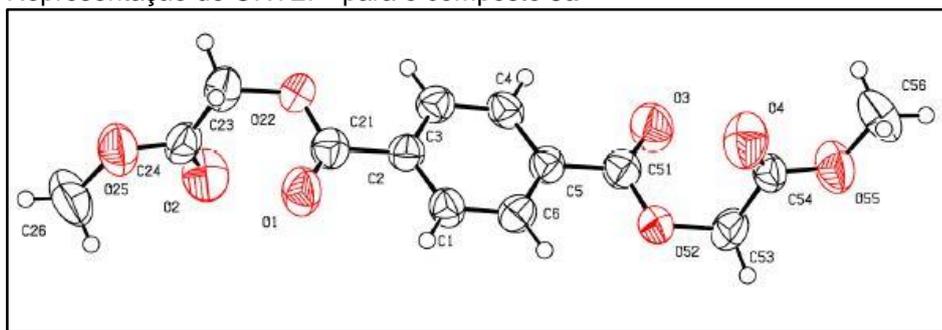
^b NCM: número de coordenação molecular

Ao observar a **Tabela 10**, pôde ser verificado que os compostos cristalizaram em sistemas cristalinos distintos, **8h** no sistema triclínico, **9a** no sistema ortorrômbico e **9b** no sistema monoclínico, e apresentando grupos espaciais distintos entre si.

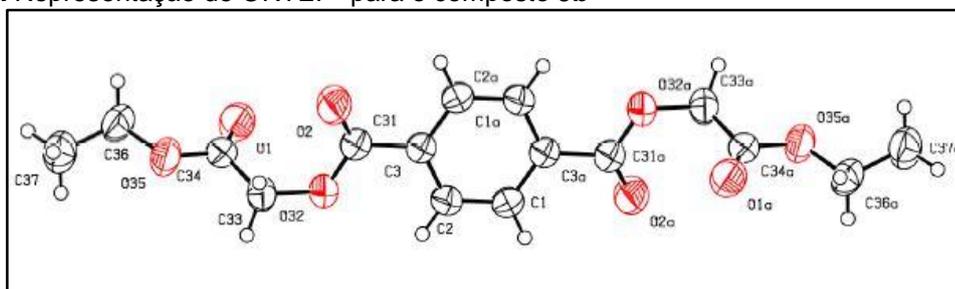
Para todos os compostos analisados (**8h**, **9a** e **9b**) foi observada uma molécula na cela unitária, como pode ser observado através da representação de ORTEP das estruturas, nas **Figuras 30**, **31** e **32**.

Figura 30. Representação de ORTEP^a para o composto **8h**

^aAs elipsoides térmicas são mostradas com 50% de probabilidade.

Figura 31. Representação de ORTEP^a para o composto **9a**

^aAs elipsoides térmicas são mostradas com 50% de probabilidade

Figura 32. Representação de ORTEP^a para o composto **9b**

^aAs elipsoides térmicas são mostradas com 50% de probabilidade.

Após a apresentação de alguns dados cristalográficos, a abordagem de *cluster* molecular será empregada para os compostos **8h**, **9a** e **9b**. O intuito de se utilizar esta abordagem será observar quais as diferenças energéticas e topológicas e qual a influência destas no seu empacotamento cristalino, para, em seguida, elucidar os diferentes mecanismos de cristalização dos mesmos.

4.4.1. Dados topológicos e energéticos

O estudo topológico e energético dos cristais difratados neste trabalho destaca uma abordagem no contexto da Engenharia de Cristais, área que estuda o design e a síntese de estruturas supramoleculares no estado sólido com propriedades desejadas, baseada na compreensão e uso das interações entre as moléculas.

A análise da estrutura supramolecular de cada composto (**8h**, **9a** e **9b**) utilizou a metodologia do *cluster* supramolecular (MARTINS, 2018), a qual permitiu a compreensão do empacotamento cristalino em função do número de coordenação molecular (NCM) e as áreas de contato entre as moléculas que compõe a primeira esfera de coordenação (SOUSA, 2018).

Para a obtenção dos *clusters*, utilizou-se o arquivo cif (Crystallographic Information File), um arquivo de texto padrão que possui as informações cristalográficas acerca do cristal. Estes arquivos foram explorados com o auxílio dos softwares Mercury 3.9 e ToposPro 4.0 (BLATOV et al., 2014).

Como padrão, a molécula com operadores de simetria na posição inicial x, y, z foi utilizada como M1, ou seja, uma molécula central é marcada como ponto de referência para a construção do *cluster* supramolecular (PAGLIARI, 2018). Com auxílio do programa ToposPro, escolhe-se todas as moléculas que possuem superfície de contato direto com ela (M1...MN), recebendo a nomenclatura de MN, onde todas são pertencentes à primeira esfera de coordenação, como pode ser visto nas **Figuras 33, 34 e 35**.

Figura 33. Exemplo de *cluster* com numeração para **8h** ao longo do eixo a, utilizando o programa Mercury

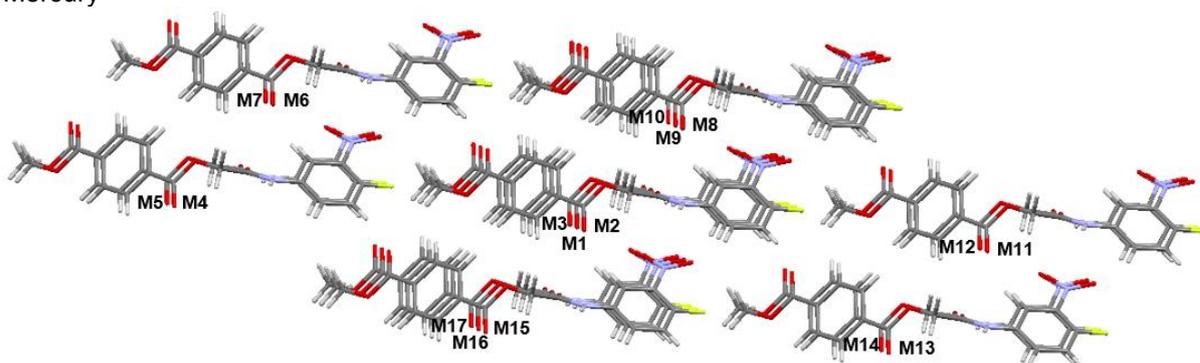


Figura 34. Exemplo de *cluster* com numeração para **9a** ao longo do eixo b, utilizando o programa Mercury

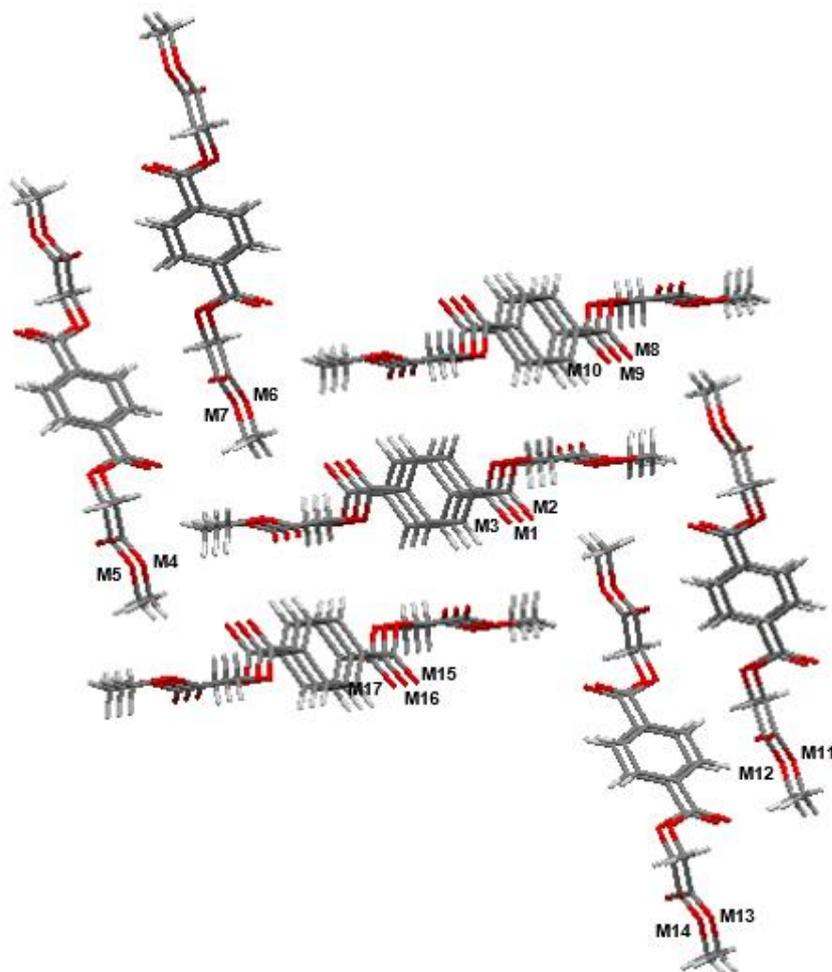
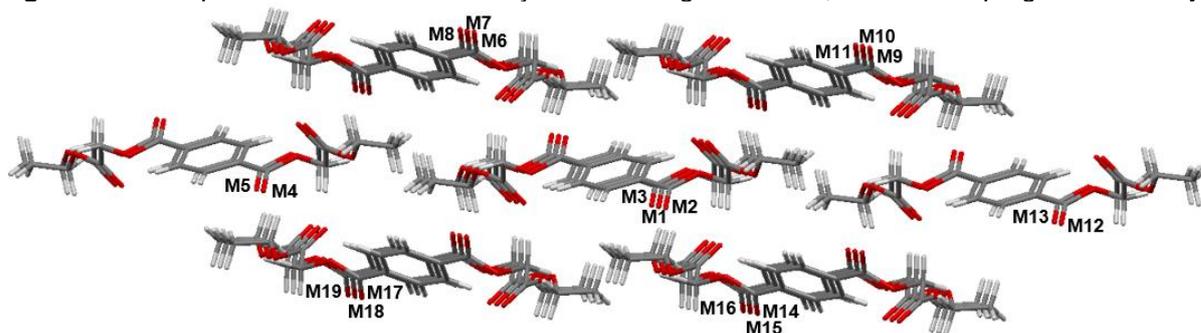


Figura 35. Exemplo de *cluster* com numeração **9b** ao longo do eixo a, utilizando o programa Mercury



A partir do *cluster* supramolecular, através do programa *ToposPro*, é possível obter-se as áreas de contato (em Å²) para os dímeros (M1...MN), utilizando o Poliedro de Voronoi-Dirichlet (PVD). A energia de interação para cada monômero e dímero é obtida através do uso de cálculos de mecânica quântica da teoria do funcional de densidade com correção de dispersão empírica (DFT, Density Functional Theory-Dispersive), com nível de cálculo wB97X-D/cc-Pvdz nos programas Gaussian 09 e MOPAC.

As Tabelas 11, 12 e 13 trazem as superfícies de contato e as energias de interação de cada dímero (M1...MN) do cluster. Além disso, constam também os dados das superfícies de contato e das energias de interação normalizados, e a soma destes. Vale ressaltar que, a normalização é realizada em relação ao NCM de cada cluster.

Tabela 11. Dados energéticos e topológicos para o cluster de 8h

| Dímero | C M1...MN ^a (Å ²) | GM1...MN ^b (kcal mol ⁻¹) | NC (Å ²) | NG (kcal mol ⁻¹) | NC+NG | Tipo ^c |
|----------|---|--|-------------------------|---------------------------------|-------|-------------------|
| M1 | 422.73 | -- | -- | -- | -- | -- |
| M1...M2 | 72.23 | -18.80 | 2.73 | 3.56 | 6.29 | I |
| M1...M3 | 72.23 | -18.80 | 2.73 | 3.56 | 6.29 | I |
| M1...M4 | 11.03 | -1.15 | 0.42 | 0.22 | 0.64 | III |
| M1...M5 | 10.36 | -0.43 | 0.39 | 0.08 | 0.47 | III |
| M1...M6 | 11.95 | -1.74 | 0.45 | 0.33 | 0.78 | III |
| M1...M7 | 13.88 | -2.78 | 0.53 | 0.53 | 1.05 | III |
| M1...M8 | 22.09 | -3.59 | 0.84 | 0.68 | 1.52 | III |
| M1...M9 | 52.29 | -8.11 | 1.98 | 1.53 | 3.51 | II |
| M1...M10 | 17.54 | -5.70 | 0.66 | 1.08 | 1.74 | III |
| M1...M11 | 10.36 | -0.43 | 0.39 | 0.08 | 0.47 | III |
| M1...M12 | 11.03 | -1.15 | 0.42 | 0.22 | 0.64 | III |
| M1...M13 | 13.88 | -2.78 | 0.53 | 0.53 | 1.05 | III |
| M1...M14 | 11.95 | -1.74 | 0.45 | 0.33 | 0.78 | III |
| M1...M15 | 17.54 | -5.70 | 0.66 | 1.08 | 1.74 | III |
| M1...M16 | 52.29 | -8.11 | 1.98 | 1.53 | 3.51 | II |
| M1...M17 | 22.09 | -3.59 | 0.84 | 0.68 | 1.52 | III |
| Total | 422.74 | -84.59 | 16 | 16 | -- | -- |

^aC M1...MN: área de contato. ^bGM1...MN: energia de interação ^c classificação dos tipos de interações

Tabela 12. Dados energéticos e topológicos para o cluster de 9a

| Dímero | C M1...MN ^a (Å ²) | GM1...MN ^b (kcal mol ⁻¹) | NC (Å ²) | NG (kcal mol ⁻¹) | NC+NG | Tipo |
|----------|---|--|-------------------------|---------------------------------|-------|------|
| M1 | 395.75 | -- | -- | -- | -- | -- |
| M1...M2 | 66.37 | -11.96 | 2.68 | 3.05 | 5.73 | II |
| M1...M3 | 66.37 | -11.96 | 2.68 | 3.05 | 5.73 | II |
| M1...M4 | 14.96 | -2.46 | 0.60 | 0.63 | 1.23 | III |
| M1...M5 | 14.11 | -1.23 | 0.57 | 0.31 | 0.88 | III |
| M1...M6 | 15.94 | -2.36 | 0.64 | 0.60 | 1.25 | III |
| M1...M7 | 15.67 | -1.48 | 0.63 | 0.38 | 1.01 | III |
| M1...M8 | 17.04 | -3.07 | 0.69 | 0.78 | 1.47 | III |
| M1...M9 | 35.43 | -5.56 | 1.43 | 1.42 | 2.85 | II |
| M1...M10 | 18.37 | -3.26 | 0.74 | 0.83 | 1.57 | III |
| M1...M11 | 15.94 | -2.36 | 0.64 | 0.60 | 1.25 | III |

| | | | | | | |
|-----------------|---------------|---------------|-----------|-----------|--------------|-----|
| M1...M12 | 15.67 | -1.48 | 0.63 | 0.38 | 1.01 | III |
| M1...M13 | 14.11 | -1.23 | 0.57 | 0.31 | 0.88 | III |
| M1...M14 | 14.96 | -2.46 | 0.60 | 0.63 | 1.23 | III |
| M1...M15 | 17.04 | -3.07 | 0.69 | 0.78 | 1.47 | III |
| M1...M16 | 35.43 | -5.56 | 1.43 | 1.42 | 2.85 | II |
| M1...M17 | 18.37 | -3.26 | 0.74 | 0.83 | 1.57 | III |
| Total | 395.78 | -62.74 | 16 | 16 | 32.00 | |

^aC M1...MN: área de contato. ^bGM1...MN: energia de interação ^c Classificação dos tipos de interações

Tabela 13. Dados energéticos e topológicos para o *cluster* de **9b**

| Dímero | C M1...MN^a (Å ²) | GM1...MN^b (kcal mol ⁻¹) | NC (Å ²) | NG (kcal mol ⁻¹) | NC+NG | Tipo^c |
|-----------------|---|--|--------------------------------|--|--------------|-------------------------|
| M1 | 449.97 | -- | -- | -- | -- | -- |
| M1...M2 | 54.72 | -6.84 | 2.19 | 1.47 | 3.66 | IV |
| M1...M3 | 54.72 | -6.84 | 2.19 | 1.47 | 3.66 | IV |
| M1...M4 | 29 | -1.95 | 1.16 | 0.42 | 1.58 | IV |
| M1...M5 | 7.04 | -0.40 | 0.28 | 0.09 | 0.37 | III |
| M1...M6 | 0.03 | -0.98 | 0.00 | 0.21 | 0.21 | III |
| M1...M7 | 47.73 | -10.56 | 1.91 | 2.27 | 4.18 | II |
| M1...M8 | 19.35 | -4.79 | 0.77 | 1.03 | 1.80 | II |
| M1...M9 | 19.35 | -4.79 | 0.77 | 1.03 | 1.80 | II |
| M1...M10 | 47.73 | -10.56 | 1.91 | 2.27 | 4.18 | II |
| M1...M11 | 0.03 | -0.98 | 0.00 | 0.21 | 0.21 | III |
| M1...M12 | 7.04 | -0.40 | 0.28 | 0.09 | 0.37 | III |
| M1...M13 | 29 | -1.95 | 1.16 | 0.42 | 1.58 | IV |
| M1...M14 | 19.35 | -4.79 | 0.77 | 1.03 | 1.80 | II |
| M1...M15 | 47.73 | -10.56 | 1.91 | 2.27 | 4.18 | II |
| M1...M16 | 0.03 | -0.98 | 0.00 | 0.21 | 0.21 | III |
| M1...M17 | 0.03 | -0.98 | 0.00 | 0.21 | 0.21 | III |
| M1...M18 | 47.73 | -10.56 | 1.91 | 2.27 | 4.18 | II |
| M1...M19 | 19.35 | -4.79 | 0.77 | 1.03 | 1.80 | II |
| Total | 449.96 | -83.71 | 18 | 18 | 36.00 | |

^aC M1...MN: área de contato. ^bGM1...MN: energia de interação. ^c Classificação dos tipos de interações.

Após a apresentação dos dados das tabelas 11, 12 e 13, foi possível visualizar a ordenação das moléculas no empacotamento cristalino dos compostos estudados e sugerir algumas possíveis interações/organizações de cada *cluster* supramolecular. Nas **Figuras 36, 37 e 38** são apresentados os dados normalizados na forma gráfica, maneira favorável para verificar quais fatores possuem maior influência sobre cada dímero e na estabilização do *cluster* como um todo, para os compostos **8h, 9a e 9b**.

Figura 36. Dados normalizados de energias de estabilização (NG) e superfícies de contato (NC) e classificações das interações, por dímeros, para o composto **8h**

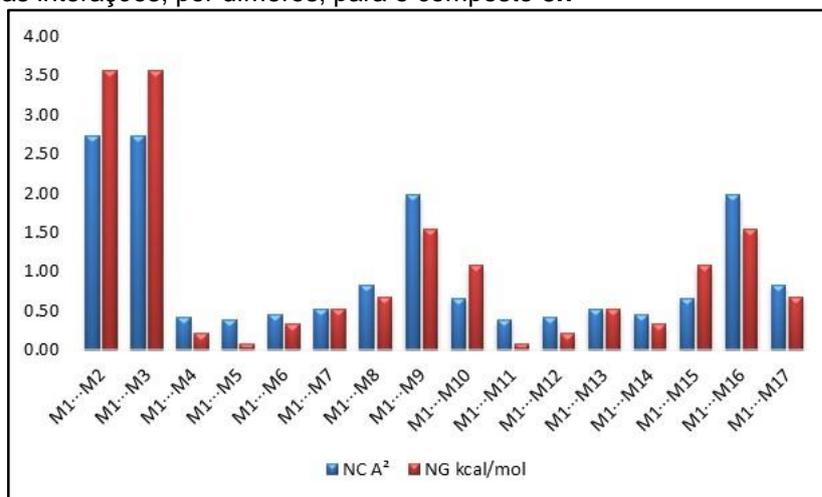


Figura 37. Dados normalizados de energias de estabilização (NG) e superfícies de contato (NC) e classificações das interações, por dímeros, para o composto **9a**

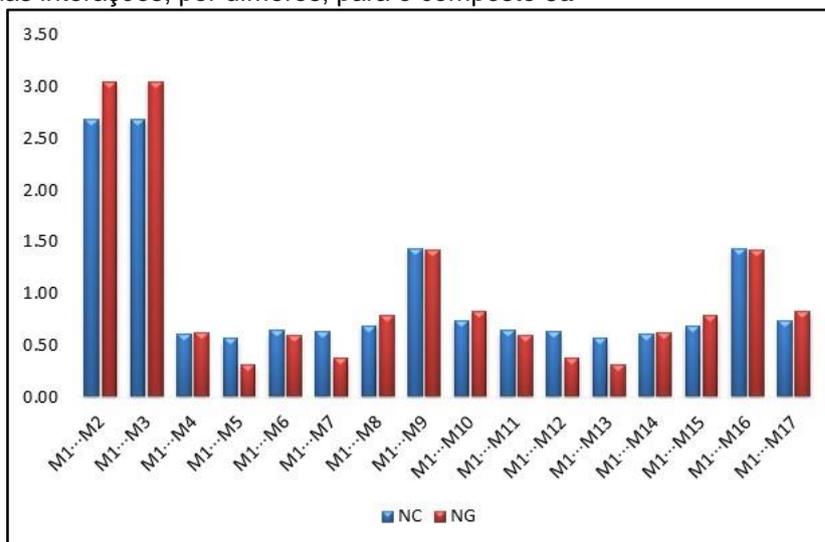
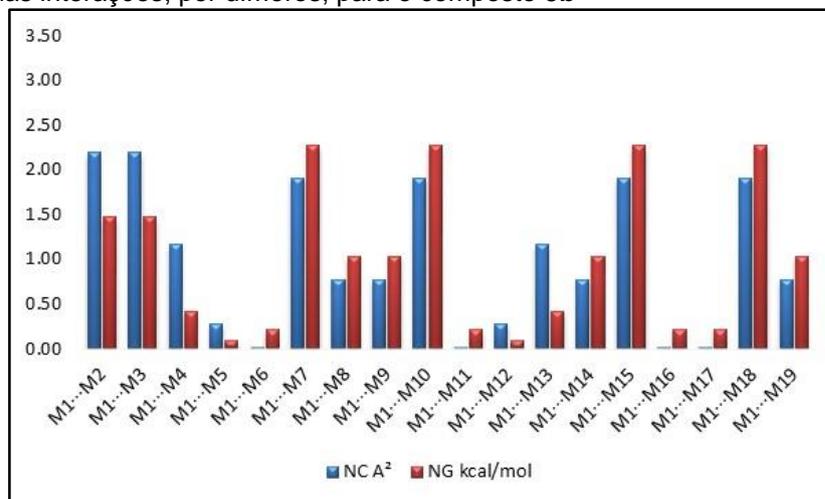


Figura 38. Dados normalizados de energias de estabilização (NG) e superfícies de contato (NC) e classificações das interações, por dímeros, para o composto **9b**

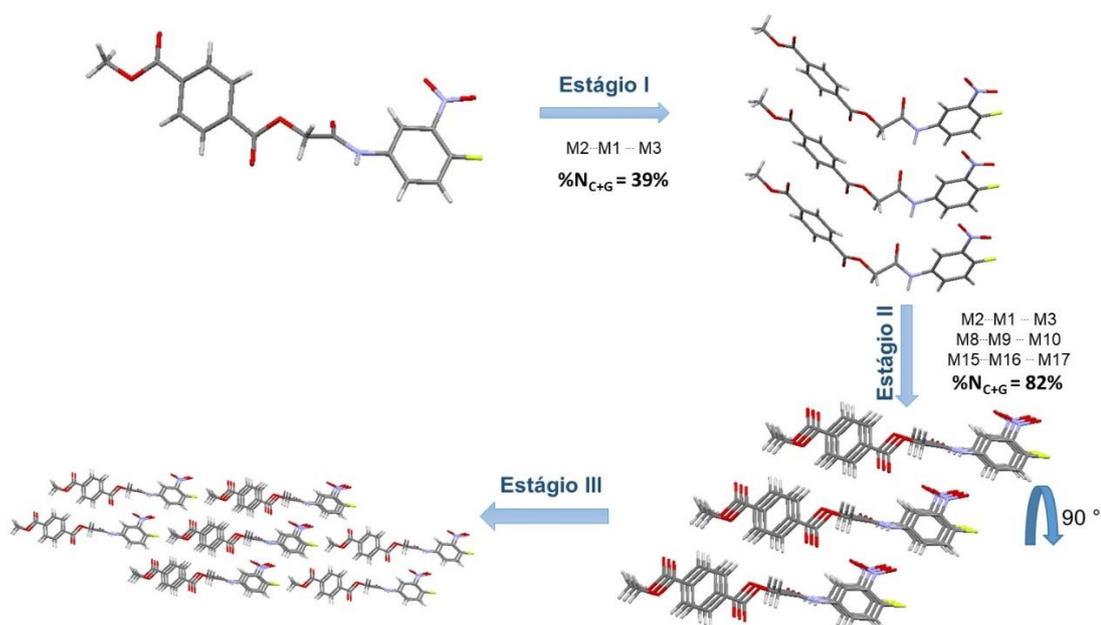


De acordo com as **Figuras 36 e 37**, podemos observar que, embora os compostos não simétricos **8h** e simétrico **9a** sejam diferentes, apresentam mesmo NCM igual a 16 (ou seja, mesmo número de dímeros) e interações similares. Por exemplo, para os compostos **8h** e **9a**, os dímeros M3...M1...M2 apresentam interações do tipo I (contribuição energética maior do que topológica) e do tipo II (contribuições energética e topológica altas), respectivamente. Para os demais dímeros, ambos os compostos **8h** e **9a** apresentam interações do tipo II para os dímeros M1...M9 e M1...M16, e do tipo III (contribuições energética e topológica baixas) para os dímeros restantes. Já para o composto simétrico **9b** (Figura 38), o qual apresenta NCM igual a 18, apresenta interações do tipo IV (contribuição topológica maior do que energética) para os dímeros M3...M1...M2, M1...M4 e M1...M13, do tipo II para os dímeros M1...M7, M1...M10, M1...M15 e M1...M18, e do tipo III para os dímeros restantes.

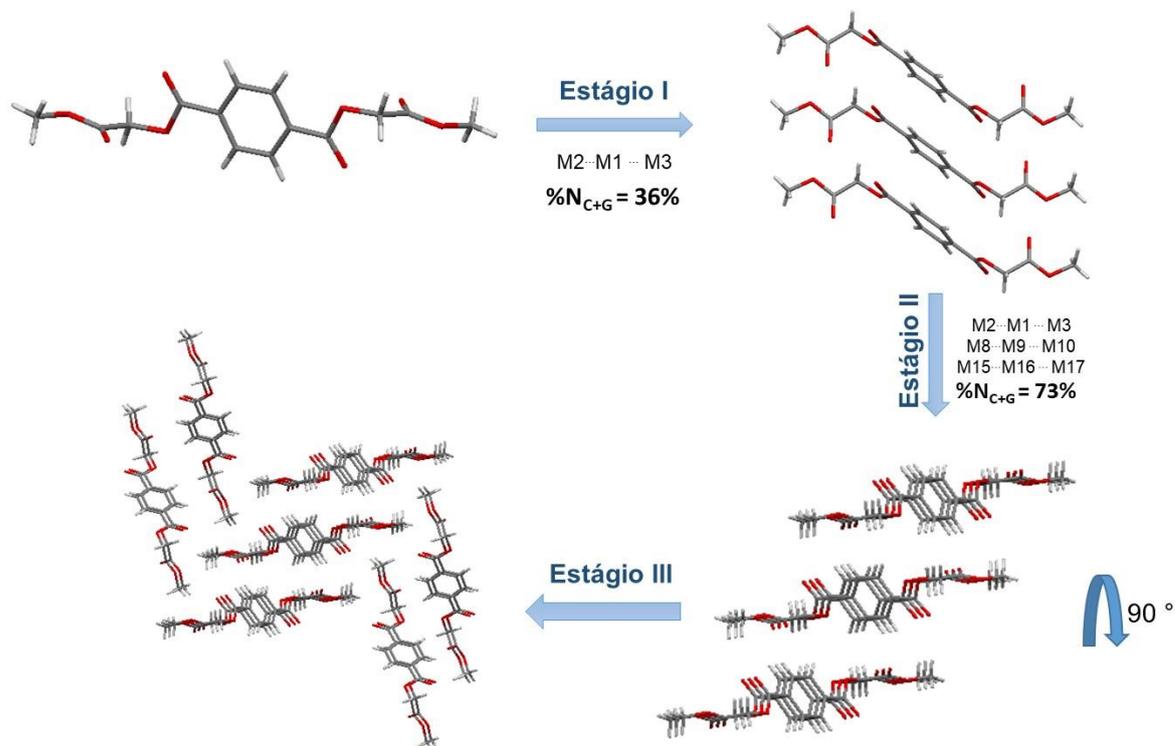
Após determinar as áreas de contato e as energias de estabilização para cada um dos dímeros dos clusters dos compostos **8a**, **9a** e **9b** e hierarquizá-las em ordem decrescente, o próximo passo no estudo do empacotamento cristalino consiste em sugerir um possível mecanismo de cristalização dos compostos, evidenciando as principais semelhanças e diferenças entre eles. O mecanismo de cristalização fundamenta-se na teoria da hierarquia das interações intermoleculares, segundo o qual no processo de cristalização ocorre primeiro a formação das interações intermoleculares mais estabilizantes, dímeros com maiores áreas de contato e/ou maiores energias de estabilização, e, subsequentemente, ocorre a formação das interações intermoleculares menos estabilizantes, dímeros com menores áreas de contato e/ou menores energias de estabilização.

Assim, para o composto **8h**, pode-se propor que no 1º estágio de cristalização ocorre a aproximação de duas moléculas da M1, M2...M1...M3, através, principalmente, de ligação de hidrogênio clássica (C=O...H-N) (Arunan *et al* 2011), somando 39% de área e energia do *cluster*, no 2º estágio, ocorre a aproximação de colunas de trímeros, M8...M9...M10 e M15...M16...M17, somando 82% de área e energia do cluster. Por fim, colunas de dímeros de consequência se aproximam (interação NO₂...H_{Ar}), completando a área e energia total do cluster (Figura 39).

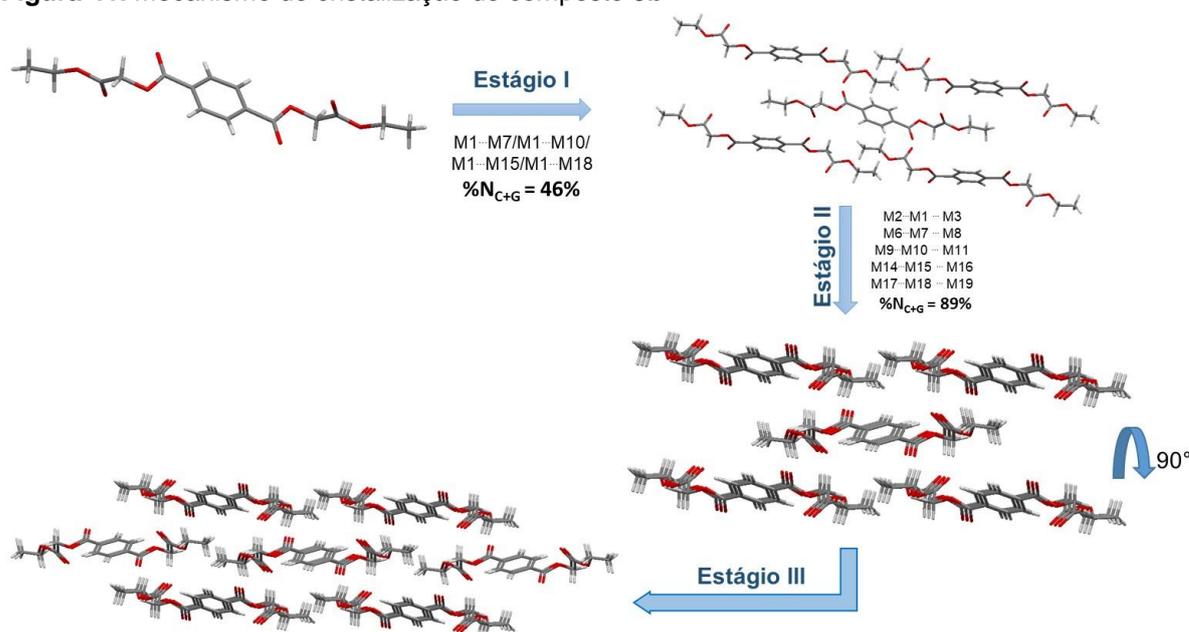
Figura 39. Mecanismo de cristalização do composto 8h



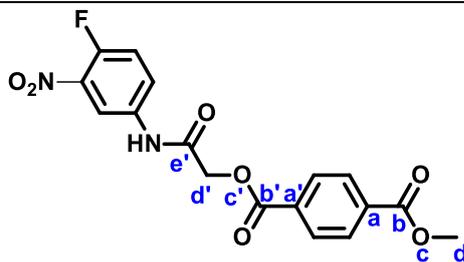
De maneira semelhante, para o composto **9a**, pode-se propor que no 1^o estágio de cristalização ocorre a aproximação de duas moléculas da M1, M2...M1...M3, através, principalmente, de ligação de hidrogênio não clássica (C=O...CH₂), somando 36% de área e energia do *cluster*, ocorre a aproximação de colunas de trímeros, M8...M9...M10 e M15...M16...M17 (interação C=O...H_{Ar}), somando 73% de área e energia do cluster; por fim, colunas de dímeros de consequência se aproximam, completando a área total do cluster (Figura 40).

Figura 40. Mecanismo de cristalização do composto **9a**


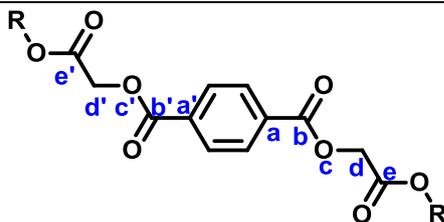
Para o composto **9b**, pode-se propor que no 1º estágio de cristalização ocorre a aproximação de quatro moléculas da M1, em duas direções, M1...M7, M1...M10, M1...M15 e M1...M18, através, principalmente, de ligação de hidrogênio não clássica (EtO...H_{Ar}), somando 46% de área e energia do *cluster*, e, conseqüentemente, empilhamento destes pentâmeros, correspondendo a 89% de área e energia do *cluster* (2º estágio). Por fim, colunas de dímeros de consequência (M4...M5 e M12...M13) se aproximam, completando a área e energia total do *cluster* (Figura 41).

Figura 41. Mecanismo de cristalização do composto **9b**


Nas **Tabelas 14** e **15** são apresentados os dados de ângulos diedros e as distâncias entre as carbonilas. Os compostos **8h** e **9a** apresentam diferentes valores nos ângulos diedros em suas porções tereftálicas, e o composto **9b** preserva o mesmo valor no ângulo diedro em sua porção tereftálica, nas duas direções, podendo ser uma das causas por ser o único que possui mecanismo de cristalização distinto dos demais compostos. Além disso, o composto **9b** apresenta a mesma distância entre as carbonilas.

Tabela 14. Dados dos ângulos diedros e distância entre carbonilas do composto **8h**


| Composto | Ângulo diedro (Å) | | Distância entre carbonilas (Å) |
|----------|-------------------|----------|--------------------------------|
| | abcd | a'b'c'd' | C=O(b')... C=O(e') |
| 8h | 179.36 | -176.54 | 4.020 |

Tabela 15. Dados dos ângulos diedros e distância entre carbonilas dos compostos **9a** e **9b**


| Composto | R | Ângulo diedro (Å) | | Distância entre carbonilas (Å) | |
|----------|-------------------------------------|-------------------|----------|--------------------------------|--------------------|
| | | abcd | a'b'c'd' | C=O(b)... C=O(e) | C=O(b')... C=O(e') |
| 9a | CH ₃ | -176.00 | 176.93 | 3.169 | 3.190 |
| 9b | CH ₂ C H ₃ | -174.04 | 174.04 | 3.256 | 3.256 |

Capítulo 5:

Conclusões

5. CONCLUSÕES

De acordo com os objetivos planejados e a interpretação dos resultados obtidos nesta Dissertação, as seguintes conclusões foram compreendidas: A obtenção do tereftalato de potássio (**2**), a partir da reação de despolimerização de garrafas PET pós-consumo (**1**), se mostrou um processo fácil e com ótimo rendimento (90%). Foram sintetizados 14 compostos finais, sendo 10 compostos 2-oxoetilereftalatos não simétricos (**8a-j**), todos inéditos, obtidos em 52-98% de rendimento, e 4 compostos 2-oxoetilereftalatos simétricos, sendo **9c-d** inéditos, obtidos em 66-78% de rendimento.

Os compostos intermediários e finais foram caracterizados por técnicas espectroscópicas de IV, RMN de ^1H e de ^{13}C (uni e bidimensionais) e espectrometria de massas (CG-MS e ESI-MS). O uso de espectros bidimensionais foram importantes para completa atribuição de sinais nos espectros de RMN de ^{13}C dos compostos **8d** e **9d**. Através dos espectros de HSQC, foi possível distinguir os sinais aromáticos, e através dos espectros de HMBC, foi possível distinguir os sinais carbonílicos e aromáticos não hidrogenados.

Muito embora a literatura cite alguns derivados tereftálicos, bem como, derivados da acetamídicos, como promissores agentes antimicrobianos, os compostos finais (**8a-j** e **9a-d**) não apresentaram atividade antifúngica (leveduras e fungos filamentosos) e antibacteriana *in vitro* na faixa de concentração de 80-0,31 $\mu\text{g.mL}^{-1}$.

Por fim, a partir de dados cristalográficos obtidos pela análise de difração de raios X em monocristal, de dados topológicos (áreas de contato) obtidos a partir da metodologia do *cluster* supramolecular subsidiada pelo programa ToposPro, e dados energéticos obtidos a partir de cálculos de mecânica quântica (*DFT-D*), com nível de cálculo wB97X-D/cc-pVDZ, foi possível estabelecer as semelhanças e diferenças nos mecanismos de cristalização dos compostos **8h** e **9a-b**. O estudo das interações intermoleculares em materiais cristalinos com características peculiares torna-se de grande importância no que tange a reprodutibilidade de características desejadas em outros materiais cristalinos com mecanismos de cristalização semelhantes. Por exemplo, o composto não simétrico **8h** e o simétrico **9a** não compõem a mesma série, mas apresentaram mecanismos de cristalização muito semelhantes, indicando possibilidade de reprodução de características em comum.

Capítulo 6: Metodología

6. METODOLOGIA

6.1 Materiais

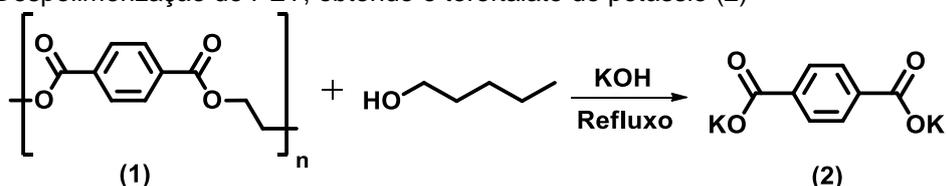
Todos os reagentes e solventes utilizados foram adquiridos na Sigma-Aldrich. Os espectros na região de Infravermelho (IV) foram obtidos no espectrômetro FTIR modelo IRPrestige-21, do fabricante Shimadzu, utilizando-se o método ATR. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER AVANCE III (600 MHz, 400 MHz, 200 MHz para ^1H e 151 MHz, 101MHz, 50 MHz para ^{13}C). Os espectros foram registrados utilizando CDCl_3 deuterado como solvente para todos os compostos, exceto o composto **8g** e **8h** onde utilizou-se DMSO-d_6 . Os dados de ^1H e ^{13}C , foram obtidos em tubos 5 mm, temperatura 295 K, concentração de 0,05M em clorofórmio deuterado (CDCl_3) ou dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6) como solventes, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Os deslocamentos químicos (δ) foram medidos em unidades de parte por milhão (ppm).

6.2 Sínteses

A metodologia empregada para as sínteses para a obtenção dos novos compostos derivados do PET envolve as seguintes etapas de reações, como segue:

6.2.1. Obtenção do sal do PET (2)

Esquema 16. Despolimerização do PET, obtendo o tereftalato de potássio (2)

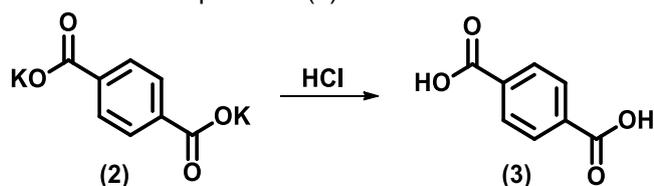


Em um balão de 250mL, foi adicionado 16,31g (100 mmol) do PET (1), considerando a massa molar média de $163,13\text{g mol}^{-1}$, garrafas incolores em pedaços, previamente cortado, 100 mL álcool amílico (p.e. 130°C) e 14,02g (250mmol) de hidróxido de potássio (KOH). A mistura foi colocada em refluxo por 90 minutos. Após o seu resfriamento, a solução foi filtrada e realizou-se uma extração do filtrado utilizando água destilada. A parte extraída foi adicionada em um balão e colocada no

rotoevaporador. O produto obtido foi o sal do PET (2), sal tereftalato de potássio. Rendimento: 90%. p.f.: $>300^{\circ}\text{C}$. RMN ^1H (200 MHz, D_2O): δ 7,80 (s, 4H), 4,76 (s, 4H). IV (KBr): ν/cm^{-1} 1573, 1384 (C=O), 3130 e 2888 (C-H_{Ar}), 744, 1946 (=C-H_{Ar}).

6.2.2. Obtenção do ácido tereftálico (3)

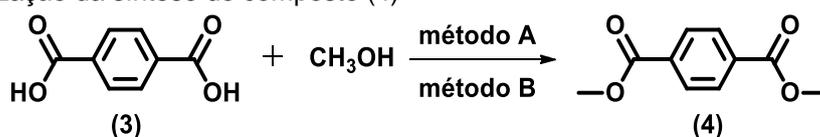
Esquema 17. Acidificação do tereftalato de potássio (2)



Em béquer com água destilada foi adicionado o sal do PET (2) e após a total solubilização adicionou-se algumas gotas de ácido clorídrico (HCl) até que a solução chegasse a pH igual a 2, onde pode-se observar a formação de um precipitado branco, o ácido tereftálico (3). A solução foi então filtrada e o precipitado recolhido. Rendimento: 100%. p.f.: $>300^{\circ}\text{C}$.

6.2.3. Otimização para obtenção do tereftalato de metila (4)

Esquema 18. Otimização da síntese do composto (4)



Método A: Em um balão de 100mL, foi adicionado o ácido tereftálico (3), 60 mL de metanol (CH_3OH) e 6 gotas de ácido sulfúrico (H_2SO_4). A mistura foi então colocada em refluxo por 48h. Após esse período observou-se uma solução límpida, onde a mesma, após seu resfriamento, foi adicionada em um béquer contendo água e gelo, onde o excesso de ácido foi neutralizado com bicarbonato de sódio (NaHCO_3), quando a solução deixou de efervescer a solução foi então filtrada e lavada com muita água.

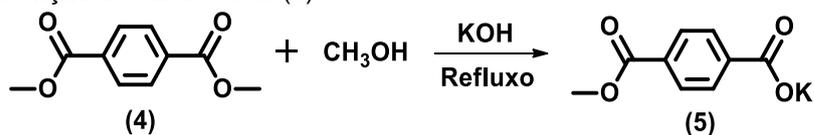
Este método ofereceu um rendimento muito bom, possui um tempo reacional considerável, assim uma segunda via foi testada e mostrou-se ser mais rápida e eficaz, via utilizando o SOCl_2 .

Método B: Em um balão de 100mL, foi adicionado 2g do ácido tereftálico (3), 60 mL de metanol (CH_3OH). A mistura reacional foi então colocada em um banho de gelo sob agitação e 5 mL de cloreto de tionila (SOCl_2) adicionado vagarosamente. Após total adição do SOCl_2 a solução foi posta em refluxo (t. 78 °C) por 12 horas, o isolamento deu-se da seguinte maneira, foi retirado o excesso de solvente da solução através da rotoevaporação. Uma solução de bicarbonato de sódio (NaHCO_3) 10% foi adicionada até total ausência da efervescência, foi realizada então uma filtrada a vácuo, observando retido no papel filtro um precipitado branco, o éster derivado do ácido tereftálico (4).

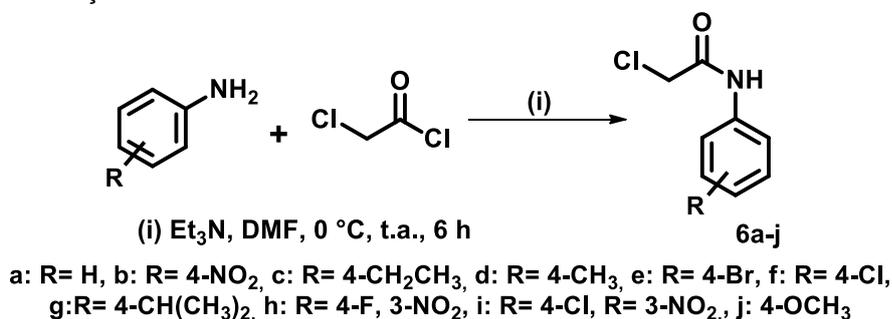
Rendimento: 90%. p.f.: 141-143°C. RMN ^1H RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 8,10 (s, 4H), 3,95 (s, 6H).. IV (KBr): ν/cm^{-1} : 3016 (C-H_{Ar.}), 2958 (C-H_{Alif.}), 1714 (C = O, éster), 1502, 1431 (C = C_{Ar.}), 1274, 1259, 1192 (C-O), 813 (Ar-dissubstituído 1,4).

6.2.4. Obtenção do sal do tereftalato de metila (5)

Esquema 19. Obtenção do sal do éster (5)



Em um balão de 50mL foi adicionado 2g do éster (4), 30 mL de metanol e 0,58g de KOH, a mistura foi colorada em refluxo por 4 horas. A mistura foi resfriada e adicionou-se diclorometano (CH_2Cl_2) e filtrada a vácuo, o precipitado foi lavado com CH_2Cl_2 algumas vezes, precipitado apresentou a coloração branca. Rendimento: 77%. p.f.: >300°C. IV (KBr): ν/cm^{-1} : 2962 (H-alquil), 1724 (C=OO), 1589, 1546 (C=C), 1386, 1280, 1105 (C-O-C), 731 (1,4-dissubstituído-Ph) cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, D_2O , 25 °C): δ = 3.84 (CH_3), 7.83 (d, J = 8 Hz, 2 H, Ph), 7.85 (d, J = 8 Hz, 2 H, Ph) ppm.

6.2.5. Procedimento de obtenção da 2-cloro-*N*-arilacetamidas (6a-j)Esquema 20. Obtenção das 2-cloro-*N*-arilacetamidas

Em um balão de 50 mL contendo amina aromática substituída (0,020 mol) e Et₃N (0,024 mol) solubilizado em 20 mL de DMF a uma temperatura de 0 °C, foi adicionado lentamente o cloreto de 2-cloroacetila (0,024 mol). Depois foi retirado o banho de gelo e a reação ficou sob agitação por 6 horas em temperatura ambiente. Em seguida, o solvente foi removido à pressão reduzida e o resíduo foi lavado com água gelada (3 x 20 mL) e o precipitado foi filtrado. O produto foi purificado por cristalização com uma mistura de etanol/água.

2-cloro-*N*-fenilacetamida (6a): Rendimento: 93 %, p.f. 133 – 135 °C. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 4,17 (s, 2 H, CH₂), 7,16 (t, *J* = 8 Hz, 1 H, Ph), 7,35 (t, *J* = 8 Hz, 2 H, Ph), 7,54 (d, *J* = 8 Hz, 2 H, Ph), 8,30 (s, 1 H, NH) ppm; RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃): δ = 43,0 (CH₂), 120,3, 125,4, 129,2, 136,8 (Ph), 164,01 (C=ON) ppm. IV (KBr): ν/cm⁻¹ 3267, 3205, 3143 (NH), 3098, 3049 (CH_{Ar}), 2947, 2862 (CH_{Alif.}), 1672 (C = O), 1604, 1496 (C = C_{Ar}), 1290, 1250 (C – Cl), 1078, 858 (CH_{Ar}), 750 (NH), 557, 499 (C – C_{Ar}).

2-cloro-*N*-(4-nitrofenil)acetamida (6b): Rendimento: 80 %, p.f. 188 – 190 °C. RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ 4,35 (s, 2 H, CH₂), 7,85 (dd, *J* = 10 and 2 Hz, 2 H, Ph), 8,26 (dd, *J* = 8 and 2 Hz, 2 H, Ph), 10,92 (s, 1 H, NH) ppm. RMN ¹³C (50MHz, DMSO-d₆): δ 43,6 (CH₂), 119,1, 125,1, 142,6, 144,6 (Ph), 165,6 (C=ON) ppm. IV (KBr): ν/cm⁻¹ 3277, 3227, 3163 (NH), 3109, 3070 (CH_{Ar}), 2939, 2825 (CH_{Alif.}), 1688 (C = O), 1624, 1506 (C = C_{Ar}), 1597, 1570, 1338 (NO₂), 1294, 1255 (C – Cl), 1172, 869, 850 (C – N de ArNO₂), 1111, 829 (CH_{Ar}), 748 (NH), 526 (C – C_{Ar}).

2-cloro-*N*-(4-etilfenil)acetamida (6c): Rendimento: 95 %, p.f. 140 – 142 °C. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,22 (t, *J* = 8 Hz, 3H, CH₃), 2,63 (q, *J* = 8 Hz, 2H, CH₂), 4,17 (s, 2 H, CH₂), 7,18 (d, *J* = 8 Hz, 2 H, Ph), 7,44 (d, *J* = 8 Hz, 2 H, Ph), 8,23 (s, 1 H, NH)

ppm. RMN ^{13}C (50 MHz - CDCl_3): δ 15,7 (CH_3), 28,5 (CH_2), 42,7 (CH_2), 120,4, 129,7, 134,2, 135,1 (Ph), 163,9 ($\text{C}=\text{ON}$) ppm. IV (KBr): ν/cm^{-1} 3308, 3273, 3201 (NH), 3088, 2965 (CH_{Ar}), 2964, 2868 (CH_{Alif}), 1668 ($\text{C}=\text{O}$), 1614, 1512 ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1292, 1254 ($\text{C}-\text{Cl}$), 1118, 864 (CH_{Ar}), 740 (NH), 540, 487 ($\text{C}-\text{C}_{\text{Ar}}$).

2-cloro-N-(4-toluil)acetamida (6d): Rendimento: 95 %, p.f. 182 – 184 °C. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,33 (s, 3H, CH_3), 4,17 (s, 2 H, CH_2), 7,15 (d, $J=8$ Hz, 2 H, Ph), 7,42 (d, $J=8$ Hz, 2 H, Ph), 8,21 (s, 1 H, NH) ppm. RMN ^{13}C (50MHz, CDCl_3): δ 21,0 (CH_3), 43,0 (CH_2), 120,5, 128,6, 134,4, 141,5 (Ph), 163,9 ($\text{C}=\text{ON}$) ppm. IV (KBr): ν/cm^{-1} 3307, 3273, 3203 (NH), 3134, 3089 (CH_{Ar}), 2953 (CH_{Alif}), 1674 ($\text{C}=\text{O}$), 1616, 1552 ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1292, 1252 ($\text{C}-\text{Cl}$), 114, 864 (CH_{Ar}), 748 (NH), 505 ($\text{C}-\text{C}_{\text{Ar}}$).

N-(4-bromofenil)-2-cloroacetamida (6e): Rendimento: 84 %, p.f. 184 – 186 °C. RMN ^1H (200 MHz - DMSO-d_6): δ 4,27 (s, 2 H, CH_2), 7,55 (m, 4 H, Ph), 10,45 (s, 1 H, NH) ppm. RMN ^{13}C (50 MHz - DMSO-d_6): δ 43,6 (CH_2), 115,5, 121,3, 131,7, 137,9 (Ph), 164,8 ($\text{C}=\text{ON}$) ppm. IV (KBr): ν/cm^{-1} 3263, 3194 (NH), 3124, 3076 (CH_{Ar}), 2999, 2953 (CH_{Alif}), 1670 ($\text{C}=\text{O}$), 1610, 1550 ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1281, 1246 ($\text{C}-\text{Cl}$), 1188 ($\text{C}-\text{Br}$), 1072, 860 (CH_{Ar}), 736 (NH), 497 ($\text{C}-\text{C}_{\text{Ar}}$).

2-cloro-N-(4-clorofenil)acetamida (6f): Rendimento: 76 %, p.f. 170 – 172 °C. RMN ^1H (200 MHz - DMSO-d_6): δ 4,27 (s, 2 H, CH_2), 7,40 (d, $J=10$ Hz, 2 H, Ph), 7,63 (d, $J=8$ Hz, 2 H, Ph), 10,45 (s, 1 H, NH) ppm. RMN ^{13}C (50 MHz - DMSO-d_6): δ 43,5 (CH_2), 120,9, 127,5, 128,8, 137,4 (Ph), 164,8 ($\text{C}=\text{ON}$) ppm. IV (KBr): ν/cm^{-1} 3264, 3198 (NH), 3128, 3080 (CH_{Ar}), 3003, 2951 (CH_{Alif}), 1668 ($\text{C}=\text{O}$), 1612, 1551 ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1281, 1246 ($\text{C}-\text{Cl}$), 1095 ($\text{C}-\text{Cl}$ of ArCl), 1010, 862 (CH_{Ar}), 737 (NH), 567, 501 ($\text{C}-\text{C}_{\text{Ar}}$).

2-cloro-N-(4-isopropilfenil)acetamida (6g): Rendimento: 78 %, p.f. 141 – 143 °C. RMN ^1H (200 MHz - CDCl_3): δ 1,24 (d, $J=6$ Hz, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 2,90 (m, 1H, CH), 4,17 (s, 2 H, CH_2), 7,21 (d, $J=8$ Hz, 2 H, Ph), 7,45 (d, $J=8$ Hz, 2 H, Ph), 8,21 (s, 1 H, NH) ppm. RMN ^{13}C (50 MHz - CDCl_3): δ 24,12 ($2\times\text{CH}_3$), 33,76 (CH), 43,0 (CH_2), 120,5, 127,2, 134,4, 146,2 (Ph), 163,9 ($\text{C}=\text{ON}$) ppm. IV (KBr): ν/cm^{-1} 3271, 3199 (NH), 3130 (CH_{Ar}), 2960, 2870 (CH_{Alif}), 1674 ($\text{C}=\text{O}$), 1612, 1548 ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1282, 1250 ($\text{C}-\text{Cl}$), 1300, 1282 (CH_{Alif}), 1016, 837 (CH_{Ar}), 779 (NH), 534 ($\text{C}-\text{C}_{\text{Ar}}$).

2-cloro-N-(3-nitro-4-fluorfenil)acetamida (6h): Rendimento: 70 %, p.f. 90 – 92 °C. RMN ^1H (200 MHz - DMSO-d_6): δ 4,36 (s, 2 H, CH_2), 7,57 (m, 1 H, Ph), 7,93 (m, 1 H,

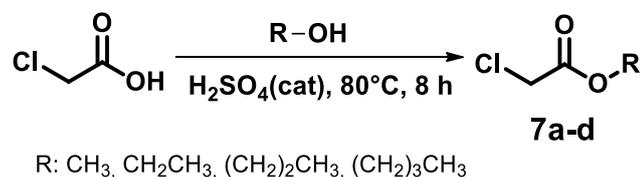
Ph), 8,54 (m, 1 H, Ph), 10,84 (s, 1 H, NH) ppm. RMN ^{13}C (50 MHz - DMSO- d_6): δ 43,5 (CH₂), 115,9, 118,9 ($^2J_{\text{C,F}} = 22$ Hz), 126,7, 135,3, 136,3, 150,5 ($^1J_{\text{C,F}} = 258$ Hz) (Ph), 165,4 (C=ON) ppm. IV (KBr): ν/cm^{-1} 3337, 3211 (NH), 3130, 3074 (CH_{Ar.}), 2943, 2860 (CH_{Alif.}), 1678 (C = O), 1608, 1552 (C = C_{Ar.}), 1495, 1438, 1344 (NO₂), 1306, 1259 (C – Cl), 1080, 810 (CH_{Ar.}), 885 (C – N de ArNO₂), 779 (NH), 596, 559 (C – C_{Ar.}).

2-cloro-N-(3-nitro-4-clorofenil)acetamida (6i): Rendimento: 78 %, p.f. 120 – 122 °C. RMN ^1H (200 MHz - DMSO- d_6): δ 4,32 (s, 2 H, CH₂), 7,76 (m, 2 H, Ph), 8,40 (s, 1 H, Ph), 10,87 (s, 1 H, NH) ppm. RMN ^{13}C (50 MHz - DMSO- d_6): δ 43,8 (CH₂), 116,2, 119,6, 124,7, 132,6, 138,7, 147,7 (Ph), 166,0 (C=ON) ppm. IV (KBr): ν/cm^{-1} 3313, 3269 (NH), 3122, 3094 (CH_{Ar.}), 2945, 2881 (CH_{Alif.}), 1691 (C = O), 1605, 1544 (C = C_{Ar.}), 1483, 1404, 1344 (NO₂), 1300, 1265 (C – Cl), 1045, 831 (CH_{Ar.}), 895 (C – N de ArNO₂), 785 (NH), 559 (C – C_{Ar.}).

2-cloro-N-(4-metoxifenil)acetamida (6j): Rendimento: 80 %, p.f. 119 – 120 °C. RMN ^1H (200 MHz - DMSO- d_6): δ 3,79 (s, 3H, CH₃), 4,17 (s, 2H, CH₂), 6,88 (d, 2H, CH_{Ar.}), 7,43 (d, 2H, CH_{Ar.}), 8,20 (s, 1H, NH). RMN ^{13}C (50 MHz - DMSO- d_6): δ 163,89, 157,16, 129,79, 122,22, 114,34, 55,61, 42,97. IV (KBr): ν/cm^{-1} 3296, 3199 (NH), 3136, 3072 (CH_{Ar.}), 2956, 2835 (CH_{Alif.}), 1666 (C = O), 1605, 1548 (C = C_{Ar.}), 1346, 1301 (C – Cl), 1248, 1113 (C – O – C), 1029, 831 (CH_{Ar.}), 788 (NH), 582, 532 (C – C_{Ar.}).

6.2.6. Obtenção dos 2-cloro-acetatos de alquila (7a-d)

Esquema 21. Obtenção dos 2-cloroacetatos substituídos



Em um balão de 100 mL equipado com condensador, uma mistura do ácido cloroacético (10 mmol), álcool metílico/etílico/propílico/butílico (50 mL) e ácido sulfúrico concentrado (1 mL) foi aquecida sob condições de refluxo por 8 horas. Posteriormente, o excesso de solvente foi rotaevaporado e o resíduo vertido em água gelada. O resíduo foi transferido para um funil de separação contendo 250 mL de água e em seguida adicionou-se 50 mL de éter etílico. A fase orgânica foi separada e lavada repetidas vezes com uma solução de bicarbonato de sódio (10%) até pH neutro e em

seguida seca com MgSO_4 anidro. O éter etílico foi destilado em rota-evaporador, obtendo-se os respectivos ésteres em rendimentos entre 89-93%, os quais foram usados na próxima etapa da síntese.

2-cloroacetato de metila (7a): Rendimento: 90 %. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,05 (s, 2H, CH_2), 3,78 (s, 3H, CH_3). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 40,8, 53,1. IV (ATR) ν/cm^{-1} : 3008-2956 (C_{Alif}), 1751 ($\text{C}=\text{O}$), 1267 ($\text{C}-\text{Cl}$), 1199-1172 ($\text{O}-\text{C}_{\text{Alif}}$);

2-cloroacetato de etila (7b): Rendimento: 93 %. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 4,24-4,19 (q, 2H, CH_2), 4,03 (s, 2H, CH_2-Cl), 1,29-1,25 (t, 3H, CH_3). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 14,1, 41,0, 62,3, 167,4. IV (ATR) ν/cm^{-1} : 2998-2906 (C_{Alif}), 1753 ($\text{C}=\text{O}$), 1261 ($\text{C}-\text{Cl}$), 1186-1095 ($\text{O}-\text{C}_{\text{Alif}}$);

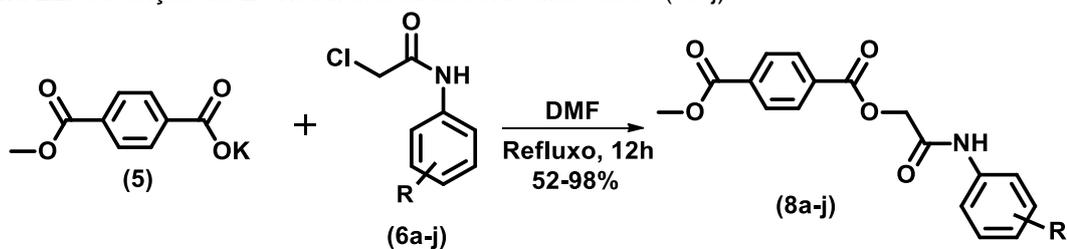
2-cloroacetato de propila (7c): Rendimento: 93 %. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 4,14-4,11 (t, 2H, CH_2), 4,09 (s, 2H, CH_2-Cl), 1,71-1,62 (m, 2H, CH_2), 0,95-0,91 (t, 3H, CH_3). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 10,3, 21,9, 41,0, 67,8, 167,5. IV (ATR) ν/cm^{-1} : 2970-2881 (C_{Alif}), 1755 ($\text{C}=\text{O}$), 1265 ($\text{C}-\text{Cl}$), 1184-1056 ($\text{O}-\text{C}_{\text{Alif}}$).

2-cloroacetato de butila (7d): Rendimento: 89 %. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 4,19-4,16 (t, 2H, CH_2), 4,04 (s, 2H, CH_2-Cl), 1,67-1,60 (m, 2H, CH_2), 1,42-1,33 (m, 2H, CH_2), 0,90 (t, 3H, CH_3). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 13,7, 19,1, 30,5, 41,0, 66,2, 167,5. IV (ATR) ν/cm^{-1} : 2960-2873 (C_{Alif}), 1757 ($\text{C}=\text{O}$), 1257 ($\text{C}-\text{Cl}$), 1180-1060 ($\text{O}-\text{C}_{\text{Alif}}$).

6.3 Reação dos compostos 2-oxoetilereftalatos

6.3.1. Obtenção dos 2-oxoetilereftalatos não simétricos (8a-j)

Esquema 22. Obtenção de 2-oxoetilereftalatos não simétricos (8a-j)



a: R = H, b: R = 4- NO_2 , c: R = 4- CH_2CH_3 , d: R = 4- CH_3 , e: R = 4-Br, f: R = 4-Cl, g: R = 4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, h: $\text{R}_1 = 4\text{-F}$, $\text{R}_2 = 3\text{-NO}_2$, i: $\text{R}_1 = 4\text{-Cl}$, $\text{R}_2 = 3\text{-NO}_2$, j: R = OCH_3

Em um balão de 50mL foi adicionado 0,3g do sal do PET (0,00137 mol), 0,00135mol de 2-cloro-*N*-arilacetamida, 10mL de DMF, logo após a mistura foi colocada em refluxo durante 12h à temperatura de aproximadamente 150 °C. Após resfriar a solução foi adicionado água destilada gerada, ocorrendo a formação de precipitado pastoso, à solução foi então adicionado acetato de etila e realizou-se uma extração num funil de separação, onde o produto junto do acetato foi recolhido em um balão de 100mL e acetato foi rotoevaporado havendo assim a adesão do produto precipitado as paredes do balão. Os produtos foram todos recristalizados em etanol. Apenas na obtenção do 8c, 8g e 8j não foi necessário a realização de extração, após a adição da água gelada a solução os produtos foram filtrados a vácuo e posteriormente recristalizados. Rendimentos: 52-98%.

2-oxo-2-(fenilamino)etiltereftalato de metila (8a): Rendimento: 98%. p.f.163-165 °C. RMN ¹H (600 MHz – CDCl₃): δ 3.97 (s, 3H, CH₃), 4.97 (s, 2H, CH₂), 7.16 (t, *J* = 6 Hz, 1H, Ph), 7.35 (t, *J* = 9 Hz, 2H, Ph), 7.54 (t, *J* = 6 Hz, 2H, Ph), 7.82 (s, 1H, NH), 8.17 (s, 4H, Ph) ppm. RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): 52.6 (CH₃), 64.0 (CH₂), 120.3, 125.2, 129.2, 129.8, 129.9, 132.5, 134.8, 136.6 (Ph), 164.6, 164.8 (C=OO e C=ON), 166.0 (C=O OCH₃) ppm. IV: ν/cm⁻¹: 3280 (N-H), 3066 (C-H_{Ar}), 2954 (C-H_{Alif.}), 1720 (C = O, éster), 1664 (C=O, amida), 1598, 1546 (C = C_{Ar}), 1269, 1246, 1122, 1105 (C-O), 765, 723, 694 (C-H_{Ar}), 835, 812 (Ar-dissubstituído 1,4). EM (IE, 70 eV) *m/z* 313 (M⁺, 14%), 163 (100).

2-[(4-nitrofenil)amino]-2-oxoetiltereftalato de metila (8b): Rendimento: 80%. p.f.: 192-195 °C. RMN ¹H (600 MHz – CDCl₃): δ 8,18 (s, 4H, CH_{Ar}), 8,02 (s, 1H, NH), 5,01 (s, 2H, CH₂), 3,96 (s, 3H, OCH₃), 8,23 (d, 1H, CH_{Ar}), 7,73 (d, 1H, CH_{Ar}). RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): 165,93, 165,21, 164,75, 144,39, 142,38, 135,18, 132,27, 130,01, 129,91, 125,17, 119,69, 64,12, 52,61. IV: ν/cm⁻¹: 3263 (N-H), 3078 (C-H_{Ar}), 2953 (C-H_{Alif.}), 1737 (C = O, éster), 1676 (C=O, amida), 1546, 1512 (C = C_{Ar}), 1269, 1244, 1120, 1103 (C-O), 723, 677, 640 (C-H_{Ar}), 810 (Ar-dissubstituído 1,4). EM (IE, 70 eV) *m/z* 357 (M⁺ - H⁺, 14%), 195 (18).

2-[(4-etilfenil)amino]-2-oxoetiltereftalato de metila (8c): Rendimento: 98%. p.f.: 162-164 °C. RMN ¹H (600 MHz – CDCl₃): δ 8,17 (s, 4H, CH_{Ar}), 7,75 (s, 1H, NH), 4,96 (s, 2H, CH₂), 3,97 (s, 3H, OCH₃), 7,43 (d, 1H, CH_{Ar}), 7,17 (d, 1H, CH_{Ar}). RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): 166,03, 164,67, 164,55, 141,34, 134,77, 134,16, 132,58, 129,89,

129,82, 128,48, 120,49, 63,98, 52,60, 28,34, 15,61. IV: ν/cm^{-1} : 3253 (N-H), 3053 (C-H_{Ar.}), 2964 (C-H_{Alif.}), 1722 (C = O, éster), 1662 (C=O, amida), 1553, 1537 (C = C_{Ar.}), 1273, 1255, 1130, 1103 (C-O), 727, 678 (C-H_{Ar.}), 835, 812 (Ar-dissubstituído 1,4). EM (IE, 70 eV) m/z 341 (M⁺, 26%), 163 (100).

2-[(p-toluilfenil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8d): Rendimento: 84%. p.f.: 181-184 °C. RMN ¹H (600 MHz – CDCl₃): δ 2.32 (s, 3H, CH₃), 3.96 (s, 3H, CH₃), 4.95 (s, 2H, CH₂), 7.14 (d, J = 6 Hz, 2H, Ph), 7.40 (d, J = 12 Hz, 2H, Ph), 7.69 (s, 1H, NH), 8.16 (s, 4H, Ph) ppm. RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): 20.9 (CH₃), 52.5 (CH₃), 64.1 (CH₂), 120.5, 129.7, 129.8, 129.9, 132.7, 134.1, 134.9 (Ph), 164.6, 164.7 (C=OO e C=ON), 166.0 (C=OOCH₃) ppm. IV: ν/cm^{-1} : 3290 (N-H), 3062 (C-H_{Ar.}), 2966 (C-H_{Alif.}), 1728 (C = O, éster), 1668 (C=O, amida), 1597, 1539, 1512 (C = C_{Ar.}), 1274, 1247, 1105 (C-O), 738, 719, 667, 630 (C-H_{Ar.}), 817, 808 (Ar-dissubstituído 1,4). EM (IE, 70 eV) m/z 327 (M⁺, 100%), 163 (24).

2-[(4-bromofenil)amino]-2-oxoetilereftalato de metil (8e): Rendimento: 90%. p.f.: 205-208 °C. RMN ¹H (600 MHz – CDCl₃): δ 8,16 (s, 4H, CH_{Ar}), 7,72 (s, 1H, NH), 4,96 (s, 2H, CH₂), 3,97 (s, 3H, OCH₃), 7,43 (dd, 2H, CH_{Ar}). RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): 165,98, 164,83, 164,66, 135,80, 135,00, 132,52, 132,21, 129,95, 129,86, 121,86, 117,91, 64,06, 52,57. IV: ν/cm^{-1} : 3255 (N-H), 3057 (C-H_{Ar.}), 2956 (C-H_{Alif.}), 1722 (C = O, éster), 1666 (C=O, amida), 1587, 1544 (C = C_{Ar.}), 1269, 1246, 1122, 1103 (C-O), 740, 725, 644 (C-H_{Ar.}), 827, 810 (Ar-dissubstituído 1,4).

2-[(4-clorofenil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8f): Rendimento: 81%. p.f.: 187-188 °C. RMN ¹H (600 MHz – CDCl₃): δ 8,16 (s, 4H, CH_{Ar}), 7,76 (s, 1H, NH), 4,96 (s, 2H, CH₂), 3,97 (s, 3H, OCH₃), 7,48 (d, 1H, CH_{Ar}), 7,29 (d, 1H, CH_{Ar}). RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): 165,99, 164,85, 164,66, 135,29, 134,99, 132,54, 129,94, 129,86, 129,24, 121,57, 64,04, 52,57. IV: ν/cm^{-1} : 3255 (N-H), 3057 (C-H_{Ar.}), 2956 (C-H_{Alif.}), 1720 (C = O, éster), 1666 (C=O, amida), 1593, 1546 (C = C_{Ar.}), 1269, 1246, 1122, 1103 (C-O), 725, 659, 623 (C-H_{Ar.}), 829, 810 (Ar-dissubstituído 1,4). EM (IE, 70 eV) m/z 346 (M⁺ - H⁺, 100%), 127 (55).

2-[(4-isopropilfenil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8g): Rendimento: 92%. p.f.: 148-151 °C. RMN ¹H (600 MHz – DMSO, d₆): δ 10,17 (s, 1H, NH), 8,17-8,12 (dd, 4H, CH_{Ar}), 7,50-7,49 (d, 2H, CH_{Ar}), 7,20-7,18 (d, 2H, CH_{Ar}), 4,96 (s, 2H, CH₂), 3,91 (s, 3H, CH₃), 2,88-2,81 (m, 1H, CH), 1,18-1,17 (d, 6H, CH₃). RMN ¹³C (150 MHz, DMSO,

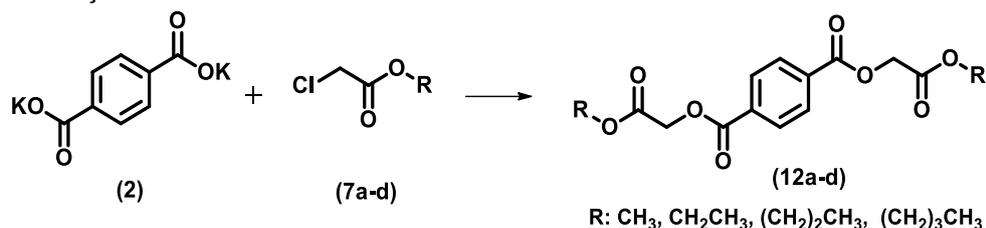
d₆): 165,97, 165,32, 165,21, 144,14, 136,63, 134,22, 133,65, 130,25, 130,01, 126,99, 119,88, 63,93, 53,02, 33,33, 24.39. IV: ν/cm^{-1} : 3300 (N-H), 3001 (C-H_{Ar}), 2960 (C-H_{Alif}), 1732 (C = O, éster), 1668 (C=O, amida), 1596, 1543 (C = C_{Ar}), 1274, 1240, 1120, 1107 (C-O), 727, 675 (C-H_{Ar}), 836 (Ar-dissubstituído 1,4).

2-[(4-fluor-3-nitrofenil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8h): Rendimento: 79%. p.f.: 199-202 °C. RMN ¹H (400 MHz – DMSO, d₆): δ 10,69 (s, 1H, NH), 8,49-8,47 (dd, 1H, CH_{Ar}), 8,17-8,10 (dd, 4H, CH_{Ar}), 7,89-7,85 (dt, 1H, CH_{Ar}), 7,58-7,53 (dd, 1H, CH_{Ar}), 5,00 (s, 1H, CH₂), 3,90 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO, d₆): 53.0 (CH₃), 63.8 (CH₂), 116.4, 119.4 (d, ²J_{C,F} = 22 Hz), 127.2, 130.0, 130.3, 133.5, 134.3, 135.6, 136.8, 151.1 (d, ¹J_{C,F} = 257 Hz) (Ph), 165.2, 166.0 (C=OO e C=ON), 166.3 (C=OOCH₃) ppm. IV: ν/cm^{-1} : 3296 (N-H), 3061 (C-H_{Ar}), 2966 (C-H_{Alif}), 1718 (C = O, éster), 1667 (C=O, amida), 1554, 1537 (C = C_{Ar}), 1235, 1120, 1009 (C-O), 723, 692, 617 (C-H_{Ar}), 821, 796 (Ar-dissubstituído 1,4). ESI-MS (P): *m/z* 398 (M⁺ + ²³Na, 100%), 377 (M⁺ + 2), 753 (2M⁺ + 3).

2-[(4-cloro-3-nitrofenil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8i): Rendimento: 52%. p.f.: 181-184 °C. RMN ¹H (600 MHz – CDCl₃): δ 3.98 (s, 3H, CH₃), 5.00 (s, 2H, CH₂), 7.52 (d, *J* = 6 Hz, 1H, Ph), 7.78 (d, *J* = 6 Hz, 1H, Ph), 8.02 (s, 1H, NH), 8.16 (s, 1H, Ph), 8.19 (s, 1H, Ph) ppm. RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): 165.95, 165.28, 164.72, 136.20, 135.01, 132.37, 132.13, 129.97, 129.90, 124.30, 122.46, 116.82, 63.91, 52.66. IV: ν/cm^{-1} : 3309 (N-H), 3109 (C-H_{Ar}), 2958 (C-H_{Alif}), 1720 (C = O, éster), 1685 (C=O, amida), 1591, 1552 (C = C_{Ar}), 1271, 1253, 1122, 1103 (C-O), 725 (C-H_{Ar}), 837, 817 (Ar-dissubstituído 1,4). EM (IE, 70 eV) *m/z* 390 (M⁺ - 2H⁺, 100%), 228 (5).

2-[(4-metoxifenil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8j): Rendimento: 91%. p.f.: 184-187 °C. RMN ¹H (600 MHz – CDCl₃): δ 8,16 (s, 4H, CH_{Ar}), 7,67 (s, 1H, NH), 4,95 (s, 2H, CH₂), 3,95 (s, 3H, OCH₃), 3,78 (s, 3H, OCH₃), 7,43 (d, 1H, CH_{Ar}), 6,83 (d, 1H, CH_{Ar}). RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): 166,03, 164,67, 164,63, 157,18, 134,89, 132,71, 129,91, 129,84, 122,31, 114,41, 64,06, 55,55, 52,54. IV: ν/cm^{-1} : 3259 (N-H), 3064, 2954 (C-H_{Ar}), 2835 (C-H_{Alif}), 1720 (C = O, éster), 1664 (C=O, amida), 1543, 1510 (C = C_{Ar}), 1276, 1244, 1128, 1103 (C-O), 742, 725, 684 (C-H_{Ar}), 827, 812 (Ar-dissubstituído 1,4). EM (IE, 70 eV) *m/z* 342 (M⁺ - H⁺, 53%), 127 (100).

6.3.2. Obtenção dos 2-oxoetilereftalatos simétricos (9a-d)

Esquema 23. Obtenção de 2-oxoetiltereftalatos simétricos

Em um balão de 100mL foi adicionado 2,0g do sal do PET (2) (0,0082 mol), 0,0164 mol de éster (7a-d), 20 mL de DMF, logo após a mistura foi colocada em refluxo durante 12 horas à temperatura de aproximadamente 80°C, após resfriar a solução foi adicionado água destilada gelada ocorrendo a formação de precipitado, a solução foi então filtrada à vácuo e recristalizada em DMF/água.

Tereftalato de bis 2-(metoxi)-2-oxoetil (9a): Rendimento: 78%. P.f.: 100-101 °C. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,18 (s, 4H, H_{Ar}), 4,89 (s, 4H CH₂/H-4), 3,81 (s, 6H CH₃). RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃): δ 167,99, 165,08, 133,39, 130,00, 61,35, 52,42. IV (KBr): ν/cm⁻¹: 2958 (C-H_{Alif.}), 1726, 1745 (C = O, éster), 1415, 1438 (C = C_{Ar.}), 1282, 1261, 1116, 1101 (C-O), 732, 709 (C-H_{Ar.}), 900, 883 (Ar-dissubstituído 1,4). EM (IE, 70 eV) *m/z* 311 (M⁺ + H⁺, 100%), 164 (41).

Tereftalato de bis 2-(etoxi)-2-oxoetil (9b): Rendimento: 72%. P.f.: 96-98 °C. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,18 (s, 4H, H_{Ar}), 4,87 (s, 4H, CH₂/H-4), 4,28-4,25 (q, 4H, CH₂), 1,31-1,29 (t, 6H, CH₃). RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃): δ 167,51, 165,11, 133,42, 129,96, 61,61, 61,48, 14,12. IV (KBr): ν/cm⁻¹: 2989 (C-H_{Alif.}), 1741, 1726 (C = O, éster), 1419, 1306 (C = C_{Ar.}), 1267, 1211, 1114, 1101 (C-O), 732 (C-H_{Ar.}), 808, 871 (Ar-dissubstituído 1,4). EM (IE, 70 eV) *m/z* 338 (M⁺, 5%), 235 (100).

Tereftalato de bis 2-(propoxi)-2-oxoetil (9c): Rendimento: 66%. P.f.: 69-71 °C. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,20 (s, 4H, H_{Ar}), 4,90 (s, 4H, CH₂/H-4), 4,20-4,19-4,18 (t, 4H, CH₂), 1,74-1,73-1,71-1,70-1,69-1,68 (m, 4H, CH₂), 0,98-0,96-0,95 (t, 6H, CH₃). RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃): δ 167,60, 165,13, 133,43, 129,96, 67,12, 61,47, 21,89, 10,26. IV (KBr): ν/cm⁻¹: 2960 (C-H_{Alif.}), 1759, 1728 (C = O, éster), 1425, 1398, 1373 (C = C_{Ar.}), 1273, 1255, 1122, 1105 (C-O), 729, 705 (C-H_{Ar.}), 813, 875 (Ar-dissubstituído 1,4). EM (IE, 70 eV) *m/z* 366 (M⁺, 1%), 249 (100).

Tereftalato de bis 2-(butoxi)-2-oxoetil (9d): Rendimento: 78%. P.f.: 74-76 °C. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,20 (s, 4H, H_{Ar}), 4,89 (s, 4H, CH₂/H-4), 4,24-4,23-4,22 (t, 4H,

CH₂), 1,68-1,67-1,66-1,65-1,64 (m,4H, CH₂), 1,43-1,41-1,40-1,39-1,38-1,36 (m,4H, CH₂), 0,96-0,94-0,93 (t,6H, CH₃). RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃): δ 167,60, 165,12, 133,43, 129,95, 65,44, 61,47, 30,50, 19,00, 13,62. IV (KBr): ν/cm⁻¹: 2964 (C-H_{Alif.}), 1760, 1729 (C = O, éster), 1427, 1373 (C = C_{Ar.}), 1274, 1267, 1124, 1107 (C-O), 731 (C-H_{Ar.}), 813, 875 (Ar-dissubstituído 1,4). EM (IE, 70 eV) *m/z* 391 (M⁺ - 3H⁺, 17%), 242 (100).

6.4 Atividade antimicrobiana

O método de referência utilizado para teste de sensibilidade antimicrobiana foi por diluição de bactérias que crescem aerobiamente; segundo a norma aprovada. 10 ed. Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais: Wayne, Pensilvânia, EUA, 2015.

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

E o método de referência utilizado para teste de sensibilidade antifúngica à diluição em caldo de fungos filamentosos; segundo a norma aprovada. 2^a ed. Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais: Wayne, Pensilvânia, EUA, 2008.

Referências

ARAUJO, G. L. B.; PITALUGA JR, A.; ANTONIO, S. G.; SANTOS, C. O. P.; MATOS, J. R. **Polimorfismo na produção de medicamentos**. Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences; v. 33, n. 1, p.27-36, 2012.

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: 23 de junho de 2019.

ALISCH, M.; FEUERHACK, A.; MÜLLER, H.; MENSAK, B.; ANDREAUS, J.; ZIMMERMANN, W. **Biocatalytic modification of polyethylene terephthalate fibres by esterases from actinomycete isolates**. Biocatalysis. Biotransformation, v. 22, p. 347–351, 2004.

ALVES, J. O., ZHUO, C., LEVENDIS, Y. A., TENÓRIO, J. A. S.; **Síntese de nanomateriais utilizando garrafas PET pós-consumo como matéria-prima**. Tecnologia em Metalurgica, Materiais e Mineração, v. 9, p. 59, 2012.

ARUNAN, E.; DESIRAJU, G. R.; KLEIN, J. S.; SCHEINER, S.; ALKORTA, I.; CLARY, D. C.; CRABTREE, R. H.; DANNENBERG, J. J.; HOBZA, P.; KJAERGAARD, H. G.; LEGON, A. C.; MENNUCCI, B.; NESBITT, D. J., **Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendation 2011)**. Pure and Applied Chemistry, v. 83, n. 8, p. 1637-1641, 2001.

ASCHALE, M. **Synthesis and antimicrobial evaluation of some novel substituted 2-chloroacetanilides**, International Journal of ChemTech Research, v. 4, p. 1437-1441, 2012.

BEZWADA, R. S. **From biostable to biodegradable polymers for biomedical applications**. PMSE Preprints, v. 101, pag. 1044-1045, 2009.

BLATOV, V. A.; SHEVCHENKO, A. P.; PROSERPIO, D. M. **Applied Topological Analysis of Crystal Structures with the Program Package ToposPro**. Crystal Growth & Design, v. 14, n. 7, p. 3576–3586, 2014.

CAMPANELLI, J.R.; KAMAL, M.R.; COOPER, D.G. **A kinetic study of the hydrolytic degradation of polyethylene terephthalate at high temperatures**, Journal of Applied Polymer Scienc, v. 48, p. 443-451, 1993.

CAMPANELLI, J.R.; KAMAL, M.R.; COOPER, D.G. **Kinetics of glycolysis of poly(ethylene terephthalate) melts**, Journal of Applied Polymer Science, v. 54, p. 1731-1740, 1994.

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.

COSTA, L. L. **Avaliação do polimorfismo de fármacos utilizados para produção de medicamentos genéricos no Brasil**. Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.

DESIRAJU, G. B. **The all-chemist**. *Nature*, v. 408, n. 6811, p. 407, 2000.

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.

FERRARIO, V.; PELLIS, A.; CESPUGLI, M.; GUEBITZ, G.M.; GARDOSI, L. **Nature Inspired Solutions for Polymers: Will Cutinase Enzymes Make Polyesters and Polyamides Greener?**. *Catalysts*, v. 6, p. 205, 2017.

FISCHER, W.; KOCH, E. **Geometrical packing analysis of molecular compounds**. *Zeitschrift fur Kristallographie - New Crystal Structures*, v. 150, n. 1-4, p. 245-260, 1979.

FONSECA, T.G.; ALMEIDA, Y.M.B.; VINHAS, G.M. **Reciclagem química do PET Pós-consumo: caracterização estrutural do ácido tereftálico e efeito da hidrólise alcalina em baixa temperatura**, *Polimeros: Ciência e Tecnologia*, v. 24, p. 567-571, 2014.

GOUDA, A. M.; ABDELAZEEM, A. H.; ABDALLA, A. N.; AHMED, M. **Pyrrolizine-5-carboxamides: Exploring the impact of various substituents on anti-inflammatory and anticancer activities**. *Acta Pharmaceutica*, v. 68, n.3, p. 251-273, 2018.

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, n. 1, p. 32-47, 2017.

GUPTA, R.; KUMAR, P.; NARASIMHAN. **Synthesis, antimicrobial evaluation and QSAR studies of monochloroacetic acid derivatives**. *Arabian Journal of Chemistry*, v.10, p. 909-920, 2017.

HEUMANN, S.; EBERL, A.; POBEHEIM, H.; LIEBMINGER, S.; FISCHER-COLBRIE, G.; ALMANSA, E.; CAVACO-PAULO, A.; GUBITZ, G.M. **New model substrates for enzymes hydrolysing polyethyleneterephthalate and polyamide fibres**. *Journal of Biochemical and Biophysical Methods*, v. 69, p. 89-99, 2006.

HOSSEINI-MONFARED, H.; ASGHARI-LALAMI, N.; PAZIO, A.; WOZNIAK, K.; JANIAC, C. **Dinuclear vanadium, copper, manganese and titanium complexes containing O,O,N-dichelating ligands: synthesis, crystal structure and catalytic activity**, *Inorganica Chimica Acta*, 406, p. 241-250, 2013.

HOU, X. **Mosquito repellent liquid**. Peop. Rep. China, 2011.

HUANG, B.; HUANG, E. W. **Polymers with hydroxyl acids blocks**. Patent No: US 8,722,847 B2, 2014.

IMAMURA, S.; NISHIKAWA, Y.; ICHIKAWA, T.; HATTORI, T.; MATSUSHITA, Y.; HASHIGUCHI, S.; KANZAKI, N.; IIZAWA, Y.; BABA, M.; SUGIHARA, Y. **CCR5 antagonists as anti-HIV-1 agents. Part 3: Synthesis and biological evaluation of piperidine-4-carboxamide derivatives**. *Bioorganic & Medicine Chemistry*, v.13, p.397–416, 2005.

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.

KARAGIANNIDIS, P. G., STERGIU, A. C., KARAYANNIDIS, G. P.; **Study of crystallinity and thermomechanical analysis of annealed poly(ethylene terephthalate) films**. *European Polymer Journal*, v. 44, p. 1475-1486, 2008.

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

KAO, C.-Y.; WAN, B.-Z.; CHENG, W.H. **Kinetics of hydrolytic depolymerization of melt poly(ethyleneterephthalate)**, *Industrial & Engineering Chemistry Research*. 37, p. 1228-1234, 1998.

KITAIGORODSKY, A. I. Molecular crystals and molecules. **Materials Research Bulletin**, v. 9, n. 2, p. 199-200, 1974.

KOSCHEVIC, M. T.; BITTENCOURT, P. R. S. **Meio ambiente e materiais poliméricos: breve considerações com ênfase ao politereftalato de etileno (PET) e processos de degradação**. *Revista eletrônica científica inovação e tecnologia*, v. 2, n. 14, p. 60-80, 2016.

KUMAR, D.K.; FILATOV, A.S.; NAPIER, M.; SUN, J.; DIKAREV, E.V.; PETRUKHINA, M.A. **Dirhodium paddlewheel with functionalized carboxylate bridges: new**

building block for self-assembly and immobilization on solid support, *Inorganic Chemistry*, 51, p. 4855-4861, 2012.

LAVORATO, S. N.; DUARTE, M. C.; ANDRADE, P. H. R.; COELHO, E. A. F.; ALVES, R. J. **Synthesis, antileishmanial activity and QSAR studies of 2-chloro-N-arylamides**. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 53, n.1, p. 1-7, 2017.

LEHN, J.-M. *Supramolecular Chemistry: Scope and Perspectives Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices*(Nobel Lecture). **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 27, n. 1, p. 89-112, 1988.

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

MARTINS, C H.; MARCANTONIO, G. P. A.; LENINE, A. **Resistência simples à compressão e módulo de elasticidade do concreto produzido com substituição parcial de agregado miúdo por resíduos plásticos**. *Mix Sustentável*, v.4, n.2, p.123-130, 2018.

MARTINS, M. A. P.; FRIZZO, C. P.; MARTINS, A. C. L.; et al. **Energetic and topological approach for characterization of supramolecular clusters in organic crystals**. *Royal Society of Chemistry*, v. 4, n. 84, p. 44337-44349, 2014.

MARTINS, M. A.; MEYER, A. R.; TIER, A. Z.; et al **Proposal for crystalization of 3-amino-4-halo-5-methylisoxazoles: na energetic and topological approach**. *CrystEngComm*, v.17, n.38, 7381-7391, 2015.

MARTINS, M. A. P.; ZIMMER, G. C.; RODRIGUES, L. V.; ORLANDO, T.; BURIOL, L.; ALAJARIN, M.; BERNA, J.; FRIZZO, C. P.; BONACORSO, H. G.; ZANATTA, N. **Competition between the donor and acceptor hydrogen bonds of the threads in the formation of [2]rotaxanes by clipping reaction**. *New journal of chemistry*, v. 41, p. 13303-13318, 2017.

MARTINS, M. A. P.; SALBEGO, P. R. S.; MORAES, G. A.; BENDER, C. R.; ZAMBIAZI, P.J.; ORLANDO, T.; PAGLIARI, A. B.; FRIZZO, C. P. AND HÖRNER, M. **Understanding the crystalline formation of triazene N-oxides and the role of halogen... π interaction**. *CrystEngComm*, v.20, p. 96-112, 2018.

MANCINI, S.D.; ZANIN, M. **Influência de meios reacionais na hidrólise de PET pós-consumo**, *Polimeros: Ciência e Tecnologia*. 12, p. 34-40, 2002.

MÜLLER, R.J.; SCHRADER, H.; PROFE, J.; DRESLER, K.; DECKWER, W.D. **Enzymatic degradation of poly (ethylene terephthalate): Rapid hydrolyse using a hydrolase from *T. fusca***. *Macromolecular Rapid Communications*, 26, p. 1400–1405, 2005.

NUNES, D.; PIMENTEL, A.; SANTOS, L.; BARQUINHA, P.; FORTUNATO, E.; MARTINS, R. **Photocatalytic TiO₂ Nanorod Spheres and Arrays Compatible with Flexible Applications**. *Catalysts*, 7, p. 60-77, 2017.

PAGLIARI, ANDERSON B.; ORLANDO, T.; SALBEGO, P. R. S.; ZIMMER, G. C.; HÖRNER, M.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G.; MARTINS, M. A. P. **Supramolecular Packing of a Series of *N*-Phenylamides and the Role of NH...O=C Interactions**. *ACS Omega*, v. 3, p. 13850-13861, 2018.

PAUL, A.; Karmakar, A.; Silva, M. F. C. G.; Pombeiro, A. J. L. **Amide Functionalized Metal Organic Frameworks for Diastereoselective Nitroaldol (Henry) Reaction in Aqueous Medium**. *The Royal Society of Chemistry*, n. 5, p. 87400-87410, 2015.

PELLIS, A.; GAMERITH, C.; GHAZARYAN, G.; ORTNER, A.; ACERO, E. H.; GUEBITZ, G. M. **Ultrasound-enhanced enzymatic hydrolysis of poly(ethylene terephthalate)**. *Bioresource Technology*, v. 218, p. 1298-1302, 2016.

PEIXOTO, I. N.; SOUZA, H. S. D.; LIRA, B. F.; SILVA, D. F.; LIMA, E. O.; BARBOSA-FILHO, J. M.; ATHAYDE FILHO, P. F. **Synthesis and antifungal activity against strains of mesoionic system derived from 1,3-thyazolium-5-thiolate**. *Journal of the Brazilian chemical society*, v. 27, p. 1807-1813, 2016.

RUVOLO-FILHO, A.; CURTI, P. S.; **Estudo cinético da reação heterogênea de despolimerização do PET pós-consumo em meio alcalino – influência da velocidade de agitação**, *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, 16, p. 279-285, 2006.

SALES, G. S.; CHINCHILLA, I. N. **Polimorfismo dos fármacos: o impacto para o registro de medicamentos genéricos no Brasil**. 8ª Mostra de produção científica da pós-graduação *Lato Sensu* da PUC Goiás, 2013.

SILVA, C. C. T. **Avaliação de metodologia de obtenção do ácido tereftálico via reciclagem química do PET**. Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2012.

SILVA, L. M.; GAIÃO, C. K. T.; OLIVEIRA³, D. G.; WANDERLEY, D. M. S.; MELO, D. F.; SILVA, W. C.; CORREIA, L. P.; LIMA, R. S. C. **Estudo de polimorfos e cocristais no desenvolvimento de medicamentos: uma revisão integrativa**. *Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management*, v. 13, n. 4, p. 67-73, 2017.

SILVA, W. A. V.; RODRIGUES, D. C.; OLIVEIRA, R. G.; MENDES, R. K. S.; OLEGÁRIO, T. R.; ROCHA, J. C.; KEESSEN, T. S. L.; LIMA-JUNIOR, C. G.; VASCONCELOS, M. L. A. A. **Synthesis and activity of novel homodimers**

of Morita–Baylis–Hillman adducts against *Leishmania donovani*: A twin drug approach. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 26, n. 18, p. 4523-4526, 2016.

SIQUEIRA, E. C.; DOBOSZEWSKI, B. **Obtenção de Ácido Tereftálico a partir da Reciclagem e Reutilização de Garrafas PET.** IX Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão da Universidade Federal Rural de Pernambuco/IX JEPEX, Recife-PE, 2009.

SOUSA, H. D. S. **Selenoglicolicamidas: Síntese, caracterização e avaliações das atividades antimicrobiana, leishmanicida e citotóxica em células tumorais.** Tese de doutorado, Universidade Federal da Paraíba, 2018.

SOUZA, L. D.; TORRES, M. C. M.; RUVOLO-FILHO, A. C. **Despolimerização do poli(tereftalato de etileno) - PET: efeitos de tensoativos e excesso de solução alcalina,** *Polimeros: Ciencia e Tecnologia*, 18, 334-340, 2008.

STEED, J. W.; ATWOOD, J. L.; GALE, P. A. **Definition and Emergence of Supramolecular Chemistry.** *Supramolecular Chemistry*, 2012.

TOMA, S. H. **Química Supramolecular e Aplicações Nanotecnológicas de Composto Polipiridínicos de Rutênio.** Tese de doutorado, Universidade de São Paulo, 2007.

VANINI, G.; CASTRO, E. V. R.; SILVA-FILHO, E. A.; ROMÃO, W. **Despolimerização química de PET grau garrafa pós-consumo na presença de um catalisador catiônico, o brometo de hexadeciltrimetilamônio (CTAB),** *Polimeros: Ciencia e Tecnologia*, v. 23, p. 425-431, 2013.

VARSHEY, D. B.; SANDER, J. R. G.; FRISCIC, T.; MACGILLIVRAY, R. L. **Supramolecular Interactions.** *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, p. 1-16, 1996.

WEINBERGER, S.; CANADELL, J.; QUARTINELLO, F.; YENIAD, B.; ARIAS, A.; PELLIS, A.; GUEBITZ, G. M. **Enzymatic Degradation of Poly (ethylene 2,5-furanoate) Powders and Amorphous Films.** *Catalysts*, v. 7, p. 318-328, 2017.

WEINBERGER, S.; HAERNVALL, K.; SCAINI, D.; GHAZARYAN, G.; ZUMSTEIN, M. Z.; SANDER, M.; PELLIS, A.; GUEBITZ, G.M. **Enzymatic surface hydrolysis of poly(ethylene furanoate) thin films of various crystallinities.** *Green Chemistry*, v. 19, n. 22, p. 5381-5384, 2017.

YOSHIOKA, T.; OKAYAMA, N.; OKUWAKI, A. **Kinetics of hydrolysis of PET powder in nitric acid by a modified shrinking-core model,** *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v. 37, p. 336-340, 1998.

YOSHIOKA, T.; OKAYAMA, N.; OKUWAKI, A. **Kinetics of hydrolysis of poly(ethylene terephthalate) powder in sulfuric acid by a modified shrinking-core model.** *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v. 40, p. 75-79, 2001.

Apêndices

Figura 42. Espectro de RMN ^1H (200 MHz) do composto 2-cloro-*N*-(4-nitrofenil)acetamida (6b) em DMSO-d_6

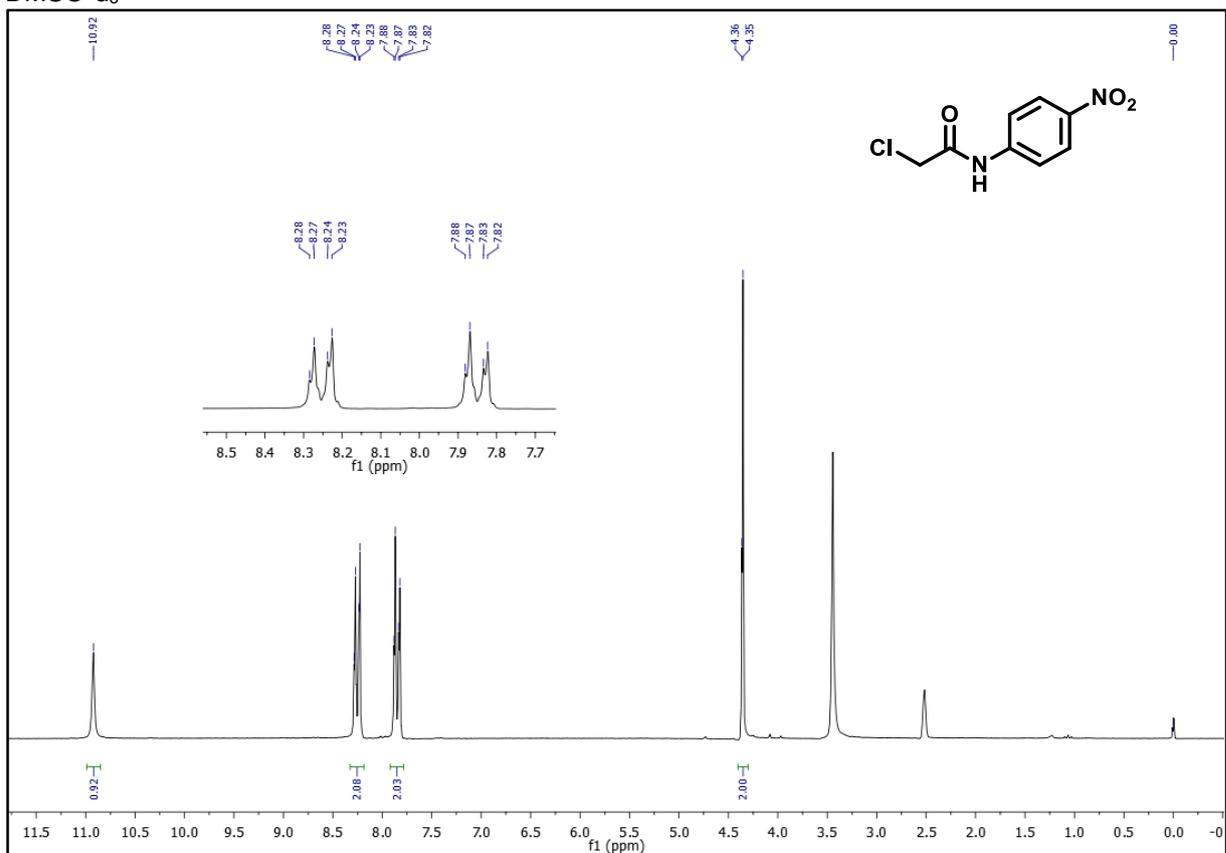


Figura 43. Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz) do composto 2-cloro-*N*-(4-nitrofenil)acetamida (6b) em DMSO-d_6

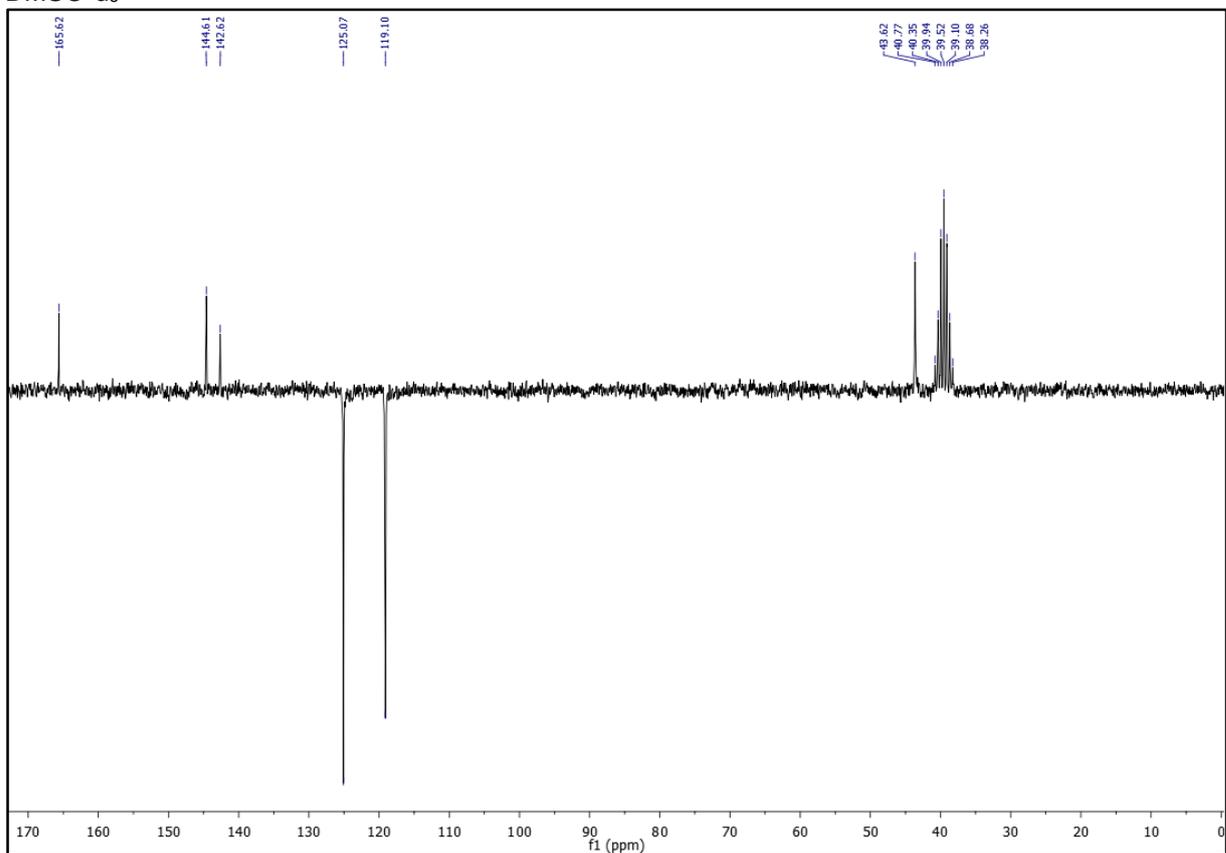


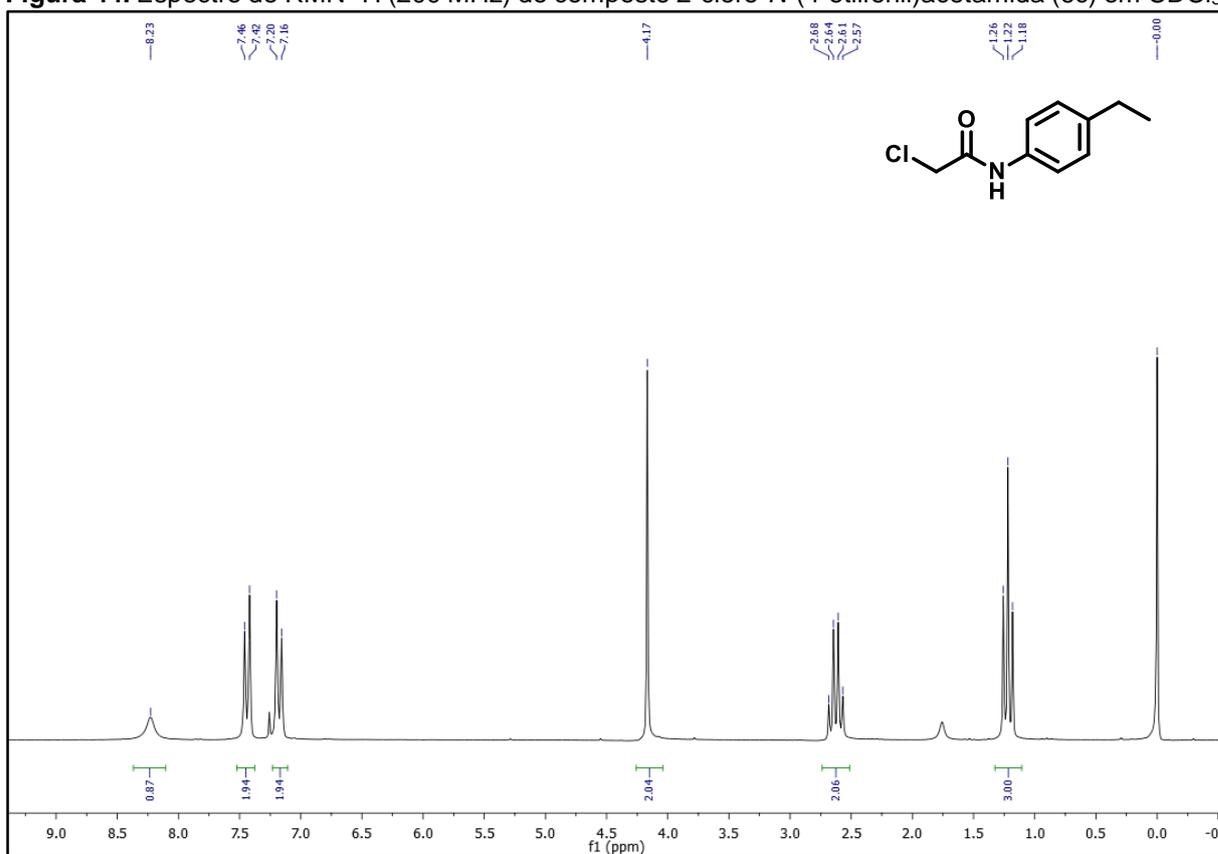
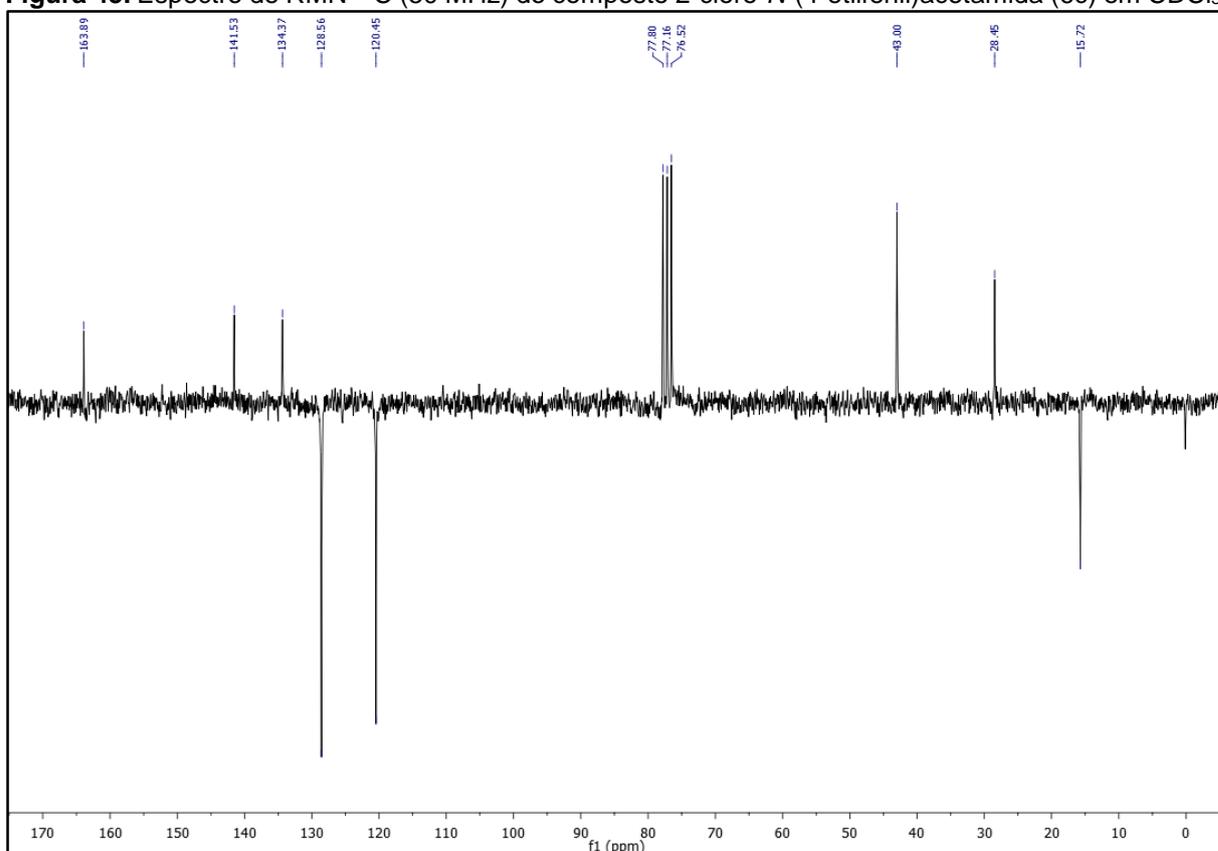
Figura 44. Espectro de RMN ^1H (200 MHz) do composto 2-cloro-*N*-(4-etilfenil)acetamida (6c) em CDCl_3 **Figura 45.** Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz) do composto 2-cloro-*N*-(4-etilfenil)acetamida (6c) em CDCl_3 

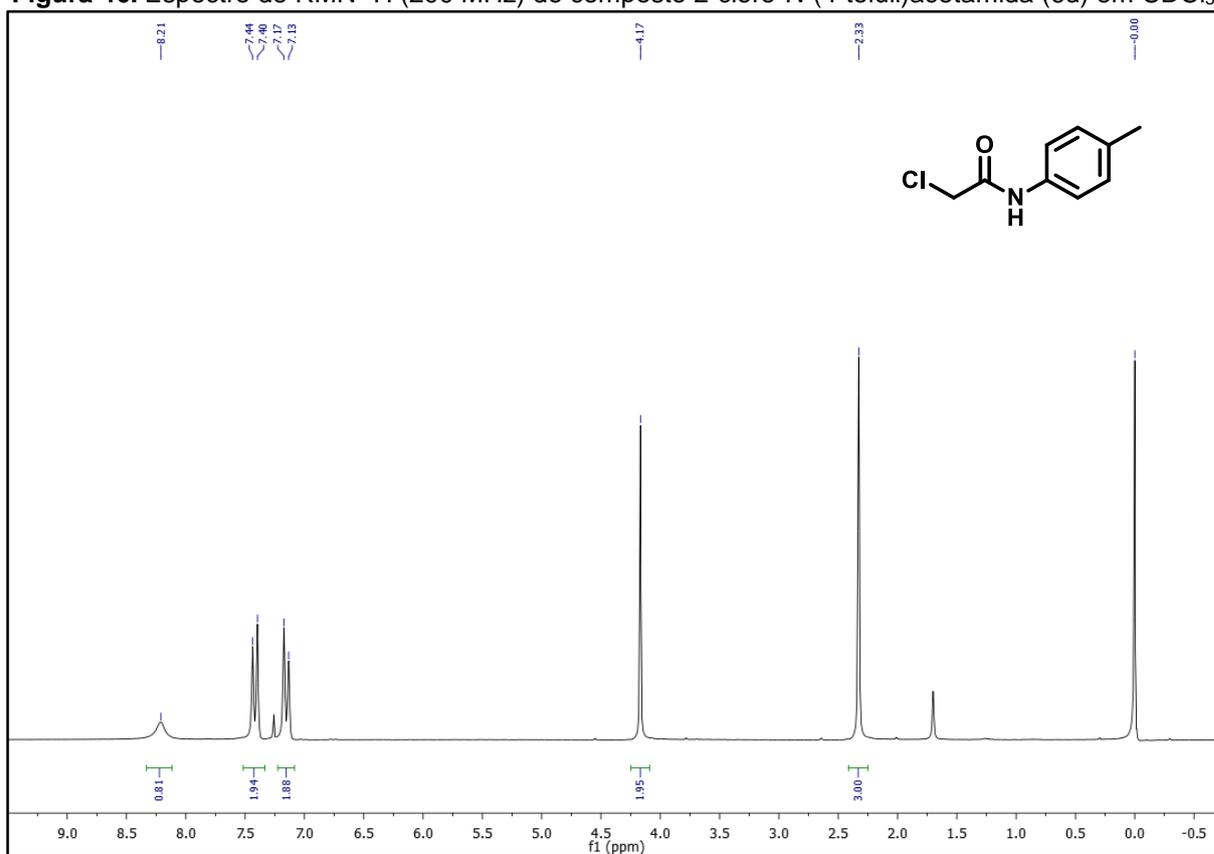
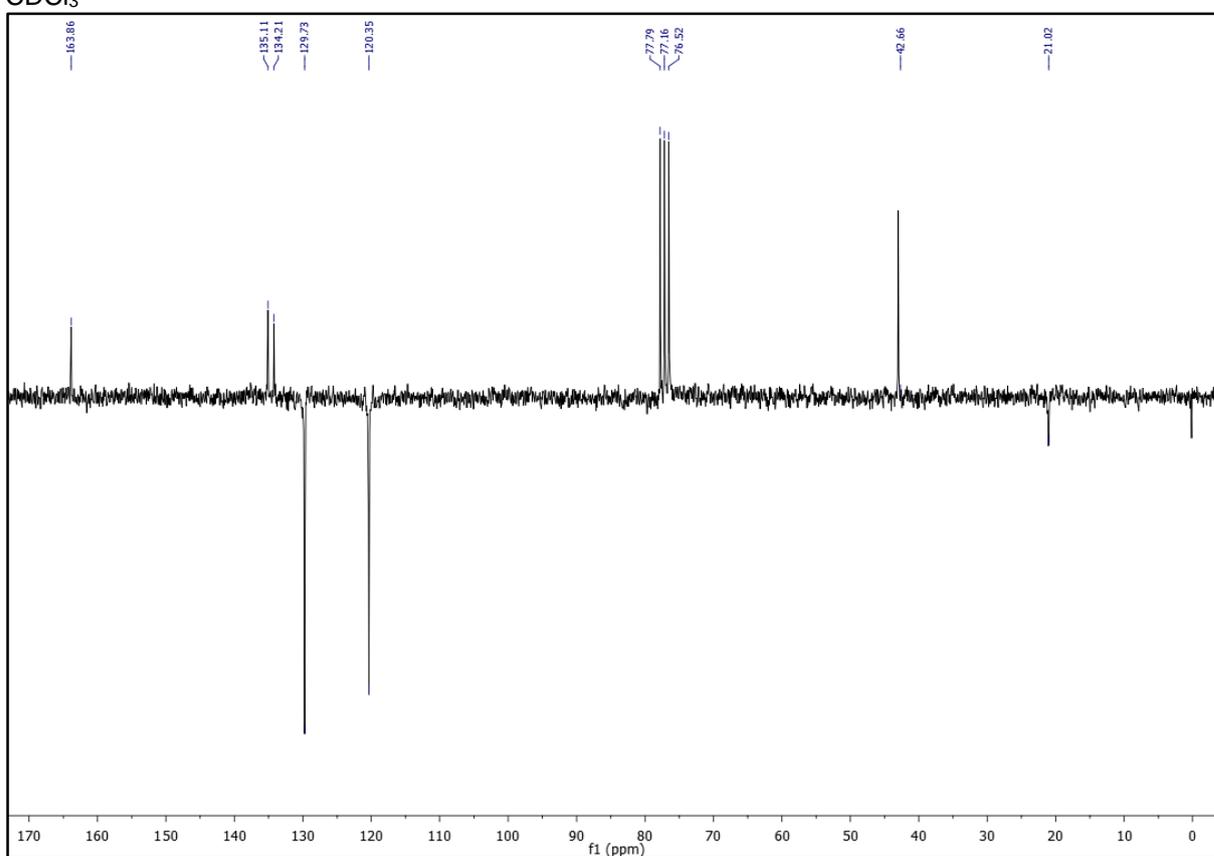
Figura 46. Espectro de RMN ^1H (200 MHz) do composto 2-cloro-*N*-(4-toluil)acetamida (6d) em CDCl_3 **Figura 47.** Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz) do composto 2-cloro-*N*-(4-metilfenil)acetamida (6d) em CDCl_3 

Figura 48. Espectro de RMN ^1H (200 MHz) do composto *N*-(4-bromofenil)-2-cloro-acetamida (6e) em DMSO-d_6

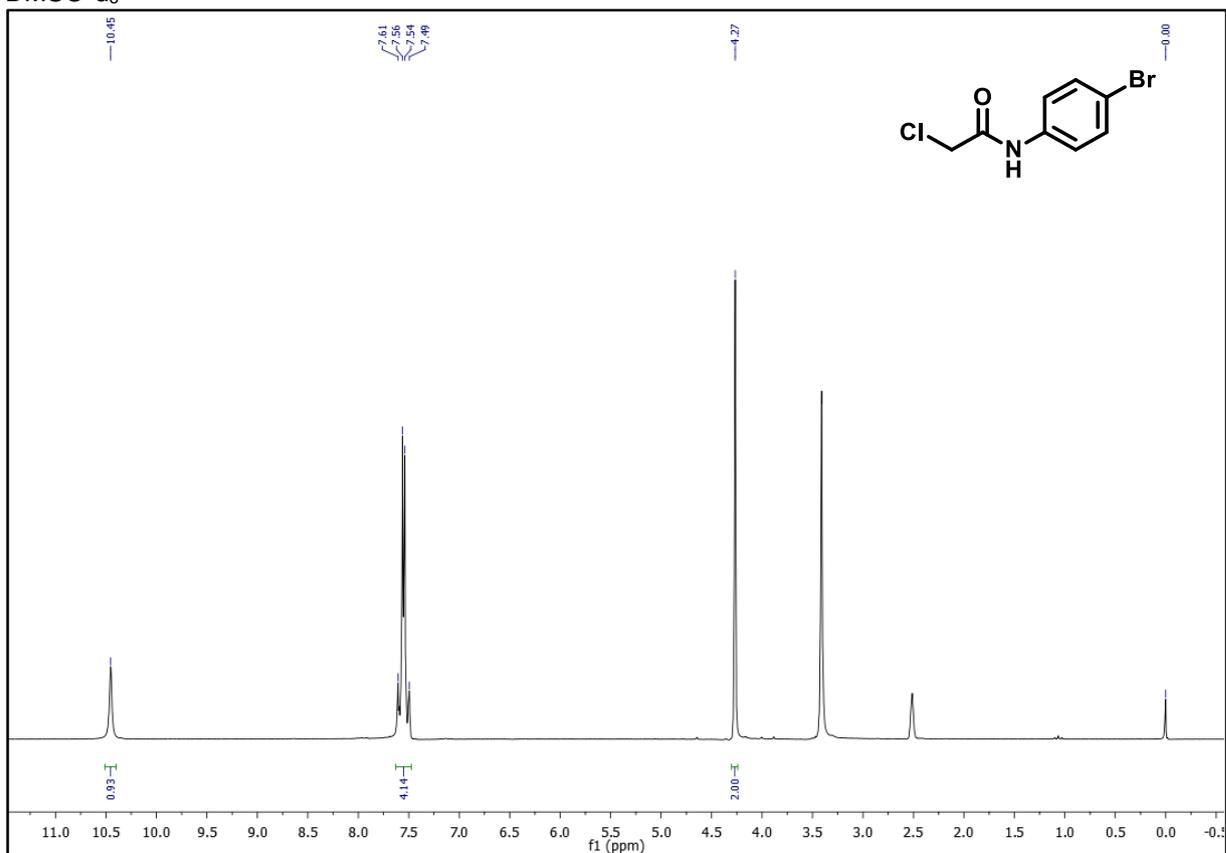


Figura 49. Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz) do composto *N*-(4-bromofenil)-2-cloro-acetamida (6e) em DMSO-d_6

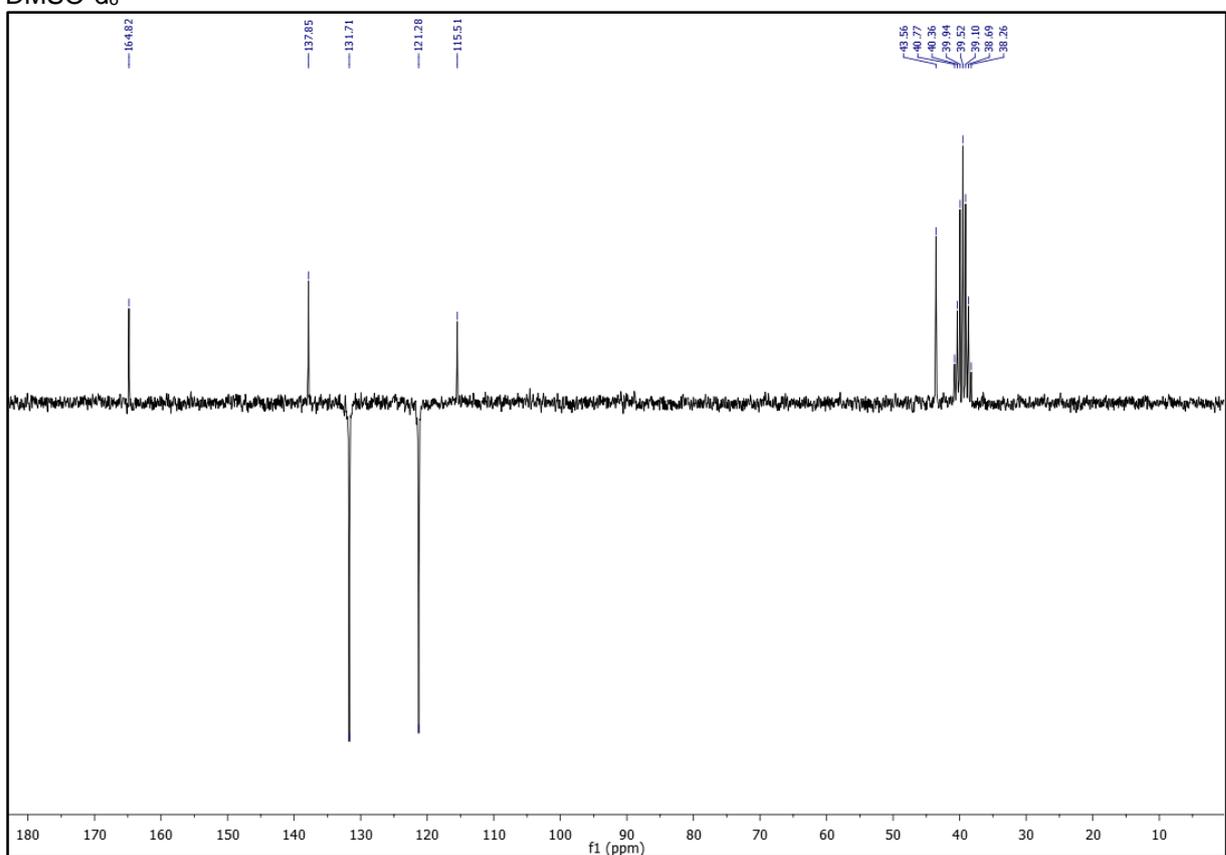


Figura 50. Espectro de RMN ^1H (200 MHz) do composto 2-cloro-*N*-(4-clorofenil)acetamida (6f) em DMSO-d_6

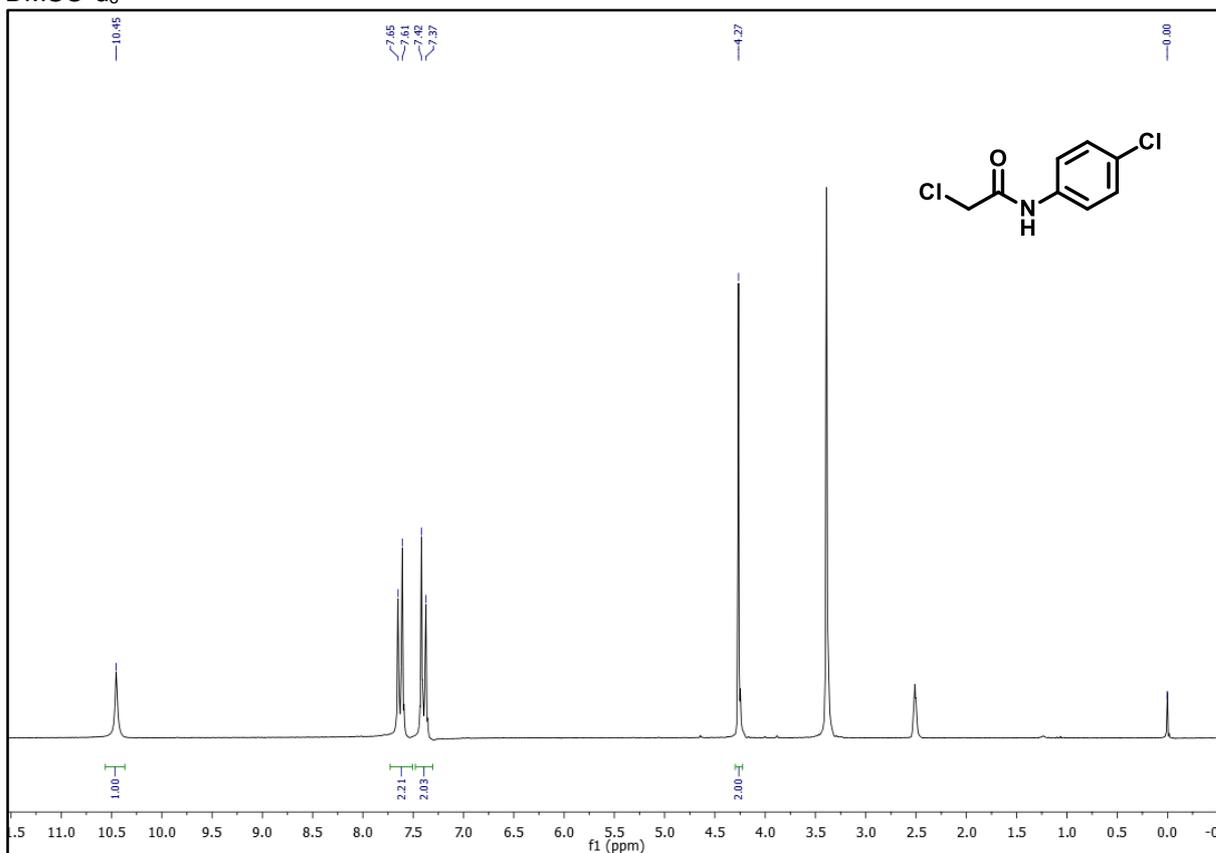


Figura 51. Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz) do composto 2-cloro-*N*-(4-clorofenil)acetamida (6f) em DMSO-d_6

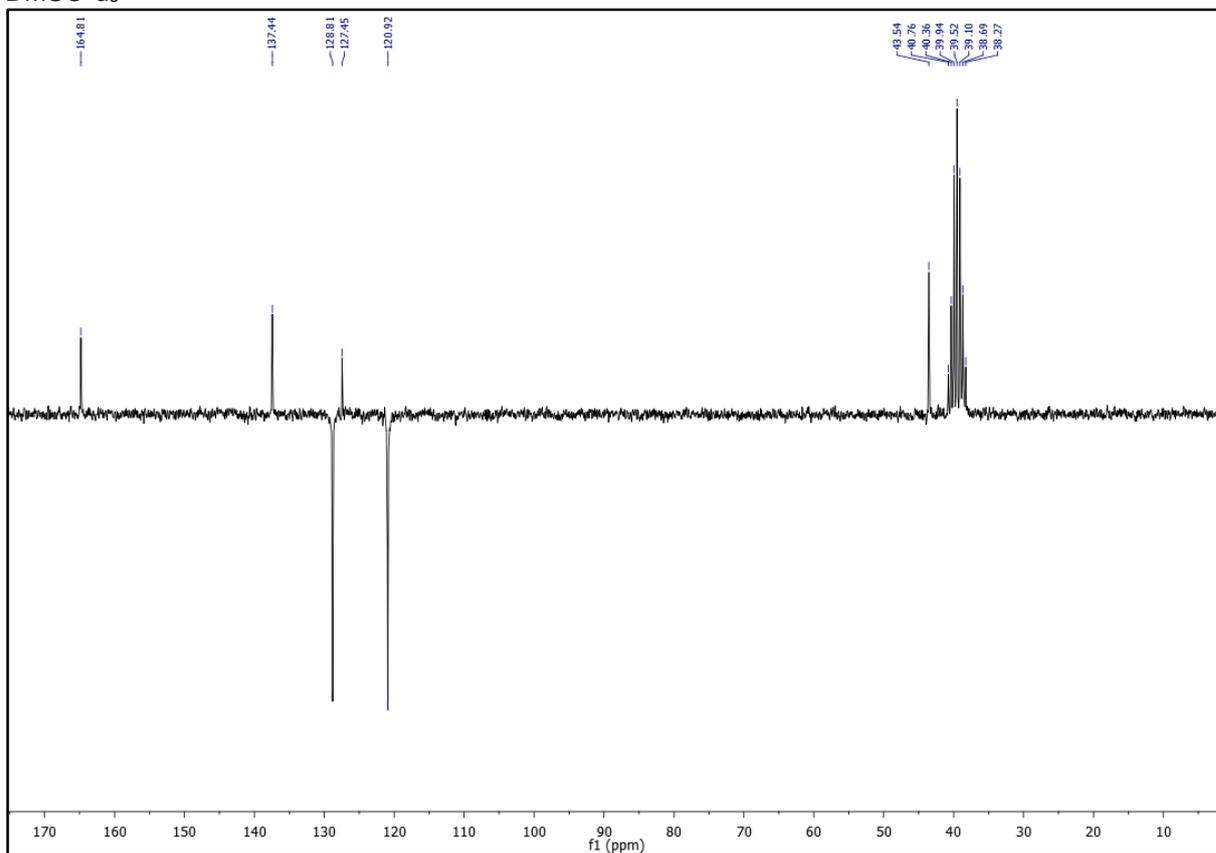


Figura 52. Espectro de RMN ^1H (200 MHz) do composto 2-cloro-*N*-(4-isopropilfenil)acetamida (6g) em CDCl_3

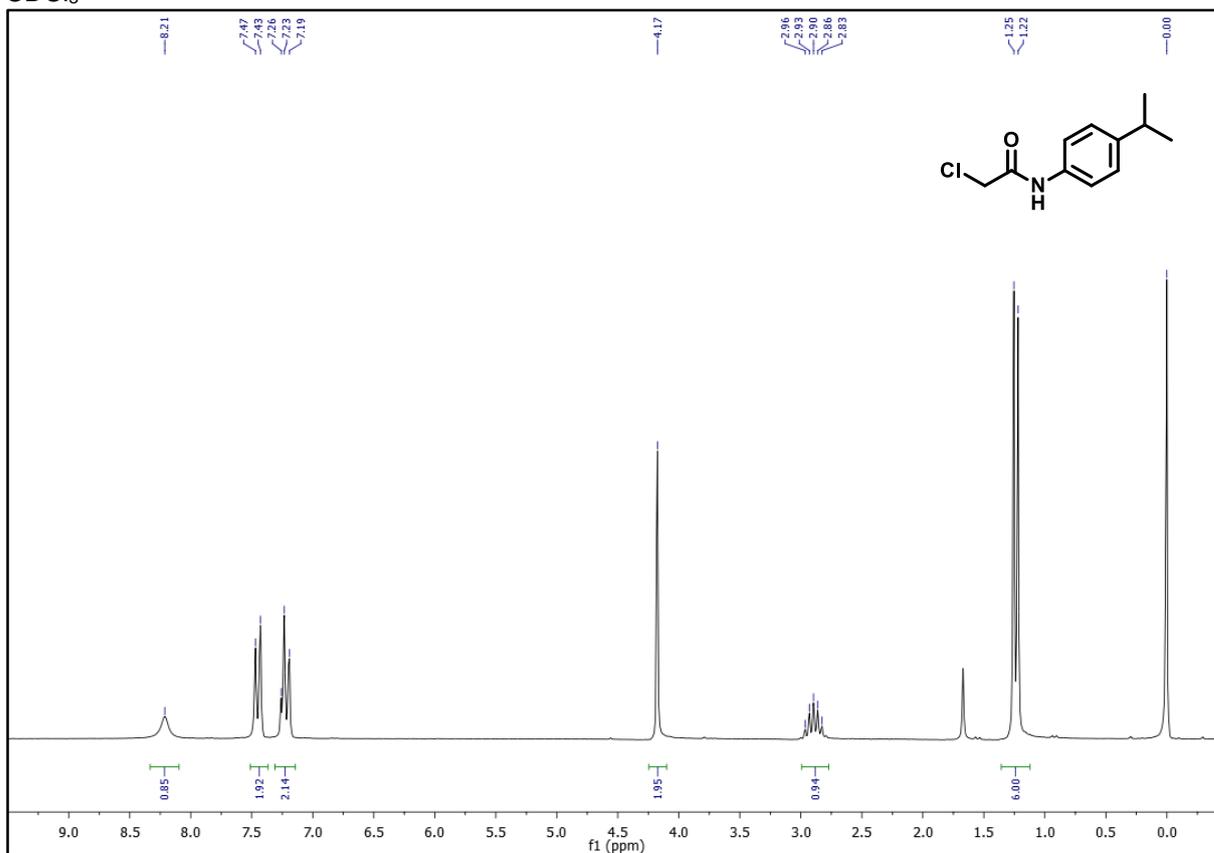


Figura 53. Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz) do composto 2-cloro-*N*-(4-isopropilfenil)acetamida (6g) em CDCl_3

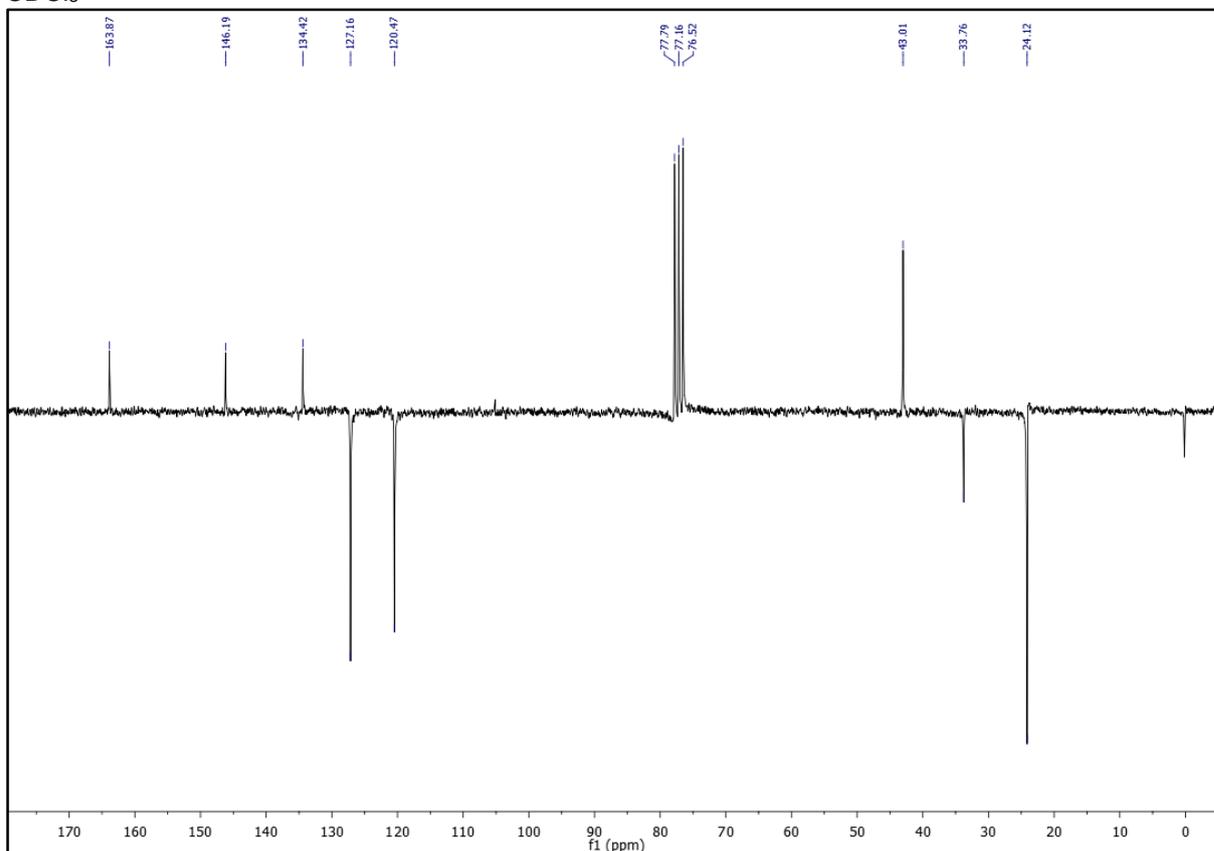


Figura 54. Espectro de RMN ^1H (200 MHz) do composto 2-cloro-*N*-(3-nitro-4-fluorfenil)acetamida (6h) em DMSO-d_6

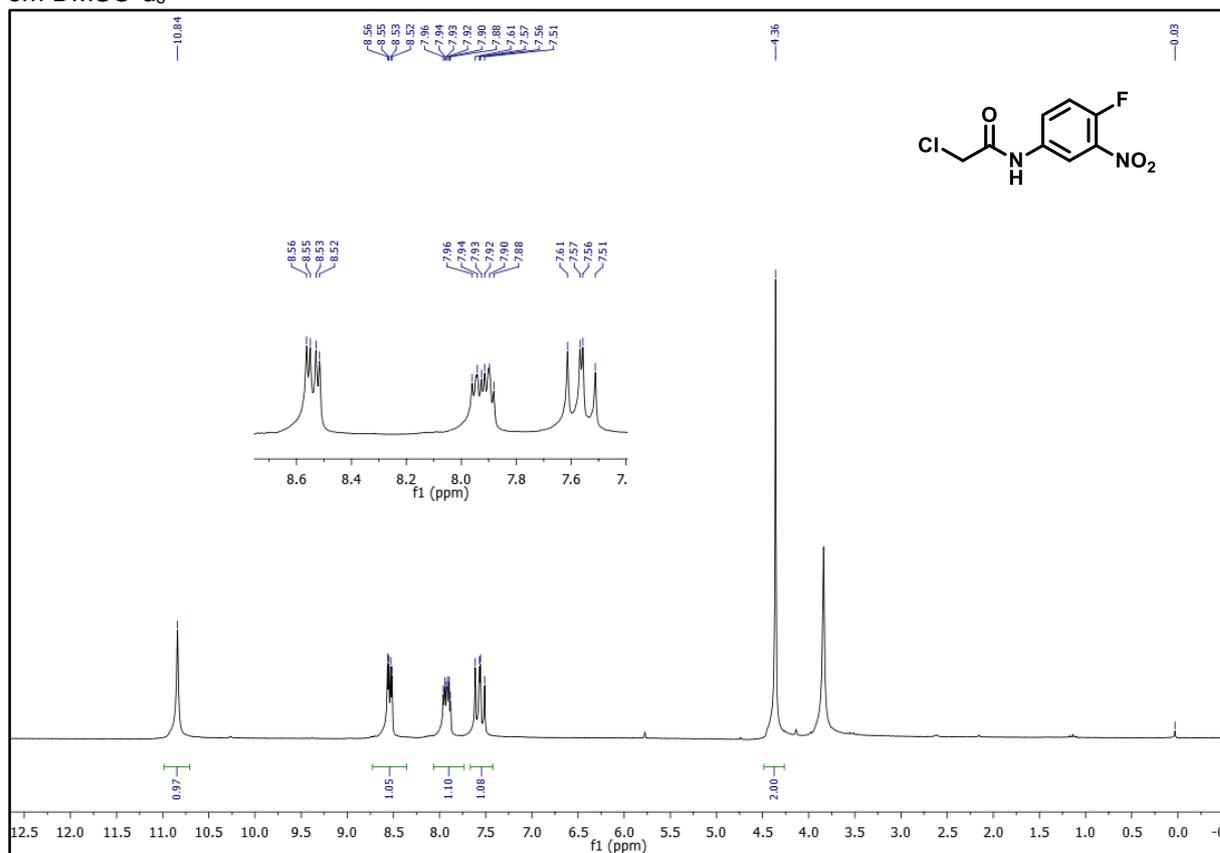


Figura 55. Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz) do composto 2-cloro-*N*-(3-nitro-4-fluorfenil)acetamida (6h) em DMSO-d_6

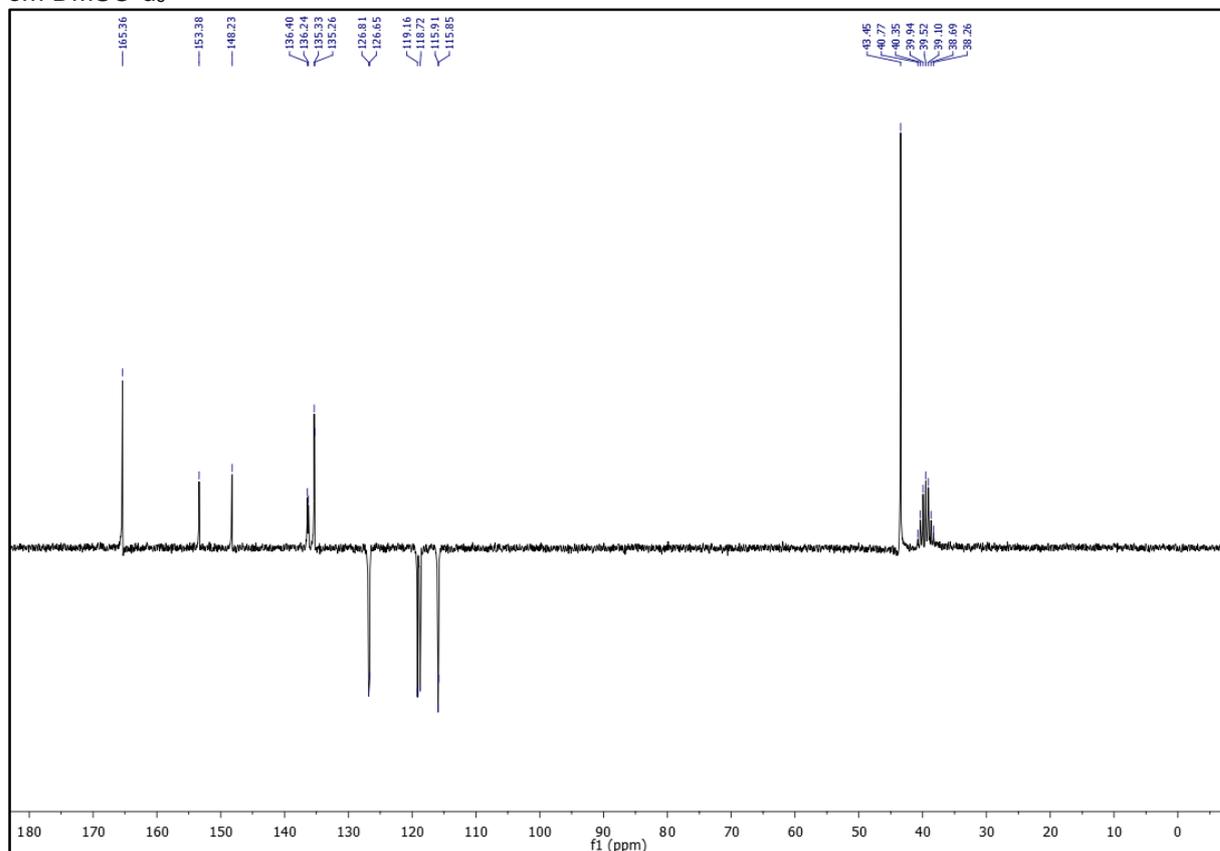


Figura 56. Espectro de RMN ^1H (200 MHz) do composto 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-nitrofenil)acetamida (6i) em DMSO-d_6

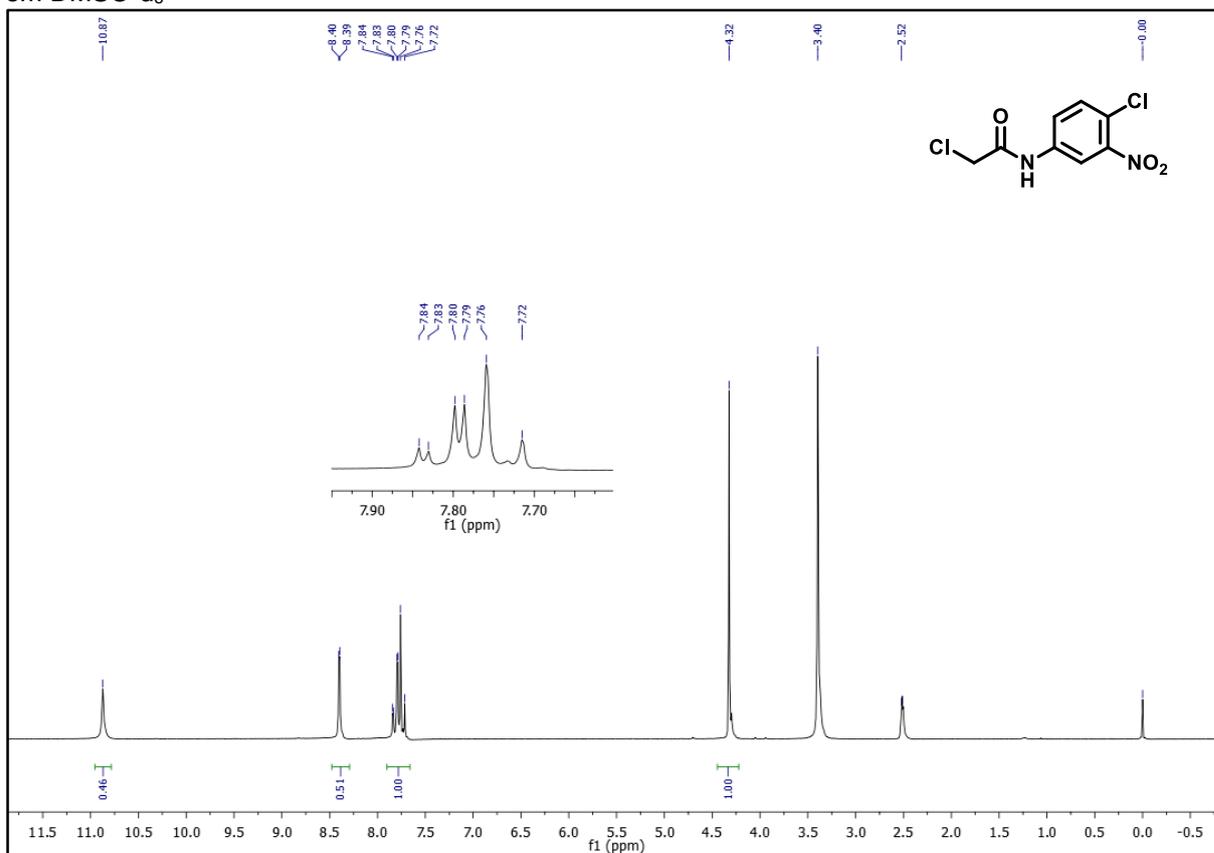


Figura 57. Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz) do composto 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-nitrofenil)acetamida (6i) em DMSO-d_6

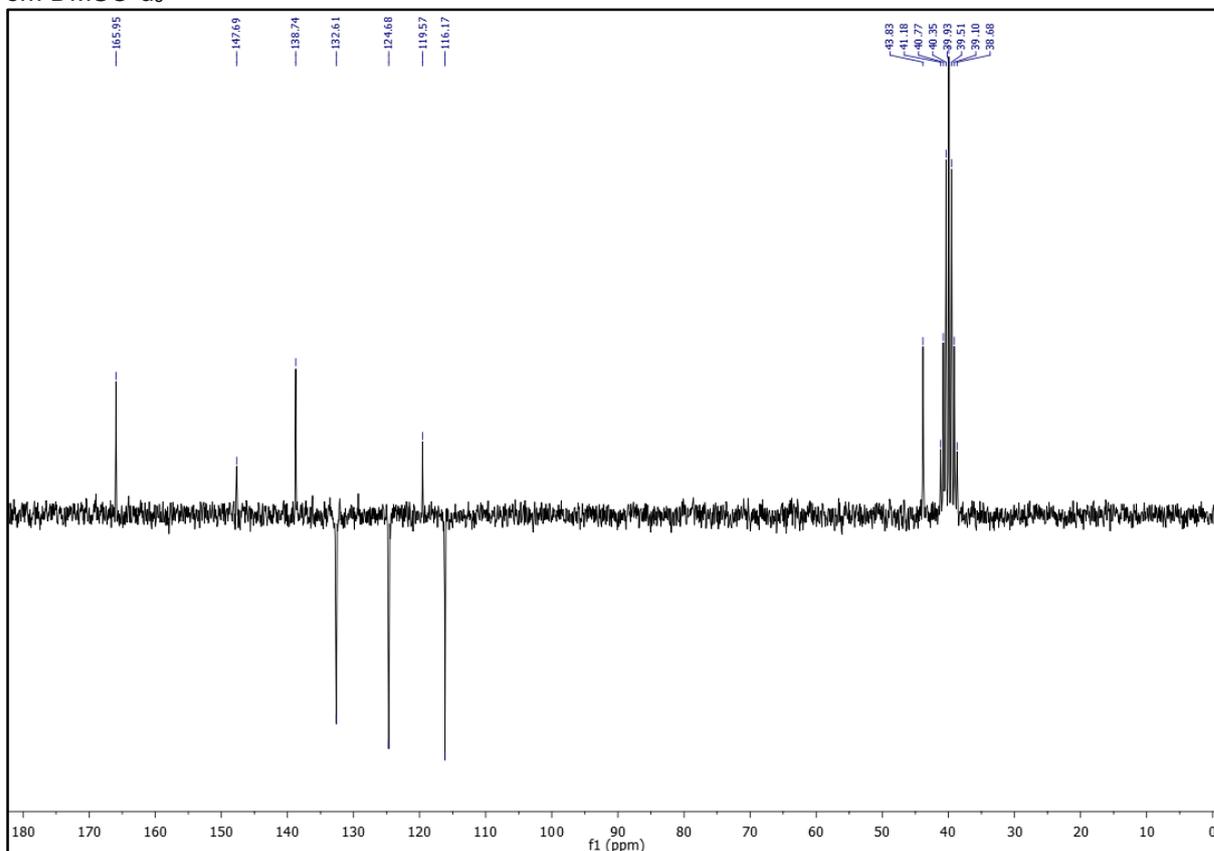


Figura 58. Espectro de RMN ^1H (200 MHz) do composto 2-cloro-*N*-(4-metoxifenil)acetamida (6j) em CDCl_3

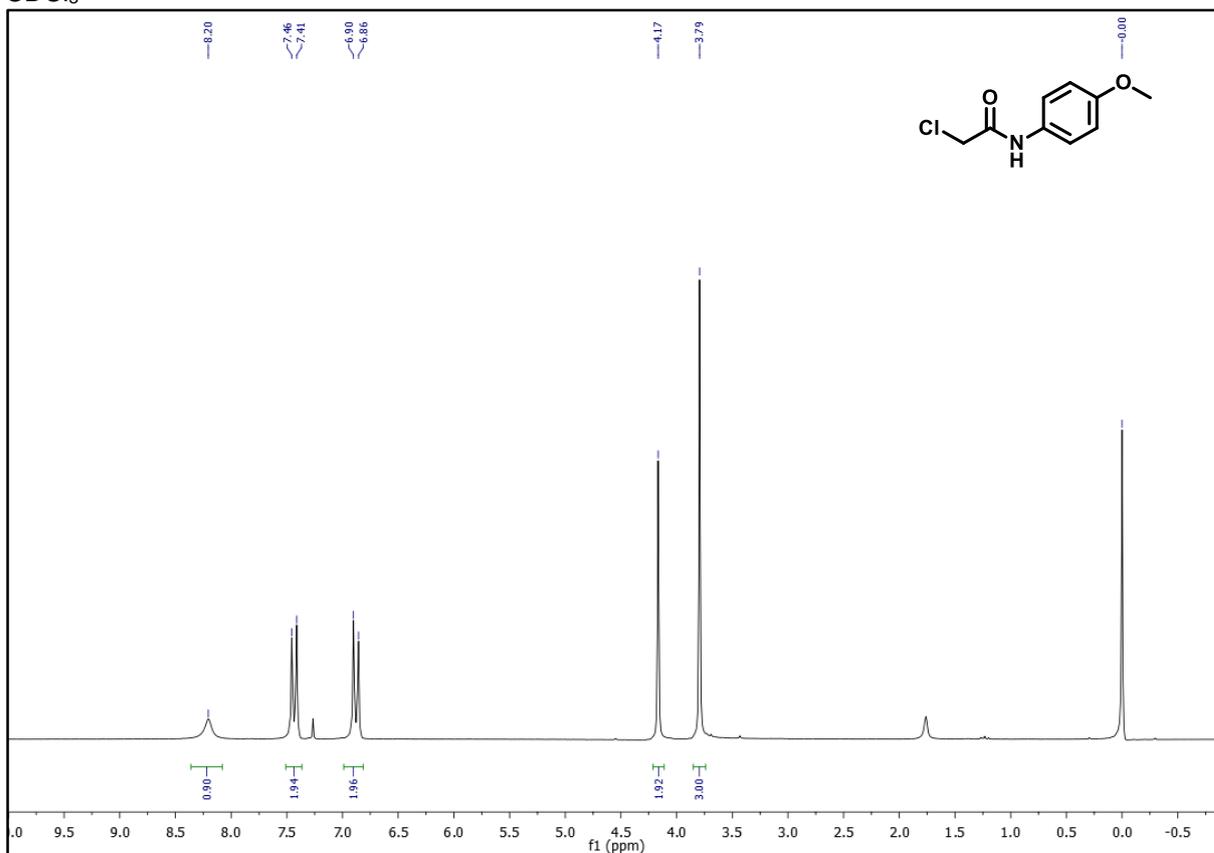


Figura 59. Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz) do composto 2-cloro-*N*-(4-metoxifenil)acetamida (6j) em CDCl_3

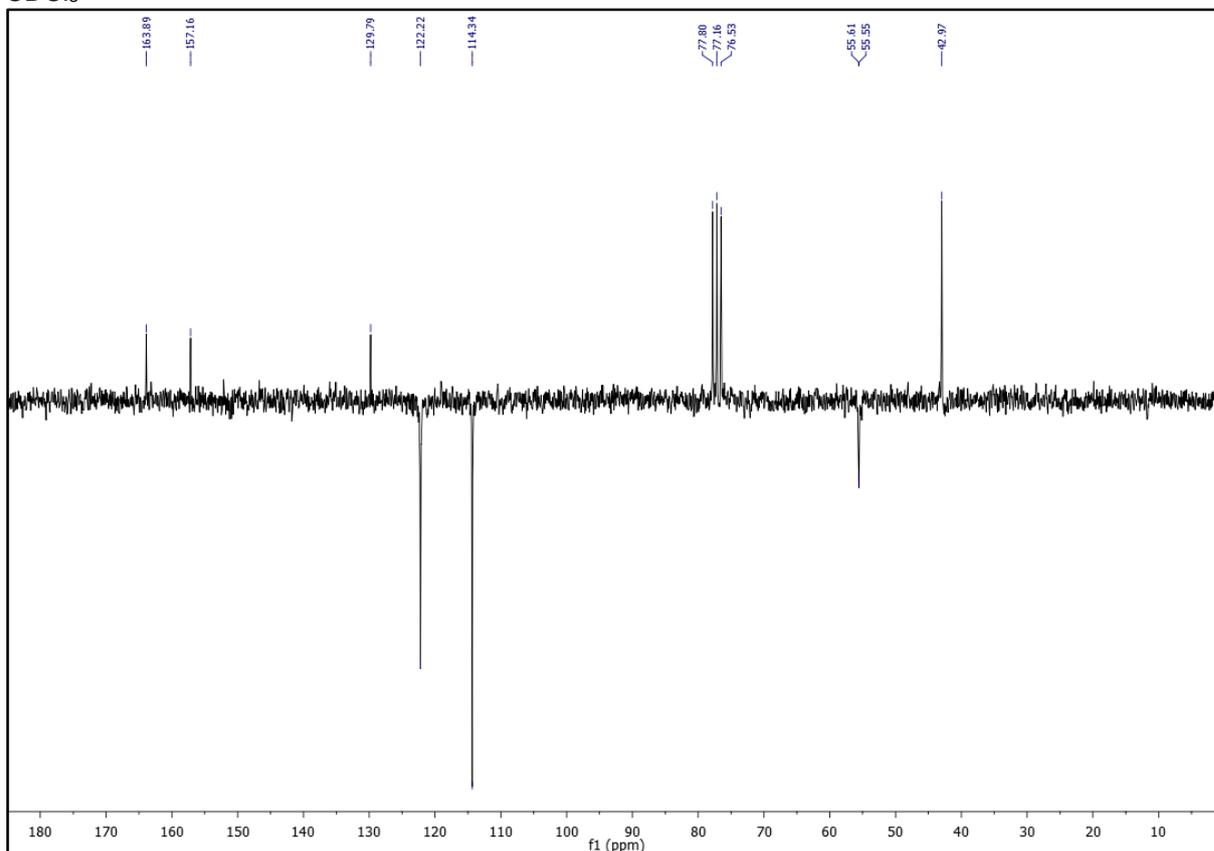


Figura 60. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz) do composto 2-cloro-acetato de metila (7a) em CDCl_3 

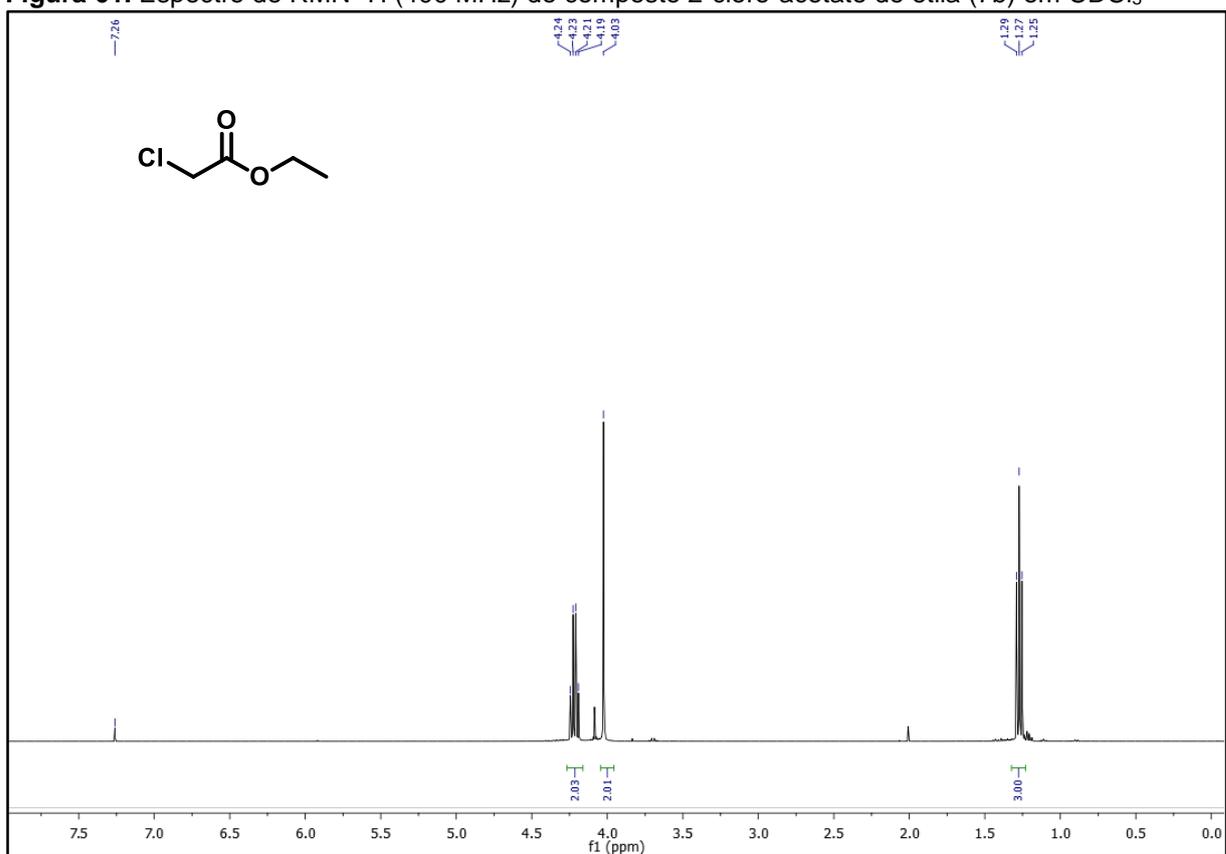
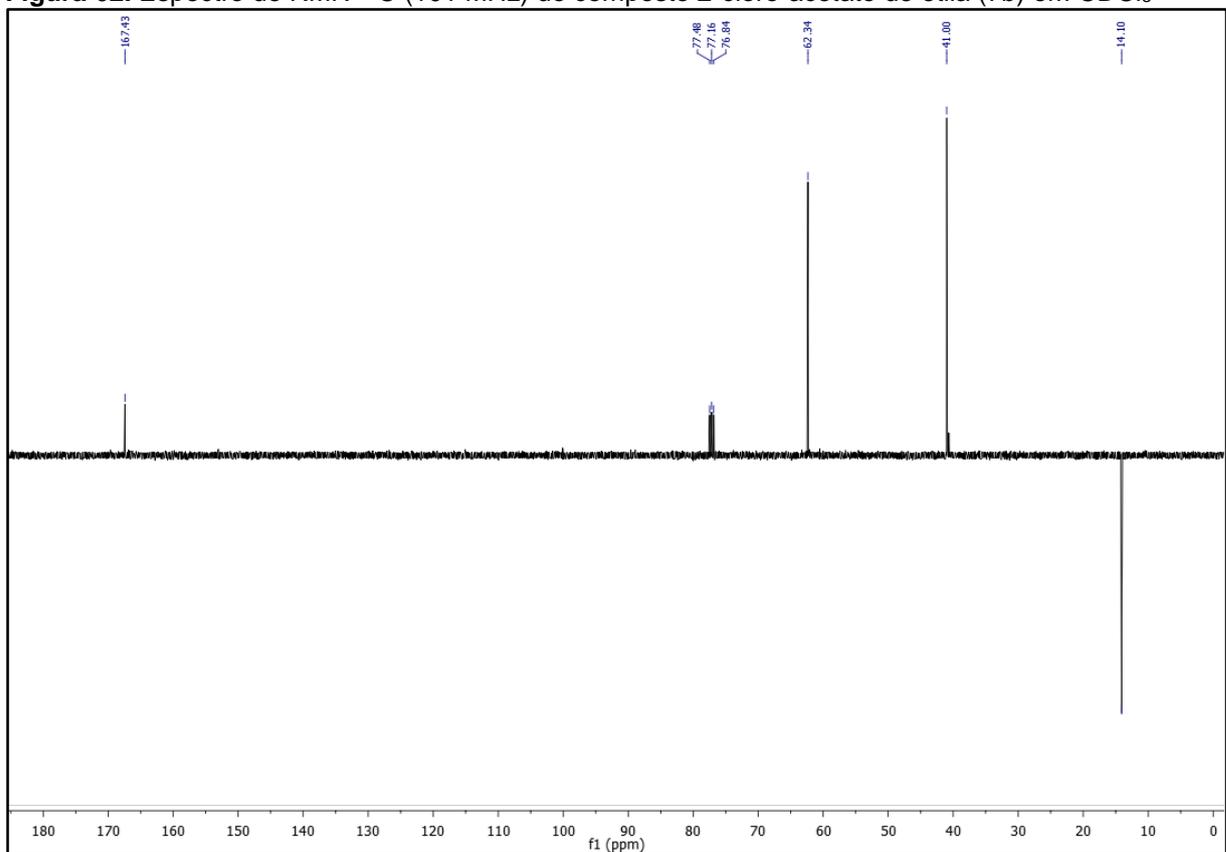
Figura 61. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 2-cloro-acetato de etila (7b) em CDCl_3 **Figura 62.** Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz) do composto 2-cloro-acetato de etila (7b) em CDCl_3 

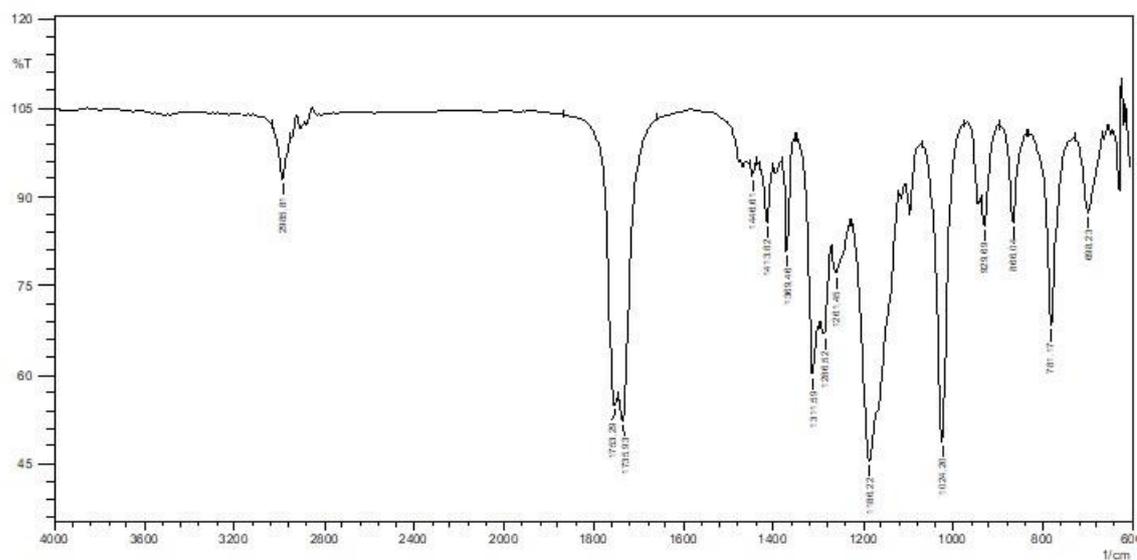
Figura 63. Espectro de infravermelho do composto 2-cloro-acetato de etila (7b)

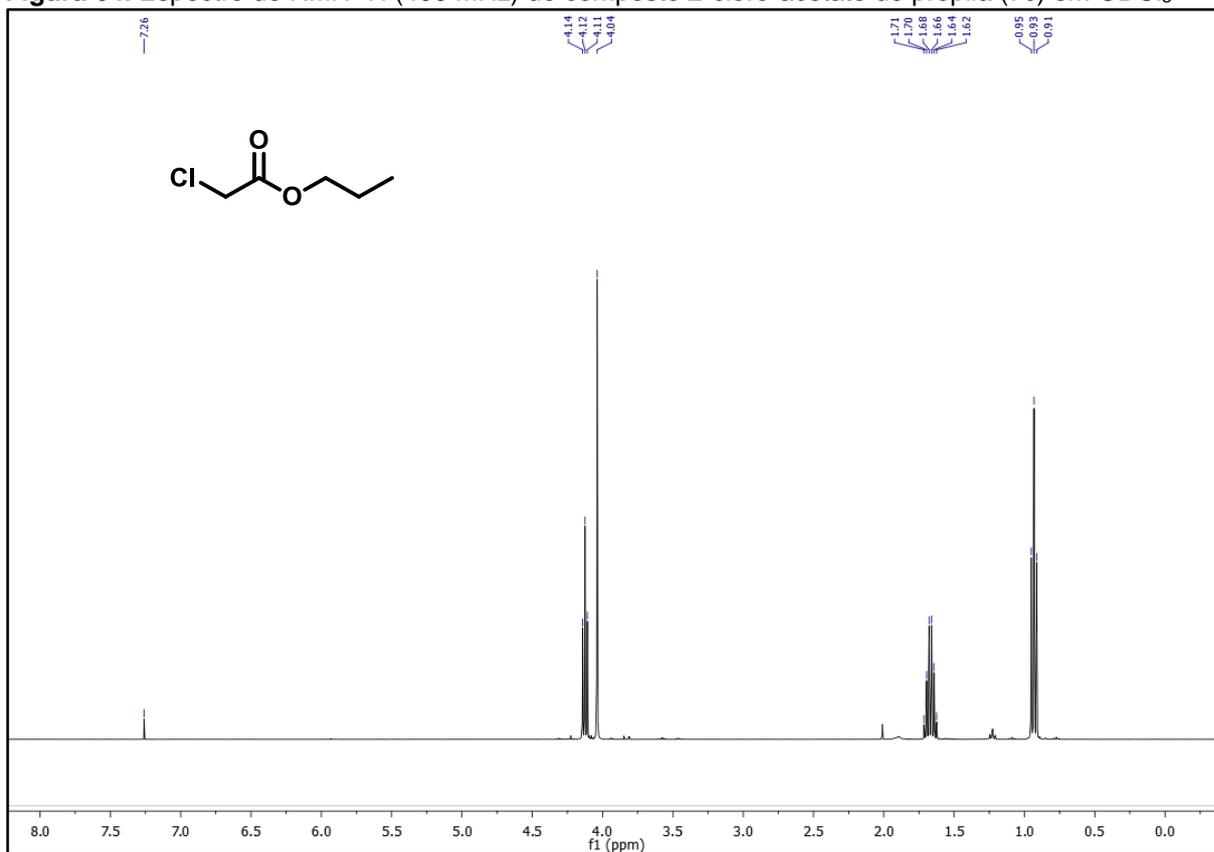
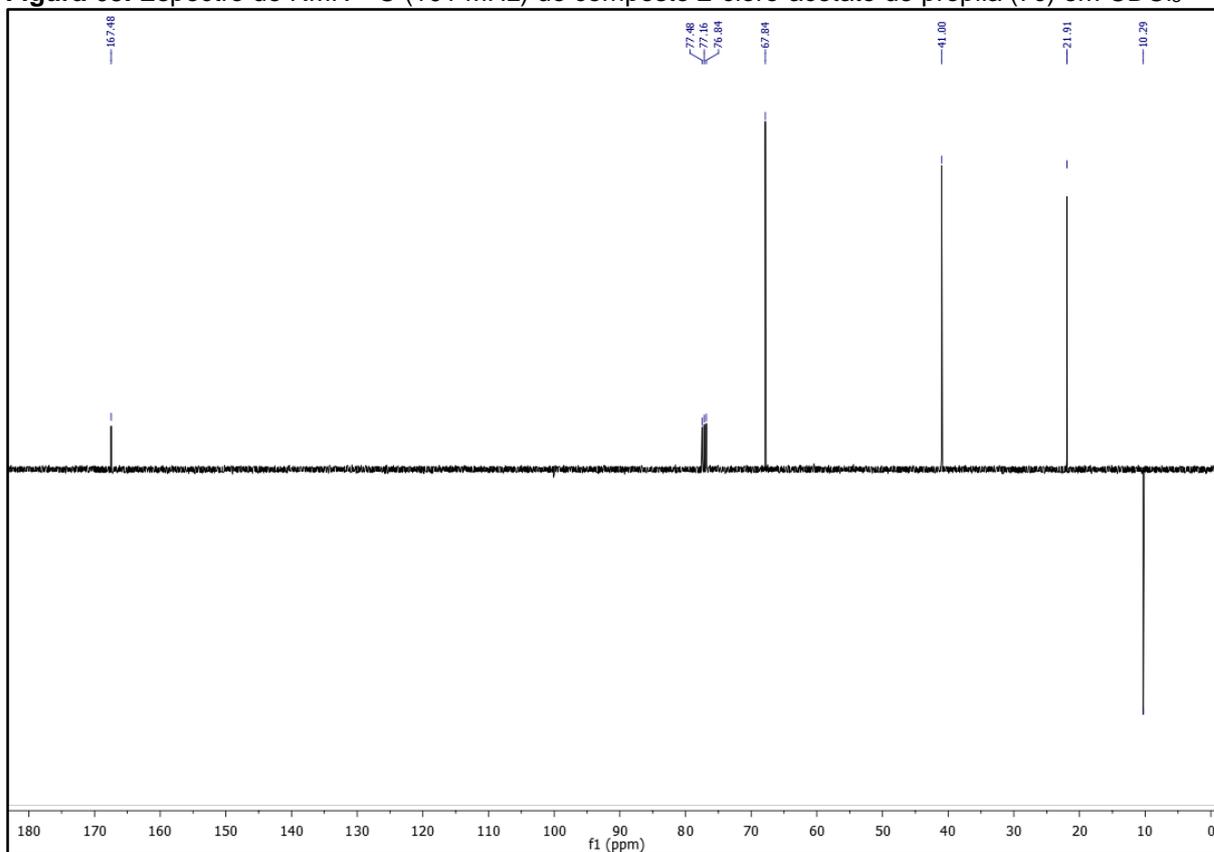
Figura 64. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 2-cloro-acetato de propila (7c) em CDCl_3 **Figura 65.** Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz) do composto 2-cloro-acetato de propila (7c) em CDCl_3 

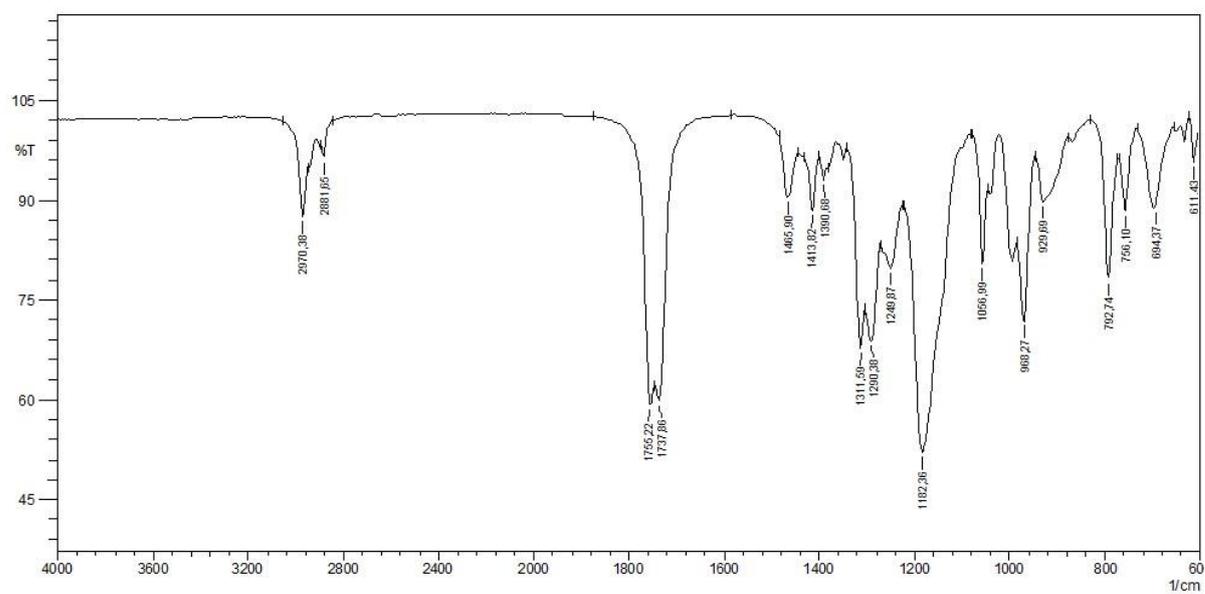
Figura 66. Espectro de infravermelho do composto 2-cloro-acetato de propila (7c)

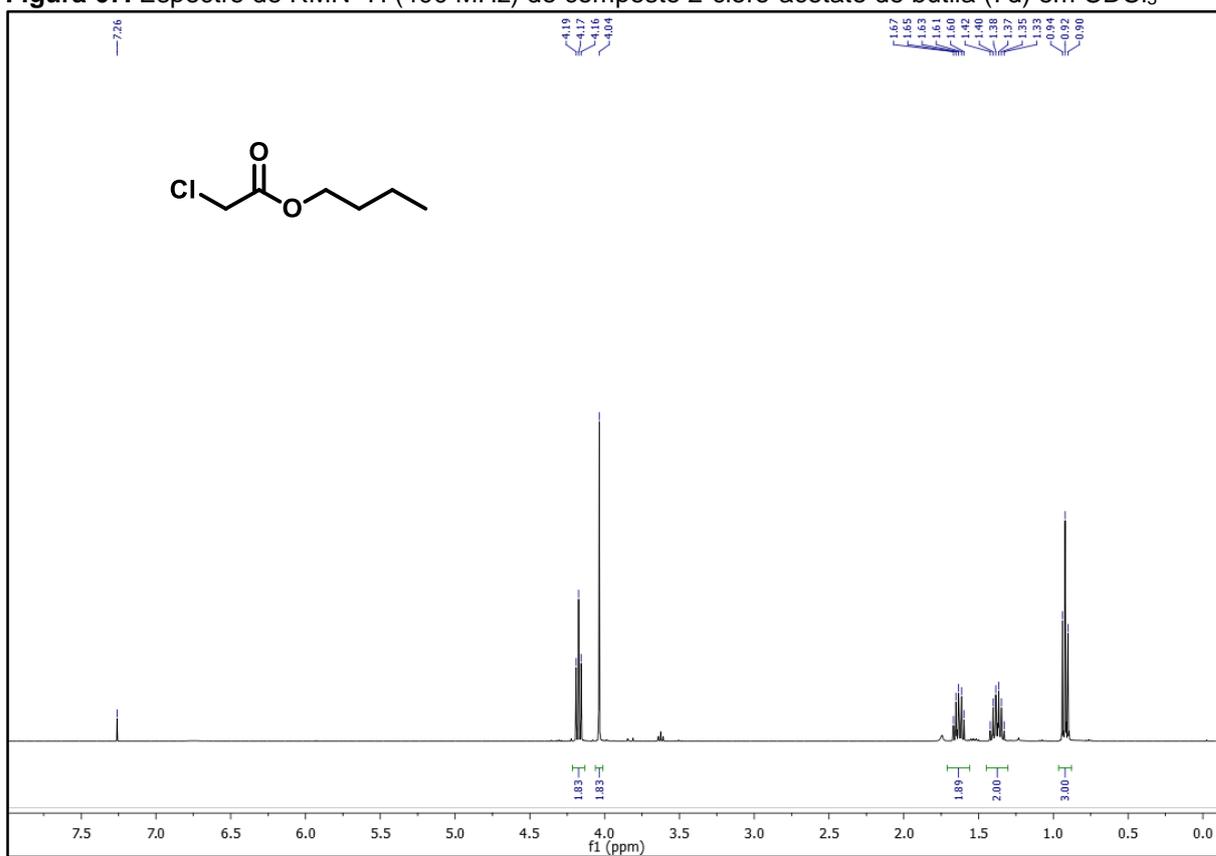
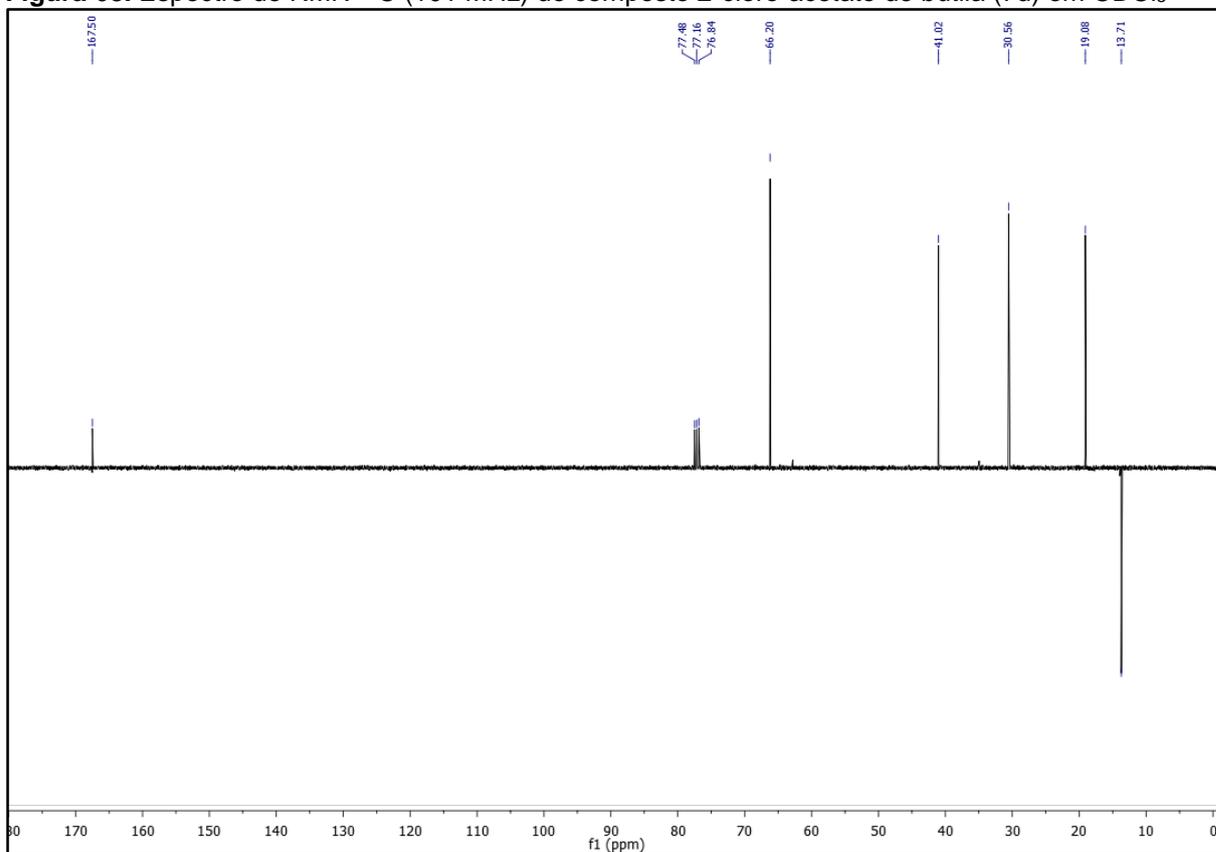
Figura 67. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 2-cloro-acetato de butila (7d) em CDCl_3 **Figura 68.** Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz) do composto 2-cloro-acetato de butila (7d) em CDCl_3 

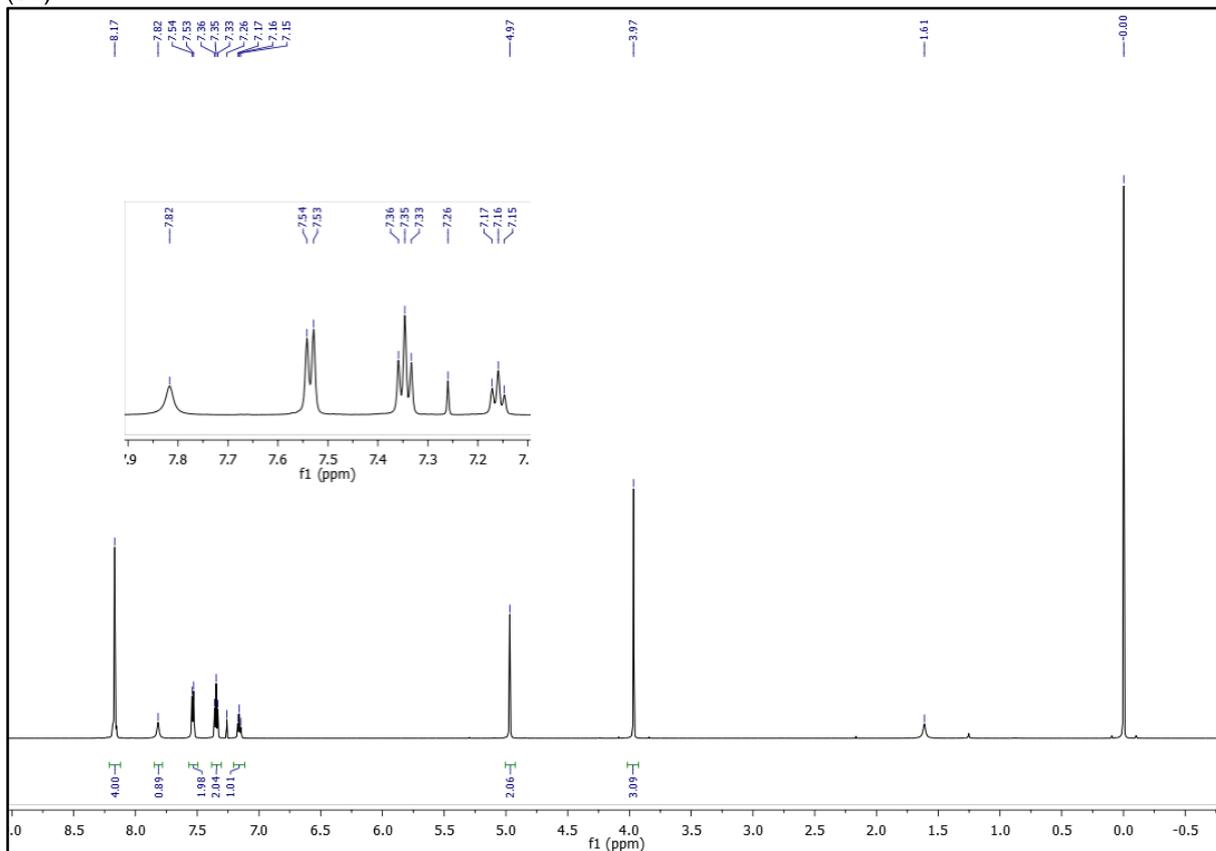
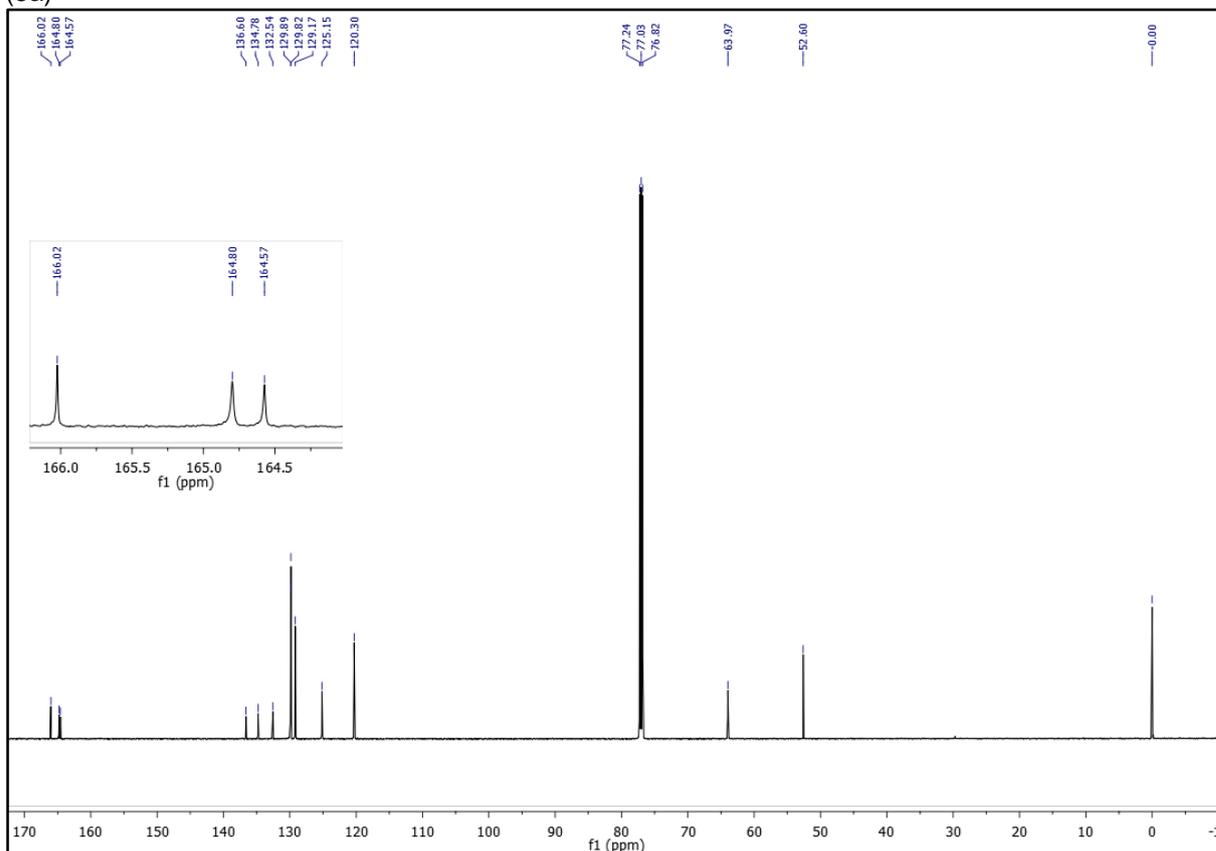
Figura 69. Espectro de RMN ^1H (600 MHz) do composto 2-oxo-2-(fenilamino)etiltereftalato de metila (8a)**Figura 70.** Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz) do composto 2-oxo-2-(fenilamino)etiltereftalato de metila (8a)

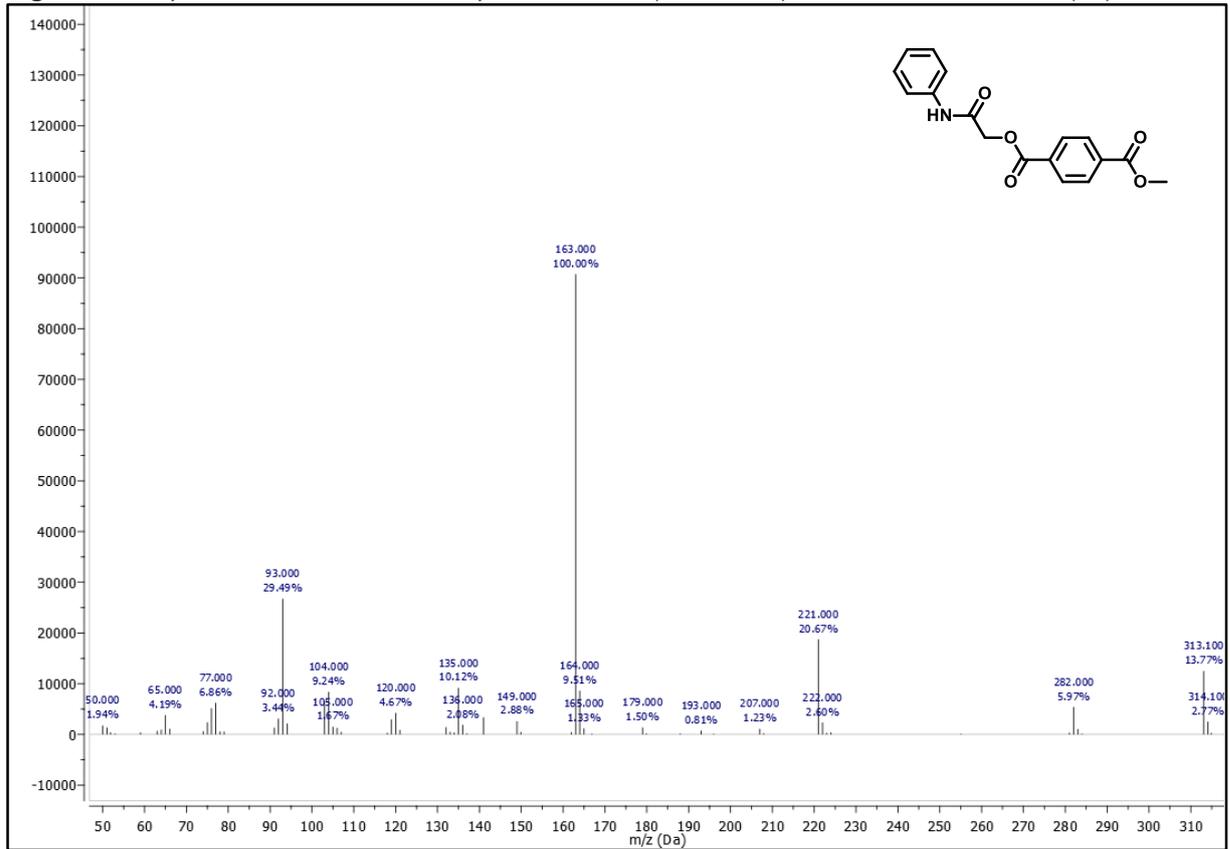
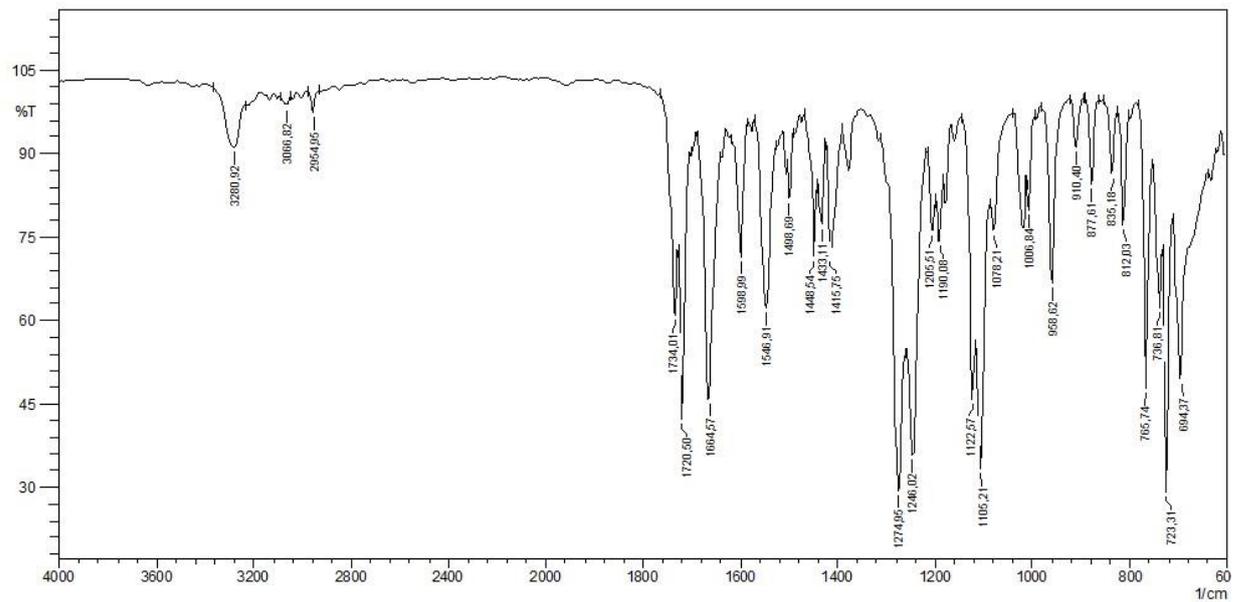
Figura 71. Espectro de massas do composto 2-oxo-2-(fenilamino)etilertalato de metila (8a)**Figura 72.** Espectro de infravermelho do composto 2-oxo-2-(fenilamino)etilertalato de metila (8a)

Figura 73. Espectro de RMN ^1H (600 MHz) do composto 2-[(4-nitrofenil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8b) em CDCl_3

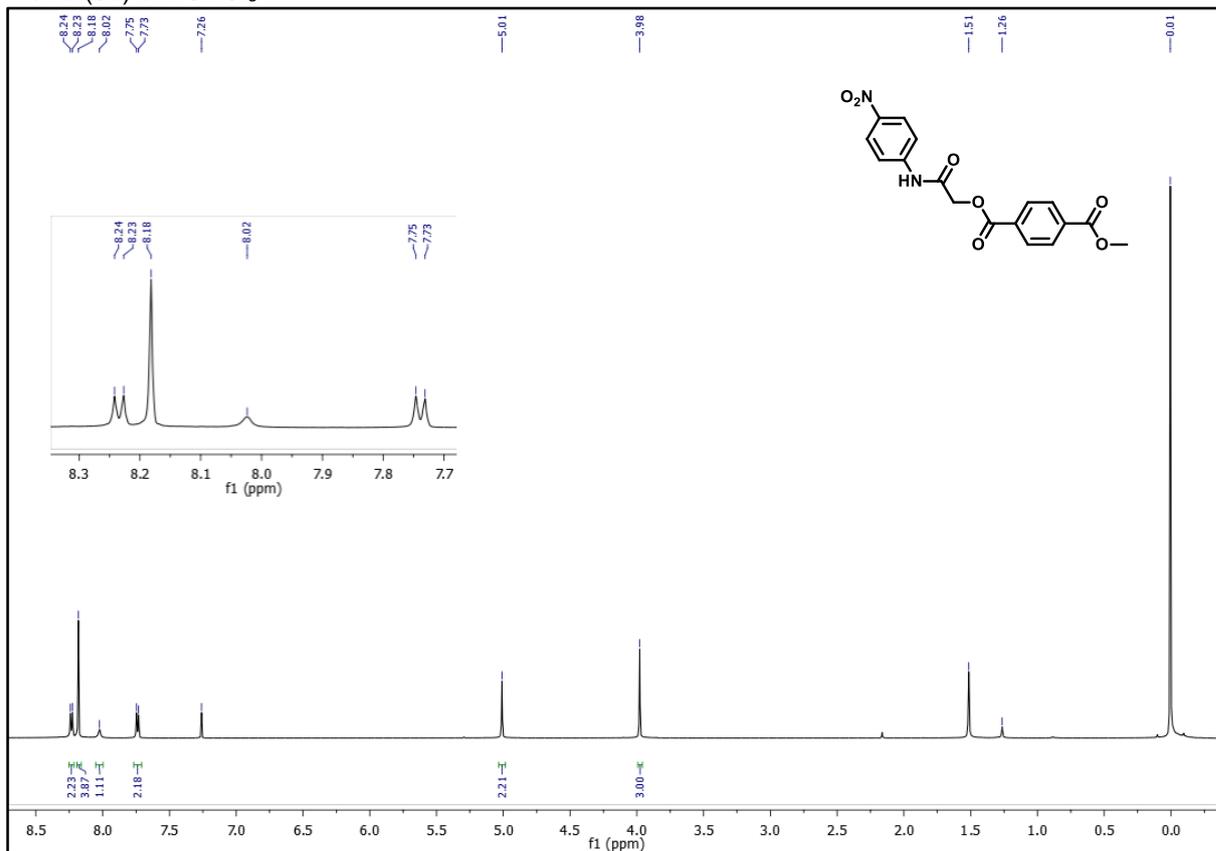


Figura 74. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz) do composto 2-[(4-nitrofenil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8b) em CDCl_3

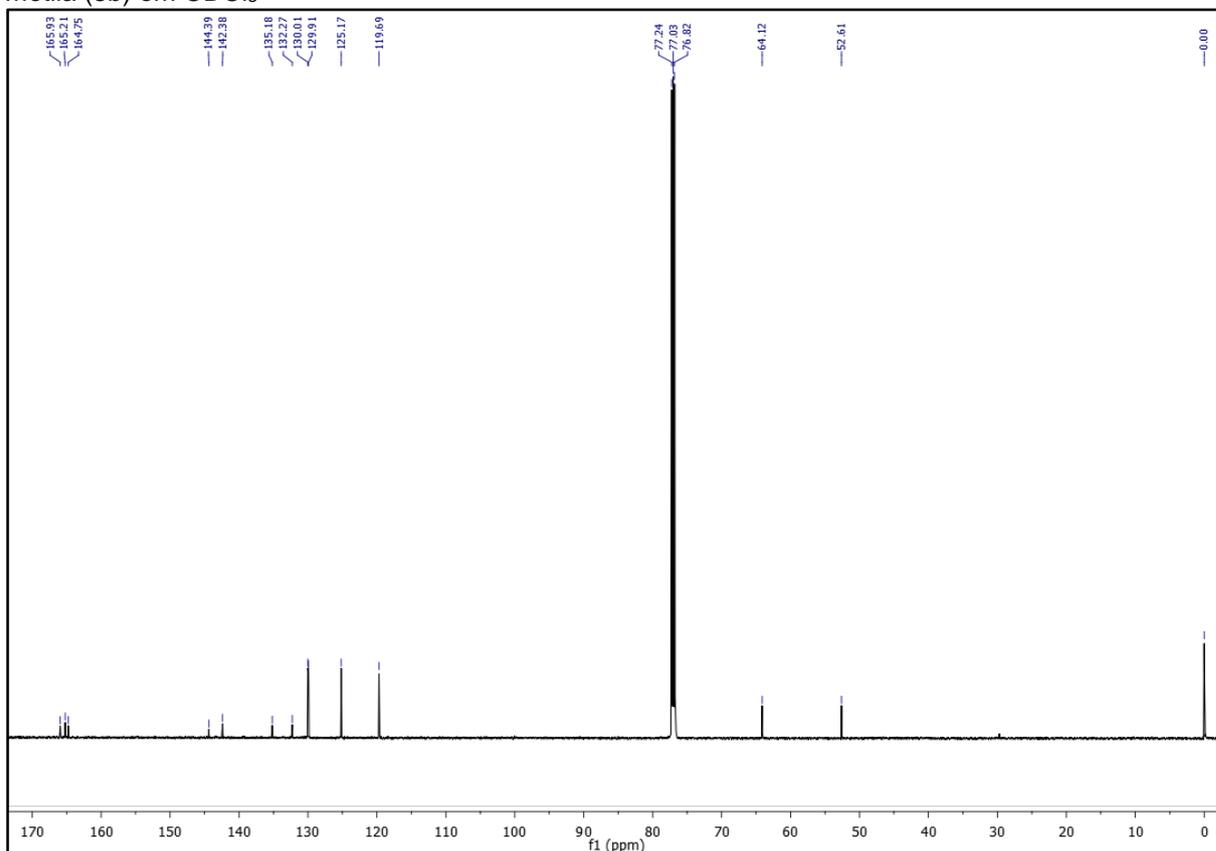


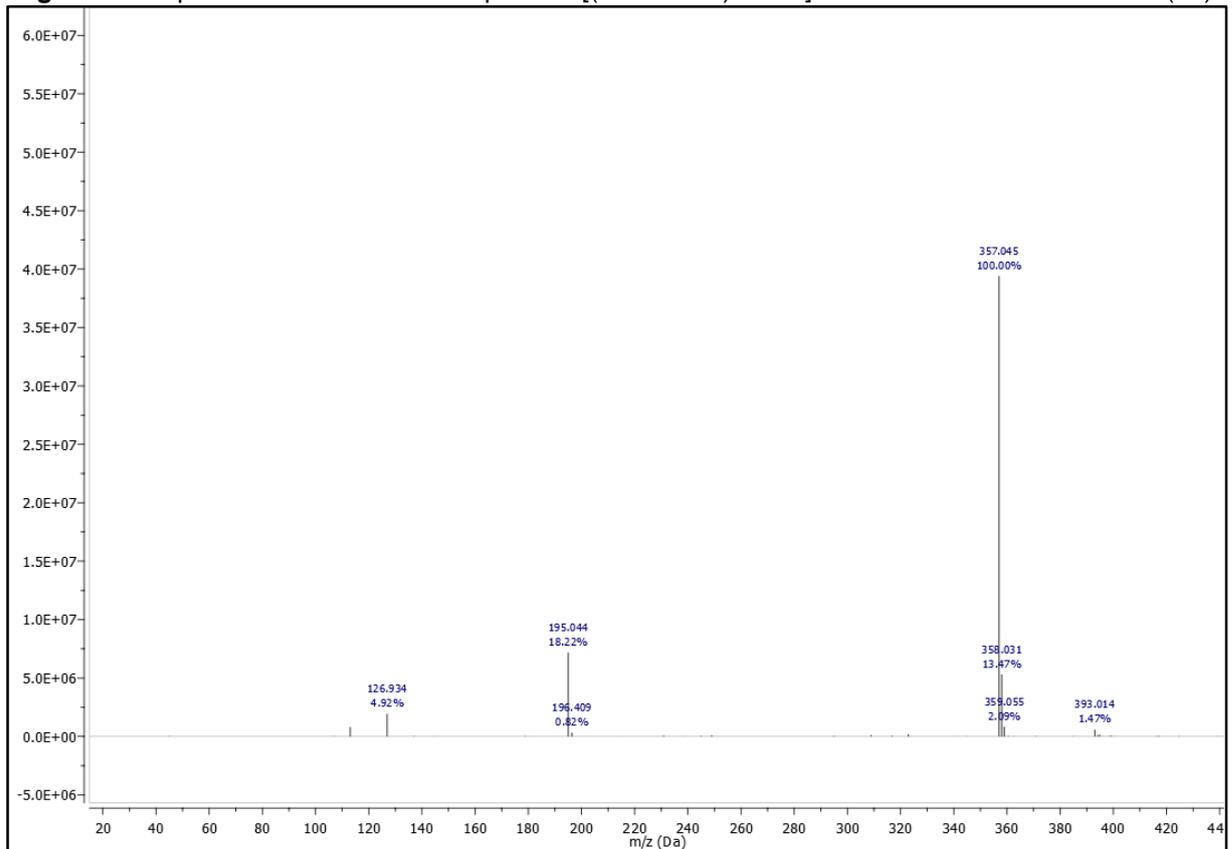
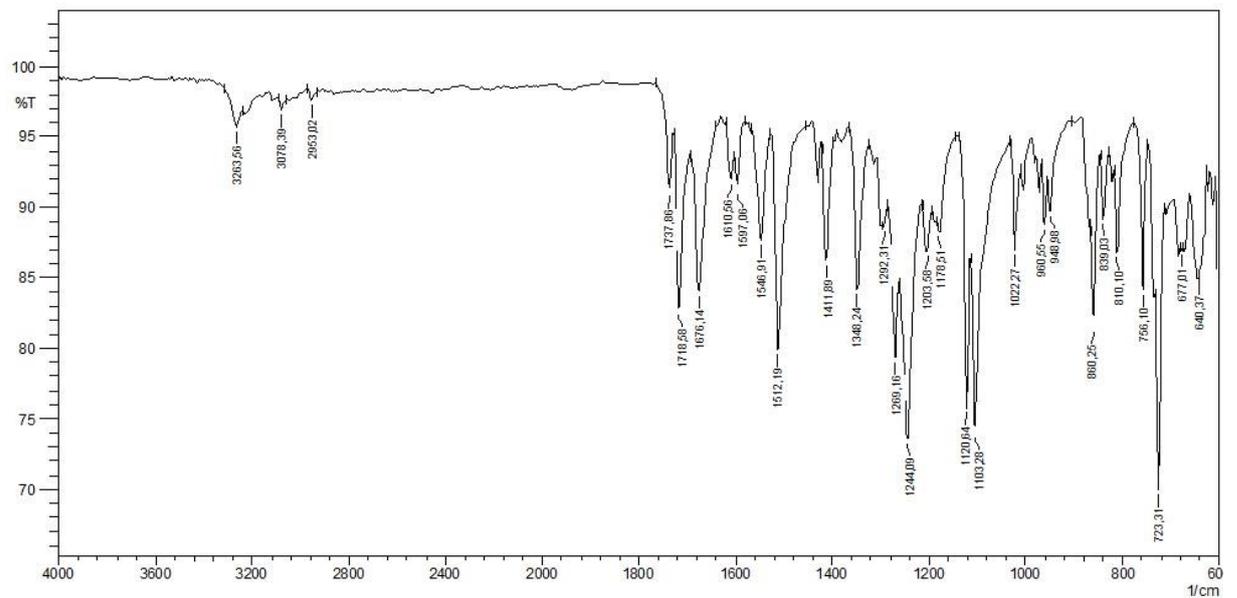
Figura 75. Espectro de massas do composto 2-[(4-nitrofenil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8b)**Figura 76.** Espectro de infravermelho do composto 2-[(4-nitrofenil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8b)

Figura 77. Espectro de RMN ^1H (600 MHz) do composto 2-[(4-etilfenil)amino]-2-oxoetiltereftalato de metila (8c) em CDCl_3

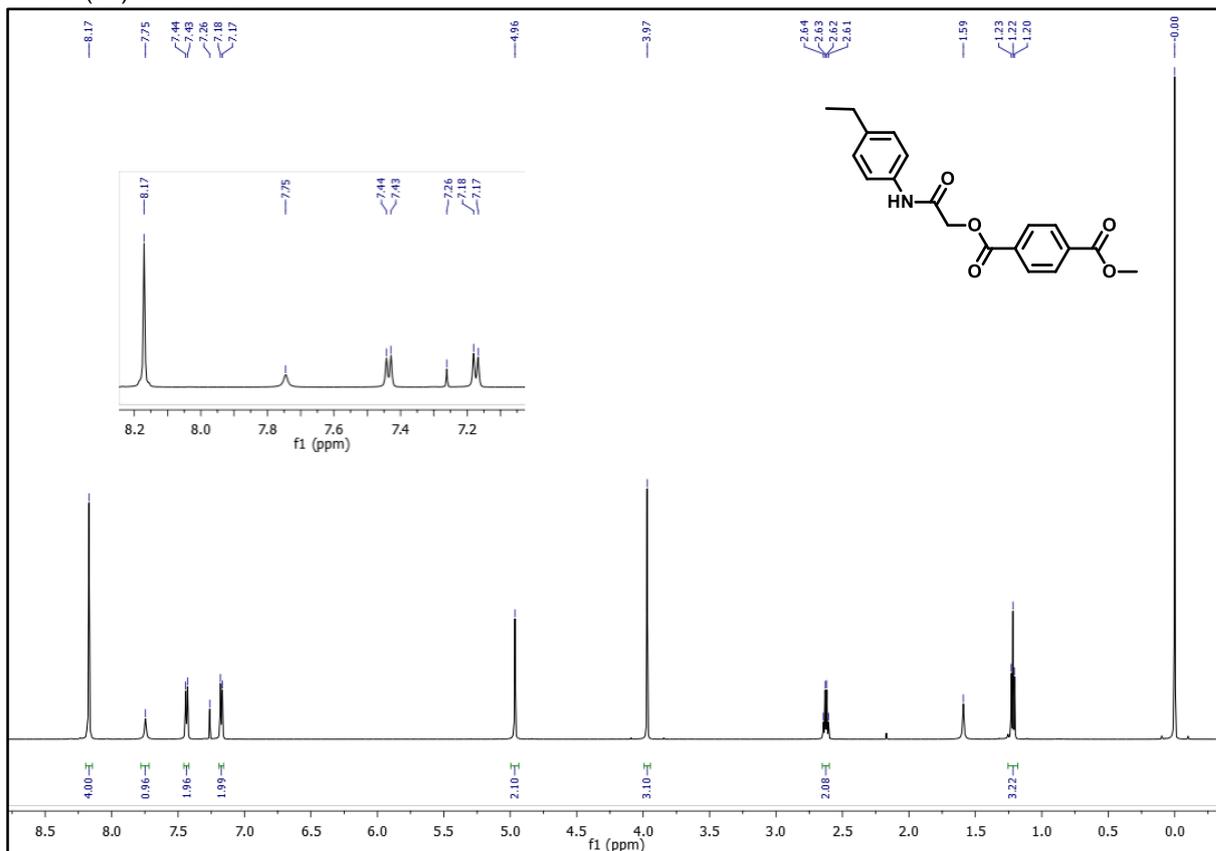


Figura 78. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz) do composto 2-[(4-etilfenil)amino]-2-oxoetiltereftalato de metila (8c) em CDCl_3

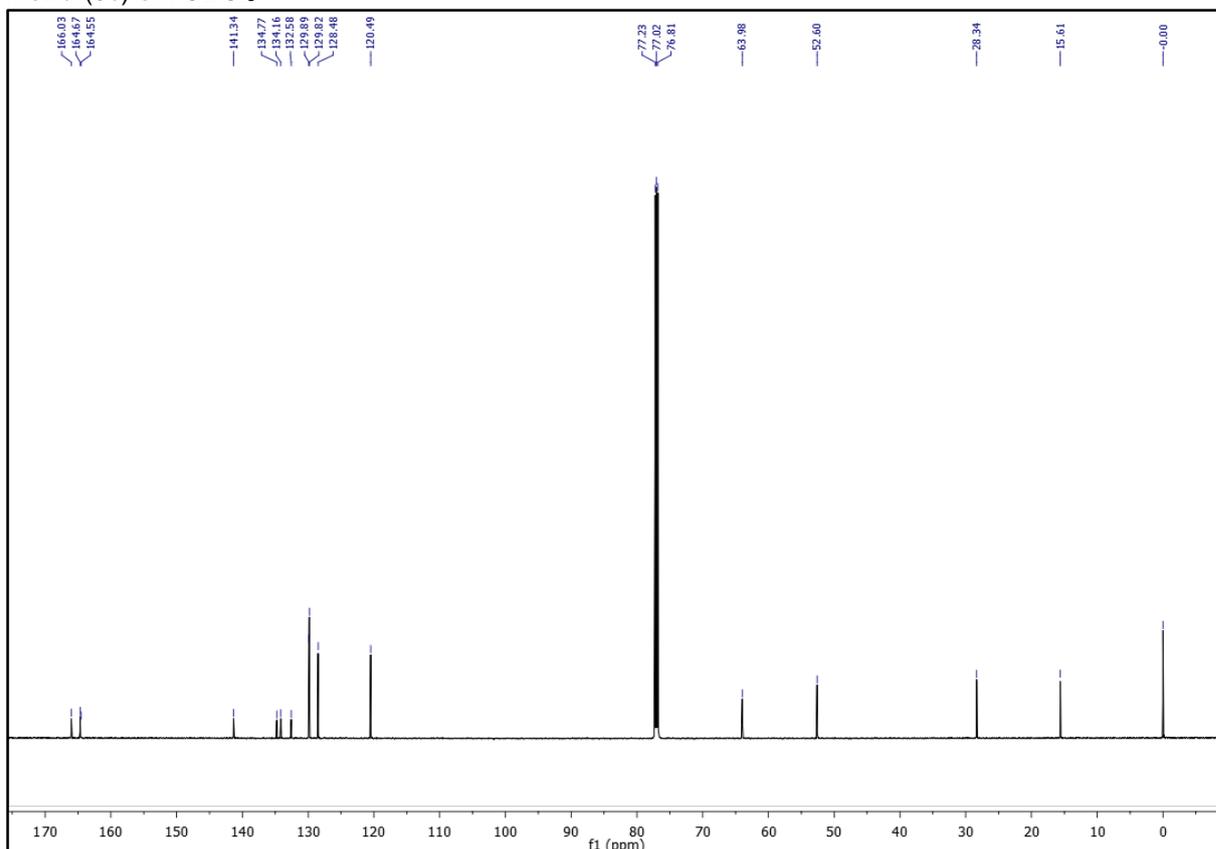


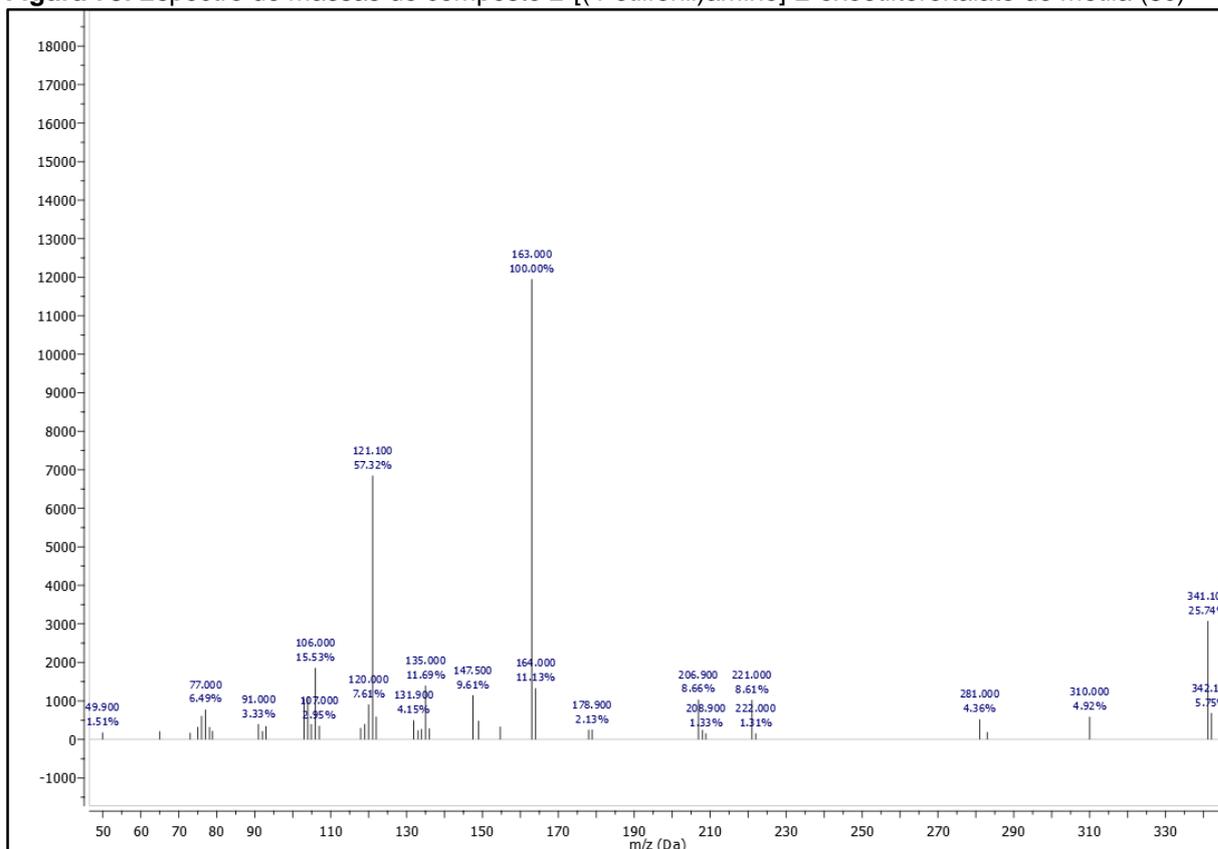
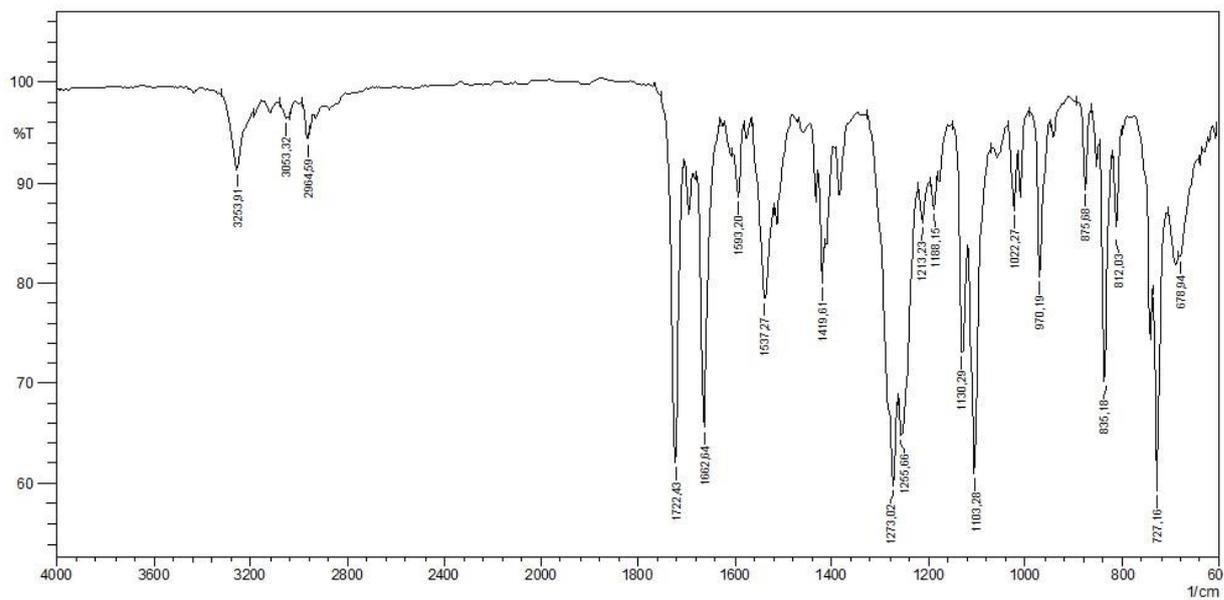
Figura 79. Espectro de massas do composto 2-[(4-etilfenil)amino]-2-oxoetilreftalato de metila (8c)**Figura 80.** Espectro de infravermelho do composto 2-[(4-etilfenil)amino]-2-oxoetilreftalato de metila (8c)

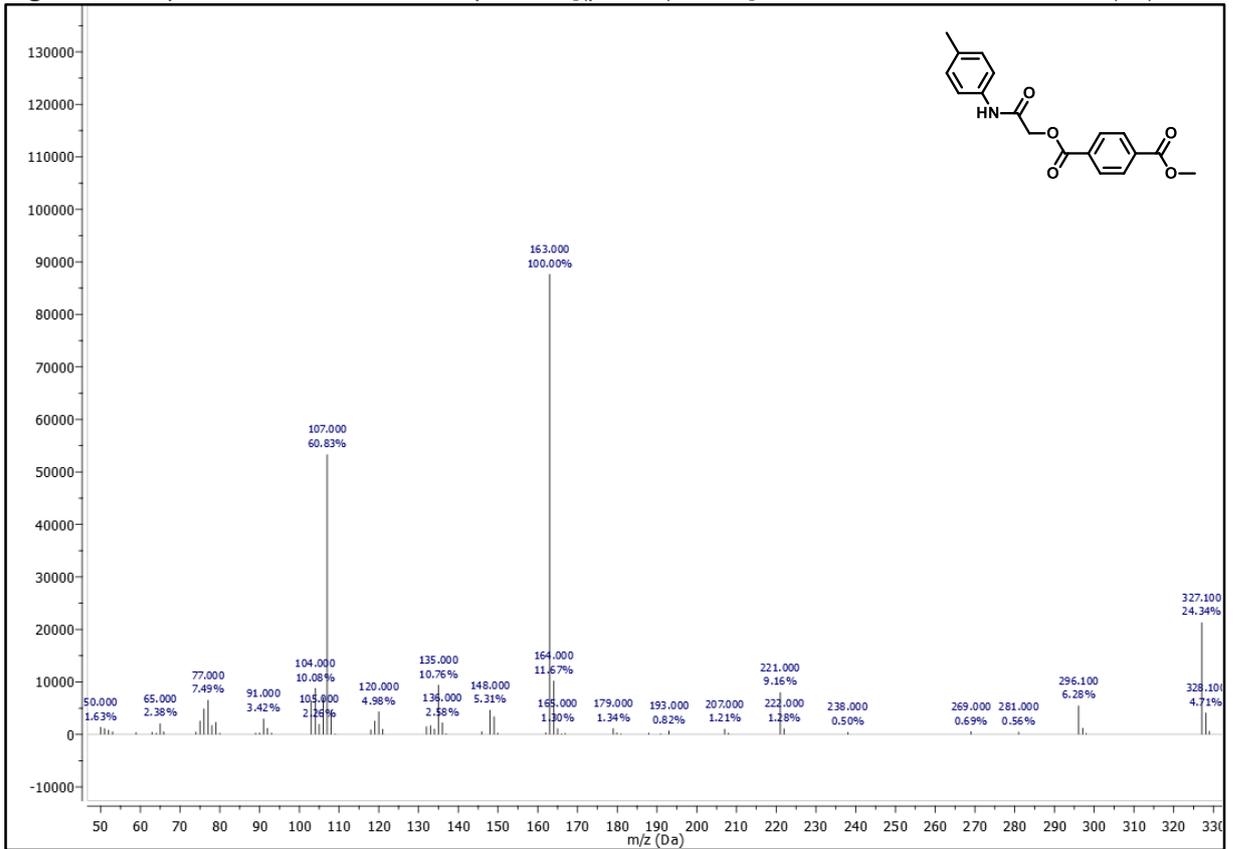
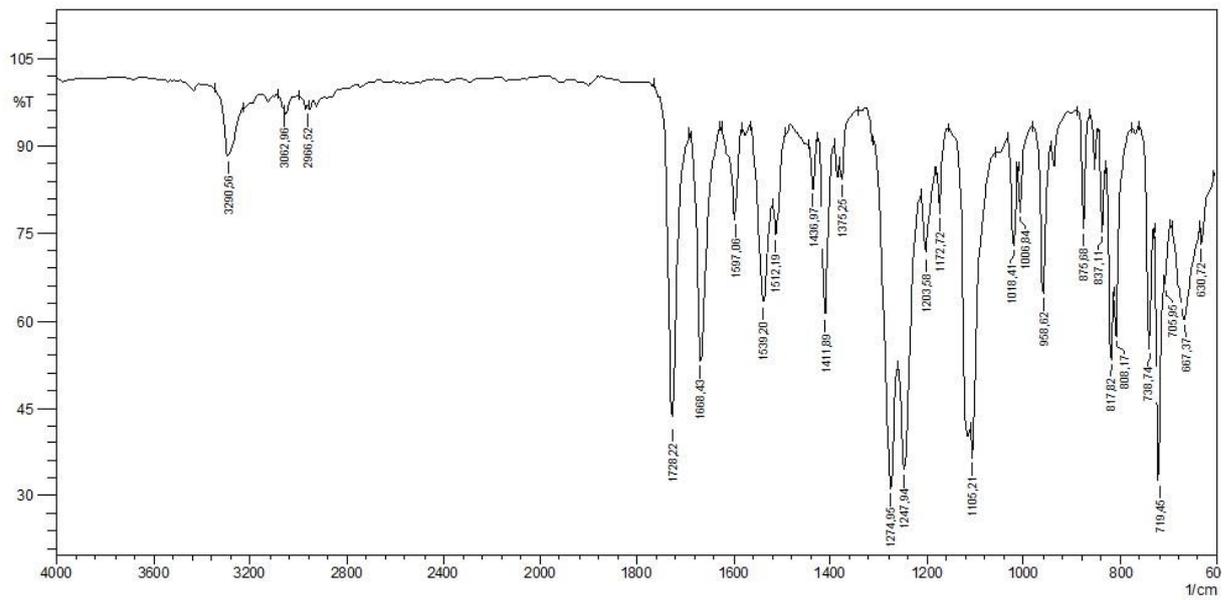
Figura 81. Espectro de massas do composto 2-[(p-toluil)amino]-2-oxoetiltereftalato de metila (8d)**Figura 82.** Espectro de infravermelho do composto 2-[(p-toluil)amino]-2-oxoetiltereftalato de metila (8d)

Figura 83. Espectro bidimensional HSQC do composto 2-[(p-toluil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8d)

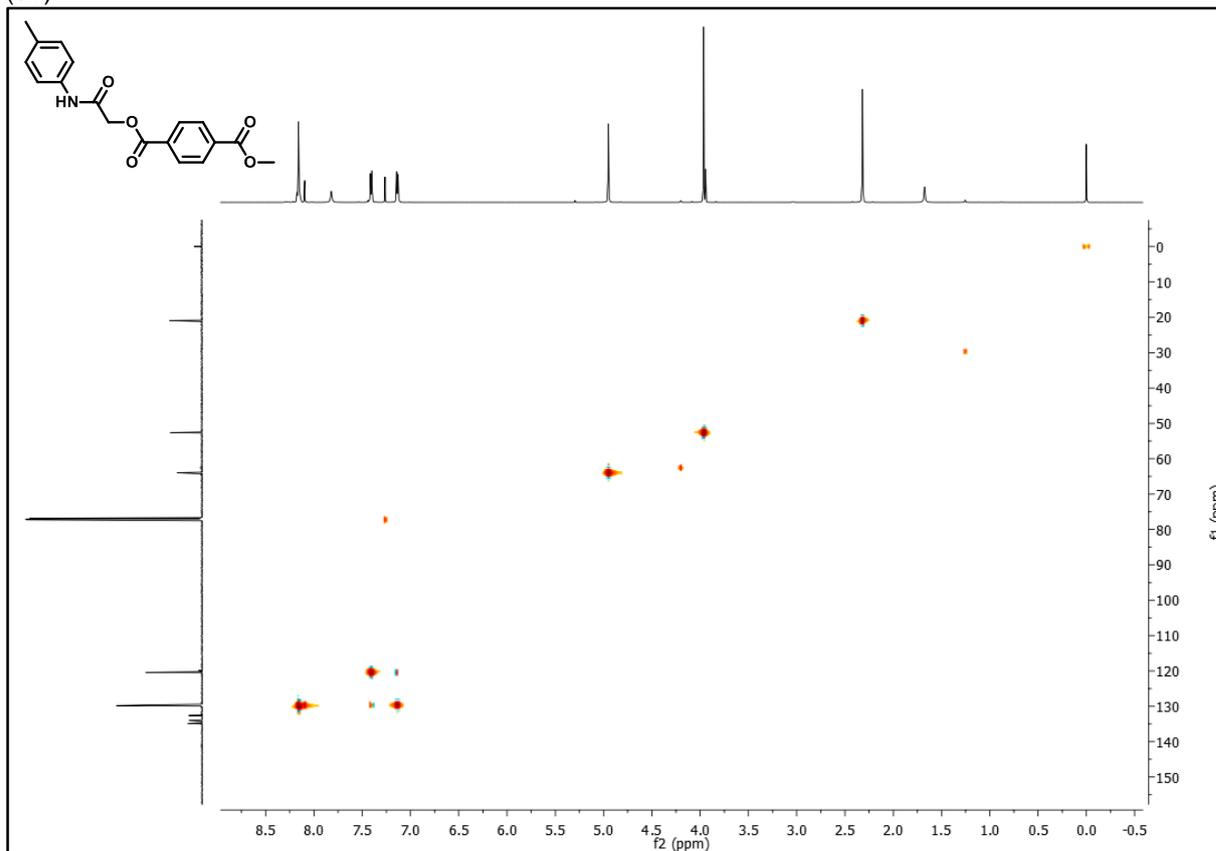


Figura 84. Expansão do espectro bidimensional HSQC do composto 2-[(p-toluil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8d)

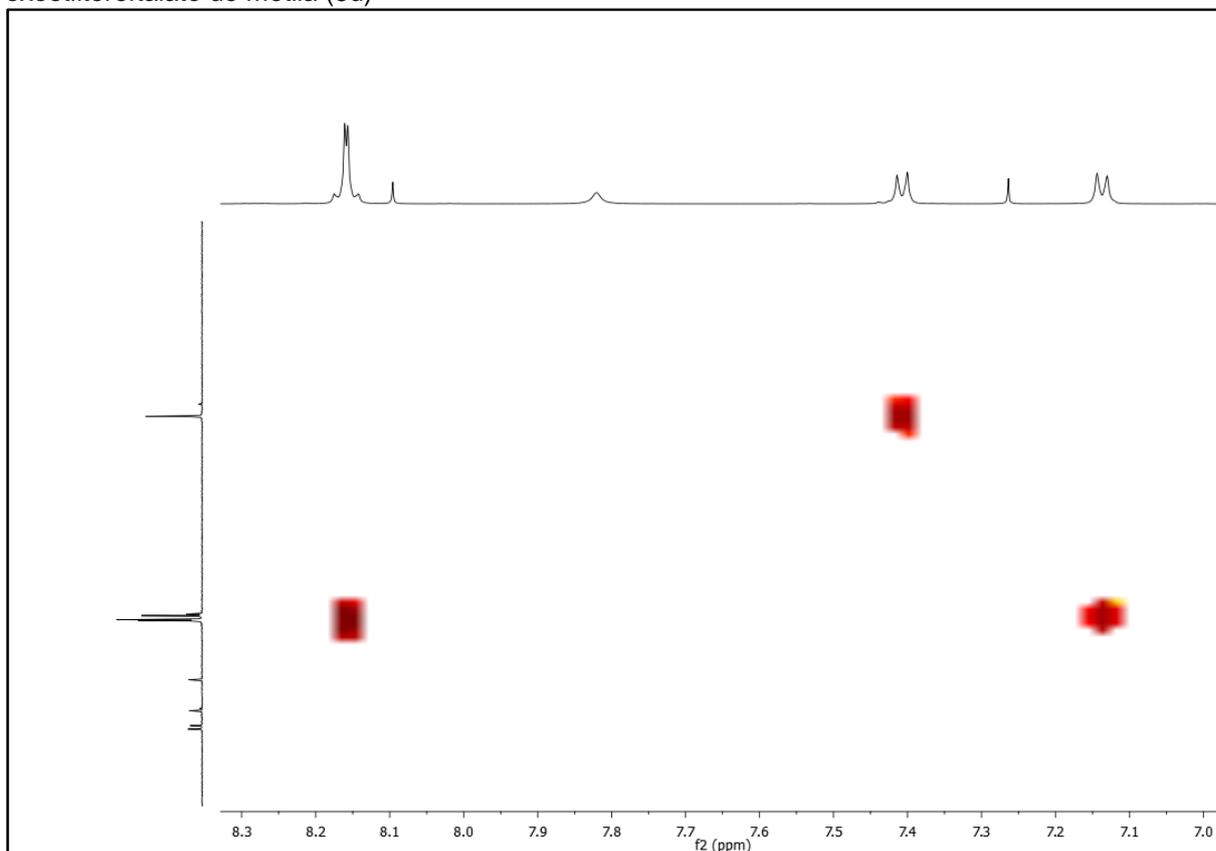


Figura 85. Espectro bidimensional HMBC do composto 2-[(4-toluil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8d)

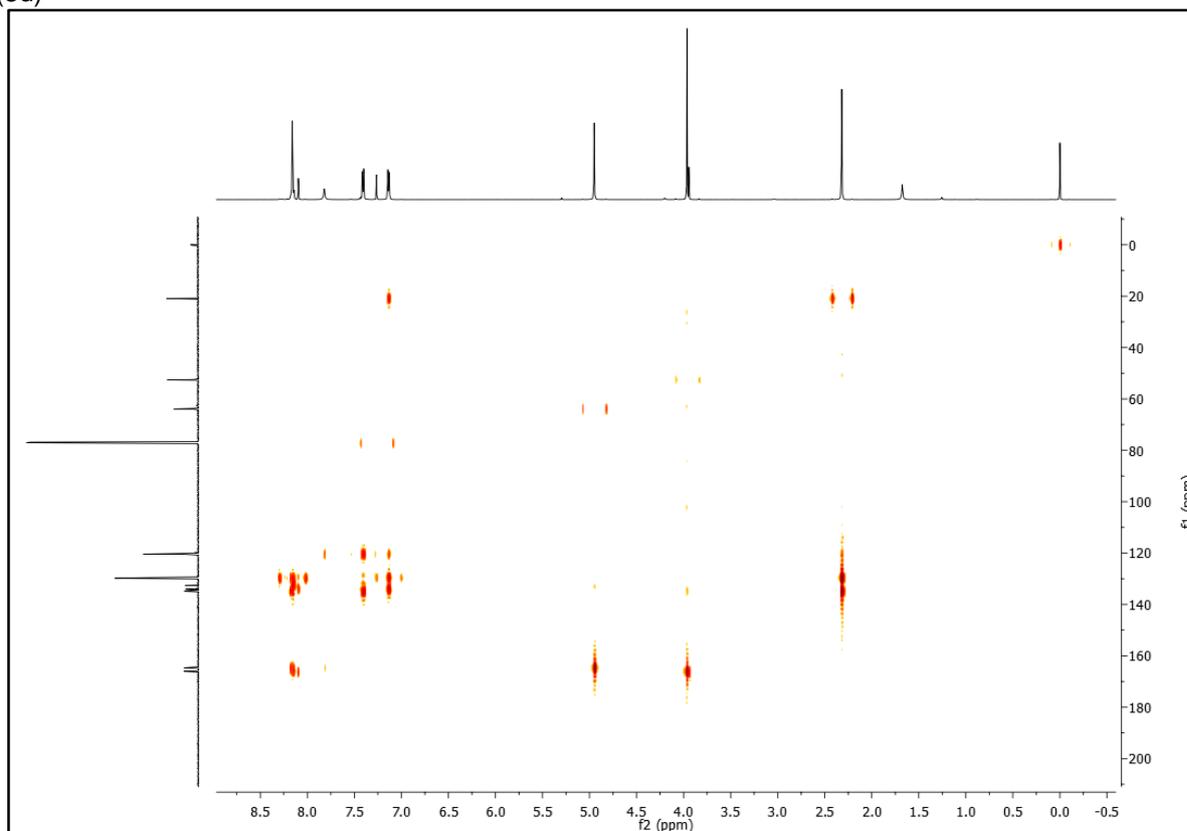


Figura 86. Expansão do espectro bidimensional HMBC do composto 2-[(4-toluil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8d)

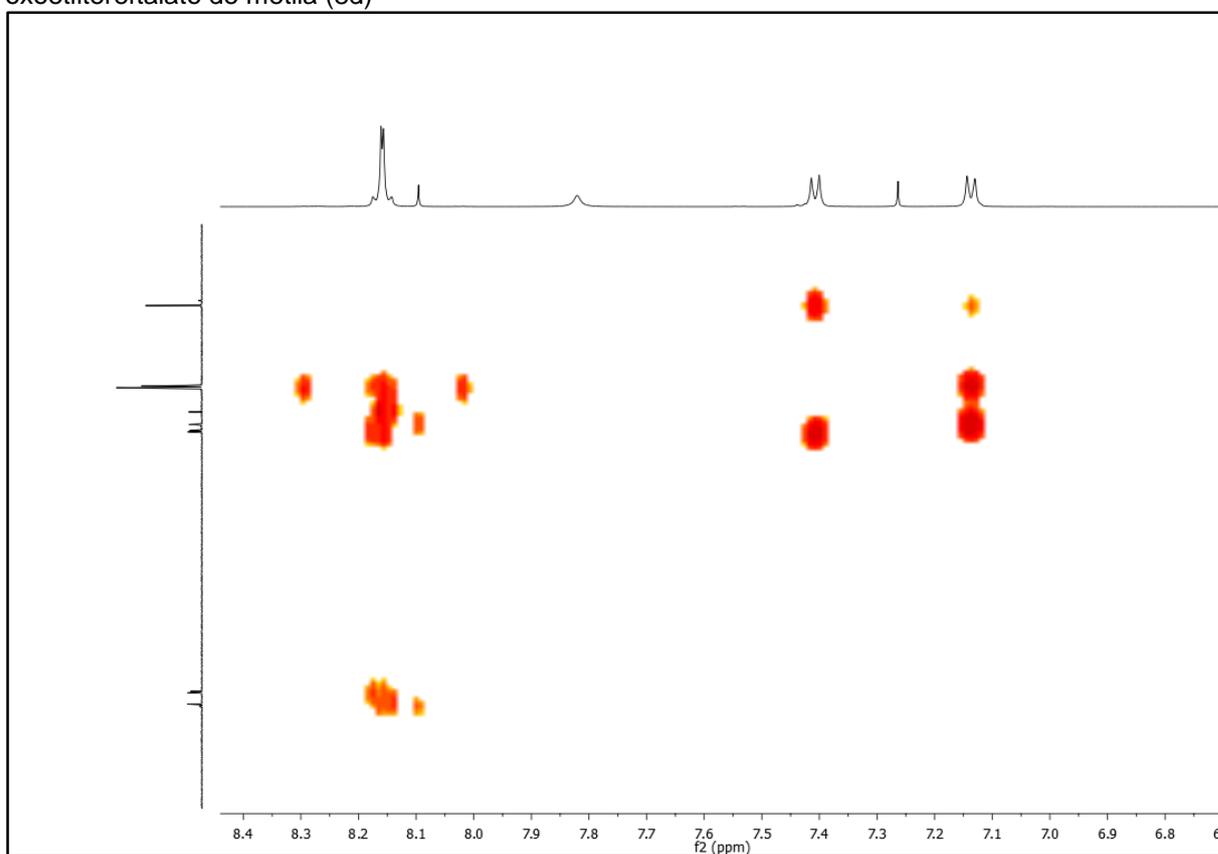


Figura 87. Espectro de RMN ^1H (600 MHz) do composto 2-[(4-bromofenil)amino]-2-oxoetiltereftalato de metila (8e) em CDCl_3

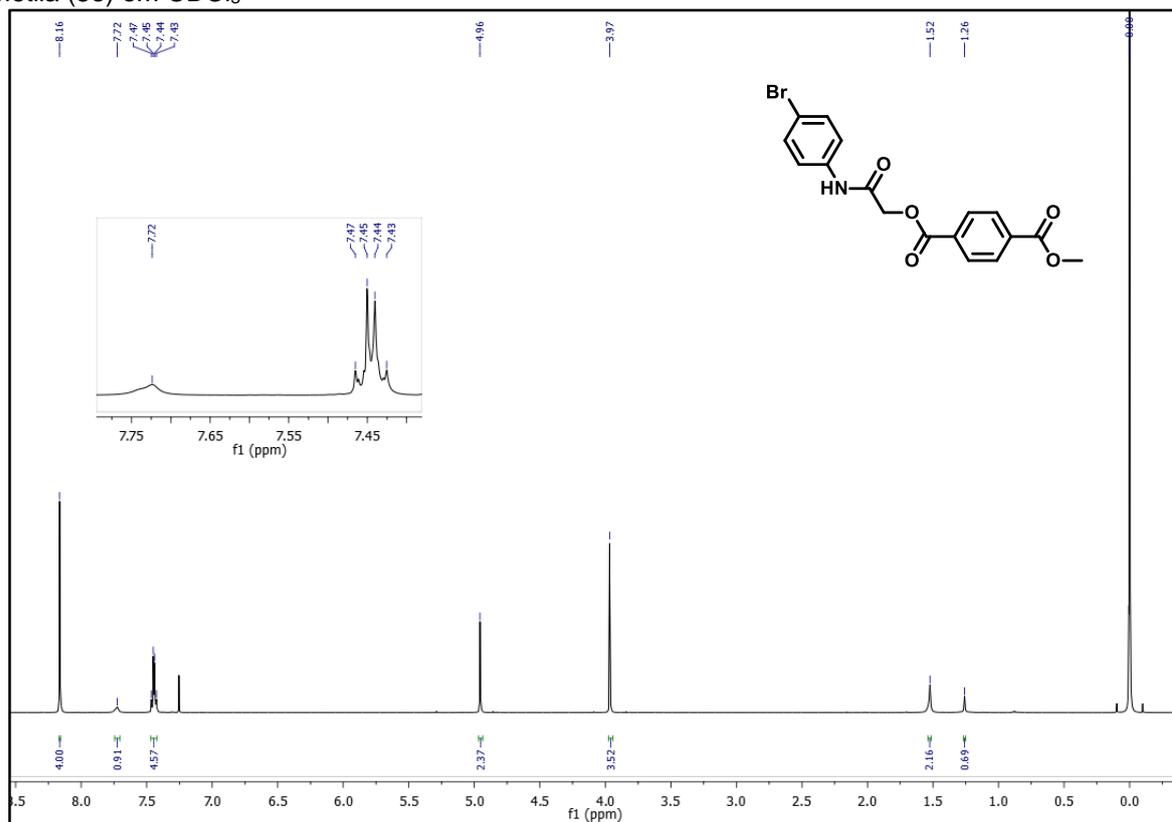


Figura 88. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz) do composto 2-[(4-bromofenil)amino]-2-oxoetiltereftalato de metila (8e) em CDCl_3

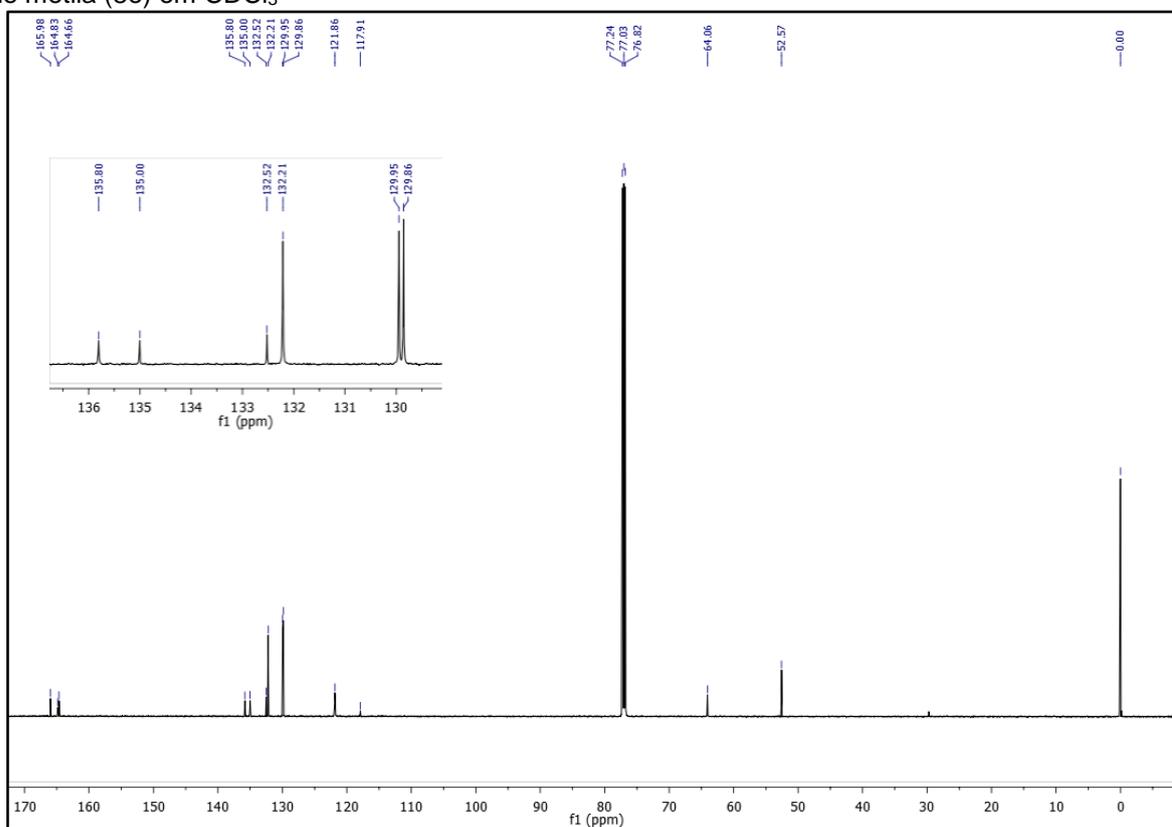


Figura 89. Espectro de infravermelho do composto 2-[(4-bromofenil)amino]-2-oxoetilertefalato de metila (8e)

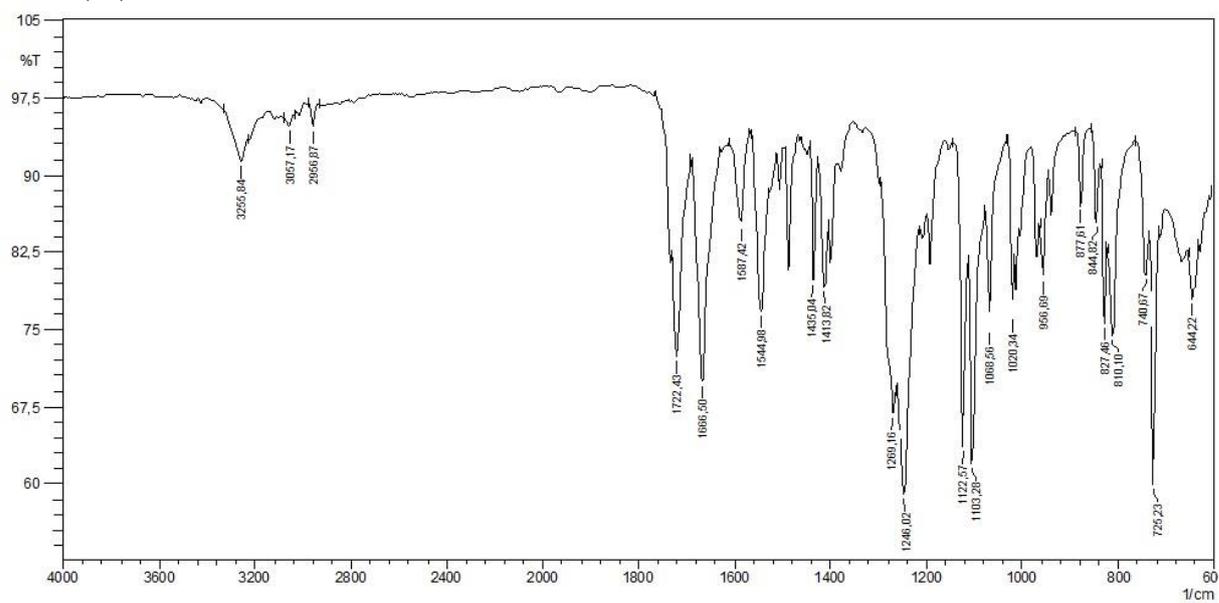


Figura 90. Espectro de RMN ^1H (600 MHz) do composto 2-[(4-clorofenil)amino]-2-oxoetilreftalato de metila (8f) em CDCl_3

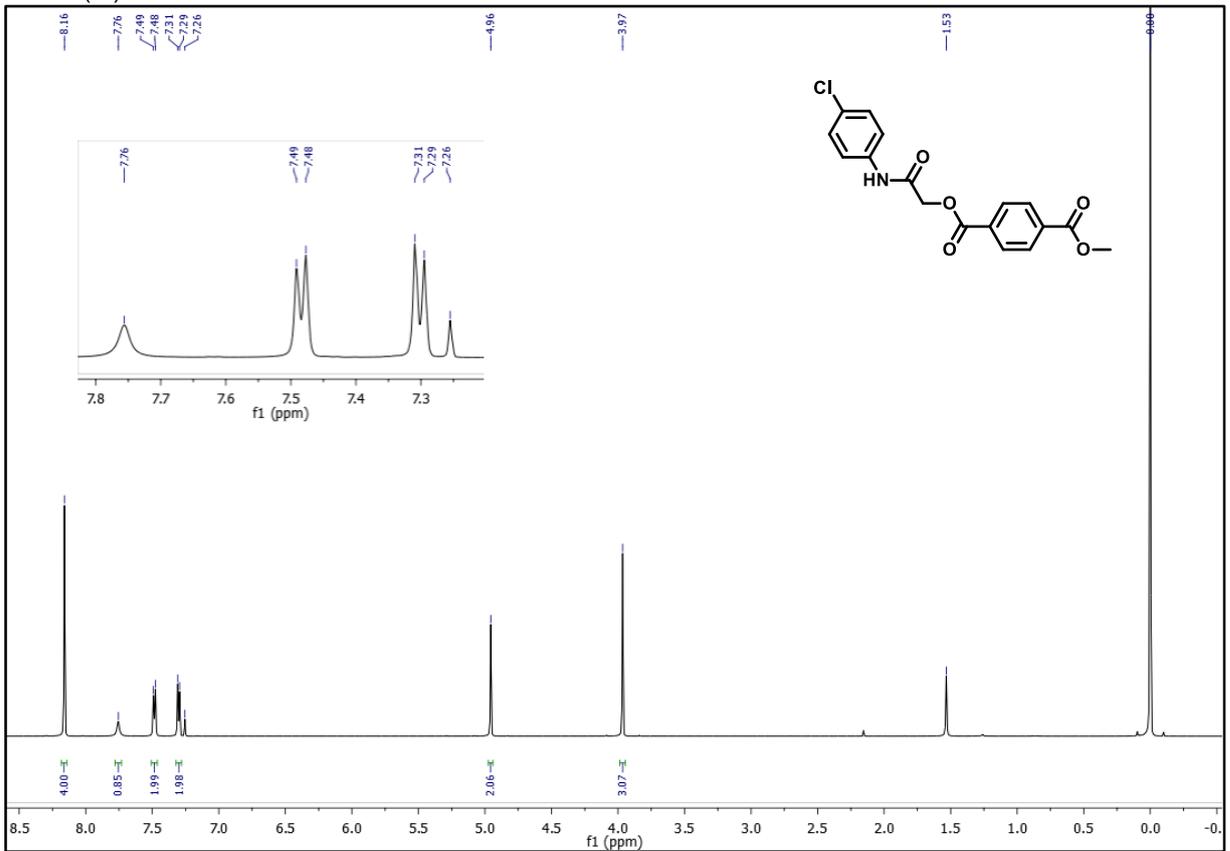


Figura 91. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz) do composto 2-[(4-clorofenil)amino]-2-oxoetilreftalato de metila (8f) em CDCl_3

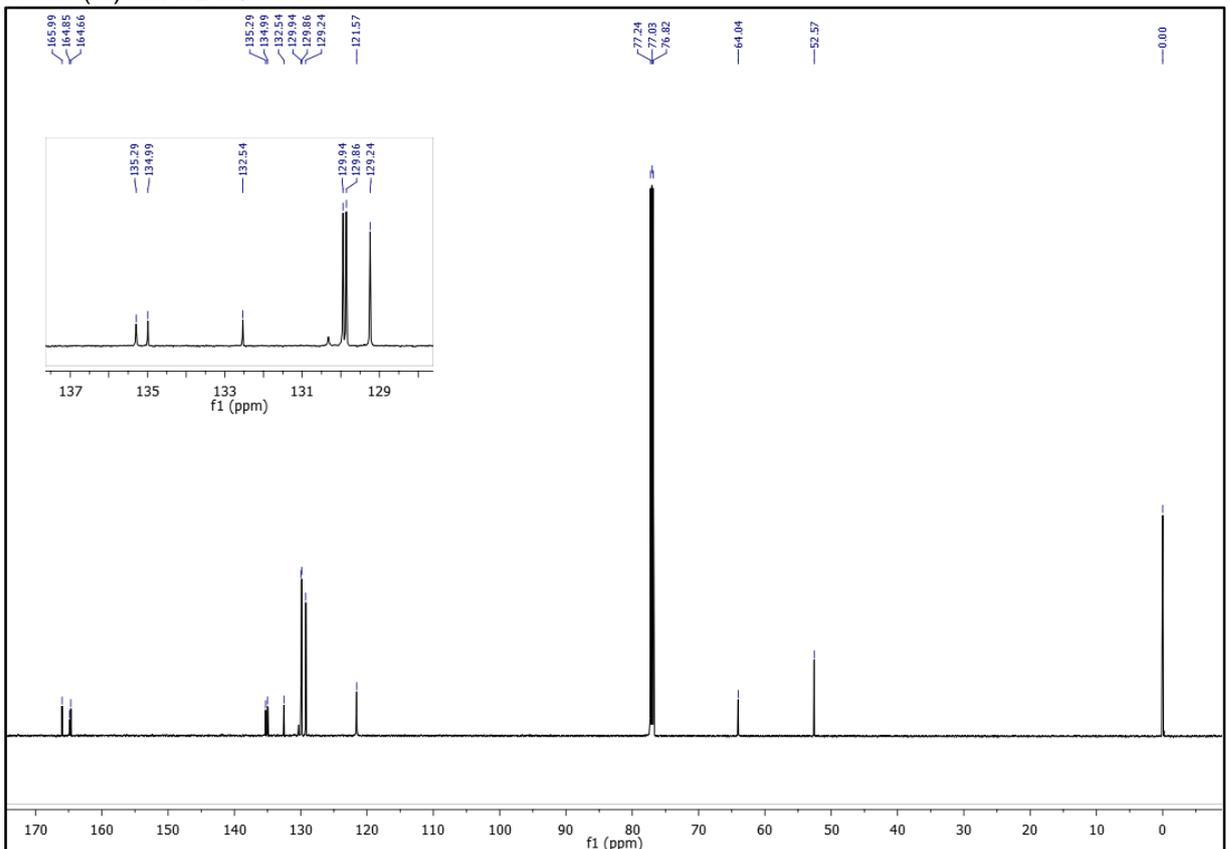


Figura 92. Espectro de massas do composto 2-[(4-clorofenil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8f)

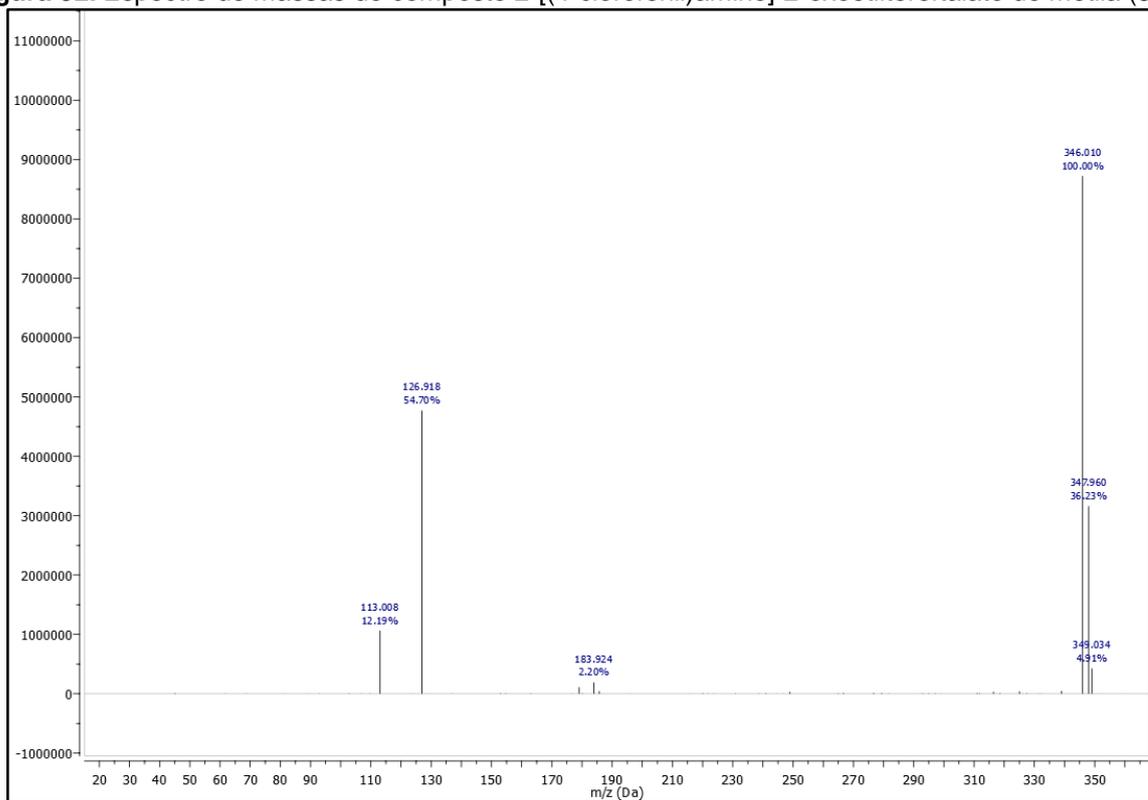


Figura 93. Espectro de infravermelho do composto 2-[(4-clorofenil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8f)

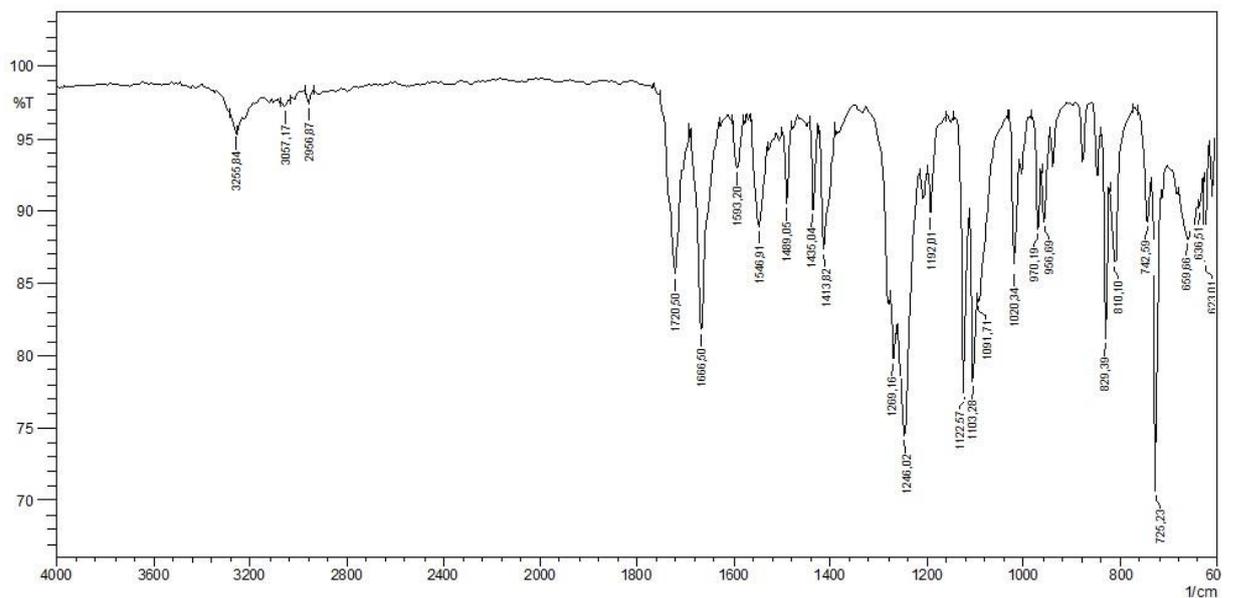


Figura 94. Espectro de RMN ^1H (600 MHz) do composto 2-[(4-isopropilfenil)amino]-2-oxoetilterefalato de metila (8g) em DMSO-d_6

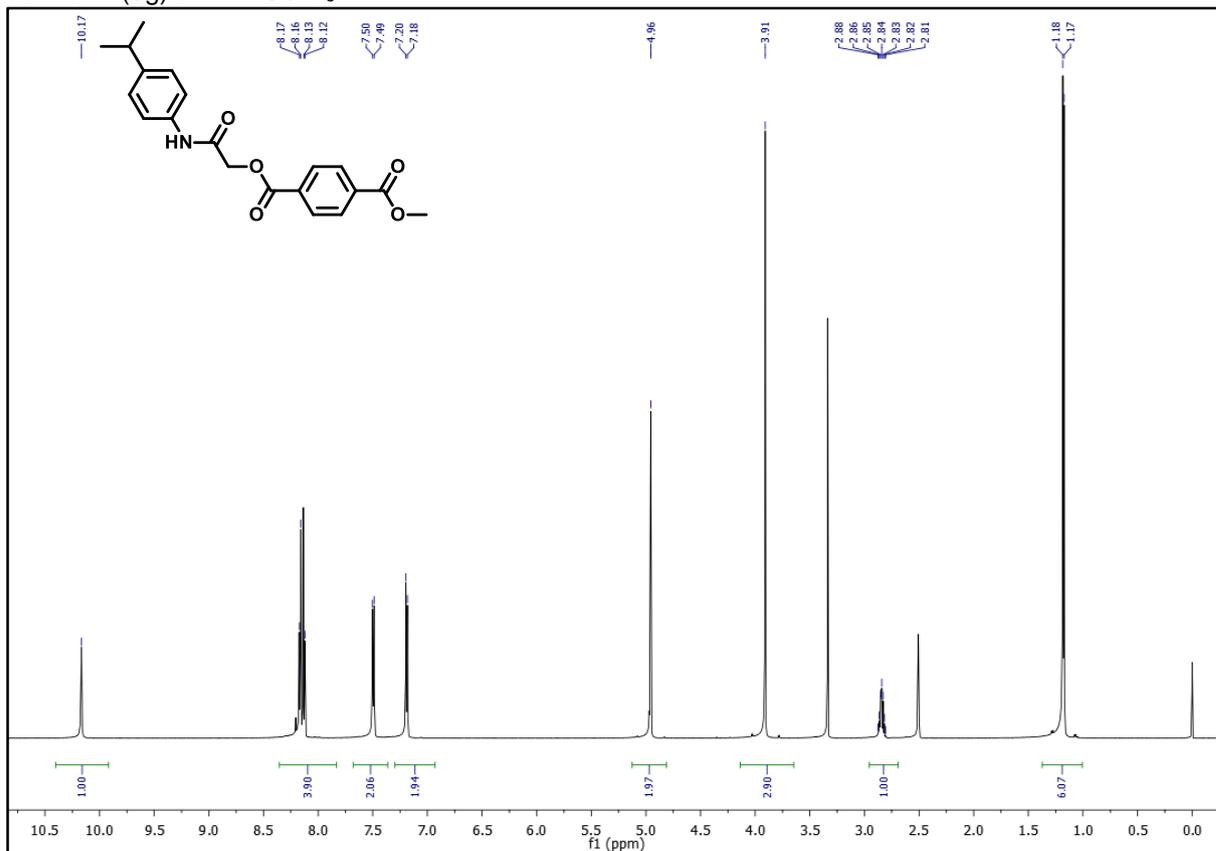


Figura 95. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz) do composto 2-[(4-isopropilfenil)amino]-2-oxoetilterefalato de metila (8g) em DMSO-d_6

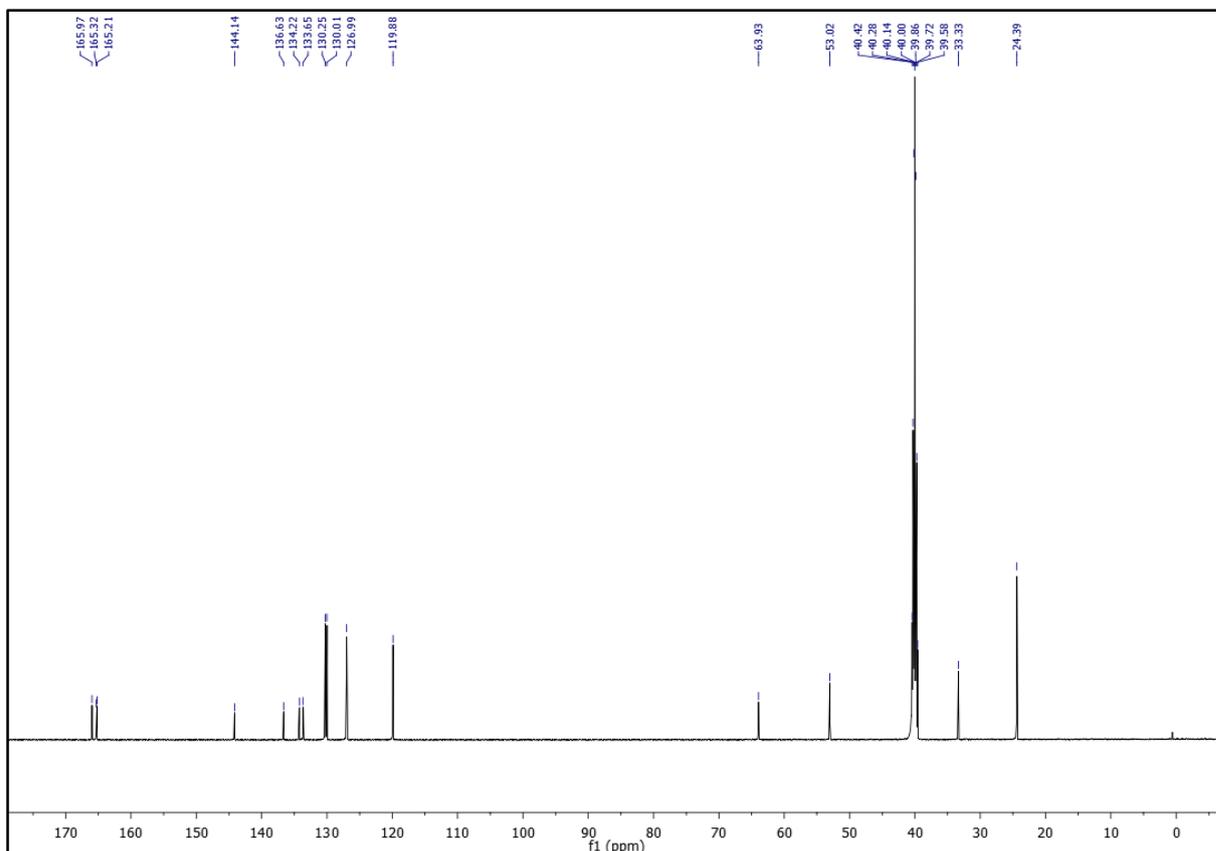


Figura 96. Espectro de infravermelho do composto 2-[(4-isopropilfenil)amino]-2-oxoetiltereftalato de metila (8g)

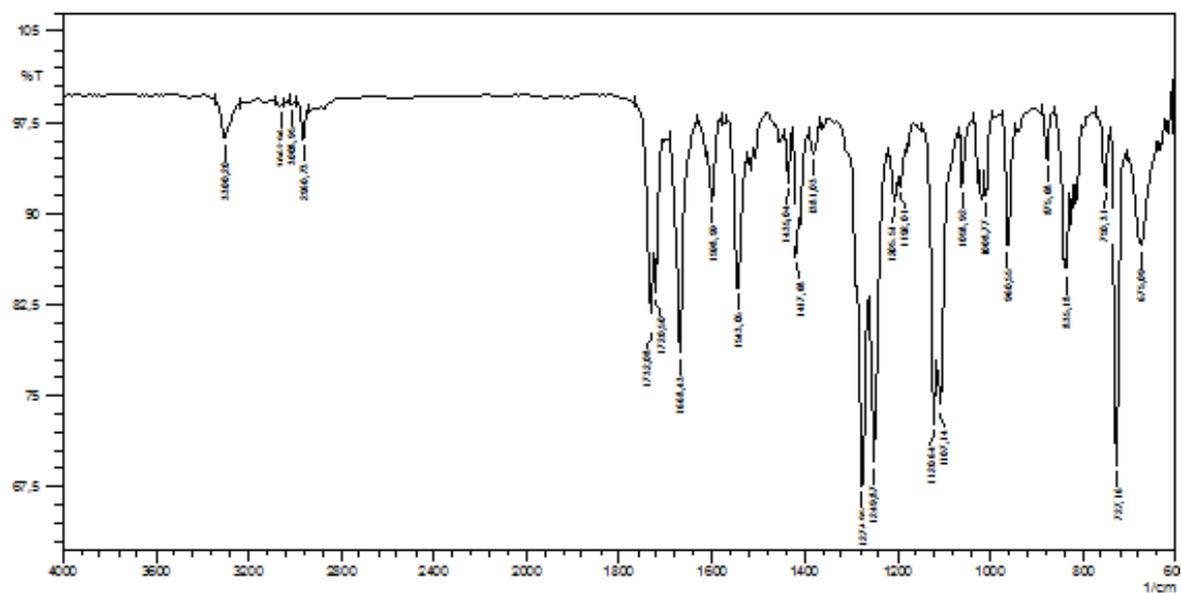


Figura 97. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 2-[(4-fluor-3-nitrofenil)amino]-2-oxoetilrefalato de metila (8h) em DMSO-d_6

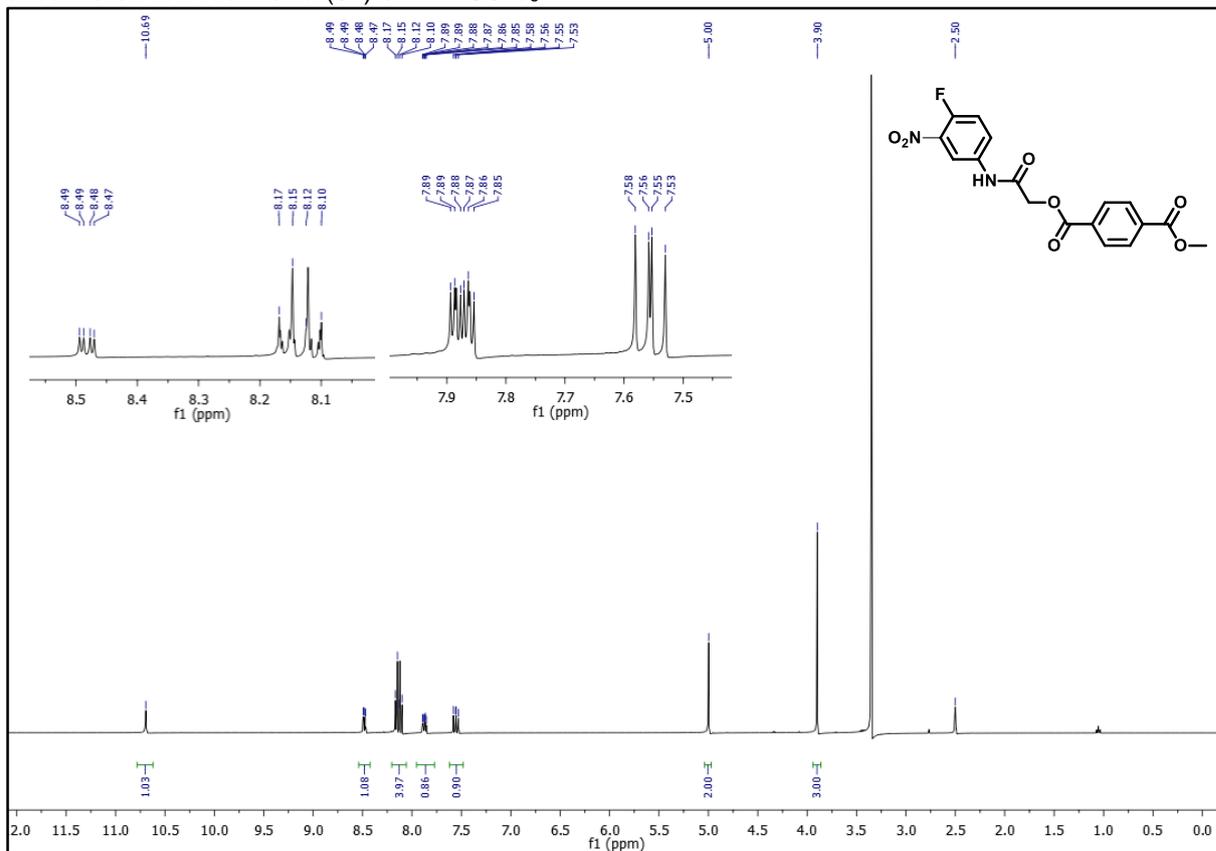


Figura 98. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 2-[(4-fluor-3-nitrofenil)amino]-2-oxoetilrefalato de metila (8h) em DMSO-d_6

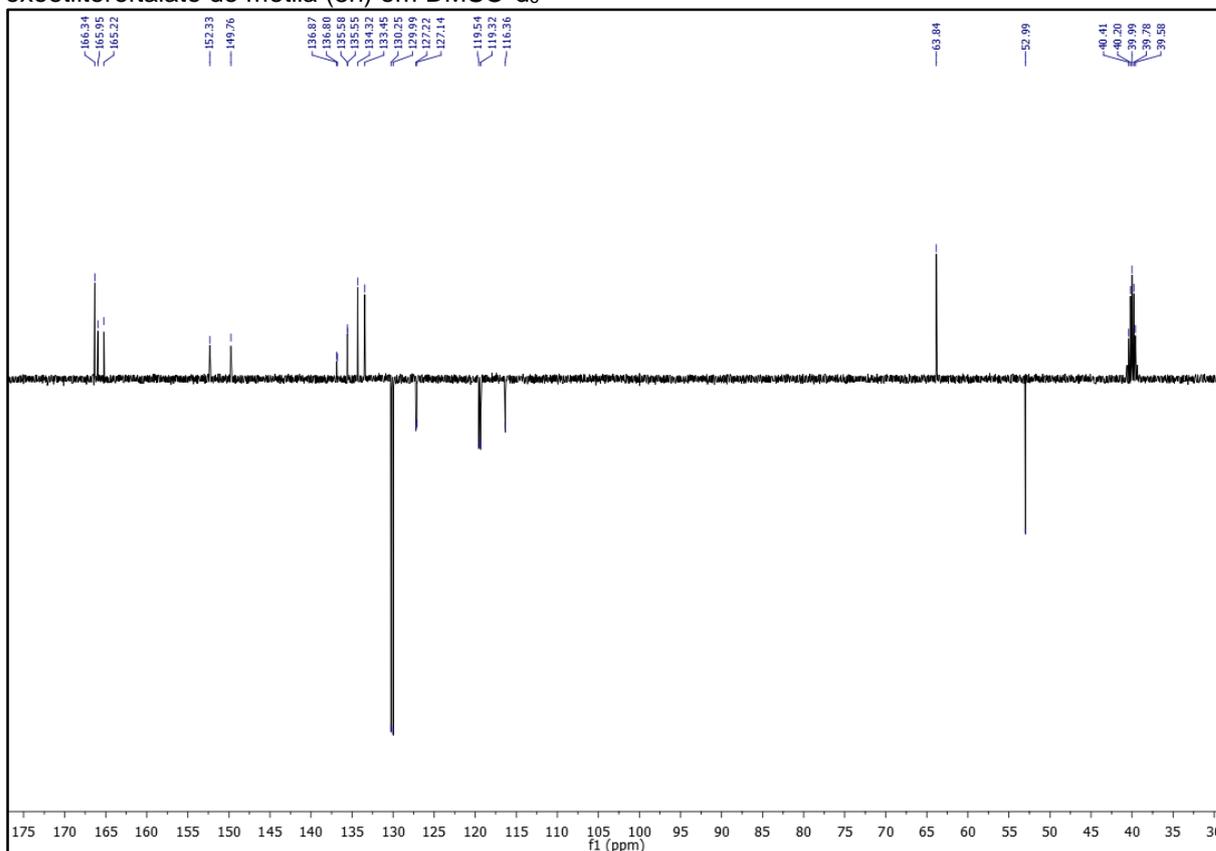


Figura 99. Espectro de massas do composto 2-[(4-fluor-3-nitrofenil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8h)

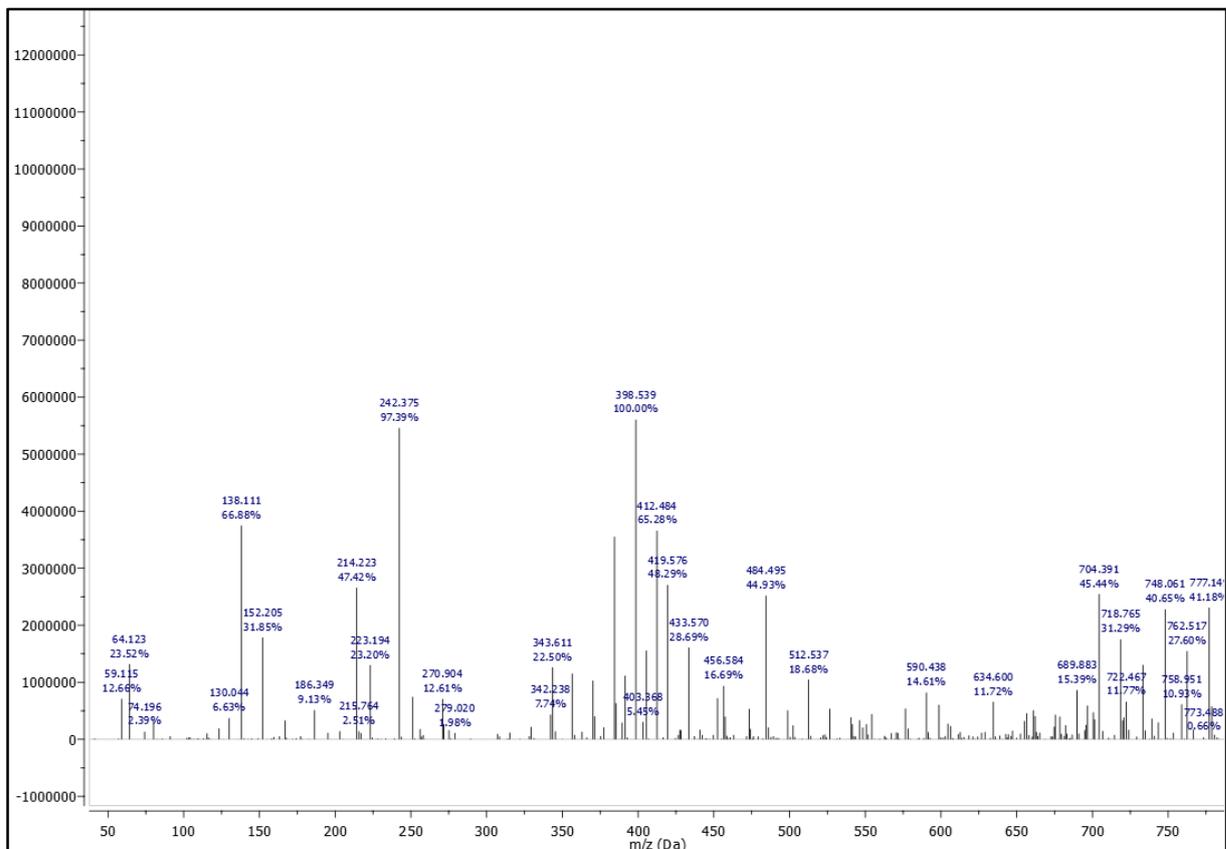


Figura 100. Espectro de infravermelho do composto 2-[(4-fluor-3-nitrofenil)amino]-2-oxoetilereftalato de metila (8h)

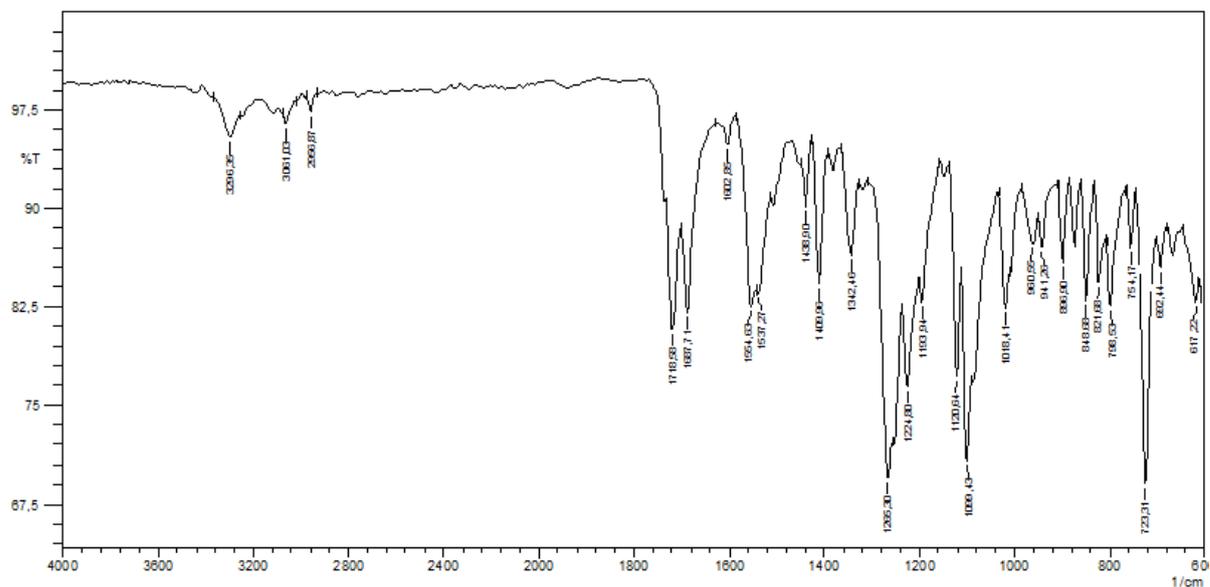


Figura 101. Diagrama de ORTEP do composto 2-[(4-fluor-3-nitrofenil)amino]-2-oxoetiltereftalato de metila (8h)

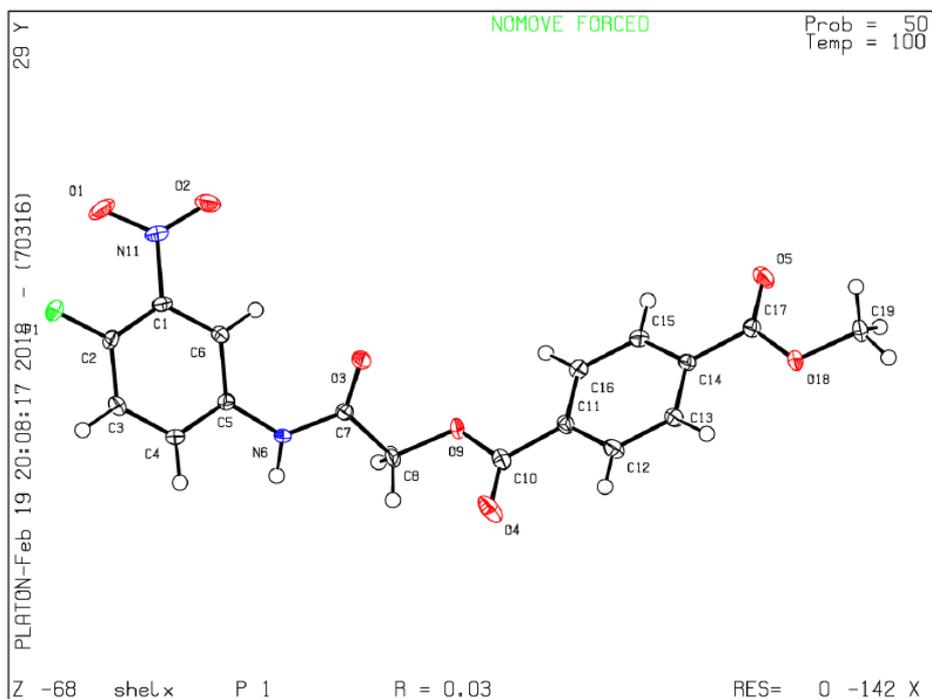


Figura 102. CheckCif do composto 2-[(4-fluor-3-nitrofenil)amino]-2-oxoetilertefalato de metila (8h)**checkCIF/PLATON report**

You have not supplied any structure factors. As a result the full set of tests cannot be run.

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found. [CIF dictionary](#) [Interpreting this report](#)

Datablock: shelx

Bond precision: C-C = 0.0030 A Wavelength=0.71073

Cell: a=4.7398(1) b=6.3214(2) c=13.3861(4)
alpha=93.348(1) beta=95.671(1) gamma=94.735(1)

Temperature: 100 K

| | Calculated | Reported |
|----------------|-----------------|-----------------|
| Volume | 396.855(19) | 396.855(19) |
| Space group | P 1 | P 1 |
| Hall group | P 1 | P 1 |
| Moiety formula | C17 H13 F N2 O7 | C17 H13 F N2 O7 |
| Sum formula | C17 H13 F N2 O7 | C17 H13 F N2 O7 |
| Mr | 376.29 | 376.29 |
| Dx,g cm-3 | 1.574 | 1.575 |
| Z | 1 | 1 |
| Mu (mm-1) | 0.131 | 0.131 |
| F000 | 194.0 | 194.0 |
| F000' | 194.13 | |
| h,k,lmax | 6,8,17 | 6,8,17 |
| Nref | 3488[1744] | 3085 |
| Tmin,Tmax | 0.980,0.992 | 0.724,0.746 |
| Tmin' | 0.980 | |

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.724 Tmax=0.746
AbsCorr = MULTI-SCAN

Data completeness= 1.77/0.88 Theta(max)= 27.105

R(reflections)= 0.0253(3025) wR2(reflections)= 0.0670(3085)

S = 1.062 Npar= 244

Figura 103. Espectro de RMN ^1H (600 MHz) do composto 2-[(4-cloro-3-nitrofenil)amino]-2-oxoetilterefalato de metila (8i) em CDCl_3

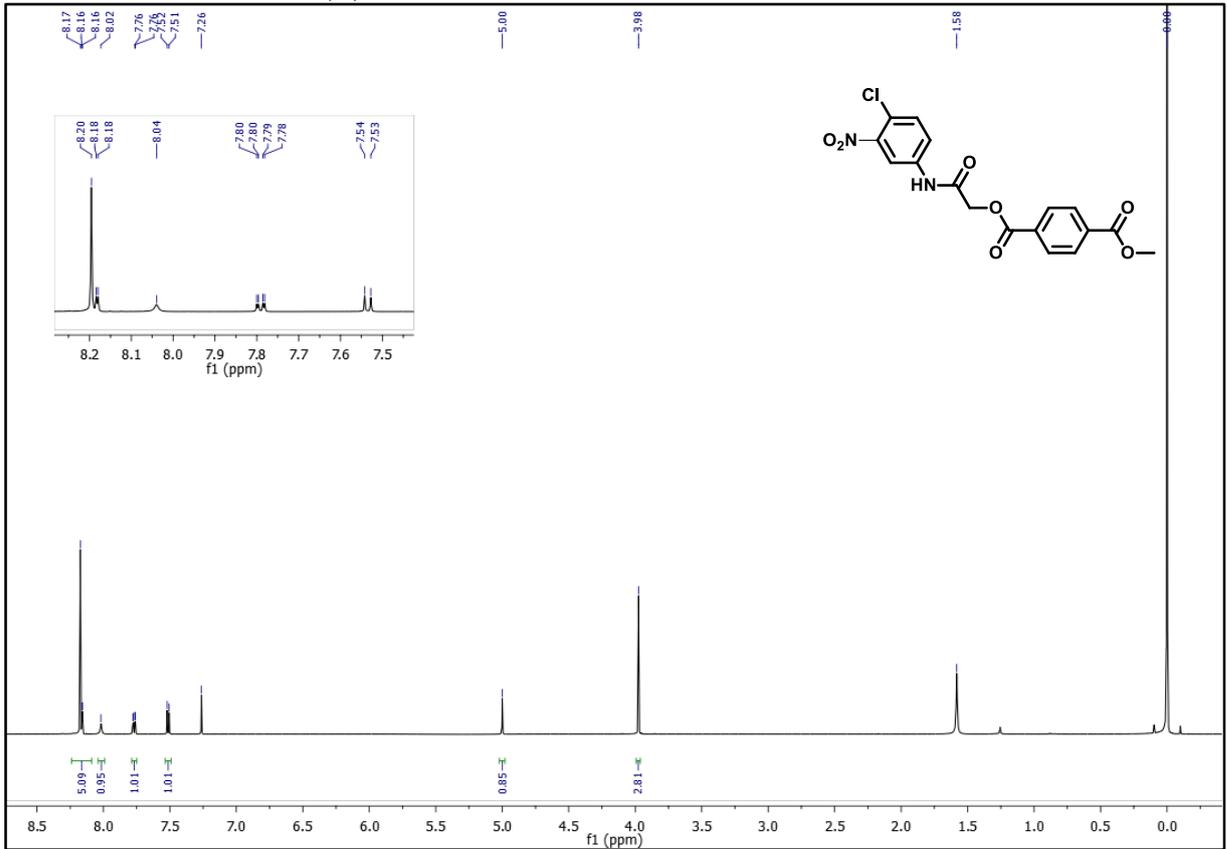


Figura 104. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz) do composto 2-[(4-cloro-3-nitrofenil)amino]-2-oxoetilterefalato de metila (8i) em CDCl_3

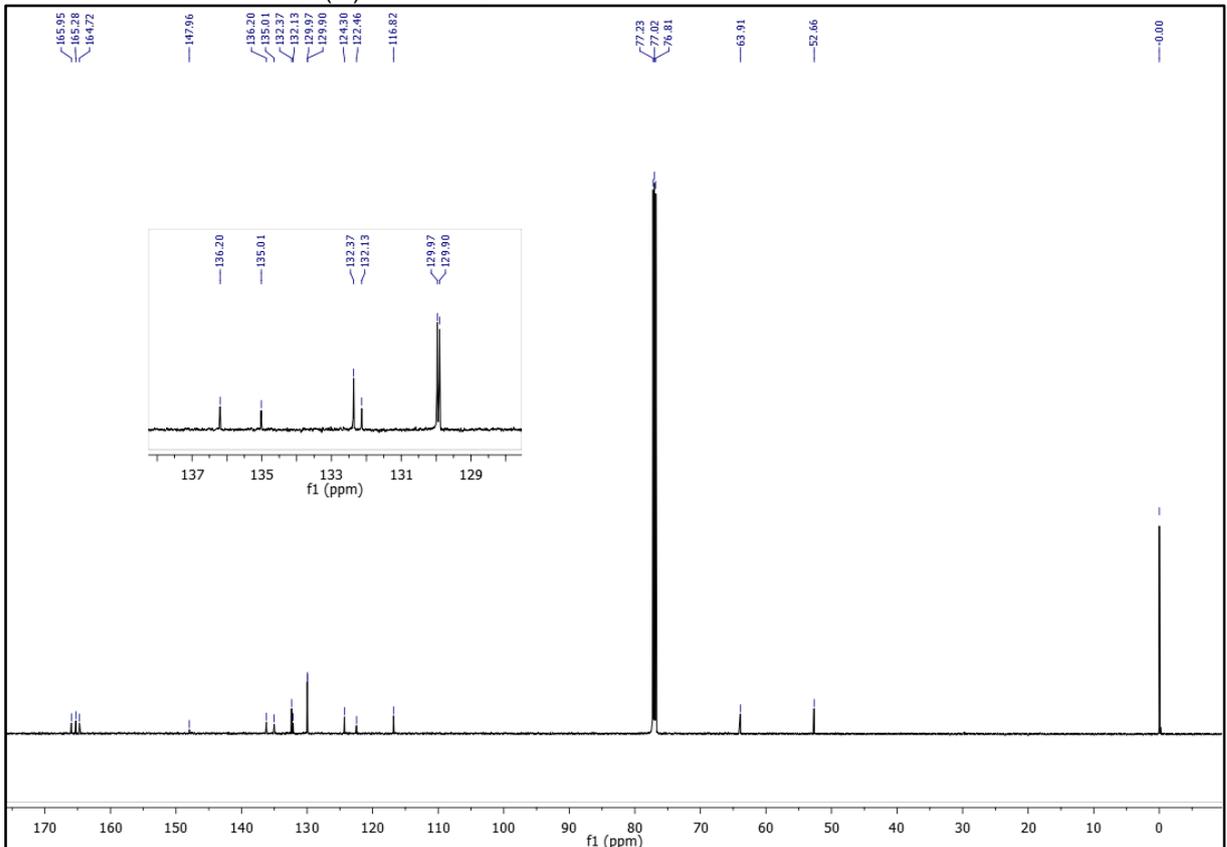


Figura 105. Espectro de massas do composto 2-[(4-cloro-3-nitrofenil)amino]-2-oxoetiltereftalato de metila (8i)

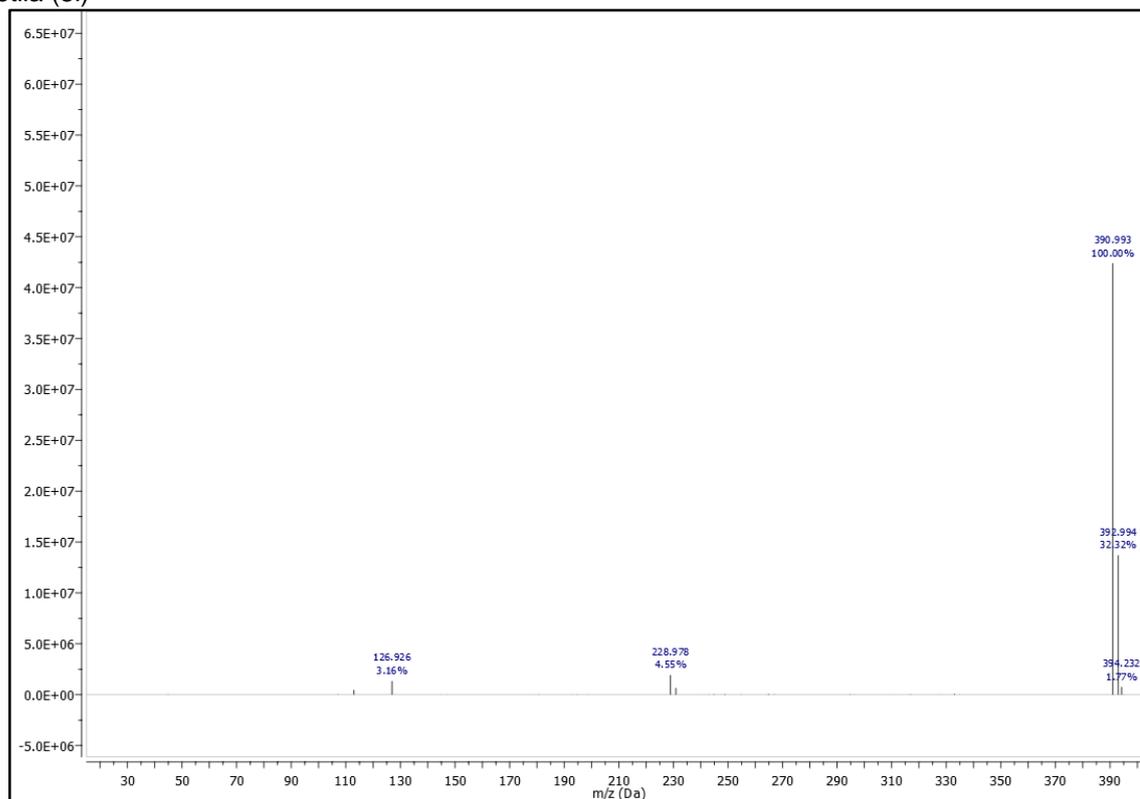


Figura 106. Espectro de infravermelho do composto 2-[(4-cloro-3-nitrofenil)amino]-2-oxoetiltereftalato de metila (8i)

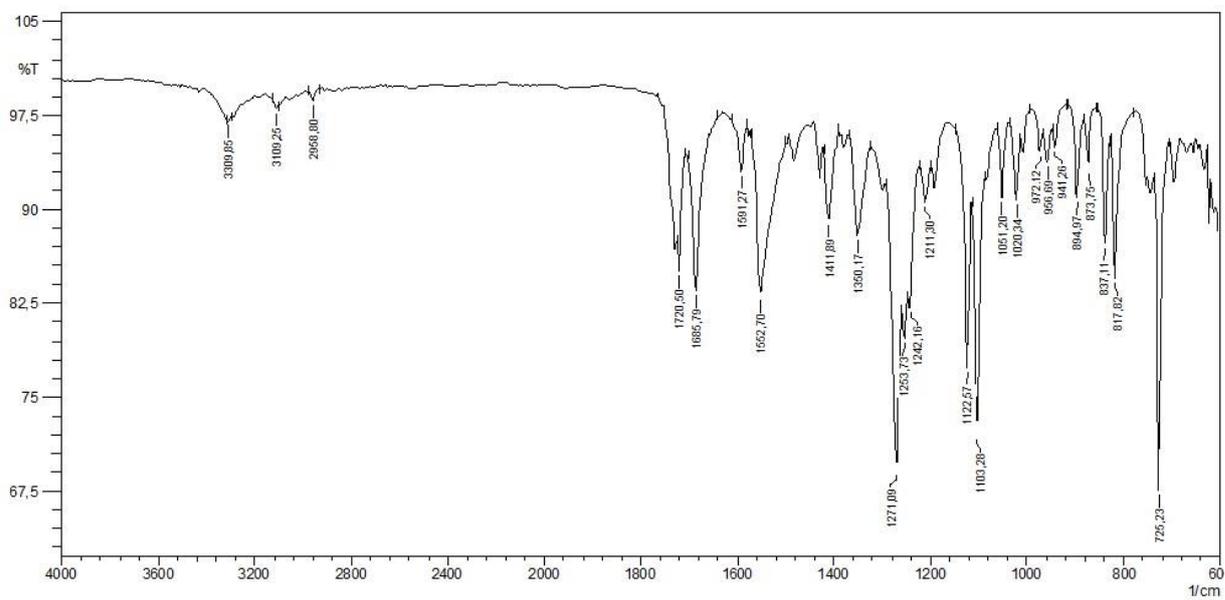


Figura 107. Espectro de RMN ^1H (600 MHz) do composto 2-[(4-metoxifenil)amino]-2-oxoetiltereftalato de metila (8j) em CDCl_3

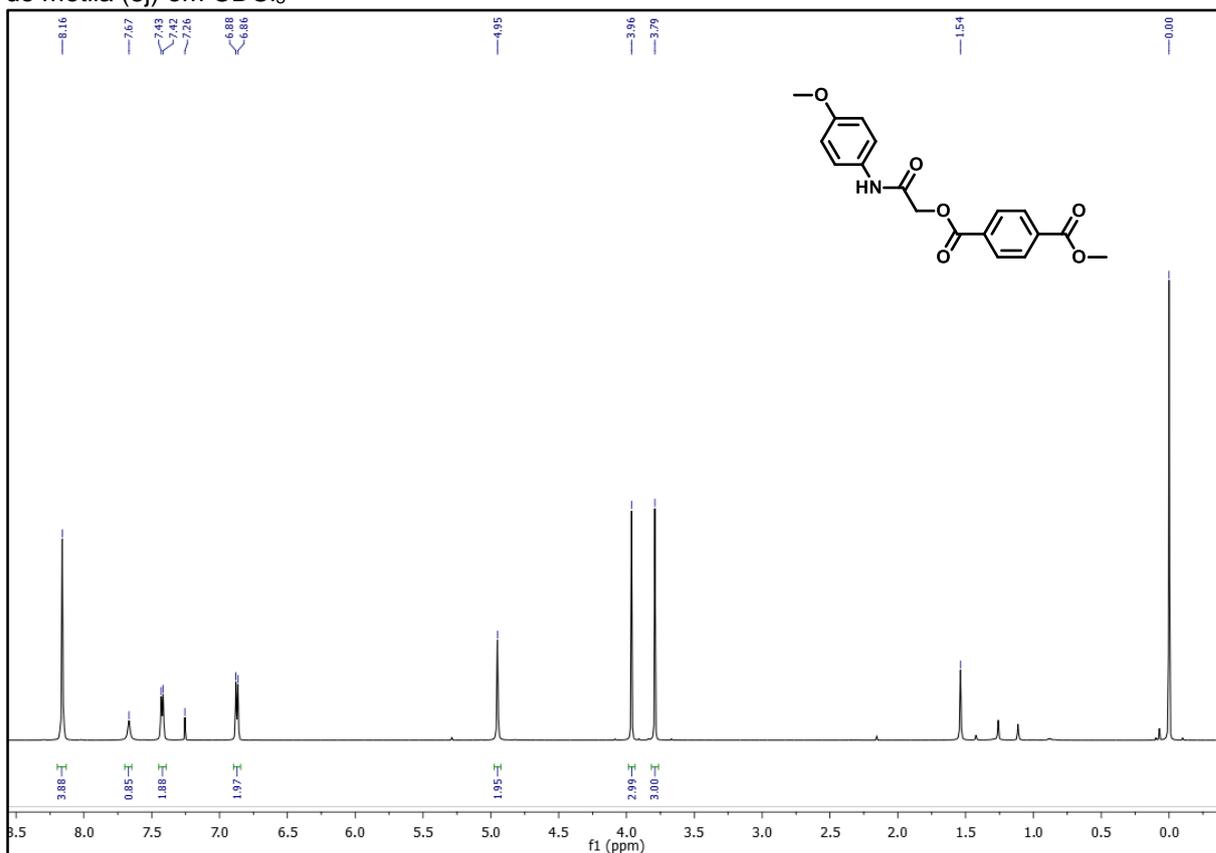


Figura 108. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz) do composto 2-[(4-metoxifenil)amino]-2-oxoetiltereftalato de metila (8j) em CDCl_3

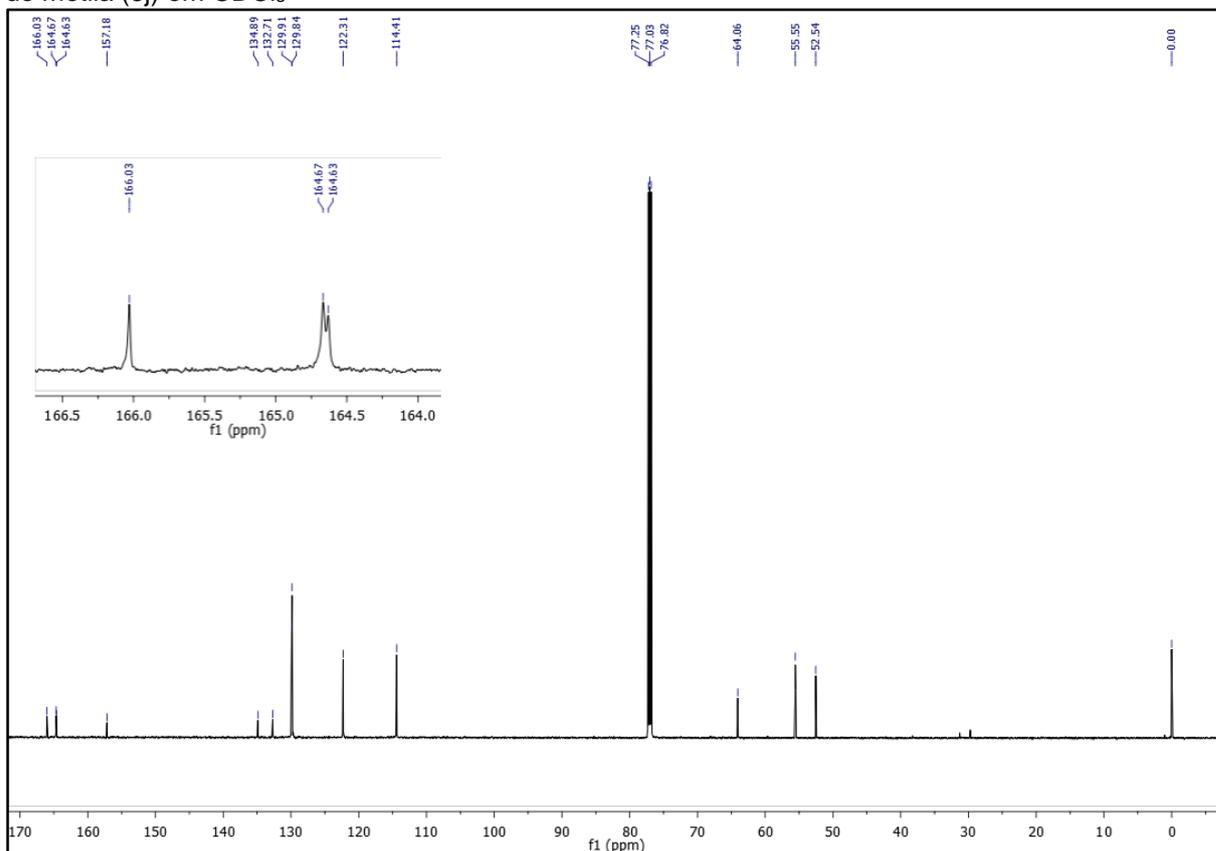


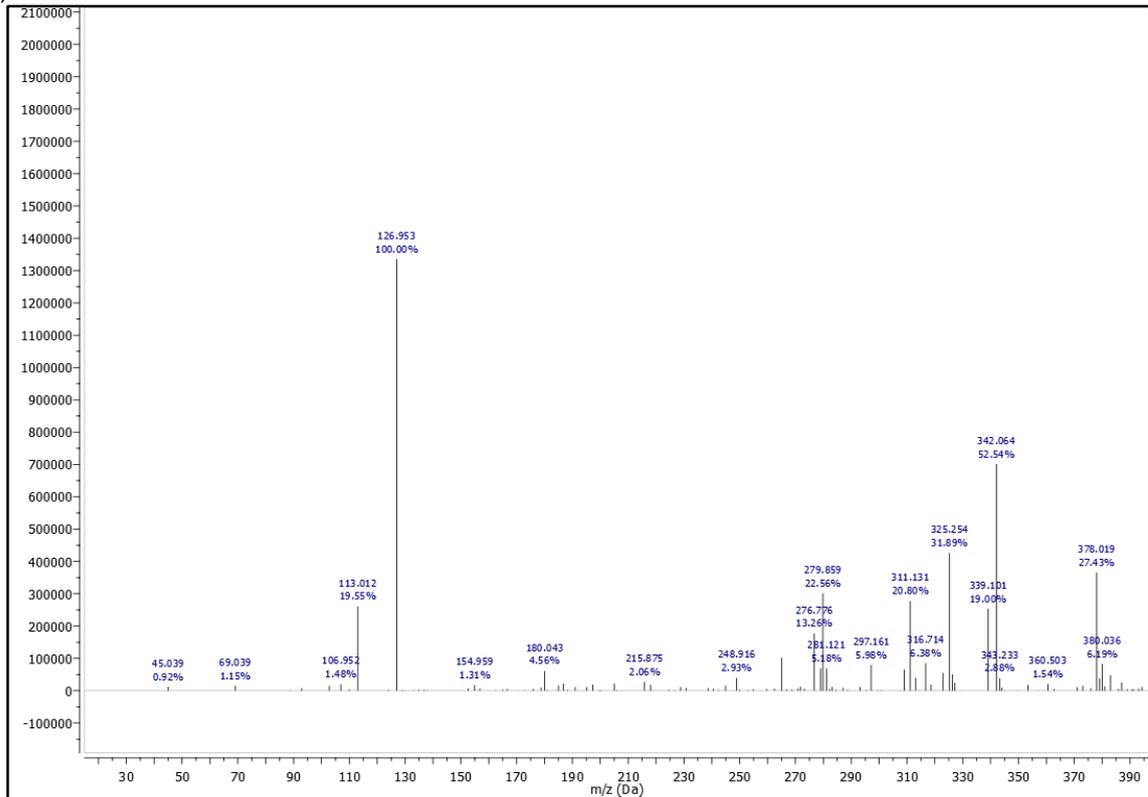
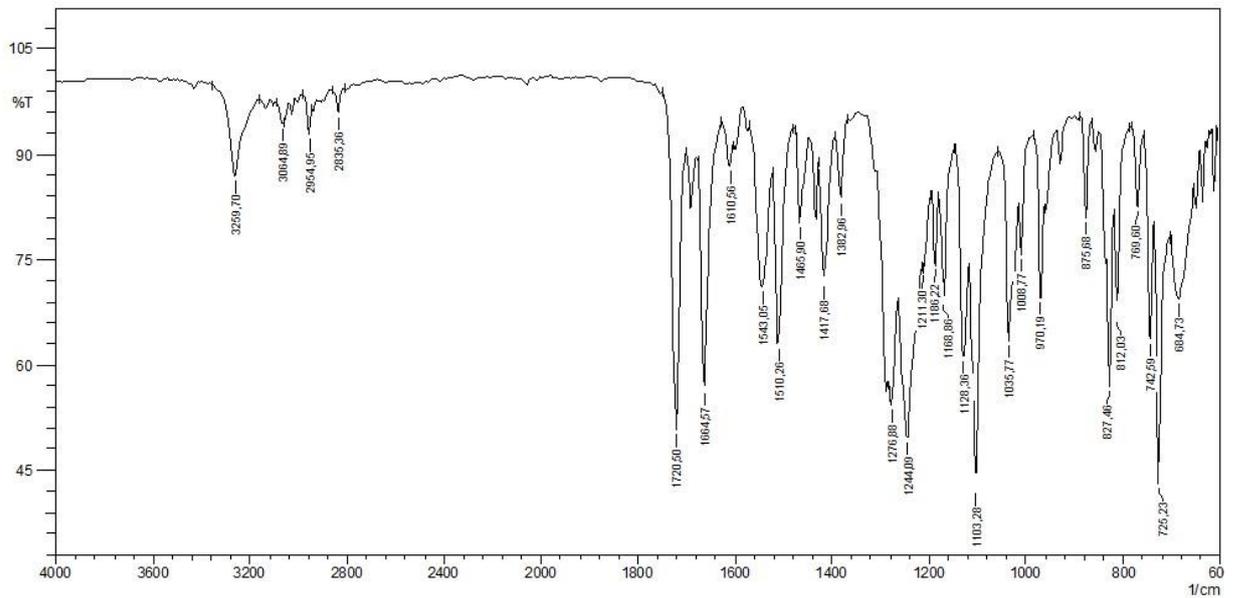
Figura 109. Espectro de massas do composto 2-[(4-metoxifenil)amino]-2-oxoetilertefalato de metila (8j)**Figura 110.** Espectro de infravermelho do composto 2-[(4-metoxifenil)amino]-2-oxoetilertefalato de metila (8j)

Figura 111. Espectro de RMN ^1H (600 MHz) do composto tereftalato de bis 2-(metoxi)-2-oxoetil (9a) em CDCl_3

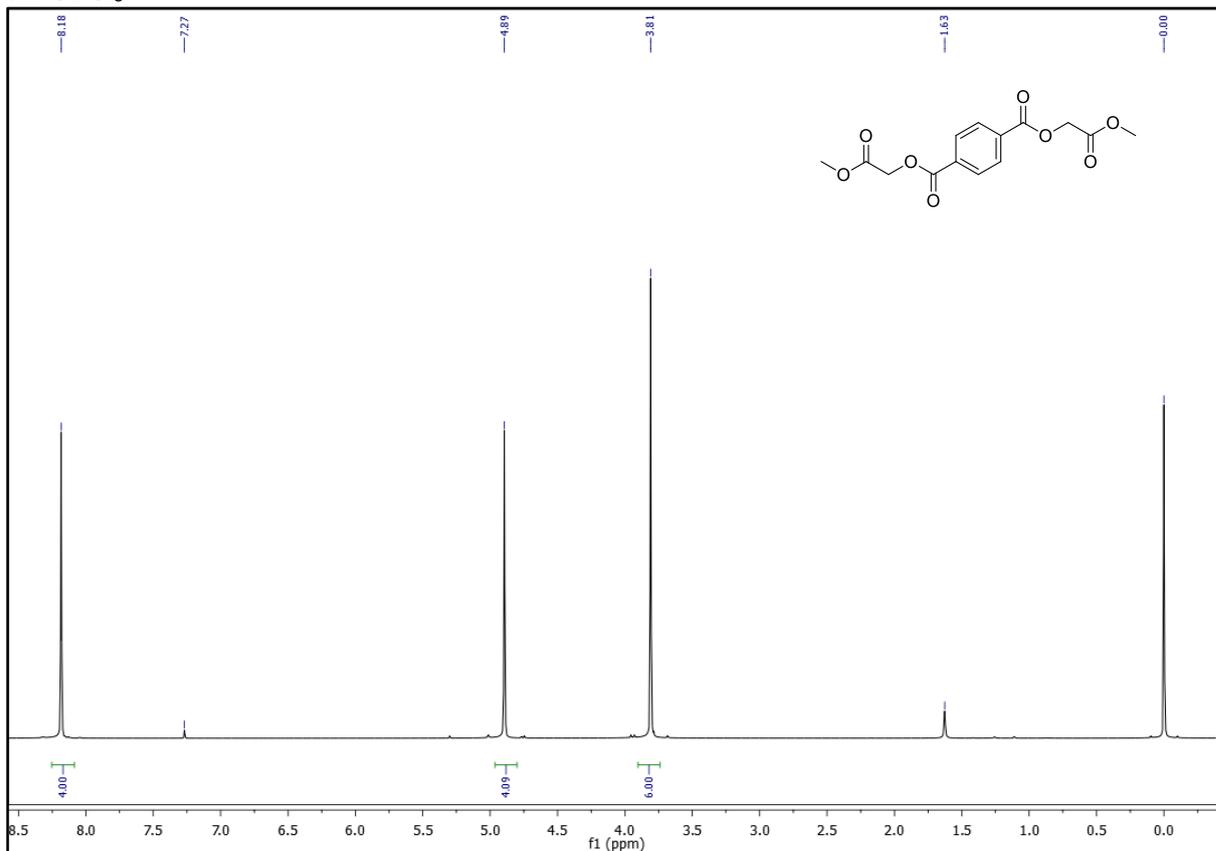


Figura 112. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz) do composto tereftalato de bis 2-(metoxi)-2-oxoetil (9a) em CDCl_3

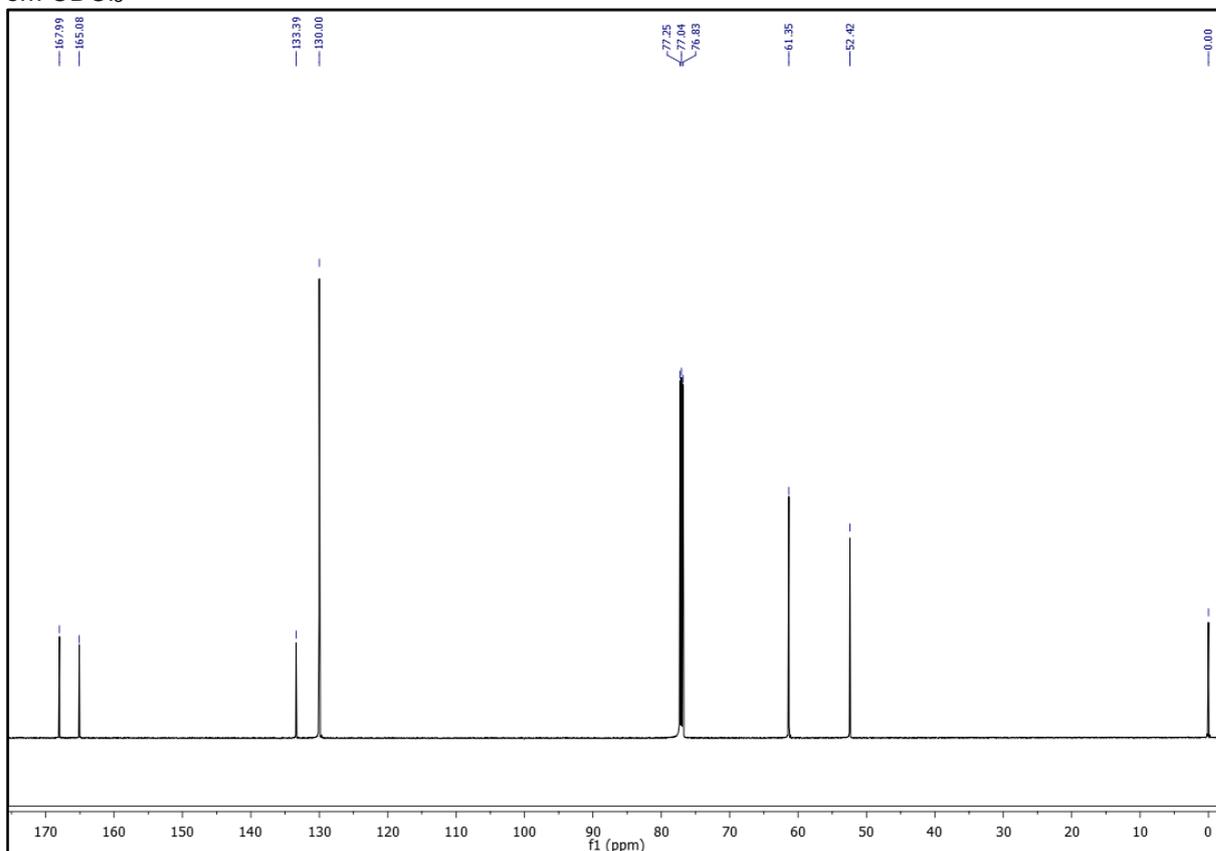


Figura 113. Espectro de massas do composto tereftalato de bis 2-(metoxi)-2-oxoetil (9a)

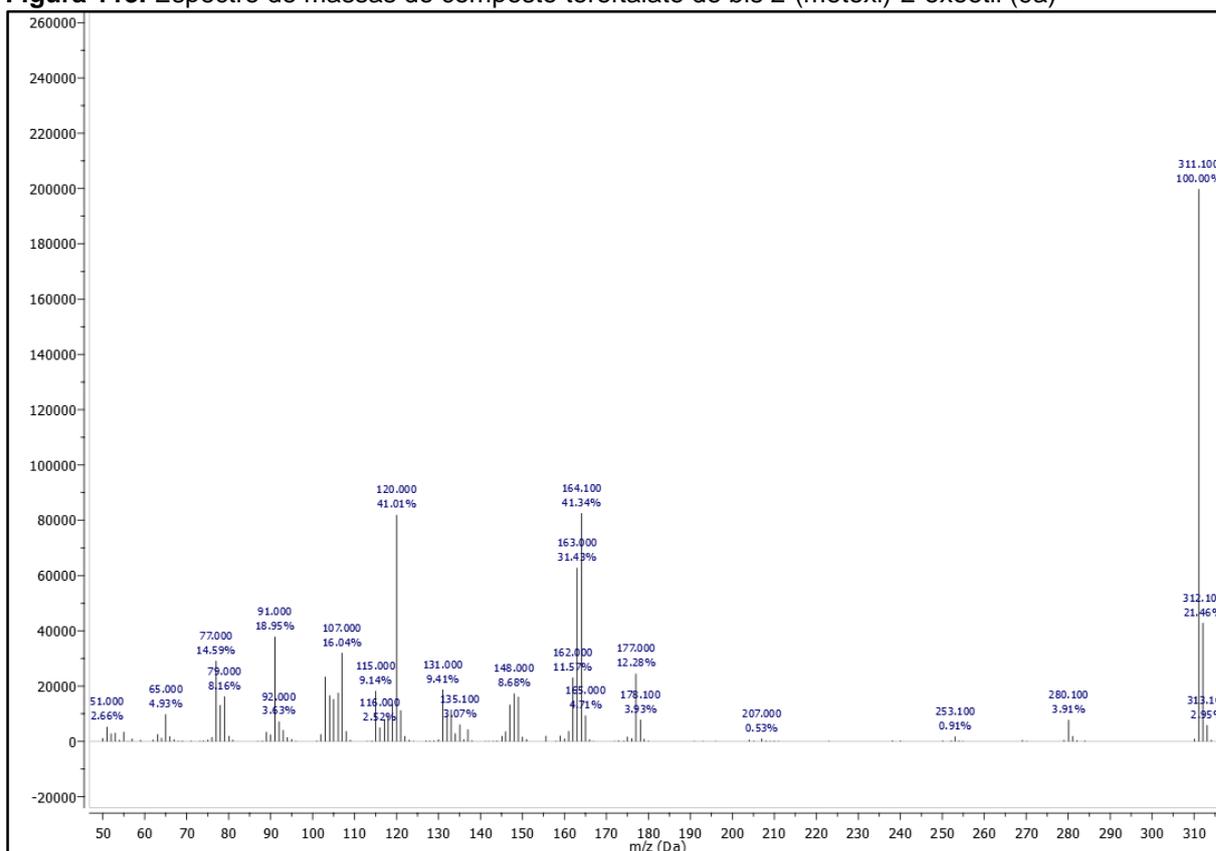


Figura 114. Espectro de infravermelho do composto tereftalato de bis 2-(metoxi)-2-oxoetil (9a)

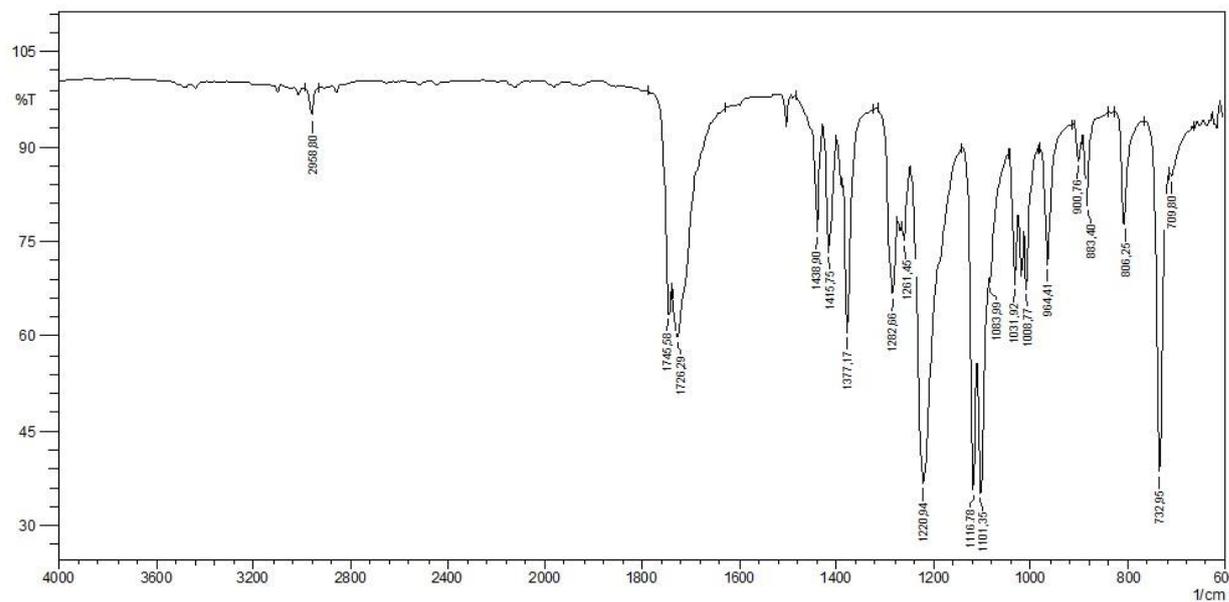


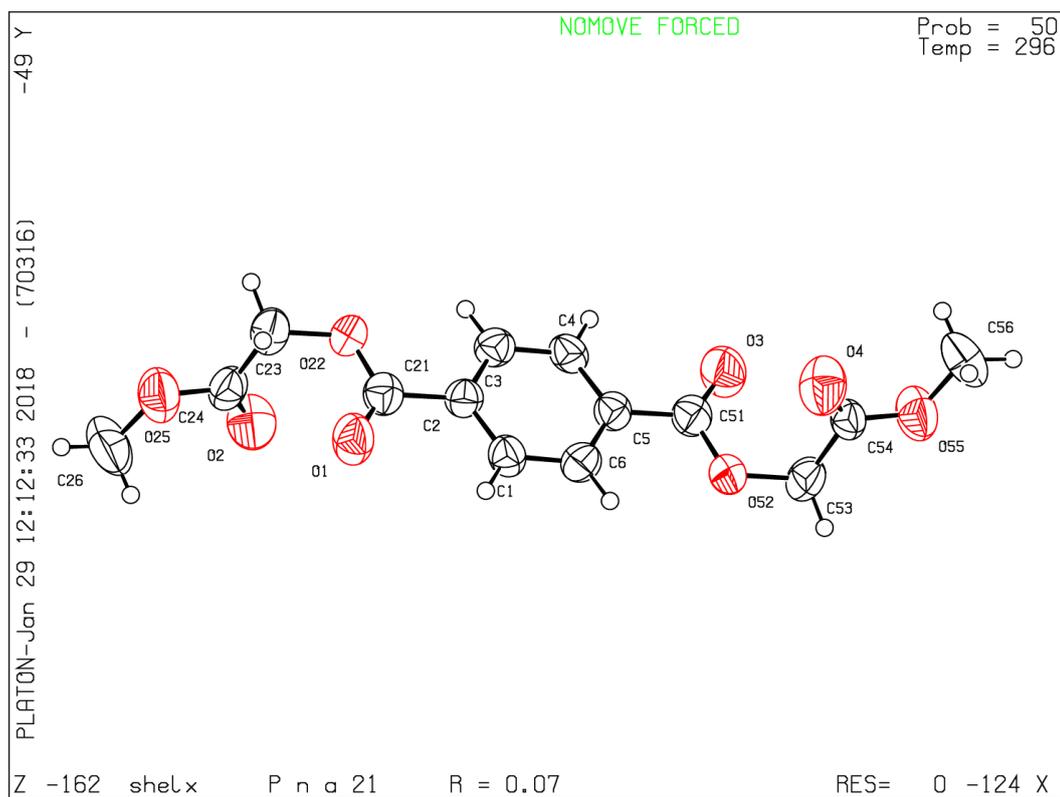
Figura 115. Diagrama de ORTEP do composto tereftalato de bis 2-(metoxi)-2-oxoetil (9a)

Figura 116. CheckCif do composto tereftalato de bis 2-(metoxi)-2-oxoetil (9a)**checkCIF/PLATON report**

You have not supplied any structure factors. As a result the full set of tests cannot be run.

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found. [CIF dictionary](#) [Interpreting this report](#)

Datablock: shelx

Bond precision: C-C = 0.0097 Å Wavelength=1.54178

Cell: a=13.5139 (8) b=4.8952 (3) c=22.6598 (13)
 alpha=90 beta=90 gamma=90

Temperature: 296 K

| | Calculated | Reported |
|----------------|--------------|--------------|
| Volume | 1499.02 (15) | 1499.02 (15) |
| Space group | P n a 21 | P n a 21 |
| Hall group | P 2c -2n | P 2c -2n |
| Moiety formula | C14 H14 O8 | C14 H14 O8 |
| Sum formula | C14 H14 O8 | C14 H14 O8 |
| Mr | 310.25 | 310.25 |
| Dx, g cm-3 | 1.375 | 1.375 |
| Z | 4 | 4 |
| Mu (mm-1) | 0.987 | 0.987 |
| F000 | 648.0 | 648.0 |
| F000' | 650.52 | |
| h,k,lmax | 16, 5, 27 | 16, 5, 27 |
| Nref | 2730 [1402] | 2587 |
| Tmin, Tmax | 0.841, 0.941 | 0.655, 0.753 |
| Tmin' | 0.734 | |

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.655 Tmax=0.753
 AbsCorr = MULTI-SCAN

Data completeness= 1.85/0.95 Theta (max)= 68.231

R(reflections)= 0.0720 (1706) WR2(reflections)= 0.1984 (2587)

S = 1.035 Npar= 199

Figura 117. Espectro de RMN ^1H (600 MHz) do composto tereftalato de bis 2-(etoxi)-2-oxoetil (9b) em CDCl_3

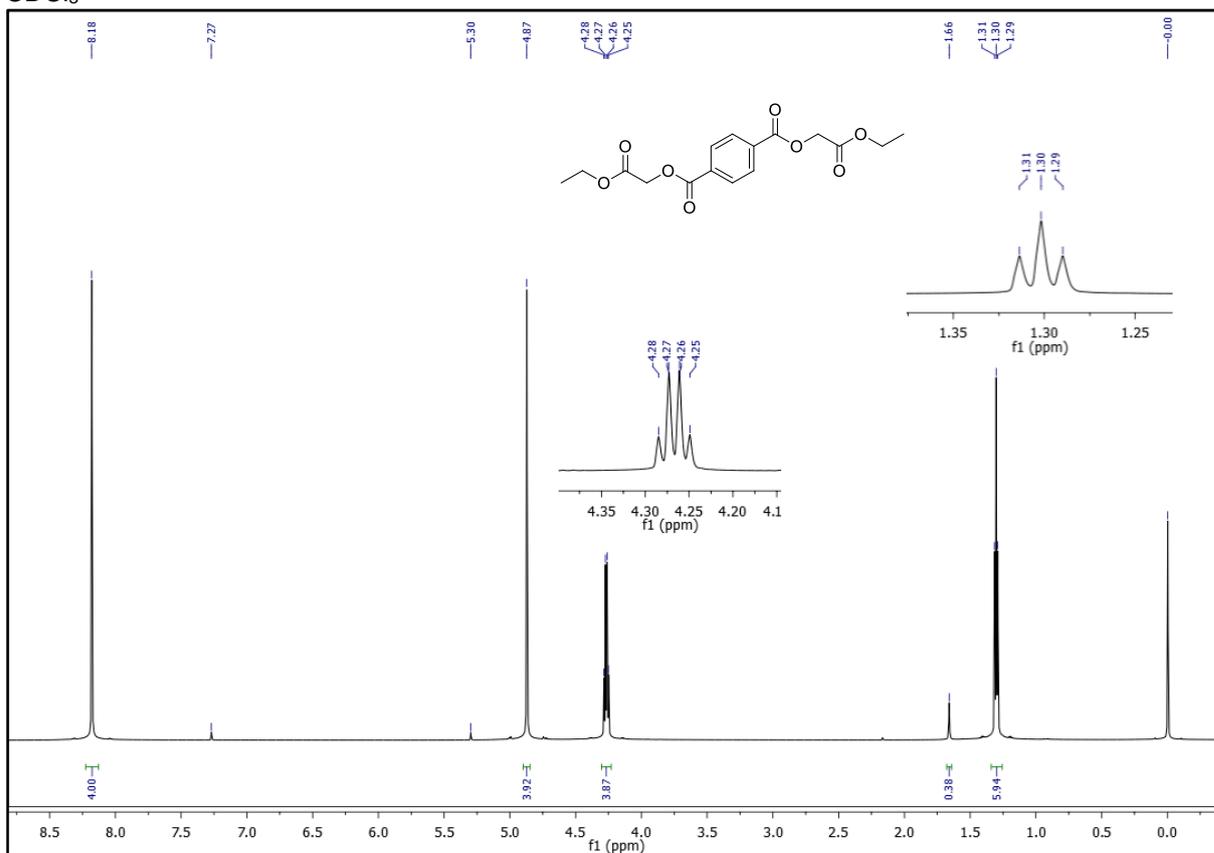


Figura 118. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz) do composto tereftalato de bis 2-(etoxi)-2-oxoetil (9b) em CDCl_3

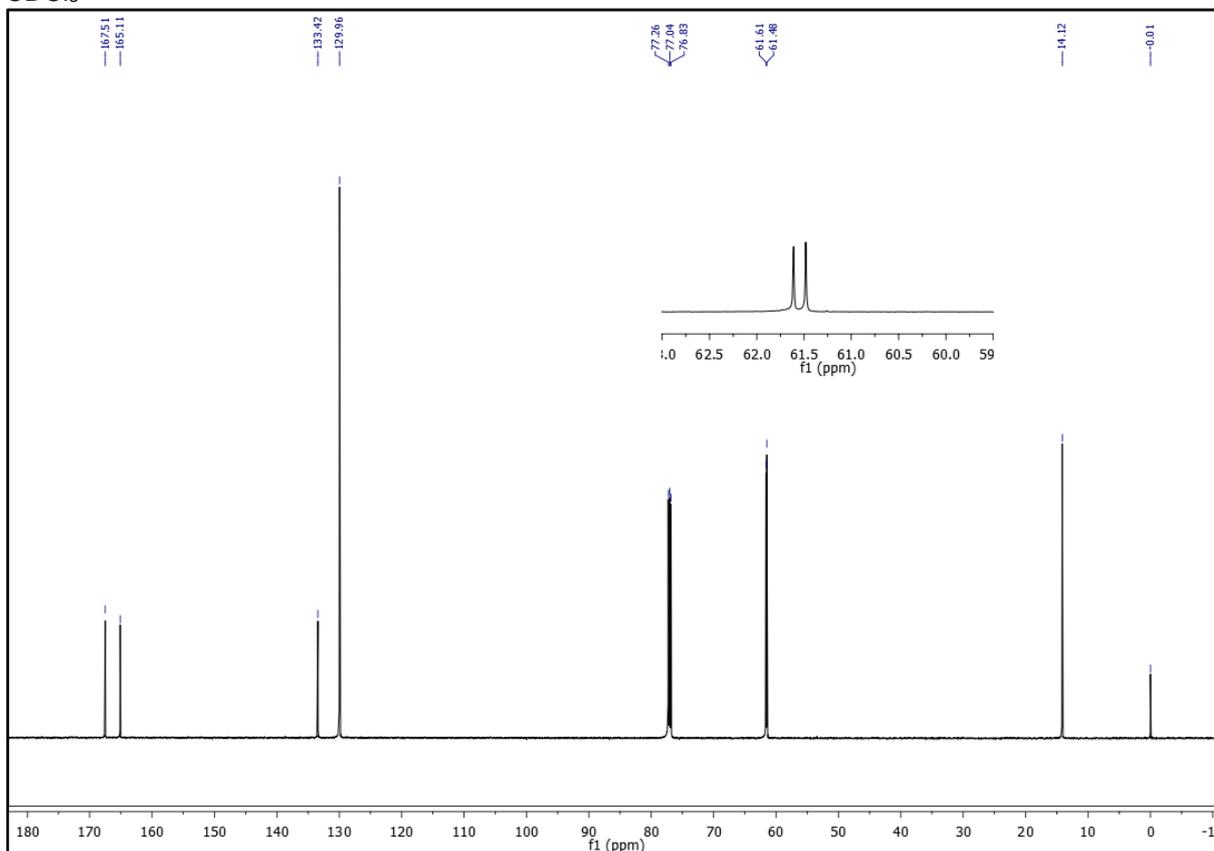


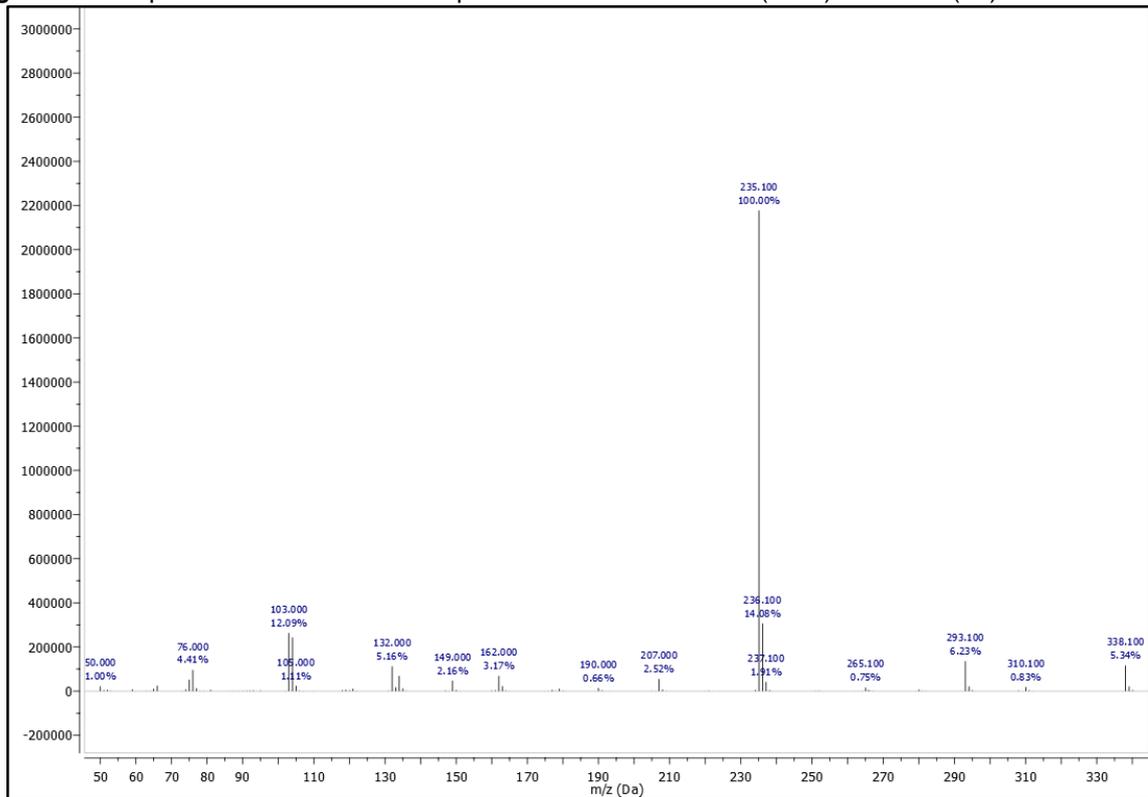
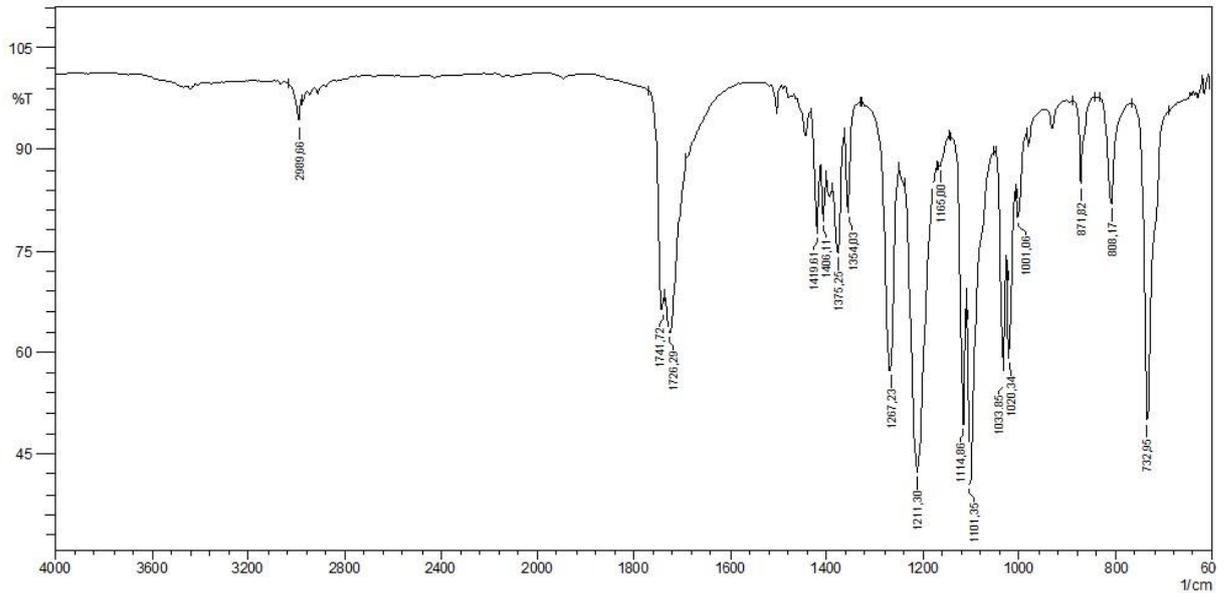
Figura 119. Espectro de massas do composto tereftalato de bis 2-(etoxi)-2-oxoetil (9b)**Figura 120.** Espectro de infravermelho do composto tereftalato de bis 2-(etoxi)-2-oxoetil (9b)

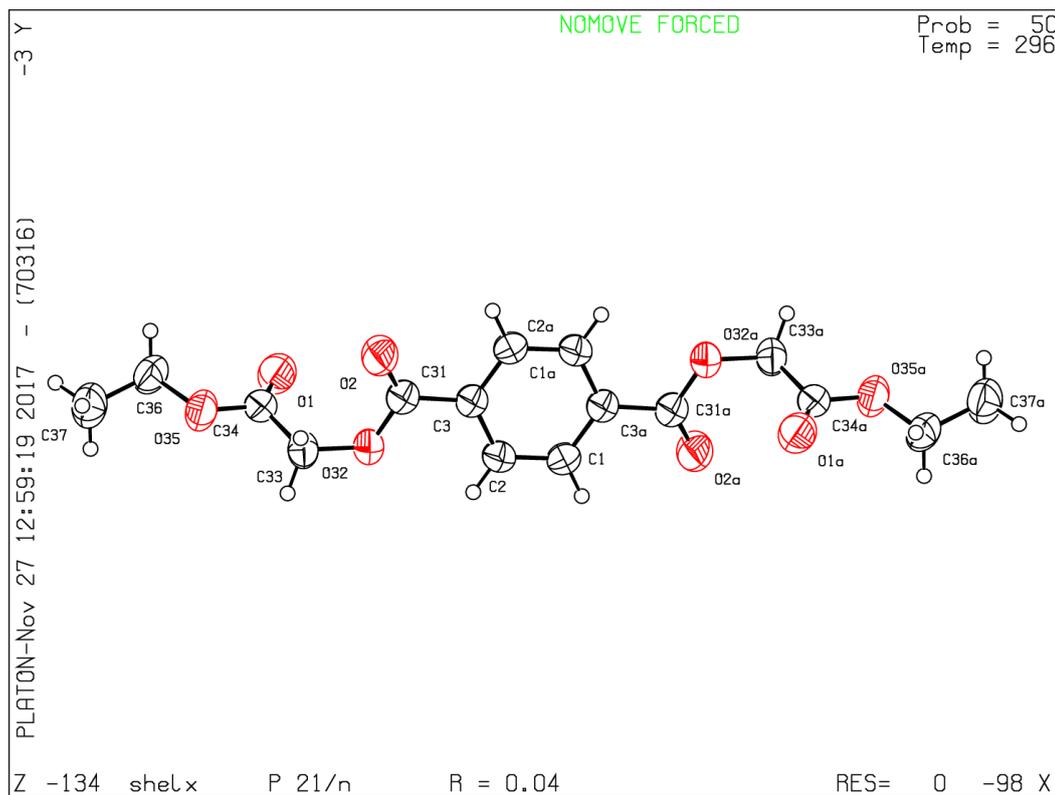
Figura 121. Diagrama de ORTEP do composto tereftalato de bis 2-(etoxi)-2-oxoetil (9b)

Figura 122. CheckCif do composto tereftalato de bis 2-(etoxi)-2-oxoetil (9b)

checkCIF/PLATON report

You have not supplied any structure factors. As a result the full set of tests cannot be run.

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found.

[CIF dictionary](#)

[Interpreting this report](#)

Datablock: shelx

No errors found in this datablock

```

Bond precision:  C-C = 0.0022 A           Wavelength=1.54178

Cell:              a=7.1127(2)           b=7.9279(2)           c=15.0189(5)
                   alpha=90              beta=97.668(1)        gamma=90
Temperature:      296 K

                Calculated                Reported
Volume           839.32(4)                 839.32(4)
Space group      P 21/n                    P 21/n
Hall group       -P 2yn                    -P 2yn
Moiety formula   C16 H18 O8                         C16 H18 O8
Sum formula      C16 H18 O8                         C16 H18 O8
Mr               338.30                         338.30
Dx, g cm-3       1.339                         1.339
Z                2                             2
Mu (mm-1)        0.925                         0.925
F000             356.0                         356.0
F000'            357.33
h,k,lmax         8, 9, 18                       8, 9, 18
Nref             1538                           1516
Tmin,Tmax        0.819, 0.875                       0.694, 0.753
Tmin'            0.765

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.694 Tmax=0.753
AbsCorr = MULTI-SCAN

Data completeness= 0.986           Theta(max)= 68.299

R(reflections)= 0.0433( 1435)      wR2(reflections)= 0.1243( 1516)

S = 1.078                             Npar= 109
  
```

Figura 123. Espectro de RMN ^1H (600 MHz) do composto tereftalato de bis 2-(propoxi)-2-oxietil (9c) em CDCl_3

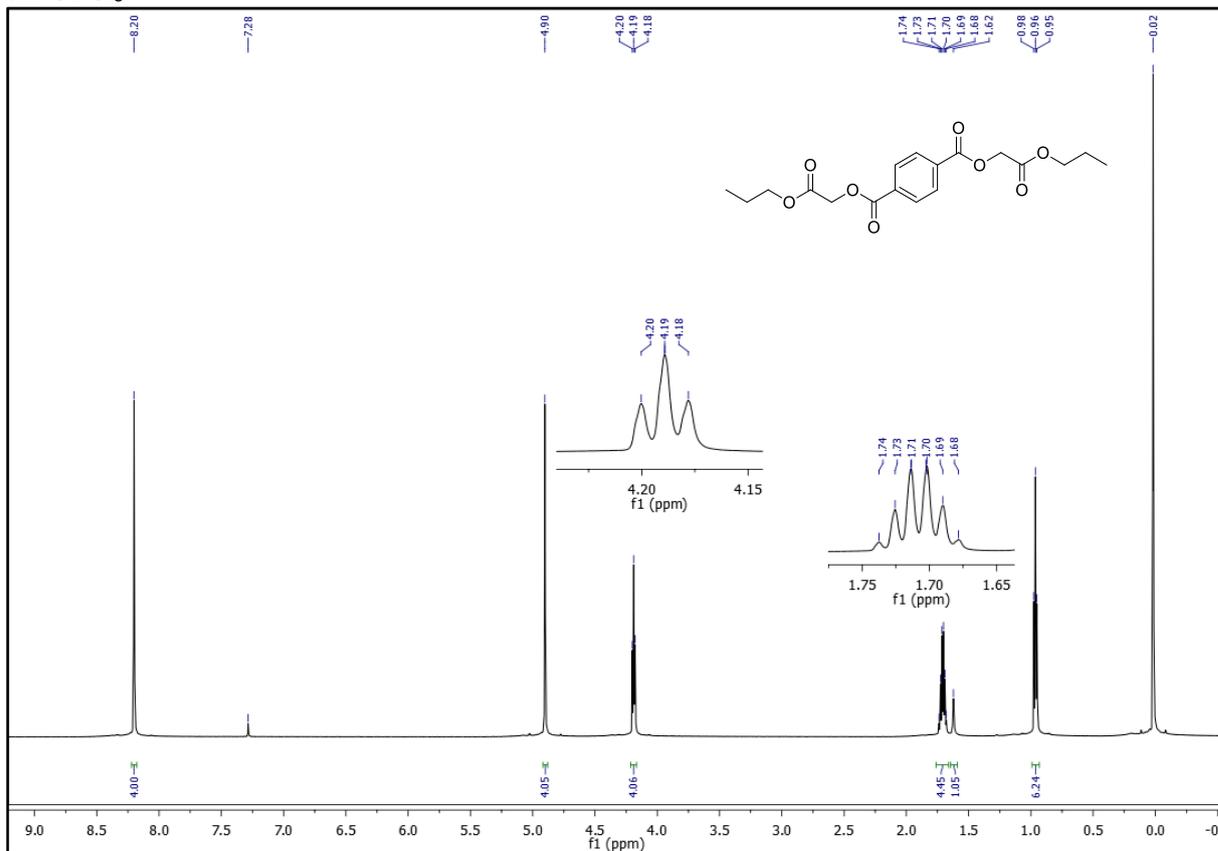


Figura 124. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz) do composto tereftalato de bis 2-(propoxi)-2-oxietil (9c) em CDCl_3

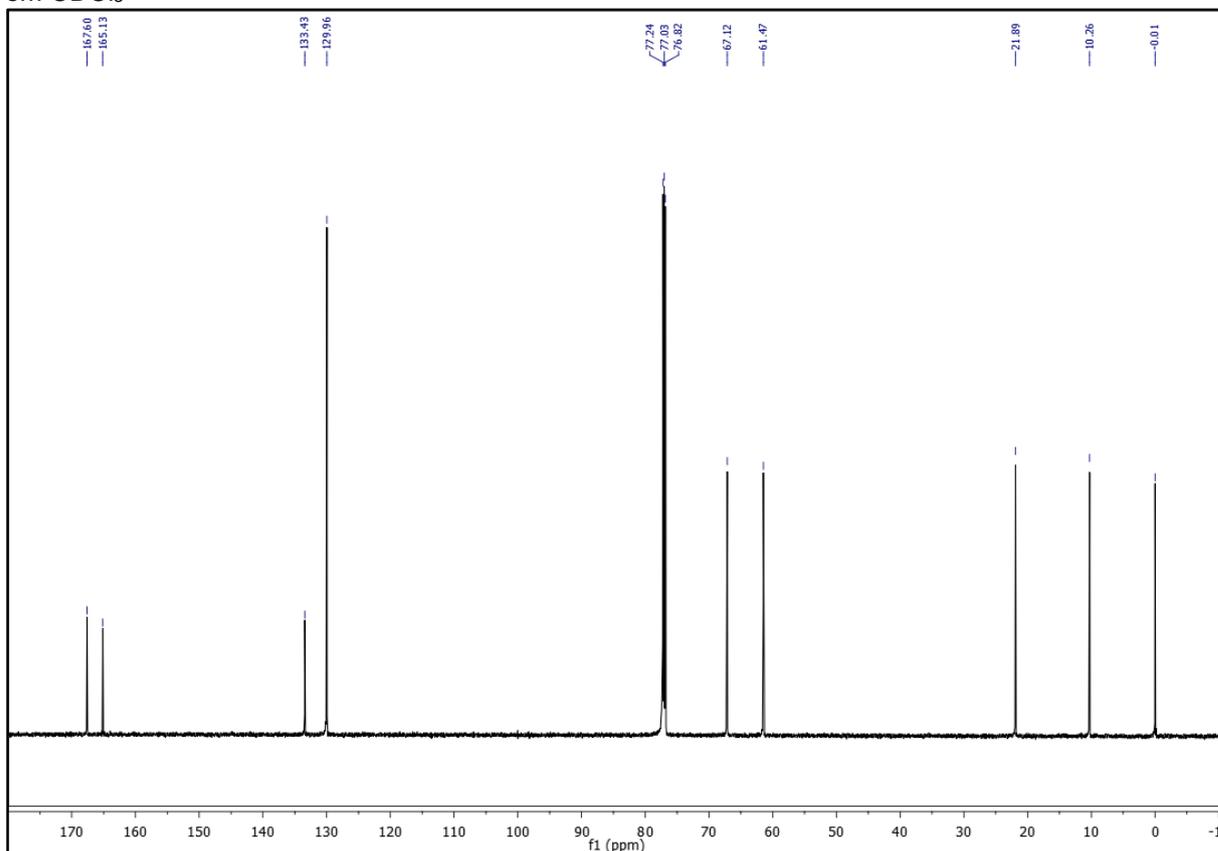


Figura 125. Espectro de massas do composto tereftalato de bis 2-(propoxi)-2-oxietil (9c)

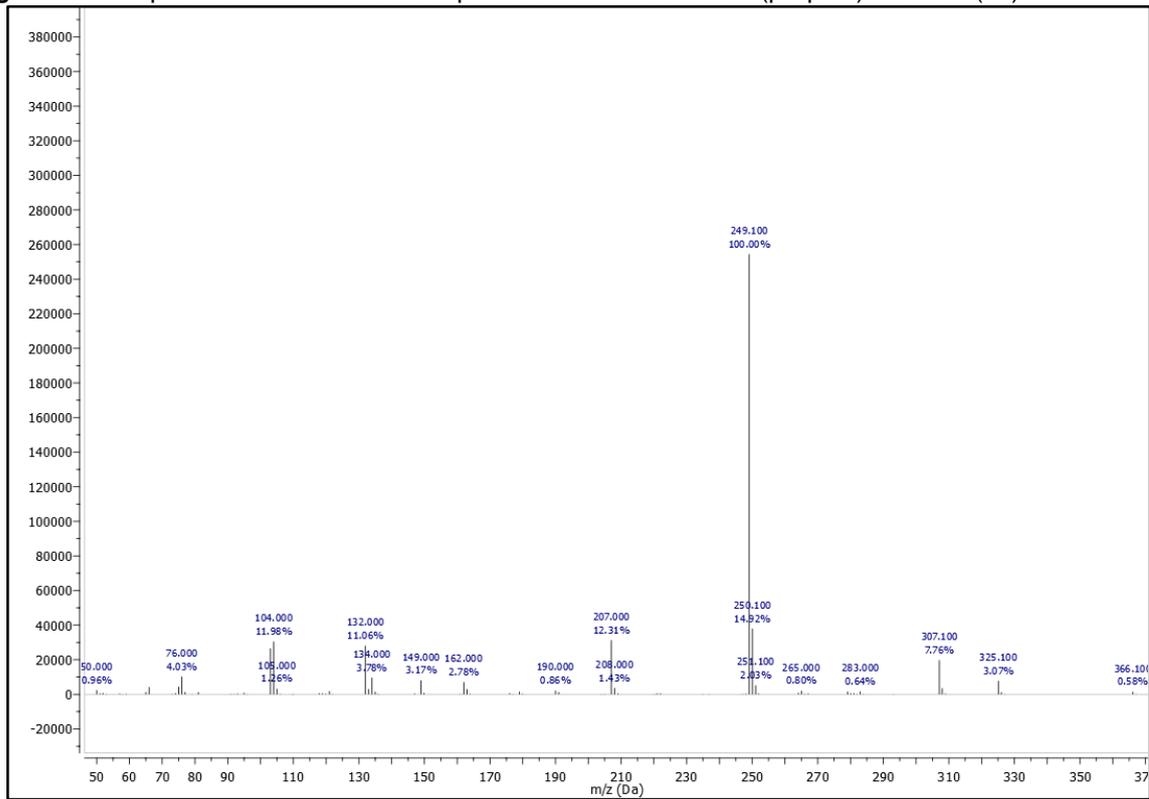


Figura 126. Espectro de infravermelho do composto tereftalato de bis 2-(propoxi)-2-oxietil (9c)

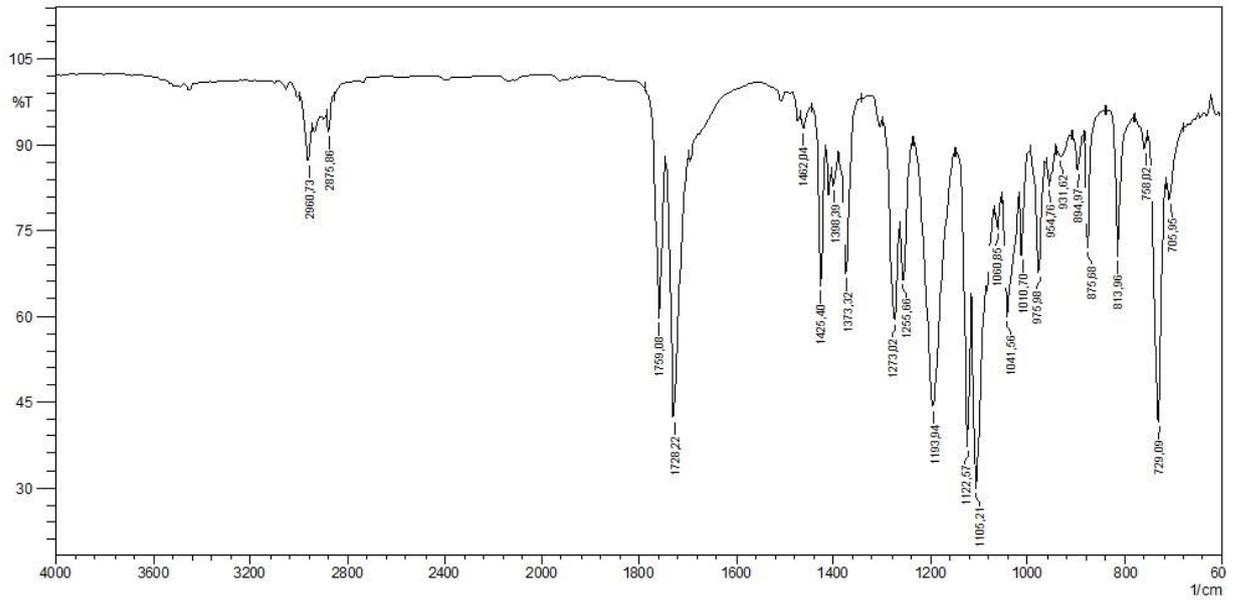


Figura 127. Espectro de RMN ^1H (600 MHz) do composto tereftalato de bis 2-(butoxi)-2-oxietil (9d) em CDCl_3

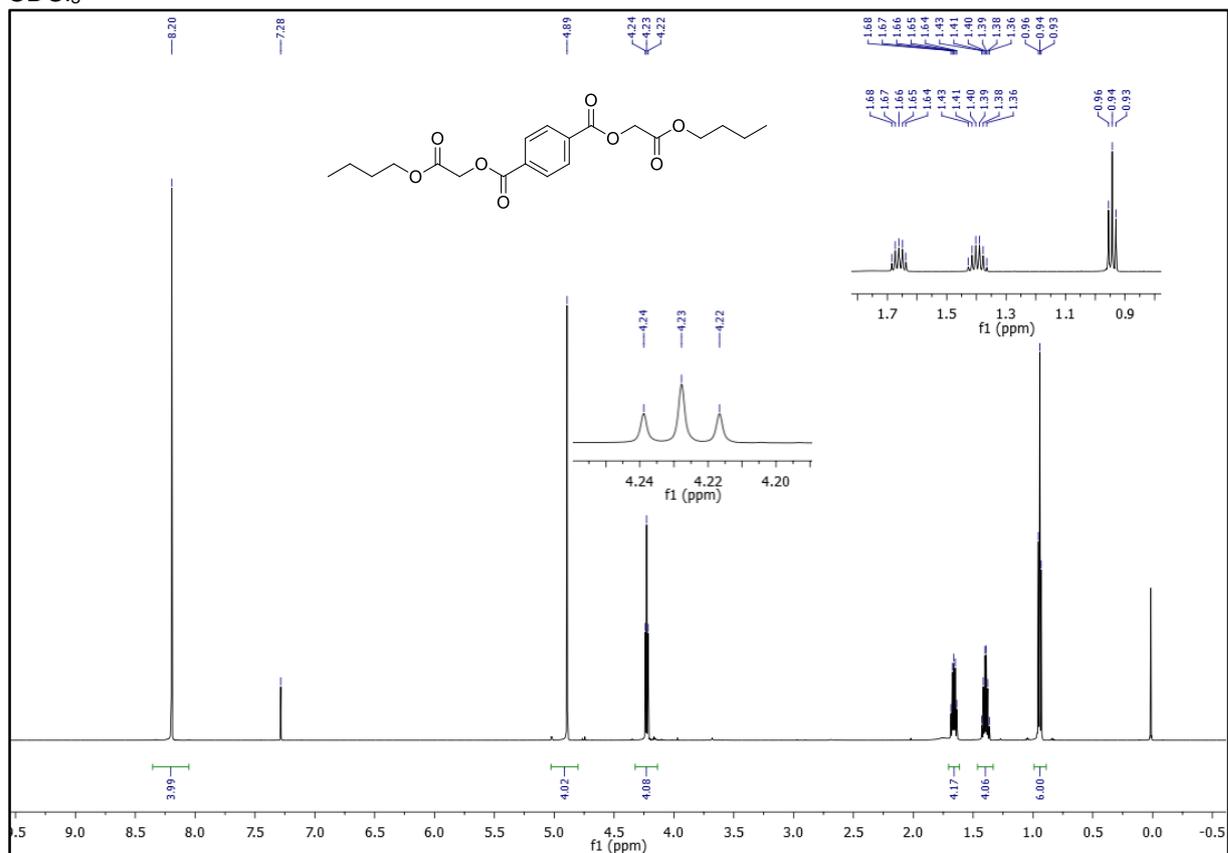


Figura 128. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz) do composto tereftalato de bis 2-(butoxi)-2-oxietil (9d) em CDCl_3

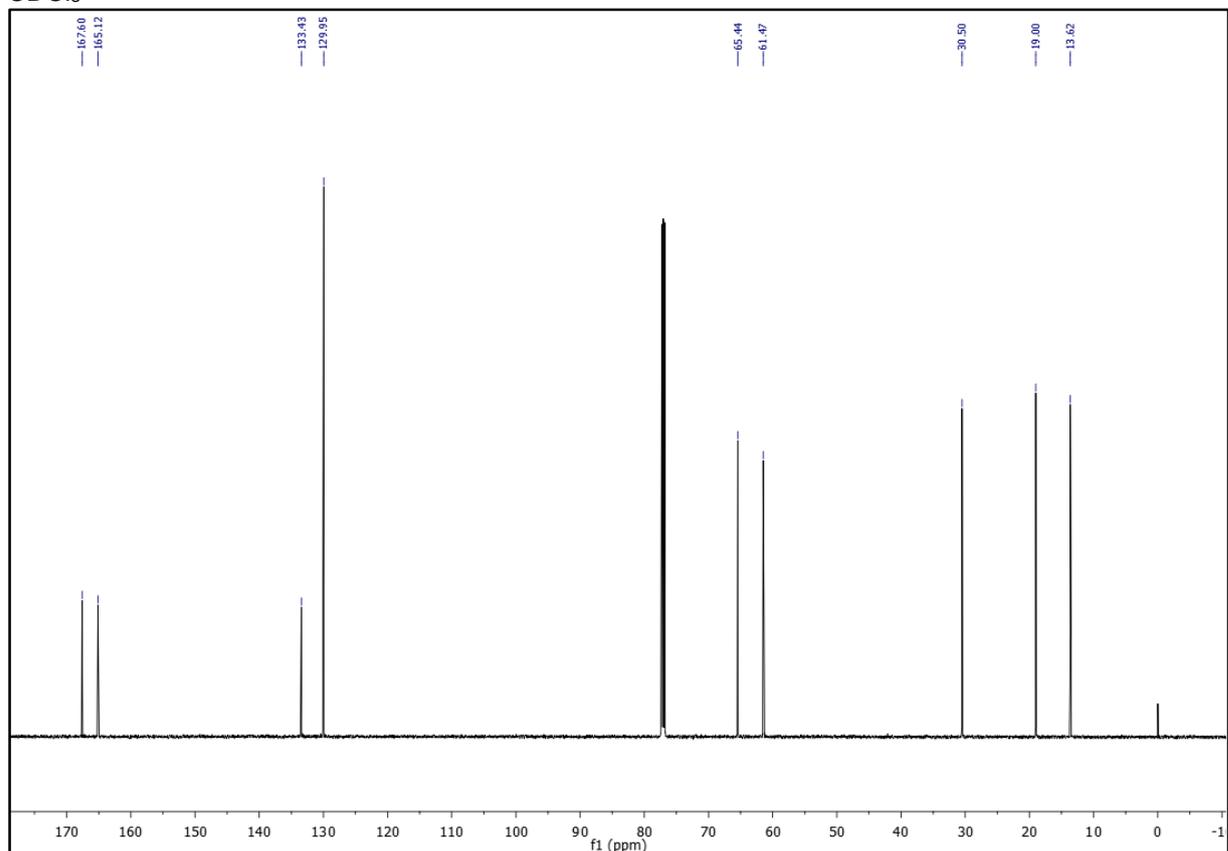


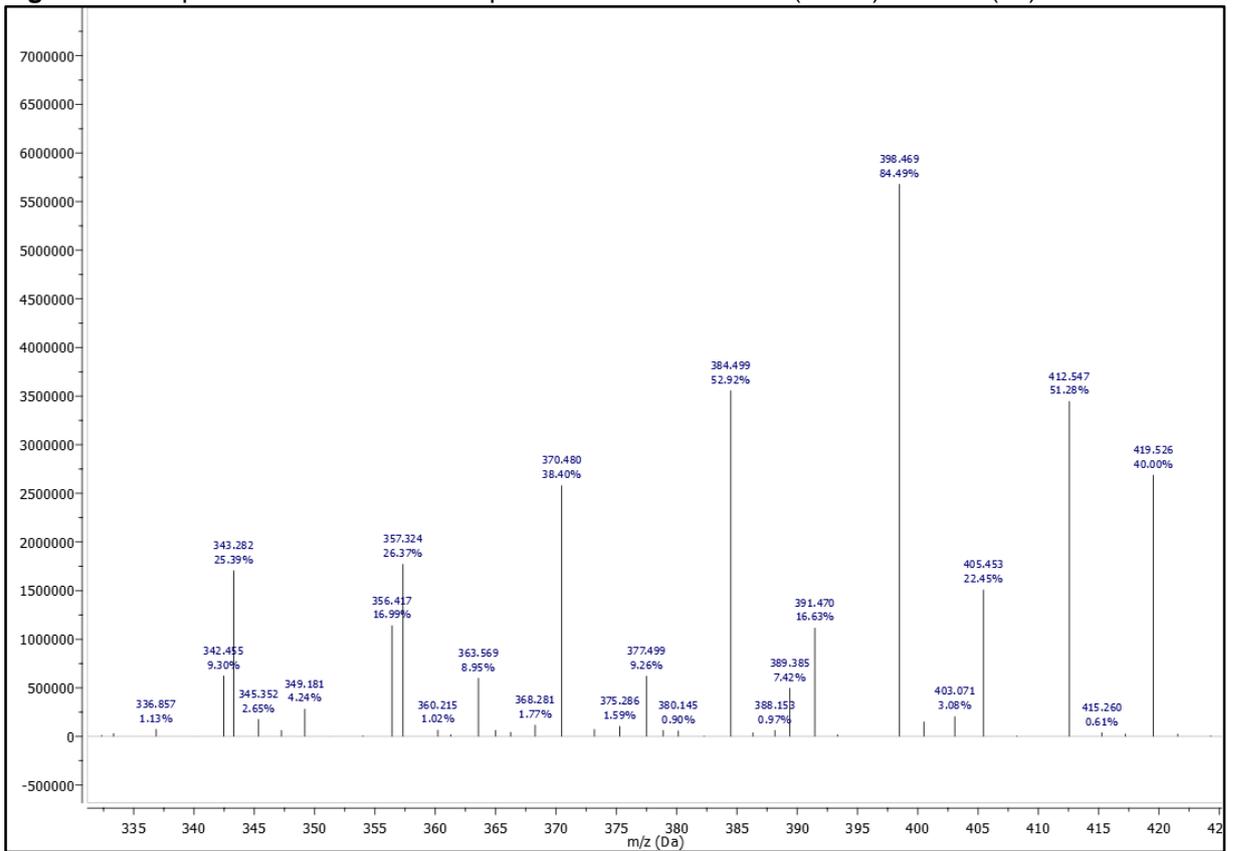
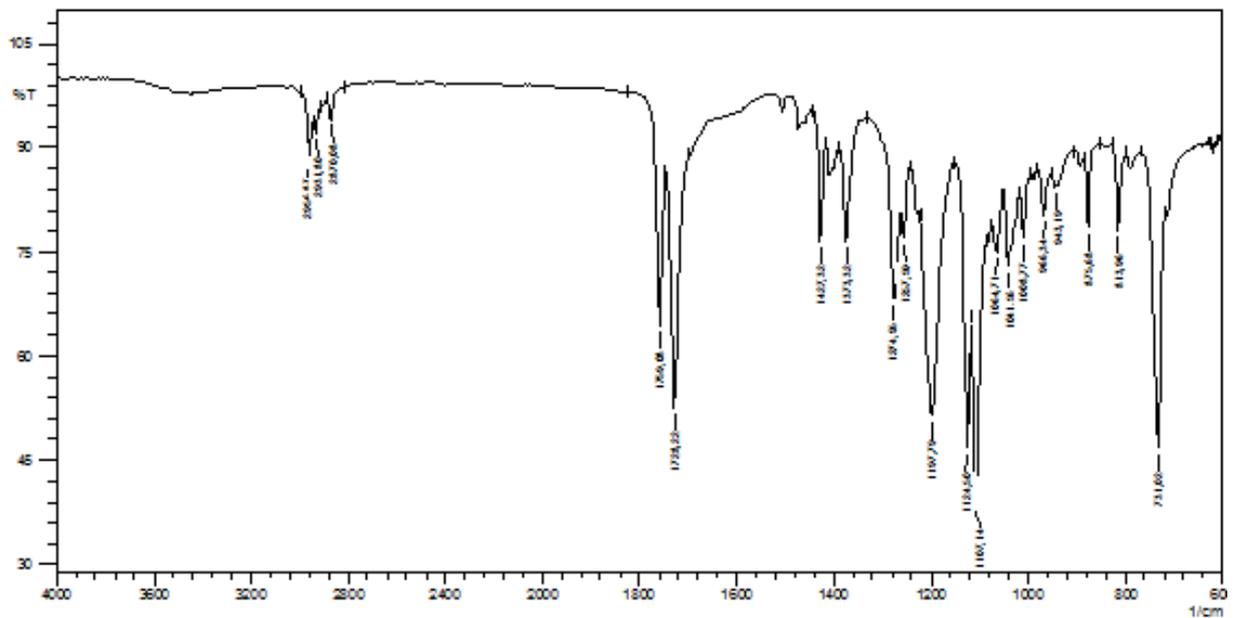
Figura 129. Espectro de massas do composto tereftalato de bis 2-(butoxi)-2-oxietil (9d)**Figura 130.** Espectro de infravermelho do composto tereftalato de bis 2-(butoxi)-2-oxietil (9d)

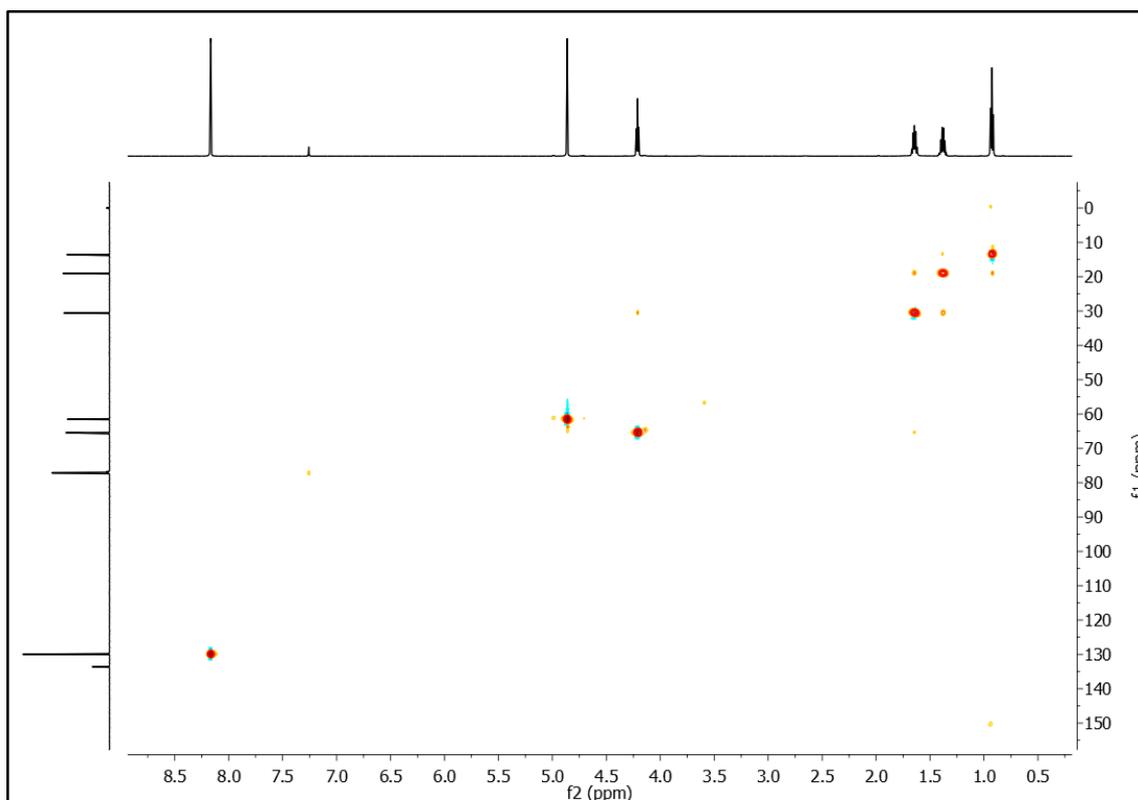
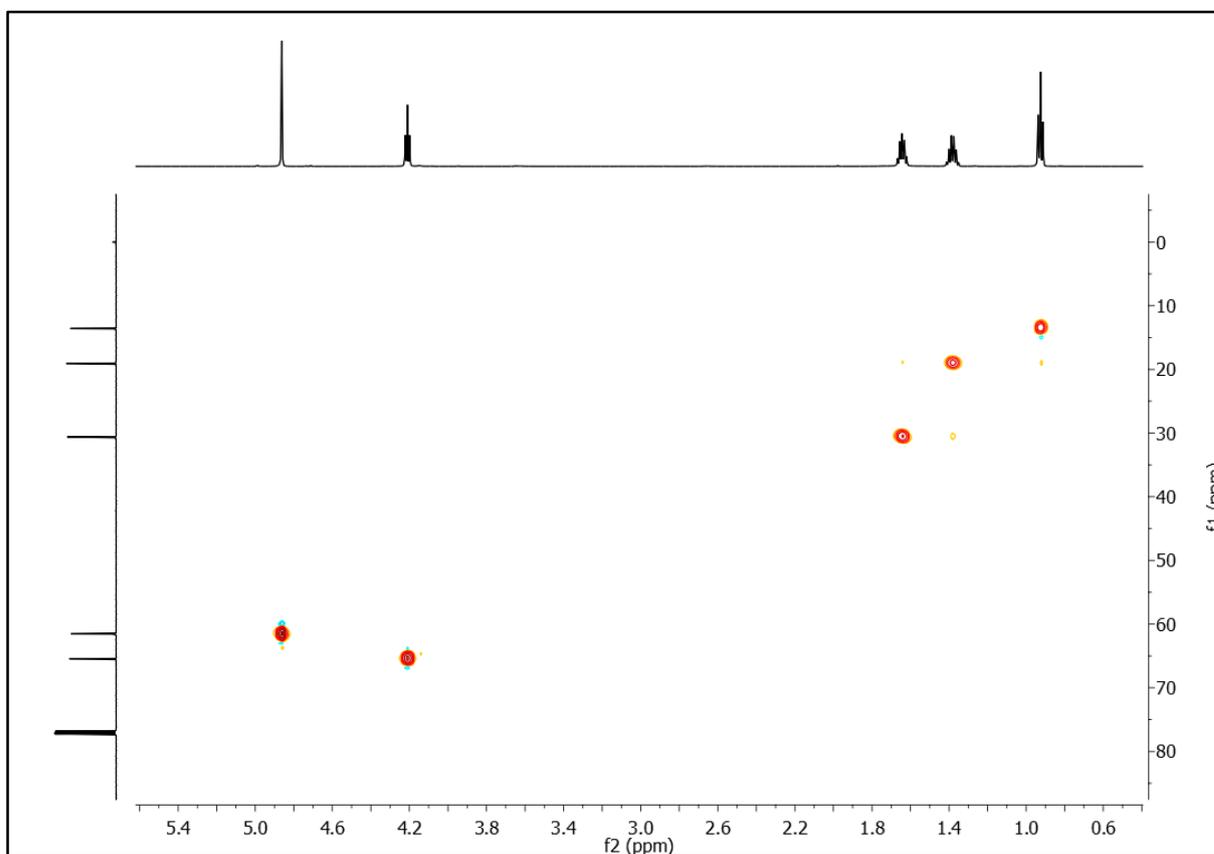
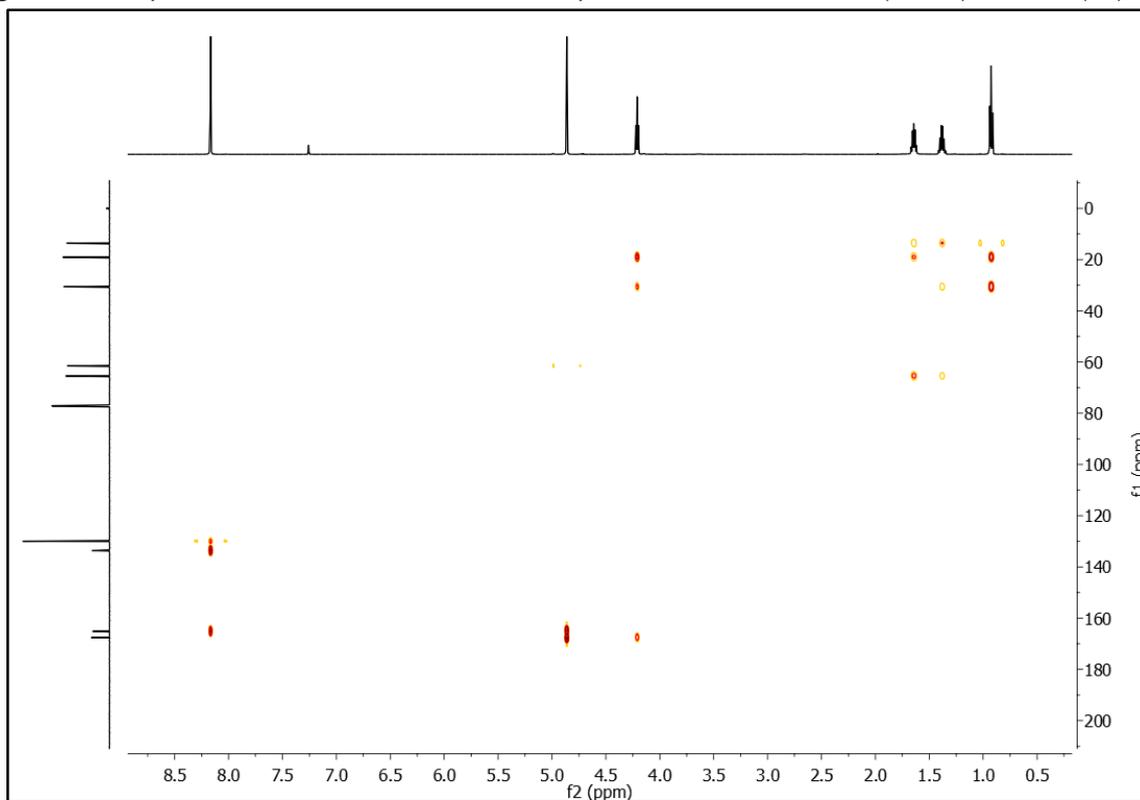
Figura 131. Espectro bidimensional HSQC do composto tereftalato de bis 2-(butoxi)-2-oxietil (9d)**Figura 132.** Expansão de espectro bidimensional HSQC do composto tereftalato de bis 2-(butoxi)-2-oxietil (9d)

Figura 133. Espectro bidimensional HMBC do composto tereftalato de bis 2-(butoxi)-2-oxietil (9d)**Figura 134.** Expansão do espectro bidimensional HMBC do composto tereftalato de bis 2-(butoxi)-2-oxietil (9d)