

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

Este exemplar corresponde à redação final da tese defendida por José Eduardo Barbarini e aprovada pela comissão julgadora.

Campinas-SP, 14 de Junho de 1993.

Roberto R. A. L.

"SÍNTESE E RMN DE CARBONO-13 DE DERIVADOS DO
METILSULFATO DE NEOSTIGMINA"

José Eduardo Barbarini

Tese de Doutorado

Prof. Dr. Roberto Rittner Neto

Orientador

1993

865574

"Portanto, quer comais, quer bebais, quer façais qualquer
outra coisa, fazei todas as coisas para a glória de Deus"

1 Cor. 10:31

À minha querida família, especialmente ao papai e à
mamãe que, através de cada gesto e de cada palavra, me ajudaram e
me incentivaram nesta longa jornada,

À minha adorável noiva, Fernanda, pelo amor e
compreensão que sempre se fizeram presentes nos momentos mais
difíceis,

Ao meu querido primo Ricardo Luiz (Ricardinho) que,
pela longa caminhada ao meu lado, pelas palavras, pelo carinho e
por tudo que aprendi, estará sempre vivo dentro do meu coração,

eu dedico esta Tese, fruto de muito trabalho e
esforço.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Roberto Rittner pela amizade, orientação e apoio.

Aos Professores e Diretor do Instituto de Química pelas oportunidades concedidas.

À Sônia, Paula e ao Prof. Dr. Fred Fujiwara, pelo registro dos espectros de RMN de ^{13}C e ^1H .

Aos colegas do grupo de pesquisa, pela constante ajuda, incentivo, amizade e companheirismo, dentro e fora do laboratório.

À Rhodia pela realização das análises elementares.

Ao CNPq e FAPESP pelas bolsas e auxílios concedidos para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos colegas e funcionários do Instituto de Química.

Ao meu irmão Newton pelo empréstimo dos micro-computadores utilizados para a realização de alguns cálculos e para a digitação desta Tese.

Aos meus tios Ricardo e Mercedes que, com muito amor e carinho, colaboraram em minha formação.

ÍNDICE

	página
Resumo.....	1
Abstract.....	2

Capítulo 1

Introdução e Objetivos.....	3
-----------------------------	---

Capítulo 2

Revisão Bibliográfica Carbamatos Anticolinesterásicos

2.1 Agentes Colinérgicos.....	10
2.1.1 Conceito e Classificação.....	10
2.1.2 Mecanismo de Ação de Anticolinesterásicos.....	11
2.1.3 Relação Estrutura-Atividade em Análogos da Neostigmina	13
2.1.4 Usos de Anticolinesterásicos.....	18

Capítulo 3

Revisão Bibliográfica RMN de Carbono-13

3.1 Introdução.....	20
3.2 RMN em Duas Dimensões (2D).....	20
HETCOR.....	20
COLOC.....	22

Capítulo 4

Revisão Bibliográfica Efeitos Empíricos de Substituintes em Benzenos

4.1 Introdução.....	24
4.2 Benzenos Substituídos.....	24

Capítulo 5

Revisão Bibliográfica

Correlações entre RMN de Carbono-13 e Constantes dos Substituintes

5.1 Equação de Hammett.....	31
5.2 As Escalas σ^- e σ^+	33
5.3 A Separação dos Efeitos Indutivo e de Ressonância.....	33
5.4 O Tratamento de Swain-Lupton.....	36
5.5 Outras Escalas de Constantes dos Substituintes.....	36
5.6 Efeito Estérico.....	38
5.7 Correlações em RMN de Carbono-13.....	39

Capítulo 6

Revisão Bibliográfica

Preparação de benzenos mono-, di- e trissubstituídos, uréias e carbamatos; transformação de grupos funcionais

6.1 Preparação de Nitrocompostos Aromáticos.....	49
6.2 Preparação de C-Nitrosocompostos Aromáticos.....	50
6.3 Preparação de N-Carbamatos (Uretanas) e N-Carbamotiatos.....	51
6.4 Redução de Nitro e Nitrosocompostos Aromáticos a Aminas.....	53
6.5 Acilação de Friedel-Crafts.....	55
6.6 Preparação de Uréias.....	55
6.7 N-Metilação de Aminas Aromáticas.....	56
6.8 Halogenação de Anéis Benzênicos.....	58
6.9 Preparação de Fenóis.....	59
6.10 Síntese da Neostigmina.....	60

Capítulo 7

Apresentação e Discussão dos Resultados

7.1 Síntese dos Compostos.....	63
7.1.1 Rota 1.....	76
7.1.2 Preparação do Nitrobenzeno (8) e do 1,3-Dinitrobenzeno (9).....	78
7.1.3 Preparação do 3-aminofenol (13).....	78

7.1.4	Preparação da 4'-amino-2'-hidróxiacetofenona (19).....	80
7.1.5	Preparação das 3-nitrobenzenaminas-4-substituídas.....	82
7.1.6	Preparação da N,N-dimetil-3-nitrobenzenamina e das N,N-dimetil-3-nitrobenzenaminas-4-substituídas.....	84
7.1.7	Preparação da 3-nitrobenzenamina, da N,N-dimetil-1,3-benzenodiamina e das N ¹ ,N ¹ -dimetil-1,3-benzenodiaminas-4-substituídas.....	86
7.1.8	Preparação do 3-N,N-dimetilaminofenol, 3-nitrofenol e 5-N,N-dimetilaminofenóis-2-substituídos.....	89
7.1.9	Carbamoição e Tiocarbamoição de Fenóis e da N,N-dimetil-1,3-benzenodiamina.....	98
7.1.10	Preparação do Metilsulfato de Neostigmina e seus Derivados.....	105
7.2	Determinação dos Espectros.....	116
7.2.1	Espectros de RMN de ¹ H.....	116
7.2.2	Espectros de RMN de ¹³ C.....	116
7.2.3	Espectros de I.V.....	117
7.3	Atribuição dos Sinais nos Espectros de RMN.....	118
7.3.1	Espectros de RMN de ¹ H.....	118
7.3.1.1	Benzenos 1,3-dissubstituídos.....	118
7.3.1.2	Benzenos 1,2,5-trissubstituídos.....	120
7.3.1.3	Atribuição dos Prótons Metálicos do Grupo Carbamato dos N,N-dimetilcarbamatos de 5-N',N'-dimetilaminofenila-2-substituídos e dos Derivados da Neostigmina..	124
7.3.2	Espectros de RMN de ¹³ C.....	128
7.3.2.1	Benzenos 1,3-dissubstituídos.....	128
7.3.2.2	Benzenos 1,2,5-trissubstituídos.....	134
7.3.2.3	Atribuição dos Carbonos Metálicos dos Grupos Carbamatos ou Carbamotiatos.....	143
7.4	Espectros de I.V.....	144
7.5	Determinação dos Efeitos Empíricos dos Substituintes sobre os Deslocamentos Químicos de Carbono-13.....	145
7.5.1	Não Aditividade dos Efeitos dos Substituintes (NAE)...	154
7.6	Correlações entre os Efeitos Empíricos e os Parâmetros / Eletrônicos e Estéricos dos Substituintes.....	159
7.6.1	Análise de Regressão para os 5-N,N-dimetilaminofenóis-2-substituídos.....	159

7.6.1.1	Correlações do tipo SSP.....	159
7.6.1.2	Correlações do tipo DSP.....	161
7.6.1.3	Correlações do tipo DSP-NLR.....	163
7.6.1.4	Análise das Correlações do tipo SSP, DSP, DSP-NLR e Múltipla.....	165
7.6.2	Análise de Regressão para os N,N-dimetilcarbamatos de 5-N', N'-dimetilaminofenila-2-substituídos.....	170
7.6.2.1	Correlações do tipo SSP.....	170
7.6.2.2	Correlações do tipo DSP.....	171
7.6.2.3	Correlações do tipo DSP-NLR.....	174
7.6.2.4	Análise das Correlações do tipo SSP, DSP, DSP-NLR e Múltipla.....	175
7.6.3	Análise de Regressão para os Metilsulfatos de Neostig- mina-4-substituídos.....	181
7.6.3.1	Correlações do tipo SSP.....	181
7.6.3.2	Correlações do tipo DSP.....	182
7.6.3.3	Correlações do tipo DSP-NLR.....	184
7.6.3.4	Análise das Correlações do tipo SSP, DSP, DSP-NLR e Múltipla.....	185
7.6.4	Comparação entre os resultados obtidos para as séries de compostos estudadas.....	190
7.7	Conclusões.....	194

Capítulo 8

Parte Experimental

8.1	Instrumentação Geral.....	200
8.2	Espectros de RMN.....	200
8.2.1	Espectros de RMN de ¹ H.....	200
8.2.2	Espectros de RMN de ¹³ C.....	200
8.3	Preparação das Amostras.....	202
8.4	Solventes.....	202
8.5	Compostos Purificados ou Sintetizados.....	202
8.6	Atribuição dos Prótons Metílicos do Grupo Carbamato do - N,N-dimetilcarbamato de 3-N', N'-dimetilaminofenila - des- locamento Induzido por Solvente Aromático (DISA).....	246

Referências Bibliográficas.....	247
Apêndice A (Espectros de RMN de Hidrogênio-1 dos Compostos / Sintetizados).....	263
Apêndice B (Espectros de RMN de Carbono-13 dos Compostos Sintetizados).....	308
Apêndice C (Tabelas de Deslocamentos Químicos de Carbono-13- dos Compostos Sintetizados).....	421

ABREVIACOES

ASTM	"American Society for Testing Materials" (Sociedade Americana de Normas Técnicas)
COLOC	"Correlation via Long-Range Coupling" - Correlação Heteronuclear HC a Longas Distâncias
d	dublete (espectros de RMN)
dd	duplo-dublete (espectros de RMN)
DEPT	"Distortionless Enhancement by Polarization Transfer" - Transferência de Polarização HC
HETCOR	"Heteronuclear Correlation" - Correlação Heteronuclear HC
m	multiplete (espectros de RMN)
NAE	"Non-Additivity Effects" - Efeitos de não aditividade
NOEDIF	NOE diferencial - NOE diferencial HH
p	pressão
R	sinal da referência TMS (espectros de RMN)
S	sinal do solvente (espectros de RMN)
s	singlete (espectros de RMN)
SCS	"Substituent Chemical Shift" - Efeito empírico do substituinte sobre o deslocamento químico de Carbono-13
t	triplete (espectros de RMN)

As abreviações já consagradas em Química Orgânica ou na literatura científica, tais como Me (Metila), vs (contra, do latim versus), etc., n foram includas na lista acima.

GLOSSÁRIO ESTATÍSTICO

CL limite de confiança, nível de significância ("confidence limits"). Diz a probabilidade da ocorrência da correlação.

DF graus de liberdade ("degree freedom").

Teste F avalia o nível da significância global da regressão.

f ("goodness of fit") é o teste de qualidade da correlação (f = 0-0.10 excelente, f = 0.10-0.20 moderada e f ≥ 0.30 ruim).

$$f = [(n-1) \sum (y - \hat{y})^2 / (n-p) \sum (y - \bar{y})^2]^{0.5}$$

onde n é o número de medidas, p é o número de parâmetros estimados, \bar{y} é a média dos valores de y e \hat{y} é o valor de y dado pela equação modelo.

MSE erro médio quadrático ("mean square error").

r coeficiente de correlação, cuja significância deve ser assegurada em relação ao número de dados n e ao número de variáveis k.

100r² mostra a fração da variância de dados de Y explicados pela equação de regressão.

SE o erro padrão ("standard error"), mede a variação não explicada da variável dependente Y pela equação da regressão. Corresponde ao desvio padrão (SD - "standard deviation") nos gráficos das regressões.

RESUMO

O metilsulfato de neostigmina e alguns de seus novos derivados foram preparados através de rotas sintéticas que envolvem reações usuais de laboratório, sem a necessidade de uso de autoclave, temperaturas elevadas e manipulação de compostos tóxicos como fosgênio. Portanto, a maior parte dos compostos foi preparada através de adaptações de métodos sintéticos da literatura e em bons rendimentos. A caracterização físico-química dos compostos sintetizados foi feita através de ponto de fusão e/ou ebulição, RMN de ^1H e ^{13}C , I.V. e análise elementar, quando necessária.

Uma correta e inequívoca atribuição dos sinais de RMN de ^{13}C dos 5-N,N-dimetilaminofenóis-2-substituídos (I), N,N-dimetilcarbamatos de 5-N',N'-dimetilaminofenila-2-substituídos (II), intermediários de síntese, e dos derivados do metilsulfato de neostigmina (III), foi feita através do uso de técnicas modernas de RMN como HETCOR e COLOC.

Com base nesta atribuição inequívoca foram determinados os efeitos empíricos dos substituintes, nas séries I, II e III, para a confrontação com parâmetros estéricos e eletrônicos dos substituintes, através de correlações do tipo SSP (Single Substituent Parameter), DSP (Dual Substituent Parameter), DSP-NLR (Dual Substituent Parameter Non-Linear Resonance) e correlações múltiplas. Dentre os métodos SSP, DSP e DSP-NLR, em geral, este último apresentou os melhores resultados, porém, as melhores correlações foram obtidas pela regressão múltipla.

ABSTRACT

Neostigmine methylsulfate and their new derivatives were prepared through synthetic routes that involve usual laboratory reactions, which do not require an autoclave, high temperatures and the manipulation of toxic compounds like phosgene. Most compounds was synthesized through the adaptation of literature synthetic methods, in good yields. Their characterization was performed through the melting point and/or boiling point, Hydrogen-1 and Carbon-13 NMR, I.R. and elemental analysis, when necessary.

A correct and unequivocal assignments of Carbon-13 NMR signals of the 5-N,N-dimethylaminophenols-2-substituted (I), 5-N',N'-dimethylaminophenyl-2-substituted N,N-dimethylcarbamates (II), some synthetic intermediates, and of the neostigmine-4-substituted methylsulfates (III), was realized through of the use of modern NMR techniques like HETCOR and COLOC.

Based on these unequivocal assignments, the empirical substituent effects (SCS) were determined for the series I, II and III. The SCS values were correlated with the steric and eletronic substituent parameters, by means of SSP (Single Substituent Parameter), DSP (Dual substituent Parameter), DSP-NLR (Dual Substituent Parameter Non-Linear Resonance) and multiple analysis. The DSP-NLR method has lead to better results than the SSP and DSP methods. However, the best correlations were obtained by multiple regression.

CAPITULO 1

"INTRODUÇÃO E OBJETIVOS"

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Desde a época em que os primeiros espectrômetros de RMN foram construídos, nos anos 50, tem havido um enorme e contínuo esforço no intuito de melhorar a sensibilidade, resolução e velocidade dos equipamentos. Vários avanços revolucionários¹⁻⁸ surgiram no decorrer da história da RMN, entre eles a criação das técnicas de pulsos, conjuntamente com a aplicação da transformada de Fourier. A incorporação de computadores dentro dos espectrômetros tornou a ressonância magnética nuclear um método espectroscópico ainda mais poderoso na caracterização estrutural.

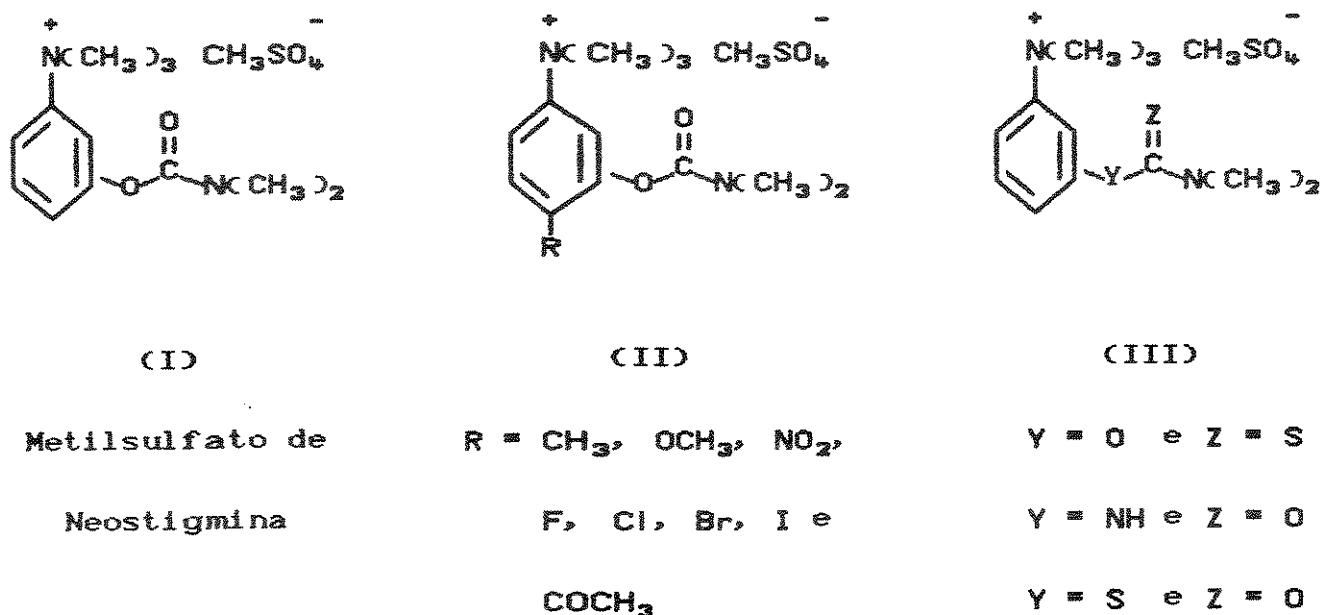
Este avançado estágio de desenvolvimento possibilitou um estudo mais aprofundado de várias questões fundamentais sobre a RMN de ¹³C e a estrutura eletrônica de compostos orgânicos.

Nosso laboratório tem-se dedicado a desenvolver estudos⁹⁻¹⁷ entre propriedades estruturais de compostos orgânicos e dados de RMN de Carbono-13, sendo que alguns estudos preliminares entre estes últimos e atividade farmacológica também foram efetuados¹⁸.

A acentuada dependência externa e a capacitação incipiente em nosso país, tanto no que se refere às atividades do processo produtivo como no desenvolvimento de tecnologia de produtos e processos em Química Fina, conduziram ao investimento de programas em áreas denominadas de Áreas Estratégicas, com a finalidade de formar os recursos humanos necessários.

O nosso engajamento no Programa de Química Fina da Unicamp nos levou a ampliar o grupo de pesquisa e ao mesmo tempo nos motivou a retornar ao estudo das propriedades de fármacos.

Esquema 1. Metilsulfato de Neostigmina e seus Derivados.



O metilsulfato de neostigmina (I, Esquema 1) é um fármaco que faz parte da lista de medicamentos essenciais da CEME, sendo até o momento um produto importado e de distribuição restrita a ambulatórios especializados, hospitais universitários e centros de controle de intoxicações. Além disso, é um produto utilizado no trabalho de rotina pelo CCI da Unicamp.

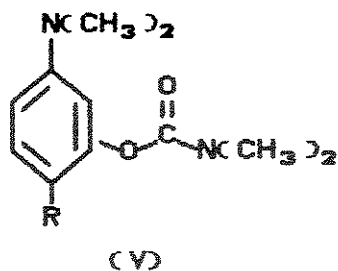
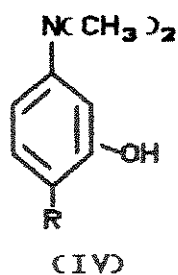
Dentre os principais objetivos desta tese, que compreende alguns dos objetivos do Programa de Química Fina, podemos citar:

a) Síntese do metilsulfato de neostigmina e de alguns de seus novos derivados, por substituição no anel aromático (II, Esquema 1) e por substituição alostérica (III, Esquema 1), através de rotas sintéticas envolvendo o uso de equipamentos simples e reagentes de fácil manuseio, comuns em nosso laboratório de

pesquisa, sem a necessidade de uso de autoclave, temperaturas elevadas e manipulação de compostos tóxicos como o fosgênio. Tanto este último como a dimetilamina são os reagentes mais comumente utilizados na preparação industrial da neostigmina. Nesta etapa do projeto não se pretende otimizar a rota sintética para a preparação do metilsulfato de neostigmina, mas sim preparar todos os compostos desejados em quantidade suficiente para a caracterização físico-química, aquisição de espectros de RMN e de IV, e também para uma futura realização dos testes biológicos, medidas de lipofilicidade, etc.

b) Caracterização físico-química da neostigmina e de seus derivados, bem como dos intermediários sintéticos, muitos dos quais também são compostos inéditos. Esta caracterização compreende a obtenção do ponto de fusão e/ou ebulição, aquisição dos espectros de I.V, RMN de ^1H e de ^{13}C , bem como a análise elementar quando necessário.

c) Inequívoca atribuição dos sinais de RMN de Carbono-13 para os 5-N,N-dimetilaminofenóis-2-substituídos (IV), N,N-dimetilcarbamatos de 5-N',N'-dimetilaminofenila-2-substituídos (V), intermediários de síntese, e para os metilsulfatos de neostigmina-4-substituídos (II), através da obtenção de espectros totalmente acoplados e do uso de técnicas mais modernas como HETCOR e COLOC.



d) De posse de uma atribuição inequívoca dos sinais de RMN de Carbono-13 serão determinados os efeitos empíricos dos substituintes nas três séries de compostos acima, para a confrontação com os parâmetros eletrônicos e estéricos dos substituintes, a fim de se tentar compreender os mecanismos de transmissão destes efeitos em cada átomo de carbono dos sistemas moleculares em estudo. Estas correlações quantitativas serão executadas através da análise SSP, DSP, DSP-NLR e múltipla.

Cabe salientarmos aqui que não pretendemos, através do estudo de apenas alguns compostos, solucionar questões sobre as variações dos efeitos dos substituintes que ainda são alvo de discussão, mas sim contribuir de algum modo para a compreensão das mesmas.

O material apresentado nesta tese se encontra distribuído da seguinte maneira: nos Capítulos 2-6 consta a Revisão Bibliográfica que foi dirigida, principalmente, aos carbamatos anticolinesterásicos, descrição de técnicas multipulsadas em RMN (HETCOR e COLOC), efeitos empíricos dos substituintes em RMN de Carbono-13 (benzenos) bem como os mecanismos de transmissão dos efeitos eletrônicos e estéricos dos substituintes, abordagem geral sobre correlações quantitativas entre os efeitos empíricos dos

substituintes sobre o deslocamento químico de Carbono-13 e as constantes de Hammett e, finalmente, um apanhado sobre alguns métodos de síntese de compostos benzênicos e transformações de grupos funcionais; no Capítulo 7 são discutidos os resultados obtidos, como as sínteses dos compostos, atribuições dos sinais em RMN, os efeitos empíricos dos substituintes e as correlações quantitativas envolvendo estes efeitos e os parâmetros dos substituintes; no Capítulo 8 consta todo o trabalho experimental desenvolvido para as sínteses e purificações dos compostos, bem como para a obtenção dos espectros de RMN.

Ainda acompanham este texto, o Apêndice A, que compreende os espectros de RMN de ^1H ; o Apêndice B com os espectros de RMN de ^{13}C e o Apêndice C com as tabelas de deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C observados experimentalmente, calculados e da literatura.

CAPITULO 2 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

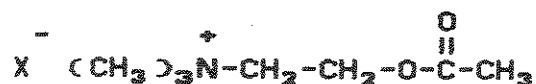
"CARBAMATOS ANTICOLINESTERÁSICOS"

CARBAMATOS ANTICOLINESTERÁSICOS

2.1 Agentes Colinérgicos

2.1.1 Conceito e Classificação

Os agentes colinérgicos são fármacos que direta ou indiretamente produzem efeitos similares aos causados pela acetilcolina (VI)¹⁹⁻²⁴.



(VI)

Segundo o seu mecanismo de ação, os agentes colinérgicos podem ser divididos em duas classes principais: colinérgicos diretos e colinérgicos indiretos¹⁹.

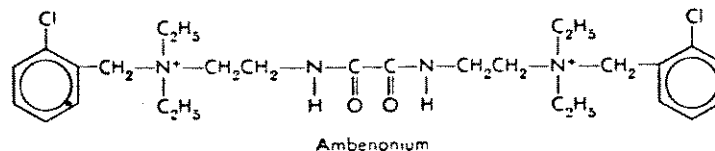
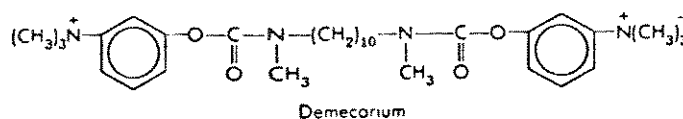
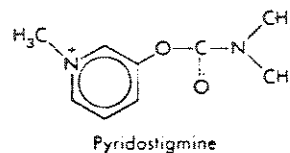
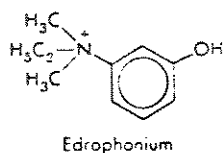
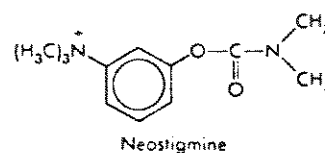
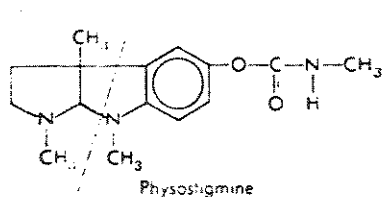
Os agentes colinérgicos diretos, também chamados colinomiméticos e parassimpatomiméticos, são fármacos que, devido a sua semelhança com a acetilcolina, tanto do ponto de vista de estrutura química e distâncias entre grupos polares quanto na distribuição de carga, exercem ação análoga a deste transmissor químico^{19,20}.

Os agentes colinérgicos indiretos, também chamados anticolinesterásicos, são fármacos que inibem a ação da acetilcolinesterase; deste modo, impedem que esta enzima hidrolise a acetilcolina. Como consequência, a acetilcolina acumula-se nos sítios de transmissão colinérgica^{19,20}. Os anticolinesterásicos mais comumente empregados na clínica médica estão compilados no

Esquema 2, a seguir²⁰.

Entre os anticolinesterásicos distinguem-se dois grupos principais: carbamatos e organofosforados.

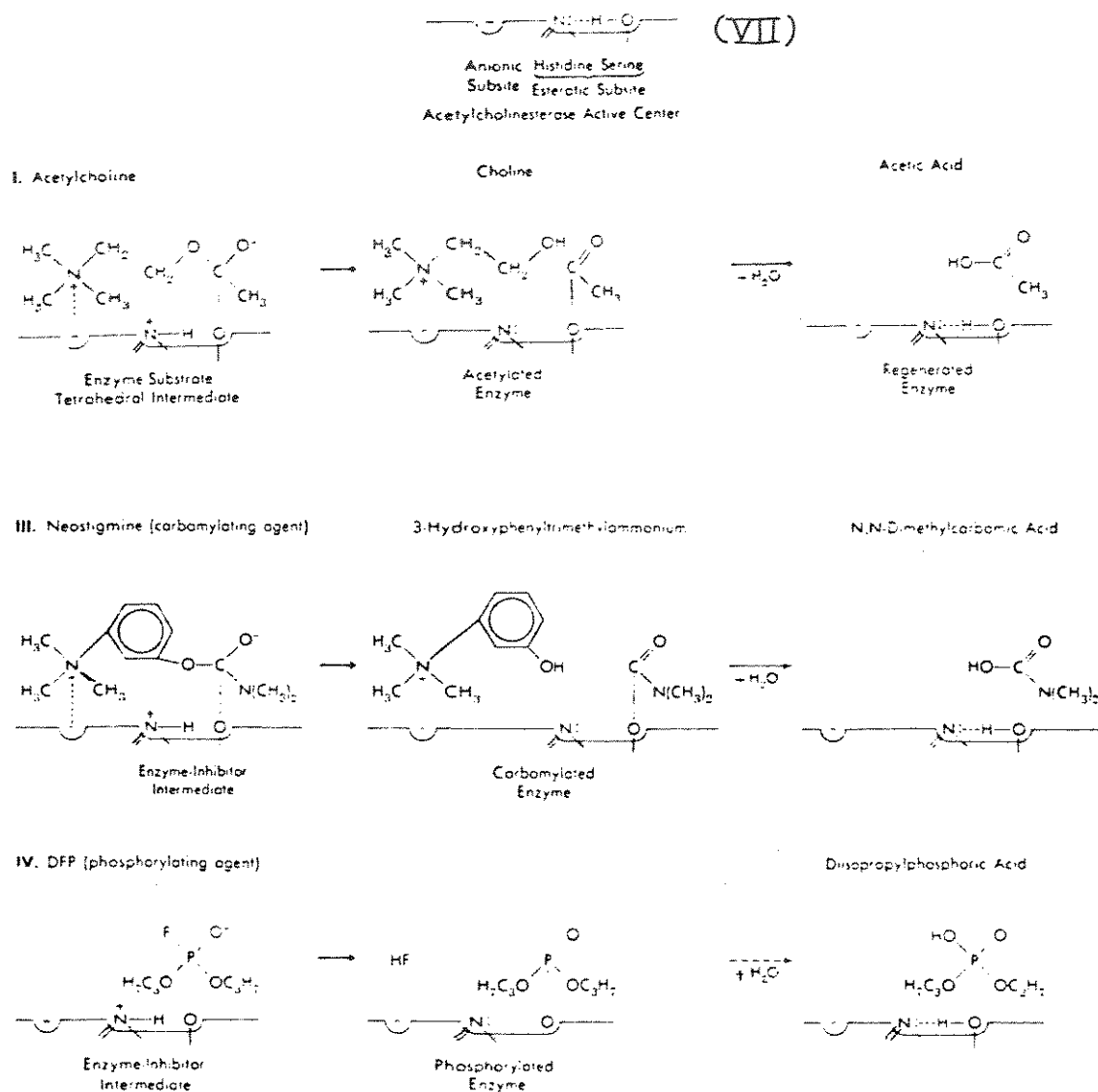
Esquema 2. Agentes Anticolinesterásicos Empregados Clinicamente



2.1.2 Mecanismo de Ação de Anticolinesterásicos

É usualmente admitido que inibidores colinesterásicos atuam ligando-se ao sítio ativo da enzima, que está envolvido na hidrólise da acetilcolina. Tais inibidores bloqueiam a aproximação da acetilcolina ao sítio ativo da enzima. Esforços têm sido feitos para elucidar a estrutura química do sítio receptor da acetilcolinesterase^{20-22,25-29}. Como resultado destas pesquisas, acredita-se que o centro ativo da acetilcolinesterase²⁰

Esquema 3. Etapas envolvidas na hidrólise da Acetilcolina (ACh) pela enzima acetilcolinesterase (AChE), e na inibição da AChE pela Neostigmina e pelo Fluorofosfato de diisopropila²⁰.



(VII; Esquema 3) consista basicamente de um subsítio aniônico, o

qual atrai o nitrogênio quaternário do substrato através de forças coulômbicas e hidrofóbicas; e de um sítio esterático, onde ocorre um ataque nucleofílico ao carbono carbonílico do substrato.

Os mecanismos que simbolizam a hidrólise da acetilcolina, neostigmina e fluorofosfato de diisopropila pela enzima acetilcolinesterase são mostrados²⁰ no Esquema 3, acima.

A ação terapêutica de anticolinesterásicos depende basicamente do compromisso entre dois fatores: capacidade de interação com a enzima e baixa velocidade de hidrólise.

2.1.3 Relação Estrutura-Atividade em Análogos da Neostigmina

A relação estrutura-atividade de drogas anticolinesterásicas tem sido revista extensivamente para os inibidores "reversíveis"³⁰, agentes organofosforados³¹ e para ambas as classes de compostos³²⁻³³.

Carbamatos inibidores "reversíveis" da acetilcolinesterase formam uma classe de grande interesse terapêutico. Drogas desta classe são mostradas no Esquema 2 (v. pág. 11), mas somente alguns derivados da neostigmina serão tratados aqui.

Dos pioneiros estudos de Stedman³⁴⁻³⁷ foi concluído que a porção essencial da molécula de fisostigmina era o metilcarbamato de um fenol substituído (porção à direita da linha pontilhada no Esquema 2). Como resultado destas pesquisas, Aeschlimann e Reinert³⁸ investigaram as atividades de uma série de ésteres fenílicos de ácidos alquilcarbâmicos, sendo a neostigmina o mais promissor membro desta série³⁹.

A posição do grupo carbamato em relação ao grupo amônio

quaternário é similar com as posições que o grupo éster e o grupo amônio ocupam na molécula da acetilcolina. A importância do grupo carbamato é clara desde que o brometo de 3-hidróxi-N,N,N-trimetilbenzenamônio (edrofônio; Esquema 2) possui baixa atividade anticolinesterásica²⁰⁻²¹.

Modificações moleculares feitas na molécula de neostigmina, no esforço de se obter melhores anticolinesterásicos, incluem as seguintes alterações estruturais²¹:

- 1) Substituição do grupo N,N-dimetilcarbamato por outros grupos como acila³⁸; N,N-dialquilcarbamatos^{38,40} ou N-monoalquil (ou fenil carbamatos^{34,38};
- 2) Substituição do anel benzênico por outros sistemas aromáticos^{38,41-43};
- 3) Variação dos grupos sobre o nitrogênio quaternário^{38,44-45}, e,
- 4) Introdução de cadeia metilênica entre o grupo amino substituído e o anel aromático^{35,38}.

Estudos de relações entre estrutura e atividade envolvendo variações no grupo carbamato na molécula de neostigmina têm demonstrado a importância da porção N,N-dimetilcarbamato para a atividade da molécula²¹. Embora mais ativo que a neostigmina, o metilsulfato de 3-[[[(metilamino)carbonil]óxi]-N,N,N-trimetilbenzenamônio é menos estável³⁸ e, portanto, não tem uso real em

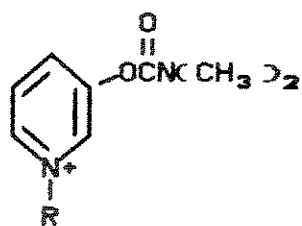
terapia.

Alterações do grupo N,N-dimetilcarbamato têm levado basicamente a compostos com menor atividade. Entre os análogos da neostigmina já examinados estão: N-etilcarbamato, N-fenilcarbamato e o próprio carbamato não substituído³⁴. A troca do grupo carbamato N,N-dissubstituído por acetato ou propionato causa a perda de atividade³⁸.

A presença de um grupo amino substituído parece ser necessário para a atividade. Os N-metil e N,N-dimetilcarbamatos de 1-, 2- e 3-aminofenila têm atividade anticolinesterásica mas, após quaternização, os derivados quaternizados passam a ser muito mais ativos que as aminas²¹. Entretanto, desses derivados quaternizados, somente os 3-substituídos são apreciavelmente ativos³⁵.

Stedman³⁵ também tem modificado a molécula de neostigmina colocando um grupo metilênico entre o anel aromático e o grupo amino. O isômero orto mostrou ser o mais ativo. Isto também é verdade quando os compostos são quaternizados.

Variações no sistema aromático têm levado ao desenvolvimento do brometo de 1-benzil-3-[[(dimetilamino) carbonil]óxil]piridínio⁴¹ (VIII a). É empregado para suprimir a retenção abdominal ou urinária pós-operatórios. Um composto correlato, brometo de 1-metil-3-[[(dimetilamino) carbonil]óxil]piridínio^{41,46} (VIII b) ou brometo de piridostigmina, é empregado no tratamento de *myasthenia gravis*.



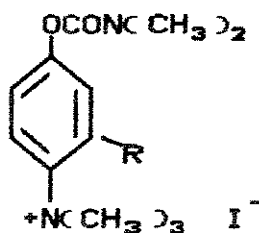
(a) R = CH₂C₆H₅

(b) R = CH₃

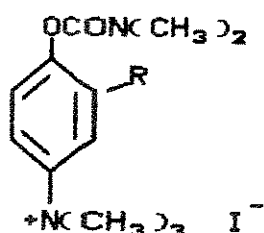
(VIII)

Diferentemente dos homólogos híbridos da acetilcolina, substituição dos grupos metila por etila sobre o átomo de nitrogênio da neostigmina leva a compostos de maior potência até que três grupos etila tenham sido adicionados. Este último composto tem pouca atividade^{21,45}.

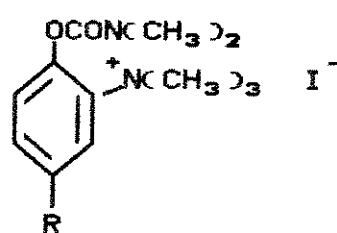
As atividades anticolinesterásicas de muitos N-metil e N,N-dimetilcarbamatos de fenila mono- e polissubstituídos também têm sido amplamente investigadas⁴⁷⁻⁵⁷. Stevens e Beutel⁵⁸ investigaram a atividade de alguns análogos da neostigmina (IX, X e XI; onde R = H, Me, Et, i-Pr, t-But e t-pentila), através de testes de dose letal (DL₅₀) em ratos.



(IX)



(X)



(XI)

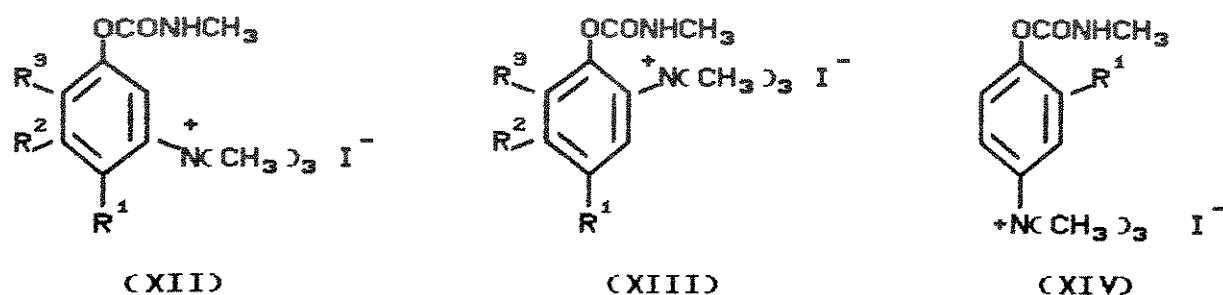
A atividade dos compostos de estrutura IX e X parece depender do volume do substituinte R.

Stevens e Gardner⁵⁹ deram prosseguimento a estas pesquisas investigando a atividade anticolinesterásica de uma nova série de

N,N-dimetilcarbamatos (IX), com novos substituintes na posição 3 (R = metóxi, isopropóxi, cloro, fenila e cicloexila).

Haworth e colaboradores⁴⁴ examinaram a atividade anticolinesterásica de outras três novas séries de compostos (XII, XIII e XIV; Tabela 1), de estrutura análoga a da neostigmina e com os seguintes substituintes: metila, etila, isopropila, cloro e cicloexila.

Tabela 1. Dose Letal dos Compostos de Estrutura XII, XIII e XIV



Estrutura / Substituintes	DL ₅₀ (mg/Kg)
XII / R ³ = etila; R ¹ = R ² = H	0,75
XII / R ³ = isopropila; R ¹ = R ² = H	125,0
XII / R ³ = cicloexila; R ¹ = R ² = H	175,0
XII / R ¹ = etila; R ² = R ³ = H	0,4
XII / R ¹ = isopropila; R ² = R ³ = H	1,0
XII / R ² = metila; R ¹ = R ³ = H	0,17
XII / R ³ = metila; R ¹ = isopropila; R ² = H	0,11
XII / R ³ = cloro; R ¹ = R ² = H	4,0
XIII / R ¹ = metila; R ² = R ³ = H	0,16
XIII / R ¹ = R ² = metila; R ³ = H	0,10
XIII / R ³ = metila; R ¹ = isopropila; R ² = H	0,10
XIV / R ¹ = metila	0,11

A máxima atividade foi obtida com a presença de um grupo metila no anel aromático. Os grupos etila, isopropila e cicloexila reduzem a toxicidade, embora a toxicidade possa permanecer alta quando algum destes grupos e também um grupo metila estão juntos no anel aromático.

Esforços para preparar bis-compostos que contenham um grupo amônio quaternário com ou sem um grupo éster têm levado a compostos ativos⁶⁰⁻⁶⁵. Um aumento na potência anticolinesterásica e na duração da ação pode resultar da ligação de dois núcleos de amônio quaternário por uma cadeia de apropriada estrutura e comprimento. Um exemplo disso é o agente miótico demecário (Esquema 2, v. pág. 11), o qual consiste de duas moléculas de neostigmina conectadas pelos nitrogênios dos grupos carbamato através de uma cadeia de 10 grupos metilênicos²⁰. Uma outra classe de compostos bis-quaternários é representada por ambenônio (Esquema 2), utilizado no tratamento de *myasthenia gravis*^{19,20}.

2.1.4 Usos de Anticolinesterásicos

As principais ações de anticolinesterásicos que são de importância terapêutica estão relacionadas com os olhos, o intestino e a junção neuromuscular esquelética. A maior parte das outras ações são de interesse toxicológico²⁰. Desta forma, além de outras aplicações^{19-21,39}, os agentes anticolinesterásicos são utilizados nos tratamentos de arritmias cardíacas, hiperlipoproteinemia, *myasthenia gravis*, glaucoma, atonia do trato gastrointestinal e da bexiga¹⁹, intoxicação por drogas anticolinérgicas e mal de Alzheimer^{20,66}.

CAPITULO 3 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

"RMN DE CARBONO-13"

RMN DE CARBONO-13

3.1 Introdução

Visto que a Ressonância Magnética Nuclear é um assunto amplamente descrito na literatura⁶⁷⁻⁷⁴, abordaremos aqui somente alguns conceitos básicos de RMN de Carbono-13 relacionados com os estudos feitos nesta tese. Neste sentido, descreveremos brevemente as modernas técnicas multipulsadas de RMN, que estão diretamente envolvidas na análise dos compostos sintetizados, incluindo as aplicações e as informações passíveis de serem extraídas das mesmas.

A espectroscopia de RMN pulsada data há mais de 20 anos, com ampla descrição em livros textos e trabalhos de literatura^{67-70,75-76}, sendo que os espectrômetros comerciais já operam com a maioria das técnicas de pulso conhecidas.

3.2 RMN em Duas Dimensões (2D)

HETCOR⁷⁷⁻⁷⁹

Neste experimento são correlacionados, através de um mapa de contorno, os deslocamentos químicos de prótons (em F1) e carbonos (em F2), a uma ligação, com base nas constantes de acoplamento spin-spin 1J . A sequência de pulsos é realizada de tal forma a remover os acoplamentos homonucleares H-H de F1 e os heteronucleares de F1 e F2, sem contudo eliminar o experimento propriamente dito⁶⁷. Como os tempos entre os pulsos (delay) dependem da magnitude de 1J , é necessário que se selecione o valor

adequado conforme o sistema em estudo (sp^3 , sp^2 ou sp). Um exemplo ilustrativo é apresentado na Figura 1.

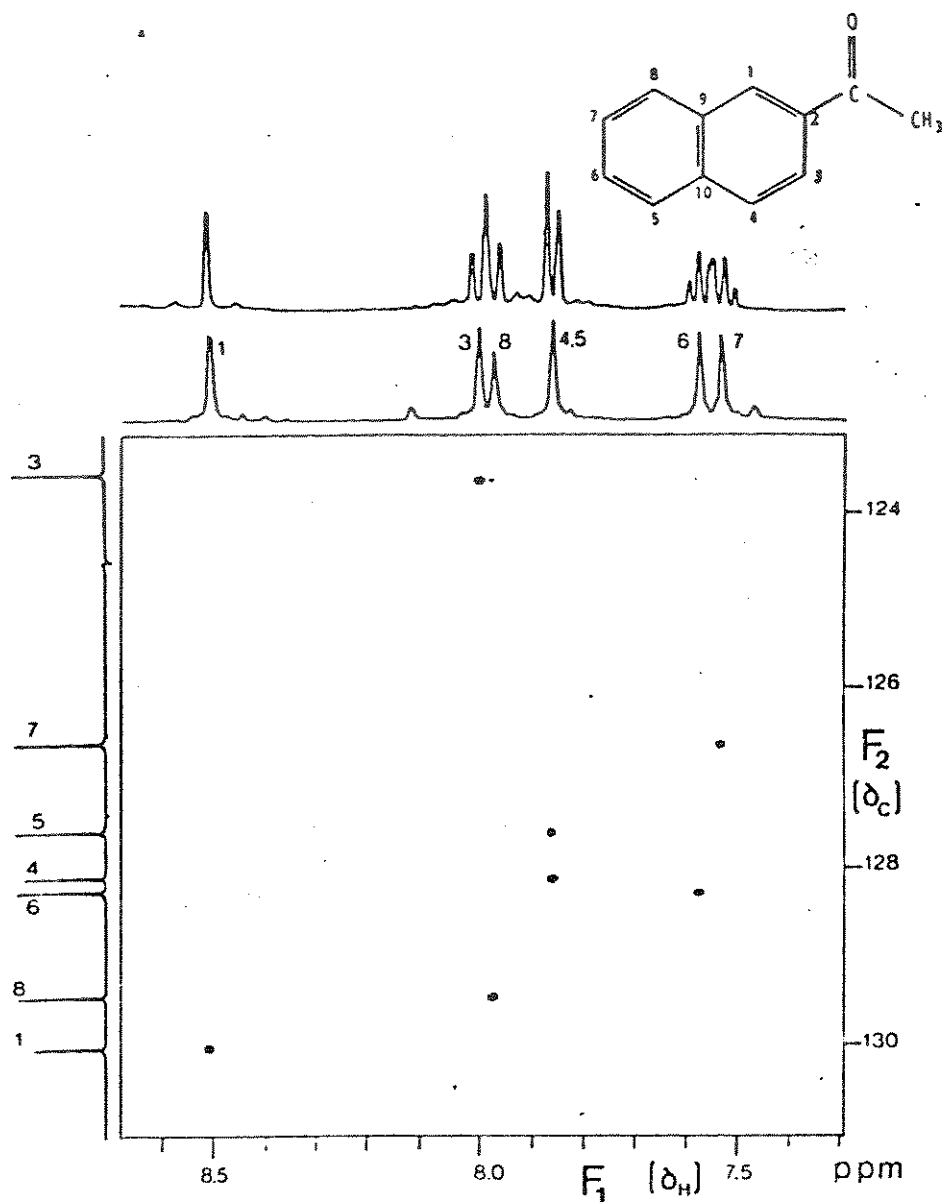


Figura 1. Corte de uma mapa de contorno HETCOR⁷⁷ a 500 MHz do 2-acetonaftaleno. Os espectros em 1D de ^1H e ^{13}C são incluídos nos eixos F1 e F2, respectivamente.

COLOC (Correlation via Long-Range Coupling)^{67-68,80-81}

Neste experimento são correlacionados, através de um mapa de contorno, os deslocamentos químicos de ^1H (em F1) e ^{13}C (em F2), a duas (^2J) e três (^3J) ligações. Em alguns casos, correlações entre ^{13}C e ^1H diretamente acoplados também são observados. Desta forma, carbonos quaternários podem ser distinguidos conforme ilustrado na Figura 2.

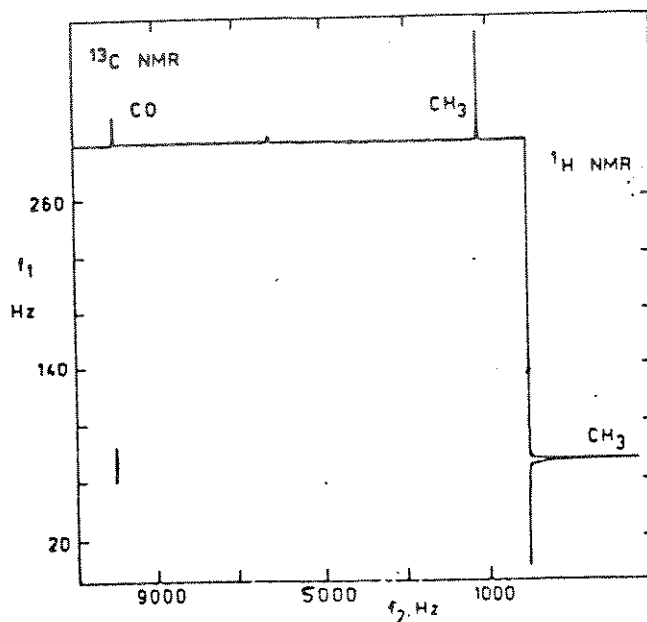


Figura 2. Espectro COLOC da acetona em benzeno deuterado⁸¹.

CAPITULO 4 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

"EFEITOS EMPÍRICOS DE SUBSTITUINTES EM BENZENOS"

EFEITOS EMPÍRICOS DE SUBSTITUINTES EM BENZENOS

4.1 Introdução

Em compostos aromáticos, os deslocamentos químicos de Carbono-13 são, em grande parte, determinados pelo efeito mesomérico (ressonância) e pelo efeito indutivo. Efeitos de campo, provenientes da polarização através do espaço do sistema π pelo campo elétrico do substituinte, e as influências dos efeitos estéricos sobre o carbono orto também devem ser considerados. Deslocamentos químicos do carbono substituído (C-1) são adicionalmente influenciados pelo efeito anisotrópico do substituinte e pelo efeito de proteção do átomo pesado⁶⁸.

A enorme dificuldade em se determinar a importância de cada um dos termos da constante de blindagem σ_s deu origem às "relações empíricas" e às "regras de aditividade", que se tornaram extremamente úteis na atribuição de sinais em RMN de ¹³C e na avaliação dos mecanismos de transmissão que operam em cada carbono.

4.2 Benzenos Substituídos

Os deslocamentos químicos de Carbono-13 de benzenos contendo substituintes não alquílicos (elétrons-doadores ou aceptores) são predominantemente determinados por efeitos mesoméricos e indutivos. Os deslocamentos químicos induzidos pelo substituinte sobre carbonos benzenóides ipso (C-1) monossustituídos são essencialmente indutivos e comparáveis aos efeitos α conhecidos de alcenos⁶⁸.

A correlação entre deslocamentos químicos de Carbono-13 e eletronegatividades dos substituintes é encontrada para os carbonos α (ou ipso, ou C-1) em muitas classes de compostos. Esta correlação é explanada em termos do aumento da retirada de elétrons dos orbitais dos átomos desses carbonos com o aumento da eletronegatividade do substituinte.

A extrema proteção observada para C-1 no iodobenzeno surge da influência do efeito do átomo pesado (Tabela 2; v. pág. 27). Este efeito é atribuído ao aumento da proteção diamagnética causada pela circulação eletrônica em átomos pesados no interior de um campo magnético.

Os átomos de carbono meta ($C_{3,5}$) permanecem quase que inalterados para todas as espécies de substituintes. Em benzenos monossustituídos, esses átomos de carbono geralmente ressonam a 129 ± 1 ppm. Substituintes elétron-doadores aumentam as densidades eletrônicas π nas posições orto e para e, portanto, induzem uma proteção relativa ao benzeno ($\delta C_{(o,p)} < 128,5$ ppm). Grupos elétron-aceptores diminuem as densidades eletrônicas π nas posições orto e para e, portanto, uma desproteção relativa ao benzeno é observada ($\delta C_{(o,p)} > 128,5$ ppm).

Nas posições orto operam os efeitos indutivo, de campo elétrico e ressonante. No caso do nitrobenzeno, por exemplo, o campo elétrico intramolecular do grupo nitro aumenta as densidades eletrônicas σ sobre os núcleos de carbonos orto, reduzindo a densidade eletrônica nos prótons adjacentes a estes carbonos. Este efeito, de fato, supera o efeito elétron-acceptor do grupo nitro e uma proteção é observada. Por razões similares, o efeito

elétron-acceptor de grupos carbonílicos nas posições orto é reduzido⁶⁸.

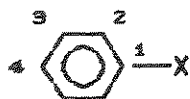
O efeito mesomérico predomina na posição para⁶⁸. O efeito do substituinte sobre o deslocamento químico do carbono para pode ser correlacionado^{68,82} com a densidade de carga total Δq , obtido de cálculos CNDO, de acordo com a Equação 1.

$$\delta_{C_5H_5} - \delta_{C_4(C_5H_5X)} = - 166 \Delta q \quad (1)$$

O efeito do substituinte, SCS (Substituent Chemical Shift), obtido dos deslocamentos químicos de Carbono-13 de vários benzenos monossustituídos, conforme a Equação 2, tem sido tabulado por Ewing⁸³ para um grande número de substituintes (Tabela 2; v. pág. 27).

$$SCSC_i = \delta_{C_i(C_5H_5X)} - 128,5 \text{ (ppm)} \quad (2)$$

Tabela 2. Efeitos Empíricos dos Substituintes ($^{13}\text{CSCS}$) em benzenos^a monossustituídos⁸⁹.



X	SCSC ₁	SCSC ₂	SCSC ₃	SCSC ₄
Me	9,22	0,66	-0,11	-3,04
COMe	8,9	0,1	-0,1	4,4
OCOMe	22,4	-7,1	0,4	-3,2
NH ₂	18,2	-13,4	0,8	-10,0
NMe ₂	22,5	-15,4	0,9	-11,5
+ NHMe ₂ (b)	12,7	-8,9	2,6	2,6
+ NH ₃ (b)	2,3	-4,0	2,4	2,2
+ NMe ₃ (b)	17,3	-9,5	2,4	2,4
NO ₂	19,9	-4,9	0,9	6,1
NO ¹¹¹	37,4	-7,7	0,8	7,0
OMe	31,4	-14,42	1,04	-7,71
OH	26,90	-12,80	1,35	-7,40
F	34,75	-12,97	1,58	-4,41
Cl	6,3	0,4	1,4	-1,9
Br	-5,8	3,2	1,6	-1,6
I	-34,1	8,9	1,6	-1,1

^aem CDCl₃ ou CCl₄

^bem SO₂ClF

Os parâmetros de SCS listados⁸⁹ na Tabela 2, acima, são uma média de todos os dados publicados para cada substituinte. Para soluções em acetona, tetraidrofurano, éter dimetílico e água, o

deslocamento químico dos carbonos do benzeno foi tomado como 129 ppm, sendo que para os demais solventes foi tomado como 128,5 ppm.

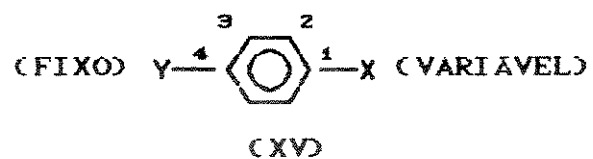
Os valores de SCS permitem a predição dos deslocamentos químicos dos carbonos do anel em benzenos polissubstituídos, de acordo com a Equação 3, abaixo^{68,83-84}.

$$\delta C_i (C_6H_{6-n}X_n) = 128,5 + \sum SCSC_i \text{ (ppm)} \quad (3)$$

Como os valores de SCS originam-se de benzenos monossubstituídos, estes incrementos não incluem interações com outros substituintes. Desvios dos dados experimentais em relação aos valores calculados (Equação 3) são esperados se os substituintes mostram interações inter- ou intramoleculares (por exemplo pontes de hidrogênio), fortes efeitos de ressonância e indutivo de sinais opostos ou repulsões estéricas, as quais induzem deformações nos ângulos de ligação em substituintes saturados e distorções de grupos contendo duplas ligações em conjugação com o sistema π benzenóide.

Os desvios de aditividade são denominados de "efeitos de não-aditividade" (NAE - Non Additivity Effects) ou também "deslocamento químico por interação intramolecular" (ICS - Interaction Intramolecular Chemical Shift)^{9,85-86}.

Um caso de não-aditividade dos efeitos dos substituintes é encontrado em benzenos 1,4-dissubstituídos (XV)⁸⁷⁻⁸⁸, onde o efeito do substituinte X sobre C_4 é função não somente do substituinte X, mas também da natureza do substituinte Y.



A aditividade requer que o SCS de qualquer substituinte nesta série seja o mesmo que o SCS deste substituinte em benzenos monossustituídos⁸⁸.

CAPITULO 5 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

"CORRELAÇÕES ENTRE RMN DE CARBONO-13 E CONSTANTES DOS
SUBSTITUÍNTES"

CORRELAÇÕES ENTRE RMN DE CARBONO-13 E CONSTANTES DOS SUBSTITUINTES

5.1 Equação de Hammett

Em físico-química orgânica constantemente são utilizados tratamentos matemáticos sobre dados experimentais em busca de correlações. Neste sentido, um grande número de modelos empíricos para a descrição de relações entre estrutura e reatividade têm surgido⁸⁹⁻⁹¹. As mais bem sucedidas e intensivamente investigadas são as Relações Lineares de Energia Livre (LFER-Linear Free Energy Relationships). Dentre estas, o mais notório exemplo encontra-se na Equação de Hammett^{89,92-95}.

A Equação de Hammett toma as formas (4) e (5), onde k é a constante de velocidade e K é a constante de equilíbrio para uma reação da cadeia lateral de um derivado benzênico meta ou para-substituído.

$$\log k = \log k^0 + \rho\sigma \quad (4)$$

$$\log K = \log K^0 + \rho\sigma \quad (5)$$

Os símbolos k^0 e K^0 denotam, respectivamente, a constante de velocidade e a constante de equilíbrio para o composto não substituído. A constante do substituinte, σ , mede o efeito polar, relativo ao hidrogênio ($\sigma_{m,p} = 0$), do substituinte na posição meta ou para e é, em princípio, independente da natureza da reação⁸⁹.

Uma medida quantitativa deste efeito polar é dada pela diferença entre o valor do pKa do ácido benzóico substituído e o valor do pKa do próprio ácido benzóico, (pKa)₀.

$$\sigma_x = \log K - \log K^0 = -pK_a + (pK_a)_0 \quad (6)$$

onde o índice x representa a posição do substituinte (m = meta ou p = para). Os valores de σ_m e σ_p de alguns substituintes, obtidos da Equação 6, estão indicados na Tabela 3.

Tabela 3. Valores de Algumas Constantes de Hammett

Subst.	σ_m	σ_p	σ_p^-	σ_p^+
H	0,00	0,00	0,00	0,00
Me	-0,07	-0,17	-0,17	-0,31
Et	-0,07	-0,15	-0,19	-0,30
n-Pr	-0,06	-0,13	-0,06	-0,29
n-Bu	-0,08	-0,16	-0,12	-0,29
OMe	0,12	-0,27	-0,26	-0,78
OEt	0,10	-0,24	-0,28	-0,81
SMe	0,15	0,00	0,06	-0,60
NO ₂	0,71	0,78	1,27	0,79
CHO	0,35	0,42	1,03	0,73
COMe	0,38	0,50	0,84	0,47
CN	0,56	0,66	1,00	0,66
F	0,34	0,06	-0,03	-0,07
Cl	0,37	0,23	0,19	0,11
Br	0,39	0,23	0,25	0,15
I	0,35	0,18	0,27	0,14

5.2 As Escalas σ^- e σ^+ (dualidade das constantes do substituinte)

Quando os valores de σ , baseados na ionização do ácido benzóico, são usados, desvios podem ocorrer com p-substituintes de efeito -R para reações envolvendo centros de reação ricos em elétrons e com p-substituintes de efeito +R para reações envolvendo centros de reação deficientes de elétrons.

Tais constantes especiais para substituintes de efeito -R são denotadas σ^- , e aquelas para substituintes +R são denotadas σ^+ ; sendo que o uso de σ^- e σ^+ geralmente fornece informações com relação à natureza do estado de transição de uma reação particular. A necessidade do uso de σ^- ou σ^+ indica grande delocalização eletrônica^{89,96}.

Alguns dos valores de σ_p^- e σ_p^+ para alguns substituintes são mostrados na Tabela 3.

5.3 A Separação dos Efeitos Indutivo e de Ressonância

Os valores de σ de Hammett medem a resultante dos efeitos indutivo e de ressonância. Taft e Lewis⁹⁷⁻⁹⁹ sugeriram que este efeito resultante deveria ser quantitativamente separado em contribuições indutivas e de ressonância, através das seguintes Equações:

$$\sigma_m = \sigma_I + \alpha\sigma_R \quad (7)$$

$$\sigma_p = \sigma_I + \sigma_R \quad (8)$$

A análise dentro de efeitos indutivos e de ressonância pode também ser feita com constantes σ^0 , resultando em valores de σ_R^0 ou com constantes σ^+ e σ^- resultando em σ_R^+ e σ_R^- .

respectivamente^{89-90,96}. Alguns destes valores são mostrados nas Tabelas 4 e 5 (v. pág. 35 e 37).

Exner¹⁰⁰ tem modificado a análise deste tipo, baseado nas seguintes Equações:

$$\sigma_m = \lambda_m \sigma_I + 0,33 \sigma_R \quad (9)$$

$$\sigma_p = \lambda_p \sigma_I + \sigma_R \quad (10)$$

λ_m e λ_p são os coeficientes de transmissão do efeito indutivo nas posições meta e para. Uma determinação experimental de ambos, λ_m e λ_p , foi executada por Exner¹⁰⁰ utilizando um sistema do tipo CH_2X , aparentemente livre do efeito mesomérico dos substituintes.

Para $\sigma_R = 0$, as Equações (9) e (10) resultam em

$$\sigma_p = (\lambda_p / \lambda_m) \sigma_m \quad (11)$$

Empiricamente, a razão $\lambda_p / \lambda_m = 1,14$ foi encontrada, com $\lambda_p = 1,25$ e $\lambda_m = 1,10$.

Um dos valores¹⁰¹ mais populares de σ_R , denotado por σ_R^0 , tem sido obtido da Equação 10, com $\lambda_p = 1,00$ e trocando σ_p por σ_p^0 :

$$\sigma_R^0 = \sigma_p^0 - \lambda_p \sigma_I \quad (12)$$

Os valores corrigidos são calculados com $\lambda_p = 1,25$.

Referindo-se às constantes de dissociação de fenóis e ions benzenamínió, podemos definir constantes σ_R^- com base em σ_p^- e similarmente σ_R^+ com base em σ_p^+ :

$$\sigma_{\text{R}}^{+} = \sigma_{\text{P}}^{+} - \lambda_{\text{P}} \sigma_{\text{I}} \quad (13)$$

$$\sigma_{\text{R}}^{-} = \sigma_{\text{P}}^{-} - \lambda_{\text{P}} \sigma_{\text{I}} \quad (14)$$

Alguns valores corrigidos⁹⁰ de σ_{R}^{+} , $\sigma_{\text{R}}^{\text{O}}$ e σ_{R}^{-} , calculados com $\lambda_{\text{P}} = 1,25$, são mostrados na Tabela 5 (v. pág. 37).

Tabela 4. Valores de Algumas Constantes de Hammett

Subst.	$\sigma_{\text{R}}^{\text{BA}}$	σ_{I}	$\sigma_{\text{R}}^{\text{O}}$	$\sigma_{\text{R(B)}}^{-}$	$\sigma_{\text{R(F)}}^{-}$
H	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Me	-0,18	0,01	-0,11	-0,11	-0,06
Et	-0,15	0,00	-0,10	-	-
n-Pr	-0,14	0,01	-0,11	-	-
n-Bu	-0,15	-0,01	-0,12	-	-
OMe	-0,56	0,29	-0,45	-0,45	-0,36
OEt	-0,50	0,26	-0,44	-	-
SMe	-0,23	0,23	-0,20	-0,14	-0,04
NO ₂	0,13	0,65	0,15	0,46	0,46
CHO	0,09	0,33	0,24	0,53	-
COMe	0,17	0,33	0,16	0,47	0,47
CN	0,15	0,51	0,13	0,33	0,24
F	-0,39	0,45	-0,34	-0,45	-0,45
Cl	-0,19	0,42	-0,23	-0,23	-0,23
Br	-0,22	0,45	-0,19	-0,19	-0,19
I	-0,24	0,42	-0,16	-0,11	-0,11

5.4 O Tratamento de Swain-Lupton

De acordo com Swain e Lupton¹⁰², o efeito polar de um dado substituinte pode ser expresso em termos de duas características básicas: uma constante de campo, \mathcal{F} , e uma constante de ressonância, \mathcal{R} . Todas as outras escalas são combinações lineares de \mathcal{F} e \mathcal{R} (Equação 15), abaixo, onde f e r são fatores que ponderam os efeitos de campo e de ressonância, respectivamente.

$$\sigma = f\mathcal{F} + r\mathcal{R} \quad (15)$$

Alguns valores de \mathcal{F} e \mathcal{R} são dados na Tabela 5 (v. pág. 37).

5.5 Outras Escalas de Constantes dos Substituintes

Várias outras escalas de constantes dos substituintes têm surgido e têm sido tabeladas em revisões¹⁰³⁻¹⁰⁴. Entre estas constantes incluem:

σ_{α} , parâmetro de polarizabilidade, obtida¹⁰⁵ de cálculos *ab initio* de potenciais de ionização de CH_3X , a qual resulta da polarização de X por uma carga positiva situada a 3Å do átomo de carbono.

σ_{κ} , parâmetro de eletronegatividade, obtido¹⁰⁶ de cálculos *ab initio* sobre a carga do hidrogênio em H-X. Os cálculos fornecem a carga transferida através da ligação σ em H-X, comparada com H-H, onde é zero.

σ_{F} , parâmetro de campo elétrico, tem sido obtido¹⁰³ por inúmeros métodos^{103,107-109}, inclusive de deslocamentos químicos de RMN de ^{19}F de fluorobenzenos *m*- e *p*-substituídos.

Exemplos de alguns valores destas constantes estão compilados na Tabela 6 (v. pág. 38).

Tabela 5. Valores de Algumas Constantes de Hammett

Subst.	σ_p^0	σ_{RC}^0	σ_{RC}^-	σ_{RC}^+	ρ	ρ
H	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Me	-0,15	-0,13	-0,13	-0,30	-0,05	-0,14
Et	-0,13	-0,12	-0,12	-0,29	-0,07	-0,11
n-Pr	-0,13 ^a	-	-	-	-	-
n-Bu	-	-	-	-	-	-
OMe	-0,12	-0,49	-0,49	-1,15	0,41	-0,50
OEt	-	-	-	-	0,36	-0,44
SMe	0,08	-0,32	-0,32	-0,98	0,33	-0,19
NO ₂	0,82	0,00	0,41	0,00	1,11	0,16
CHO	0,49	0,16	0,63	0,16	-	-
COMe	0,46	0,09	0,44	0,09	0,53	0,20
CN	0,69	0,00	0,28	0,00	0,85	0,18
F	0,17	-0,53	-0,53	-0,75	0,71	-0,34
Cl	0,27	-0,35	-0,35	-0,48	0,69	-0,16
Br	0,26	-0,33	-0,33	-0,44	0,73	-0,18
I	0,27	-0,22	-0,22	-0,37	0,67	-0,20

^a estimado

Tabela 6. Valores de Algumas Constantes de Hammett

Subst.	σ_{α}	σ_{π}	σ_{F}	E_s	ν
H	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Me	-0,35	0,00	0,00	-1,24	0,52
Et	-0,49	-0,01	0,00	-1,31	0,56
n-Pr	-0,54	-0,01	0,00	-1,60	0,68
n-Bu	-0,57	-	0,00	-1,63	0,68
OMe	-0,17	0,55	0,25	-0,55	0,36
OEt	-0,23	0,55	0,25	-0,55	0,48
OMe	-0,63	-0,15	0,25	-1,07	0,64
NO ₂	-0,26	0,46	0,65	-1,01	0,35
CHO	-0,46	-0,05	0,31	-	0,50
COMe	-0,55	-0,04	0,26	-	0,50
CN	-0,46	0,30	0,60	-0,51	0,40
F	0,13	0,70	0,44	-0,46	0,27
Cl	-0,43	0,16	0,45	-0,97	0,55
Br	-0,59	-	0,45	-1,16	0,65
I	-	-	0,43	-1,40	0,78

5.6 Efeito Estérico

A definição das constantes σ_{I} a partir da hidrólise de ésteres do ácido acético¹¹⁰ admitia que efeitos estéricos eram operantes nas hidrólises ácida e básica, com a mesma intensidade. Desta forma, a contribuição estérica remanescente, E_s , pode ser obtida ou da hidrólise ácida ou da hidrólise básica:

$$\log (k/k^0)_A = E_s + (\rho_I)_A \sigma_I \quad (16)$$

$$\log (k/k^0)_B = E_s + (\rho_I)_B \sigma_I \quad (17)$$

Taft¹¹⁰ admitiu simplesmente $(\rho_I)_A = 0$ e calculou as constantes estéricas, E_s , de acordo com a Equação 18, abaixo:

$$E_s = \log (k/k^0)_A \quad (18)$$

Charton¹¹¹ definiu uma nova constante, ν , para substituintes simples como H, F, Cl e Br, a partir de seus raios de van der Waals, r (em pm).

$$\nu = r - 120 \quad (19)$$

O valor de 120 é o raio do hidrogênio, o qual tornou-se o padrão para a escala.

Alguns exemplos de valores⁹⁰ das constantes estéricas E_s e ν são mostradas na Tabela 6 (v. pág. 38).

5.7 Correlações em RMN de Carbono-13

Embora as constantes de Hammett e outras demais que se seguiram terem sido obtidas de estudos cinéticos, seus valores estão relacionados à alterações provocadas pelo substituinte na distribuição de cargas na molécula^{89,93-94}, através dos efeitos indutivo e de ressonância. Desta forma, com a difusão da técnica de RMN e pelo fato que os deslocamentos químicos são dependentes das alterações de densidade de cargas induzidas pelos substituintes no sítio de prova, surgiram vários estudos de

correlação entre as constantes σ de Hammett e deslocamentos químicos.

Os sistemas aromáticos, notadamente o anel benzênico, são, neste contexto, de especial interesse, não somente do ponto de vista químico mas também pelo fato de se prestarem ao estudo de propagação dos efeitos indutivo e de ressonância. Extensivas correlações entre deslocamentos químicos de Carbono-13 e constantes σ de Hammett, em benzenos monossustituídos, foram primeiramente reportados por Spiesscke e Schneider¹¹², seguindo os pioneiros estudos de Lauterbur¹¹³⁻¹¹⁴.

Existem vários métodos para se estudar correlações entre deslocamento químico de Carbono-13 e constantes de Hammett. O mais simples deles é o SSP (Single Substituent Parameter), que consiste na correlação simples entre o SCS e apenas um tipo de escala de constante do substituinte, representado pela Equação 20.

$$\text{SCS} = \rho\sigma \quad (20)$$

Exner e Budesinsky¹¹⁵ correlacionaram, através das Equações 21 e 22, o deslocamento químico de Carbono-13 de $\text{C}\equiv\text{N}$, em benzonitrilas *m* e *p*-substituídas, com as constantes σ_m e σ_p , respectivamente.

$$\text{SCS (CN)} = -3,21 \sigma_m \quad r = 0,948 \quad (21)$$

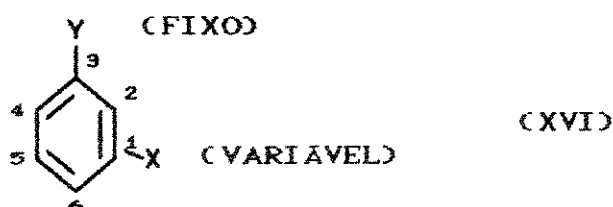
$$\text{SCS (CN)} = -2,39 \sigma_p \quad r = 0,964 \quad (22)$$

Taft¹¹⁶ e colaboradores¹⁰¹ mostraram que o deslocamento químico do Carbono 4 (C-4), em benzenos monossustituídos, seria melhor correlacionado com uma combinação de σ_I e σ_R . Este método é conhecido como DSP (Dual Substituent Parameter) e é expresso pela Equação 23.

$$SCS = \rho_I \sigma_I + \rho_R \sigma_R \quad (23)$$

Neste método, σ_I e σ_R são constantes que exprimem separadamente as contribuições indutiva e ressonante, respectivamente, de um substituinte e ρ_I e ρ_R são os fatores que ponderam a contribuição de cada um desses efeitos, sendo chamados de coeficientes de transmissão. Quatro escalas σ_R podem ser usadas¹¹⁷⁻¹²¹ (σ_R^- , σ_R^o , σ_R^{BA} ou σ_R^+), dependendo das exigências eletrônicas do sítio de prova.

Bromilow e colaboradores¹²² têm utilizado o método DSP no estudo de várias séries de benzenos 1,3-dissustituídos (XVI).



Como resultado de suas pesquisas, obtiveram as seguintes correlações (Y = H):

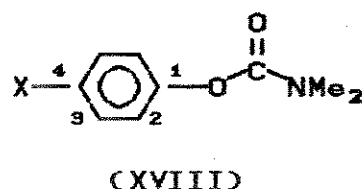
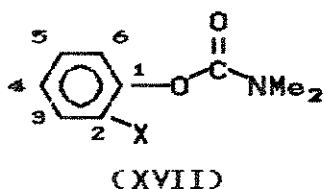
$$SCS (C_4) = 4,6 \sigma_I + 21,5 \sigma_R \quad (f = 0,03 \text{ e } s = 0,18) \quad (24)$$

$$SCS (C_3) = 1,6 \sigma_I - 1,4 \sigma_R \quad (f = 0,19 \text{ e } s = 0,24) \quad (25)$$

É interessante notar que há um efeito reverso no Carbono 3 (Equação 25), onde substituintes elétron-doadores por ressonância tendem a desproteger este átomo de carbono e substituintes elétron-atraentes por ressonância tendem a protegê-lo. No Carbono 4, (Equação 24), o efeito de ressonância é bem maior, ou seja, mais importante que o efeito indutivo na predição dos valores de SCS (C_4). Já no Carbono 3, a magnitude desses efeitos é quase a mesma.

Para todos os outros substituintes Y estudados também foi observado o efeito reverso sobre o átomo de Carbono 3. O efeito de ressonância continuou também sendo o efeito mais importante sobre o SCS (C_4).

Um interessante trabalho foi reportado por Yamagami e colaboradores¹²³, utilizando a análise DSP sobre N,N-dimetil carbamatos de fenila *o* e *p*-substituídos (XVII e XVIII).



Comparando os valores observados experimentalmente com os valores calculados para C_6 (XVII), observaram que este átomo era mais desprotegido do que se esperava. Tais desvios sistemáticos foram atribuídos à conformação do grupo carbamato.

Ainda neste trabalho, Yamagami e seus colaboradores executaram correlações do tipo DSP para o Carbono 5 dos carbamatos *o*-substituídos e para o grupo carbonila dos carbamatos *o* e *p*-

substituídos, através das Equações 26, 27 e 28, respectivamente:

$$\text{SCS (C}_5\text{)} = 5,21 \sigma_{\text{I}} + 16,00 \sigma_{\text{R}} - 0,06 \quad r = 0,994 \quad (26)$$

$$\text{SCS (CO)} = -2,24 \sigma_{\text{I}} - 0,62 \sigma_{\text{R}} - 0,09 \quad r = 0,957 \quad (27)$$

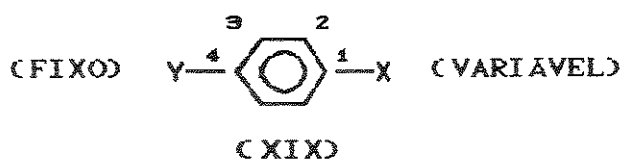
$$\text{SCS (CO)} = -1,74 \sigma_{\text{I}} - 1,85 \sigma_{\text{R}} - 0,05 \quad r = 0,995 \quad (28)$$

$$\text{SCS}_{\text{PhX}} (\text{C}_p) = 5,71 \sigma_{\text{I}} + 16,00 \sigma_{\text{R}} - 0,26 \quad r = 0,996 \quad (29)$$

Um valor negativo de ρ_{I} (efeito reverso) tem sido observado em correlações de SCS em carbonos de cadeias laterais e é explicado¹²⁴ pela polarização π . O valor absoluto de ρ_{I} na Equação 27 (ρ -série) é um pouco maior que o valor de ρ_{I} da Equação 28 (p -série), e depende da distância entre o carbono carbonílico e o substituinte X. O valor de ρ_{R} na Equação 28 (-1,85) é comparável com o obtido (-1,52) para os acetatos de fenila p -substituídos¹²⁴. Por outro lado, a contribuição de ρ_{R} (-0,62) é substancialmente menor na Equação 27 (ρ -carbamatos) quando comparado ao valor de ρ_{R} (-1,85) da Equação 28 (p -carbamatos); isto sugere que as interações estéricas entre o grupo carbamato e o substituinte X inibe a ressonância de um ou ambos os substituintes para os ρ -carbamatos. Como mencionado acima, não havia evidências que o substituinte X estivesse fora do plano do anel, portanto, Yamagami e seus colaboradores admitiram que havia uma mudança conformacional do grupo OCONMe_2 de tal modo que os dois substituintes estivessem o mais afastado possível um do outro. Desta forma, o grupo carbamato não mais estaria no mesmo plano do anel, o que resultaria em um decréscimo no grau de conjugação entre o anel aromático e os elétrons não ligantes do átomo de

oxigênio (QCONMe_2) e, portanto, haveria um decréscimo no valor de ρ_R .

Embora superior ao método de análise com um só parâmetro, o método DSP apresenta limitações. É o caso de benzenos 1,4-dissubstituídos⁸⁸ (XIX), onde o efeito do substituinte X sobre C-4 é função não somente do substituinte X, mas também da natureza do substituinte Y.



Este é um exemplo de não aditividade dos efeitos dos substituintes. A aditividade requer que o SCS de qualquer substituinte nesta série, seja o mesmo que o SCS deste substituinte em benzenos monossubstituídos⁸⁸.

Estudos^{87-88,125-126} sobre várias séries de benzenos 1,4-dissubstituídos (XIX) têm mostrado que os deslocamentos de Carbono-13 são sistematicamente não-aditivos. A principal razão para a não-aditividade nas posições *ipso* e *para* resulta da ação do substituinte Y, que exerce um efeito sensibilizante sobre a resposta do átomo de Carbono 4 (XIX) ao SCS, induzido pelo substituinte X. Uma segunda razão para a não-aditividade é a interação mútua entre os substituintes X e Y.

Uma forma de se quantificar a interação mútua dos substituintes foi proposta mais recentemente^{87-88,122}. Este método é conhecido como DSP-NLR (Dual Substituent Parameter Non-Linear Resonance) e é representado pela Equação 30, a seguir:

$$SCS = \rho_I \sigma_I + \rho_R [\sigma_R^0 / (1 - \varepsilon \sigma_R^0)] \quad (30)$$

Nesta equação, utiliza-se apenas uma escala de ressonância (σ_R^0). O parâmetro efetivo de ressonância $\bar{\sigma}_R = \sigma_R^0 / (1 - \varepsilon \sigma_R^0)$ passa a ser uma função contínua (e não linear) do novo parâmetro ε , que é a medida da demanda eletrônica que o sítio de prova (C-4), influenciado por Y, impõe a X. Valores negativos de ε caracterizam grupos Y aceptores de elétrons π e valores positivos, grupos doadores π . O valor absoluto de ε é tanto maior quanto maior for a capacidade doadora/acceptora π de Y. Quando ε é zero, a equação DSP-NLR se reduz à DSP convencional.

Brownlee e Sadek⁸⁸ têm utilizado este método (Tabela 7) no estudo de SCS (C₄) de algumas séries de benzenos 1,4-dissubstituídos (XIX).

Tabela 7. Análise DSP-NLR sobre dados de SCS em benzenos 1,4-dissubstituídos.

Subst. Y	ρ_I	ρ_R	ε	f	s
OMe	3,1	17,8	0,45	0,06	0,26
OCOMe	3,2	17,5	0,06	0,05	0,23
CONH ₂	5,4	17,9	-0,48	0,05	0,27
CSNH ₂	5,2	17,7	-0,58	0,06	0,32
H	4,5	21,9	0,06	0,03	0,15

s = desvio padrão

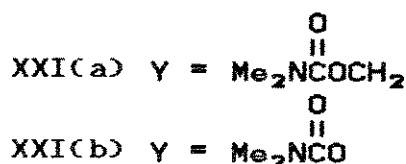
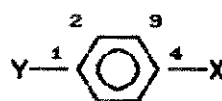
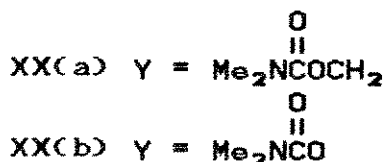
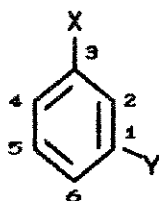
f = desvio padrão / raiz quadrada da média dos desvios

Brownlee e Sadek concluíram que o grupo OMe é melhor doador

de elétrons ($\sigma = 0,45$), enquanto que o grupo OCOMe ($\sigma = 0,06$) praticamente não interage com o anel. Isto é devido à estabilização dentro do próprio grupo, a qual compete com interações de ressonância entre o grupo e o anel.

A troca do oxigênio do grupo CONH_2 por enxofre não causa dramáticas mudanças nas propriedades eletrônicas do substituinte.

Yamagami e colaboradores¹²⁷ têm estudado a relação entre a atividade anticonvulsivante e a estrutura de vários N,N-dimetilcarbamatos de benzila e fenila m- e p-substituídos (XX e XXI) e observaram que a atividade biológica destes compostos (XX a, XXI a) estava relacionada com propriedades eletrônicas (σ) dos substituintes.



Desde que a atividade biológica dos N,N-dimetilcarbamatos de benzila depende parcialmente das propriedades eletrônicas do substituinte X, Yamagami e seus colaboradores esperavam que os deslocamentos químicos de Carbono-13 destes compostos e dos N,N-dimetilcarbamatos de fenila poderiam ser correlacionados com suas atividades farmacológicas. Neste sentido, executaram primeiramente correlações entre $^{13}\text{CSCS}$ e constantes σ de Hammett pelo método

DSP-NLR, para os compostos XX (b) e XXI (b). Alguns resultados deste trabalho estão compilados na Tabela 8.

Tabela 8. Análise DSP-NLR para C_1 em N,N-dimetilcarbamatos de fenila *m* e *p*-substituídos.

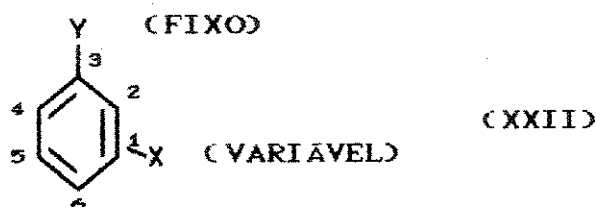
série	ρ_I	ρ_R	λ^a	ϵ	f^b
meta	5,2	21,9	4,2	0,01	0,03
para	3,3	18,0	5,5	0,04	0,05

$$^a\lambda = \rho_R / \rho_I$$

$^b f$ = raiz quadrada da média dos desvios/raiz quadrada da média dos valores experimentais

Os efeitos indutivo e ressonante do substituinte X sobre SCS (C_1) são mais importantes para os carbamatos de fenila *m*-substituídos.

A aplicação do método DSP-NLR ao Carbono 4 de benzenos 1,3-dissubstituídos (XXII) não mostra melhoria sensível¹²² sobre a qualidade das correlações se comparado ao método DSP, uma vez que não existem interações diretas de ressonância entre Y e X.



Mais recentemente, vários trabalhos nesta área têm sido publicados^{115,129,128-130}, tanto através de análise com um parâmetro como através dos métodos DSP e DSP-NLR.

CAPITULO 6 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

"PREPARAÇÃO DE BENZENOS MONO-, DI- E TRISSUBSTITUIDOS, URÉIAS E CARBAMATOS; TRANSFORMAÇÃO DE GRUPOS FUNCIONAIS"

"PREPARAÇÃO DE BENZENOS MONO-, DI- E TRISSUBSTITUIDOS, URÉIAS E CARBAMATOS; TRANSFORMAÇÃO DE GRUPOS FUNCIONAIS"

6.1 PREPARAÇÃO DE NITROCOMPOSTOS AROMÁTICOS

Sem dúvida, o reagente mais utilizado para a nitração de compostos aromáticos é uma mistura de ácido nítrico e ácido sulfúrico¹³¹⁻¹³³.

Para substratos muito ativos, a reação pode ser feita também com ácido nítrico em água, ácido acético ou em anidrido acético¹³¹. Se condições anidras são requeridas, a nitração pode ser efetuada com N_2O_5 em CCl_4 , na presença de P_2O_5 , o qual remove a água formada na reação¹³⁴. Nitração em meio alcalino pode ser acompanhada com ésteres de ácido nítrico, como o nitrato de etila ($EtONO_2$). Outros agentes nitrantes são: nitrato de metila e BF_3 ¹³⁵, $NaNO_2$ e ácido trifluoroacético¹³⁶, N_2O_4 ¹³⁷ e sais nitrônio¹³⁸ tais como $NO_2^+BF_4^-$, $NO_2^+PF_6^-$ e $NO_2^+CF_3SO_3^-$.

Mais recentemente Sura e colaboradores¹³⁹ têm utilizado nitrato de uréia como reagente nitrante na mononitração de benzenaminas *o*, *m* e *p*-substituídas ($R = Me, Cl, Br, OMe$ e OEt). Os rendimentos variam entre 70 e 80%.

Outros métodos de nitração de sistemas aromáticos envolvem a nitração indireta, através da substituição de: a) ácido sulfônico¹⁴⁰ e b) grupos diazônio (reação de Sandmeyer)¹³⁹.

Oxidação de aminas e nitrosocompostos aromáticos também constituem outros métodos de preparação de nitrocompostos aromáticos. As aminas podem ser oxidadas por H_2O_2 30%, em ácido acético glacial¹⁴¹, e também por ácido peróxitrifluoroacé-

tico¹⁴². Já os nitrosocompostos podem ser oxidados através do uso de uma solução aquosa 30% de H_2O_2 em ácido trifluoroacético¹⁴³.

Na década de 80, Laszlo¹⁴⁴⁻¹⁴⁵ introduziu o clayfen e o claycop, versáteis catalisadores para reações orgânicas heterogêneas. Entre outras aplicações^{144,146-147}, clayfen e claycop podem ser também utilizados para a nitração regioseletiva de fenóis em THF, éter etílico ou tolueno, à temperatura ambiente¹⁴⁸⁻¹⁴⁹; e para a mononitração seletiva de halobenzenos¹⁵⁰, na presença de anidrido acético em hexano (ou diclorometano), também à temperatura ambiente.

6.2 PREPARAÇÃO DE C-NITROSOCOMPOSTOS AROMÁTICOS

Nitrosação do anel aromático com ácido nitroso é normalmente feita somente com substratos ativos tais como aminas e fenóis. Entretanto, aminas aromáticas primárias são normalmente diazotadas sob estas condições^{131,151}, e aminas aromáticas secundárias tendem a reagir para produzir preferencialmente N-nitrosocompostos. Por outro lado, aminas aromáticas secundárias podem ser C-nitrosadas de duas maneiras. O N-nitroso composto primeiramente obtido pode ser isomerizado ao C-nitroso composto (Rearranjo de Fischer-Hepp¹⁵²), ou pode ser tratado com um outro mol de ácido nitroso para produzir um N,C-dinitrosocomposto.

Ácido nitrosilsulfúrico em ácido sulfúrico concentrado foi usado¹⁵³ como agente de nitrosação direta de certas aminas aromáticas primárias e secundárias. Típicas aminas primárias, as quais sofrem nitrosação direta são: *m*-toluidina, *p*-xilidina, *m*-anisidina, *m*-aminofenol, etc. As aminas secundárias derivadas

destas aminas primárias também podem ser nitrosadas diretamente.

Nitrito de sódio com ácidos minerais ou nitrito de pentila com ácidos minerais são típicos agentes de nitrosação. 5-N,N-dialquil-amino-2-nitrosafenóis têm sido preparados¹⁵⁴ em bons rendimentos (14-79%) pela nitrosação de 3-N,N-dialquilaminofenóis com ácido clorídrico e nitrito de sódio à 0-5°C.

A nitrosação de fenóis procede de maneira similar à nitrosação de aminas terciárias^{131,151}.

Nitrosocompostos aromáticos e alifáticos também podem ser preparados por variados métodos de oxidação: a) oxidação de aminas com ácido de Caro (ácido permonosulfúrico, H_2SO_5)^{141,155-156} e b) oxidação de aminas à temperatura ambiente, com ácido peracético ou ácido perfórmico¹⁵¹.

6.3 PREPARAÇÃO DE N-CARBAMATOS (URETANAS) E N-CARBAMOTIATOS

N-Carbamatos são preparados quando isocianatos são tratados com álcoois. Este é um excelente método de preparação, de ampla aplicação e que produz bons rendimentos. Ácido ciânico (HNCO) produz carbamatos não substituídos (O-Carbamatos)¹⁵¹. Isotiocianatos similarmente levam à formação de tiocarbamatos¹⁵⁷, RNHCSOR'.

Álcoois terciários e fenóis podem reagir com isocianatos para produzir uretanas quando são catalisadas por ácidos ou bases. Isocianatos reagem com álcoois primários à 25-30°C, entretanto, álcoois secundários e terciários reagem mais lentamente¹⁵¹.

N-alkilcarbamatos podem ser preparados através da reação de carbonatos de dialquila com alquilaminas¹⁵⁸⁻¹⁵⁹.

O tratamento de cloroformatos de alquila com amônia ou aminas

fornece um bom método laboratorial para a preparação de carbamatos. Entretanto, desde que fosgênio está envolvido na preparação do éster cloroformiato, grande cuidado deve ser tomado. Alternativamente pode-se utilizar a condensação do álcool com uréia para a preparação de carbamatos.

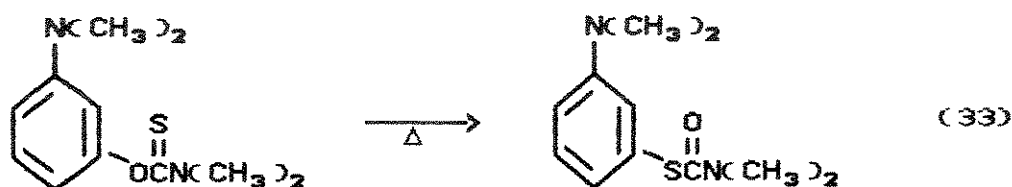
N,N-dimetilcarbamato de 3-N',N'-dimetilaminofenila foi preparado¹⁶⁰ em 74% de rendimento a partir do cloroformiato correspondente e dimetilamina (Equação 32). O cloroformiato, por sua vez, foi preparado a partir do 3-N,N-dimetilaminofenol e fosgênio, em 80% de rendimento (Equação 31).



Um método bastante prático de se obter N,N-dimetilcarbamatos de fenila substituídos é o tratamento de fenóis com cloreto de N,N-dimetilcarbamoíla^{58,161-165} (Me_2NCOCI) e uma base. Por este método, Nozawa e colaboradores¹⁶¹ prepararam o N,N-dimetilcarbama-to de 3-N',N'-dimetilaminofenila, como intermediário na síntese do iodeto de neostigmina. Stevens e Beutel⁵⁸ utilizaram piridina como base na preparação de vários N,N-dimetilcarbamatos de fenila substituídos. Perjéssy e colaboradores¹⁶³ também prepararam vários N,N-dimetilcarbamatos de fenila substituídos, utilizando hidreto de sódio para gerar o fenóxido de sódio.

N,N-dimetilcarbamatotiatos de Q-fenila substituídos também podem ser preparados da mesma maneira, mas utilizando-se cloreto de N,N-dimetiltiocarbamoíla (Me_2NCSCI) como agente tiocarbamilante¹⁶⁶.

N,N-dimetilcarbamiatos de S-fenila substituídos ($\text{Me}_2\text{NCOSC}_6\text{H}_5\text{X}$) podem ser obtidos através da reação de tiofenóis¹⁶³ com o cloreto de N,N-dimetilcarbamoila, utilizando-se trietilamina ou hidróxido de sódio para a geração do tiofenóxido. Podem também ser obtidos através de rearranjo térmico de N,N-dimetilcarbamiatos de Q-fenila substituídos a altas temperaturas^{163,166} ($\sim 300^\circ\text{C}$). Por exemplo, N,N-dimetilcarbamiato de S-3-N',N'-dimetilamino fenila foi preparado¹⁶⁶ a partir do N,N-dimetilcarbamiato de Q-3-N',N'-dimetilaminofenila (Equação 33), através do rearranjo térmico à 280°C e em 95-100% de rendimento.



6.4 REDUÇÃO DE NITRO E NITROSOCOMPOSTOS AROMÁTICOS A AMINAS

Aminas têm sido preparadas pela redução de uma variedade de compostos nitrogenados (amidas, nitrilas, nitro e nitroso compostos), através de muitos agentes redutores. Particularmente nas séries aromáticas muitas aminas têm sido preparadas pela redução dos correspondentes nitro e nitrosocompostos. Nitrosocompostos e hidroxilaminas podem ser reduzidos a aminas pelos mesmos reagentes que reduzem nitrosocompostos¹³¹.

Um grande número de agentes redutores tem sido utilizados para a redução de nitro grupos: Zn, Sn ou Fe e ácido mineral^{162,167a}, hidrogenação catalítica^{154,167b,168}, hidrazina e um catalisador¹⁶⁹, TiCl_3 ,¹⁷⁰ ácido fórmico e Pd-C,¹⁷¹ NaBH_4 e SnCl_2 ,¹⁷² Na_2S e compostos correlatos^{167a,173-174}, CrCl_2 em meio ácido¹⁷⁵, NaBH_4 e

Pd-C,¹⁷⁶ etc..

3-aminofenol pode ser preparado a partir do 3-nitrofenol através de vários métodos de redução: CrCl₂/HCl aquoso (67%)¹⁷⁵, N₂H₄.H₂O/Cu ou Fe em pó (76,4%)¹⁷⁷, H₂/Pd-C (90%)¹⁷⁸, KHF₆(CO)₄ (85%)¹⁷⁹, NaBH₄/Pd-C (61%)¹⁷⁶. Sivanandaiah e colaboradores¹⁷¹ utilizaram ácido fórmico, formiato de sódio e carvão paladizado para obter 3-aminofenol em 92% de rendimento.

Acetato de 3-aminofenila foi obtido¹⁸⁰ a partir do acetato de 3-nitrofenila em 92% de rendimento, utilizando SnCl₂ como agente redutor, em etanol. Este mesmo composto foi também preparado através da hidrogenação do acetato de 3-nitrofenila catalisada por óxido de platina¹⁸¹, em 43% de rendimento.

Satoh e colaboradores¹⁷² prepararam o acetato de 4-aminofenila em 96% de rendimento, através da redução do nitrocomposto correspondente com NaBH₄ e SnCl₂. N,N-dimetil-1,3-benzenodiamina tem sido obtida por redução do nitrocomposto correspondente, através de vários reagentes: Sn/HCl (55%)¹⁸², N₂H₄/Ni (78,5%)¹⁸³, cetona/KOH (80%)¹⁸⁴ e Fe/HCl (80%)¹⁶².

Morgan e Clayton¹⁸⁵ obtiveram N¹,N¹,4-trimetil-1,3-benzeno diamina através de redução do N,N,4-trimetil-3-nitrobenzenamina, utilizando estanho metálico em ácido clorídrico concentrado. Haworth e colaboradores⁴⁴ prepararam 4-cloro-N¹,N¹-dimetil-1,3-benzenodiamina através da redução do nitrocomposto correspondente, também utilizando Sn/HCl. Clemo e Smith¹⁸⁶ também prepararam a diamina acima, mas utilizaram Fe/HCl.

Exemplos de redução de nitrosocompostos são a preparação do dicloridrato de 2-amino-5-N,N-dimetilaminofenol a partir do 5-N,N-

dimetilamino-2-nitrosafenol, utilizando-se ditionito de sódio¹⁸⁷ ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$); H_2/Ni ^{167b} e SnCl_2/HCl aquoso 5N (η 34%)^{188a}.

6.5 ACILAÇÃO DE FRIEDEL-CRAFTS

O mais importante método para a preparação de arilcetonas é conhecido como acilação de Friedel-Crafts^{188b}. Os reagentes utilizados não são somente os haletos de acila mas também ácidos carboxílicos, anidridos e cetenos.

Todos os quatro halogenetos de acila podem ser utilizados, embora os cloretos sejam mais comumente empregados¹³¹. Geralmente um catalisador é requerido. Cloreto de alumínio é o catalisador mais comum, mas muitos outros ácidos de Lewis têm sido empregados¹³¹, como por exemplo AlBr_3 , FeCl_3 , ZnCl_2 , BF_3 , etc..

4'-amino-2'-hidróxiacetofenona tem sido preparada¹⁸⁹⁻¹⁹² a partir da N-(3-metóxifenil)-acetamida, utilizando-se cloreto de alumínio como catalisador.

6.6 PREPARAÇÃO DE URÉIAS

A síntese direta de uréias em laboratório, a partir de aminas e derivados carbonílicos gasosos, nem sempre é conveniente devido à necessidade de equipamentos de pressão. Os métodos laboratoriais mais comuns de preparação de uréias envolvem a condensação de aminas com uréias, isocianatos ou derivados de isocianatos.

Alguns dos derivados carbonílicos mais empregados na síntese de uréias são o dióxido de carbono, dissulfeto de carbono, monóxido de carbono e enxofre, carbonatos, fosgênio e cloretos de carbamóila¹⁵¹.

Somente uns poucos casos têm sido reportados para a preparação de uréias aromáticas a partir de amins primárias e fosgênio. Amins secundárias reagem com fosgênio para produzir cloretos de carbamoíla¹⁹³, os quais, sob tratamento com amônia, amins primárias ou secundárias, produzem uréias assimétricas¹⁹⁴.

Michler e Escherich¹⁹⁵ prepararam a N'-fenil-N,N-dimetiluréia a partir de benzenamina e cloreto de N,N-dimetilcarbamoíla, em benzeno, mas o rendimento obtido não é citado.

6.7 N-METILAÇÃO DE AMINAS AROMÁTICAS

O tratamento de amônia e amins com haletos de alquila, sulfatos de dialquila ou p-toluenosulfonatos de alquila é classificado como "alquilações de Hofmann". O tratamento de amônia com haletos de alquila normalmente produz uma mistura de amins primárias, secundárias e terciárias e o sal haleto de amônio quaternário.

Pelo ajuste da razão molar, temperatura, tempo de reação e outras condições, é possível controlar a reação de tal maneira que uma dessas classes de amins torna-se o produto principal.

A reatividade normal de haletos é $I > Br > Cl$, sendo que os clorocompostos são geralmente inertes. Devido à baixa volatilidade e custo, N-metilação é geralmente feita com sulfato de dimetila, em vez de iodeto de metila.

Atkinson e Biddle¹⁹⁶ obtiveram a 4'-dimetilamino-2'-nitroacetofenona em 72,4% de rendimento, tratando 4'-amino-2-nitroacetofenona com sulfato de metila em meio aquoso básico e sob refluxo. Wepster¹⁹⁷ preparou a N,N,2-trimetil-4-nitrobenzenamina,

em 70% de rendimento, a partir de 2-metil-4-nitrobenzenamina e sulfato de metila, sob refluxo por 7 horas.

Haworth e colaboradores⁴⁴ prepararam 4-cloro-N,N-dimetil-3-nitrobenzenamina a partir da 4-cloro-3-nitrobenzenamina utilizando iodeto de metila e carbonato de sódio, em metanol.

Também utilizando sulfato de metila, Bobranskii e Eker¹⁶² prepararam o metilsulfato de neostigmina a partir do N,N-dimetil-carbamato de 3-N',N'-dimetilaminofenila, em acetona, com 75% de rendimento.

Uma modificação da reação de Leuckart¹⁹⁸ para a preparação de aminas metiladas, a qual requer condições de reação menos drásticas, conhecida como reação de Eschweiler-Clarke¹⁹⁹, envolve o uso de solução aquosa de formaldeído e um excesso de ácido fórmico como agente redutor. Usualmente as condições de reação são tais que somente a amina terciária pode ser isolada²⁰⁰⁻²⁰¹. Por este método, Borkowski e Wagner²⁰² prepararam N,N-dimetil-4-metóxi benzenamina a partir da 4-metóxi benzenamina, em 50% de rendimento.

Giumanini e colaboradores²⁰³ têm utilizado um método modificado para a metilação de aminas aromáticas primárias e secundárias. Este método envolve o uso de uma solução de formaldeído e ácido sulfúrico diluído em tetraidrofurano e uma solução da amina e boroidreto de sódio também em tetraidrofurano.

Outros agentes metilantes também são conhecidos e utilizados, como por exemplo: fosfato de trimetila²⁰⁴, tetrafluoroborato de trimetiloxônio²⁰⁵ ($\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$), trifluorometanossulfonato de metila²⁰⁶ e carbonato de dimetila²⁰⁷.

6.8 HALOGENAÇÃO DE ANEIS BENZÊNICOS

Compostos aromáticos podem ser clorados ou bromados pelo tratamento com cloro ou bromo na presença de um catalisador. Cloreto férrico e outros ácidos de Lewis são geralmente usados como catalisadores. Para substratos ativos como aminas, fenóis, etc., nenhum catalisador é necessário¹³¹.

Fenóis podem ser bromados exclusivamente na posição orto por tratamento à -70°C com Br_2 , na presença de t-butilamina ou trietilenodiamina. Predominantes orto clorações de fenóis têm sido observadas com cicloexadienos clorados²⁰⁸.

Outros reagentes têm sido usados: HOCl , HOBr , N-cloro e N-bromo amidas²⁰⁹ (especialmente N-bromosuccinimida), perbrometos de N,N,N-trimetilbenzilamônio-4-substituídos e perbrometos de N,N,N-trimetilbenzenamônio substituídos²¹⁰. Dibrometo de dioxano foi utilizado por Kosolapoff²¹¹ para a monobromação de aminas aromáticas terciárias, mas resulta em pobres rendimentos para arilaminas primárias e secundárias.

Fox e colaboradores²¹² utilizaram 2,4,4,6-tetrabromo-2,5-cicloexadienona para efetuar a monobromação de uma ampla série de aminas aromáticas primárias, secundárias e terciárias, quase que exclusivamente na posição para. Além dos altos rendimentos (70-94%), a bromoamina é frequentemente obtida em alto grau de pureza.

O tratamento de sais de diazônio com CuCl ou CuBr leva à formação de cloretos ou brometos de arila, respectivamente. Este tipo de reação é conhecida como "Reação de Sandmeyer" e se constitui num dos melhores métodos de se introduzir bromo ou cloro em um anel aromático¹³¹. Os rendimentos são geralmente altos.

Iodo é o menos reativo dos halogênios em substituição aromática¹³¹. Exceto para substratos ativos, um agente oxidante deve normalmente estar presente. Exemplos de agentes oxidantes são HNO_3 , HIO_3 , SO_3 e H_2O_2 .

Iodação também pode ser realizada por ICl ,²¹⁹ que é um melhor agente de iodação quando comparado a I_2 . Outros métodos de iodação incluem I_2 na presença de: sais de cobre²¹⁴, SbCl_5 ,²¹⁵ $\text{AlCl}_3\text{-CuCl}_2$,²¹⁶ TlOAc ,²¹⁷ azoisobutironitrila²¹⁸ (AIBN), etc..

Um dos melhores métodos para a introdução de iodo em anéis aromáticos é a reação de sais de diazônio com íons iodeto¹³¹. 4-iodofenol foi obtido²¹⁹ em 70% de rendimento a partir do 4-aminofenol e utilizando-se H_2SO_4 , NaNO_2 e KI como reagentes.

Fluoração direta de anéis aromáticos²²⁰⁻²²² com F_2 não é fácil à temperatura ambiente, devido à extrema reatividade do flúor. Fluoração também tem sido reportada com AgF_2 ,²²³ CH_3COOF ,²²⁴ etc..

A decomposição térmica de fluoroboratos de diazônio (Reação de Schiemann) é, sem dúvida, o melhor método de se introduzir flúor em um anel aromático²²⁵. Por este método, Bergmann e colaboradores²²⁶ prepararam 4-flúorofenol a partir de 4-aminofenol em 71% de rendimento. Fluorofenóis são obtidos com melhores resultados partindo-se de fluoroanilóis²²⁷⁻²²⁸.

6.9 PREPARAÇÃO DE FENÓIS

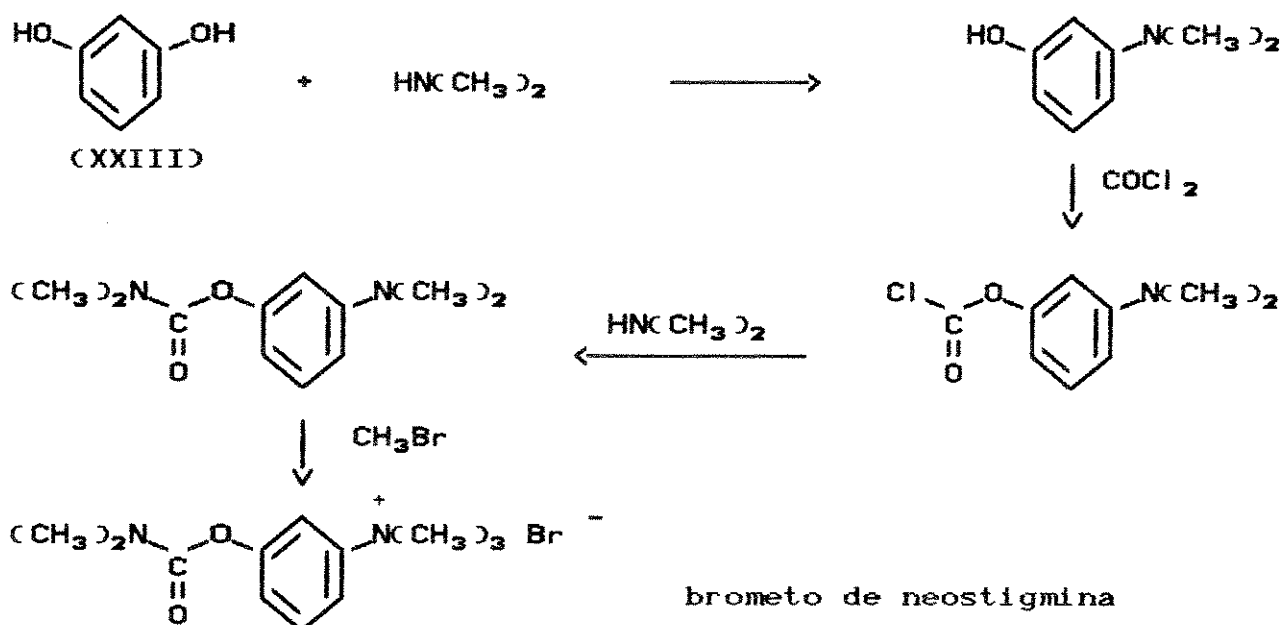
Fenóis podem ser preparados por uma série de métodos diferentes^{131,151}, entre eles: clivagem de éteres fenólicos²²⁹, fusão alcalina de íons sulfonato²³⁰, hidroxilação de anéis aromáticos²³¹⁻²³², hidrólise de sais de diazônio²³³, etc..

3-nitrofenol é preparado²³³ em 85,1% de rendimento por diazotação da 3-nitrobenzenamina, utilizando H_2SO_4 , $NaNO_2$ e H_2O . Também por este método pode-se citar a preparação do 3-N,N-dimetilaminofenol¹⁶², 2-bromo-5-N,N-dimetilaminofenol²³⁴, 2-cloro-5-N,N-dimetilaminofenol⁴⁴ e 2-metil-4-N,N-dimetilaminofenol⁴⁴, a partir das respectivas aminas.

6.10 SÍNTESE DA NEOSTIGMINA

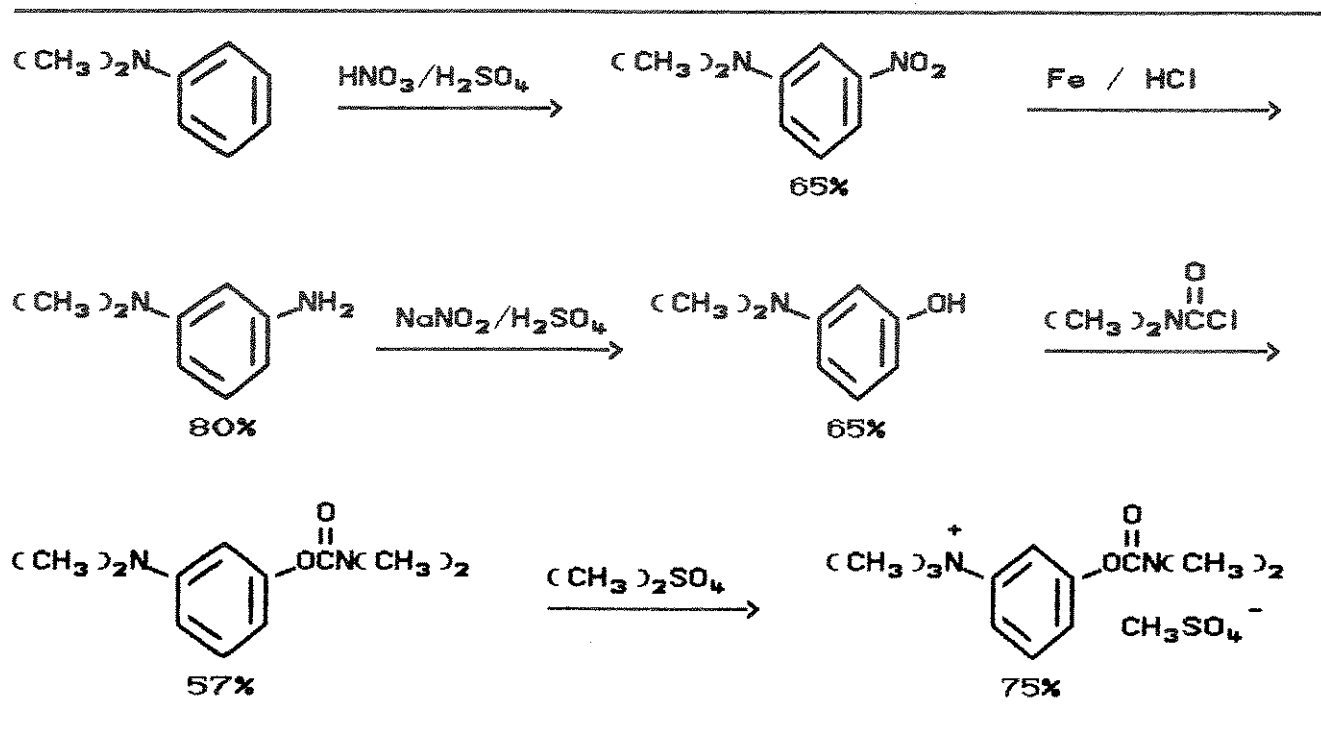
A neostigmina é geralmente obtida a partir do resorcinol¹⁹ (XXIII), conforme ilustrado no Esquema 4. Outras rotas sintéticas patenteadas^{160,235-238}, tendo *m*-aminofenol e *m*-nitrofenol como matéria-prima e utilizando, entre outros, fosgênio e dimetilamina como reagentes, são também citadas na literatura.

Esquema 4. Síntese da Neostigmina a partir do Resorcinol



A neostigmina pode também ser preparada a partir da N,N-dimetilbenzenamina, através de métodos sintéticos ordinários¹⁶², conforme o Esquema 5.

Esquema 5. Síntese da Neostigmina a partir da N,N-dimetilbenzenamina



CAPITULO 7

"APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS"

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

7.1 Síntese dos compostos

As rotas sintéticas exploradas para a preparação de todos os compostos estão ilustradas nos Esquemas 6-17 (v. pág. 64 - 75). O rendimento obtido e a propriedade física (p.e. ou p.f.) de alguns intermediários de síntese e de todos os derivados do metilsulfato de neostigmina estão compilados nas Tabelas 8-11 (v. pág. 111-114).

De uma maneira geral os rendimentos obtidos foram muito bons, principalmente se considerarmos que, em alguns casos, purificações adicionais do produto desejado são necessárias.

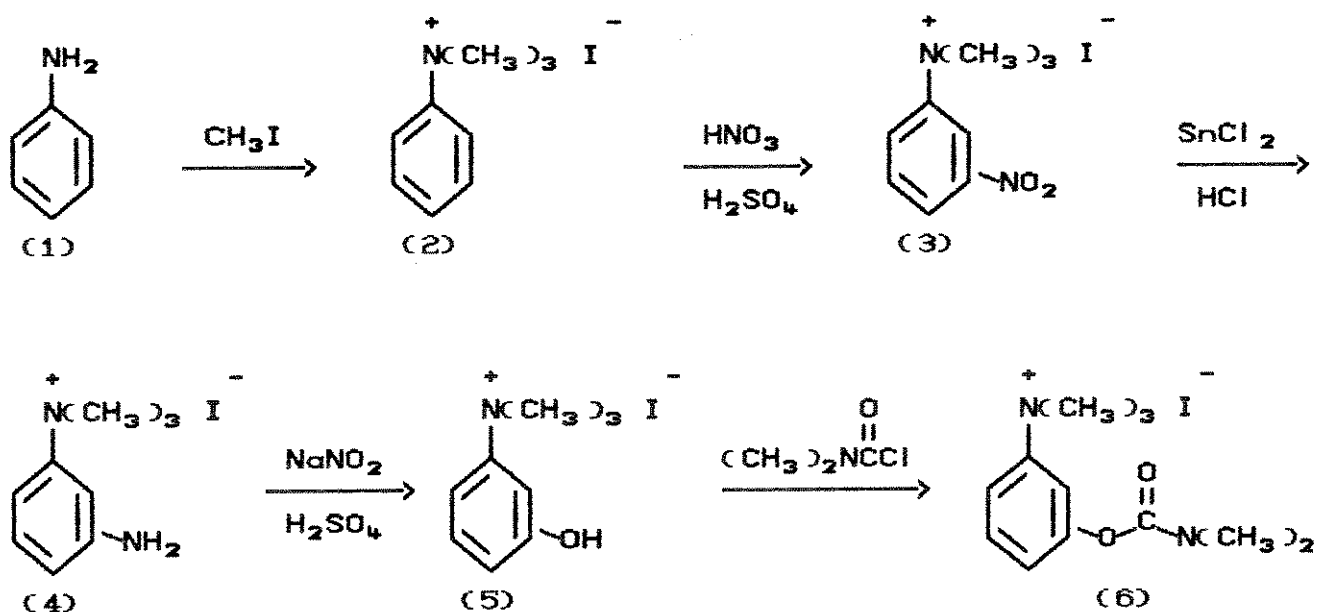
Com relação ao metilsulfato de neostigmina (17), das três rotas sintéticas propostas (Rotas 1, 2A e 2B, v. pág. 64 - 65) para a sua preparação, duas delas foram concluídas (Rotas 2A e 2B), sendo que a Rota 1 foi abandonada, como veremos mais adiante. Com relação à rota sintética para a preparação dos derivados halogenados do metilsulfato de neostigmina, a idéia original seria obter o intermediário dicloridrato de 2-amino-5-N,N-dimetilamino-fenol (29), sendo que a partir deste seriam introduzidos os halogênios, conforme a Rota 6 (v. pág. 67). Esta rota também não foi concluída, pois, além das dificuldades encontradas na manipulação do diaminofenol, a reação de diazotação deste intermediário para a introdução de iodo apresentou um baixo rendimento. Isto nos levou a crer que também teríamos dificuldades de obtenção dos demais derivados halogenados a partir deste diaminofenol. Desta forma, pesquisou-se outras rotas sintéticas para a preparação dos derivados halogenados da neostigmina, conforme

mostrado nos Esquemas 10, 11, 14 e 17 (v. pág. 68-69, 72 e 75).

As rotas sintéticas para a preparação do nitro- e flúor-derivados do metilsulfato de neostigmina (Rota 13 e Rota 14, respectivamente; v. pág. 74 - 75) também não foram concluídas. No caso do nitro-derivado não foi possível concluir a última etapa da síntese, envolvendo a metilação do N,N-dimetilcarbamato de 5-N',N'-dimetilamino-2-nitrofenila (64) com sulfato de metila. Já no caso do flúor-derivado não conseguimos obter o intermediário fenólico (69), através da diazotação da 4-flúor-N¹,N¹-dimetil-1,3-benzenodiamina (68). Estas e outras reações serão discutidas detalhadamente mais adiante.

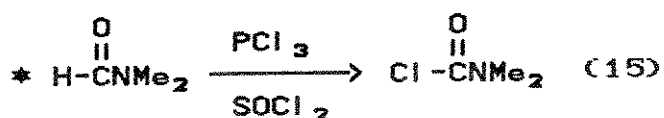
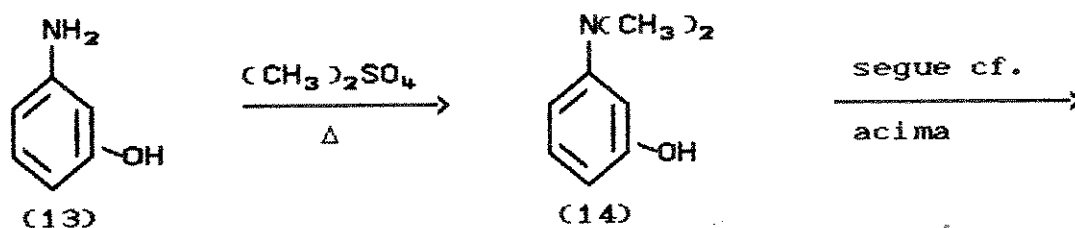
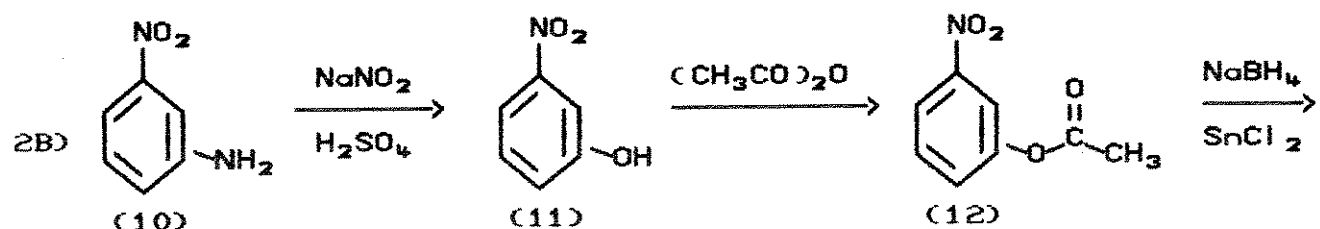
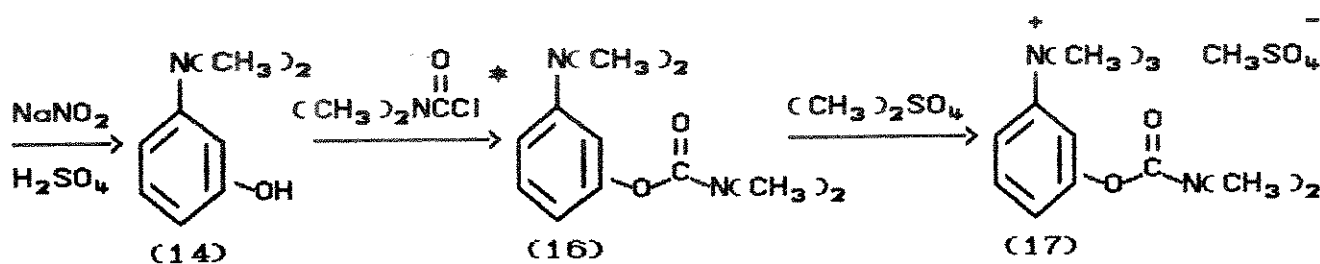
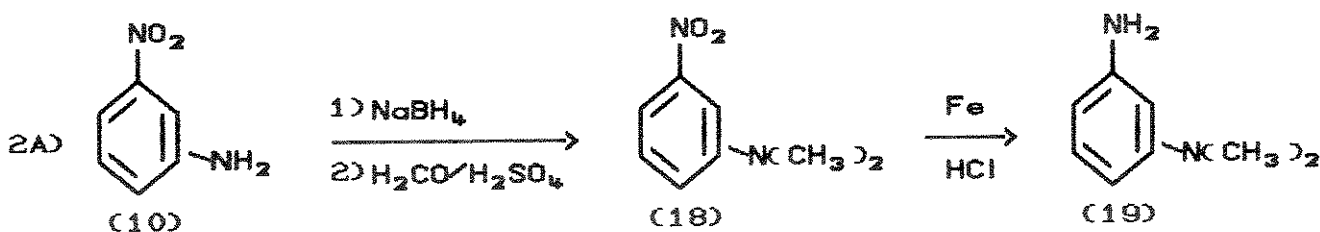
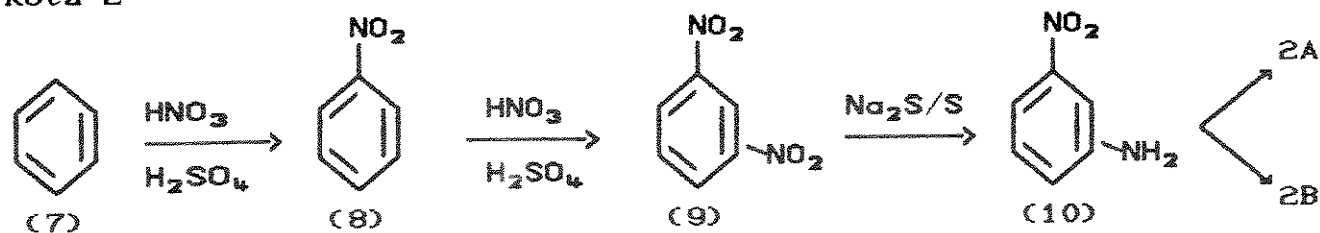
Esquema 6. Rota Sintética para a Preparação da Neostigmina

Rota 1



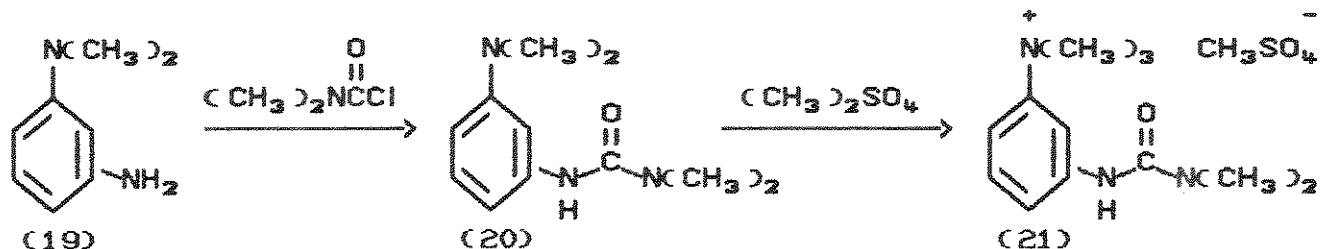
Esquema 7. Rotas Sintéticas para a Preparação da Neostigmina

Rota 2

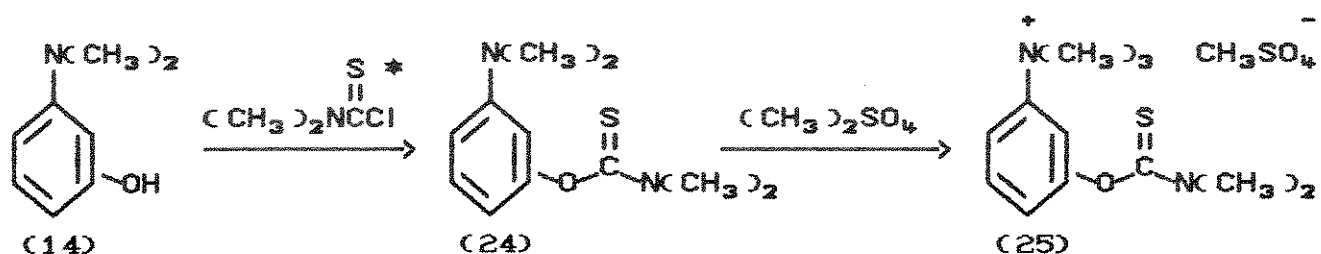


Esquema 8. Preparação dos Derivados do Metilsulfato de Neostigmina por Substituição Alostérica

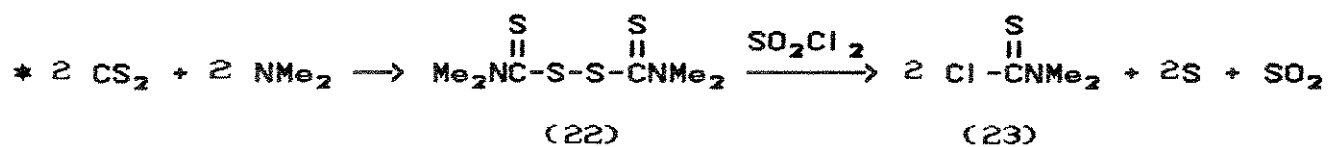
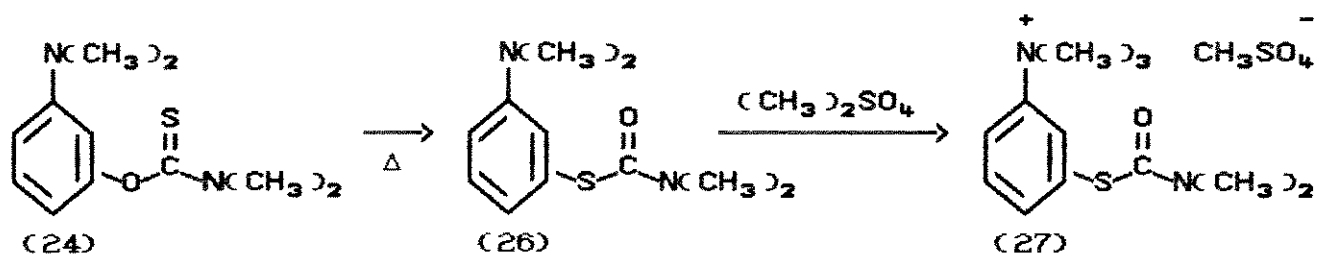
Rota 3



Rota 4

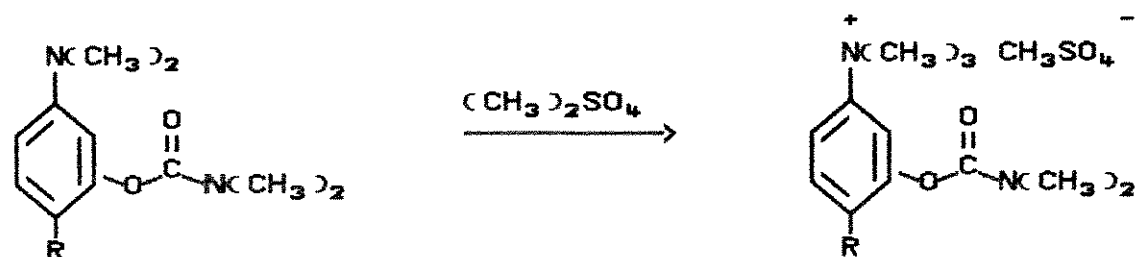
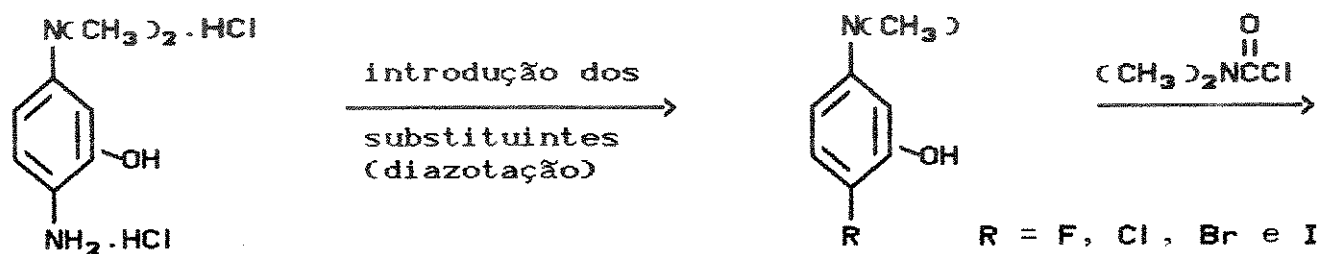
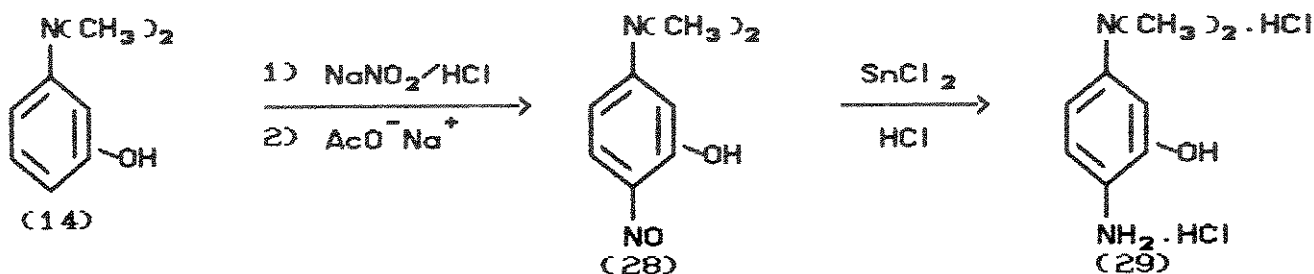


Rota 5



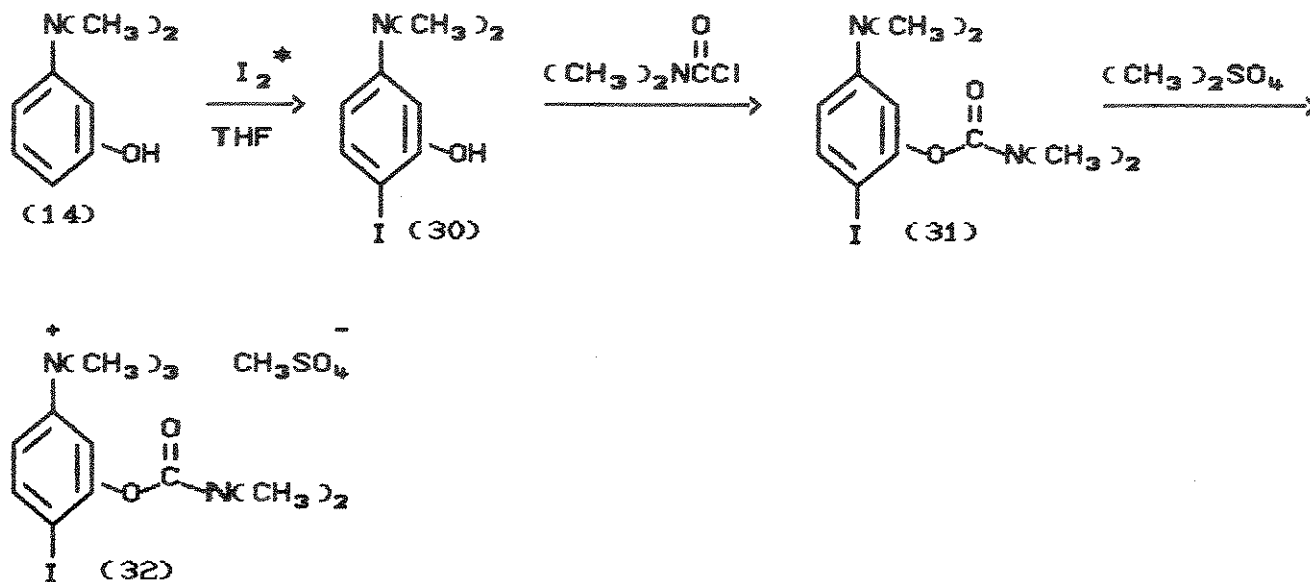
Esquema 9. Preparação dos Derivados Halogenados do Metilsulfato de Neostigmina por Substituição no Anel Aromático

Rota 6



Esquema 10. Preparação do Iodo-Derivado do Metilsulfato de Neostigmina

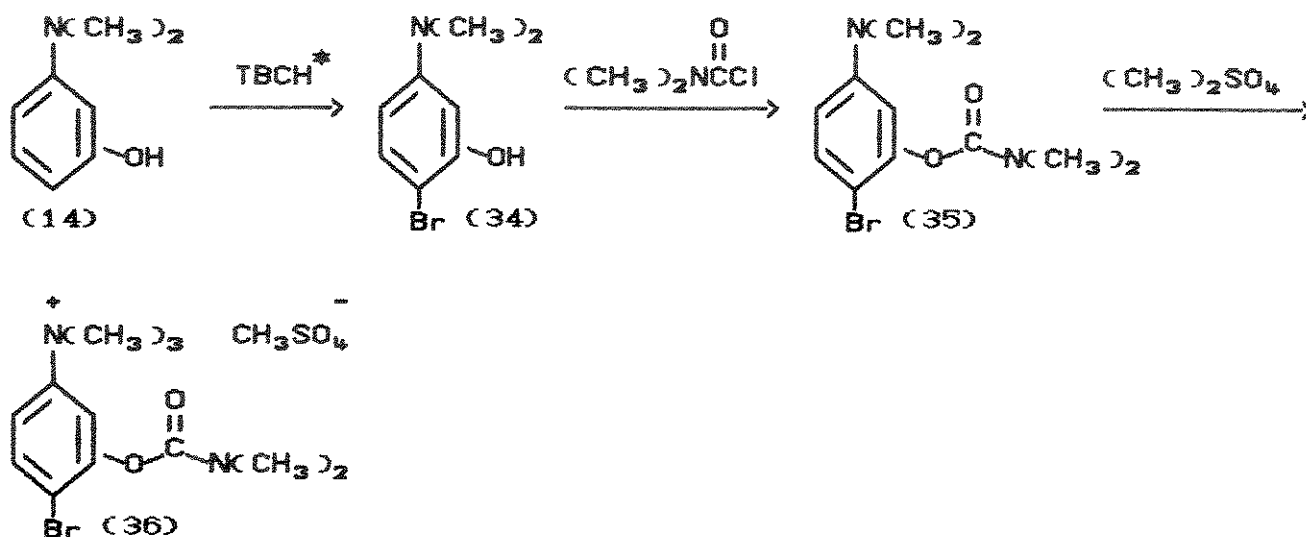
Rota 7



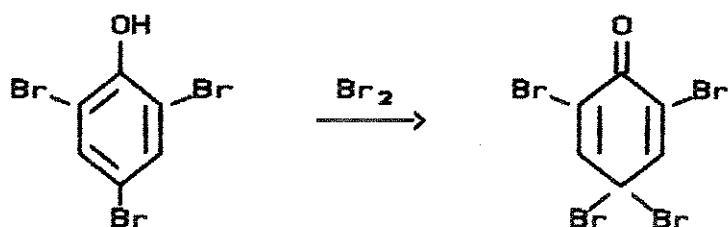
* ou $KIO_3/KI/H^+$

Esquema 11. Preparação do Bromo-Derivado do Metilsulfato de Neostigmina

Rota 8

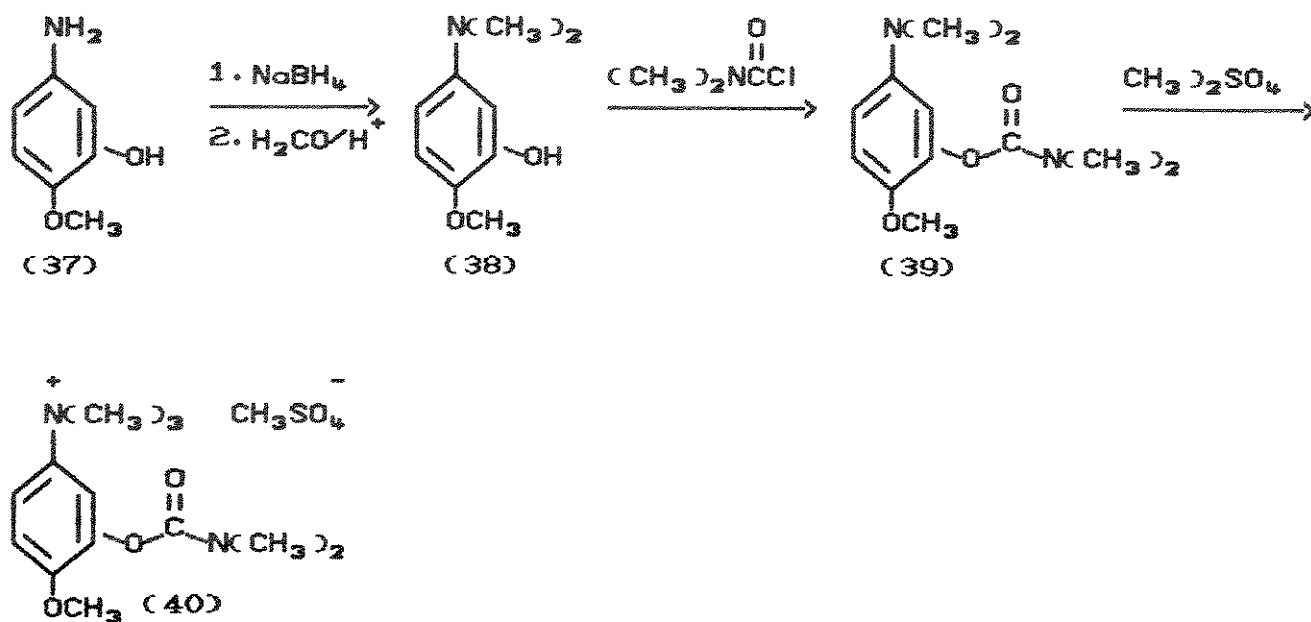


* TBCH = 2,4,4,6-tetrabromo-2,5-cicloexadien-1-ona (33)



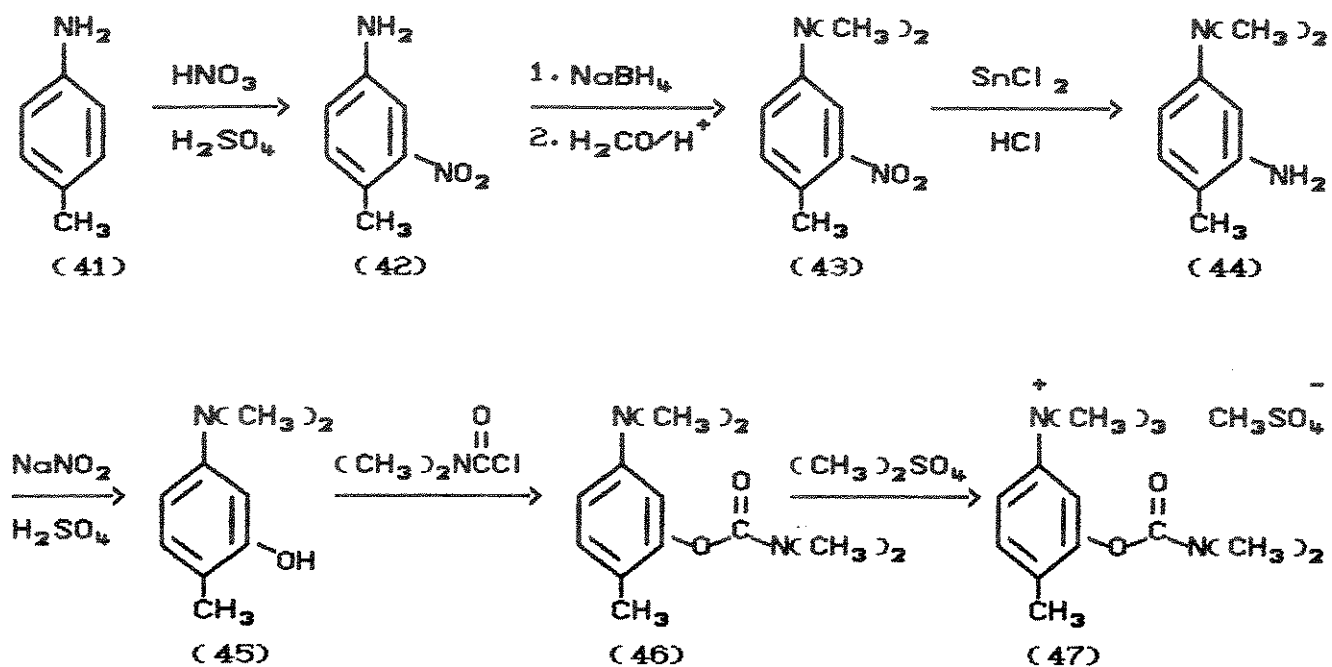
Esquema 12. Preparação do Metóxi-Derivado do Metilsulfato de Neostigmina

Rota 9



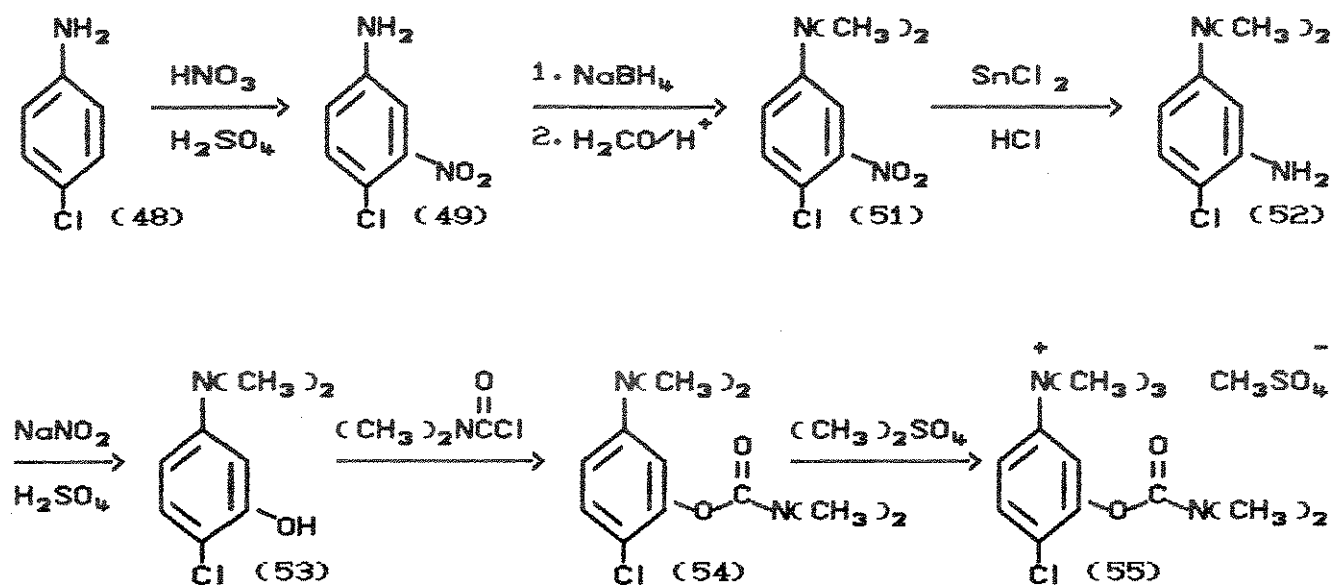
Esquema 13. Preparação do Metil-Derivado do Metilsulfato de Neostigmina

Rota 10



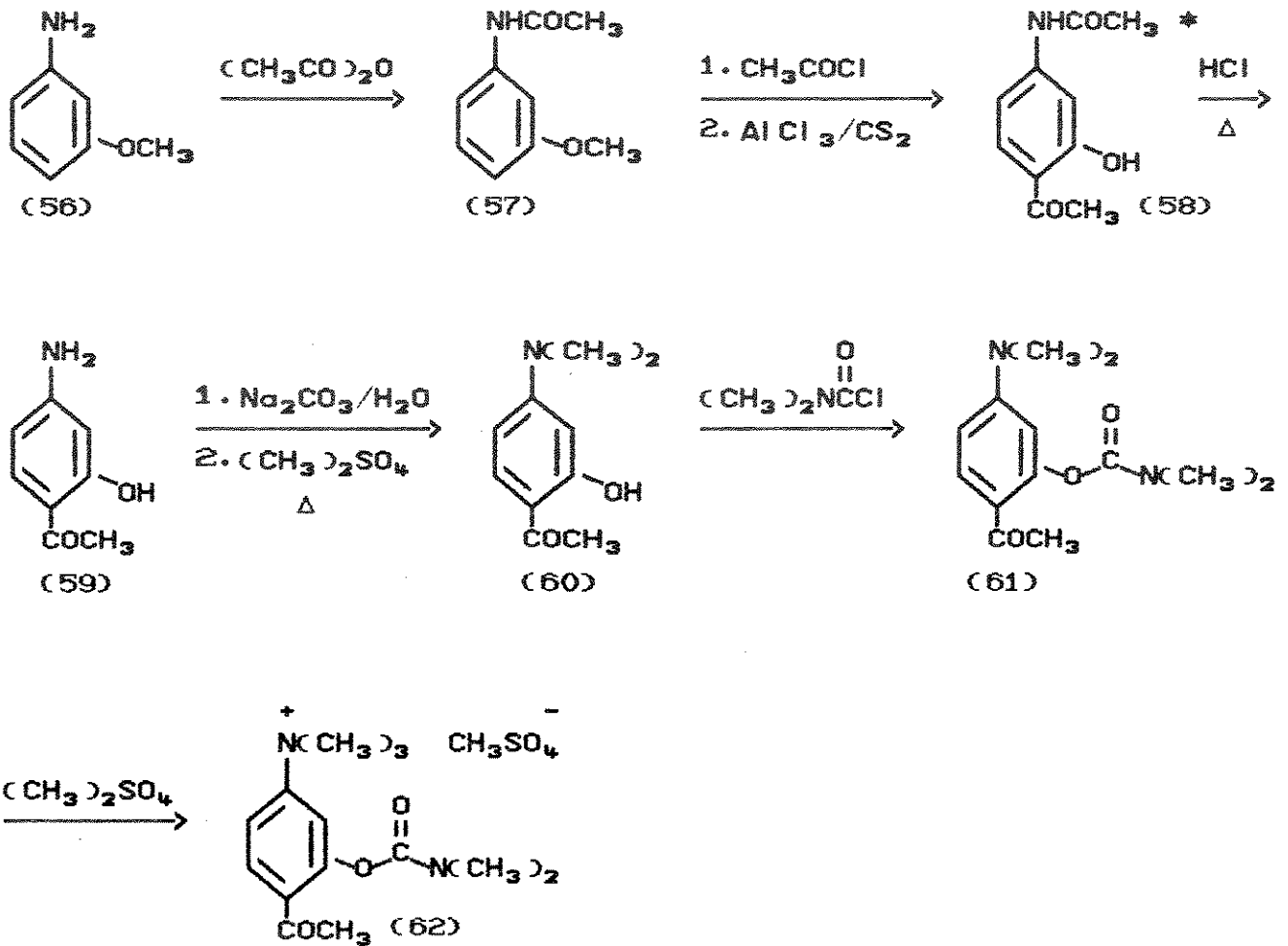
Esquema 14. Preparação do Cloro-Derivado do Metilsulfato de Neostigmina

Rota 11



Esquema 15. Preparação do Acetil-Derivado do Metilsulfato de Neostigmina

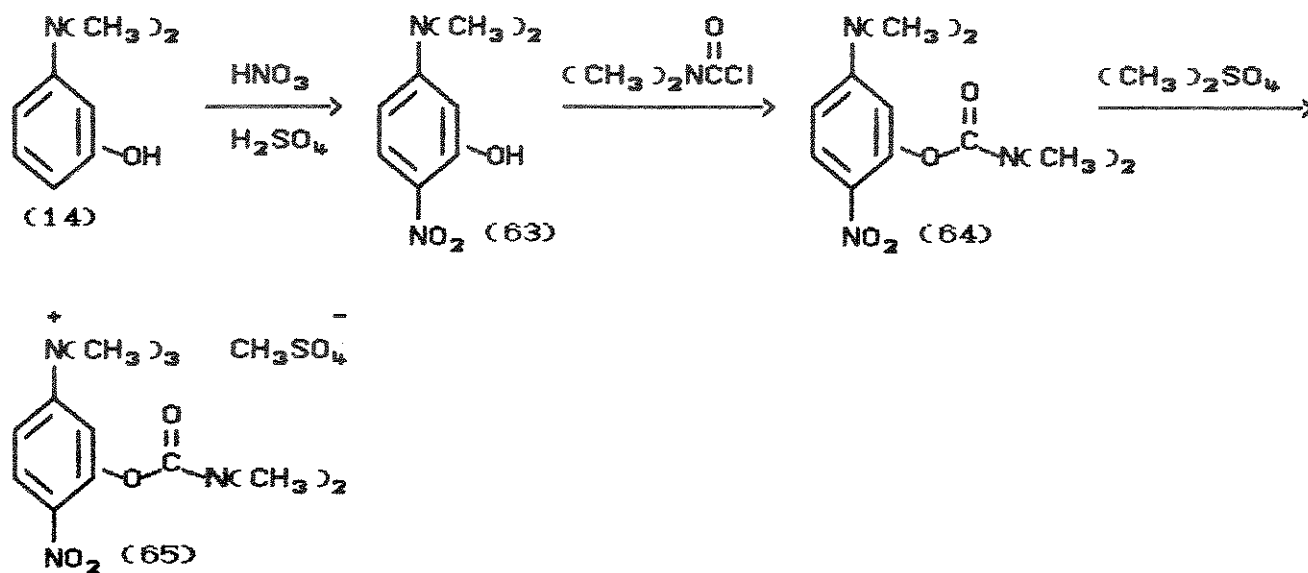
Rota 12



* há também a formação da 4'-acetamido-2-metóxiacetofenona

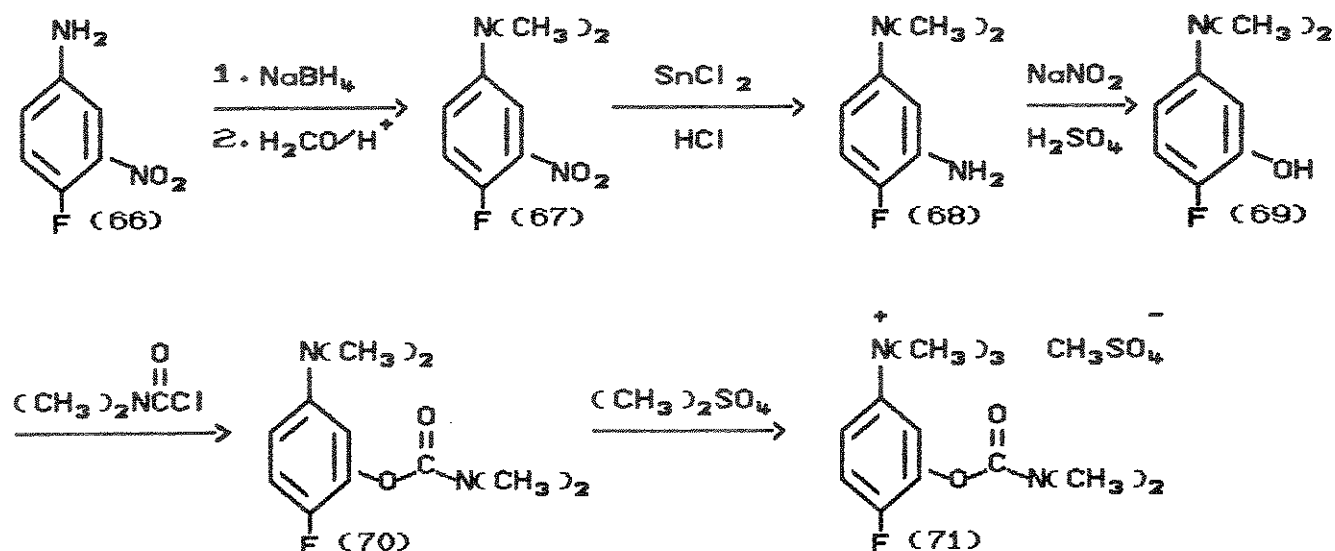
Esquema 16. Preparação do Nitro-Derivado do Metilsulfato de Neostigmina

Rota 13



Esquema 17. Preparação do Flúor-Derivado do Metilsulfato de Neostigmina

Rota 14



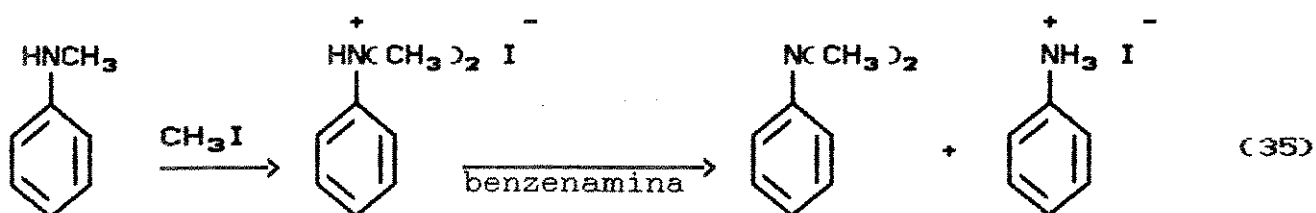
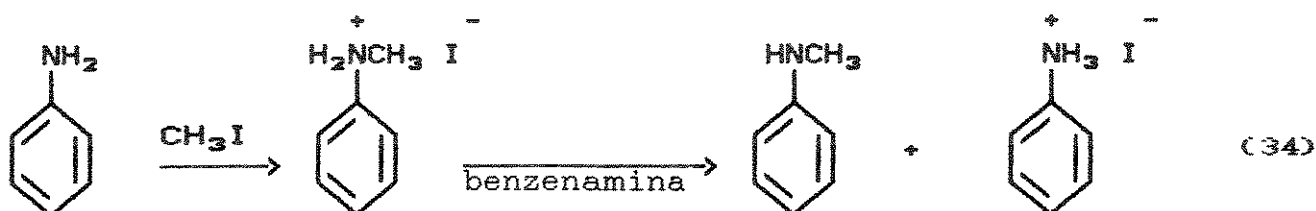
A escolha da posição para em relação ao grupo trimetilamônio, para a introdução dos substituintes na preparação dos derivados do metilsulfato de neostigmina, foi baseada principalmente em alguns estudos farmacológicos já efetuados com análogos da neostigmina^{178,239}.

A seguir, fornecemos uma descrição mais detalhada sobre a preparação dos compostos sintetizados nesta Tese, enfatizando as eventuais dificuldades encontradas em cada rota sintética. Cabe salientarmos aqui que, exceto para a Rota 1, as preparações dos compostos serão discutidas por tipo de reação, a fim de se tentar concatenar as observações e evitar repetições desnecessárias.

7.1.1 Rota 1

Uma das maneiras de se obter a neostigmina foi proposta nesta Tese, através da Rota 1 (v. pág. 64).

A primeira etapa envolve a preparação do iodeto de N,N,N-trimetilbenzenamônio (2), utilizando-se benzenamina e iodeto de metila como reagentes, em acetato de etila. Como se sabe, a benzenamina é capaz de formar sais de amônio quando reage com agentes alquilantes, como os halogenetos de alquila. No caso específico do experimento realizado, a reação envolvida²⁴⁰ é:



Como se pode verificar pela reação acima, o produto final contém o iodeto de benzenamônio como impureza, tornando-se necessária uma purificação com hidróxido de sódio. Esta purificação se baseia na abstração de um dos prótons ligados ao nitrogênio, do iodeto de benzenamônio, e a subsequente

regeneração da benzenamina, que se separa do produto desejado e é, então, extraída com éter etílico. O baixo rendimento obtido (26,7%) pode ser explicado, em parte, pela formação do iodeto de benzenamônio, que por sua vez, não reage com o iodeto de metila.

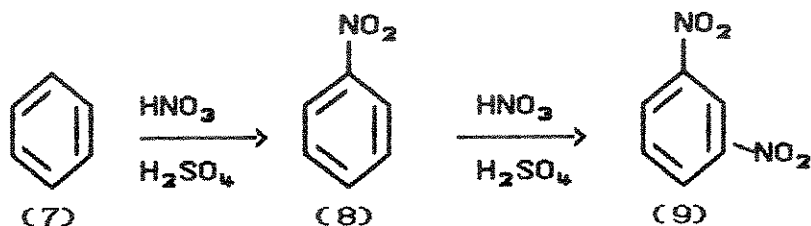
A próxima etapa envolve a preparação do iodeto de N,N,N-trimetil-3-nitrobenzenamônio (3), através da nitração do iodeto de N,N,N-trimetilbenzenamônio. Neste caso, dois métodos diferentes foram utilizados: a) nitração com clayfen e b) nitração clássica.

A preparação do clayfen envolve uma reação entre a argila e o nitrato férrico, em acetona²⁴¹. A finalidade é a de se obter uma superfície com sítios ativos contendo o nitrato. Essa superfície, em contato com o produto a ser nitrado, deveria proporcionar a nitração, mas pela análise dos espectros de I.V. não se obteve o produto desejado. Talvez, uma falha no experimento esteja no uso do metanol como solvente, pois o mesmo pode inutilizar, completamente ou parcialmente, os sítios ativos do clayfen.

A segunda tentativa de obtenção do produto desejado foi feita através de nitração clássica. Pela análise do espectro de R.M.N. de ¹H, provavelmente se obteve uma mistura de produtos, o produto de partida e o produto nitrado. Já com o espectro de I.V. não podemos confirmar esta hipótese, pois não há evidências nítidas da presença de bandas do grupo nitro. Devido a todas essas dificuldades, bem como o baixíssimo rendimento, desistiu-se da execução da Rota 1. Outro motivo dessa desistência foi devido ao fato de que o iodeto de 3-hidróxi-N,N,N-trimetilbenzenamônio (5), um dos intermediários da Rota 1, não reagiu com o cloreto de dime-

tilcarbamoíla, em piridina, para produzir o iodeto de neostigmina (6). Desta forma, tentou-se poupar tempo e esforços desnecessários e partir para a execução das Rotas 2A e 2B (v. pág. 65).

7.1.2 Preparação do Nitrobenzeno (8) e do 1,3-dinitrobenzeno (9)



As Rotas 2A e 2B têm o benzeno como matéria-prima (v. pág. 65) e não possuem sais de amônio intermediários.

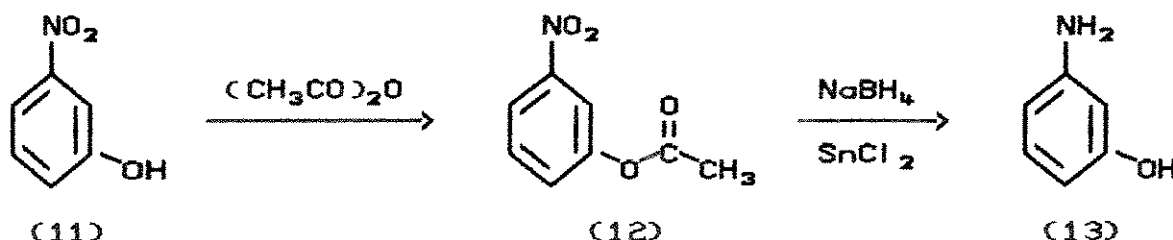
A primeira etapa envolve a preparação do nitrobenzeno através da nitração do benzeno, utilizando-se ácido sulfúrico e ácido nítrico concentrados. A segunda etapa envolve a preparação do 1,3-dinitrobenzeno, partindo-se do nitrobenzeno, também através de nitração clássica. Ambas as reações não oferecem quaisquer dificuldades, a não ser o cuidado no controle da temperatura das reações e na destilação do nitrobenzeno.

Os rendimentos obtidos para estas duas reações (71,4% e 68,6%, respectivamente) são bastante próximos ao encontrados descritos na literatura^{167a} (85,3% e 73,1%, respectivamente).

7.1.3 Preparação do 3-aminofenol (13)

Várias tentativas foram feitas na intenção de se obter o produto desejado, a partir do 3-nitrofenol, utilizando-se para isto vários tipos de reagentes de redução de grupo nitro: estanho

metálico e ácido clorídrico^{167a}; cloreto de amônio e sulfeto de sódio²⁴²; carvão paladizado e boroidreto de sódio¹⁷⁶ e carvão paladizado, ácido fórmico e formiato de sódio¹⁷¹. Os dois últimos métodos apresentados acima são procedimentos descritos na literatura, específicos para a preparação do 3-aminofenol por redução do 3-nitrofenol. Neilson e Wood¹⁷⁶ obtiveram 3-aminofenol em 61% de rendimento, utilizando $\text{NaBH}_4/\text{Pd-C}$ sendo que Sivanandaiah e colaboradores¹⁷¹ utilizaram ácido fórmico, formiato de sódio e carvão paladizado e obtiveram 3-aminofenol em 92% de rendimento. Pela análise dos espectros de RMN de ^1H e I.V., em nenhuma das tentativas acima obteve-se o produto desejado. Uma hipótese para o fracasso dessas reações é a de que o grupo hidroxila pode, de alguma forma, participar na reação de modo a prejudicá-la. Tentou-se, então, um outro método para a redução do 3-nitrofenol à 3-aminofenol, em duas etapas.

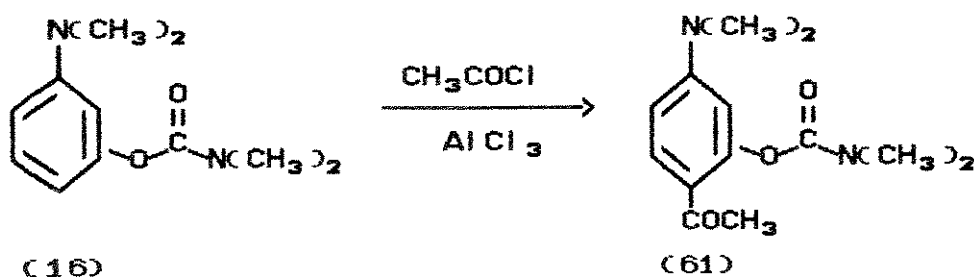


A primeira etapa envolve a proteção do grupo hidroxila através de acetilação com anidrido acético, formando o acetato de 3-nitrofenila²⁴³ (12). Esta reação é bastante simples e o produto é isolado sem problemas em 65,9% de rendimento. A segunda etapa envolve a redução do acetato de 3-nitrofenila com cloreto estânico e boroidreto de sódio, utilizando-se uma adaptação de método de preparação do acetato de 4-aminofenila¹⁷². Mas, neste caso,

obteve-se o 3-aminofenol diretamente em 47,2% de rendimento, sem se isolar o acetato de 3-aminofenila para uma posterior hidrólise deste éster. Portanto, esta última etapa compreende, na verdade, duas reações: redução e hidrólise. O rendimento total para a preparação do 3-aminofenol a partir do 3-nitrofenol, em duas etapas, foi de 31,1%.

7.1.4 Preparação da 4'-amino-2'-hidróxiacetofenona (59)

Como ilustrado pela Rota 12 (Esquema 15; v. pág. 73) o acetil-derivado da neostigmina (62) foi obtido a partir do N,N-dimetilcarbamato de 2-acetil-5-N',N'-dimetilaminofenila (61). A primeira tentativa para se obter este carbamato foi feita através da reação direta entre o N,N-dimetilcarbamato de 3-N',N'-dimetilaminofenila, cloreto de acetila e cloreto de alumínio, em CS₂, adaptando-se um método de acilação descrito na literatura¹⁹⁰. Embora tivéssemos usado excesso de cloreto de alumínio, pela análise do espectro de RMN de ¹H (CDCl₃), observamos que não houve reação, recuperando-se apenas o produto de partida. Provavelmente, a presença do grupo dimetilamino prejudica a reação, causando a complexação e a conseqüente inativação do catalisador, e também causando uma possível complexação do cloreto de acetila.



Desta forma, optou-se pela preparação deste acetil-carbamato a partir da 3-metóxi-benzenamina, via 4'-amino-2'-hidróxiacetofenona (59), através de métodos sintéticos descritos na literatura (Rota 12; v. pág. 73).

A 3-metóxi-benzenamina é um produto comercial e foi utilizada como matéria-prima na preparação da N-(3-metóxi-fenil)-acetamida (57). Esta reação foi feita em meio aquoso, utilizando-se anidrido acético como agente acetilante¹⁸⁹. O produto desejado foi obtido sem problemas e em ótimo rendimento (91,7%). Gibson e Levin¹⁸⁹ não citam em seu artigo o rendimento obtido na preparação desta acetamida por este método.

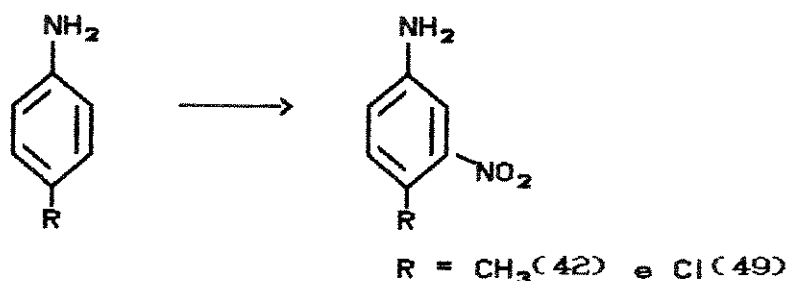
A próxima etapa (preparação da 4'-amino-2'-hidróxiacetofenona) envolve acilação da acetamida acima mas, na realidade, compreende três tipos de reação: acilação, clivagem da ligação C-O do grupo metoxila e hidrólise do grupo acetamido. Neste caso, a N-(3-metóxi-fenil)-acetamida reage com cloreto de acetila e cloreto de alumínio, em dissulfeto de carbono, sob refluxo, para formar o produto acetilado na posição para em relação ao grupo acetamido. É interessante notar aqui que esta reação produz não apenas a metóxiacetofenona mas também a hidróxi-acetofenona; sendo esta última formada através da clivagem da ligação C-O do grupo metoxila. Dependendo da temperatura do banho, pode-se controlar o produto preferencial. Refluxo a 50°C produz maiores quantidades do metóxi-derivado e refluxo acima de 70°C produz maiores quantidades do hidróxi-derivado. Esta clivagem, nestas condições, não é uma novidade. Éteres têm sido clivados por ácidos de Lewis como BF₃, BCl₃, BBr₃ e AlCl₃.

Na verdade os dois produtos da reação poderiam ser utilizados nas etapas subsequentes da síntese, mas com a obtenção da 4'-amino-2'-hidróxiacetofenona diretamente, a rota sintética torna-se mais curta e prática.

A hidrólise da 4'-acetamido-2'-hidróxiacetofenona (58) foi feita utilizando-se ácido clorídrico em meio aquoso. Desta forma, a 4'-amino-2'-hidróxiacetofenona foi obtida com rendimento global de 20,5% a partir da N-(3-metóxifenil)-acetamida. Feldman e Simeonov¹⁹² utilizaram brometo de acetila, em vez de cloreto de acetila, e obtiveram 39,7% de rendimento. Gibson e Levin¹⁸⁹ obtiveram 35% de rendimento e Chen e Chang¹⁹⁰ obtiveram 47,1%, utilizando os mesmos reagentes desta Tese. Júlia¹⁹¹, utilizando dicloroetano como solvente, não cita em seu trabalho o rendimento obtido na preparação da acetofenona acima.

7.1.5 Preparação das 3-nitrobenzenaminas-4-substituídas

O metil- (47) e o cloro-derivado (55) do metilsulfato de neostigmina foram obtidos a partir da p-toluidina (Rota 10) e da 4-clorobenzenamina (Rota 11), respectivamente, conforme os Esquemas 13 e 14 (v. pág. 71-72).



A primeira etapa de cada uma destas rotas sintéticas envolve

a nitração clássica das aminas acima. A temperatura da mistura reacional em ambos os casos foi mantida abaixo de -15°C , a fim de se evitar uma possível dinitração ou oxidação das benzenaminas de partida. Através deste método obtivemos 58,7% de rendimento para a 4-metil-3-nitrobenzenamina (42) e 60,7% para a 4-cloro-3-nitrobenzenamina (49). Utilizando este mesmo método, Nolting e Collin²⁴⁴ prepararam a 4-metil-3-nitrobenzenamina em 62% de rendimento. Heppolette e Miller²⁴⁵ obtiveram a 4-cloro-3-nitrobenzenamina a partir da 4-clorobenzenamina em 53% de rendimento; sendo que esta mesma nitroamina foi obtida por Sokolovskaya e colaboradores²⁴⁶ em 58,5% de rendimento e por Miller e Parker²⁴⁷ em 55% de rendimento. Como se pode notar os rendimentos obtidos são muito bons quando comparados aos da literatura.

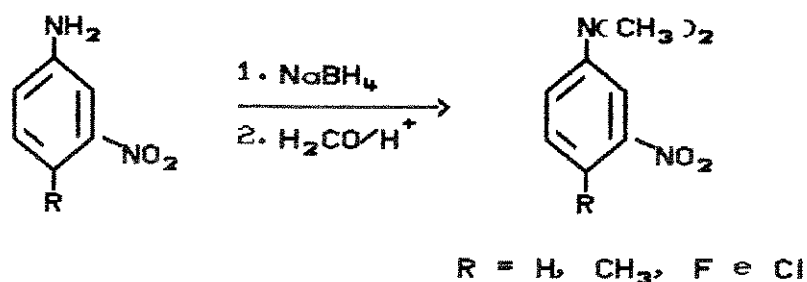
Uma outra maneira utilizada nesta Tese para se preparar a 4-cloro-3-nitrobenzenamina foi através da nitração da 4-clorobenzenamina com nitrato de uréia. Este método foi utilizado por Sura e colaboradores¹³⁹ na mononitração de benzenaminas *o*, *m* e *p*-substituídas (v. pág. 49). Embora a 4-clorobenzenamina não tenha sido utilizada por Sura e seus colaboradores, a 4-metil-3-nitrobenzenamina foi obtida em 72% de rendimento, a partir da *p*-toluidina. Desta forma, decidiu-se testar este método de nitração preparando-se a 4-cloro-3-nitrobenzenamina. O rendimento obtido foi de 78,4%; sendo que o reagente nitrato de uréia foi facilmente preparado a partir da uréia e ácido nítrico em 81,0% de rendimento. Este método, além de proporcionar um melhor rendimento, é mais prático e simples que a nitração clássica.

Um aspecto bastante interessante na nitração destas

benzenaminas é o fato que somente um produto é observado (3-nitrobenzenaminas-4-substituídas).

Como se sabe, o grupo amino é um grupo orto-para-dirigente em reações de substituição eletrofílica aromática e, assim sendo, podia-se esperar que este grupo orientasse a entrada do grupo nitro em uma das posições orto, já que a posição para já está ocupada pelo substituinte R. Os resultados experimentais são explicados pelo fato que um grupo amino em solução fortemente ácida, como uma mistura de ácido sulfúrico e ácido nítrico concentrados, é protonado resultando na formação de um novo grupo (NH_3^+) , o qual é meta-dirigente. Em reações onde o ácido sulfúrico concentrado é trocado por ácido sulfúrico 75% (p/v), pode-se obter exclusivamente o isômero orto¹⁸⁶.

7.1.6 Preparação da N,N-dimetil-3-nitrobenzenamina e das N,N-dimetil-3-nitrobenzenaminas-4-substituídas.



N-metilação de grupos amino para produzir aminas terciárias é um importante método de síntese mas, algumas vezes, torna-se uma reação problemática. Exemplos clássicos de inconvenientes²⁴⁸ são a formação de misturas do produto de partida, do produto monometilado e de sais de amônio quaternários; ou ainda de

produtos C-sulfonados quando aminas aromáticas são metiladas com sulfato de metila.

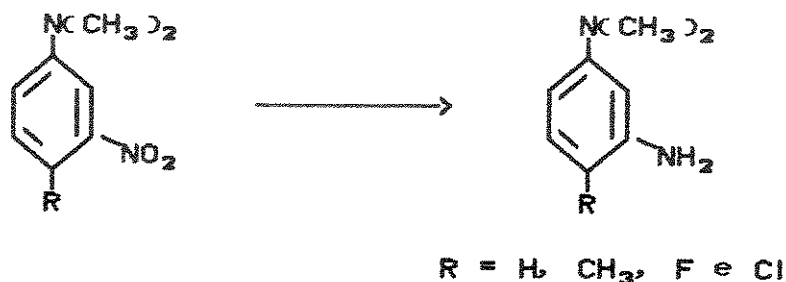
A alquilação de Eschweiler-Clarke¹⁹⁹, com formaldeído e ácido fórmico, tem somente limitada aplicabilidade no caso de aminas aromáticas, pois podem ocorrer alquilações no anel²⁰⁸.

O método utilizado nesta Tese para a preparação das N,N-dimetilbenzenaminas acima é um método alternativo²⁰⁸, no qual a metilação da amina aromática primária é feita em meio ácido aquoso e produzindo aminas terciárias em ótimos rendimentos (77-100%).

A reação em si é bastante simples mas, no caso da N,N-dimetil-3-nitrobenzenamina, foi necessária uma purificação adicional em coluna cromatográfica. Muito provavelmente também ocorreu a formação do produto monometilado (RMN de ¹H), tornando a purificação desta dimetilbenzenamina a etapa mais trabalhosa na sua obtenção. O rendimento obtido foi de 56,1%, sendo que Giumanini e colaboradores²⁰⁸ obtiveram rendimento quantitativo.

No caso das N,N-dimetil-3-nitrobenzenaminas-4-substituídas, nenhuma delas foi preparada no trabalho de Giumanini²⁰⁸, mesmo assim, utilizou-se este método para sua preparação. Para estes casos, além de se obter um melhor rendimento em relação à N,N-dimetil-3-nitrobenzenamina, não foram observados outros tipos de produtos. Assim sendo, não foram necessárias maiores purificações. Os rendimentos obtidos foram 85,7% (CH₃), 91,5% (F) e 82,3% (Cl). No caso do metil-derivado, além de se utilizar este método, tentou-se também a reação com sulfato de metila. Embora tenhamos obtido o produto desejado, o rendimento da reação (13%) foi muito inferior ao obtido pelo método modificado de Giumanini.

7.1.7 Preparação da 3-nitrobenzenamina, da N^1, N^1 -dimetil-1,3-benzenodiamina e das N^1, N^1 -dimetil-1,3-benzenodiaminas-4-substituídas

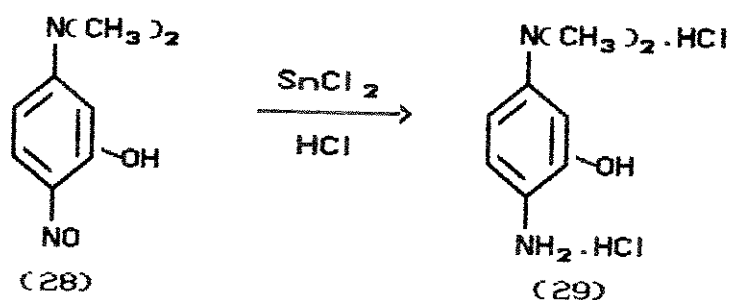


No caso da preparação da 3-nitrobenzenamina temos um exemplo de redução seletiva de um grupo nitro, utilizando-se sulfeto de sódio e enxofre, em meio alcoólico. Quando a reação é realizada em etanol o rendimento é bastante melhorado (71,2%) quando comparado ao rendimento obtido^{167a} para a mesma redução em água (58,5%); pois o etanol proporciona uma melhor solubilização dos reagentes.

Ferro metálico e ácido clorídrico concentrado formam um dos muitos outros reagentes utilizados para a preparação de aminas por redução dos nitrocompostos correspondentes. Por este método obtivemos a N^1, N^1 -dimetil-1,3-benzenodiamina a partir da N, N -dimetil-3-nitrobenzenamina, em 74,0% de rendimento. Bobranskii e Eker¹⁶² também obtiveram esta diamina por este método em 80% de rendimento. A reação ocorre sem problemas e uma simples destilação à pressão reduzida é suficiente para se purificar o produto. Esta diamina, além de ser intermediário na síntese da neostigmina (Rota 2A; v. pág. 65), é matéria-prima para a preparação de um dos derivados da neostigmina (Rota 3; v. pág. 66).

No caso das N^1, N^1 -dimetil-1,3-benzenodiaminas-4-substituídas utilizou-se ácido clorídrico e cloreto estânico como agentes redutores²⁴⁹. Na preparação da $N^1, N^1, 4$ -trimetil-1,3-benzenodiamina (44), após aproximadamente 4 horas de reação, retirou-se uma alíquota da mistura reacional e verificou-se, através da análise do espectro de RMN de 1H , que praticamente todo o produto de partida já havia sido reduzido à amina. Mesmo assim, permitiu-se que a reação prosseguisse por mais 1 hora. O mesmo procedimento foi, então, adotado na preparação da cloro- e da flúor-diamina.

Assim como a N^1, N^1 -dimetil-1,3-benzenodiamina, estas N^1, N^1 -dimetil-1,3-benzenodiaminas-4-substituídas são sensíveis à luz. As reações são simples e os produtos são obtidos em bons rendimentos (F, 74,4%; Cl, 60,0% e CH_3 , 73,6%). Com exceção do flúor-derivado, o qual é um composto inédito, há métodos específicos de preparação do cloro^{44,186} e do metil-derivado¹⁸⁵, por redução dos nitro-compostos correspondentes. Mas em todos os artigos publicados os rendimentos obtidos não são citados.

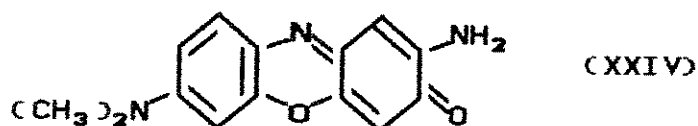


Nitrosocompostos também podem ser reduzidos a aminas, utilizando-se ácido clorídrico e cloreto estânico. Um exemplo deste tipo de reação está na preparação do composto (29).

Neste caso específico, adaptou-se o procedimento utilizado

por Crossley e colaboradores²⁴⁹ na preparação do dicloridrato de 2-amino-5-di-n-propilaminofenol, em 55% de rendimento, a partir do nitrosocomposto correspondente. A literatura cita outros métodos para a preparação do dicloridrato de 2-amino-5-N,N-dimetilaminofenol utilizando-se como agentes redutores ditionito de sódio¹⁶⁷ ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$); H_2/Ni ,^{167b} e SnCl_2/HCl aquoso 5N. Um rendimento de 34% foi obtido por este último método^{188a}, sendo que para os dois primeiros os rendimentos não são citados nos artigos publicados.

Em nossa primeira tentativa de obtenção deste diaminofenol, procurou-se isolar o mesmo em meio básico. Segundo a literatura^{167b}, em meio básico, o 2-amino-5-N,N-dimetilaminofenol é oxidado a um composto de coloração azul (XXIV). E realmente, o ponto de fusão do composto isolado (256-262°C) nesta tentativa é muito próximo ao ponto de fusão (265°C) do composto XXIV^{167b}. Na

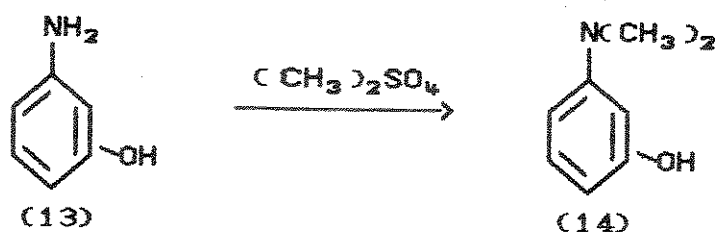


segunda tentativa isolou-se o produto em meio ácido, simplesmente por resfriamento da mistura reacional. Este produto seria a matéria-prima para a preparação dos halogênios derivados da neostigmina (Rota 6; v. pág 67), mas devido a sua instabilidade em meio neutro, básico e até mesmo em meio fracamente ácido e também devido ao baixo rendimento obtido (17,2%) na preparação do 2-iodo-5-N,N-dimetilaminofenol (30), decidimos abandonar esta rota sintética e passar à execução das Rotas 7, 8, 11 e 14 (v. pág. 68-69, 72 e 75).

7.1.8 Preparação do 3-N,N-dimetilaminofenol, 3-nitrofenol e 5-N,N-dimetilaminofenóis-2-substituídos

Nesta Tese preparamos o 3-N,N-dimetilaminofenol através de dois métodos diferentes: N-metilação do 3-aminofenol e diazotação da N¹,N¹-dimetil-1,3-benzenodiamina.

Inicialmente, tentou-se a metilação do 3-aminofenol utilizando-se ácido fórmico e formaldeído²⁰¹ (Reação de Eschweiler-Clarke¹⁹⁹), mas não se obteve o produto desejado.



Assim sendo, na segunda tentativa de obtenção do 3-N,N-dimetilaminofenol, utilizou-se um procedimento²⁴⁹ específico para a preparação deste produto, que também consiste na N-metilação do 3-aminofenol, mas tendo o sulfato de metila como agente metilante (Rota 2B). Neste caso, o produto desejado foi obtido, mas com um rendimento de 30,4%, comparado aos 47% de rendimento obtido por Crossley e colaboradores²⁴⁹. Um inconveniente desta reação, além do baixo rendimento, é que há a necessidade de purificação adicional do produto em coluna cromatográfica, já que recristalizações ou destilações não são suficientes. Pela análise dos espectros de RMN de ¹H das frações recolhidas da purificação em coluna cromatográfica, acreditamos que, além da formação do produto desejado, haja a formação do 3-N-metilaminofenol e da N,N-dimetil-3-metóxi-benzenamina. Quando de-

vidamente purificado, o 3-N,N-dimetilaminofenol se apresenta como um sólido branco, mas que escurece aos poucos, tornando-se marrom.

Uma outra maneira de se obter o 3-N,N-dimetilaminofenol é através da diazotação da N¹,N¹-dimetil-1,3-benzenodiamina, utilizando-se nitrito de sódio em meio ácido (Rota 2A).

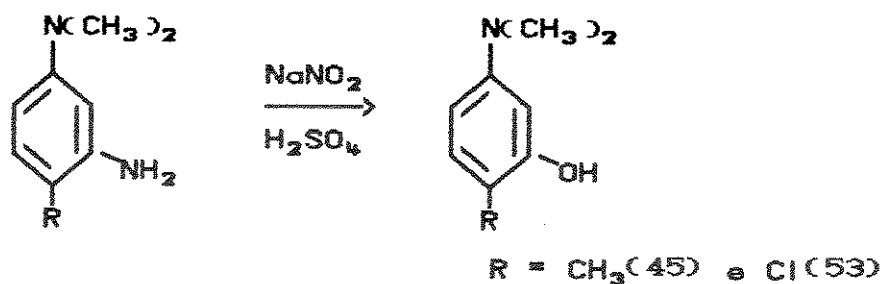
Este procedimento foi utilizado por Bobranskii e Eker¹⁶², os quais obtiveram o dimetilaminofenol em 65% de rendimento. Em nosso caso, o produto também foi obtido sem problemas, com um rendimento de 50,0%, que é um pouco inferior ao obtido por Bobranskii e Eker, mas em melhor rendimento quando comparado ao obtido (30,4%) para a metilação do 3-aminofenol com sulfato de metila.

3-nitrofenol também foi obtido por meio de diazotação, utilizando-se 3-nitrobenzenamina, nitrito de sódio e ácido sulfúrico como reagentes, através de um método específico descrito na literatura²³⁹.

A etapa mais difícil na obtenção deste produto foi a sua cristalização, a qual se processou muito lentamente. A cristalização demorada e a necessidade de purificação adicional através de destilação, diminuem sensivelmente o rendimento desta reação, que foi de 47,9% (contra 85,1% da literatura²³⁹).

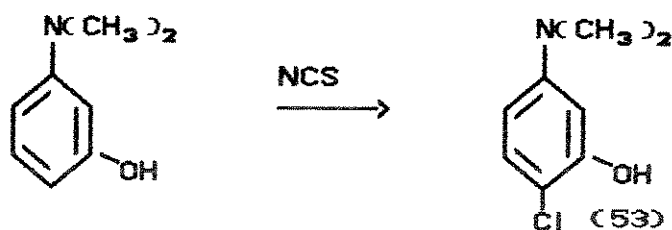
Os 5-N,N-dimetilaminofenóis-2-substituídos foram preparados através de três métodos diferentes: a) por diazotação da amina correspondente, b) por N-metilação dos aminofenóis e c) por substituição eletrofílica aromática do 3-N,N-dimetilaminofenol.

Através do primeiro método (diazotação) foram preparados os derivados metila¹⁶² e cloro⁴⁴ em bons rendimentos, 59,7% e 66,8%, respectivamente.



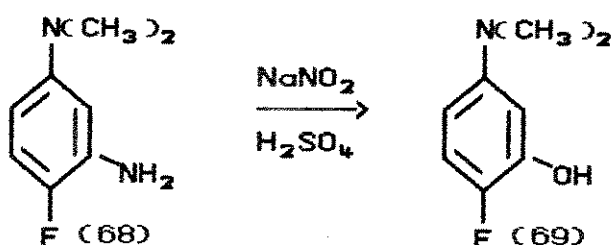
Este procedimento é semelhante ao utilizado nas preparações do 3-nitrofenol e do 3-N,N-dimetilaminofenol, discutidas anteriormente. Haworth e colaboradores⁴⁴ também prepararam 2-cloro-5-N,N-dimetilaminofenol a partir da 4-cloro-N¹,N¹-dimetil-1,3-benzenodiamina, mas o rendimento obtido não foi citado. Nestas duas sínteses, praticamente não tivemos problemas de purificação dos compostos mas, assim como no caso dos fenóis já discutidos, estes também escurecem quando expostos à luz.

No caso específico do 2-cloro-5-N,N-dimetilaminofenol, um outro método de preparação foi proposto desta Tese. Antes mesmo de se iniciar a execução da Rota 11 (v. pág. 72), tentou-se obter este clorofenol diretamente a partir do 3-N,N-dimetilaminofenol, utilizando-se N-clorosuccinimida (NCS) como reagente de cloração. O método utilizado para este fim foi uma adaptação do método de preparação de algumas 4-cloro-N-monoalquil e N,N-dialquilbenzenaminas com NCS²⁰⁹.



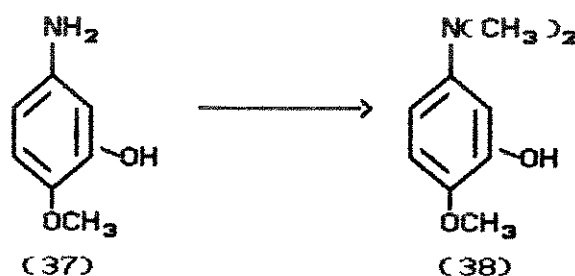
Ao final da reação uma mistura de produtos foi obtida, sendo necessária uma purificação em coluna cromatográfica, devido à complexidade do espectro de RMN de ^1H . Esta purificação em coluna resultou na obtenção de uma mistura de quantidades aproximadamente iguais do produto desejado (ou de seu isômero, 4-cloro-3-N,N-dimetilaminofenol) e do 2,4-dicloro-5-N,N-dimetilaminofenol. O restante de produto extraído da coluna não foi identificado, mas seu espectro de RMN de ^1H não apresentou picos na região aromática e vários picos na região entre 0,5 e 2,5 ppm. A dificuldade de purificação do produto desejado e também a pequena quantidade de produto obtida nos levou a desistir da preparação do clorofenol por este método. Neale e colaboradores²⁰⁹ também obtiveram misturas de m- e p-clorobenzenaminas bem como 2,4-diclorobenzenaminas em alguns casos.

Diazotação também foi o método utilizado para a preparação do 2-flúor-5-N,N-dimetilaminofenol mas, neste caso, não se obteve o produto desejado. As condições de reação foram praticamente iguais às utilizadas para a preparação dos derivados metila e cloro, mesmo assim, o que se obteve foi um sólido preto que não se fundia com aquecimento até 240°C .



Alguns dos sinais dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C deste

produto escuro coincidiram com a diamina de partida, mas acreditamos que tenha se formado um diazocomposto. Repetiu-se, então, o procedimento diluindo-se a solução (em aproximadamente 5 vezes) mas, ainda assim, obtém-se o mesmo tipo de produto. Fluorofenóis são obtidos preferencialmente a partir dos éteres correspondentes²²⁷⁻²²⁸. Bennett e colaboradores²²⁸ tentaram preparar *o*, *m* e *p*-fluorfenol a partir das respectivas fluorbenzenaminas, mas somente conseguiram obter o *meta*-derivado. Os autores acreditam que, no caso dos isômeros *orto* e *para*, haja a formação de azocompostos. Como método alternativo, prepararam os fluorfenóis a partir dos fluoranisóis correspondentes.

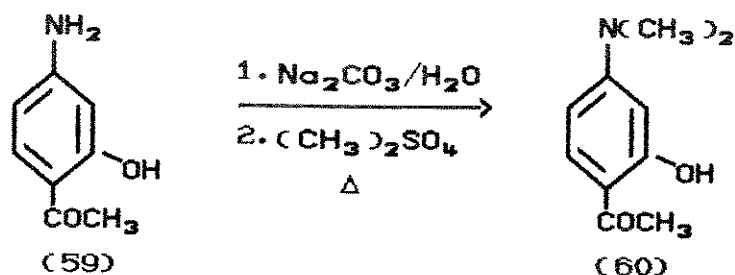


5-N,N-dimetilamino-2-metóxifenol (38) foi obtido por meio de N-metilação do 5-amino-2-metóxifenol (37), que é um produto comercial, através de dois tipos de reagentes.

Inicialmente preparou-se este metóxifenol reagindo-se composto (37) com sulfato de metila, sob refluxo²⁴⁹. Este método já havia sido utilizado na preparação da N,N,4-trimetil-3-nitrobenzenamina (43), em 13% de rendimento, e, embora o procedimento experimental seja simples, também neste caso obteve-se um baixo rendimento do dimetilaminofenol (11,9%). O segundo método utilizado para a preparação do

5-N,N-dimetilamino-2-metóxifenol foi o método de Giumanini e colaboradores²⁰⁸. 5-N,N-dimetilamino-2-metóxifenol, um composto inédito, foi obtido por este método em 59,8% de rendimento. Embora não seja um ótimo rendimento é muito superior ao obtido (11,9%) utilizando-se sulfato de metila. Neste caso, uma simples destilação à pressão reduzida foi suficiente para se obter o produto puro.

4'-dimetilamino-2'-hidróxiacetofenona (60) foi obtida a partir da 4'-amino-2'-hidróxiacetofenona, também utilizando-se sulfato de metila como agente metilante mas, neste caso, em meio básico aquoso.

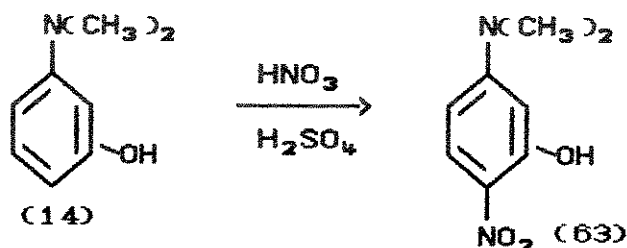


O método utilizado é uma adaptação do método de preparação da 4'-dimetilamino-2'-nitroacetofenona a partir da 4'-amino-2'-nitroacetofenona¹⁹⁶. O rendimento obtido de 48,7% é bem melhor que os obtidos anteriormente para os outros compostos, utilizando-se sulfato de metila. O produto é obtido praticamente puro e sem problemas. Neste caso específico não se pode utilizar o método de Giumanini e colaboradores²⁰⁸, pois o $NaBH_4$ poderia reduzir a carbonila do grupo acetila a álcool.

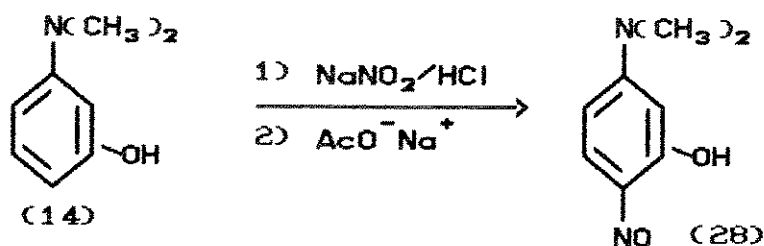
O terceiro método utilizado para a preparação dos 5-N,N-dimetilaminofenóis-2-substituídos foi através de

substituição eletrofílica aromática do 3-N,N-dimetilaminofenol. Por este método foram obtidos os derivados nitro, nitroso, iodo e bromo.

Através de nitração clássica à baixa temperatura, 5-N,N-dimetilamino-2-nitrofenol foi obtido em 45,2% de rendimento. O produto foi obtido sem problemas e quase puro, sendo necessária apenas uma simples recristalização. O método utilizado^{168a} é uma adaptação da nitração da N,N-dimetil-3-metóxi-benzenamina a N,N-dimetil-3-metóxi-4-nitrobenzenamina, em 55% de rendimento.

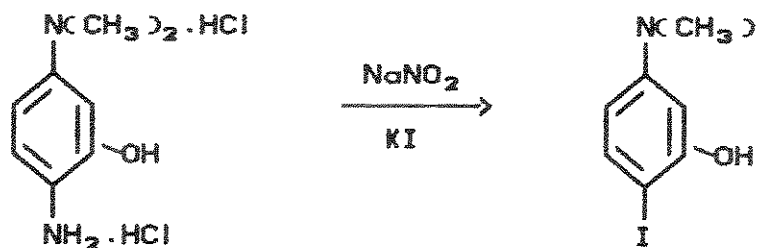


5-N,N-dimetilamino-2-nitrosfenol (28) foi obtido em 72,2% de rendimento por nitrosação do 3-N,N-dimetilaminofenol, utilizando-se nitrito de sódio em meio aquoso ácido. Este método é um método específico para a preparação deste nitrosfenol em 82% de rendimento^{167b}.



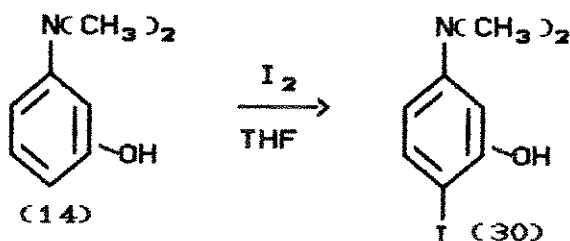
Com relação ao 2-iodo-5-N,N-dimetilaminofenol (30), originalmente este produto seria obtido através da diazotação do

dicloridrato de 2-amino-5-N,N-dimetilaminofenol (29), utilizando-se nitrito de sódio e iodeto de potássio, em meio ácido.



A reação foi feita e pela análise do espectro de RMN de ^1H (T-60) somente o produto desejado foi obtido, mas com um rendimento muito baixo (17,2%). Devido a este problema de baixo rendimento e a instabilidade do produto de partida em meio neutro, básico e até mesmo em meio ácido, acreditamos que o mesmo poderia acontecer na preparação dos demais derivados (F, Cl e Br) por este método. Desta forma, desistiu-se da execução desta rota sintética e tentou-se outros métodos de preparação dos halogeno-derivados (v. pág. 68-69, 72 e 75).

A segunda tentativa de obtenção do 2-iodo-5-N,N-dimetilaminofenol foi feita através de iodação do 3-N,N-dimetilaminofenol (14), adaptando-se o método descrito na literatura, que compreende a preparação da N,N-dimetil-4-iodobenzenamina a partir da N,N-dimetilbenzenamina e iodo²¹⁸.

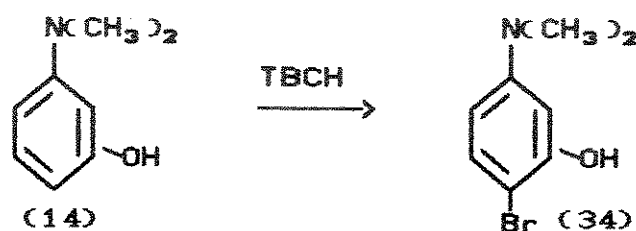
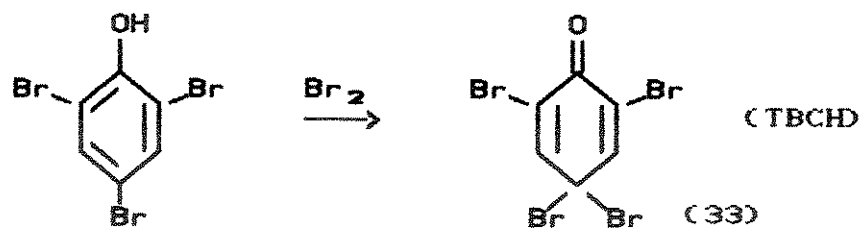


Esta reação é bem mais simples e o rendimento obtido (37,8%) é melhor que o encontrado para a diazotação (17,2%). Mas, neste caso, o produto bruto da reação é uma mistura do produto desejado e o produto de partida. Tornou-se, então, necessária uma purificação em coluna cromatográfica.

Wunderer²⁵⁰ obteve 2-iodo-5-N,N-dimetilaminofenol em 93% de rendimento, tratando-se 3-N,N-dimetilaminofenol com KI e KIO₃, em meio ácido aquoso.

Este método específico de preparação do iodoaminofenol desejado também foi testado no laboratório e, neste caso, o produto desejado foi obtido mais facilmente e praticamente puro. O rendimento obtido foi de 51,0% mas, se considerarmos a recuperação de parte do produto de partida que não reagiu, o rendimento passa a ser de 85,2%. Este último rendimento é bem mais próximo ao da literatura (93%).

Outro exemplo de composto também preparado diretamente a partir do 3-N,N-dimetilaminofenol é o 2-bromo-5-N,N-dimetilaminofenol (34), obtido através de bromação do anel aromático, utilizando-se 2,4,4,6-tetrabromo-2,5-cicloexadien-1-ona (33) como agente de bromação. O procedimento utilizado nesta preparação é uma adaptação de um método²¹² de bromação seletiva de N,N-dimetilbenzenaminas na posição para. A preparação do 2-bromo-5-N,N-dimetilaminofenol foi feita em duas etapas.



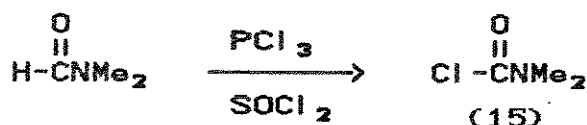
A primeira etapa envolvia a preparação da tetrabromocicloexadienona (TBCHD, o agente de bromação, através da reação do 2,4,6-tribromofenol com bromo, em 55,9% de rendimento. Esta reação se mostrou bastante simples e o produto foi obtido sem problemas. A segunda etapa consistia na reação entre a tetrabromocicloexadienona e o 3-N,N-dimetilaminofenol (14). Esta reação ocorreu sem problemas, não sendo necessária uma maior purificação do produto recristalizado. Embora o rendimento obtido tenha sido apenas razoável (40,8%), temos que levar em conta que o produto foi obtido quase puro, em apenas 1 etapa, economizando-se tempo e reagentes. 2-bromo-5-N,N-dimetilaminofenol foi preparado por Haase²³⁴ em 90% de rendimento, através da diazotação (NaNO_2 , $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$) da 4-bromo- N^1, N^1 -dimetil-1,3-benzenodiamina.

7.1.9 Carbamoilação e Tiocarbamoilação de Fenóis e da N^1, N^1 -dimetil-1,3-benzenodiamina

Cloreto de N,N-dimetilcarbamoila (15) foi o agente carbamilante utilizado para a preparação de todos os N,N-dimetil

carbamatos. No início das sínteses este reagente não era disponível em nossos laboratórios, tornando-se necessária, então, a sua preparação.

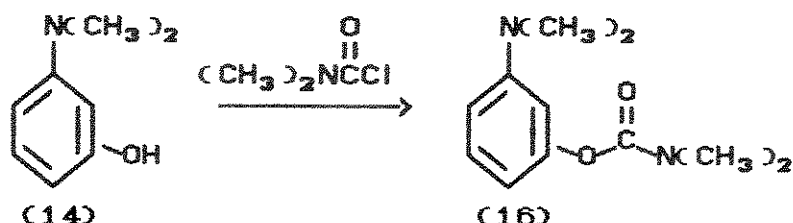
O método utilizado para a preparação deste cloreto de carbamoila envolve uma reação, no mínimo, muito útil, prática e interessante. Útil porque evita o uso de dimetilamina e fosgênio, gás muito tóxico, o qual exigia cuidados extremos ao manipulá-lo. Prática porque a reação é muito simples, partindo-se da dimetilformamida²⁵¹ e utilizando-se PCl_3 e SOCl_2 , que são reagentes líquidos, de mais fácil manuseio e comuns em nossos laboratórios de pesquisa.



Com este método evita-se a preparação do N,N-dimetilcarbamato de 3-N',N'-dimetilaminofenila (16) em duas etapas, como ilustrado no Esquema 4 (v. pág. 60). Além disso, o produto final é líquido e bastante estável à temperatura ambiente. O rendimento obtido (54,1%) é bom e bastante próximo ao obtido da literatura²⁵¹ (67,4%).

Com o agente carbamilante disponível, passou-se inicialmente à preparação do N,N-dimetilcarbamato de 3-N',N'-dimetilaminofenila. Este composto foi o primeiro carbamato a ser sintetizado nesta Tese e a reação utilizada para a sua preparação passou a servir como modelo para a preparação dos demais N,N-dimetilcarbamatos de 5-N',N'-dimetilaminofenila-2-substituídos.

Três métodos foram testados a fim de se obter o carbamato acima, a partir do 3-N,N-dimetilaminofenol (14) e do cloreto de dimetilcarbamoíla (15).

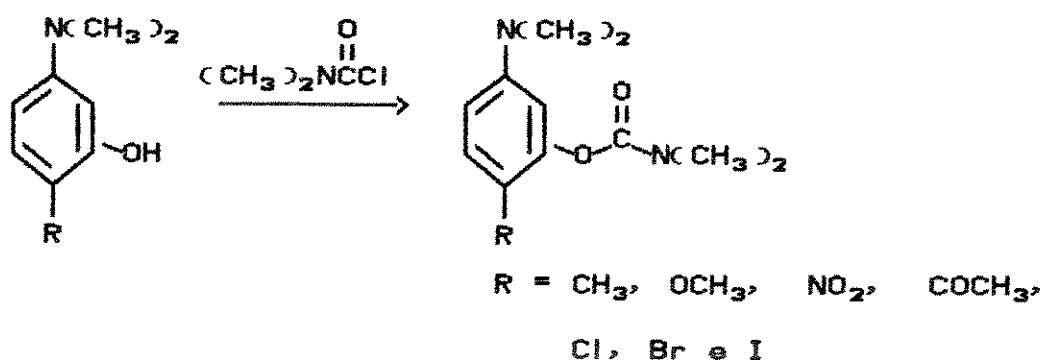


Inicialmente, efetuou-se a reação utilizando-se trietilamina como base, para a abstração do próton fenólico, e tetraidrofurano como solvente¹⁶¹ em três faixas de temperaturas diferentes (25-27°C, 75-80°C e 100-120°C), mantendo-se fixo o tempo de reação em 3 horas. Mas, em todos os casos, só se obteve o produto de partida. Acreditamos que a abstração do próton fenólico pela base seja ineficiente por se tratar de um equilíbrio químico, ou seja, de uma reação reversível entre o 3-N,N-dimetilaminofenol e a trietilamina. Esta última deveria abstrair o próton fenólico para formar o fenóxido correspondente. Este, por sua vez, teria uma maior reatividade frente ao cloreto de dimetilcarbamoíla. Este procedimento baseia-se no método utilizado por Nozawa e colaboradores¹⁶¹ para a preparação do iodeto de neostigmina. Neste procedimento, porém, o carbamato (16) não é isolado mas é gerado "in situ".

Tentou-se, então, utilizar uma base mais forte e que não proporcionasse a existência do equilíbrio químico pela posse do próton fenólico; para isto utilizou-se hidróxido de sódio, também

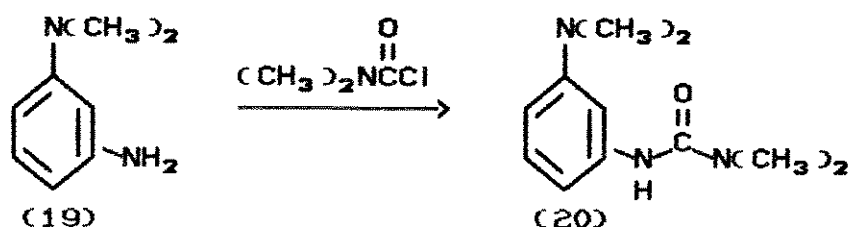
através de um método¹⁶² específico para a preparação deste carbamato. Nesta reação, inicialmente preparou-se o fenóxido e, em seguida, fez-se a reação deste com o cloreto de dimetil carbamoila, em éter etílico. Embora tenhamos obtido o produto desejado, o rendimento é baixo (32,1%) (contra 57,0% da literatura¹⁶²). Neste caso, acreditamos que o problema seja o solvente, pois, com o éter etílico, não se consegue atingir a faixa de temperatura adequada para este tipo de reação, geralmente acima de 75°C. Além disso, o fenóxido não se dissolve em éter etílico podendo, então, tornar a reação ineficiente. Desta forma, tentou-se um terceiro método, o qual não é um procedimento específico para a preparação do carbamato desejado e compreende a reação em dimetilformamida, utilizando-se hidreto de sódio como base¹⁶³. Neste caso, obteve-se o produto desejado com um rendimento (67,0%) muito superior ao conseguido pelo método anterior¹⁶². Além disso, o experimento em si é mais simples devido ao fato de que não é necessário isolar e secar o fenóxido correspondente.

Os N,N-dimetilcarbamatos de 5-N',N'-dimetilaminofenila-2-substituídos também foram obtidos por este último método que utiliza NaH como base.



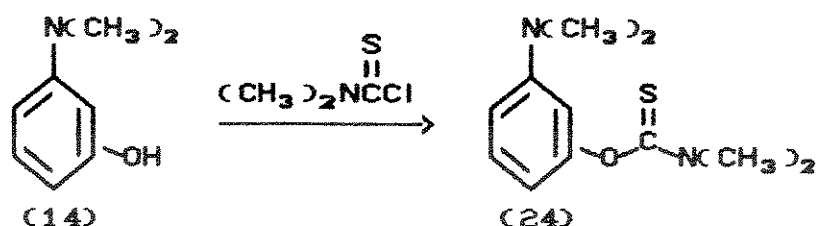
Os procedimentos experimentais são praticamente iguais e os rendimentos obtidos são muito bons: iodo (77,2%), bromo (64,7%), metoxila (72,7%), cloro (82,7%), metila (76,5%), acetila (73,9%) e nitro (58,3%). Ao final da reação estes carbamatos foram obtidos quase puros, sendo necessária apenas uma simples destilação à pressão reduzida. Somente no caso do iodo-derivado é que foi necessária uma purificação adicional em coluna cromatográfica.

N'-(3-dimetilaminofenil)-N,N-dimetiluréia (20) foi obtida por carbamoilação da benzenamina correspondente, através de uma adaptação do método de Michler e Escherich¹⁹⁵. Este método foi utilizado para preparar a N'-fenil-N,N-dimetiluréia, a partir da benzenamina e cloreto de dimetilcarbamoila, em benzeno, sendo que o rendimento obtido para esta reação não é citado no artigo.

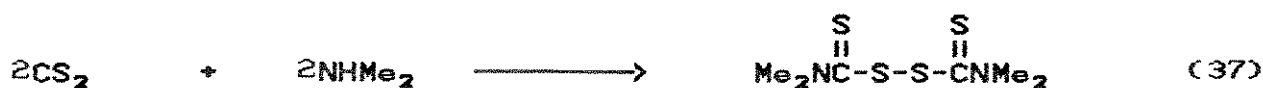


A maior dificuldade encontrada na obtenção desta uréia foi exatamente com relação a sua purificação. Mesmo assim, o rendimento obtido (66,0%) é bastante bom.

O intermediário N,N-dimetilcarbamiato de Q-3-N',N'-dimetilaminofenila (24), foi preparado a partir do 3-N,N-dimetilaminofenol e cloreto de N,N-dimetiltiocarbamoila.



Este cloreto de tiocarbamoila foi o agente tiocarbamilante utilizado para a preparação dos derivados do metilsulfato de neostigmina contendo enxofre e, também neste caso, este reagente não era disponível em nossos laboratórios. Tornou-se, então, necessária a sua preparação para a continuidade das etapas restantes das Rotas 4 e 5 (v. pág. 66). Este cloreto de N,N-dimetiltiocarbamoila foi obtido diretamente a partir da tetrametiltioperóxidicarbonamida (22), conforme a Equação 38. Este último, por sua vez, foi preparado a partir de dimetilamina e dissulfeto de carbono²⁵², em 83,9% de rendimento, através de um método específico para a sua preparação (Equação 37). Por este método, Rothstein e Binovic²⁵² obtiveram 98-99% de rendimento.

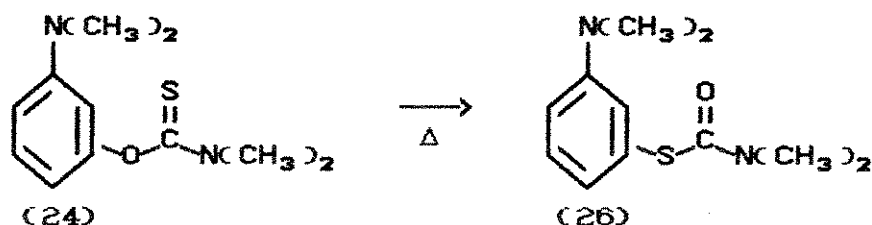


Uma vez preparada a dicarbonamida, a próxima etapa envolveu a reação desta com cloreto de sulfurila (Equação 38). Esta reação nos dá o cloreto de N,N-dimetiltiocarbamoila (23). Havia dois métodos para a obtenção do composto (23) descritos na literatura,

utilizando-se o mesmo reagente, mas com solvente, tempo de reação e temperatura diferentes. Os dois métodos foram testados e mostraram ser muito simples. O método²⁵³ que utiliza benzeno como solvente e temperatura de 60°C proporcionou um melhor rendimento (84,7%) em relação ao método²⁵⁴ que utiliza tetracloreto de carbono como solvente e refluxo por 20 minutos (68,0%).

A última etapa para a preparação¹⁶⁶ do carbamotiato envolve a reação entre o cloreto de N,N-dimetiltiocarbamoila com 3-N,N-dimetilaminofenol (14). Esta reação tem as mesmas características da reação para a preparação dos N,N-dimetilcarbamatos até aqui sintetizados. O produto foi purificado em coluna cromatográfica pois o espectro de RMN de ¹H mostrava a presença de outras substâncias. A purificação ocorre sem problemas e o produto puro foi obtido com rendimento total de 33,0%. Newman e Karnes¹⁶⁶ também obtiveram este produto através deste método mas não citaram o rendimento obtido.

N,N-dimetilcarbamotiato de S-3-N',N'-dimetilaminofenila (26) foi obtido a partir do N,N-dimetilcarbamotiato de O-3-N',N'-dimetilaminofenila¹⁶⁶ (24), através de rearranjo térmico entre 300°C e 320°C.

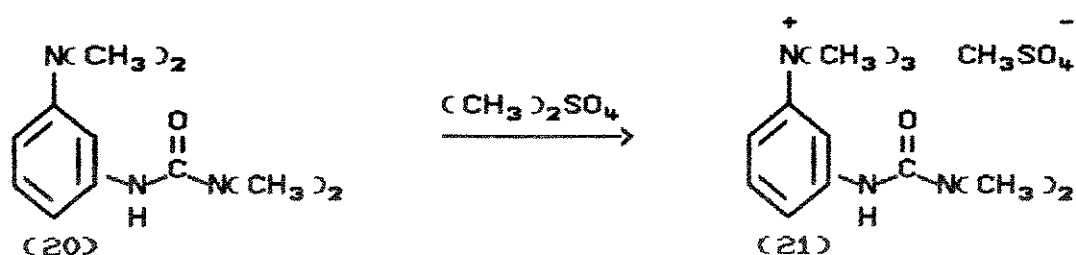
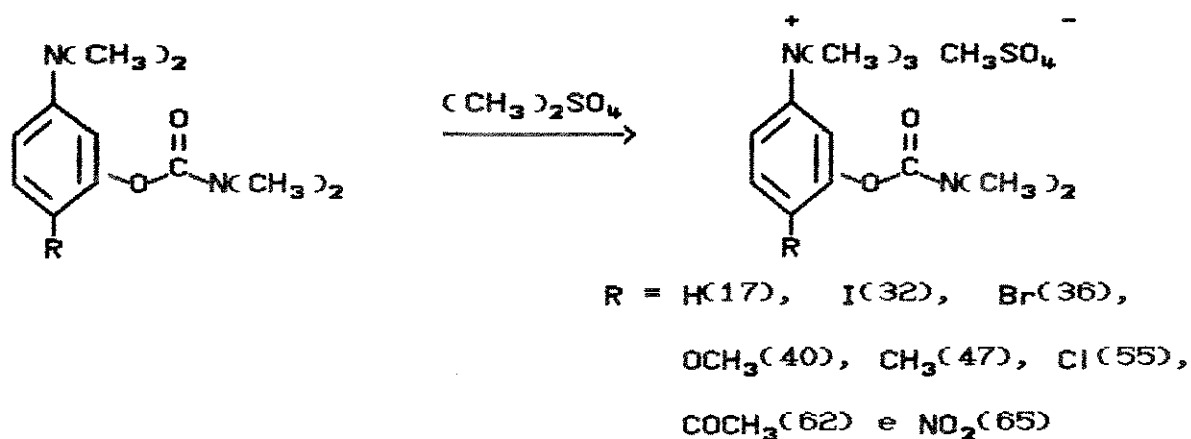


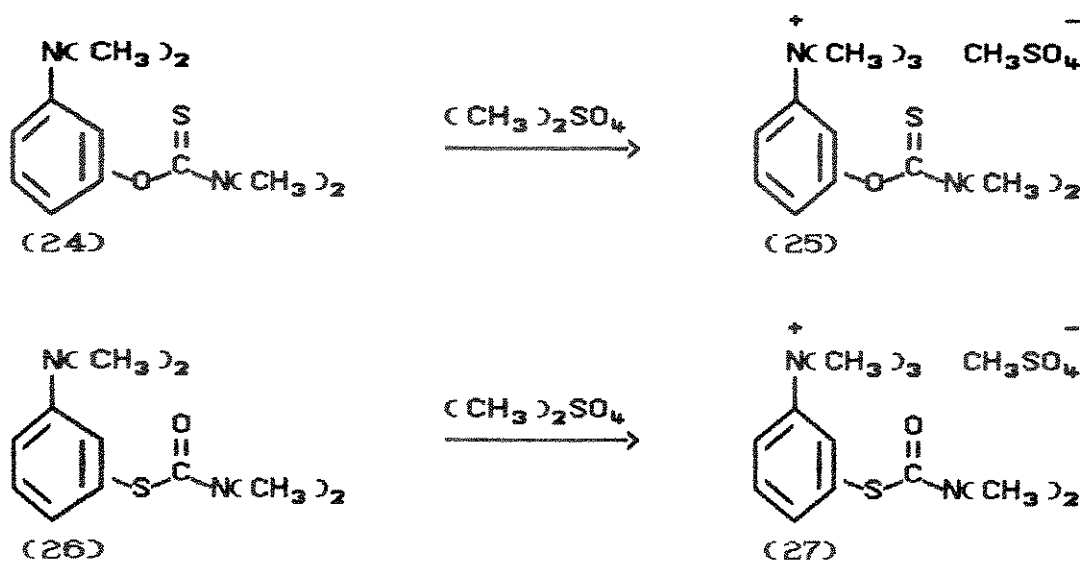
Neste caso, também foi necessária uma purificação em coluna cromatográfica pois o espectro de RMN de ¹H do produto destilado

ainda apresentava picos referentes ao produto de partida. O rendimento obtido após purificação foi de 59,7%, sendo que este composto torna-se avermelhado quando em contato com o ar. Newman e Karnes¹⁶⁶ prepararam este carbamotiato, por este método, em rendimento quantitativo. Talvez, uma das maneiras de se melhorar o rendimento da reação seja simplesmente permitir um maior tempo de reação, uma vez que parte do produto de partida ainda estava presente ao final da reação.

7.1.10 Preparação do Metilsulfato de Neostigmina e seus Derivados

A última etapa envolvendo a preparação do metilsulfato de neostigmina e seus derivados é a metilação sobre o nitrogênio (do grupo dimetilamino ligado ao anel aromático) dos carbamatos (16, 31, 35, 39, 46, 54, 61 e 64), dos carbamotiatos (24 e 26) e da N'-fenil-N,N-dimetiluréia (20).





O procedimento para a preparação destes sais de amônio quaternários é basicamente o mesmo para todos os derivados, alterando-se somente o tempo e a temperatura da reação, conforme a maior ou menor facilidade de metilação do carbamato. Não foram observados problemas na obtenção do metilsulfato de neostigmina e dos derivados metóxila, metila, cloro e bromo. Também nos casos dos derivados de enxofre nenhum problema com relação a obtenção ou cristalização dos produtos foi observado. No caso do iodo-derivado houve uma certa dificuldade de cristalização do composto mas, através do tratamento do óleo formado com acetona e éter, conseguiu-se a obtenção de cristais. No caso do N'-(Metilsulfato de 3-N,N,N-trimetilbenzenamônio)-N,N-dimetiluréia (21) não se conseguiu sua cristalização, nem através do tratamento com vários solventes, nem através de purificação em placa preparativa.

A presença de grupos atraentes de elétrons por ressonância na posição para em relação ao grupo dimetilamino, nos N,N-dimetil

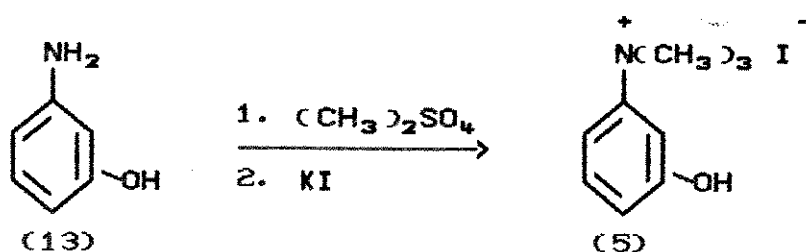
carbamatos, dificulta a metilação sobre o nitrogênio. A conjugação direta entre o substituinte e o grupo dimetilamino acaba por deixar o composto bem menos reativo frente a este tipo de reação. Por exemplo, para a obtenção do acetil-derivado foi necessário um tempo de reação de aproximadamente 15 dias, à temperatura ambiente. Este período de tempo foi baseado em um método descrito da literatura para a preparação do metilsulfato de 4-acetil-N,N,N-trimetilbenzenamônio, em 82,6% de rendimento, a partir da 4-N,N-dimetilacetofenona e sulfato de metila à temperatura ambiente, por 10 dias²⁵⁵. Outra dificuldade encontrada nesta reação se refere à cristalização do sal. Várias tentativas de cristalização foram feitas, tratando-se o óleo com misturas de solventes e até mesmo fazendo-se purificações em placa preparativa. Mas nada disso foi suficiente para a cristalização do produto, o qual tem coloração avermelhada antes de se proceder à purificação em placa e coloração amarelada após a purificação.

O grupo nitro tende a desativar o grupo dimetilamino de tal maneira que a reação nem mesmo ocorre. Várias tentativas foram feitas no intuito de se conseguir a metilação, alterando-se o agente metilante, o tempo, a temperatura e o solvente da reação. Mas, em nenhum dos casos conseguiu-se obter o produto metilado. Nishida e colaboradores²¹⁰ obtiveram o metilsulfato de N,N,N-trimetil-4-nitrobenzenamônio, em 89% de rendimento, através de metilação da N,N-dimetil-4-nitrobenzenamina com sulfato de metila, em tolueno e sob refluxo por 6 horas. Este procedimento alternativo para a preparação do produto desejado também foi testado mas, mesmo assim, o único produto obtido foi o carbamato

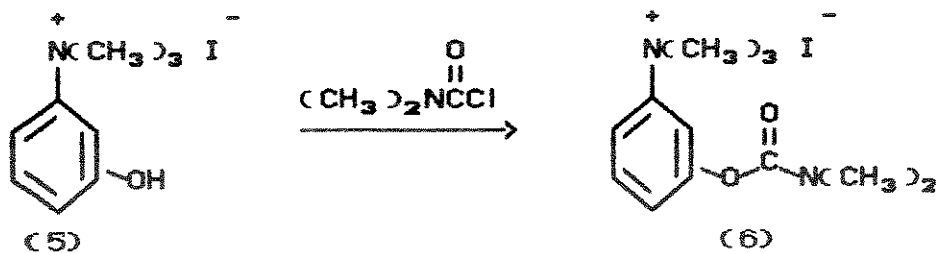
de partida.

Com relação à Rota 1 (v. pág. 64), proposta nesta Tese para a preparação do iodeto de neostigmina (6), nota-se a presença do intermediário iodeto de 3-hidróxi-N,N,N-trimetilbenzenamônio (5) que seria, em princípio, obtido por diazotação da amina correspondente (4). Como já descrito anteriormente, esta rota foi abandonada.

O iodeto de 3-hidróxi-N,N,N-trimetilbenzenamônio foi obtido por metilação exaustiva do 3-aminofenol, utilizando-se sulfato de metila como agente metilante²⁵⁶. Em seguida, precipitou-se o produto desejado através do ajuste do pH da solução e tratando-se a mesma com excesso de iodeto de potássio. O rendimento obtido foi de 71,6%, sendo que Slavachevskaya e colaboradores²⁵⁶ obtiveram 80% de rendimento para a mesma reação.

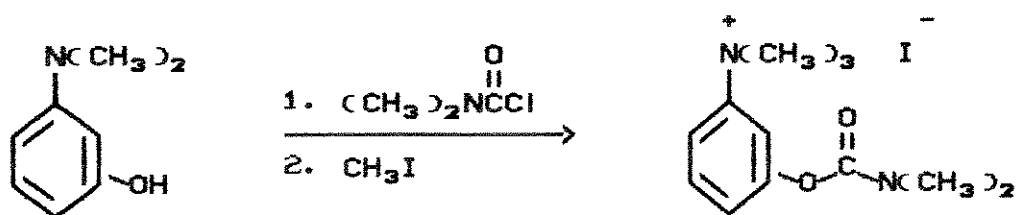


Passou-se, então, à tentativa de preparação do iodeto de neostigmina através da reação entre o iodeto de 3-hidróxi-N,N,N-trimetilbenzenamônio (5) e o cloreto de dimetilcarbamoila (15), em piridina. Este procedimento é uma adaptação do método utilizado por Stevens e Beutel⁵⁸ para a preparação de uma série de N,N-dimetilcarbamatos de fenila-substituídos.



Mas, neste caso, ao final da reação obteve-se somente o produto de partida, comprovado pela análise do espectro de RMN de ¹H. Realmente é muito difícil de se trabalhar com intermediários que apresentam grupos de amônio quaternário. Estes sais são muito higroscópicos, além de limitar o uso de solventes e temperaturas adequadas para a preparação de outros compostos.

A segunda tentativa feita no intuito de se obter o iodeto de neostigmina foi através da reação do 3-N,N-dimetilaminofenol com cloreto de N,N-dimetilcarbamoila, à temperatura ambiente, e, em seguida, tratando-se o produto formado com iodeto de metila. Este foi exatamente o procedimento utilizado por Nozawa e colaboradores¹⁶¹, que obtiveram por este método, o iodeto de neostigmina em 83% de rendimento.



No nosso caso, esta reação não funcionou, isolando-se apenas o iodeto de 3-hidróxi-N,N,N-trimetilbenzenamônio. Logicamente o problema era que o 3-N,N-dimetilaminofenol não reagia, sob as condições da reação, com o cloreto de carbamoila. Desta forma,

tentou-se isolar primeiramente o carbamato que seria formado se caso houvesse a reação. Como já discutido anteriormente (v. pág. 100), alterou-se a temperatura da reação (75-80°C e 100-120°C) mas, ainda assim, a reação não ocorria. Isto nos levou a crer que o problema se encontrava na base utilizada para a abstração do próton fenólico (v. pág. 100), uma vez que utilizando-se NaH a reação ocorre muito bem.

De um modo geral podemos concluir que os rendimentos obtidos para a preparação do metilsulfato de neostigmina e seus derivados foram bons (60-84,5%), principalmente se considerarmos que, em alguns casos, parte do produto é perdida no processo de cristalização.

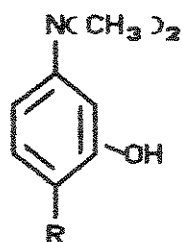
Tabela 8. Rendimentos e Propriedades Físicas dos Derivados e Intermediários do Metilsulfato de Neostigmina por Substituição Alostérica.



Comp. (n ^o)	estrutura	Y	Z	p. f. (°C)	Rendimento obtido (%)	Rendimento lit. (%) ^{ref}
20	XXIV	NH	O	120-121	66,0	-
21	XXV	NH	O	a	62,5	-
24	XXIV	O	S	72	33,0	-
25	XXV	O	S	110-111	73,2	-
26	XXIV	S	O	180/1,5 ^b	59,7	95,0-100,0 ¹⁶⁶
27	XXV	S	O	107-108	61,4	-

^a óleo ^b p. e. (°C)/p (mmHg)

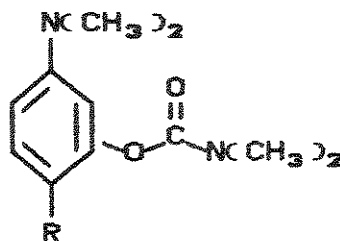
Tabela 9. Rendimentos e Propriedades Físicas dos 5-N,N-dimetilaminofenóis-2-substituídos.



Comp. (n ^o)	R	p. f. (°C)	Rendimento obtido (%)	Rendimento lit. (%) ^{ref}
14 ^a	H	82-84	30,4	47,0 ²⁴⁹
14 ^b	H	83-84	50,0	65,0 ¹⁶²
28	NO	171-173	72,2	82,0 ²⁵⁷
29 ^c	NH ₂	>320	89,5	-
30 ^d	I	-	17,2	-
30 ^e	I	94 decomp.	37,8	-
30 ^f	I	94 decomp.	51,0 ^g	93,0 ²⁵⁰
34	Br	91-93	40,8	-
38 ^h	OCH ₃	57-58	11,9	-
38 ⁱ	OCH ₃	57-58	59,8	-
45	CH ₃	79-81	59,7	-
53	Cl	104	66,8	-
60	COMe	118	48,7	-
63	NO ₂	140-141	45,2	-

^aRota 2B ^bRota 2A ^cdicloridrato ^ddiazotação ^eiodação com I₂
^fiodação com KI/KIO₃ ^g85,2% considerando a recuperação de parte
do produto de partida ^hsulfato de metila ⁱNaBH₄/H₂CO

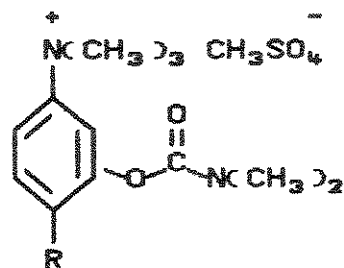
Tabela 10. Rendimentos e Propriedades Físicas dos N,N-dimetil-carbamatos de 5-N',N'-dimetilaminofenila-2-substituídos



Comp. (n ^o)	R	p. e. (°C)/p(mmHg)	Rendimento obtido (%)	Rendimento lit. (%) ^{ref}
16 ^a	H	170-175/7	32,1	57,0 ¹⁶²
16 ^b	H	175-176/9	67,0	-
31	I	-	77,2	-
35	Br	161/1,2	64,7	-
39	OCH ₃	158-160/0,75	72,7	-
46	CH ₃	140/1,0	76,5	-
54	Cl	178/2,0	82,7	-
61	COMe	86-88 ^c	73,9	-
64	NO ₂	122-123 ^c	58,3	-

^a NaOH como base ^b NaH como base ^c p. f.

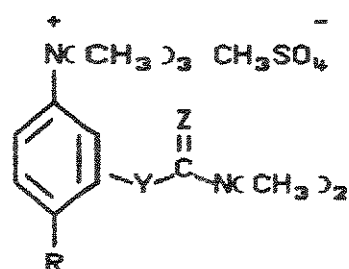
Tabela 11. Rendimentos e Propriedades Físicas dos Metilsulfatos de neostigmina-4-substituídos.



Comp. (n ^o)	R	p. f. (°C)	Rendimento obtido (%)	Rendimento lit. (%) ^{ref}
17	H	143-145	70,3	75,0 ¹⁶²
32	I	108-109	60,1	-
36	Br	139-140	69,5	-
40	OCH ₃	167-169	84,5	-
47	CH ₃	109-111	76,2	-
55	Cl	134	60,0	-
62	COMe	a	64,1	-

^a óleo

Tabela 12. Rendimentos Globais das Rotas Sintéticas Executadas



Rota (No.)	Número de Etapas	Rendimento obtido (%)
2A (R = H; Y = Z = O)	8	1,6 ^a e 3,4 ^b
2B (R = H; Y = Z = O)	9	0,36
3 (R = H; Y = NH; Z = O)	2	41,2
4 (R = H; Y = O; Z = S)	2	24,2
5 (R = H; Y = S; Z = O)	2	36,7
7 (R = I; Y = Z = O)	3	17,5
8 (R = Br; Y = Z = O)	3	18,3
9 (R = OMe; Y = Z = O)	3	36,7
10 (R = Me; Y = Z = O)	6	12,9
11 (R = Cl; Y = Z = O)	6	9,9 ^c e 10,0 ^d
12 (R = COMe; Y = Z = O)	5 ^e	4,3

^aconsiderando o rendimento de 32,1% para a preparação de (16) (v. pág.209); ^bconsiderando o rendimento de 67,0% para a preparação de (16) (v. pág. 210); ^cconsiderando o rendimento de 60,7% para a preparação de (49) (v. pág. 236); ^dconsiderando o rendimento de 78,4% para a preparação de (49) (v. pág. 235); ^ea preparação de (59) a partir de (57) foi considerada uma única etapa.

7.2 Determinação dos Espectros

7.2.1 Espectros de RMN de ^1H

Estes espectros foram determinados de maneira usual, apenas com a finalidade de se comprovar a identidade dos compostos obtidos. Os solventes utilizados na preparação das amostras variaram segundo o composto, conforme descrito na Parte Experimental (ítems 8.3 e 8.4) (v. pág. 202). Os espectros dos compostos por nós sintetizados se encontram no Apêndice A (v. pág. 263). Espectros de compostos como o nitrobenzeno, 1,3-dinitrobenzeno, etc., não foram colocados neste Apêndice por se tratar de compostos muito conhecidos, cuja atribuição de sinais de RMN de ^1H se encontra amplamente descrita na literatura. Os espectros de NOE diferencial foram obtidos para o 2-iodo- e 2-bromo-5-N,N-dimetilaminofenol.

7.2.2 Espectros de RMN de ^{13}C

Estes espectros também foram determinados de maneira usual, cujas condições instrumentais variaram ligeiramente em função do equipamento utilizado. Estas condições se encontram descritas detalhadamente na Parte Experimental (item 8.2.2) (v. pág. 200), de acordo com as normas da ASTM²⁵⁸. Os solventes utilizados na preparação das amostras variaram segundo o composto, conforme descrito na Parte Experimental (item 8.3) (v. pág. 202) e conforme indicado nas Tabelas C-1 à C-20, do Apêndice C (v. pág. 421).

Foram obtidos os espectros de ^{13}C desacoplado de prótons e DEPT para a maior parte dos compostos sintetizados das Rotas 2, 3,

4, 5, 10, 12 e 14 e também o espectro SFORD para alguns compostos isolados. Foram obtidos também os espectros de ^{13}C desacoplado de prótons, totalmente acoplado, HETCOR e COLOC para o 3-N,N-dimetilaminofenol, N,N-dimetilcarbamato de 3-N',N'-dimetilaminofenila, metilsulfato de neostigmina e seus respectivos derivados, conforme a necessidade para a inequívoca atribuição dos sinais e a consequente execução das correlações entre os SCS's e as constantes dos substituintes.

Os espectros dos compostos obtidos se encontram no Apêndice B (v. pág. 308) e os valores de deslocamentos químicos obtidos experimentalmente, calculados pela regra da aditividade e os descritos na literatura, para os compostos sintetizados, se encontram no Apêndice C. Não se encontram nestes Apêndices os espectros e os valores de deslocamentos químicos de ^{13}C para compostos sintetizados que são amplamente descritos na literatura.

7.2.3 Espectros de I.V.

Os espectros de I.V. dos compostos sintetizados foram determinados de maneira usual, sendo que os valores das principais bandas de absorção de cada composto são indicadas na Parte Experimental. Não são indicadas as bandas de absorção para os compostos cujos espectros de i.v. são amplamente descritos na literatura.

7.3. Atribuição dos Sinais nos Espectros de RMN

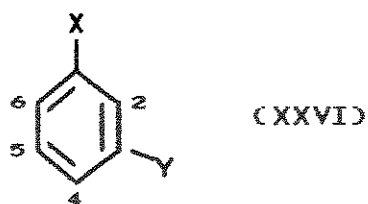
7.3.1 Espectros de RMN de ^1H

A atribuição de sinais nos espectros de RMN de ^1H não apresentou muitas dificuldades, sendo feita em função dos seguintes critérios: a) intensidade do sinal; b) deslocamento químico; c) multiplicidade do sinal; d) aditividade dos efeitos dos substituintes e e) confronto com os dados da literatura.

Para os compostos em que se foi possível prever os valores de deslocamentos químicos dos prótons aromáticos, através da regra da aditividade de efeitos dos substituintes em anéis benzênicos^{84,259}, notou-se uma boa proximidade entre os valores observados experimentalmente, os dados da literatura e os valores calculados. Em geral, a maior dificuldade de atribuição foi encontrada nos compostos onde os sinais de dois ou mais prótons aromáticos se sobrepunham.

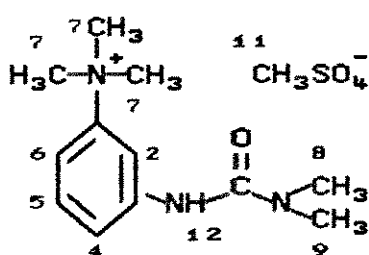
7.3.1.1 Benzenos 1,3-dissubstituídos

Os benzenos-1,3-dissubstituídos (XXVI) apresentam constantes de acoplamento diferentes para os prótons 2 (dublete ou triplete; $J \approx 3$ Hz) e 5 (triplete; $J \approx 9$ Hz). Para estes prótons a atribuição é relativamente fácil. Já os prótons 4 e 6 apresentam multiplicidades iguais (duplo-dubletes com constantes de acoplamento praticamente iguais) e quando os valores de seus deslocamentos químicos são muito próximos, a atribuição de cada sinal torna-se muito difícil.

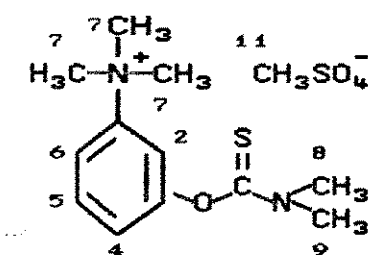


Nestes casos, a atribuição foi feita com base nos valores calculados pela regra da aditividade dos efeitos dos substituintes.

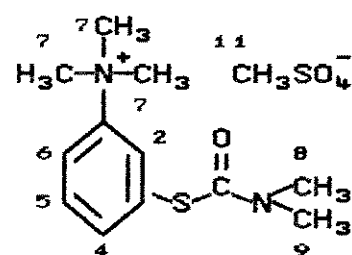
Para os derivados da neostigmina por substituição alostérica (compostos no. 21, 25 e 27), a diferença entre os valores observados do deslocamento químico dos prótons 4 e 6 é grande o suficiente para uma atribuição rápida e inequívoca.



(21)

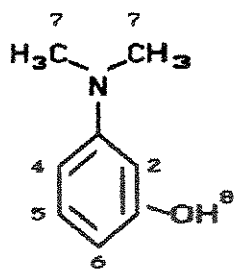


(25)

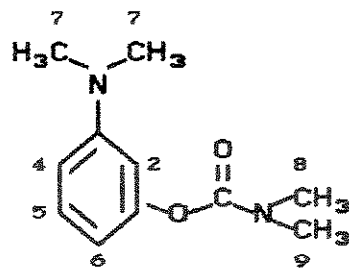


(27)

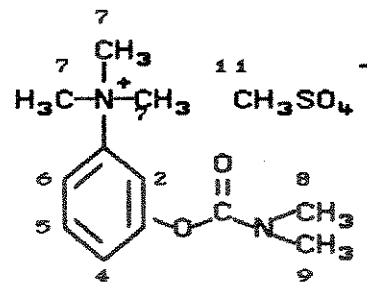
Nos casos específicos do 3-N,N-dimetilaminofenol (14), do N,N-dimetilcarbamato de 3-N',N'-dimetilaminofenila (16) e do metil sulfato de neostigmina (17), não foi encontrada uma atribuição detalhada de cada próton do anel aromático descrita na literatura.



(14)



(16)

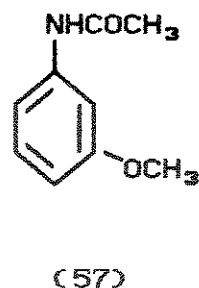
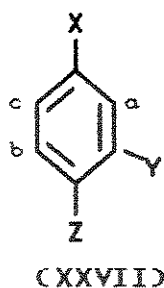


(17)

Por exemplo, para o composto (14) a literatura apresenta os deslocamentos químicos referentes aos prótons 2, 4 e 6 como sendo iguais a 6,30 ppm. Em nossa atribuição, estes mesmos prótons apresentam deslocamentos químicos diferentes (6,25; 6,36 e 6,23 respectivamente). No caso do N,N-dimetilcarbamato de 3-N',N'-dimetilaminofenila (16) praticamente o mesmo problema se dá. Porst e Kny²⁶⁰ atribuíram os prótons 2, 4 e 6 dentro de uma faixa de deslocamento químico (6,21-6,58 ppm). Através do espectro por nós obtido pudemos atribuir para estes mesmos prótons os valores de 6,44; 6,55 e 6,46 ppm, respectivamente. Finalmente, no caso do metilsulfato de neostigmina (17) foi encontrado o mesmo tipo de atribuição de (16). Os prótons benzênicos foram atribuídos³⁹ dentro de uma faixa de deslocamento químico (7,15-8,30 ppm). Em nossa atribuição, os prótons 2, 4, 5 e 6 apresentam os seguintes deslocamentos químicos: 7,66; 7,27; 7,58 e 7,83 ppm, respectivamente.

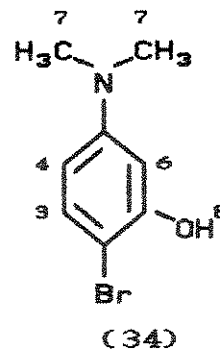
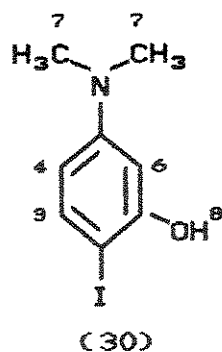
7.3.1.2 Benzenos-1,2,5-trissubstituídos

Com relação às Rotas 7-14 (v. pág. 68 - 75), todos os compostos sintetizados são benzenos 1,2,5-trissubstituídos (XXVII), com exceção da N-(3-metóxifenil)-acetamida (57).



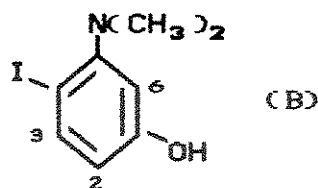
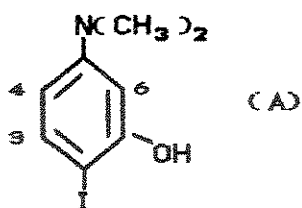
Estes compostos apresentam um padrão de acoplamento dos prótons aromáticos bem característico. O próton "a" se apresenta como um dublete ($J_{ac} \approx 3 \text{ Hz}$), "b" também se apresenta como um dublete mas com uma constante de acoplamento maior ($J_{bc} \approx 9 \text{ Hz}$) e "c" se apresenta como um duplo-dublete ($J_{ac} \approx 3 \text{ Hz}$ e $J_{bc} \approx 9 \text{ Hz}$). Desta forma, praticamente não há dificuldades de atribuição dos sinais de RMN de ^1H para estes compostos, salvo os casos onde há sobreposição destes sinais, como por exemplo, o bromo-derivado do metilsulfato de neostigmina (36) (v. Espectro A-17, pág. 285).

Nos casos específicos do 2-iodo-5-N,N-dimetilaminofenol (30) e 2-bromo-5-N,N-dimetilaminofenol (34), alguma dúvida surgiu com relação à estrutura destes compostos. Quando preparamos o iodofenol (30) e o bromofenol (34), ainda não tínhamos em mãos o trabalho de Wunderer²⁵⁰, que sintetizou e caracterizou o iodofenol acima; e o trabalho de Haase²³⁴ que sintetizou e caracterizou o bromofenol (34). Assim sendo, até aquele momento não tínhamos nada disponível que pudesse comprovar que realmente havíamos sintetizado os compostos desejados, uma vez que os métodos de síntese utilizados eram adaptações da literatura.



No caso da iodação do 3-N,N-dimetilaminofenol (14) vários produtos poderiam, em princípio, ser obtidos, conforme a(s) posição(ões) em que houvesse substituição eletrofílica.

Para comprovarmos a estrutura do composto isolado e assim sabermos se realmente se tratava do 2-iodo-5-N,N-dimetilaminofenol, utilizou-se uma técnica de RMN de ^1H chamada NOE diferencial. Através do padrão de acoplamento apresentado pelo espectro de RMN de ^1H do composto isolado (7,39 ppm, d, 8,9Hz; 6,37 ppm, d, 2,9Hz e 6,13 ppm, dd, 2,9Hz/8,9Hz), pode-se dizer que se trata de um benzeno-1,2,5-trissubstituído, ou seja, um dos isômeros estruturais, 2-iodo-5-N,N-dimetilaminofenol ou 4-iodo-5-N,N-dimetilaminofenol. Como esses dois isômeros possuem prótons aromáticos com o mesmo padrão de acoplamento e deslocamentos químicos semelhantes (calculados pela regra da aditividade de efeitos de substituintes), torna-se difícil decidir de qual isômero se trata. Abaixo são apresentados os valores (ppm) de deslocamentos químicos calculados pela regra da aditividade juntamente com os valores (ppm) de deslocamentos observados no espectro do produto isolado e as multiplicidades (m) dos sinais.



2-iodo-5-N, N-dimetilamino	próton	δ obs.	δ calc.	m
fenol (A)	H ₃	7,39	7,52	d
	H ₄	6,13	6,15	dd
	H ₆	6,37	6,04	d
4-iodo-5-N, N-dimetilamino	próton	δ obs.	δ calc.	m
fenol (B)	H ₂	6,13	6,02	dd
	H ₃	7,39	7,52	d
	H ₆	6,37	6,04	d

Fez-se, então, o experimento de NOE diferencial cujo espectro se encontra na página 279. O espectro inferior é o espectro normal de ^1H do composto isolado e o espectro superior é a diferença entre os espectros com NOE e sem NOE. Nota-se a inversão e a diminuição da intensidade do dublete à 7,39 ppm, sendo que para os outros dois sinais (6,37 ppm, d e 6,13 ppm, dd) praticamente não há mudanças. Isto significa que os sinais à 6,37 ppm e à 6,13 ppm referem-se a prótons próximos ao grupo N,N-dimetilamino, cujos prótons foram irradiados para a realização do experimento. Estes prótons próximos ao grupo dimetilamino têm um aumento de intensidade do sinal devido ao NOE e este aumento é visto no espectro de NOE diferencial. Em outras palavras, isto

significa que o composto obtido é realmente o composto desejado.

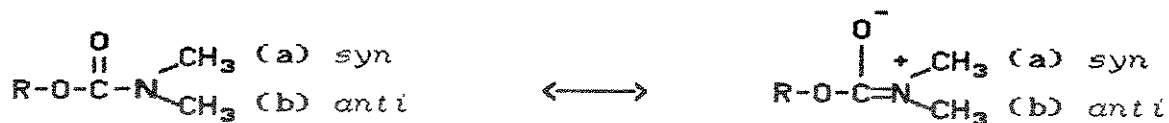
O espectro NOE diferencial do outro isômero, 4-iodo-5-N,N-dimetilaminofenol, teria somente o próton H_g (6,37 ppm, d) com um ganho de intensidade do sinal devido ao NOE e, portanto, somente este sinal não sofreria mudanças num espectro de NOE diferencial.

No caso da preparação do 2-bromo-5-N,N-dimetilaminofenol (34) através da bromação do 3-N,N-dimetilaminofenol, também tínhamos o mesmo tipo de problema do iodofenol, ou seja, a substituição eletrofílica também poderia, em princípio, ocorrer em várias posições, produzindo vários compostos.

A comprovação de que realmente se obteve o isômero desejado foi feita através da mesma técnica de R.M.N. de ¹H (NOEDIF) utilizada para o caso do 2-iodo-5-N,N-dimetilaminofenol (30), conforme discutido acima. Desta forma, utilizamos o mesmo tipo de raciocínio para resolver este problema. O espectro NOE diferencial do 2-bromo-5-N,N-dimetilaminofenol se encontra na página 283.

7.3.1.3 Atribuição dos Prótons Metílicos do Grupo Carbamato dos N,N-dimetilcarbamatos de 5-N',N'-dimetilaminofenila-2-substituídos e dos Derivados da Neostigmina.

Em analogia às amidas terciárias, a rotação restrita em torno da ligação C(O)-N nos grupos N,N-dimetilcarbamato, torna os prótons (a) "syn" e (b) "anti" não equivalentes, devido à anisotropia diamagnética do grupo carbonila.



Assim, os prótons (a) e (b) apresentarão diferentes deslocamentos químicos se a velocidade de rotação em torno da ligação $\text{C}(\text{O})\text{-N}$ for mais baixa que a escala de tempo da RMN.

Os deslocamentos químicos dos prótons metilênicos e metílicos de N,N-dietilamidas são fortemente dependentes da posição relativa ao grupo carbonila. Neste sentido, o modelo do efeito anisotrópico para o grupo carboxamido, desenvolvido por Paulsen e Todt²⁶¹, oferece a melhor explanação para as observações experimentais.

Em N,N-dimetilamidas, o sinal dos prótons do grupo N-metila *syn* ao oxigênio aparece em campo mais alto que o *anti*, indicando que o grupo *syn* está mais blindado. Esta observação é consistente com o modelo anisotrópico de Paulsen e Todt.

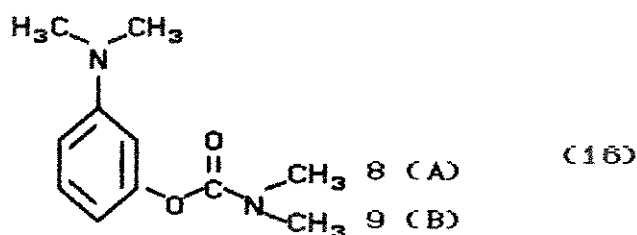
Uma grande parte das aplicações de RMN em cloretos de carbamoila, cloretos de tiocarbamoila, N,N-dimetilcarbamatos e N,N-dimetilcarbamotiatos está relacionada com a determinação das barreiras rotacionais em torno das ligações $\text{C}(\text{S})\text{-N}$ e $\text{C}(\text{O})\text{-N}$.

Devido à similaridade estrutural entre as N,N-dimetilamidas e os N,N-dimetilcarbamatos e à falta de estudos de RMN relacionados à diferenciação dos prótons metílicos dos carbamatos, utilizou-se um dos métodos de atribuição dos prótons metílicos das N,N-dimetilamidas para a atribuição dos prótons dos N,N-dimetilcarbamatos, considerando-se que os efeitos operantes nas amidas também operem nos carbamatos.

Existem vários métodos válidos para distinguir entre os deslocamentos químicos dos prótons metílicos ($\text{C}(\text{O})\text{NMe}_2$) das amidas terciárias e estes são resumidos por Stewart e Siddall²⁶².

Neste trabalho, utilizamos o método DISA (deslocamento induzido por solvente aromático)²⁶³ por ser bastante simples e rápido. Além disso, este método foi utilizado por nosso grupo na atribuição dos prótons metílicos e metilênicos de algumas N,N-dietilamidas-2- α -monossustituídas²⁶⁴.

Tabela 13. Deslocamentos químicos^a dos prótons metílicos (A) e (B) do N,N-dimetilcarbamato de 3-N',N'-dimetilamínofenila pelo método DISA^b



Amostra (n)	% C_6D_6 (v/v) ^c	CH ₃		DISA ^d	
		(A)	(B)	(A)	(B)
1	0,0	901,2	926,8	-	-
2	8,0	884,4	904,4	-16,8	-22,3
3	16,0	875,4	893,0	-25,8	-33,8
4	40,0	832,3	835,2	-69,0	-91,5

^a em Hz ^b em soluções 0,2 M do carbamato ^c volume total da amostra de 0,50 ml ^d δ ¹H (amostra n) - δ ¹H (amostra 1), em Hz.

Para a atribuição dos prótons metílicos 8 (A) e 9 (B) do N,N-dimetilcarbamato de 3-N',N'-dimetilaminofenila (16), através do método DISA, utilizou-se benzeno-d₆ como solvente aromático. Foram preparadas 4 amostras com diferentes proporções do carbamato e o benzeno, sendo que os espectros de RMN de ¹H foram obtidos num aparelho de 300 MHz. Os resultados obtidos estão compilados na Tabela 13.

Analisando os dados da Tabela 13 e observando o gráfico da Figura 3 (v. pág. 128) podemos concluir que os prótons metílicos 9 (B) possuem um deslocamento induzido pelo benzeno maior que o dos prótons 8 (A), ou seja, os prótons 9 (B) são protegidos numa proporção maior (-450,7 Hz/ml de C₆D₆) que os prótons 8 (A) (-339,1 Hz/ml de C₆D₆). Portanto, em analogia com os resultados obtidos para as amidas, os prótons 8 estão numa posição *syn* em relação ao grupo carbonila e os prótons 9 em posição *anti*.

Desta forma, todos os demais prótons metílicos dos compostos que possuem o grupo Y-C(Z)-NMe₂ foram atribuídos por analogia ao modelo utilizado, ou seja, os prótons *syn* mais protegidos e os prótons *anti* mais desprotegidos.

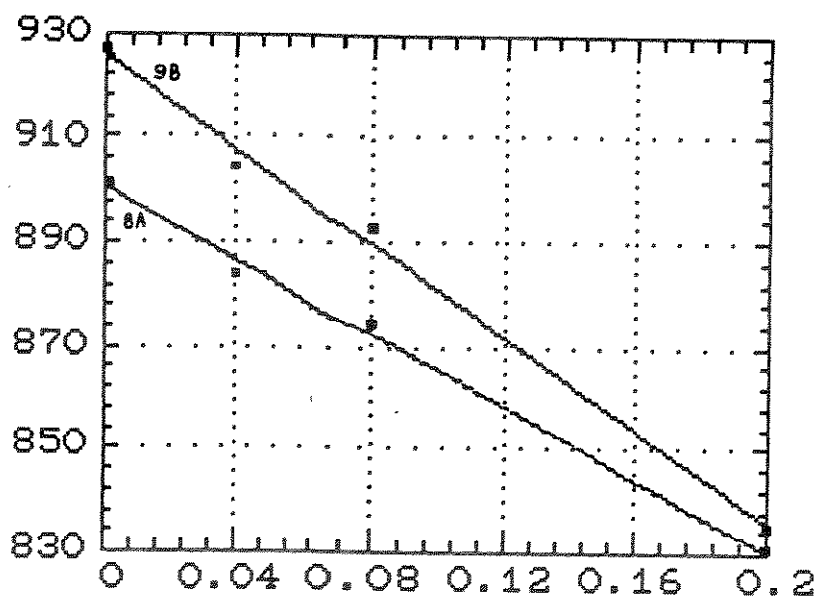
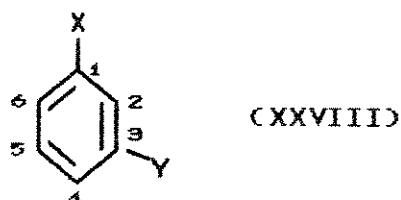


Figura 3. Gráfico de $\delta^1\text{H}$ dos grupos metila 8 (A) e 9 (B) do N,N-dimetilcarbamato de 3-N',N'-dimetilaminofenila versus o volume de C_6D_6 , obtido pelo método DISA.

7.3.2 Espectros de RMN de ^{13}C

7.3.2.1 Benzenos 1,3-dissubstituídos



A atribuição dos carbonos nos benzenos-1,3-dissubstituídos (XXVIII) foi feita com base nos espectros SFORD ou DEPT e na

aditividade dos efeitos dos substituintes.

Os cálculos de deslocamentos químicos dos carbonos benzênicos foram feitos utilizando-se a Equação abaixo⁸³⁻⁸⁴:

$$\delta C_i (X-\phi-Y) = \delta C_i (\phi-X) + Y_i \quad (39)$$

onde "i" indica o número do átomo de carbono benzênico (posição relativa no anel) e Y_i representa a magnitude do efeito do substituinte Y sobre o Carbono i.

Os benzenos-1,3-dissubstituídos possuem 2 carbonos benzênicos quaternários (Carbonos 1 e 3) e 4 carbonos benzênicos do tipo CH (Carbonos 2, 4, 5 e 6). Desta forma, através do espectro SFORD ou DEPT pudemos diferenciar os sinais entre estas duas classes de carbonos. O Carbono 5 mantém uma posição meta em relação aos dois substituintes, sentindo apenas parte dos efeitos dos substituintes. Desta forma, este átomo de carbono não sofre grandes mudanças no seu deslocamento químico, com relação ao deslocamento químico do benzeno (128,5 ppm). Para a maioria dos benzenos-1,3-dissubstituídos o Carbono 5 tem um deslocamento químico em torno de 130 ppm, tornando a sua atribuição razoavelmente fácil e imediata, quando não havia outro sinal muito próximo a este valor.

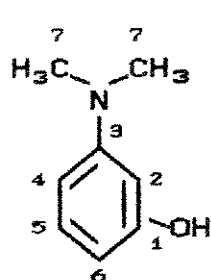
No caso dos outros Carbonos do tipo CH, a maior dificuldade de atribuição foi encontrada para os Carbonos 4 e 6, uma vez que o Carbono 2 sempre se apresentou mais protegido que estes dois.

Outra dificuldade de atribuição encontrada foi com relação

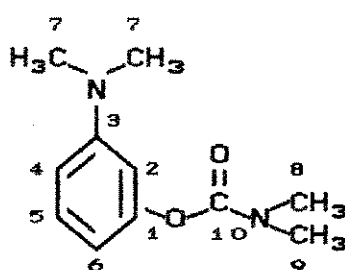
aos carbonos quaternários 1 e 3. Mas, tanto neste caso, como para os Carbonos 2, 4 e 6 a atribuição foi confirmada através do confronto com os valores calculados pela regra da aditividade dos efeitos dos substituintes.

O que se observa das Tabelas do Apêndice C (v. pág. 421) é que os valores de deslocamentos químicos calculados e os observados experimentalmente são bastante próximos para a grande maioria dos benzenos-1,3-dissubstituídos. Isto equivale a dizer que, para estes compostos, praticamente não há interações entre os substituintes que afetem os deslocamentos químicos dos carbonos benzênicos.

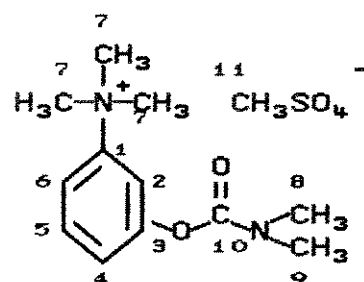
Os compostos 3-N,N-dimetilaminofenol (14), N,N-dimetil carbamato de 3-N',N'-dimetilaminofenila (16) e metilsulfato de neostigmina (17) são compostos-base para o cálculo dos SCS's dos substituintes e também para o cálculo dos valores dos deslocamentos químicos de ^{13}C para os seus respectivos derivados. Desta forma, tornou-se necessária uma correta e inequívoca atribuição dos sinais de ^{13}C para estes compostos-base, a qual foi feita com o auxílio dos espectros HETCOR e COLOC.



(14)



(16)



(17)

Como os sinais dos prótons benzênicos destes compostos-

base foram atribuídos sem problemas, então, através do espectro HETCOR, pudemos atribuir inequivocamente os carbonos diretamente ligados a estes prótons, ou seja, todos os carbonos benzênicos do tipo CH (Carbonos 2, 4, 5 e 6). Estes espectros são apresentados nas páginas 322, 325 e 331.

Analisando o espectro HETCOR do 3-N,N-dimetilaminofenol (v. pág. 322), podemos verificar que o sinal a 130,0 ppm no espectro de carbono tem correlação com um próton, cujo sinal aparece como um triplete, com constante de acoplamento igual a 8,5 Hz. O único próton benzênico do 3-N,N-dimetilaminofenol (14) que se apresenta como um triplete com uma constante de acoplamento dessa magnitude é H_5 . Portanto, o sinal observado a 130,0 ppm corresponde a C_5 .

Ainda com relação ao espectro HETCOR de (14) o sinal no espectro de carbono a 105,7 ppm tem correlação (acoplamento a uma ligação) com um sinal de próton a 6,36 ppm, que se apresenta como um duplo-dublete. Este sinal a 6,36 ppm foi atribuído a H_4 (v. pág. 269) e, portanto, o sinal de ^{13}C observado a 105,7 ppm corresponde ao Carbono 4. O sinal no espectro de carbono a 104,1 ppm tem correlação com um próton, cujo sinal também se apresenta como um duplo-dublete (com sobreposição do sinal referente a H_2). Este outro duplo-dublete tem deslocamento químico igual a 6,23 ppm e corresponde a H_6 . Desta forma, o sinal a 104,1 ppm corresponde ao Carbono 6. Finalmente, temos um sinal no espectro de carbono a 100,1 ppm que possui correlação com um sinal de próton (dublete) a 6,25 ppm. Este sinal a 6,25 ppm foi atribuído a H_2 (v. pág. 269) e, obviamente, o sinal de carbono a 100,1 ppm corresponde a C_2 .

Os sinais dos carbonos do tipo CH do N,N-dimetilcarbamato de 3-N',N'-dimetilaminofenila (16) e do metilsulfato de neostigmina (17) também foram atribuídos utilizando-se os espectros HETCOR, de maneira análoga ao do 3-N,N-dimetilamino fenol.

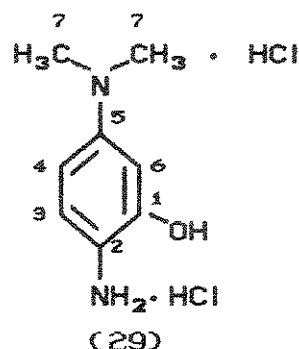
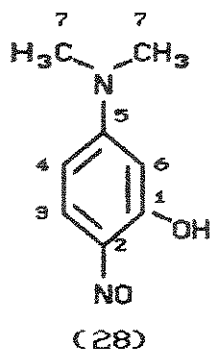
Os carbonos quaternários, benzênicos ou não, destes compostos-base foram atribuídos através dos espectros COLOC (v. pág. 22). Estes espectros nos mostram com quais prótons determinados átomos de carbono têm acoplamento a longas distâncias, geralmente a duas e três ligações. No nosso caso específico estes espectros serviram como ferramenta para a diferenciação dos carbonos quaternários e é somente nesses átomos de carbono que vamos nos concentrar.

Por exemplo, analisando o espectro COLOC do 3-N,N-dimetilaminofenol (v. pág. 323) temos, no espectro de ^{13}C , dois sinais referentes a carbonos quaternários (156,6 e 152,2 ppm). Estes sinais correspondem aos Carbonos 1 e 3, mas a princípio, não podemos afirmar que o sinal a 156,6 ppm corresponde ao Carbono 1 e o sinal a 152,2 ppm corresponde ao Carbono 3, ou vice-versa. Através da estrutura molecular do 3-N,N-dimetilaminofenol podemos dizer que o Carbono 3 possui acoplamento a três ligações ($^3J_{\text{CH}}$) com os prótons do grupo dimetilamino, enquanto que o Carbono 1 teria um acoplamento a 5 ligações, o que não seria visto num espectro deste tipo. Este é um dos raciocínios que pode ser utilizado para a diferenciação entre C_1 e C_3 , sem se preocupar com a análise dos acoplamentos destes carbonos com os prótons benzênicos, a qual nem sempre leva a conclusões corretas. Assim

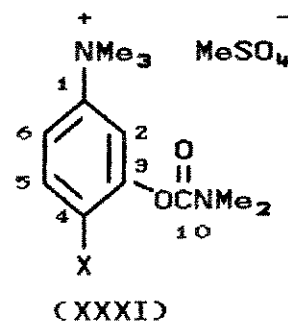
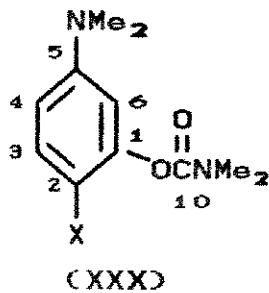
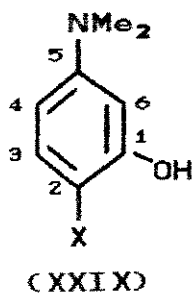
sendo, analisando as correlações do espectro COLOC vemos que somente o sinal de carbono a 152,2 ppm possui correlação com o sinal de ^1H a 2,92 ppm, que corresponde aos prótons do grupo N,N-dimetilamino. Portanto, o sinal a 152,2 ppm corresponde ao Carbono 3, restando a atribuição do sinal a 156,6 ppm ao Carbono 1.

Os carbonos benzênicos quaternários do N,N-dimetil carbamato de 3-N',N'-dimetilaminofenila (16) e do metilsulfato de neostigmina (17) foram atribuídos utilizando-se o mesmo tipo de raciocínio acima. Nestes dois últimos compostos temos também os carbonos carbonílicos do grupo carbamato. Por se tratar de carbonos quaternários, as suas atribuições também foram feitas através dos espectros COLOC. Estes carbonos carbonílicos também possuem acoplamentos a três ligações com hidrogênios mas, nestes casos, com os hidrogênios das metilas do grupo carbamato. Nos espectros COLOC, estes carbonos são os únicos carbonos quaternários que possuem correlações com os prótons metílicos do grupo carbamato, cujos sinais se apresentam como dois singletes em torno de 3 ppm. Assim sendo, a atribuição destes carbonos carbonílicos se torna rápida e fácil. Por exemplo, no espectro COLOC do composto (16) (v. pág. 328) o sinal no espectro de ^{13}C a 155,2 ppm corresponde ao carbono carbonílico pois é o único sinal dos carbonos quaternários que possui correlação com os singletes dos prótons metílicos do grupo carbamato. Também, por analogia, o sinal a 154,0 ppm no espectro COLOC de (17) (v. pág. 334) corresponde ao carbono carbonílico.

7.3.2.2 Benzenos-1,2,5-trissubstituidos



A atribuição dos carbonos dos 5-N,N-dimetilaminofenóis-2-substituídos (XXIX) (com exceção dos compostos 28 e 29); dos N,N-dimetilcarbamatos de 5-N',N'-dimetilaminofenila-2-substituídos (XXX) e dos derivados do metilsulfato de neostigmina (XXXI) foi feita com base nos espectros desacoplados de prótons e também nos espectros totalmente acoplado ou HETCOR e COLOC.



Para os demais benzenos-1,2,5-trissubstituídos a atribuição dos carbonos foi feita através dos espectros desacoplados de prótons e DEPT. Como uma grande parte destes fenóis, carbamatos e derivados da neostigmina são compostos inéditos e como também não se encontrou dados de RMN de ¹³C publicados na literatura para os demais benzenos trissubstituídos,

a atribuição também se baseou grandemente nos valores de deslocamentos químicos previstos pela regra da aditividade dos efeitos dos substituintes, principalmente para os compostos onde não se obteve espectros do tipo totalmente acoplado ou HETCOR e COLOC.

Os cálculos de deslocamentos químicos dos carbonos benzênicos foram feitos utilizando-se a Equação abaixo⁸³⁻⁸⁴:

$$\delta C_i [X-\phi-(Z)-Y] = \delta C_i (X-\phi-Y) + Z_i \quad (40)$$

onde "i" indica o número do átomo de carbono benzênico (posição relativa no anel) e Z_i representa a magnitude do efeito do substituinte Z sobre o Carbono i.

Analisando primeiramente os compostos cujos espectros obtidos foram somente o espectro desacoplado de prótons e DEPT, não foram encontradas grandes dificuldades de atribuição. Como já dito anteriormente, não se encontrou dados de RMN de ^{13}C publicados na literatura para estes compostos. Isto nos levou a recorrer à regra da aditividade dos efeitos dos substituintes como parâmetro para as atribuições. Alguma dúvida surgiu em alguns casos onde os valores dos deslocamentos químicos (calculados e observados) de carbonos do mesmo tipo (quaternários ou metínicos) eram muito próximos entre si.

Uma inequívoca atribuição de todos os carbonos destes compostos seria inviável, pois tomaria muito tempo na aquisição de espectros e conseqüentemente no uso dos aparelhos de RMN. Utilizou-se, então, os espectros totalmente acoplado ou HETCOR e

COLOC para os fenóis, carbamatos e derivados da neostigmina por substituição no anel aromático, que são compostos de interesse do ponto de vista farmacológico e são utilizados nesta Tese como fontes de estudo da transmissão dos efeitos dos substituintes.

Também nos casos dos fenóis, carbamatos e derivados da neostigmina, os espectros HETCOR foram utilizados para a atribuição dos carbonos metínicos, enquanto que os espectros COLOC foram utilizados na atribuição dos carbonos quaternários.

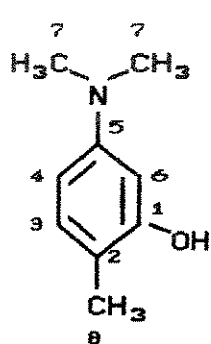
Como já dito anteriormente, os benzenos-1,2,5-trissubstituídos apresentam um padrão de acoplamento bem característico para os prótons aromáticos. Assim sendo, a atribuição dos carbonos metínicos para estes compostos, utilizando os espectros HECTOR, se torna ainda mais fácil. O mesmo tipo de raciocínio utilizado na atribuição dos carbonos metínicos do 3-N,N-dimetilaminofenol foi utilizado na atribuição dos carbonos metínicos destes compostos. Em alguns casos isolados a atribuição se tornou mais demorada devido à sobreposição de sinais dos prótons benzênicos.

Os carbonos quaternários destes fenóis, carbamatos e derivados do metilsulfato de neostigmina também foram atribuídos, através dos espectros COLOC, segundo o raciocínio apresentado para o caso do 3-N,N-dimetilaminofenol, do N,N-dimetilcarbamato de 3-N',N'-dimetilaminofenila e do metilsulfato de neostigmina (v. pág. 132-133). Em geral, os carbonos quaternários diretamente ligados ao substituinte R (v. estruturas XXIX-XXXI) nestes compostos possuem um deslocamento químico bastante diferente dos outros carbonos quaternários, permitindo, assim, sua rápida atribuição.

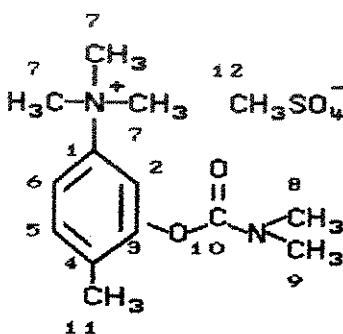
Para os compostos contendo o grupo metóxi, o carbono

quaternário diretamente ligado a este substituinte pode ser atribuído facilmente, pois estes carbonos são os únicos carbonos quaternários que apresentam correlação com o sinal dos prótons do grupo metoxila, conforme podemos observar nos respectivos espectros (v. pág. 365, 370 e 375).

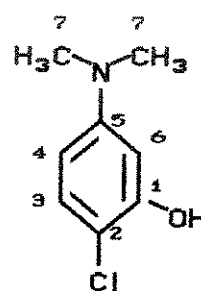
Os carbonos quaternários diretamente ligados aos grupos OH nos fenóis, ou OCC(=O)NMe_2 nos carbamatos e derivados da neostigmina foram atribuídos por eliminação, uma vez que os demais carbonos quaternários já haviam sido atribuídos.



(45)

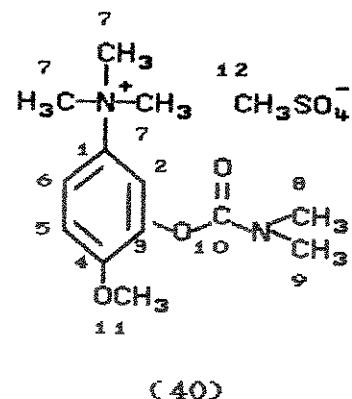
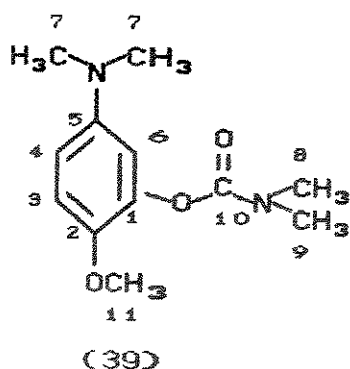
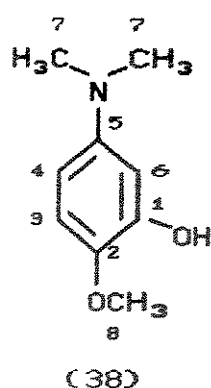


(47)



(53)

Exceções a estes casos foram as atribuições destes mesmos carbonos para os metil-derivados (fenol e neostigmina). Tanto no caso do 2-metil-5-N,N-dimetilaminofenol (45), como no caso do metil-derivado da neostigmina (47), esses carbonos apresentam correlação com os prótons do grupo metila ($^3J_{\text{CH}}$) e podem ser atribuídos inequivocamente (v. pág. 381 e 387).



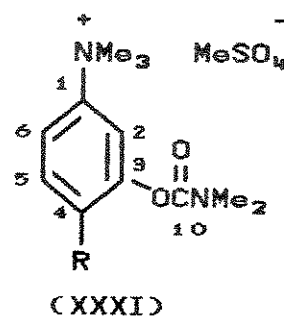
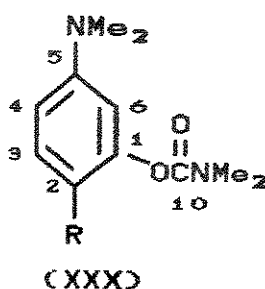
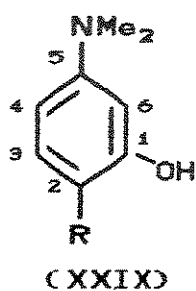
Nos casos específicos do 2-cloro- (53) e 2-metóxi-5-N,N-dimetilaminofenol (38); do N,N-dimetilcarbamato de 5-N',N'-dimetilamino-2-metóxifenila (39) e do metóxi-derivado da neostigmina (40), os espectros totalmente acoplados também foram obtidos. Uma vez que a atribuição dos carbonos já havia sido feita, através destes espectros notou-se que os sinais referentes ao carbono quaternário diretamente ligado ao grupo OH nos fenóis (C_1), e diretamente ligado ao grupo $OC(O)NMe_2$ do carbamato (C_1) e do derivado da neostigmina (C_9) apresentavam o mesmo formato, ou seja, o mesmo padrão de acoplamento.

Além disso, foi observado também que os sinais referentes ao carbono carbonílico (do grupo carbamato, C_{10}) se apresentavam com o mesmo formato.

Nos espectros totalmente acoplados os carbonos metínicos em posição *orto* em relação ao substituinte R se apresentam como um dublete e os outros dois carbonos metínicos se apresentam como duplo-dubletes.

Através da atribuição inequívoca dos carbonos da maior parte dos fenóis, carbamatos e derivados da neostigmina, proporcionada pelos espectros HETCOR e COLOC, pudemos observar

certas tendências nos deslocamentos químicos dos carbonos metínicos e quaternários, em cada uma destas três séries de compostos (XXIX-XXXI).

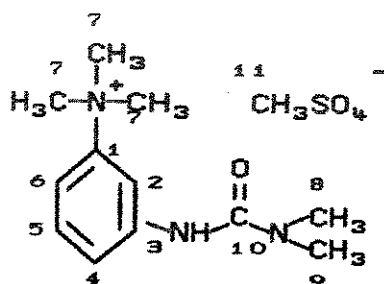


Por exemplo, no caso dos 5-N,N-dimetilaminofenóis-2-substituídos (XXIX), observamos que a ordem de desproteção dos carbonos metínicos é $C_3 > C_4 > C_6$ e que a ordem de desproteção dos carbonos quaternários é $C_1 > C_5 > C_2$, com exceção do metóxi-fenol (XXIX, $R = OCH_3$), cuja ordem é $C_5 > C_1 > C_2$. Para os N,N-dimetilcarbamatos de 5-N',N'-dimetilaminofenila-2-substituídos (XXX), a ordem de desproteção dos carbonos metínicos também é $C_3 > C_4 > C_6$, mas nenhuma sequência típica é observada para os carbonos quaternários. Finalmente, para os derivados da neostigmina por substituição do anel aromático (XXXI), a ordem de desproteção dos carbonos metínicos é $C_5 > C_2 > C_6$, exceto o metóxi-derivado (XXXI, $R = OCH_3$), cuja ordem é $C_6 > C_2 > C_5$. Já a ordem de desproteção dos carbonos quaternários é $C_{10} > C_9 > C_1 > C_4$, exceto para o metóxi-derivado, cuja ordem é $C_{10} > C_4 > C_9 > C_1$.

Através da observação e uso destas sequências sistemáticas (obtidas através dos espectros HETCOR e COLOC), de posse dos valores calculados pela regra da aditividade dos efeitos dos

substituintes, e tendo em mente todas as informações que os espectros totalmente acoplados revelaram com relação ao padrão de acoplamento dos carbonos metínicos e quaternários; pudemos atribuir todos os carbonos de todos os compostos remanescentes das três séries: fenóis (iodo e acetila), carbamatos (metila, iodo e acetila) e derivados da neostigmina (iodo e acetila).

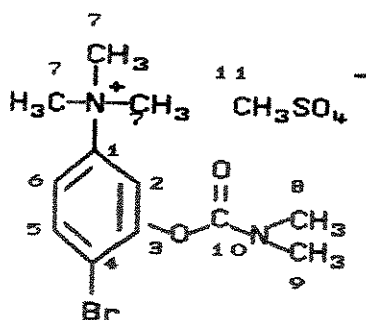
A atribuição da N'-(metilsulfato de 3-N,N,N-trimetil benzenamônio)-N,N-dimetiluréia (21) também foi baseada no espectro totalmente acoplado.



(21)

Com relação à atribuição dos sinais de ^{13}C do bromo-derivado do metilsulfato de neostigmina (36) nota-se que há dois carbonos (C_4 e C_6) com deslocamentos químicos iguais a 119,0 ppm (Tabela C-9; v. pág. 433).

Para chegarmos à conclusão de que realmente havia dois sinais em 119,0 ppm, obteve-se um espectro SFORD (Figura B-38; v. pág. 358).

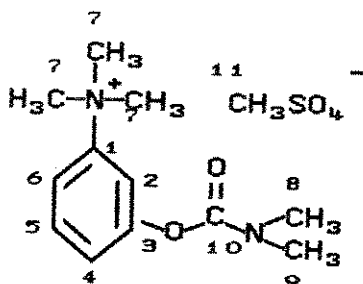


(36)

Através deste espectro pode-se observar que o sinal do Carbono quaternário 4 (singlete) está localizado exatamente a 119,0 ppm. O sinal referente a C_6 , também a 119,0 ppm, está desdobrado em um dublete, tendo o sinal de C_4 bem no meio do dublete. O mesmo desdobramento ocorre com C_2 à 116,6 ppm, mas sem a presença de outro sinal. Portanto, C_4 e C_6 apresentam o mesmo deslocamento químico.

Ainda com relação à atribuição dos sinais de RMN de ^{13}C , alguns compostos merecem comentários adicionais.

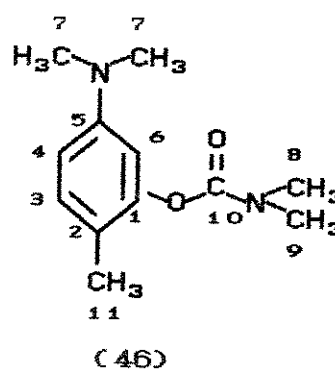
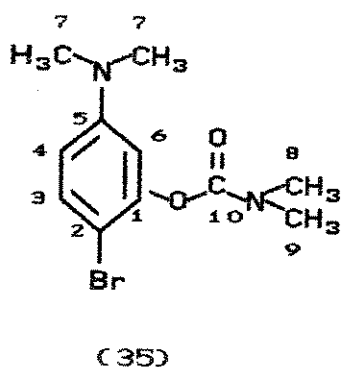
Como pode ser visto dos dados de RMN de ^{13}C do metilsulfato de neostigmina (17) na Tabela C-2 (v. pág. 426), a atribuição da literatura³⁹ dada aos Carbonos 1 e 3 foi de 154,5 ppm e 149,8 ppm, respectivamente.



(17)

Esta atribuição foi feita com base no espectro SFORD, em D_2O . Assim sendo, o Carbono 1 seria mais desprotegido que o Carbono 3, ao contrário da previsão da regra da aditividade. Segundo os valores previstos pela regra, C_1 apresenta deslocamento químico de 148,1 ppm e C_3 apresenta um deslocamento químico de 153,2 ppm. Para os demais carbonos a atribuição da literatura³⁹ está coerente com os valores previstos pela regra da aditividade. Desta forma, havia uma certa dúvida com relação à atribuição dada aos Carbonos 1 e 3. Através do espectro COLOC ($CDCl_3$) pudemos fazer uma atribuição inequívoca (v. pág. 334) destes carbonos quaternários e, assim, eliminar a dúvida existente. A conclusão que se chegou foi a de que a atribuição da literatura estava incorreta pois, na verdade, é o Carbono 3 que é mais desprotegido que C_1 . Portanto, os deslocamentos químicos observados para todos os carbonos benzênicos seguem a ordem predita pela regra da aditividade.

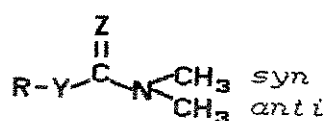
Há casos, porém, em que se basearmos nossa atribuição somente na regra da aditividade poderemos chegar a atribuições errôneas. São os casos do bromo- (35) e metil- (46) derivados dos N,N-dimetilcarbamatos de fenila.



Através dos dados de RMN de ^{13}C apresentados na Tabela C-8 (v. pág. 432) podemos verificar que os valores de deslocamentos químicos previstos para os Carbonos 1 e 5 do bromo-derivado são 155,8 ppm e 150,0 ppm, respectivamente. Portanto, segundo a regra, C_1 seria mais desprotegido que C_5 . No espectro de ^{13}C , por nós obtido, temos dois sinais próximos a estes valores previstos pela regra: 149,6 ppm e 151,1 ppm. Assim sendo, se baseássemos nossa atribuição somente na regra da aditividade, o sinal observado a 149,6 ppm seria atribuído a C_5 e o sinal a 151,1 ppm seria atribuído a C_1 . Mas, através da obtenção do espectro COLOC (CDCl_3) (v. pág. 356) pudemos verificar que, na verdade, o Carbono 5 é mais desprotegido que o Carbono 1. Desta forma, o sinal a 149,6 ppm refere-se a C_1 e o sinal a 151,1 ppm refere-se a C_5 , ao contrário do previsto pela regra. Os demais carbonos benzênicos apresentam deslocamentos químicos na ordem prevista pela regra da aditividade.

O mesmo tipo de situação foi encontrada no caso do metil-derivado (Tabela C-11; v. pág. 435) e também para os Carbonos 1 e 5. Neste caso, porém, a atribuição foi feita através do espectro totalmente acoplado (v. pág. 383). Os demais carbonos benzênicos apresentam deslocamentos químicos na ordem prevista pela regra da aditividade.

7.3.2.3 Atribuição dos Carbonos Metílicos dos Grupos Carbamato ou Carbamotiato.



Conforme já discutido anteriormente, os prótons metílicos (*syn* ou *anti*) do grupo carbamato não são equivalentes. Cada grupo metila se apresenta como um singlete em torno de 3 ppm, sendo que os prótons *syn* são mais protegidos que os prótons *anti*. Os sinais referentes aos carbonos metílicos (*syn* e *anti*) também não são equivalentes e se apresentam com deslocamentos químicos diferentes no espectro de Carbono-13 (dois singletes no espectro desacoplado de prótons).

Uma vez atribuídos os prótons metílicos, através do espectro HETCOR podemos atribuir os carbonos correspondentes inequivocamente. Analisando estes espectros, obtidos para alguns N,N-dimetilcarbamatos e derivados da neostigmina, podemos verificar uma tendência interessante: em todos os espectros obtidos, os prótons *syn* (mais protegidos) estão correlacionados com os carbonos mais desprotegidos e os prótons *anti* estão correlacionados ($^1J_{CH}$) com os carbonos mais protegidos. Isto significa que nos grupos metila *syn* à carbonila os átomos de carbono são mais desblindados que os das metilas *anti*. O inverso ocorre com os prótons.

7.4 Espectros de I. V.

Também neste caso, a atribuição de sinais não apresentou maiores dificuldades, sendo feita com base nos dados de tabelas da literatura²⁶⁵ e somente para as principais frequências de absorção dos grupos funcionais de cada composto. Os valores das respectivas frequências de absorção estão compiladas no procedimento experimental para a síntese de cada composto.

7.5 Determinação dos Efeitos Empíricos dos Substituintes Sobre os Deslocamentos Químicos de Carbono-13 (SCS)

A seguir são apresentados (Tabelas 14-16) os valores dos efeitos empíricos de cada substituinte, nos dimetilaminofenóis; N,N-dimetilcarbamatos de fenila e derivados do metilsulfato de neostigmina. Os valores de $SCSC_i$ foram obtidos da diferença entre os valores experimentais dos deslocamentos químicos dos Carbonos i no composto substituído e no composto-base.

Desta forma, para os fenóis, os valores de SCS de cada substituinte foram obtidos através da seguinte Equação:

$$SCSC_i = \delta_{exp} C_i (DMAF-2S) - \delta_{exp} C_i (DMAF) \quad (41)$$

onde DMAF-2S e DMAF representam os 5-N,N-dimetilaminofenóis-2-substituídos e o 3-N,N-dimetilaminofenol, respectivamente.

Para os N,N-dimetilcarbamatos de fenila, os valores de SCS para cada substituinte foram obtidos através da seguinte Equação:

$$SCSC_i = \delta_{exp} C_i (DMCF-2S) - \delta_{exp} C_i (DMCF) \quad (42)$$

onde DMCF-2S e DMCF representam, respectivamente, os N,N-dimetilcarbamatos de 5-N',N'-dimetilaminofenila-2-substituídos e o N,N-dimetilcarbamato de 3-N',N'-dimetilaminofenila.

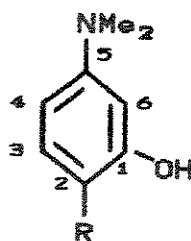
Finalmente, para os derivados da neostigmina, os valores de SCS foram obtidos através da Equação abaixo:

$$SCSC_i = \delta_{exp} C_i (MSN-4S) - \delta_{exp} C_i (MSN) \quad (43)$$

onde MSN-4S representa os metilsulfatos de neostigmina-4-substituídos e MSN representa o metilsulfato de neostigmina.

Tabela 14

Efeitos Empíricos^a dos Substituintes nos 5-N,N-dimetilaminofenóis-
2-substituídos

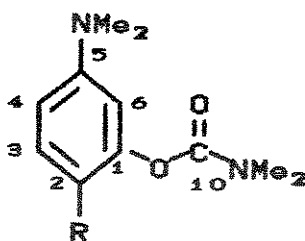


R	SCSC ₁	SCSC ₂	SCSC ₃	SCSC ₄	SCSC ₅	SCSC ₆
H	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Me	-2,1	+8,7	+1,2	+0,3	-1,6	+1,0
OMe	-9,9	+35,1	-17,5	-0,9	-5,2	+1,5
NO ₂	+1,3	+19,8	-2,7	0,0	+4,3	-2,8
COMe	+8,2	+6,1	+2,4	-1,9	+3,7	-2,4
Cl	-4,9	+3,3	-1,2	+0,4	-1,2	0,0
Br	-4,0	-7,5	+1,7	+1,0	-0,6	-0,3
I	-1,3	-35,1	+7,7	+2,2	+0,3	-0,9

^a em ppm

Tabela 15

Efeitos Empíricos^a dos Substituintes nos N,N-dimetilcarbamatos de
5-N',N'-dimetilaminofenila-2-substituídos

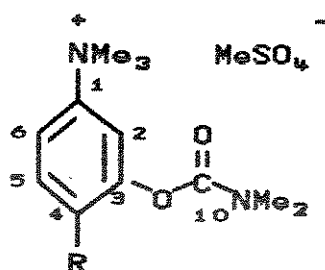


R	SCSC ₁	SCSC ₂	SCSC ₃	SCSC ₄	SCSC ₅	SCSC ₆	SCSC ₁₀
H	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Me	-2,5	+8,3	+1,6	+0,9	-1,0	+0,9	-0,3
OMe	-11,0	+34,2	-14,9	+1,4	-5,3	+3,4	0,0
NO ₂	-4,6	+20,4	-1,1	-1,6	+3,1	+0,5	-1,2
COMe	+0,2	+8,6	+3,3	-1,4	+2,5	+0,3	-0,3
Cl	-4,6	+4,0	+0,4	+1,1	-1,4	+1,9	-1,1
Br	-3,0	-7,5	+3,5	+1,8	-0,5	+2,3	-0,9
I	-0,4	-36,5	+9,0	+2,3	+0,1	+1,6	-1,2

^a em ppm

Tabela 16

Efeitos Empíricos^a dos Substituintes nos Metilsulfatos de
Neostigmina-4-substituídos



R	SCSC ₁	SCSC ₂	SCSC ₃	SCSC ₄	SCSC ₅	SCSC ₆	SCSC ₁₀
H	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Me	-2,0	+0,6	-1,6	+9,5	+1,5	+0,3	0,0
OMe	-8,0	+1,6	-11,3	+29,1	-17,7	+1,8	+0,1
COMe	+2,0	+2,4	-1,8	+9,4	+0,5	+0,7	-0,3
Cl	-1,4	+3,0	-3,7	+5,7	+0,7	+2,1	-0,7
Br	-1,0	+2,4	-2,6	-5,2	+3,6	+2,0	-1,1
I	+0,5	+1,8	+0,6	-30,6	+9,8	+2,4	-0,8

^aem ppm

Os "efeitos de não-aditividade" (NAE - Non Additivity Effects) também foram calculados para os fenóis, N,N-dimetilcarbamatos de fenila e derivados da neostigmina, através das Equações abaixo, sendo que os valores obtidos estão compilados nas Tabelas 17, 18 e 19.

5-N,N-dimetilaminofenóis-2-substituídos

$$\text{NAE} = \delta_{\text{exp}} C_i (\text{DMAF-2S}) - \delta_{\text{calc}} C_i (\text{DMAF-2S}) \quad (44)$$

N,N-dimetilcarbamatos de 5-N',N'-dimetilaminofenila-2-substituídos

$$\text{NAE} = \delta_{\text{exp}} C_i (\text{DMCF-2S}) - \delta_{\text{calc}} C_i (\text{DMCF-2S}) \quad (45)$$

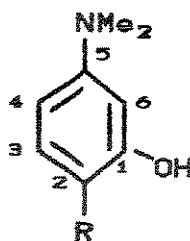
Metilsulfatos de Neostigmina-4-substituídos

$$\text{NAE} = \delta_{\text{exp}} C_i (\text{MSN-4S}) - \delta_{\text{calc}} C_i (\text{MSN-4S}) \quad (46)$$

Os valores de $\delta_{\text{calc}} C_i$ para cada série de compostos foram obtidos através das Equações 39 e 40 (v. pág. 129 e 135).

Tabela 17

Efeitos^a de não-aditividade (NAE) nos 5-N,N-dimetilaminofenóis-2-substituídos

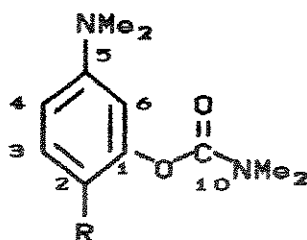


Carbano \ R	H	Me	OMe	NO ₂	COMe	Cl	Br	I
C ₁	0,0	-2,8	+4,5	+6,2	+8,1	-5,3	-7,2	-10,2
C ₂	0,0	-0,5	+3,7	-0,1	-2,8	-3,0	-1,7	-1,0
C ₃	0,0	+0,5	-3,1	+2,2	+2,3	-1,6	-1,5	-1,2
C ₄	0,0	+0,4	-1,9	-0,9	-1,8	-1,0	-0,6	+0,6
C ₅	0,0	+1,4	+2,5	-1,8	-0,7	+0,7	+1,0	+1,4
C ₆	0,0	+1,1	+0,5	-3,7	-2,3	-1,4	-1,9	-2,5

^a em ppm

Tabela 18

Efeitos^a de não-aditividade (NAE) nos *N,N*-dimetilcarbamatos de 5-
N',N'-dimetilaminofenila-2-substituidos

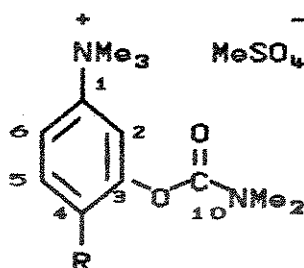


Carbano	R	H	Me	OMe	NO ₂	COMe	Cl	Br	I
C ₁		0,0	-3,2	+3,4	+0,3	+0,1	-5,0	-6,2	-9,3
C ₂		0,0	-0,9	+2,8	+0,5	-0,3	-2,3	-1,7	-2,4
C ₃		0,0	+0,9	-0,5	+3,8	+3,2	0,0	+0,3	+0,1
C ₄		0,0	+1,0	+0,4	-2,5	-1,3	-0,3	+0,2	+0,7
C ₅		0,0	+2,0	+2,4	-3,0	-1,9	+0,5	+1,1	+1,2
C ₆		0,0	+1,0	+2,4	-0,4	+0,4	+0,5	+0,8	0,0

^a em ppm

Tabela 19

Efeitos^a de não-aditividade (NAE) nos Metilsulfatos de Neostigmina-4-substituidos



Carbano \ R	H	Me	OMe	COMe	Cl	Br	I
C ₁	0,0	+1,0	-0,3	-2,4	+0,5	+0,6	+1,6
C ₂	0,0	+0,7	+0,6	+2,5	+1,6	+0,8	+0,2
C ₃	0,0	-2,3	+3,1	-1,9	-4,1	-5,8	-8,3
C ₄	0,0	+0,3	-2,3	+0,5	-0,6	+0,6	+3,5
C ₅	0,0	+0,8	-3,3	+0,4	+0,3	+0,4	+0,9
C ₆	0,0	+0,4	+0,8	+0,8	+0,7	+0,4	+0,8

^a em ppm

Algumas observações qualitativas podem ser tiradas comparando-se os dados de SCS's das Tabelas 14-16 com os valores de SCS para cada substituinte em benzenos monossustituídos (Tabela 2; v. pág. 27).

Tanto para a série dos fenóis, dos N,N-dimetilcarbamatos de fenila e dos derivados do metilsulfato de neostigmina, o caráter protetor ou desprotetor de cada substituinte, sobre o Carbono ipso (C_2 para os fenóis e carbamatos e C_4 para os derivados da neostigmina), é mantido.

Uma outra sequência sistemática também observada para as três séries de compostos está relacionada com os SCS's sobre os Carbonos em posição para em relação aos substituintes R. Todos os substituintes mantêm seu caráter protetor ou desprotetor quando comparado aos seus efeitos em benzenos monossustituídos, assim como foi observado para os Carbonos ipso, com exceção do Iodo.

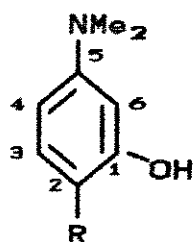
Ainda analisando os átomos de Carbono para em relação aos substituintes R, observa-se que há uma diminuição da magnitude do efeito protetor ou desprotetor do substituinte sobre os deslocamentos químicos destes carbonos, quando comparado à magnitude desse efeito em benzenos monossustituídos.

Os átomos de Carbono 3 dos fenóis e dos N,N-dimetilcarbamatos de fenila e os átomos de Carbono 5 dos derivados da neostigmina também apresentam peculiaridades. Nestes casos, assim como nos casos já descritos, os substituintes mantêm seu caráter protetor ou desprotetor sobre estes átomos de carbono, nas três séries de compostos. A única exceção está no átomo de Carbono 3 do 2-cloro-5-N,N-dimetilaminofenol. Neste caso, o átomo de cloro tende a

proteger o Carbono 3, ao contrário do esperado, baseando-se no efeito deste substituinte nos carbonos *orto* de benzenos mono-substituidos, que é de desproteção de 0,4 ppm.

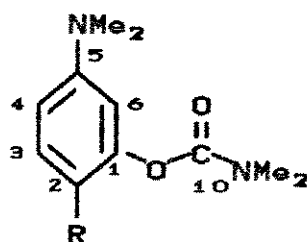
7.5.1 Não Aditividade dos Efeitos dos Substituintes (NAE)

Os resultados apresentados nas Tabelas 17-19 (v. pág. 150-152) mostram clara não aditividade dos efeitos empíricos dos substituintes. Podemos observar ainda que os maiores desvios nos valores dos deslocamentos químicos (observados - calculados) são encontrados no Carbono 1 (XXIX e XXX) e no Carbono 3 (XXXI), especialmente para R = Cl, Br e I.



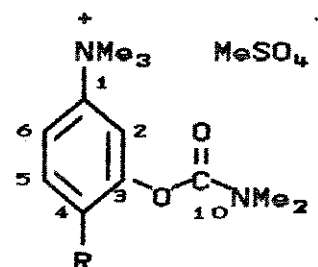
(XXIX)

DMAF-2S



(XXX)

DMCF-2S



(XXXI)

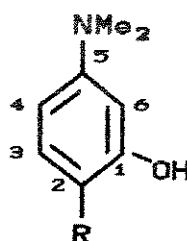
MSN-4S

Com a finalidade de melhor discutir estes resultados, nós realizamos correlações entre os deslocamentos químicos observados e calculados para os carbonos aromáticos de XXIX, XXX e XXXI. As correlações foram obtidas através da seguinte Equação:

$$\delta C_i \text{ (obs.)} = a \delta C_i \text{ (calc.)} + c \quad (47)$$

onde δC_i (obs.) representa o deslocamento químico observado do Carbono "i" para as séries XXIX, XXX e XXXI e δC_i (calc.) representa o deslocamento químico calculado para o Carbono "i", a partir dos respectivos compostos não substituídos. Os resultados obtidos são apresentados nas Tabelas a seguir.

Tabela 20. Correlações entre o deslocamento químico observado e calculado para os carbonos aromáticos dos 5-N,N-dimetilaminofenóis-2-substituídos



correlação	r^a	SE ^b	F ^c	f ^d
C_1 (obs.) = 0,314 C_1 (calc.) + 106,0	0,40314	5,189	1,16	0,988
C_2 (obs.) = 1,052 C_2 (calc.) - 6,220	0,99585	2,008	718,20	0,098
C_3 (obs.) = 1,052 C_3 (calc.) - 7,036	0,96661	2,027	85,38	0,277
C_4 (obs.) = 1,032 C_4 (calc.) - 4,021	0,63696	1,013	4,10	0,833
C_5 (obs.) = 0,696 C_5 (calc.) + 46,59	0,99270	0,394	404,07	0,131
C_6 (obs.) = 0,069 C_6 (calc.) + 92,68	0,03430	1,624	0,007	1,080

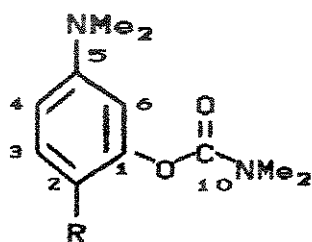
^acoeficiente de correlação (DF = 7) ^berro padrão da estimativa

^cTeste F de significância da correlação total (CL = 95% ;

$F_{0,95,1,6} = 5,99$) ^dteste de qualidade da correlação (f = 0-0,10

excelente; f = 0,10-0,20 moderada; f \geq 0,30 ruim).

Tabela 21. Correlações entre o deslocamento químico observado e calculado para os carbonos aromáticos dos N,N-dimetil-carbamatos de 5-N',N'-dimetilaminofenila-2-substituídos



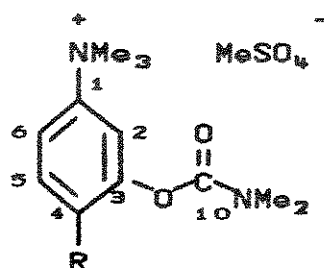
correlação	r^a	SE ^b	F ^c	f ^d
$C_1(\text{obs.}) = 0,457 C_1(\text{calc.}) + 80,00$	0,83470	2,190	13,78	0,594
$C_2(\text{obs.}) = 1,069 C_2(\text{calc.}) - 8,523$	0,99870	1,139	2310,73	0,055
$C_3(\text{obs.}) = 0,991 C_3(\text{calc.}) + 2,099$	0,97199	1,742	102,62	0,253
$C_4(\text{obs.}) = 1,156 C_4(\text{calc.}) - 17,47$	0,60348	1,239	3,44	0,861
$C_5(\text{obs.}) = 0,584 C_5(\text{calc.}) + 63,08$	0,97554	0,611	118,15	0,237
$C_6(\text{obs.}) = 1,042 C_6(\text{calc.}) - 3,844$	0,66464	0,931	4,75	0,807

^acoeficiente de correlação (DF = 7) ^berro padrão da estimativa

^cTeste F de significância da correlação total (CL = 95% ;

$F_{0,95,1,6} = 5,99$) ^dteste de qualidade da correlação (f = 0-0,10 excelente; f = 0,10-0,20 moderada; f ≥ 0,30 ruim).

Tabela 22. Correlações entre o deslocamento químico observado e calculado para os carbonos aromáticos dos Metilsulfatos de neostigmina-4-substituídos



correlação	r^a	SE ^b	F ^c	f^d
$C_1(\text{obs.}) = 0,829 C_1(\text{calc.}) + 25,16$	0,93595	1,232	35,32	0,385
$C_2(\text{obs.}) = 0,792 C_2(\text{calc.}) + 24,79$	0,60316	0,929	2,86	0,873
$C_3(\text{obs.}) = 0,517 C_3(\text{calc.}) + 70,80$	0,91562	1,751	25,93	0,440
$C_4(\text{obs.}) = 0,916 C_4(\text{calc.}) + 10,84$	0,99958	0,575	5970,59	0,032
$C_5(\text{obs.}) = 1,193 C_5(\text{calc.}) - 25,40$	0,99810	0,567	1312,94	0,067
$C_6(\text{obs.}) = 1,145 C_6(\text{calc.}) - 16,55$	0,95699	0,305	54,42	0,318

^acoeficiente de correlação (DF = 6) ^berro padrão da estimativa

^cTeste F de significância da correlação total (CL = 95% ;

$F_{0,95,1,5} = 6,61$) ^dteste de qualidade da correlação ($f = 0-0,10$

excelente; $f = 0,10-0,20$ moderada; $f \geq 0,30$ ruim).

No caso dos 5-N,N-dimetilaminofenóis-2-substituídos os resultados da Tabela 20 (v. pág. 155) mostram boas correlações para C_2 (ipso), C_3 (orto) e C_5 (para), indicando que os desvios da regra da aditividade seguem um padrão definido. A correlação para C_1 (orto) é muito ruim ($r = 0,40314$; $f = 0,988$) e pode

provavelmente ser atribuída ao efeito "orto". As correlações obtidas para C_2 , C_3 e C_5 sugerem que o substituinte R e o anel aromático sejam coplanares.

O mesmo tipo de raciocínio pode ser utilizado no caso dos N,N-dimetilcarbamatos de 5-N',N'-dimetilaminofenila-2-substituídos. Os resultados apresentados na Tabela 21 (v. pág. 156) também mostram boas correlações para C_2 (ipso), C_3 (orto) e C_5 (para), indicando que os desvios da regra da aditividade são sistemáticos. Assim como no caso dos fenóis, estas boas correlações sugerem que o substituinte R esteja no mesmo plano do anel benzênico. O efeito "orto" também deve estar presente no átomo de Carbono 1, pois não há boa correlação neste Carbono.

No caso dos metilsulfatos de neostigmina-4-substituídos (v. Tabela 22; pág. 157) podemos observar ótimas correlações para C_4 (ipso) e C_5 (orto) e uma correlação razoável para C_1 (para). Isto também pode indicar que o substituinte R esteja no mesmo plano do anel aromático. Além disso, nestes átomos de Carbono, os desvios também são sistemáticos.

Dos dados das Tabelas 18 e 19 (v. pág. 151-152) podemos observar que os átomos de Carbono 6 (carbamatos) e Carbono 2 (derivados da neostigmina) são mais desprotegidos que o esperado, ou seja, os valores de deslocamentos químicos observados são maiores que os calculados pela regra da aditividade, causando desvios positivos. Segundo o trabalho de Yamagami e colaboradores¹²³, que estudaram N,N-dimetil e N-metilfenilcarbamatos *o*- e *p*-substituídos, esta desproteção se deve à conformação do grupo $OC(O)NMe_2$.

7.6 Correlações entre os Efeitos Empíricos e os Parâmetros Eletrônicos e Estéricos dos Substituintes

Para a realização destas correlações foram utilizadas 3 escalas de parâmetros de campo elétrico/indutivo (δ , σ_I , σ_F), 1 escala de parâmetro de eletronegatividade (σ_{χ}), 1 escala de polarizabilidade (σ_{α}), 1 escala de parâmetro do efeito estérico (ν), 5 escalas de parâmetros de ressonância (σ_R^{BA} , σ_R^O , $\sigma_{R(B)}^-$, σ_{RC}^+ e \mathcal{R}) e 5 escalas do efeito polar do substituinte (σ_m , σ_p , σ_p^- , σ_p^+ e σ_p^O). Para efeito de simplicidade, daqui para frente denotaremos σ_R^{BA} por σ_R , σ_{RC}^+ por σ_R^+ e $\sigma_{R(B)}^-$ por σ_R^- . Todas estas escalas estão compiladas nas Tabelas 3-6 (v. Cap. 5, pág. 32, 35, 37, 38).

7.6.1 Análise de Regressão para os 5-N,N-dimetilaminofenóis-2-substituídos.

7.6.1.1 Correlações do tipo SSP (Single Substituent Parameter)

Utilizando-nos dos dados de SCS da Tabela 14 (v. pág. 146) e das constantes dos substituintes previamente selecionadas, procedemos à análise de regressão entre os efeitos empíricos e os parâmetros eletrônicos e estéricos dos substituintes. Os são apresentados na Tabela 23, a seguir.

Dos resultados apresentados na matriz de correlação para os 5-N,N-dimetilaminofenóis-2-substituídos podemos observar que, na maior parte dos casos, não há boas correlações. Isto significa que um só parâmetro não responde pelo efeito observado em cada átomo de carbono.

Tabela 23. Matriz de correlação entre os SCS's e os parâmetros eletrônicos e estéricos dos substituintes

	SCSC ₁	SCSC ₂	SCSC ₃	SCSC ₄	SCSC ₅	SCSC ₆
σ_{π}	*	0,8895	-0,8294	*	*	*
σ_{R}	0,9136	*	*	*	0,9358	-0,8259
σ_{P}	*	*	*	*	0,9075	-0,9594
σ_{R}^{+}	0,9005	*	*	*	0,8855	*
σ_{R}^{0}	0,9300	*	*	*	0,9438	-0,8344
σ_{R}^{-}	0,9104	*	*	*	0,9560	-0,9089
σ_{P}^{+}	*	*	*	*	0,9553	-0,9469
σ_{P}^{-}	*	*	*	*	0,9146	-0,9701
σ_{P}^{0}	*	*	*	*	0,8481	-0,9349
\mathcal{R}	0,9205	*	*	*	0,9462	-0,8433

Forma da Equação: $Y = a_0 + a_1 X$; * $r < 0,8$ (não há correlação)

Para σ_{α} , σ_{I} , σ_m , ν , σ_F e \mathcal{F} $r < 0,8$.

A fim de facilitar uma posterior comparação entre a qualidade da correlação SSP e a qualidade da correlação DSP em cada átomo de carbono, procedemos também às regressões simples sem intercepto ($Y = a_1 X$) entre os SCS's e os parâmetros eletrônicos e estéricos dos substituintes. Os resultados obtidos são apresentados na Tabela abaixo.

Tabela 24. Matriz de correlação entre os SCS's e os parâmetros eletrônicos e estéricos dos substituintes

	SCSC ₁	SCSC ₂	SCSC ₃	SCSC ₄	SCSC ₅	SCSC ₆
σ_R	0,8573	*	*	*	*	*
σ_P	*	*	*	*	*	-0,9137
σ_R^O	*	*	*	*	0,8324	*
σ_R^-	0,9190	*	*	*	0,9544	-0,8955
σ_P^+	*	*	*	*	0,9421	-0,9256
σ_P^-	*	*	*	*	*	-0,9203
σ_P^O	*	*	*	*	*	-0,8320
\mathcal{R}	0,8948	*	*	*	0,8525	*

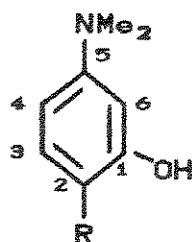
Forma da Equação: $Y = a_1 X$; * $r < 0,8$ (não há correlação)

Para $\sigma_{\mathcal{N}}$, $\sigma_{\mathcal{O}}$, σ_I , σ_m , σ_R^+ , ν , σ_F e \mathcal{F} $r < 0,8$.

7.6.1.2 Correlações do tipo DSP (Dual Substituent Parameter)

Os resultados obtidos para os 5-N,N-dimetilaminofenóis-2-substituídos são apresentados nas Tabelas 25-26 a seguir.

Tabela 25. Resultados das correlações do tipo DSP^a para os 5-N,N-dimetilaminofenóis-2-substituídos.

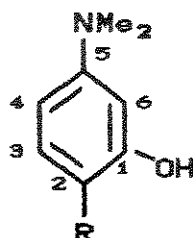


Z	X	Y	ρ_I^b	ρ_R^c	r^d	SE ^e	f ^f
SCSC ₁	σ_I	σ_R	1,714	18,969	0,8984	2,306	0,418
SCSC ₁	σ_I	σ_R^+	4,772	10,830	0,8813	2,481	0,449
SCSC ₁	σ_I	σ_R^-	-4,444	15,486	0,9372	1,830	0,332
SCSC ₁	σ_I	σ_R^O	1,282	22,750	0,9209	2,048	0,370
SCSC ₅	σ_I	σ_R	4,505	11,317	0,9806	0,591	0,196
SCSC ₅	σ_I	σ_R^+	6,426	6,591	0,9822	0,566	0,188
SCSC ₅	σ_I	σ_R^-	0,875	8,698	0,9621	0,823	0,273
SCSC ₅	σ_I	σ_R^O	4,220	13,433	0,9931	0,355	0,118
SCSC ₆	σ_I	σ_R	-3,542	-4,839	0,9696	0,368	0,231
SCSC ₆	σ_I	σ_R^+	-4,336	-2,782	0,9619	0,412	0,258
SCSC ₆	σ_I	σ_R^-	-1,981	-3,820	0,9742	0,339	0,213
SCSC ₆	σ_I	σ_R^O	-3,426	-5,772	0,9823	0,282	0,177

Carbono 2 (r < 0,4); Carbono 3 (r < 0,7); Carbono 4 (r < 0,5)

^aforma geral da Equação (DF = 7): $Z = \rho_I X + \rho_R Y$ ^bcoeficiente de transmissão do efeito indutivo ^ccoeficiente de transmissão do efeito de ressonância ^dcoeficiente de correlação ^eerro padrão da estimativa ^fteste de qualidade da correlação (f = 0-0,10 excelente; f = 0,10-0,20 moderada; f ≥ 0,30 ruim).

Tabela 26. Resultados das correlações do tipo DSP^a para os 5-N,N-dimetilaminofenóis-2-substituídos com os parâmetros \mathcal{F} e \mathcal{R} .



Z	X	Y	ρ_I^b	ρ_R^c	r^d	SE ^e	f ^f
SCSC ₁	\mathcal{F}	\mathcal{R}	0,202	20,579	0,9136	2,134	0,387
SCSC ₂	\mathcal{F}	\mathcal{R}	2,739	-13,257	0,0425	20,408	0,979
SCSC ₃	\mathcal{F}	\mathcal{R}	0,436	16,396	0,5264	6,227	0,840
SCSC ₄	\mathcal{F}	\mathcal{R}	0,220	-1,367	0,3084	1,157	0,944
SCSC ₅	\mathcal{F}	\mathcal{R}	2,248	11,875	0,9826	0,560	0,186
SCSC ₆	\mathcal{F}	\mathcal{R}	-1,933	-4,952	0,9699	0,366	0,230

^a forma geral da Equação (DF = 7): $Z = \rho_I X + \rho_R Y$

^b coeficiente de transmissão do efeito indutivo ^c coeficiente de transmissão do efeito de ressonância ^d coeficiente de correlação

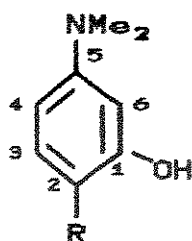
^e erro padrão da estimativa ^f teste de qualidade da correlação (f = 0-0,10 excelente; f = 0,10-0,20 moderada; f ≥ 0,30 ruim).

7.6.1.3 Correlações do tipo DSP-MLR (Dual Substituent Parameter Non-Linear Resonance)

Nós procedemos às análises dos efeitos empíricos dos

substituintes (SCS) através do método DSP-NLR. Os resultados obtidos para os 5-N,N-dimetilaminofenóis-2-substituídos são apresentados na Tabela 27.

Tabela 27. Resultados das correlações do tipo DSP-NLR^a para os 5-N,N-dimetilaminofenóis-2-substituídos.



Z	ρ_I^b	ρ_R^c	r^d	SE ^e	ϵ^f	f^g
SCSC ₁	0,737	24,570	0,9223	2,029	0,356	0,368
SCSC ₂	6,642	19,615	0,6878	14,827	-2,797	0,712
SCSC ₃	1,219	-3,267	0,9055	3,108	-2,405	0,419
SCSC ₄	1,742	-0,734	0,7541	0,799	5,956	0,652
SCSC ₅	4,495	12,171	0,9954	0,287	-0,348	0,095
SCSC ₆	-3,324	-6,129	0,9831	0,276	+0,266	0,173

^aforma geral da Equação (DF = 7): $Z = \rho_I \sigma_I + \rho_R \sigma_R^0 / (1 - \epsilon \sigma_R^0)$

^bcoeficiente de transmissão do efeito indutivo ^ccoeficiente de

transmissão do efeito de ressonância ^dcoeficiente de correlação

^eerro padrão da estimativa ^fdemanda eletrônica ^gteste de

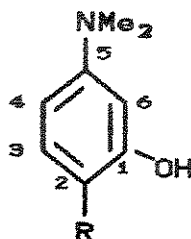
qualidade da correlação (f = 0-0,10 excelente; f = 0,10-0,20

moderada; f ≥ 0,30 ruim).

7.6.1.4 Análise das correlações do tipo SSP, DSP, DSP-NLR e Múltipla para os 5-N,N-dimetilaminofenóis-2-substituídos

Analisando primeiramente os resultados apresentados pelo método DSP (item 7.6.1.2; v. pág. 161), podemos verificar que praticamente não há diferenças nas qualidades das correlações entre os parâmetros σ_I e σ_R e entre os parâmetros \mathcal{F} e \mathcal{R} (tratamento de Swain e Lupton). Isto já era esperado uma vez que σ_I e \mathcal{F} ; e σ_R e \mathcal{R} estão bem correlacionados entre si ($\sigma_I \times \mathcal{F}$, $r = 0,9975$; $\sigma_R \times \mathcal{R}$, $r = 0,9994$). Para facilitar a discussão dos resultados obtidos apresentaremos apenas as tabelas contendo as melhores correlações em cada átomo de carbono. Os resultados obtidos pela regressão múltipla em cada átomo de carbono estão compilados na Tabela a seguir.

Tabela 28. Melhores correlações obtidas para os 5-N,N-dimetil-aminofenóis-2-substituídos entre os análises SSP, DSP, DSP-NLR e múltipla.



correlação	r^a	SE ^b	f ^c	λ^d
SCSC ₁ = -4,444 σ_I^- + 15,486 σ_R^-	0,9372	1,830	0,332	-3,48
SCSC ₁ = 13,479 σ_R^- - 8,824 σ_{π} + 0,099 σ_I	0,9767	1,232	0,197	
SCSC ₂ = 45,508 σ_{π} + 3,596	0,8895	6,697	0,511	-
SCSC ₂ = 37,683 σ_{π} - 9,443 σ_R^+ + 3,057 σ_I	0,9029	7,521	0,402	
SCSC ₃ = 1,219 σ_I^- - 3,267 $\sigma_R^0 / (1 + 2,405 \sigma_R^0)$	0,9055	3,108	0,419	-2,68
SCSC ₃ = -22,221 σ_{π} + 9,930 σ_I + 5,914 σ_R^+	0,9454	2,420	0,301	
SCSC ₅ = 4,220 σ_I + 13,433 σ_R^0	0,9931	0,355	0,118	
SCSC ₅ = 4,495 σ_I + 12,171 $\sigma_R^0 / (1 + 0,348 \sigma_R^0)$	0,9954	0,287	0,095	2,71
SCSC ₅ = 12,948 σ_R^0 + 4,680 σ_I - 1,386 σ_{π}	0,9991	0,135	0,038	
SCSC ₆ = -3,426 σ_I - 5,772 σ_R^0	0,9823	0,282	0,177	
SCSC ₆ = -3,324 σ_I - 6,129 $\sigma_R^0 / (1 - 0,266 \sigma_R^0)$	0,9831	0,276	0,173	1,84
SCSC ₆ = -5,693 σ_R^0 - 3,482 σ_I + 0,287 σ_{π}	0,9783	0,348	0,189	

Carbono 4 ($r < 0,8$)

^a coeficiente de correlação ^b erro padrão da estimativa ^c teste de qualidade da correlação (f = 0-0,10 excelente; f = 0,10-0,20 moderada; f \geq 0,30 ruim) ^d $\lambda = \rho_R / \rho_I$.

Como podemos observar dos resultados apresentados até aqui, no Carbono 1 não há uma melhora na correlação pelo método DSP-NLR quando comparado aos métodos DSP e SSP. Isto se dá devido à pequena ($\epsilon = 0,356$) demanda eletrônica exercida sobre este átomo de carbono. O efeito de ressonância do substituinte, representado pela escala σ_R^- , parece ser o principal efeito operante sobre o átomo de Carbono 1. A eletronegatividade do substituinte, representada pela escala σ_X , parece ter alguma importância na determinação dos efeitos empíricos no Carbono 1, uma vez que há uma boa melhora na qualidade da regressão múltipla, quando o parâmetro σ_X é introduzido, em relação à equação DSP. O valor positivo de " ϵ " caracteriza grupos doadores π , o que seria esperado, uma vez que o grupo fixo OH é um doador π .

A eletronegatividade do substituinte, representada pela escala σ_X , parece ser bastante importante na determinação do efeito empírico no átomo de Carbono 2. Isto já era esperado uma vez que este átomo de carbono está diretamente ligado ao substituinte R. A introdução de σ_I e algum parâmetro do efeito de ressonância do substituinte na regressão múltipla não melhora significativamente a qualidade da correlação, em relação à regressão simples com σ_X . Os métodos DSP e DSP-NLR não melhoram as correlações neste átomo de carbono.

Dos resultados apresentados para o Carbono 3 podemos observar que houve uma boa melhora da correlação pelo método DSP-NLR quando comparado ao método DSP. Pelos métodos SSP e DSP os efeitos empíricos dos substituintes não se correlacionam bem com σ_I , σ_R , σ_R^- , σ_R^+ ou σ_R^0 . Isto se dá porque há uma grande demanda

eletrônica ($\epsilon = -2,405$) exercida em C_9 . Este átomo de carbono é, então, bastante sensível às interações entre os substituintes do anel aromático. Além disso, a eletronegatividade do substituinte, representada pela escala σ_{π} , também parece ter bastante importância na determinação do efeito empírico em C_9 . De uma maneira geral, uma combinação da eletronegatividade, do efeito indutivo e do efeito de ressonância do substituinte descreve melhor o efeito empírico observado no átomo de Carbono 3.

Todas as correlações obtidas para o Carbono 4 possuem coeficientes de correlação ruins (SSP $r < 0,5$; DSP $r < 0,5$; DSP-NLR $r < 0,8$; múltipla $r < 0,8$). Desta forma, não se conseguiu correlacionar o efeito empírico do substituinte sobre o átomo de Carbono 4 com as escalas dos parâmetros eletrônicos e estéricos utilizadas.

Através da correlação simples (SSP) o efeito empírico em C_5 é melhor explicado pelo efeito de ressonância do substituinte (σ_R^-). Já, através do método DSP, há uma boa melhora da qualidade da correlação em relação ao método SSP. O método DSP-NLR praticamente não altera a qualidade da correlação quando comparado ao método DSP. Isto se dá devido ao pequeno valor da demanda eletrônica ($\epsilon = -0,348$). A melhor correlação neste átomo de carbono foi obtida através da regressão múltipla com os parâmetros σ_R^0 , σ_I e σ_{π} , indicando que o efeito empírico do substituinte neste átomo de carbono é melhor descrito pela combinação destes parâmetros. Sendo o grupo NMe_2 um grupo doador π , esperaríamos que a equação DSP-NLR fornecesse um valor positivo para o parâmetro de demanda eletrônica, ϵ . Mas, ao contrário do que se esperava foi obtido um valor negativo para ϵ ($-0,348$),

caracterizando um grupo fixo acceptor de elétrons π .

Para C_6 , podemos observar que há uma grande melhora da correlação pelo método DSP, quando comparado ao método SSP. Através do método SSP, o efeito empírico do substituinte neste carbono é melhor descrito pelo efeito de ressonância, representado pela escala σ_R^- . Quando procedemos à análise DSP notamos que o efeito empírico passa a ser melhor descrito pela combinação do efeito indutivo, representado pela escala σ_I , e do efeito de ressonância, representado pela escala σ_R^0 . Comparando-se os métodos DSP e DSP-NLR para este átomo de Carbono 6, notamos que praticamente não há diferenças nas qualidades das correlações. Isto já seria esperado uma vez que a demanda eletrônica exercida sobre este átomo de carbono é pequena ($\epsilon = 0,266$).

Ainda analisando os resultados apresentados podemos notar que, exceto no Carbono 4, onde não há boas correlações, e no Carbono 2, nos demais átomos de carbono o efeito de ressonância é mais importante que o efeito indutivo, na explanação do efeito empírico. Isto pode ser visto através dos valores dos coeficientes da regressão (ρ_I e ρ_R).

Também, dos resultados expostos até aqui, podemos verificar que há efeitos de ressonância reversos nos átomos de Carbono 3 e 6, ou seja, sobre estes átomos de carbono substituintes R elétron-doadores por ressonância tendem a desprotegê-los, enquanto que substituintes elétron-acceptores tendem a protegê-los. Já o efeito indutivo é reverso somente no átomo de Carbono 6. Aliás, no átomo de Carbono 6 tanto o efeito indutivo como o efeito de ressonância são reversos.

7.6.2. Análise de Regressão para os N,N-dimetilcarbamatos de 5-N', N'-dimetilaminofenila-2-substituidos

7.6.2.1 Correlações do tipo SSP (Single Substituent Parameter)

Utilizando-nos dos dados de SCS da Tabela 15 (v. pág. 147) e das constantes dos substituintes previamente selecionadas procedemos à análise de regressão simples. Dos resultados apresentados abaixo (Tabela 29), podemos observar que, na maioria dos casos, não há boas correlações. Isto significa que um só parâmetro não responde pelo efeito observado em cada átomo de carbono.

Tabela 29. Matriz de correlação entre os SCS's e os parâmetros eletrônicos e estéricos dos substituintes

	SCSC ₁	SCSC ₂	SCSC ₃	SCSC ₄	SCSC ₅	SCSC ₆	SCSC ₁₀
σ_{π}	-0,8830	0,8833	*	*	*	*	*
σ_R	*	*	*	-0,8189	0,9430	-0,9054	*
σ_P	*	*	*	*	0,8589	*	*
σ_R^+	0,8318	*	*	*	0,9289	-0,9536	*
σ_R^0	*	*	*	-0,8220	0,9527	-0,9137	*
σ_R^-	*	*	*	-0,8766	0,9274	*	*
σ_F	*	*	*	*	*	*	-0,8468
σ_P^+	*	*	*	*	0,9431	*	*
σ_P^-	*	*	*	*	0,8549	*	*
\mathcal{R}	*	*	*	-0,8270	0,9501	-0,8907	*

Forma da Equação: $Y = a_0 + a_1 X$; * $r < 0,8$ (não há correlação)

Para σ_{α} , σ_I , σ_m , ν , \mathcal{F} e σ_P^0 $r < 0,8$.

A fim de facilitar uma posterior comparação entre a análise SSP e a análise DSP em cada átomo de carbono, nós procedemos também às regressões simples sem intercepto ($Y = a_1 X$) entre os SCS's e os parâmetros eletrônicos e estéricos dos substituintes. Os resultados obtidos são apresentados abaixo (Tabela 30)

Tabela 30. Matriz de correlação entre os SCS's e os parâmetros eletrônicos e estéricos dos substituintes

	SCSC ₁	SCSC ₂	SCSC ₃	SCSC ₄	SCSC ₅	SCSC ₆	SCSC ₁₀
σ_R	*	*	*	*	0,8347	*	*
σ_R^0	*	*	*	-0,8159	0,8674	*	*
σ_R^-	*	*	*	-0,8773	0,9297	*	*
σ_P^+	*	*	*	*	0,9207	*	*
\bar{X}	*	*	*	*	0,8811	*	*

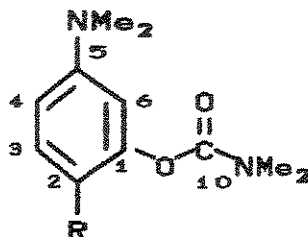
Forma da Equação: $Y = a_1 X$; * $r < 0,8$ (não há correlação)

Para $\sigma_K, \sigma_\alpha, \sigma_I, \sigma_m, \sigma_p, \sigma_R^+, \nu, \sigma_F, \bar{X}, \sigma_P^-, \sigma_P^0$ $r < 0,8$.

7.6.2.2 Correlações do tipo DSP (Dual Substituent Parameter)

Nós também procedemos às análises dos efeitos empíricos dos substituintes (SCS) através do método DSP. Os resultados obtidos para os N,N-dimetilcarbamatos de 5-N',N'-dimetilaminofenila-2-substituídos são apresentados nas Tabelas 31-32 a seguir.

Tabela 31. Resultados das correlações do tipo DSP^a para os N,N-dimetilcarbamatos de 5-N',N'-dimetilaminofenila-2-substituídos.

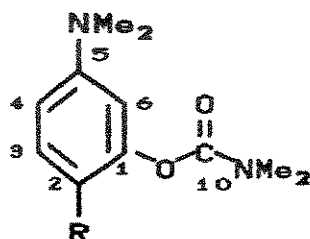


Z	X	Y	ρ_I^b	ρ_R^c	r^d	SE ^e	f ^f
SCSC ₁	σ_I	σ_R^+	-2,706	7,450	0,8554	1,908	0,378
SCSC ₄	σ_I	σ_R	-0,297	-4,943	0,8191	0,826	0,529
SCSC ₄	σ_I	σ_R^-	1,316	-4,137	0,8818	0,679	0,435
SCSC ₄	σ_I	σ_R^O	-0,162	-5,813	0,8228	0,818	0,524
SCSC ₅	σ_I	σ_R	2,984	9,801	0,9650	0,676	0,260
SCSC ₅	σ_I	σ_R^+	4,740	5,834	0,9882	0,394	0,152
SCSC ₅	σ_I	σ_R^-	-0,147	7,372	0,9251	0,977	0,377
SCSC ₅	σ_I	σ_R^O	2,738	11,642	0,9787	0,528	0,203
SCSC ₆	σ_I	σ_R	2,109	-4,798	0,9708	0,277	0,149
SCSC ₆	σ_I	σ_R^+	1,286	-2,806	0,9778	0,130	0,242
SCSC ₆	σ_I	σ_R^-	3,636	-3,543	0,9027	0,496	0,267
SCSC ₆	σ_I	σ_R^O	2,246	-5,614	0,9695	0,283	0,152

Carbono 2 ($r < 0,3$); Carbono 3 ($r < 0,7$) e Carbono 10 ($r < 0,8$)

^aforma geral da Equação (DF = 7): $Z = \rho_I X + \rho_R Y$ ^bcoeficiente de transmissão do efeito indutivo ^ccoeficiente de transmissão do efeito de ressonância ^dcoeficiente de correlação ^eerro padrão da estimativa ^fteste de qualidade da correlação ($f = 0-0,10$ excelente; $f = 0,10-0,20$ moderada; $f \geq 0,30$ ruim).

Tabela 32. Resultados das correlações do tipo DSP^a para os N,N-dimetilcarbamatos de 5-N',N'-dimetilaminofenila-2-substituídos com os parâmetros \mathcal{F} e \mathcal{R} .



Z	X	Y	ρ_I^b	ρ_R^c	r^d	SE ^e	f^f
SCSC ₁	\mathcal{F}	\mathcal{R}	-3,616	12,605	0,7438	2,461	0,487
SCSC ₂	\mathcal{F}	\mathcal{R}	3,430	-9,863	0,0315	22,489	1,063
SCSC ₃	\mathcal{F}	\mathcal{R}	2,271	13,562	0,4852	6,000	0,874
SCSC ₄	\mathcal{F}	\mathcal{R}	0,024	-5,344	0,8270	0,809	0,519
SCSC ₅	\mathcal{F}	\mathcal{R}	1,395	10,353	0,9671	0,655	0,252
SCSC ₆	\mathcal{F}	\mathcal{R}	1,459	-5,310	0,9580	0,331	0,178
SCSC ₁₀	\mathcal{F}	\mathcal{R}	-1,170	0,065	0,7916	0,323	0,379

^a forma geral da Equação (DF = 7): $Z = \rho_I X + \rho_R Y$

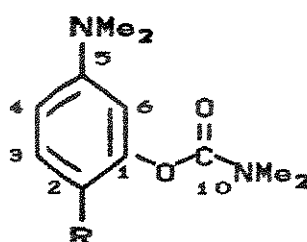
^b coeficiente de transmissão do efeito indutivo ^c coeficiente de transmissão do efeito de ressonância ^d coeficiente de correlação

^e erro padrão da estimativa ^f teste de qualidade da correlação (f = 0-0,10 excelente; f = 0,10-0,20 moderada; f ≥ 0,30 ruim).

7.6.2.3 Correlações do tipo DSP-NLR (Dual Substituent Parameter Non-Linear Resonance)

Os resultados obtidos para os N,N-dimetilcarbamatos são apresentados na Tabela 33.

Tabela 33. Resultados das correlações do tipo DSP-NLR^a para os N,N-dimetilcarbamatos de 5-N',N'-dimetilaminofenila-2-substituídos.



Z	ρ_I^b	ρ_R^c	r^d	SE ^e	ϵ^f	f^g
SCSC ₁	-4,973	3,541	0,9090	1,535	-1,852	0,304
SCSC ₃	3,994	-4,061	0,8902	3,126	-2,475	0,455
SCSC ₄	1,472	-7,346	0,9353	0,509	3,112	0,327
SCSC ₅	3,233	8,747	0,9971	0,196	-0,823	0,076
SCSC ₆	2,085	-4,823	0,9768	0,247	-0,504	0,133
SCSC ₁₀	-1,821	0,487	0,9448	0,173	-3,100	0,203

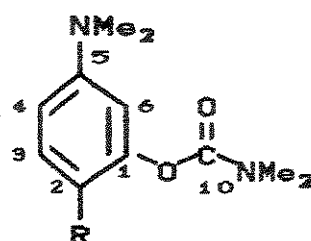
^aForma geral da Equação (DF = 7): $Z = \rho_I \sigma_I + \rho_R \sigma_R^0 / (1 - \epsilon \sigma_R^0)$

^bcoeficiente de transmissão do efeito indutivo ^ccoeficiente de transmissão do efeito de ressonância ^dcoeficiente de correlação
^eerro padrão da estimativa ^fdemanda eletrônica ^gteste de qualidade da correlação (f = 0-0,10 excelente; f = 0,10-0,20 moderada; f ≥ 0,30 ruim). Carbono 2 (r < 0,8)

7.6.2.4 Análises das correlações do tipo SSP, DSP, DSP-NLR e Múltiplas para os N,N-dimetilcarbamatos de 5-N',N'-dimetilaminofenila-2-substituídos

Analisando primeiramente os resultados apresentados pelo método DSP (item 7.6.2.2) podemos verificar que praticamente não há diferenças nas qualidades das correlações entre os parâmetros σ_I e σ_R e entre os parâmetros \mathcal{F} e \mathcal{R} . Isto já era esperado, assim como no caso dos fenóis, uma vez que σ_I e \mathcal{F} ; e σ_R e \mathcal{R} estão bem correlacionados entre si ($\sigma_I \times \mathcal{F} \ r = 0,9975$; $\sigma_R \times \mathcal{R} \ r = 0,9994$). Para facilitar a discussão dos resultados obtidos, apresentaremos apenas as tabelas contendo as melhores correlações em cada átomo de carbono. Os resultados obtidos pela regressão múltipla em cada átomo de carbono estão compilados na Tabela a seguir.

Tabela 34. Melhores correlações obtidas para os N,N-dimetil-carbamatos de 5-N',N'-dimetilaminofenila-2-substituídos entre as análises SSP, DSP, DSP-NLR e múltipla.



correlação	r ^a	SE ^b	f ^c	λ ^d
SCSC ₁ = -4,973σ _I + 3,541σ _R ⁰ / (1 + 1,852σ _R ⁰)	0,9090	1,535	0,304	-0,71
SCSC ₁ = -6,708σ _κ + 5,941σ _R ⁺ - 2,036σ _I	0,9966	0,436	0,074	
SCSC ₂ = 43,445σ _κ + 4,401	0,8833	6,607	0,524	-
SCSC ₂ = 32,825σ _κ - 9,460σ _R ⁺ + 7,760σ _I	0,8925	7,903	0,423	
SCSC ₃ = 3,994σ _I - 4,061σ _R ⁰ / (1 + 2,475σ _R ⁰)	0,8902	3,126	0,455	-1,02
SCSC ₃ = -22,121σ _κ - 12,398σ _I + 4,418σ _R ⁺	0,9346	2,271	0,329	
SCSC ₄ = 1,472σ _I - 7,346σ _R ⁰ / (1 - 3,112σ _R ⁰)	0,9353	0,509	0,327	-4,99
SCSC ₄ = -3,927σ _R ⁻ - 1,254σ _κ + 1,142σ _I	0,9744	0,269	0,206	
SCSC ₅ = 4,740σ _I + 5,834σ _R ⁺	0,9882	0,394	0,152	
SCSC ₅ = 3,233σ _I + 8,747σ _R ⁰ / (1 + 0,823σ _R ⁰)	0,9971	0,196	0,076	2,71
SCSC ₅ = 5,924σ _R ⁺ + 3,921σ _I - 0,900σ _α	0,9842	0,431	0,153	
SCSC ₆ = 1,286σ _I - 2,806σ _R ⁺	0,9778	0,130	0,242	-2,18
SCSC ₆ = -3,038σ _R ⁺ + 1,494σ _I - 0,997σ _κ	0,9997	0,034	0,019	
SCSC ₁₀ = -1,821σ _I + 0,487σ _R ⁰ / (1 + 3,100σ _R ⁰)	0,9448	0,173	0,203	-0,27
SCSC ₁₀ = -1,346σ _I - 0,495ν - 0,0075σ _R ⁻	0,8764	0,354	0,351	

^d coeficiente de correlação ^e erro padrão da estimativa ^f teste de qualidade da correlação (f = 0-0,10 excelente; f = 0,10-0,20 moderada; f ≥ 0,30 ruim) ^g λ = ρ_R / ρ_I.

Dos resultados apresentados para C_1 podemos notar que a aplicação da análise DSP-NLR melhora a correlação quando comparada à análise DSP. Pelos métodos SSP e DSP os efeitos empíricos dos substituintes neste átomo de Carbono 1 não se correlacionam bem com σ_I , σ_R , σ_R^- , σ_R^+ ou σ_R^0 . Isto se dá porque há uma grande demanda eletrônica ($\epsilon = -1,852$) exercida pelos substituintes fixos NMe_2 e $OC(O)NMe_2$ sobre os efeitos de ressonância do substituinte R. Este átomo de carbono é, então, bastante sensível às interações entre os substituintes do anel aromático. Pelos resultados da análise DSP e múltipla podemos observar que o efeito de ressonância do substituinte é bastante importante na determinação do efeito empírico sobre C_1 . Podemos notar ainda que a eletronegatividade do substituinte R também tem papel importante na explicação do efeito empírico em C_1 . Isto é observado através da regressão simples (SSP) e também através da regressão múltipla. Quando o parâmetro σ_x é correlacionado com o $SCSC_1$, juntamente com σ_I e σ_R^+ (regressão múltipla), nota-se que há uma grande melhora na qualidade da regressão quando comparada à equação DSP. Assim sendo, o efeito empírico do substituinte no átomo de Carbono 1 é melhor descrito pelos efeitos de eletronegatividade, indutivo e de ressonância, σ_R^+ .

De uma maneira geral não há boas correlações para o átomo de Carbono 2, em nenhum dos métodos utilizados. A eletronegatividade do substituinte parece ser bastante importante na determinação do efeito empírico no átomo de Carbono 2. Assim como no caso dos fenóis, isto já seria esperado uma vez que este átomo de carbono está diretamente ligado ao substituinte R. A introdução do parâmetro σ_I e algum parâmetro do efeito de ressonância do

substituente não melhora significativamente a correlação em C_2 .

Para o átomo de Carbono 3 também não encontramos boas correlações, principalmente através dos métodos SSP e DSP. Através da regressão múltipla, podemos observar que a eletronegatividade do substituinte parece ter alguma importância na determinação dos efeitos empíricos no Carbono 3.

Pelos resultados apresentados para C_4 observa-se que o efeito empírico do substituinte sobre este átomo de carbono dos N,N-dimetilcarbamatos de 5-N',N'-dimetilaminofenila-2-substituídos é melhor descrito pela combinação dos efeitos de ressonância (σ_R^-), de eletronegatividade (σ_{κ}) e indutivo (σ_I). A análise DSP-NLR não melhora muito a correlação em relação à análise DSP.

Através dos resultados apresentados para C_5 podemos observar que a análise DSP-NLR fornece a melhor correlação. Nota-se ainda que há uma boa melhora da correlação em relação à análise DSP. A regressão múltipla não melhora a qualidade da correlação DSP, ou seja, a inclusão de outro parâmetro do substituinte (σ_{κ} , σ_{α} , ν) na equação DSP não melhora a correlação já obtida com σ_I e σ_R^+ . Ao contrário do esperado, o valor de ϵ (-0,823) caracteriza grupo aceptor de elétrons π , diretamente ligado à C_5 . Isto também foi observado para C_5 dos 5-N,N-dimetilaminofenóis-2-substituídos.

No átomo de Carbono 6 nota-se que praticamente não há melhora da correlação na análise DSP-NLR quando comparada à análise DSP. Isto se deve à pequena demanda eletrônica ($\epsilon = -0,504$) exercida pelos substituintes fixos NMe_2 e $OC(O)NMe_2$ sobre os efeitos de ressonância do substituinte R neste carbono. O

efeito empírico em C_6 também parece depender da eletronegatividade do substituinte. Através da regressão múltipla observamos que a inclusão do parâmetro σ_x , na equação DSP, melhora bastante a qualidade da correlação. A ótima correlação múltipla obtida indica que o efeito empírico pode ser melhor definido pela combinação dos efeitos indutivo, de eletronegatividade e de ressonância do substituinte R.

Analisando agora os resultados obtidos para C_{10} pelos métodos SSP, DSP e DSP-NLR, pode-se observar que há uma boa melhora na qualidade das correlações pelo método DSP-NLR. Pelos métodos SSP e DSP os efeitos empíricos dos substituintes neste átomo de carbono não se correlacionam bem com σ_I , σ_R , σ_R^- , σ_R^+ ou σ_R^0 . Isto se dá porque há uma grande demanda eletrônica exercida pelos substituintes fixos NMe_2 e $OC(O)NMe_2$ sobre os efeitos de ressonância do substituinte R, em C_{10} .

Ainda analisando os resultados apresentados na Tabela 42 pode-se observar, através dos coeficientes de regressão, que no Carbono 3 os efeitos de ressonância e indutivo são praticamente equivalentes em magnitude. Nos Carbonos 1 e 10 o efeito indutivo é o efeito mais importante na explicação do efeito empírico do substituinte R e nos Carbonos 4, 5 e 6 o efeito de ressonância é o mais importante. No Carbono 4 a razão ρ_R/ρ_I é de aproximadamente 5, indicando que este átomo de carbono é muito sensível ao efeito de ressonância do substituinte. Pode-se ainda verificar que há efeitos de ressonância reversos nos átomos de Carbono 3, 4 e 6, ou seja, sobre estes átomos de carbono substituintes R elétrondadores por ressonância tendem a desprotegê-los, enquanto que

substituintes elétron-acceptores tendem a protegê-los. Já o efeito indutivo é reverso somente nos Carbonos 1 e 10, sendo que isto também significa que grupos R elétron-acceptores por indução protegem e que grupos R elétron-doadores desprotegem estes átomos.

7.6.3 Análise de Regressão para os Metilsulfatos de neostigmina-4-substituídos.

7.6.3.1 Correlações do tipo SSP (Single Substituent Parameter)

Utilizando-nos dos dados de SCS da Tabela 16 (v. pág. 148) e das constantes dos substituintes previamente selecionadas, procedemos à análise de regressão simples para os metilsulfatos de neostigmina. Os resultados obtidos são apresentados abaixo na Tabela 35.

Tabela 35. Matriz de correlação entre os SCS's e os parâmetros eletrônicos e estéricos dos substituintes

	SCSC ₁	SCSC ₂	SCSC ₃	SCSC ₄	SCSC ₅	SCSC ₆	SCSC ₁₀
σ_{α}	-0,9372	*	-0,9777	0,8697	-0,9461	*	*
σ_{I}	*	0,9139	*	*	*	0,8902	*
σ_{R}	0,8851	*	*	*	*	*	*
σ_{m}	*	0,9014	*	*	*	*	-0,8127
σ_{R}^+	0,9251	*	0,8604	*	*	*	*
σ_{R}^0	0,8729	*	*	*	*	*	*
σ_{F}	*	0,8891	*	*	*	0,9224	-0,8432
\mathcal{F}	*	0,9122	*	*	*	0,8693	-0,8133
σ_{P}^+	0,9402	*	*	*	*	*	*
\mathcal{R}	0,8844	*	*	*	*	*	*

Forma da Equação: $Y = a_0 + a_1 X$; * $r < 0,8$ (não há correlação)

Para σ_{α} , σ_{P} , ν , σ_{R}^- , σ_{P}^- e σ_{P}^0 $r < 0,8$.

Dos resultados apresentados na matriz de correlação para os metilsulfatos de neostigmina-4-substituídos podemos observar que, também para esta série de compostos, na maior parte dos casos, não há boas correlações. Desta forma, um só parâmetro não responde pelo efeito observado em cada átomo de carbono.

Nós procedemos também às regressões simples sem intercepto ($Y = a_1 X$) entre os SCS's e os parâmetros eletrônicos e estéricos dos substituintes. Os resultados obtidos são apresentados na matriz de correlação abaixo (Tabela 36).

Tabela 36. Matriz de correlação entre os SCS's e os parâmetros eletrônicos e estéricos dos substituintes

	SCSC ₁	SCSC ₂	SCSC ₃	SCSC ₄	SCSC ₅	SCSC ₆	SCSC ₁₀
σ_I	*	0,9008	*	*	*	*	*
σ_R	0,8183	*	*	*	*	*	*
σ_R^+	0,8024	*	0,8403	*	*	*	*
σ_R^0	0,8190	*	*	*	*	*	*
σ_F	*	*	*	*	*	0,9195	*
σ_P^+	0,9068	*	*	*	*	*	*
\mathcal{R}	0,8478	*	*	*	*	*	*

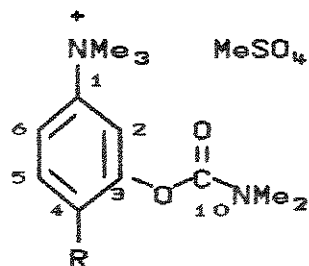
Forma da Equação: $Y = a_1 X$; * $r < 0,8$ (não há correlação)

Para $\sigma_{\mathcal{K}}$, σ_{α} , σ_m , σ_p , ν , σ_R^- , \mathcal{F} , σ_p^- e σ_p^0 $r < 0,8$.

7.6.3.2 Correlações do tipo DSP (Dual Substituent Parameter)

Nós também procedemos às análises dos efeitos empíricos dos substituintes (SCS) através do método DSP. Os resultados obtidos são apresentados nas Tabelas 37-38 a seguir.

Tabela 37. Resultados das correlações do tipo DSP^a para os Metil-sulfatos de neostigmina-4-substituídos.



Z	X	Y	ρ_I^b	ρ_R^c	r^d	SE ^e	f ^f
SCSC ₁	σ_I	σ_R	3,607	13,432	0,9168	1,276	0,360
SCSC ₁	σ_I	σ_R^+	5,985	8,107	0,9852	0,547	0,154
SCSC ₁	σ_I	σ_R^0	3,865	16,460	0,9178	1,268	0,358
SCSC ₂	σ_I	σ_R	6,039	0,416	0,9034	0,456	0,216
SCSC ₂	σ_I	σ_R^+	5,884	0,053	0,8992	0,466	0,221
SCSC ₂	σ_I	σ_R^-	5,932	0,397	0,9051	0,452	0,215
SCSC ₂	σ_I	σ_R^0	5,978	0,353	0,9011	0,461	0,219
SCSC ₃	σ_I	σ_R^+	1,618	8,784	0,8646	1,998	0,394
SCSC ₆	σ_I	σ_R	3,884	-1,648	0,9703	0,235	0,135
SCSC ₆	σ_I	σ_R^+	3,819	-0,798	0,9492	0,305	0,176
SCSC ₆	σ_I	σ_R^-	4,356	-1,396	0,9773	0,205	0,118
SCSC ₆	σ_I	σ_R^0	3,858	-2,007	0,9695	0,238	0,137
SCSC ₁₀	σ_I	σ_R	-1,857	-0,503	0,8110	0,274	0,430
SCSC ₁₀	σ_I	σ_R^+	-2,065	-0,406	0,8490	0,248	0,389
SCSC ₁₀	σ_I	σ_R^0	-1,844	-0,564	0,8049	0,278	0,437

Carbono 4 ($r < 0,6$); Carbono 5 ($r < 0,8$) ^aForma geral da Equação

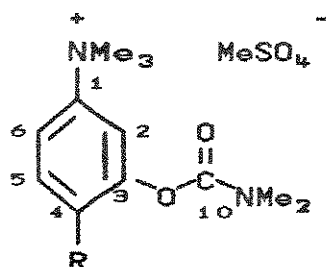
$Z = \rho_I X + \rho_R Y$ ^bcoeficiente de transmissão do efeito indutivo

^ccoeficiente de transmissão do efeito de ressonância ^dcoeficiente

de correlação ^eerro padrão da estimativa ^fteste de qualidade da

correlação (f=0-0,10 excelente; f=0,10-0,20 moderada; f≥0,30 ruim)

Tabela 38. Resultados das correlações do tipo DSP^a para os Metil-sulfatos de neostigmina-4-substituídos com os parâmetros \mathcal{F} e \mathcal{R} .



Z	X	Y	ρ_I^b	ρ_R^c	r^d	SE ^e	f^f
SCSC ₁	\mathcal{F}	\mathcal{R}	1,631	14,100	0,9092	1,330	0,378
SCSC ₂	\mathcal{F}	\mathcal{R}	3,645	0,071	0,8780	0,509	0,241
SCSC ₆	\mathcal{F}	\mathcal{R}	2,434	-2,059	0,9767	0,208	0,120
SCSC ₁₀	\mathcal{F}	\mathcal{R}	-1,112	-0,393	0,8241	0,266	0,417

Carbono 3 ($r < 0,7$); Carbono 4 ($r < 0,4$); Carbono 5 ($r < 0,7$)

^a forma geral da Equação (DF = 7): $Z = \rho_I X + \rho_R Y$

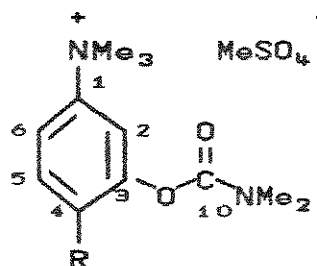
^b coeficiente de transmissão do efeito indutivo ^c coeficiente de transmissão do efeito de ressonância ^d coeficiente de correlação

^e erro padrão da estimativa ^f teste de qualidade da correlação ($f = 0-0,10$ excelente; $f = 0,10-0,20$ moderada; $f \geq 0,30$ ruim).

7.6.3.3 Correlações do tipo DSP-NLR (Dual Substituent Parameter Non-Linear Resonance)

Os resultados obtidos para os derivados do metilsulfato de neostigmina são apresentados na Tabela 39, a seguir.

Tabela 39. Resultados das correlações do tipo DSP-NLR^a para os Metilsulfatos de neostigmina-4-substituídos.



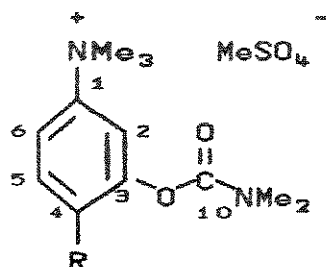
Z	ρ_I^b	ρ_R^c	r^d	SE ^e	ε^f	f^g
SCSC ₁	3,602	8,962	0,9859	0,534	-1,233	0,151
SCSC ₂	4,150	-14,165	0,9429	0,354	20,010	0,168
SCSC ₃	-2,991	2,966	0,9414	1,341	-1,938	0,264
SCSC ₅	8,642	-1,112	0,9347	2,990	-2,277	0,355
SCSC ₆	4,255	-2,616	0,9850	0,167	2,559	0,097
SCSC ₁₀	-1,589	0,319	0,9467	0,151	-2,782	0,237

^aForma geral da Equação: $Z = \rho_I \sigma_I + \rho_R \sigma_R / (1 - \varepsilon \sigma_R^0)$ ^b coeficiente de transmissão do efeito indutivo ^c coeficiente de transmissão do efeito de ressonância ^d coeficiente de correlação ^e erro padrão da estimativa ^f demanda eletrônica ^g teste de qualidade da correlação ($f=0-0,10$ excelente; $f=0,10-0,20$ moderada; $f \geq 0,30$ ruim); Para C₄ $r < 0,7$.

7.6.3.4 Análise das correlações do tipo SSP, DSP, DSP-NLR e Múltipla para os metilsulfatos de neostigmina-4-substituídos

Analisando primeiramente os resultados apresentados pelo método DSP, podemos observar que praticamente não há diferenças nas qualidades das correlações entre os parâmetros σ_I e σ_R e entre os parâmetros \mathcal{F} e \mathcal{R} . Apresentaremos somente tabelas contendo as melhores correlações obtidas em cada átomo de carbono. As regressões múltiplas estão compiladas na Tabela 40.

Tabela 40. Melhores correlações obtidas para os Metilsulfatos de neostigmina-4-substituídos entre as análises SSP, DSP, DSP-NLR e múltipla.



correlação	r^a	SE ^b	f ^c	λ^d
SCSC ₁ = 5,985 σ_I^+ + 8,107 σ_R^+	0,9852	0,547	0,154	1,35
SCSC ₁ = 3,602 σ_I^+ + 8,962 σ_R^0 / (1+1,233 σ_R^0)	0,9859	0,534	0,151	2,49
SCSC ₁ = 6,376 σ_R^+ + 4,654 σ_I - 3,495 σ_π	0,9978	0,282	0,066	-
SCSC ₂ = 4,150 σ_I^- - 14,165 σ_R^0 / (1-20,010 σ_R^0)	0,9429	0,354	0,168	-3,41
SCSC ₂ = 7,030 σ_I^- - 1,668 σ_R^+ - 4,316 σ_π	0,9995	0,065	0,030	
SCSC ₃ = -17,795 σ_π - 1,295	0,9777	1,079	0,242	-
SCSC ₃ = -11,155 σ_π - 4,047 σ_I^- - 3,076 σ_R^+	0,9754	1,344	0,221	
SCSC ₄ = 38,951 σ_π + 5,520	0,8697	6,249	0,569	-
SCSC ₄ = 61,976 σ_π + 16,689 σ_R^- + 5,462 σ_I	0,9999	0,027	0,003	
SCSC ₅ = -31,815 σ_π + 1,263	-0,9461	3,079	0,374	
SCSC ₅ = -49,786 σ_π - 12,734 σ_R^- + 13,638 σ_I	0,9999	0,027	0,003	
SCSC ₆ = 4,255 σ_I^- - 2,616 σ_R^0 / (1-2,559 σ_R^0)	0,9850	0,167	0,097	-0,61
SCSC ₆ = 4,293 σ_I^- - 1,585 σ_R^- - 0,300 σ_π	0,9991	0,061	0,043	
SCSC ₁₀ = -1,589 σ_I^- + 0,319 σ_R^0 / (1+2,782 σ_R^0)	0,9467	0,151	0,237	-0,20
SCSC ₁₀ = -1,862 σ_I^- + 0,777 σ_R^- + 1,783 σ_π	0,9797	0,077	0,200	

^acoeficiente de correlação ^berro padrão da estimativa ^cteste de qualidade da correlação (f=0-0,10 excelente; f=0,10-0,20 moderada; f≥0,30 ruim) ^d $\lambda = \rho_R / \rho_I$

CSNMe₂) e 3,37 (3H; s; CSNMe₂).

I. V. (Filme/cm⁻¹): 1380 (ν C_{ar}-N); 1275 (ν C-S) e 1225 (ν C_{al}-N)

Metilsulfato de 3-[[(dimetilamino)tiocarbonil]oxil-N, N, N-trimetilbenzenamônio (25)

Foi preparado conforme o procedimento experimental descrito para a obtenção do metilsulfato de neostigmina¹⁶² (v. pág. 212). Obteve-se o produto desejado em 73,2 % de rendimento como cristais brancos de p.f. 110-111°C.

RMN ¹H δ (CDCl₃/ppm): 7,24 (1H; dd; H₄; J = 8,5 e 2,7 Hz); 7,61 (1H; t; H₅; J = 8,5 Hz); 7,62 (1H; t; H₂; J = 2,7 Hz); 7,85 (1H; dd; H₆; J = 8,5 e 2,7 Hz); 3,75 (9H; s; NMe₃); 3,39 (3H; s; CSNMe₂); 3,43 (3H; s; CSNMe₂); 3,67 (3H; s; MeSO₄⁻).

I. V. (KBr/cm⁻¹): 1549 (amida II); 1398 (ν C_{ar}-N) e 1222 (ν C-S)

Análise elementar (calc.% C 44,6; H 6,3; N 8,0)

(encontrado% C 44,6; H 6,4; N 7,9)

N,N-dimetilcarbamotiato de 5-3-N',N'-dimetilaminofenila (26)

Este composto foi preparado conforme o método descrito por Newman e Karnes¹⁶⁶, através de rearranjo térmico entre 300 e 320°C por 1 hora. Destilou-se o resíduo no Kugelrohr, à pressão reduzida, obtendo-se o produto desejado em 84,4 % de rendimento como um óleo amarelado de p.e. 180°C / 1,5 mmHg (lit.¹⁶⁶ p.e. 155-160°C / 0,2 mmHg). Este óleo aos poucos foi se tornando avermelhado.

Purificou-se todo o produto obtido em coluna cromatográfica, utilizando-se sílica gel 60, 35-70 mesh ASTM (Merck) e soluções de

hexano / éter etílico / metanol como eluentes; sendo que inicialmente a eluição foi feita com hexano puro e gradativamente aumentou-se o teor de éter etílico até 10% (v/v), em incrementos de 2%. O teor de metanol foi aumentado até 5%, em incrementos de 0,5% (v/v). Os espectros de r.m.n. de ^1H e de i.v. indicaram que as frações 53-60 continham o produto desejado, obtendo-se o carbamotiato em 70,7 % de rendimento como um líquido avermelhado. Rendimento total da reação : 59,7 %

RMN ^1H δ (CCl_4/ppm): 6,61 (1H; dd; H_6 ; $J = 7,9$ e $2,4$ Hz); 6,71 (1H; dd; H_4 ; $J = 7,9$ e $2,4$ Hz); 6,72 (1H; t; H_2 ; $J = 2,4$ Hz); 7,10 (1H; t; H_5 ; $J = 7,9$ Hz); 2,90 (6H; s; NMe_2); 2,95 (6H; s; CONMe_2).

I.V. (Filme/ cm^{-1}): 1715 (ν C=O); 1355 (ν $\text{C}_{\text{ar}}-\text{N}$)

Metilsulfato de 3-[[[dimetilamino]carbonil]sulfal-N,N,N-trimetilbenzenamônio (27)

Foi preparado conforme o método descrito para a obtenção o metilsulfato de neostigmina¹⁶² (v. pág. 212). Permitiu-se que a solução resultante agitasse por cerca de 8 horas à temperatura ambiente. Deixou-se a mesma em repouso no freezer por uma noite. Como não se observou a formação de cristais, evaporou-se o solvente à vácuo obtendo-se um óleo avermelhado. Este óleo foi tratado com acetona e éter etílico levando, assim, à formação de cristais. Após seguidas lavagens com uma mistura de acetona : éter etílico (1:1) e secagem sob vácuo, obteve-se o produto desejado em 61,4 % de rendimento como cristais brancos de p.f. $107-108^\circ\text{C}$.

RMN ^1H δ (CDCl_3/ppm): 7,59 (1H; t; H_5 ; $J = 8,6$ Hz); 7,64 (1H; dd; H_4 ; $J = 8,6$ e $2,4$ Hz); 7,87 (1H; t; H_2 ; $J = 2,4$ Hz); 8,09 (1H;

dd; H_6 ; $J = 8,6$ e $2,4$ Hz); 3,75 (9H; s; NMe_3^+); 3,00 (3H; s; $CONMe_2$); 3,13 (3H; s; $CONMe_2$); 3,67 (3H; s; $MeSO_4^-$).

I.V. (KBr/cm^{-1}): 1719 ($\nu C=O$); 1250 ($\nu C_{al}-N$) e 1225 ($\nu C-S$)

Análise elementar (calc.% C 44,6; H 6,3; N 8,0)

(encontrado% C 44,5; H 6,3; N 7,9)

5-N,N-dimetilamino-2-nitrosifenol (28)

Foi obtido por nitroação do 3-N,N-dimetilaminofenol, utilizando-se ácido clorídrico e nitrito de sódio. Neste caso, adaptou-se o método descrito na literatura²⁵⁷ para a preparação da 4-nitroso-N,N-dimetilbenzenamina. Recristalizou-se o produto bruto da reação com acetona, obtendo-se o produto desejado em 72,2% de rendimento como cristais vermelhos de p.f. 171-173°C (lit.^{167b} p.f. 171°C).

dicloridrato de 2-amino-5-N,N-dimetilaminofenol (29) - adaptando-se o método descrito na literatura²⁴⁹.

Em um balão de 25 ml, equipado com condensador de refluxo, agitador magnético e banho de gelo, adicionou-se 10 ml de ácido clorídrico concentrado (Merck) e 1,35 g (6,0 mmol) de cloreto de estanho II di-hidratado (Merck). Após a dissolução do sal, adicionou-se, de uma só vez, 0,5 g (3,0 mmol) de 5-N,N-dimetilamino-2-nitrosifenol (v. supra), sob forte agitação magnética. Retirou-se o banho de gelo e aqueceu-se a solução em banho de nujol à 80°C por 1 hora. Terminado o intervalo de aquecimento, resfriou-se a solução em banho de gelo por 1 hora. Filtrou-se o precipitado e lavou-se com éter etílico (4 x 15 ml).

Recristalizou-se com clorofórmio, obtendo-se 0,6 g (89,5 %) de um sólido cinza de p.f. $>320^{\circ}\text{C}$, sendo que a partir de 227°C ocorreu uma mudança de coloração do sólido, de cinza para azul escuro (lit.¹⁸⁷ p.f. 230°C / decomposição).

Em uma outra tentativa para a obtenção deste composto (29), utilizou-se o mesmo procedimento acima mas tentou-se isolar o 2-amino-5-N,N-dimetilaminofenol em meio básico. Neste caso, não se obteve o composto desejado mas provavelmente um produto de oxidação^{167b}.

2-iodo-5-N,N-dimetilaminofenol (30)

Foi obtido por iodação do 3-N,N-dimetilaminofenol, utilizando-se iodo em tetraidrofurano, adaptando-se o método descrito na literatura²¹⁸ para a preparação da 4-iodo-N,N-dimetilbenzenamina.

Ao final da reação obteve-se um sólido escuro, que foi dissolvido em acetona. A solução resultante foi passada em uma coluna de sílica gel 60, 35-70 mesh ASTM (Merck), utilizando-se soluções de tetracloreto de carbono / éter etílico como eluentes; sendo que inicialmente a eluição foi feita com tetracloreto de carbono puro e gradativamente aumentou-se o teor de éter etílico até 100%. Terminada a eluição com éter puro, eluiu-se com acetona. Juntou-se todos os extratos e secou-se a mistura de solventes com sulfato de sódio anidro. Evaporou-se a mistura de solventes no evaporador rotativo, obtendo-se o produto desejado em 37,8 % de rendimento como um sólido róseo de p.f. 94°C (decomp.) (lit.²⁵⁰ p.f. $95-97^{\circ}\text{C}$).

Este iodofenol também foi obtido por dois outros métodos diferentes. No primeiro obteve-se o composto (30) em 17,2 % de rendimento através de diazotação do composto (29), adaptando-se o método descrito na literatura²¹⁹. No segundo método utilizou-se um procedimento específico²⁵⁰ para a preparação de (30), por iodação do 3-N,N-dimetilaminofenol com iodeto de potássio e iodato de potássio em meio ácido. O rendimento obtido por este segundo método foi de 51,0 %. Se considerarmos que parte do produto de partida foi recuperado ao final da reação, então, o rendimento passa a ser de 85,2 %.

RMN ¹H δ (CDCl₃/ppm): 6,13 (1H; dd; H₄; J = 8,9 e 2,9 Hz); 6,37 (1H; d; H₆; J = 2,9 Hz); 7,39 (1H; d; H₉; J = 8,9 Hz); 2,91 (6H; s; NMe₂) e 5,20 (1H; OH).

I. V. (KBr/cm⁻¹): 3400-288 (ν OH); 1317 (ν C_{ar}-N)

N,N-dimetilcarbamato de 2-iodo-5-N',N'-dimetilaminofenila (31)

Este carbamato foi preparado conforme o procedimento descrito na obtenção do composto (16) (v. pág. 210). Ao final da reação obteve-se um líquido marrom escuro, que foi passado em uma coluna de sílica gel 60, 35-70 mesh ASTM (Merck), utilizando-se soluções de tetracloreto de carbono / éter etílico como eluentes; sendo que inicialmente a eluição foi feita com CCl₄ puro e gradativamente aumentou-se o teor de éter até 100%. Terminada a eluição com éter puro, eluiu-se com acetona. Juntou-se todos os extratos e secou-se a solução resultante com sulfato de sódio anidro. Evaporou-se a mistura de solventes no evaporador rotativo e obteve-se o produto desejado em 77,2 % de rendimento como um líquido avermelhado.

Purificou-se 104,5 mg do produto em placa preparativa 20 x 20 cm, utilizando-se uma mistura de hexano (85%), éter etílico (10%) e metanol (5%) como eluente. O produto foi extraído da sílica com uma mistura (1:1) de acetona e metanol. Secou-se com sulfato de cálcio anidro e evaporou-se a mistura de solventes no evaporador rotativo. Obteve-se 47,4 mg (45,3 %) de um líquido incolor viscoso, que escurecia gradativamente.

RMN ^1H δ (CDCl_3/ppm): 6,34 (1H; dd; H_4 ; $J = 8,8$ e $2,9$ Hz); 6,54 (1H; d; H_6 ; $J = 2,9$ Hz); 7,51 (1H; d; H_5 ; $J = 8,8$ Hz); 2,92 (6H; s; NMe_2); 3,03 (3H; s; CONMe_2) e 3,17 (3H; s; CONMe_2).

I.V. ($\text{Filme}/\text{cm}^{-1}$): 1725 (ν C=O); 1220 (ν $\text{C}_{\text{al}}-\text{N}$) e 1150 (ν C-O)

Análise elementar (calc.% C 39,6; H 4,5; N 8,4)

(encontrado% C 39,5; H 4,4; N 8,4)

Metilsulfato de 3-[[[(dimetilamino)carbonil]oxil-4-iodo-N,N,N-trimetilbenzenamônio (32)

Foi preparado conforme o método descrito para a obtenção do metilsulfato de neostigmina¹⁶² (v. pág. 212). Obteve-se o produto desejado em 60,1 % de rendimento como cristais ligeiramente róseos de p.f. 108-109°C.

RMN ^1H δ (CDCl_3/ppm): 7,71 (1H; dd; H_6 ; $J = 8,9$ e $2,9$ Hz); 7,76 (1H; d; H_2 ; $J = 2,9$ Hz); 8,02 (1H; d; H_5 ; $J = 8,9$ Hz); 3,72 (9H; s; NMe_3); 3,01 (3H; s; CONMe_2); 3,19 (3H; s; CONMe_2); 3,66 (3H; s; MeSO_4^-).

I.V. ($\text{KBr}/\text{cm}^{-1}$): 1718 (ν C=O); 1250 (ν $\text{C}_{\text{al}}-\text{N}$) e 1218 (ν C-O)

Análise elementar (calc.% C 33,9; H 4,6; N 6,1)

(encontrado% C 33,8; H 4,6; N 6,1)

2, 4, 4, 6-tetrabromo-2, 5-cicloexadien-1-ona (33)

Este composto foi preparado conforme o método descrito na literatura²¹², utilizando-se 2,4,6-tribromofenol e bromo em ácido acético glacial. O produto desejado foi obtido em 55,9 % de rendimento como cristais amarelos de p.f. 128-132°C (lit.²¹² p.f. 125-130°C).

2-bromo-5-N, N-dimetilaminofenol (34)

Foi obtido por bromação do 3-N,N-dimetilaminofenol, utilizando-se 2,4,4,6-tetrabromo-2,5-cicloexadien-1-ona em diclorometano, adaptando-se o método descrito na literatura²¹².

Ao final da reação extraiu-se o produto com uma solução aquosa 2M de ácido clorídrico. Adicionou-se hidróxido de amônio até que a solução resultante se tornasse ligeiramente básica. Após resfriamento em banho de gelo, filtrou-se o precipitado por sucção. Recristalizou-se com uma solução de álcool etílico : água (1:1), obtendo-se o produto desejado em 40,8 % de rendimento como cristais cinza. Purificou-se 63,1 mg do produto em placa preparativa conforme descrito para a purificação do N,N-dimetilcarbamato de 2-iodo-5-N',N'-dimetilaminofenila (v. pág. 225). Obteve-se 21,2 mg (33,6 %) do bromofenol como um sólido branco de p.f. 91-93°C (lit.²³⁴ p.f. 100-101°C).

RMN ¹H δ (CDCl₃/ppm): 6,20 (1H; dd; H₄; J = 8,9 e 2,9 Hz); 6,37 (1H; d; H₆; J = 2,9 Hz); 7,22 (1H; d; H₃; J = 8,9 Hz); 2,91 (6H; s; NMe₂) e 5,41 (1H; OH).

I. V. (KBr/cm⁻¹): 3500-2500 (ν OH); 1318 (ν C_{ar}-N)

N,N-dimetilcarbamato de 2-bromo-5-N',N'-dimetilaminofenila (35)

Este carbamato foi obtido conforme o procedimento descrito para a preparação do composto (16) (v. pág. 210). Destilou-se o produto bruto da reação com coluna Vigreux, à pressão reduzida, obtendo-se o carbamato desejado em 64,7 % de rendimento como um líquido incolor de p.e. 161°C/1,2 mmHg. Uma grande parte deste líquido aos poucos se cristalizou resultando na formação de um produto branco. Não foi necessária uma maior purificação deste produto para a execução da etapa seguinte da rota sintética.

Purificou-se 93,6 mg do produto em placa preparativa 20 x 20 cm, conforme descrito para a purificação do N,N-dimetilcarbamato de 2-iodo-5-N',N'-dimetilaminofenila (v. pág. 225). Obteve-se 62,1 mg (66,3 %) de um líquido incolor, que aos poucos foi se tornando amarelado.

RMN ¹H δ (CDCl₃/ppm): 6,44 (1H; dd; H₄; J = 8,9 e 2,9 Hz); 6,54 (1H; d; H₆; J = 2,9 Hz); 7,34 (1H; d; H₃; J = 8,9 Hz); 2,92 (6H; s; NMe₂); 3,03 (3H; s; CONMe₂) e 3,15 (3H; s; CONMe₂).

I.V. (Filme/cm⁻¹): 1725 (ν C=O); 1231 (ν C_{al}-N) e 1164 (ν C-O)

Análise elementar (calc.% C 46,0; H 5,2; N 9,8)

(encontrado% C 46,1; H 5,2; N 9,8)

Metilsulfato de 4-bromo-3-[(dimetilamino)carbonil]oxi-N,N,N-trimetilbenzenamônio (36)

Foi obtido, conforme o método descrito para a preparação do metilsulfato de neostigmina¹⁶² (v. pág. 212), em 69,5 % de rendimento como cristais brancos de p.f. 139-140°C.

RMN ¹H δ (CDCl₃/ppm): 7,80 (1H; d; H₂; J = 2,9 Hz); 7,81 (1H;

d; H₅; J = 8,9 Hz); 7,85 (1H; dd; H₆; J = 8,9 e 2,9 Hz); 3,74 (9H; s; NMe₃); 3,01 (3H; s; CONMe₂); 3,17 (3H; s; CONMe₂); 3,67 (3H; s; MeSO₄⁻).

I. V. (KBr/cm⁻¹): 1720 (ν C=O); 1243 (ν C_{al}-N) e 1220 (ν C-O)

Análise elementar (calc.% C 37,8; H 5,1; N 6,8)

(encontrado% C 37,8; H 5,1; N 6,9)

5-N,N-dimetilamino-2-metóxifenol (38)

Este fenol foi preparado a partir do 5-amino-2-metóxifenol (37) conforme o procedimento experimental descrito²⁰⁸ para a obtenção do composto (18) (v. pág. 213). Destilou-se o resíduo reacional no Kugelrohr, à pressão reduzida, obtendo-se o produto desejado em 59,8 % de rendimento como um sólido róseo de p.e. 120°C / 0,25 mmHg e de p.f. 57-58°C.

Este metóxifenol (38) também foi preparado por metilação de (37), utilizando-se sulfato de metila, conforme o procedimento descrito²⁴⁹ para a obtenção do 3-N,N-dimetilaminofenol (v. pág. 207). Neste caso, obteve-se 11,9 % de rendimento.

RMN ¹H δ (CDCl₃/ppm): 6,24 (1H; dd; H₄; J = 8,8 e 2,9 Hz); 6,46 (1H; d; H₆; J = 2,9 Hz); 6,77 (1H; d; H₃; J = 8,8 Hz); 2,85 (6H; s; NMe₂) e 3,81 (3H; s; OCH₃).

I. V. (KBr/cm⁻¹): 3200-2500(ν OH); 1250(ν_{as} =C-O-C); 1220(ν C_{al}-N)

Análise elementar (calc.% C 64,7; H 7,8; N 8,4)

(encontrado% C 64,9; H 7,9; N 8,3)

N,N-dimetilcarbamato de 5-N',N'-dimetilamino-2-metóxifenila(39)

Este carbamato foi obtido, conforme o método¹⁶³ utilizado para

a preparação do composto (16) (v. pág. 210), em 72,7 % de rendimento como um óleo marrom claro de p.e. 158-160°C/0,75 mmHg.

RMN ¹H δ (CDCl₃/ppm): 6,54 (1H; d; H₆; J = 3,0 Hz); 6,55 (1H; dd; H₄; J = 9,2 e 3,0 Hz); 6,87 (1H; d; H₅; J = 9,2 Hz); 2,85 (6H; s; NMe₂); 3,00 (3H; s; CONMe₂); 3,11 (3H; s; CONMe₂) e 3,77 (3H; s; OCH₃).

I.V. (Filme/cm⁻¹): 1720 (ν C=O); 1245(ν_{as} =C-O-C)

Análise elementar (calc.% C 60,5; H 7,6; N 11,8)

(encontrado% C 60,6; H 7,8; N 11,7)

Metilsulfato de 3-[[dimetilamino]carboniloxil-N,N,N-trimetil-4-metóxi]benzenamônio (40)

Foi obtido, conforme o procedimento descrito para a preparação do metilsulfato de neostigmina¹⁶² (16) (v. pág. 212), em 84,5 % de rendimento como cristais brancos de p.f. 167-169°C.

RMN ¹H δ (CDCl₃/ppm): 7,86 (1H; dd; H₆; J = 9,4 e 3,3 Hz); 7,56 (1H; d; H₂; J = 3,3 Hz); 7,13 (1H; d; H₅; J = 9,4 Hz); 3,71 (9H; s; NMe₃⁺); 2,99 (3H; s; CONMe₂); 3,12 (3H; s; CONMe₂); 3,70 (3H; s; MeSO₄⁻) e 3,87 (3H; s; OCH₃).

I.V. (KBr/cm⁻¹): 1720 (ν C=O); 1380 (ν C_{ar}-N) e 1220 (ν C-O)

Análise elementar (calc.% C 46,2; H 6,6; N 7,7)

(encontrado% C 46,4; H 6,5; N 7,8)

4-metil-3-nitrobenzenamina (42) - adaptando-se o método descrito na literatura²⁷³.

Em um balão de três bocas de 125 ml, equipado com agitador magnético, funil de adição, termômetro e banho de etanol e gelo

seco, adicionou-se 25,0 ml (43,7 g ; 0,45 mol) de ácido sulfúrico concentrado (Merck). Após cerca de 5 minutos, adicionou-se 5,3 g (49,5 mmol) de p-toluidina (41) (Aldrich), em pequenas porções, mantendo-se a temperatura da mistura abaixo de 0°C. Terminada a adição da p-toluidina, transferiu-se para o funil de adição uma solução resfriada contendo 5,5 ml (9,6 g ; 98,0 mmol) de ácido sulfúrico concentrado (Merck) e 4,5 ml (4,5 g ; 71,4 mmol) de ácido nítrico concentrado (Baker). Gotejou-se lentamente esta mistura nitrante sobre a solução do balão, de modo que a temperatura da solução resultante permanecesse entre -15°C e -10°C. Algumas vezes foi necessário agitar o frasco manualmente devido ao parcial congelamento da mistura reacional. Terminada a adição da mistura nitrante, deixou-se que a solução resultante agitasse por mais uma hora na faixa de temperatura acima. Verteu-se o conteúdo do balão diretamente para dentro de um béquer, equipado com agitador magnético e contendo 50 ml de água gelada e 50 g de gelo picado. Adicionou-se hidróxido de amônio concentrado (Vetec), em pequenas porções, até que o meio se tornasse básico (pH " 8). Filtrou-se por sucção o sólido formado e lavou-se com água fria várias vezes. Transferiu-se o sólido para um béquer e dissolveu-se com uma solução aquosa 20% (v/v) de ácido clorídrico (Merck). Aqueceu-se a solução resultante em banho de água à 60°C e filtrou-se por sucção ainda quente. Neutralizou-se a solução filtrada com hidróxido de amônio concentrado, obtendo-se 4,4 g (58,7 %) de um sólido laranja de p.f. 74-75°C (lit.¹³⁹ p.f. 78°C).

N, N, 4-trimetil-3-nitrobenzenamina (43)

Esta nitroamina foi obtida a partir do composto (42), conforme o método descrito²⁰⁸ para a preparação do composto (18) (v. pág. 213), utilizando-se boroidreto de sódio e formaldeído. Após a remoção dos solventes no evaporador rotativo destilou-se o resíduo com coluna Vigreux à pressão reduzida, obtendo-se a nitroamina em 85,7 % de rendimento como um sólido laranja de p.e. 125-130°C / 2,0 mmHg e de p.f. 30-32°C (lit.²⁷⁴ p.f. 37°C).

Esta nitroamina também foi preparada por metilação da 4-metil-3-nitrobenzenamina, utilizando-se sulfato de metila, conforme o método descrito²⁴⁹ na página 207. Neste caso, obteve-se o produto desejado em 13,0 % de rendimento.

RMN ¹H δ (CCl₄/ppm): 6,72 (1H; dd; H₆; J = 8,4 e 2,7 Hz); 7,04 (1H; d; H₅; J = 8,4 Hz); 7,15 (1H; d; H₂; J = 2,7 Hz); 2,96 (6H; s; NMe₂) e 2,42 (3H; s; CH₃).

I. V. (KBr/cm⁻¹): 2900 (ν CH); 1525 (ν_{as} N-O) e 1350 (ν_s N-O)

N¹, N¹, 4-trimetil-1, 3-benzenodiamina (44) - adaptando-se o método descrito na literatura²⁴⁹.

Em um balão de 250 ml, equipado com condensador de refluxo, agitador magnético e banho de gelo, adicionou-se 170 ml de ácido clorídrico concentrado (Merck) e 155,0 g (0,68 mol) de cloreto de estanho II di-hidratado (Merck). Após a dissolução do sal, adicionou-se, em pequenas porções, 31,0 g (0,17 mol) de N,N,4-trimetil-3-nitrobenzenamina (v. supra), sob forte agitação magnética. Retirou-se o banho de gelo e aqueceu-se a solução em banho de nujol à 130°C por 5 horas. Terminado este intervalo de

aquecimento, resfriou-se a solução em banho de gelo. Transferiu-se a solução resultante para um béquer de 500 ml, adicionou-se 100 ml de água destilada e pastilhas de hidróxido de sódio até que o meio se tornasse fortemente básico. Extraiu-se com clorofórmio (5 x 30 ml). Juntou-se os extratos orgânicos e secou-se com sulfato de sódio anidro. Removeu-se o solvente no evaporador rotativo e destilou-se o resíduo sólido com coluna Vigreux, à pressão reduzida. Obteve-se 19,0 g (73,6 %) de um sólido branco de p.e. 124°C / 3,0 mmHg e de p.f. 49-50°C (lit.²⁷⁵ 55°C). Aos poucos o sólido branco obtido torna-se marrom.

RMN ¹H δ (CCl₄/ppm): 5,87 (1H; d; H₂; J = 2,5 Hz); 5,96 (1H; dd; H₆; J = 8,3 e 2,5 Hz); 6,70 (1H; d; H₅; J = 8,3 Hz); 2,81 (6H; s; NMe₂); 2,00 (3H; s; CH₃); 3,27 (2H; s; NH₂).

I. V. (KBr/cm⁻¹): 3360 (ν_{as} N-H); 3220 (ν_s N-H)

2-metil-5-N,N-dimetilaminofenol (45)

Este fenol foi obtido por diazotação do composto (44), conforme o método descrito¹⁶² para a preparação do 3-N,N-dimetilaminofenol (v. pág. 214). Destilou-se o resíduo da reação com coluna Vigreux, à pressão reduzida, obtendo-se o fenol desejado em 59,7 % de rendimento como um sólido róseo de p.e. 120°C / 1,4 mmHg e de p.f. 79-81°C. O produto obtido escurece aos poucos, tornando-se de coloração marrom.

RMN ¹H δ (CDCl₃/ppm): 6,19 (1H; d; H₆; J = 2,5 Hz); 6,29 (1H; dd; H₄; J = 8,4 e 2,5 Hz); 6,95 (1H; d; H₃; J = 8,4 Hz); 2,81 (6H; s; NMe₂); 2,14 (3H; s; CH₃) e 4,55 (1H; OH).

I. V. (KBr/cm⁻¹): 3500-3200 (ν OH); 1350 (ν C_{ar}-N); 1240 (ν OH)

Análise elementar (calc.% C 71,6; H 8,6; N 9,3)

(encontrado% C 71,9; H 8,3; N 9,4)

N,N-dimetilcarbamato de 2-metil-5-N',N'-dimetilaminofenila (46)

Este carbamato foi obtido por carbamoilação do composto (45), conforme o método descrito¹⁶⁹ para a preparação do N,N-dimetilcarbamato de 3-N',N'-dimetilaminofenila (v. pág. 210). Neste caso, obteve-se o produto desejado em 76,5 % de rendimento como um óleo amarelo claro de p.e. 140°C / 1,0 mmHg.

RMN ¹H δ (CDCl₃/ppm): 6,44 (1H; d; H₆; J = 2,5 Hz); 6,52 (1H; dd; H₄; J = 8,4 e 2,5 Hz); 7,03 (1H; d; H₃; J = 8,4 Hz); 2,89 (6H; s; NMe₂); 3,02 (3H; s; CONMe₂); 3,11 (3H; s; CONMe₂) e 2,09 (3H; s; CH₃)

I.V. (Filme/cm⁻¹): 1720 (ν C=O); 1225 (ν C_{al}-N) e 1160 (ν C-O)

Análise elementar (calc.% C 64,9; H 8,1; N 12,6)

(encontrado% C 64,8; H 8,0; N 12,5)

Metilsulfato de 3-[[dimetilamino]carboniloxil]-N,N,N,4-tetra metilbenzenamônio (47)

Foi obtido por metilação do carbamato correspondente, conforme o procedimento descrito para a preparação do metilsulfato de neostigmina¹⁶² (v. pág. 212), em 76,2 % de rendimento como cristais brancos de p.f. 109-111°C.

RMN ¹H δ (CDCl₃/ppm): 7,42 (1H; d; H₅; J = 8,7 Hz); 7,58 (1H; d; H₂; J = 2,8 Hz); 7,75 (1H; dd; H₆; J = 8,7 e 2,8 Hz); 3,68 (9H; s; NMe₃⁺); 3,00 (3H; s; CONMe₂); 3,15 (3H; s; CONMe₂); 3,64 (3H; s; MeSO₄⁻) e 2,22 (3H; s; CH₃).

I.V. (KBr/cm⁻¹): 1718 (ν C=O); 1255 (ν C_{al}-N) e 1171 (ν C-O)

Análise elementar (calc.% C 48,3; H 6,9; N 8,0)

(encontrado% C 48,2; H 7,0; N 7,9)

2-cloro-5-N,N-dimetilaminofenol (53) - 1a. tentativa -
cloração do 3-N,N-dimetilaminofenol, utilizando-se N-clorosuccini-
mida em benzeno, adaptando-se o método descrito na literatura²⁰⁹.

Ao final da reação resfriou-se o balão em banho de gelo e água e filtrou-se a succinimida precipitada. Lavou-se várias vezes o sólido filtrado com benzeno gelado. Em seguida, transferiu-se a solução filtrada para um funil de separação e lavou-se com uma solução aquosa bastante diluída de hidróxido de sódio (2 x 15 ml). Secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente no evaporador rotativo. Obteve-se 1,5 g de um óleo marrom. O espectro de RMN de ¹H deste óleo (CCl₄/TMS) mostrou 4 picos em torno de 3 ppm (2 picos principais e 2 menos intensos) e uma região aromática muito confusa. Passou-se todo o produto obtido em coluna cromatográfica utilizando-se sílica gel 60, 35-70 mesh ASTM (Merck) e soluções de hexano/éter etílico/ metanol como eluentes; sendo que inicialmente a eluição foi feita com hexano puro e gradativamente aumentou-se o teor de éter etílico até 10% (v/v), em incrementos de 2%. O teor de metanol foi aumentado até 5% (v/v), em incrementos de 0,5%. Foram obtidos 120 mg de uma mistura de 2 produtos. A análise do espectro de RMN de ¹H (CCl₄/TMS) desta mistura indicou a presença de quantidades iguais do produto de desejado (ou do isômero 4-cloro-5-N,N-dimetilaminofenol) 2,9 ppm, s, 6H; 6,2 ppm, dd, 1H; 6,3 ppm, d, 1 H e 7 ppm, d, 1H; e do

2,4-dicloro-5-N,N-dimetil aminofenol (7,2 ppm, s, 1H; 6,6 ppm, s, 1H e 3 ppm, s, 6H).

Terminada a eluição com hexano/éter etílico/metanol (85/10/5) eluiu-se com metanol puro e obteve-se 0,6 g de um óleo marrom, cujo espectro de RMN de ^1H apresentou um pico em 3 ppm e vários picos na região entre 0,5 e 2,5 ppm. Nenhum sinal foi observado na região aromática.

Nitrato de Uréia (50)

Foi obtido conforme o procedimento descrito na literatura²⁷⁶, utilizando-se uréia e ácido nítrico. O rendimento de nitrato de uréia, após secagem sob vácuo, foi de 81,0%.

4-cloro-3-nitrobenzenamina (49) - nitração da 4-clorobenzenamina utilizando-se nitrato de uréia e adaptando-se o método descrito na literatura¹³⁹.

Em um balão de três bocas de 125 ml, equipado com agitador magnético, termômetro e banho de água e gelo, adicionou-se 50,6 ml de ácido sulfúrico concentrado (Merck) e 8,6 g (67,5 mmol) de 4-clorobenzenamina (48) (Aldrich), em pequenas porções. Após a completa dissolução da amina adicionou-se, também em pequenas porções, 8,3 g (67,5 mmol) de nitrato de uréia (v. supra), de modo que a temperatura da solução permanecesse entre 0°C e 10°C. Terminada a adição do nitrato de uréia permitiu-se que a solução resultante fosse agitada por mais 1 hora na faixa de temperatura acima. Verteu-se, então, o conteúdo do balão diretamente para dentro de um béquer, equipado com agitador magnético e contendo

gelo picado. Basificou-se o meio com uma solução aquosa 30% de hidróxido de sódio. Deixou-se o sistema imerso em banho de gelo por alguns minutos, filtrou-se o precipitado por sucção e lavou-se várias vezes com água fria. Transferiu-se o precipitado para um béquer e adicionou-se uma mínima quantidade de uma solução aquosa 20% (v/v) de ácido clorídrico (Merck). Aqueceu-se em banho de água a 60°C e, após a completa dissolução da base, filtrou-se a solução resultante ainda quente. Resfriou-se em banho de água e neutralizou-se com hidróxido de amônio concentrado, obtendo-se 9,1 g (78,4 %) de um sólido laranja de p.f. 99-100°C (lit.²⁷⁷ p.f. 102,7°C).

4-cloro-3-nitrobenzenamina (49) também foi preparada por nitração da 4-clorobenzenamina utilizando-se ácido sulfúrico e ácido nítrico, conforme o método descrito na literatura^{273,278} para a obtenção do composto (42) (v. pág. 229). Neste caso, o produto desejado foi obtido em 60,7 % de rendimento.

RMN ¹H δ (CDCl₃/ppm): 6,78 (1H; dd; H₆; J = 8,7 e 2,8 Hz); 7,13 (1H; d; H₂; J = 2,8 Hz); 7,25 (1H; d; H₅; J = 8,7 Hz); 3,99 (2H; s; NH₂).

I.V. (KBr/cm⁻¹): 3406 (ν_{as} N-H); 3322 (ν_s N-H)

4-cloro-N,N-dimetil-3-nitrobenzenamina (51)

Esta nitrobenzenamina foi obtida por metilação do composto (49), conforme o procedimento descrito²⁰⁸ para a preparação da N,N-dimetil-3-nitrobenzenamina (18) (v. pág. 213).

Removeu-se a mistura de solventes no evaporador rotativo e adicionou-se uma mínima quantidade de uma solução aquosa 20% (v/v)

de ácido clorídrico (Merck). Aqueceu-se em banho de água a 60°C e, após a completa dissolução da base, filtrou-se a solução resultante ainda quente. Resfriou-se em banho de água e neutralizou-se com hidróxido de amônio concentrado, obtendo-se o produto desejado em 82,3 % de rendimento como um sólido alaranjado de p.f. 78°C (lit.¹⁸⁶ p.f. 79°C).

RMN ¹H δ (CDCl₃/ppm): 6,76 (1H; dd; H₆; J = 9,0 e 3,0 Hz); 7,07 (1H; d; H₂; J = 3,0 Hz); 7,29 (1H; d; H₅; J = 9,0 Hz); 3,00 (6H; s; NMe₂).

I.V. (KBr/cm⁻¹): 1530 (ν_{as} N-O); 1363 (ν_s N-O)

4-cloro-N¹,N¹-dimetil-1,3-benzenodiamina (52)

Esta diamina foi obtida por redução do nitro-composto correspondente (51), conforme o procedimento descrito²⁴⁹ para a preparação do composto (44) (v. pág. 231). Neste caso, obteve-se o produto desejado em 60,0 % de rendimento como um sólido branco de p.f. 50-51°C (lit.¹⁸⁶ p.f. 54°C).

RMN ¹H δ (CCl₄/ppm): 5,93 (1H; d; H₂; J = 2,8 Hz); 5,98 (1H; dd; H₆; J = 8,7 e 2,8 Hz); 6,93 (1H; d; H₅; J = 8,7 Hz); 2,84 (6H; s; NMe₂) e 3,69 (2H; s; NH₂).

I.V. (KBr/cm⁻¹): 3452 (ν_{as} N-H); 3374 (ν_s N-H)

2-cloro-5-N,N-dimetilaminofenol (53) - 2a. tentativa-
adaptando-se o método descrito na literatura⁴⁴.

Este clorofenol também foi obtido por diazotação da amina correspondente (52), conforme o procedimento descrito^{44,162} para a preparação do 3-N,N-dimetilaminofenol (v. pág. 214).

Removeu-se o solvente da extração no evaporador rotativo e passou-se o resíduo diretamente em uma coluna de sílica gel 60, 35-70 mesh ASTM (Merck), utilizando-se soluções com partes iguais de éter etílico, clorofórmio e acetona como eluentes. Juntou-se os extratos e secou-se com sulfato de sódio anidro. Removeu-se a mistura de solventes no evaporador rotativo, obtendo-se o cloro-fenol em 66,8 % de rendimento como um sólido marrom claro de p.f. 104°C (lit⁴⁴ p.f. 105°C).

RMN ¹H δ (CDCl₃/ppm): 6,24 (1H; dd; H₄; J = 8,9 e 2,9 Hz); 6,36 (1H; d; H₆; J = 2,9 Hz); 7,10 (1H; d; H₅; J = 8,9 Hz); 2,90 (6H; s; NMe₂) e 5,50 (1H; OH).

I.V. (KBr/cm⁻¹): 3500-2500 (ν OH); 1357 (ν C_{ar}-N)

N,N-dimetilcarbamato de 2-cloro-5-N',N'-dimetilaminofenila (54)

Este cloro-carbamato foi obtido por carbamoilação do fenol correspondente (53), conforme o método descrito para a preparação de (16) (v. pág. 210), em 82,7 % de rendimento como um óleo amarelo claro de p.e. 178°C / 2,0 mmHg.

RMN ¹H δ (CDCl₃/ppm): 6,48 (1H; dd; H₄; J = 8,8 e 2,9 Hz); 6,52 (1H; d; H₆; J = 2,9 Hz); 7,19 (1H; d; H₅; J = 8,8 Hz); 2,91 (6H; s; NMe₂); 3,02 (3H; s; CONMe₂) e 3,14 (3H; s; CONMe₂).

I.V. (Filme/cm⁻¹): 1732 (ν C=O); 1232 (ν C_{al}-N) e 1168 (ν C-O)

Análise elementar (calc.% C 54,5; H 6,2; N 11,5)

(encontrado% C 54,5; H 6,2; N 11,5)

Metilsulfato de 4-cloro-3-[[[(dimetilamino) carbonil] oxil] -
N,N,N-tetrametilbenzenamônio (55)

Foi obtido por metilação do carbamato correspondente (54), conforme o método descrito para a preparação do metilsulfato de neostigmina (v. pág. 212). Permitiu-se que a mistura reacional fosse agitada por mais 4 horas em banho de água à 40°C, obtendo-se o sal em 60,0 % de rendimento como cristais brancos de p.f. 134°C.

RMN ¹H δ (CDCl₃/ppm): 7,64 (1H; d; H₅; J = 9,0 Hz); 7,83 (1H; d; H₂; J = 3,0 Hz); 7,87 (1H; dd; H₆; J = 9,0 e 3,0 Hz); 3,69 (9H; s; NMe₃⁺); 2,98 (3H; s; CONMe₂); 3,14 (3H; s; CONMe₂); 3,63 (3H; s; MeSO₄⁻)

I.V. (KBr/cm⁻¹): 1720 (ν C=O); 1243 (ν C_{al}-N) e 1222 (ν C-O)

Análise elementar (calc.% C 42,4; H 5,7; N 7,6)

(encontrado% C 42,4; H 5,8; N 7,5)

N,N-dimetilcarbamato de 2-acetil-5-N',N'-dimetilaminofenila (61) -1a. tentativa- adaptando-se o método descrito na literatura¹⁹⁰.

Em um balão de três bocas de 100 ml, equipado com agitador magnético, funil de adição, condensador de refluxo contendo um tubo de cloreto de cálcio no topo, e um banho de gelo e água, adicionou-se 20 ml de dissulfeto de carbono (Riedel) e 2,1 g (10,0 mmol) de N,N-dimetilcarbamato de 3-N',N'-dimetilaminofenila (16). Após a completa dissolução do carbamato, gotejou-se, vagarosamente, 1,1 ml (1,2 g ; 15,3 mmol) de cloreto de acetila (Aldrich). Cloreto de Alumínio, 8,0 g (60,0 mmol), previamente sublimado²⁷⁹, foi então adicionado aos poucos e sob forte agitação. Ocasionalmente foi necessária agitação manual do sistema devido à

formação de uma pasta no balão. Completada a adição do cloreto de alumínio, retirou-se o banho de gelo e água e deixou-se que a mistura fosse agitada por cerca de 30 minutos à temperatura ambiente. Em seguida aqueceu-se o sistema em banho de nujol à 80-90°C por 1,5 horas. Terminado este período de aquecimento, retirou-se o banho de nujol e permitiu-se que a mistura esfriasse até a temperatura ambiente. Adicionou-se, então, ao balão 20 ml de água gelada, em pequenas porções, e basificou-se com uma solução aquosa 10% de hidróxido de potássio. Extraiu-se com clorofórmio (3 x 20 ml), juntou-se os extratos orgânicos e secou-se com sulfato de sódio anidro. Removeu-se o solvente no evaporador rotativo, obtendo-se 1,9 g do produto de partida, confirmado pela análise do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3), o qual não apresentou picos na região de 2 ppm (CH_3CO) e também não apresentou o padrão de acoplamento esperado para um sistema benzênico 1,2,5-trissubstituído.

N-(3-metóxfenil)-acetamida (57)

Foi obtida por acetilação da 3-metóxi-benzenamina (56), utilizando-se anidrido acético em meio aquoso, conforme o procedimento descrito na literatura¹⁸⁹. Obteve-se o produto desejado em 91,7% de rendimento como um sólido branco de p.f. 80-81°C (lit¹⁸⁹ p.f. 81°C).

4'-amino-2'-hidróxiacetofenona (59)

Este composto foi obtido através da reação da N-(3-metóxfenil)-acetamida com cloreto de acetila e cloreto de alumínio em dissulfeto de carbono, conforme o método descrito na literatura¹⁹⁰.

O produto desejado foi obtido em 20,5% de rendimento como cristais avermelhados de p.f. 128-129°C (lit.¹⁹⁰ p.f. 129-130°C).

RMN ¹H δ (CDCl₃/ppm): 6,10 (1H; d; H₃; J = 2,2 Hz); 6,14 (1H; dd; H₅; J = 8,5 e 2,2 Hz); 7,50 (1H; d; H₆; J = 8,5 Hz); 2,49 (3H; s; COMe); 4,30 (2H; s; NH₂) e 12,90 (1H; OH).

I.V. (KBr/cm⁻¹): 3452 (ν_{as} N-H); 1646 (ν C=O)

4'-dimetilamino-2'-hidróxiacetofenona (60) - reação do 4'-amino-2'-hidróxiacetofenona com sulfato de metila em meio aquoso, adaptando-se o método descrito na literatura¹⁹⁶.

Em um balão de três bocas de 100 ml, equipado com agitador magnético, funil de adição, condensador de refluxo e banho de nujol, adicionou-se 30 ml de água destilada; 13,9 g (131,1 mmol) de carbonato de sódio e 1,483 g (9,82 mmol) de 4'-amino-2'-hidróxiacetofenona (v. supra). Aqueceu-se o banho entre 100°C e 120°C, dissolvendo-se toda a cetona. Gotejou-se, então, 11,3 ml (15,0 g ; 119,0 mmol) de sulfato de metila, diretamente sobre a solução em refluxo por aproximadamente 1 hora. Completada a adição, permitiu-se que o sistema fosse agitado por mais 40 minutos, mantendo-se a temperatura do banho na faixa acima. Ao final deste período, retirou-se o banho de nujol e resfriou-se o balão em banho de água e gelo. Transferiu-se a solução resultante para um funil de separação e extraiu-se com clorofórmio (3 x 20 ml). Juntou-se os extratos orgânicos e secou-se com sulfato de sódio anidro. Removeu-se o solvente no evaporador rotativo e secou-se sob vácuo. Obteve-se 0,857 g (48,7 %) de cristais bege de p.f. 118°C.

RMN ¹H δ (CDCl₃/ppm): 6,07 (1H; d; H₆; J = 2,5 Hz); 6,20 (1H; dd; H₄; J = 9,0 e 2,5 Hz); 7,52 (1H; d; H₃; J = 9,0 Hz); 3,04 (6H; s; NMe₂); 2,48 (3H; s; COMe) e 12,89 (1H; OH).

I.V. (KBr/cm⁻¹): 3650-3200 (ν OH); 1626 (ν C=O)

Análise elementar (calc.% C 67,0; H 7,2; N 7,8)

(encontrado% C 67,0; H 7,3; N 7,7)

N,N-dimetilcarbamato de 2-acetil-5-N',N'-dimetilaminofenila (61) - 2a. tentativa

Este carbamato foi obtido a partir do fenol correspondente (60) em 73,9 % de rendimento, como um sólido branco de p.e. 190°C / 0,6 mmHg e p.f. 86-88°C, conforme o procedimento descrito¹⁶³ para a preparação do composto 16 (v, pág. 210).

RMN ¹H δ (CDCl₃/ppm): 6,31 (1H; d; H₆; J = 2,6 Hz); 6,49 (1H; dd; H₄; J = 8,9 e 2,6 Hz); 7,76 (1H; d; H₃; J = 8,9 Hz); 3,02 (6H; s; NMe₂); 3,03 (3H; s; CONMe₂) e 3,15 (3H; s; CONMe₂) e 2,47 (3H; s; COMe).

I.V. (KBr/cm⁻¹): 1719 (ν C=O); 1654 (ν C=O); 1286 (ν C_{al}-N)

Análise elementar (calc.% C 62,4; H 7,2; N 11,2)

(encontrado% C 62,5; H 7,3; N 11,2)

Metilsulfato de 4-acetil-3-[[(dimetilamino) carbonil] oxil] - N,N,N-trimetilbenzenamônio (62) - adaptando-se o método descrito na literatura²⁵⁵.

Em um balão de 25 ml, equipado com agitador magnético, adicionou-se 0,261 g (1,04 mmol) de N,N-dimetilcarbamato de 2-acetil-5-N',N'-dimetilaminofenila (v. supra) e 5 ml de benzeno

seco²⁶⁶. Após a dissolução do carbamato, gotejou-se 0,4 ml (0,5 g; 3,96 mmol) de sulfato de metila (Aldrich). Permitiu-se, então, que a mistura reacional fosse agitada por 15 dias à temperatura ambiente. Notou-se a formação de um óleo cor de vinho (0,25 g; 64,1%). Tentativas de cristalização do produto foram feitas tratando-se o óleo com misturas de solventes (clorofórmio/éter), (acetona/éter) e (metanol/éter), mas todas falharam. Lavou-se, então, o óleo várias vezes com éter etílico gelado e deixou-se em repouso no freezer por alguns dias. Também neste caso não se obteve a cristalização do produto.

Purificou-se 80,0 mg do produto em placa preparativa, utilizando-se uma mistura de metanol (45%), clorofórmio (45%) e hexano (10%) como eluente. O produto foi extraído da sílica com uma mistura (1:1) de metanol/clorofórmio. Secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se a mistura de solventes no evaporador rotativo. Obteve-se 42,0 mg (52,5%) do produto desejado como um óleo amarelado.

RMN ¹H δ (CDCl₃/ppm): 7,76 (1H; d; H₂; J = 2,1 Hz); 7,94 (1H; d; H₅; J = 8,7 Hz); 7,98 (1H; dd; H₆; J = 8,7 e 2,1 Hz); 3,75 (9H; s; NMe₃⁺); 3,00 (3H; s; CONMe₂); 3,15 (3H; s; CONMe₂); 3,66 (3H; s; MeSO₄⁻) e 2,55 (3H; s; COMe).

I. V. (KBr/cm⁻¹): 1725 (ν C=O); 1256 (ν C_{al}-N) e 1224 (ν C-O)

Análise elementar (calc.% C 47,9; H 6,4; N 7,4)

(encontrado% C 47,8; H 6,4; N 7,4)

5-N,N-dimetilamino-2-nitrofenol (63)

Este fenol foi obtido por nitração clássica do 3-N,N-dimetila-

minofenol à frio, adaptando-se o método descrito na literatura^{188a} para a nitração da N,N-dimetil-3-metóxi-benzenamina. Neste caso, o produto desejado foi obtido em 45,2% de rendimento como cristais amarelos de p.f. 140-141°C (lit^{188a} p.f. 143°C).

RMN ¹H δ (CDCl₃/ppm): 6,10 (1H; d; H₆; J = 2,6 Hz); 6,27 (1H; dd; H₄; J = 9,6 e 2,6 Hz); 7,91 (1H; d; H₃; J = 9,6 Hz); 3,11 (6H; s; NMe₂) e 11,38 (1H; OH).

I. V. (KBr/cm⁻¹): 3630-3600 (ν OH); 1555 (ν_{as} N-O)

N,N-dimetilcarbamato de 5-N',N'-dimetilamino-2-nitrofenila (64)

Este carbamato foi obtido a partir do fenol correspondente (63) em 58,3 % de rendimento, como um cristais amarelos de p.f. 122-123°C, conforme o procedimento descrito¹⁶⁹ para a preparação dos demais carbamatos (v, pág. 210).

RMN ¹H δ (CDCl₃/ppm): 6,35 (1H; d; H₆; J = 2,8 Hz); 6,46 (1H; dd; H₄; J = 9,5 e 2,8 Hz); 8,08 (1H; d; H₃; J = 9,5 Hz); 3,08 (6H; s; NMe₂); 3,03 (3H; s; CONMe₂) e 3,15 (3H; s; CONMe₂).

I. V. (Filme/cm⁻¹): 1720 (ν C=O); 1560 (ν_{as} N-O)

Análise elementar (calc.% C 52,2; H 5,9; N 16,6)
(encontrado% C 52,2; H 6,0; N 16,5)

Metilsulfato de 3-[[[(dimetilamino) carbonil] oxil] - 4-nitro-N,N,N-tetrametilbenzenamônio (65) - adaptando-se o método descrito na literatura¹⁶².

Em um balão de 50 ml, equipado com agitador magnético, adicionou-se 2,0 g (8,0 mmol) de N,N-dimetilcarbamato de 5-N',N'-dimetilamino-2-nitrofenila (v. supra) e 25 ml de tetraidrofurano

seco. Após a dissolução do carbamato, gotejou-se 0,8 ml (1,0 g ; 7,9 mmol) de sulfato de metila (Aldrich). Permitiu-se que a solução resultante fosse agitada por duas semanas à temperatura ambiente. Após este período, notou-se a formação de um óleo escuro no fundo do balão. Evaporou-se o solvente e lavou-se várias vezes com éter etílico gelado. A análise do espectro de RMN (CDCl_3) deste óleo demonstrou que se tratava somente do produto de partida.

Outras tentativas de obtenção deste derivado nitro da neostigmina foram feitas alterando-se: 1) o solvente (tolueno²¹⁰ e acetona¹⁶²); 2) a temperatura da reação (refluxo por 7 dias em THF e tolueno), e 3) o agente metilante (CH_3I e $\text{p-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{CH}_3$, ambos em THF e tolueno com refluxo; e $\text{F}_3\text{CSO}_3\text{CH}_3$ em CH_2Cl_2 à temperatura ambiente e sob refluxo). Em todos os experimentos obteve-se somente o produto de partida, comprovado pela análise do espectro de RMN de ^1H .

4-flúor-N,N-dimetil-3-nitrobenzenamina (67)

Esta benzenamina foi obtida por metilação da 4-flúor-3-nitrobenzenamina, utilizando-se boroidreto de sódio e formaldeído, conforme o procedimento descrito²⁰⁹ para a preparação do composto 18 (v. pág. 213).

Removeu-se a mistura de solventes no evaporador rotativo e recristalizou-se o resíduo com uma solução aquosa 20% (v/v) de ácido clorídrico. Basificou-se com hidróxido de amônio concentrado, obtendo-se o produto desejado em 91,5 % de rendimento como um sólido laranja de p.f. 46°C (lit.²⁸⁰ p.f. 46°C).

4-flúor-N¹,N¹-dimetil-1,3-benzenodiamina (68)

Esta diamina foi obtida por redução do nitro-composto correspondente (67), em 74,4 % de rendimento como um sólido branco de p.e. 122°C/5,0 mmHg e de p.f. 34°C, conforme o procedimento experimental descrito²⁴⁹ para a preparação do composto 44 (v. pág. 231).

Análise elementar (calc.% C 62,4; H 7,1; N 18,2)

(encontrado% C 62,5; H 7,0; N 18,2)

2-flúor-5-N,N-dimetilaminofenol (69)

Neste caso, utilizou-se o procedimento descrito¹⁶² para a preparação do 3-N,N-dimetilaminofenol (v. pág. 214), que é uma diazotação em meio ácido. Algumas tentativas para a diazotação do composto 68 foram feitas, inclusive utilizando-se soluções mais diluídas, mas em nenhuma delas obteve-se o produto desejado.

8.6 Atribuição dos Prótons Metílicos do Grupo Carbamato do N,N-dimetilcarbamato de 3-N',N'-dimetilaminofenila - Deslocamento Induzido por Solvente Aromático (DISA).

Para a determinação dos deslocamentos químicos dos prótons destas metilas utilizou-se soluções (0,2 M em CDCl₃ com 2% (v/v) de TMS como referência interna. Os efeitos do solvente (DISA) foram obtidos de 5 amostras, com diferentes proporções do carbamato e benzeno, em CDCl₃. Cada amostra foi preparada misturando-se 0,10 ml de uma solução estoque do carbamato (1,0 M em CDCl₃ com diferentes volumes de benzeno-d₆ (0,00 - 0,20 ml). A estas soluções adicionou-se CDCl₃ de modo a obter um volume total de 0,50 ml.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bloch, F.; *Phys. Rev.*, **94**, 496 (1954)
2. Golay, M.J.E.; *Rev. Sci. Instr.*, **25**, 313 (1958)
3. Baker, E.B. and Burd, L.W.; *Rev. Sci. Instr.*, **28**, 313 (1957)
4. Stejskal, E.O. and Schaefer, J.; *J. Magn. Reson.*, **13**, 246 (1974)
5. Andrew, E.R.; *Progr. NMR Spectrosc.*, **8**, 1 (1971)
6. Ernst, R.R. and Anderson, W.A.; *Rev. Sci. Instr.*, **37**, 93 (1966)
7. Dadok, J. and Sprecher, R.F.; *J. Magn. Reson.*, **13**, 243 (1974)
8. Ernst, R.R.; *Chimia*, **29**, 179 (1975)
9. Rittner, R., In: *Recent Developments in Organic NMR*; (Lambert, J.B. and Rittner, R. eds.), Editora da Unicamp, Campinas-SP, 1a. ed. (1987)
10. Rittner, R., Martins, M.A.P. and Clar, G.; *Magn. Reson. Chem.*, **26**, 73 (1988)
11. Rittner, R., Vanin, J.A. and Wladislaw, B.; *Magn. Reson. Chem.*, **26**, 51 (1988)
12. Zanatta, N. and Rittner, R.; *Spectrosc. Lett.*, **20**, 577 (1987)
13. Olivato, P.R., Guerrero, S.A. and Rittner, R.; *Magn. Reson. Chem.*, **25**, 179 (1987)
14. Carneiro, P.I.B.; *Tese de Doutorado*, Campinas-SP (1991)
15. Kaiser, C.R.; *Tese de Doutorado*, Campinas-SP (1992)
16. Rittner, R., Silva, E.L. and Canto, E.L.; *Spectrosc. Int. J.*, **8**, 173-182 (1990)
17. Olivato, P.R. et al; *Can. J. Appl. Spectrosc.*, **37(2)**, 37-45 (1992)
18. Zanatta, N.; *Tese de Mestrado*, USP-SP (1981)
19. Korolkovas, A. e Burckhalter, J.H.; *Química Farmacéutica*, Ed. Guanabara Dois S.A., Rio de Janeiro-RJ (1982)
20. Goodman and Gilman; *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, (Goodman Gilman, A., Rall, T.W., Nies, A.S. and Taylor, P. eds.), 8a. ed., Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro (1991)
21. Gearien, J.E.; *Cholinergics and Anticholinesterases*; In, *Medicinal Chemistry*, (Burger, A. ed.) Part II, Cap.47, 3th

- ed., John Wiley & Sons, Inc., New York (1970)
22. Corberth, J.R., Wright, K. and Baillie, A.C.; *The Biochemical Mode of Action of Pesticides*, 2a. ed., Academic Press, London (1986)
 23. Henao, H.S. and Corey, O.G.; *Plaguicidas Inhibidores de las Colinesterasas*, Metepec, México (1991)
 24. Stryer, L.; *Bioquímica*, Ed. Reverté S.A., Barcelona, 2a. ed. (1985)
 25. Froede, H.C. and Wilson, I.B.; *Acetylcholinesterase*, In: *The Enzymes*, (Boyer, P.D. ed.), Vol.5, Academic Press Inc., N.Y., 87 (1971)
 26. Rosenberry, T.L.; *Adv. Enzymol.*, 43, 103 (1975)
 27. O'Brien, R.D.; *Pure and Appl. Chem.*, 42(1-2), 1 (1975)
 28. Magee, P.S.; *Quant. Struct.-Act. Relat.*, 9, 202 (1990)
 29. Hillman, G.R. and Mautner, H.G.; *Biochemistry*, 9, 2633 (1970)
 30. Long, J.P.; *Structure-activity relationships of the reversible anticholinesterase Agents*; In: *Cholinesterases and Anticholinesterases Agents* (Koelle, G.B., ed.), *Handbuch der Experimentellen Pharmakologie*, Vol.15, Springer-Verlag, Berlin, 374-427 (1963)
 31. Holmstedt, B.; *Structure-Activity Relationships of the Organophosphorus Anticholinesterase Agents*, In: *Cholinesterases and Anticholinesterases Agents*, (Koelle, G.B. ed.), *Handbuch der Experimentellen Pharmakologie*, Vol.15, Springer-Verlag, Berlin, 428-85 (1963)
 32. Karczmar, A.G.; *Pharmacologic, toxicologic and therapeutic properties of anticholinesterase agents*; In: *Physiological Pharmacology*, Vol.3, *The Nervous System - Part C: Autonomic Nervous System Drugs* (Root, W.S. and Hofmann, F.G., eds.), Academic Press, Inc., New York, 163-322 (1967)
 33. Usdin, E.; *Reactions of cholinesterases with substrates inhibitors and reactivators*; In: *Anticholinesterase Agents*, Vol.1, *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*, Sect.13, (Karczmar, A.G., ed.), Pergamon Press Ltd., Oxford, 47-354 (1970)
 34. Stedman, E.; *Biochem. J.*, 20, 719 (1926)
 35. Stedman, E.; *Biochem. J.*, 23, 17 (1929)
 36. Stedman, E. and Stedman, E.; *J. Chem. Soc.*, 609 (1929)
 37. Stedman, E.; *Am. J. Physiol.*, 90, 528 (1929)

38. Aeschlimann, J.A. and Reinert, M.; *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **43**, 413 (1931)
39. Al-Badr, A.A. and Tariq, M.; *Anal. Profiles Drug Subst.*, **16**, 403 (1987)
40. Millner Jr., O.E.; Stanley, J.W. and Purcell, W.P.; *J. Med. Chem.*, **17** (1), 13 (1974)
41. Wuest, H.M. and Sakal, E.H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 1210 (1951)
42. Hamilton, J.T. and Rubinstein, H.M.; *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **160** (1), 112 (1968)
43. Stempel, A. and Aeschlimann, J.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3323 (1952)
44. Haworth, R.D.; Lamberton, A.H. and Woodcock, D.; *J. Chem. Soc.*, 182 (1947)
45. Ing, M.R.; *Prog. Drug Res.*, **7**, 305 (1964)
46. Tether, J.E.; *J. Am. Med. Assoc.*, **160**, 156 (1956)
47. Metcalf, R.L. and Fukuto, T.R.; *J. Agr. Food Chem.*, **13**, 220 (1965)
48. Kolbezen, M.J. et al.; *J. Agr. Food Chem.*, **2**, 864 (1954)
49. Metcalf, R.L. et al.; *J. Agr. Food Chem.*, **12**, 231 (1964)
50. Lemin, A.J. et al.; *J. Agr. Food Chem.*, **13**, 214 (1965)
51. Weiden, M.H.J. and Moorefield, H.H.; *J. Agr. Food Chem.*, **13**, 200 (1965)
52. Kaeding, W.W. and Shulgin, A.T.; *J. Agr. Food Chem.*, **13**, 215 (1965)
53. Kohn, G.K. et al.; *J. Agr. Food Chem.*, **13**, 232 (1965)
54. Hastings, F.L. et al.; *J. Agr. Food Chem.*, **18**, 497 (1970)
55. Metcalf, R.L. and Fukuto, T.R.; *J. Agr. Food Chem.*, **14-15**, 1022 (1967)
56. Hetnarski, B. and O'Brien, R.D.; *J. Agr. Food Chem.*, **23**(4), 709 (1975)
57. González, E. et al.; *An. Real Soc. Espan. Fis. Quím., Ser.B*, **62**(9-10), 975 (1966)
58. Stevens, J.R. and Beutel, R.H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 310 (1941)

59. Gardner, J.H. and Stevens, J.R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 3086 (1947)
60. Copp, F.C.; *J. Chem. Soc.*, 3116 (1953)
61. Funke, A. and Depierre, F.; *Compt. Rend.*, **230**, 245 (1950)
62. Long, J.P.L. and Schueler, F.W.; *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, **43**, 79 (1954)
63. Jacob, J. and Funke, A.; *Compt. Rend.*, **237**, 1809 (1953)
64. Joshi, L.D. and Parmar, S.S.; *Indian J. Biochem. Biophys.*, **11(1)**, 87 (1974)
65. Tazieff-Depierre, F.; *Compt. Rend., Ser.D*, **262(17)**, 1909 (1966)
66. Davis, K.L. and Mohs, R.C.; *Am. J. Psychiatry*, **139** (11), 1421 (1982)
67. Derome, A.E.; *Modern NMR Techniques for Chemistry Research*, Wheaton & Co. Ltd., Oxford (1988)
68. Breitmaier, E. and Voelter, W.; *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, 3rd. ed., VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim (1987)
69. Wehrli, F.W. and Wirthlin, T.; *Interpretation of Carbon-13 NMR Spectra*, William Clowes & Sons Ltd, London (1978)
70. Stothers, J.B.; *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, Academic Press, N.Y. (1972)
71. Lynden-Bell, R.M. and Harris, R.K.; *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, Nelson: Bath (1971)
72. Silverstein, R.M., Bassler, G.C. and Morrill, T.C.; *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, N.Y., 4a. ed. (1981)
73. Abraham, R.J. and Loftus, P.; *Proton and Carbon-13 NMR Spectroscopy: an integrated approach*, Thomson Litho Ltd., Scotland (1983)
74. Akitt, J.W.; *NMR and Chemistry: An introduction to the Fourier transform-multinuclear era*, J. W. Arrowsmith Ltd., England, 2a. ed. (1983)
75. Williams, K.R. and King, R.W.; *J. Chem. Educ.*, **67(5)**, A125 (1990)
76. Williams, K.R. and King, R.W.; *J. Chem. Educ.*, **67(4)**, A93 (1990)
77. Bax, A.; *J. Magn. Reson.*, **53**, 517 (1983)

78. Rutar, V.; *J. Magn. Reson.* , 58, 306 (1984)
79. Wilde, J.A. and Bolton, P.H.; *J. Magn. Reson.* , 59, 343 (1984)
80. Kessler, H. et al.; *J. Magn. Reson.* , 57, 331 (1984)
81. Schraml, J. and Bellama, J.M; "Two-Dimensional NMR Spectroscopy", Wiley, New York, pág. 91 (1988)
82. Bloor, J.E. and Breen, D.L.; *J. Phys. Chem.* , 72, 716 (1968)
83. Ewing, D.F.; *Org. Magn. Reson.* , 12 (9), 499 (1979)
84. Simon, W. et al.; *Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds*, Springer-Verlag, Germany (1983)
85. Duddeck, H., *Top. Stereochem.* , 16, 219 (1986)
86. Duddeck, H. and Feverhelm, H.T.; *Tetrahedron*, 36, 3009 (1980)
87. Bromilow, J. et al.; *J. Org. Chem.* , 45, 2429 (1980)
88. Brownlee, R.T.C. and Sadek, M.; *Aust. J. Chem.* , 34, 1593 (1981)
89. Chapman, N.B. and Shorter, J.; *Correlation Analysis in Chemistry*, Plenum Press, N.Y. (1978)
90. Exner, O.; *Correlation Analysis of Chemical Data*, SNTL, Praga (1988)
91. Chapman, N.B. and Shorter, J.; *Advances in Linear Free Energy Relationships*, Plenum Press, London (1972)
92. Hammett, L.P.; *Physical Organic Chemistry*, McGraw-Hill, N.Y., 2a. ed. (1970)
93. Johnson, C.D.; *The Hammett Equation*, Cambridge University Press, Cambridge, 1a. ed. (1973)
94. Isaacs, N.S.; *Physical Organic Chemistry*, Longman, London, 1a. ed. (1987)
95. Hammett, L.P.; *J. Am. Chem. Soc.* , 59, 96 (1937)
96. Shorter, J.; *Correlation Analysis in Organic Chemistry: an introduction to Linear Free-Energy Relationships*, Clarendon Press, Oxford (1973)
97. Taft, R.W.; *J. Phys. Chem.* , 64, 1805 (1960)
98. Taft, R.W. and Lewis, I.C.; *J. Am. Chem. Soc.* , 80, 2436 (1958)

99. Taft, R.W. and Lewis, I.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 5343 (1959)
100. Exner, O.; *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **31**, 65 (1966)
101. Ehrenson, S., Brownlee, R.T.C and Taft, R.W.; *Progr. Phys. Org. Chem.*, **10**, 1 (1973)
102. Swain, C.G. and Lupton, E.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 4328 (1968)
103. Taft, R.W. and Topsom, R.D.; *Progr. Phys. Org. Chem.*, **16**, 1 (1987)
104. Hansch, C., Leo, A. and Taft, R.W.; *Chem. Rev.*, **91**, 165 (1991)
105. Hehre, W.J. et al.; *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 1711 (1986)
106. Marriot, S. et al.; *J. Org. Chem.*, **49**, 959 (1984)
107. Taft, R.W.; *Progr. Phys. Org. Chem.*, **14**, 247 (1983)
108. Taft, R.W. et al.; *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 709 (1963)
109. Laurence, C. et al.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 705 (1984)
110. Taft, R.W.; In: *Sterics Effects in Organic Chemistry*, (Newman, M.S., ed.), Wiley, N.Y., 556 (1956)
111. Charton, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1552 (1975)
112. Spiessacke, H. and Schneider, W.G.; *J. Chem. Phys.*, **35**, 731 (1961)
113. Lauterbur, P.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 1846 (1961)
114. Lauterbur, P.C.; *Tetrahedron Lett.*, 274 (1961)
115. Exner, O. and Budesinsky, M.; *Magn. Reson. Chem.*, **27(1)**, 27 (1989)
116. Taft Jr., R.W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 4231 (1953)
117. Bromilow, J. and Brownlee, R.T.C.; *J. Org. Chem.*, **44**, 1261 (1979)
118. O'Connor, C.J. et al.; *Aust. J. Chem.*, **40**, 677 (1987)
119. Ehrenson, S.; *J. Org. Chem.*, **44**, 1793 (1979)
120. Bromilow, J. et al.; *J. Org. Chem.*, **44**, 4766 (1979)

121. Hehre, W.J., Taft, R.W. and Topsom, R.D.; *Progr. Phys. Org. Chem.*, 12, 159 (1976)
122. Bromilow, J. et al.; *Magn. Reson. Chem.*, 24, 862 (1986)
123. Yamagami, C., Sai, T. and Takao, N.; *Aust. J. Chem.*, 40(12), 2005 (1987)
124. Bromilow, J. et al.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 753 (1981)
125. Bromilow, J. et al.; *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 2020 (1976)
126. Hugel, H.M. et al.; *Aust. J. Chem.*, 32, 1511 (1979)
127. Yamagami, C. et al.; *Org. Magn. Reson.*, 22(7), 439 (1984)
128. Budesinsky, M. and Exner, O.; *Magn. Reson. Chem.*, 27(6), 585 (a) (1989)
128. Budesinsky, M. et al.; *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 56(2), 368 (b) (1991)
129. Johnels, D. et al.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 11, 1773 (1989)
130. Dell'Erba, C. et al.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 12, 2055 (1990)
131. March, J.; *Advance Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., N.Y., 3rd. ed. (1985)
132. Sandler, S.R. and Karo, W.; *Organic Functional Group Preparations*, Academic Press, Inc., San Diego, Vol.1, 2a. ed. (1983)
133. Hodgson, H.H. and Heyworth, F.; *J. Chem. Soc.*, 1624 (1949)
134. Olah, G.A., Krishnamurthy, V.V. and Narang, S.C.; *J. Org. Chem.*, 47, 596 (1982)
135. Olah, G.A. and Lin, H.C.; *Synthesis*, 8, 488 (1973)
136. Uemura, S., Toshimitsu, A. and Okano, M.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1076 (1978)
137. Radner, F.; *Acta Chem. Scand., Ser. B* 37, 65 (1983)
138. Olah, G.A. and Kuhn, S.J.; *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 3684 (1962)
139. Sura, T. P. et al.; *Synth. Commun.*, 18(16-17), 2161 (1988)
140. Fieser, L.F.; *Experiments in Organic Chemistry*, 3rd. ed., Heath, Boston, Massachusetts, 235 (1955)

141. Holmes, R.R. and Bayer, R.P.; *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 3454 (1960)
142. Brooke, G.M., Burdon, J. and Tatlow, J.C.; *J. Chem. Soc.*, 802 (1961)
143. Taylor, E.C. and McKillop, A.; *J. Org. Chem.*, 30, 3153 (1965)
144. Cornelis, A. and Laszlo, P.; *Synthesis*, 10, 849 (1980)
145. Cornelis, A. and Laszlo, P.; *Synthesis*, 10, 909 (1985)
146. Laszlo, P. and Polla, E.; *Tetrahedron Lett.*, 25, 3701 (1984)
147. Chalais, S. et al.; *Tetrahedron Lett.*, 26, 2327 (1985)
148. Cornélis, A., Laszlo, P. and Pennetreau, P.; *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 93, 961 (1984)
149. Cornelis, A., Laszlo, P. and Pennetreau, P.; *J. Org. Chem.*, 48, 4771 (1983)
150. Laszlo, P. and Pennetreau, P.; *J. Org. Chem.*, 52, 2407 (1987)
151. Sandler, S.R. and Karo, W.; *Organic Functional Group Preparations*, Academic Press, Inc., San Diego, Vol.2, 2a. ed. (1983)
152. Boyer, J.H.; In *Patai: The Chemistry of Functional Groups: the chemistry of the nitro and nitroso groups*, Interscience Publishers, N.Y., Part 1, 215-99 (1969)
153. Blangey, L.; *Helv. Chim. Acta*, 21, 1579 (1938)
154. Elslager, E.F. and Worth, D.F.; *J. Med. Chem.*, 13, 370 (1970)
155. Bamberger, E. and Hübner, R.; *Chem. Ber.*, 36, 3803 (1903)
156. Kuhn, R. and Klaveren, W.; *Chem. Ber.*, 71, 779 (1938)
157. Walter, W. and Bode, K.D.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 6, 281 (1967)
158. Dellepine, M. and Schving, F.; *Soc. Chim. Fr.*, 7, 894 (1910)
159. Akoyunoglou, A. and Calvin, M.; *J. Org. Chem.*, 28, 1484 (1963)
160. Yanagisawa, S.; *Japan* 3071- ('51), June 13
161. Nozawa, M.; Kazutaka, T. and Kanaoka, Y; *Biochim. Biophys. Acta*, 611 (2), 314 (1980)
162. Bobranskii, B.R. and Eker, I.M.; *J. Applied Chem. (USSR)*, 14, 524 (1941)

163. Perjéssy, A. et al.; *J. Org. Chem.*, 48 (8), 1266 (1983)
164. Fex, H.J., Kristensson, S.K. and Stamvik, A.R.; *Ger. Offen.* 2,629,657 27/01/77
165. Iverson, F. and Main, A.R.; *Biochemistry*, 8(5), 1889 (1969)
166. Newman, M.S. and Karnes, H.A.; *J. Org. Chem.*, 31, 3980 (1966)
167. Vogel, A.I.; *Practical Organic Chemistry*, Longmans, Green and (a) Co., London, 3a. ed., 525-526, 563-565 e 574-575 (1956)
- 167 (b) Le Bris, M.T.; *J. Heterocyclic Chem.*, 22, 1275 (1985)
168. Rylander, P.N.; *Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals*, Academic Press, N.Y., 168-202 (1967)
169. Furst, A. et al.; *Chem. Rev.*, 65, 51 (1965)
170. George, J. and Chandrasekaran, S.; *Synth. Commun.*, 13, 495 (1983)
171. Sivanandaiah, K.M.; Gurusiddappa, S. and Channe Gowda, D.; *Indian J. Chem. Sect. B*, 24 B (11), 1185 (1985)
172. Satoh, T. et al.; *Chem. Pharm. Bull.*, 29(5), 1443 (1981)
173. Hodgson, H.H. and Ward, E.R.; *J. Chem. Soc.*, 1316 (1949)
174. Porter, H.K.; *Org. React.*, 20, 455 (1973)
175. Akita, Y. et al.; *Synthesis*, 11, 792 (1977)
176. Neilson, T.; Wood, H.C.S. and Wylie, A.G.; *J. Chem. Soc.*, 371 (1962)
177. Kubota, S., Nara, K. and Onishi, S.; *J. Pharm. Soc. Japan*, 76, 801 (1956)
178. Cocolas, G.H.; Cranford, J.G. and Choi, H.S.Y.; *J. Med. Chem.*, 17 (9), 938 (1974)
179. Watanabe, Y. et al.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 48(5), 1478 (1975)
180. Bellamy, F.D. and Ou, K.; *Tetrahedron Lett.*, 25(8), 839 (1984)
181. Wynn, J.E. et al.; *J. Pharm. Sci.*, 71(7), 772 (1982)
182. Kirkpatrick, A. and Maclaren, J.A.; *Aust. J. Chem.*, 30(4), 897 (1977)
183. Sen, A.K. and Mukhopadhyay, S.; *Indian J. Chem, Sect.B*, 21B(7), 642 (1982)

184. Prato, M. et al.; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1, 99 (1987)
185. Morgan, G.T. and Clayton, A.; *J. Chem. Soc.*, 87, 944 (1905)
186. Clemo, G.R. and Smith, J.M.; *J. Chem. Soc.*, 2414 (1928)
187. Trebaul, C. et al.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 60(7), 2657 (1987)
- 188 a Amery, G.W. and Corbett, J.P.; *J. Chem. Soc. C*, 1053 (1967)
188. Olah, G.A.; *Friedel-Crafts and Related Reactions*, John Wiley (b) & Sons Inc., N.Y., 1963 (1964)
189. Gibson, C.S. and Levin, B.; *J. Chem. Soc.*, 2388 (1931)
190. Chen, F.C. and Chang, C.T.; *J. Chem. Soc.*, 146 (1958)
191. Julia, M.; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 639 (1952)
192. Feldman, I. Kh. and Simeonov, A.A.; *J. Gen. Chem. (USSR)*, 23, 2159 (1953)
193. Price, T.W.; *J. Chem. Soc.*, 3230 (1926)
194. Coyne, W.E. and Cusic, J.W.; *J. Med. Chem.*, 10, 541 (1967)
195. Michler, W. and Escherich, C.; *Ber.*, 12, 1163 (1879)
196. Atkinson, C.M. and Biddle, B.N.; *J. Chem. Soc. C*, 2053 (1966)
197. Wepster, B.M.; *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 76, 357 (1957)
198. Moore, M.L.; *Org. React.*, 5, 301 (1949)
199. Pine, S.T. and Sanchez, B.L.; *J. Org. Chem.*, 36, 829 (1971)
200. Cope, A.C. et al.; *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 4651 (1960)
201. Clarke, H.T.; Gillespie, H.B. and Weisshaus, S.Z.; *J. Am. Chem. Soc.*, 55, 4571 (1933)
202. Borkowski, W.L. and Wagner, E.C.; *J. Org. Chem.*, 17, 1128 (1952)
203. Giumanini, A.G. et al.; *Synthesis*, 9, 743-746 (1980)
204. Billman, J.H. and Davis, C.E.; *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 895 (1946)
205. Heine, H.W. et al.; *J. Org. Chem.*, 38, 651 (1973)
206. Kobayashi, H. et al.; *J. Fluorine Chem.*, 27(1), 1 (1985)
207. Merger, F. and Schroff, L.; *Ger. Offen.* 2,618,033 10/11/77

208. Guy, A., Lemaire, M. and Guetté, J.P.; *Tetrahedron*, 38, 2339, 2347 (1982)
209. Neale, R.S., Schepers, R.G. and Walsh, M.R.; *J. Org. Chem.*, 29(11), 3390 (1964)
210. Nishida, A. et al.; *Technol. Rep. Yamaguchi Univ.*, 4(4), 303 (1990)
211. Kosolapoff, G.M.; *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 3596 (1953)
212. Fox, G. J. et al.; In: *Org. Synth.*, (Masamune, S. ed.) John Wiley & Sons, Inc., New York, Vol.55, 20-3 (1976)
213. Sandin, R.B., Drake, W.V. and Leger, F.; In: *Org. Synth. Collect.*, (Blatt, H. ed.), John Wiley & Sons, Inc., N.Y., Vol.2, 196-7 (1948)
214. Baird Jr., W.C. and Surridge, J.H.; *J. Org. Chem.*, 35, 3436 (1970)
215. Uemura, S., Onoe, A. and Okano, M.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 47, 147 (1934)
216. Sugita, T. et al.; *Chem. Lett.*, 1481 (1982)
217. Cambie, R.C. et al.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1161 (1976)
218. Callender, R. et al.; *Biochem.*, 27(10), 3672 (1988)
219. Vogel, A.; *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 4a. ed., Longman Inc., New York, 696 (1978)
220. Grakauskas, V.; *J. Org. Chem.*, 35, 723 (1970)
221. Cacace, F., Giacomello, P. and Wolf, A.P.; *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 3511 (1980)
222. Stavber, S. and Zupan, M.; *J. Org. Chem.*, 48, 2223 (1983)
223. Zweig, A., Fischer, R.G. and Lancaster, J.E.; *J. Org. Chem.*, 45, 3597 (1980)
224. Lerman, O. et al.; *J. Org. Chem.*, 49, 806 (1984)
225. Suschitzky, H.; *Adv. Fluorine Chem.*, 4, 1 (1965)
226. Bergmann, E.D., Berkovic, S. and Ikan, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 6037 (1956)
227. Roe, A.; *Org. React.*, 5, 193 (1949)
228. Bennett, G.M., Brooks, G.L. and Glasstone, S.; *J. Chem. Soc.*, 1821 (1935)

229. Bhatt, M.V. and Kulkarni, S.U.; *Synthesis*, 249 (1983)
230. Hartman, W.W.; In: *Org. Synth. Collect.*, (Gilman, H. and Blatt, A.H., eds.), John Wiley & Sons, Inc., N.Y., 2a. ed., Vol.1, 175 (1967)
231. Jacquesy, J.C. et al.; *Tetrahedron Lett.*, 25(14), 1479 (1984)
232. Jacquesy, J.C. et al.; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 4, 625 (1986)
233. Manske, R.H.F.; In: *Org. Synth. Collect.*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2a. ed., Vol.1, 404-406 (1967)
234. Haase, H.; *J. Prakt. Chem*, 20, 320 (1963)
235. Yanagisawa, S.; *Japan* 3265 ('51) June 22
236. Yanagisawa, N.; *Japan* 1232 ('60) Feb. 26
237. Deutsch, A. and Fernö, O.; *Swed* 128,292 May 30, 1950
238. Chokushigawara, T.; *Japan* 5083 ('54) Aug 14
239. Cammarata, A. and Stein, L.; *J. Med. Chem.*, 11, 829 (1968)
240. Allinger, N.L. et al.; *Química Orgânica*, Guanabara Dois Ed., Rio de Janeiro, 2a. ed. (1978)
241. Cornelis, A.; Laszlo, P. and Penetreau, P.; *Clay Minerals*, 18, 437 (1983)
242. Hartman, W.W. and Silloway, H.L.; *Org. Synth. Collect.*, John Wiley & Sons, Inc., New York, Vol.3, 82-84 (1967)
243. Galatis, L.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 2062 (1947)
244. Nolting, E. and Collin, A.; *Ber.*, 17, 261 (1884)
245. Heppolette, R.L. and Miller, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 4265 (1953)
246. Sokolovskaya, S.V., Sokolova, V.N. and Magidson, O.Yu.; *J. Gen. Chem. (USSR)*, 23, 481 (1953)
247. Miller, J. and Parker, A.J.; *Aust. J. Chem.*, 11, 302 (1958)
248. Thomas, D.G., Billman, J.H. and Davis, C.E.; *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 895 (1946)
249. Crossley, M.L. et al.; *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 573 (1952)
250. Wunderer, H.; *Arch. Pharm.*, 306(5), 371 (1973)
251. Schindler, N. and Plöger, W.; *Chem. Ber.*, 104, 969 (1971)

252. Rothstein, R. et Binovic, K.; *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 73, 561 (1954)
253. Pudovik, A. N. et al.; *J. Gen. Chem. (USSR)*, 58(7), 1328 (1988)
254. Jen, Kwan-Yue and Cava, M. P.; *J. Org. Chem.*, 48, 1449 (1983)
255. Guthrie, J.P., Cossar, J. and Klym, A.; *Can J. Chem.*, 65(9), 2154 (1987)
256. Slavachevskaya, N.M. et al.; *Pharm. Chem. J.*, 10 (3), 327 (1976)
257. Bennett, G.M. and Bell, E.V.; *Org. Synth. Collect.*, (Blatt, A.H. ed.) John Wiley & Sons, Inc., N.Y., Vol.2, 223-5 (1948)
258. American Society for Testing Materials (ASTM). "Standard Definitions of Terms, Symbols, Conventions, and References Relating to High-Resolution Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Spectroscopy", ASTM E386-78, American Society for Testing and Materials, Easton (1987)
259. Jackman, L.M. and Sternhell, S.; *Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*, Pergamon Press, Germany, 2a. ed., Vol.5 (1969)
260. Porst, H. and Kny, L.; *Pharmazie*, 40, 325 (1985)
261. Paulsen, H. and Todt, K.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 5, 899 (1966)
262. Stewart, W.E. and Siddall, T.H.; *Chem. Rev.*, 70, 517 (1970)
263. Laplanche, L.A. and Rogers, M.T.; *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 3728 (1963)
264. Martins, M.A.P. and Rittner, R.; *Org. Magn. Reson.*, 14(6), 522 (1980)
265. Nakanishi, K. and Solomon, P.H.; *Infrared Absorption Spectroscopy*, Holden-Day, Inc., San Francisco (USA), 2a. ed. (1977)
266. Perrin, D.D.; *Purification of Laboratory Chemical*, Pergamon Press, Oxford, 3a. ed. (1988)
267. Preston, R.W.D. and Jones, H.O.; *J. Chem. Soc.*, 1942 (1912)
268. Fitch, H.M.; In: *Org. Synth. Collect.*, John Wiley & Sons, Inc., New York, Vol. 3, 658-60 (1967)
269. Grammaticakis, P.; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 534 (1951)
270. Biehringer, J.; *J. Prakt. Chem.*, 54 (2), 222 (1896)

271. Oae, S. and Price, C.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3425 (1958)
272. Groll, A.; *Chem. Ber.*, **19**, 198 (1886)
273. Ferguson, L. N. and Childers, L. G.; *J. Org. Chem.*, **25**, 1971 (1960)
274. Hodgson, H. H. and Kershaw, A.; *J. Chem. Soc.*, 277 (1930)
275. Cohen, J. B. and Crabtree, H. G.; *J. Chem. Soc.*, **119**, 2058 (1921)
276. Vogel, A.I.; *A Textbook of Practical Organic Chemistry*, 3a. ed., Lowe and Brydone, London, 442 (1971)
277. Lobry de Bruyn, A.F.H.; *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **36**, 128 (1916)
278. Morgan, G.T. and Porter, J.W.; *J. Chem. Soc.*, **107**, 652 (1915)
279. Howie, R.C. and Macmillan, D.W.; *Inorg. Nucl. Chem. Letters*, **6**, 399 (1970)
280. Bunnett, J.F., Kato, T. and Nudelman, N.S.; *J. Org. Chem.*, **34(4)**, 785 (1969)
281. Guillaume, F. et al.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.2*, **7**, 1139 (1984)

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

"SÍNTESE E RMN DE CARBONO-13 DE DERIVADOS DO METILSULFATO
DE NEOSTIGMINA"

APÊNDICES

José Eduardo Barbarini

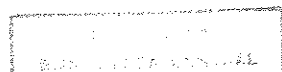
Tese de Doutorado

Prof. Dr. Roberto Rittner Neto

Orientador

1993

1315719



Introdução

Os Apêndices A-C contém informações que suplementam o conteúdo desta Tese.

Nos Apêndices A e B apresentamos os espectros de RMN de Hidrogênio-1 e Carbono-13, respectivamente.

No Apêndice C são apresentados os valores de deslocamentos químicos de Carbono-13 observados experimentalmente, calculados pela regra da aditividade de efeitos dos substituintes e também os valores encontrados na literatura.

APÊNDICE A

"ESPECTROS DE RMN DE HIDROGÊNIO-1 DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS"

ÍNDICE

pág

Figura A-1. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do 3-N,N-dimetilaminofenol (14) com ampliação e expansão da região aromática	269
Figura A-2. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do N,N-dimetilcarbamato de 3-N',N'-dimetilaminofenila (16) com ampliação e expansão da região aromática	270
Figura A-3. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do metilsulfato de neostigmina (17) com ampliação e expansão da região aromática	271
Figura A-4. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) da N'-(3-dimetilaminofenil)-N,N-dimetiluréia (20) com ampliação e expansão da região aromática	272
Figura A-5. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) da N'-(metilsulfato de 3-N,N,N-trimetilbenzenamônio)-N,N-dimetiluréia (21) com ampliação e expansão da região aromática	273
Figura A-6. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do N,N-dimetilcarbamiato de 3-N',N'-dimetilaminofenila (24) com ampliação e expansão da região aromática	274
Figura A-7. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do metilsulfato de 3-[[[dimetilamino]tiocarbonil]óxi]-N,N,N-trimetilbenzenamônio (25) com ampliação e expansão da região aromática	275

Figura A-8. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do N,N-dimetilcarbamiato de 5-(3-N',N'-dimetilaminofenila) (26) com ampliação e expansão da região aromática	276
Figura A-9. Espectro de RMN de ^1H (100 MHz) do metilsulfato de 3-[[dimetilamino)carbonil]sulfal-N,N,N-trimetilbenzenamônio (27) com ampliação e expansão da região aromática	277
Figura A-10. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do 2-iodo-5-N,N-dimetilaminofenol (30) com ampliação e expansão da região aromática	278
Figura A-11. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do 2-iodo-5-N,N-dimetilaminofenol (30): a) NOE-diferencial e b) normal com ampliação da região aromática	279
Figura A-12. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do N,N-dimetilcarbamiato de 2-iodo-5-N',N'-dimetilaminofenila (31) com ampliação e expansão da região aromática	280
Figura A-13. Espectro de RMN de ^1H (300MHz) do metilsulfato de 3-[[dimetilamino)carbonil]óxil-4-iodo-N,N,N-trimetilbenzenamônio (32) com ampliação e expansão da região aromática	281
Figura A-14. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do 2-bromo-5-N,N-dimetilaminofenol (34) com ampliação e expansão da região aromática	282
Figura A-15. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do 2-bromo-5-N,N-dimetilaminofenol (34): a) normal e b) NOE-diferencial	283

Figura A-16. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do N,N-dimetilcarbamato de 2-bromo-5-N',N'-dimetilaminofenila (35) com ampliação e expansão da região aromática	284
Figura A-17. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do metilsulfato de 4-bromo-3-[[(dimetilamino) carbonil] óxil-N,N,N-trimetilbenzenamônio (36) com ampliação e expansão da região aromática	285
Figura A-18. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do 5-N,N-dimetilamino-2-metóxifenol (38) com ampliação e expansão da região aromática	286
Figura A-19. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do N,N-dimetilcarbamato de 5-N',N'-dimetilamino-2-metóxifenila (39) com ampliação e expansão da região aromática	287
Figura A-20. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do metilsulfato de 3-[[(dimetilamino) carbonil] óxil-N,N,N-trimetil-4-metóxibenzenamônio (40) com ampliação e expansão da região aromática e da região entre 3,90 e 3,60 ppm	288
Figura A-21. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) da N,N,4-trimetil-3-nitrobenzenamina (43) com ampliação e expansão da região aromática	289
Figura A-22. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) da N ¹ ,N ¹ ,4-trimetil-1,3-benzenodiamina (44) com ampliação e expansão da região aromática	290
Figura A-23. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do 2-metil-5-N,N-dimetilaminofenol (45) com ampliação e expansão da região aromática	291

Figura A-24. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do N,N-dimetilcarbamato de 2-metil-5-N',N'-dimetilaminofenila (46) com ampliação e expansão da região aromática	292
Figura A-25. Espectro de RMN de ^1H (300MHz) do metilsulfato de 3-[[[(dimetilamino)carbonil]óxi]-N,N,N,4-tetrametilbenzenamônio (47) com ampliação e expansão da região aromática	293
Figura A-26. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) da 4-cloro-3-nitrobenzenamina (49)	294
Figura A-27. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) da 4-cloro-N,N-dimetil-3-nitrobenzenamina (51) com ampliação e expansão da região aromática	295
Figura A-28. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) da 4-cloro-N ¹ ,N ¹ -dimetil-1,3-benzenodiamina (52) com ampliação e expansão da região aromática	296
Figura A-29. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do 2-cloro-5-N,N-dimetilaminofenol (53) com ampliação e expansão da região aromática	297
Figura A-30. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do N,N-dimetilcarbamato de 2-cloro-5-N',N'-dimetilaminofenila (54) com ampliação e expansão da região aromática	298
Figura A-31. Espectro de RMN de ^1H (300MHz) do metilsulfato de 4-cloro-3-[[[(dimetilamino)carbonil]óxi]-N,N,N-trimetilbenzenamônio (55) com ampliação e expansão da região aromática	299

Figura A-32. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) da 4'-amino-2'-hidróxiacetofenona (59) com ampliação e expansão da região aromática	300
Figura A-33. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) da 4'-dimetilamino-2'-hidróxiacetofenona (60) com ampliação e expansão da região aromática	301
Figura A-34. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do N,N-dimetilcarbamato de 2-acetil-5-N',N'-dimetilaminofenila (61) com ampliação e expansão da região aromática	302
Figura A-35. Espectro de RMN de ^1H (300MHz) do metilsulfato de 4-acetil-3-[[[(dimetilamino)carbonil]óxil-N,N,N-trimetilbenzenamônio (62) com ampliação e expansão da região aromática	303
Figura A-36. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do 5-N,N-dimetilamino-2-nitrofenol (63) com ampliação e expansão da região aromática	304
Figura A-37. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do N,N-dimetilcarbamato de 5-N',N'-dimetilamino-2-nitrofenila (64) com ampliação e expansão da região aromática	305
Figura A-38. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) da 4-flúor-N,N-dimetil-3-nitrobenzenamina (67) com ampliação e expansão da região aromática	306
Figura A-39. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) da 4-flúor-N ¹ ,N ¹ -dimetil-1,3-benzenodiamina (68) com ampliação e expansão da região aromática	307

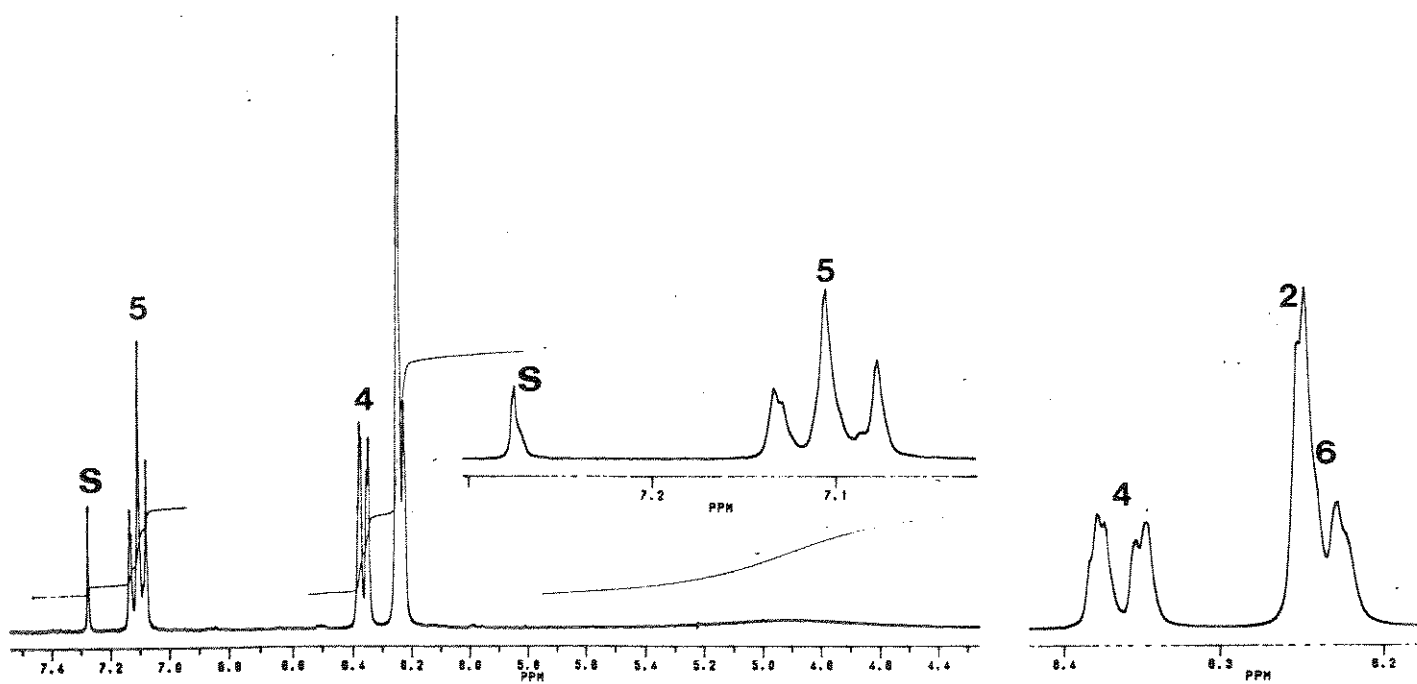
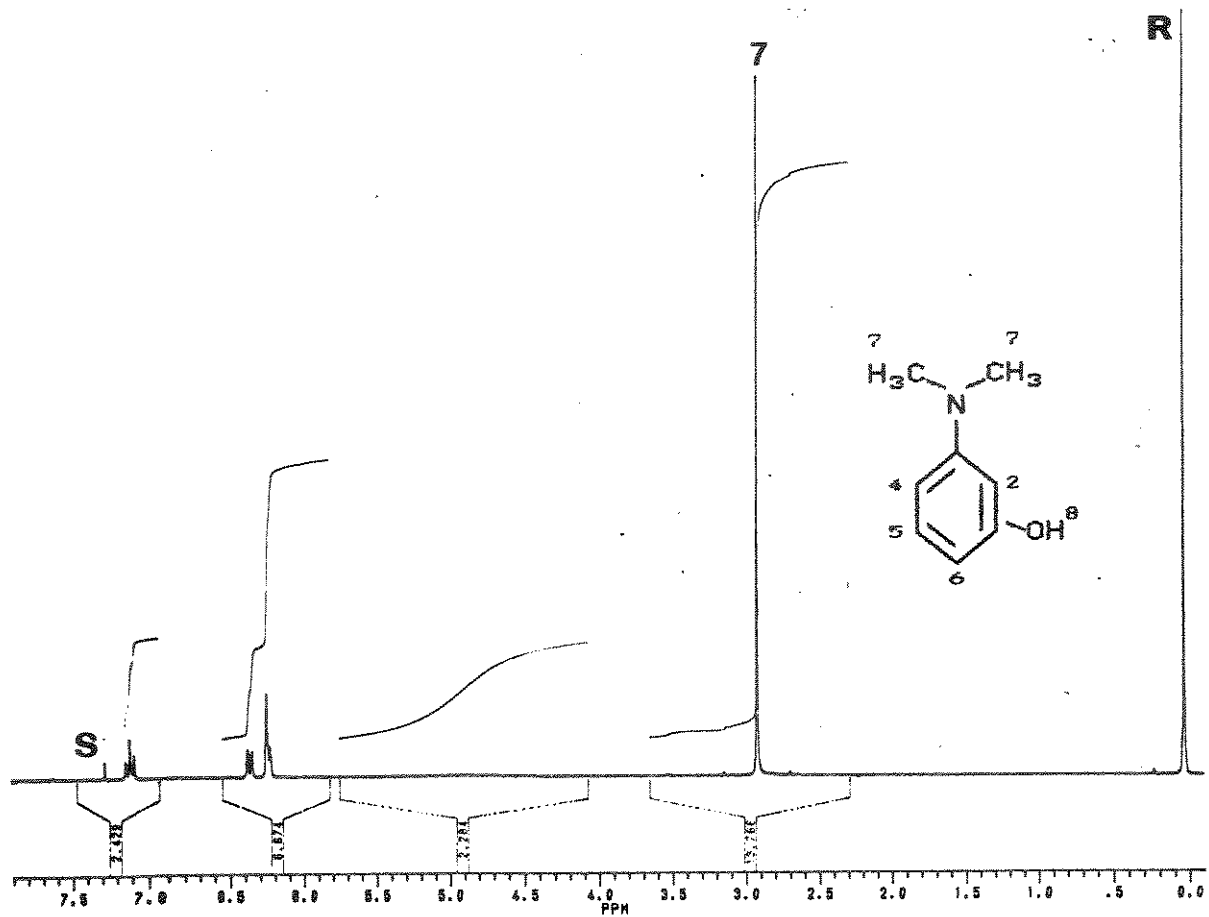


Figura A-1. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do 3-N,N-dimetilamino-fenol (14) com ampliação e expansão da região aromática

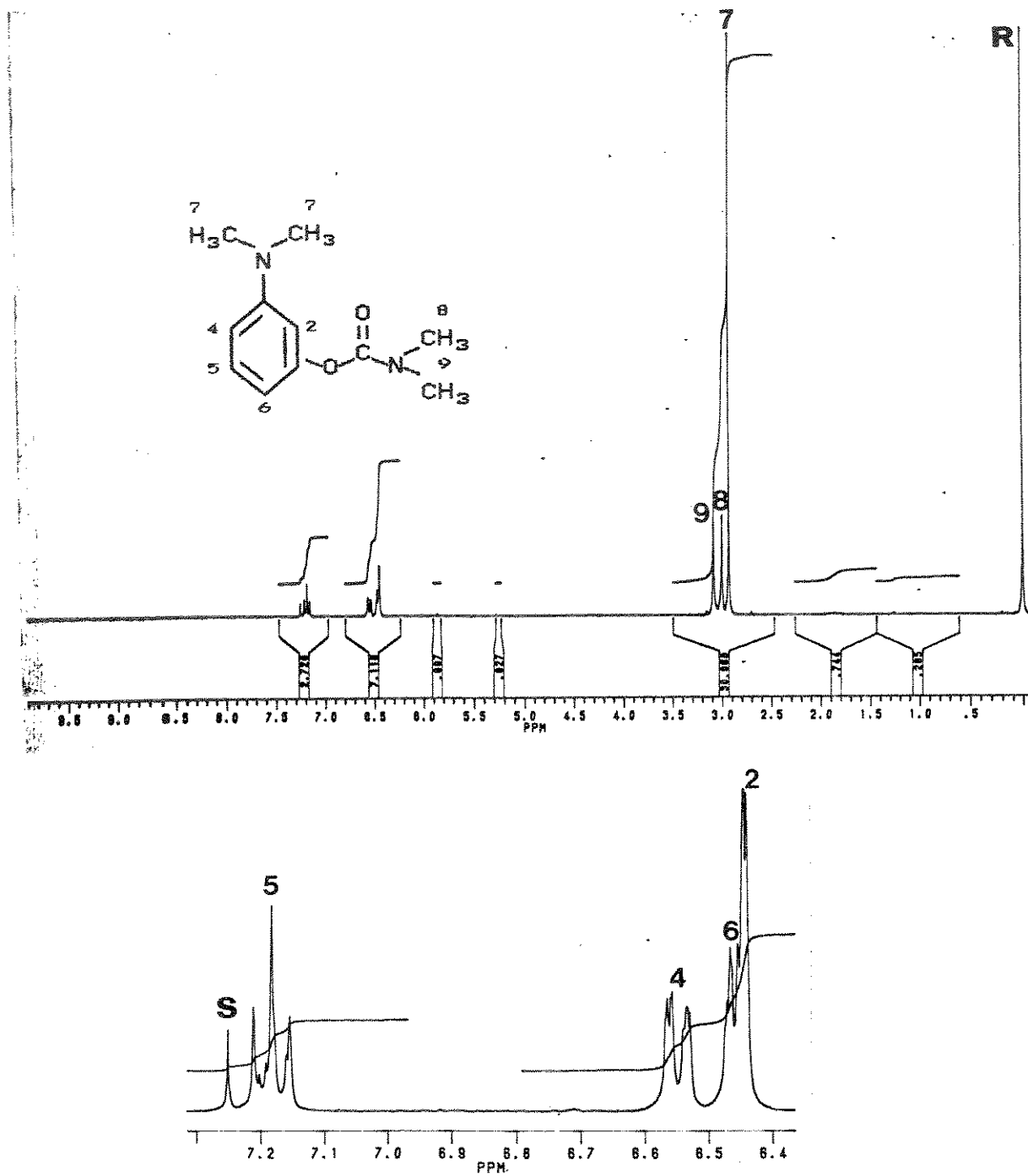


Figura A-2. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do *N,N*-dimetil-carbamato de 3-*N,N*-dimetilaminofenila (16) com ampliação e expansão da região aromática

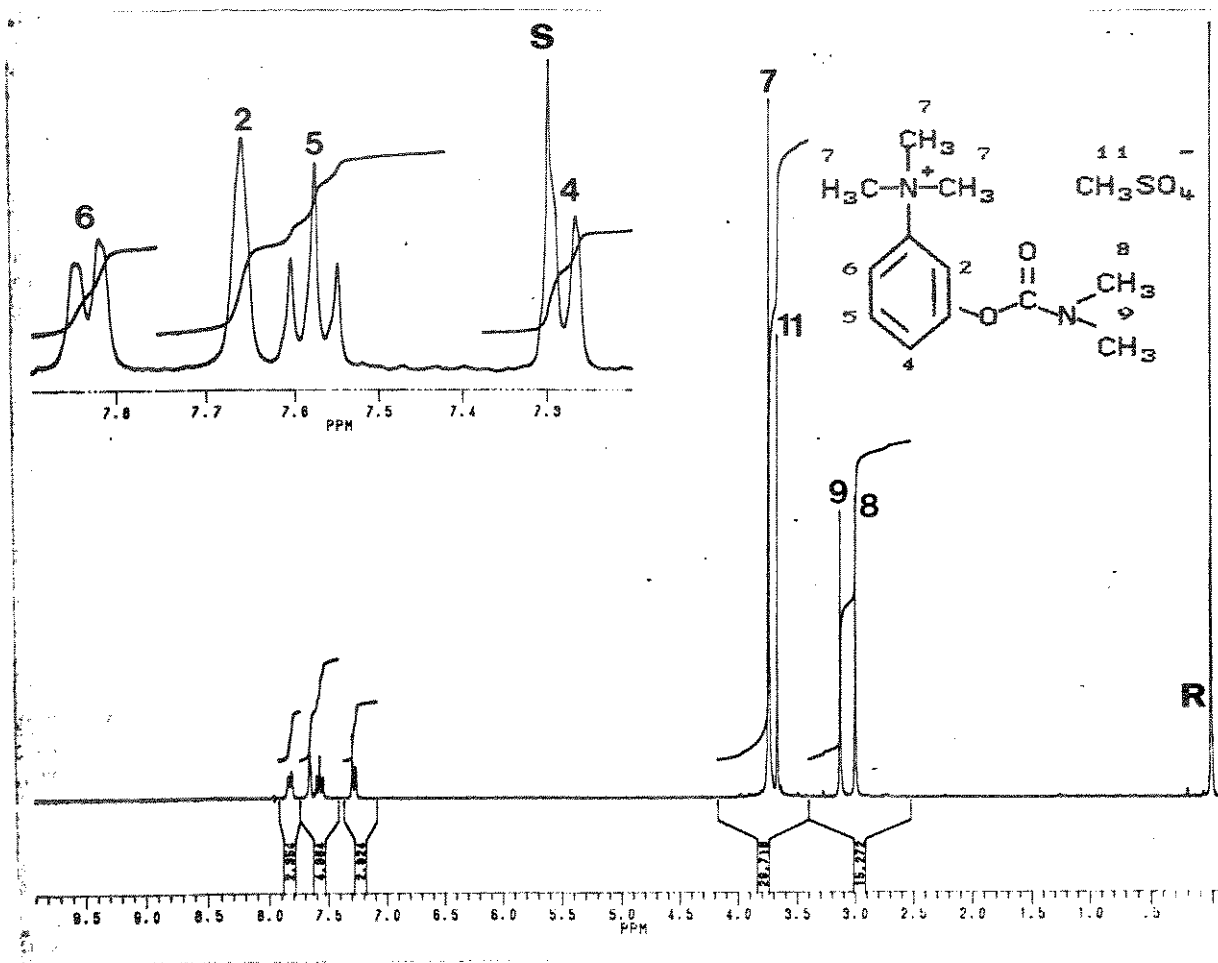


Figura A-3. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do metilsulfato de neostigmina (17) com ampliação e expansão da região aromática

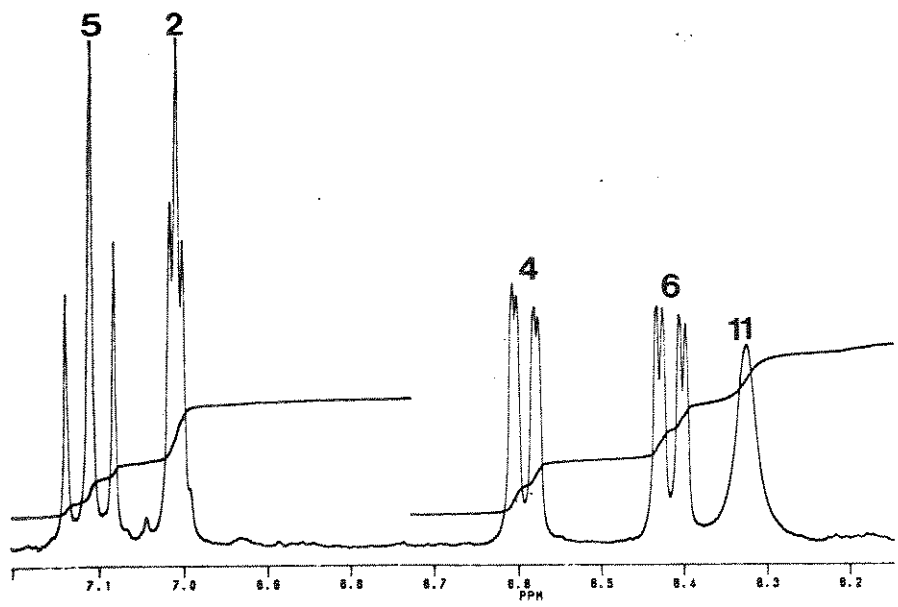
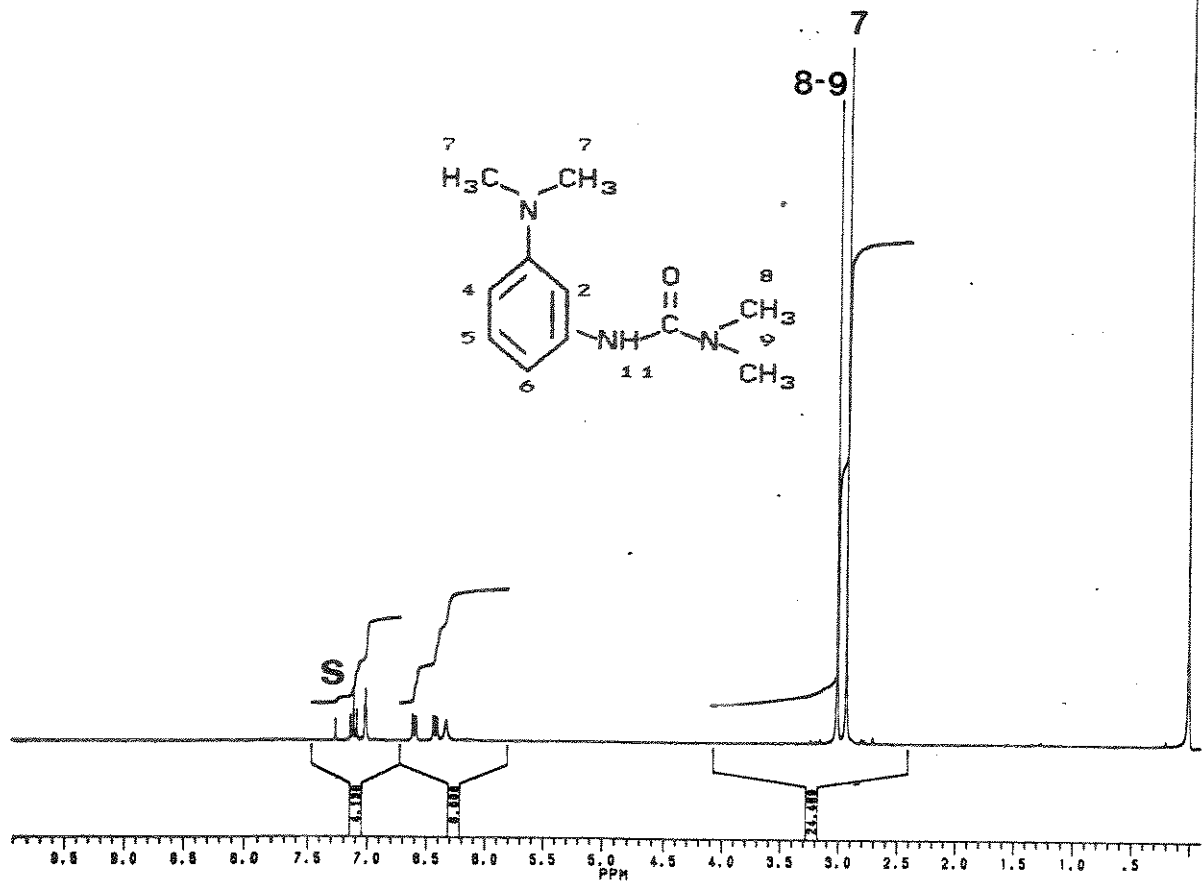


Figura A-4 . Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) da N' -(3-dimetilamino fenil)- N,N -dimetiluréia (20) com ampliação e expansão da região aromática

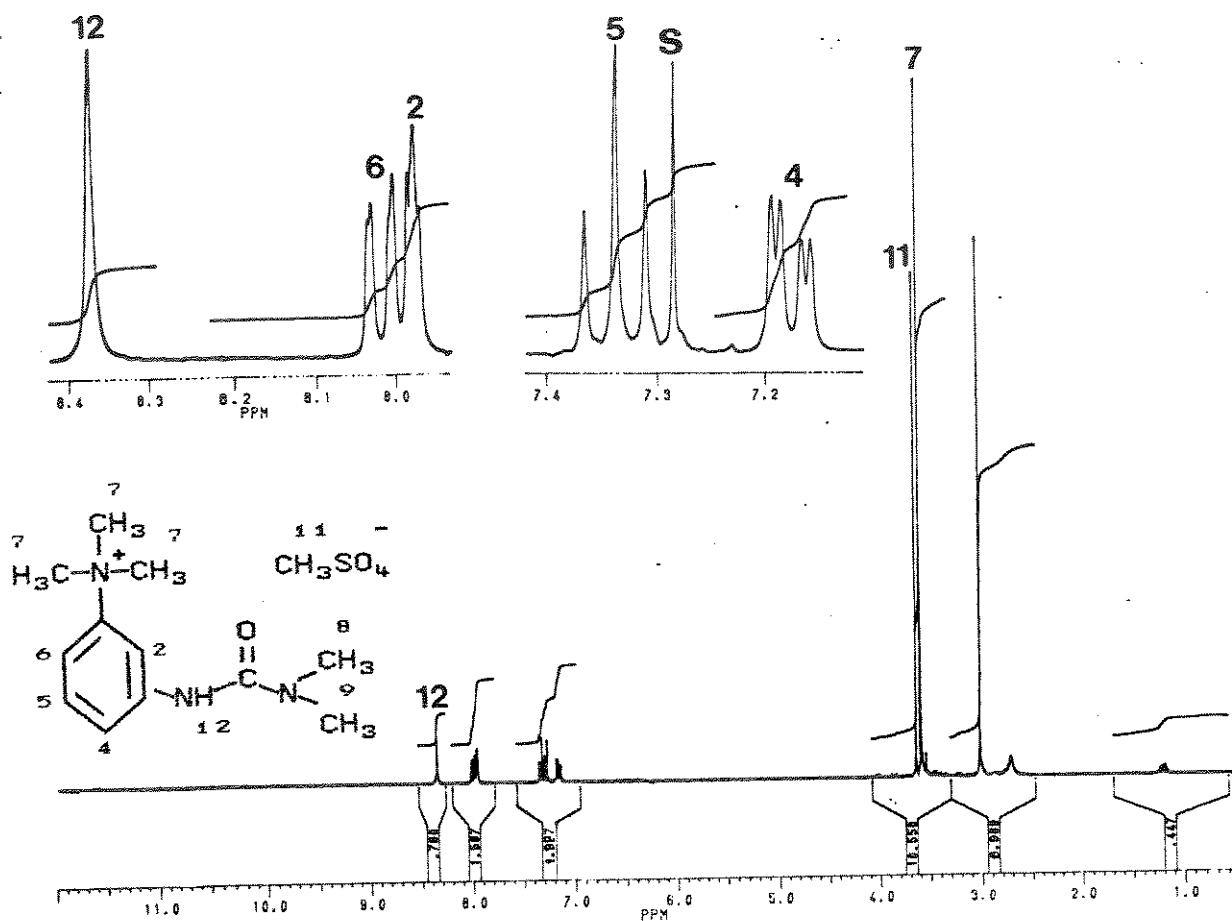


Figura A-5. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) da N -(metil sulfato de 3- N,N,N -trimetilbenzenamônio)- N,N -dimetiluréia (21) com ampliação e expansão da região aromática

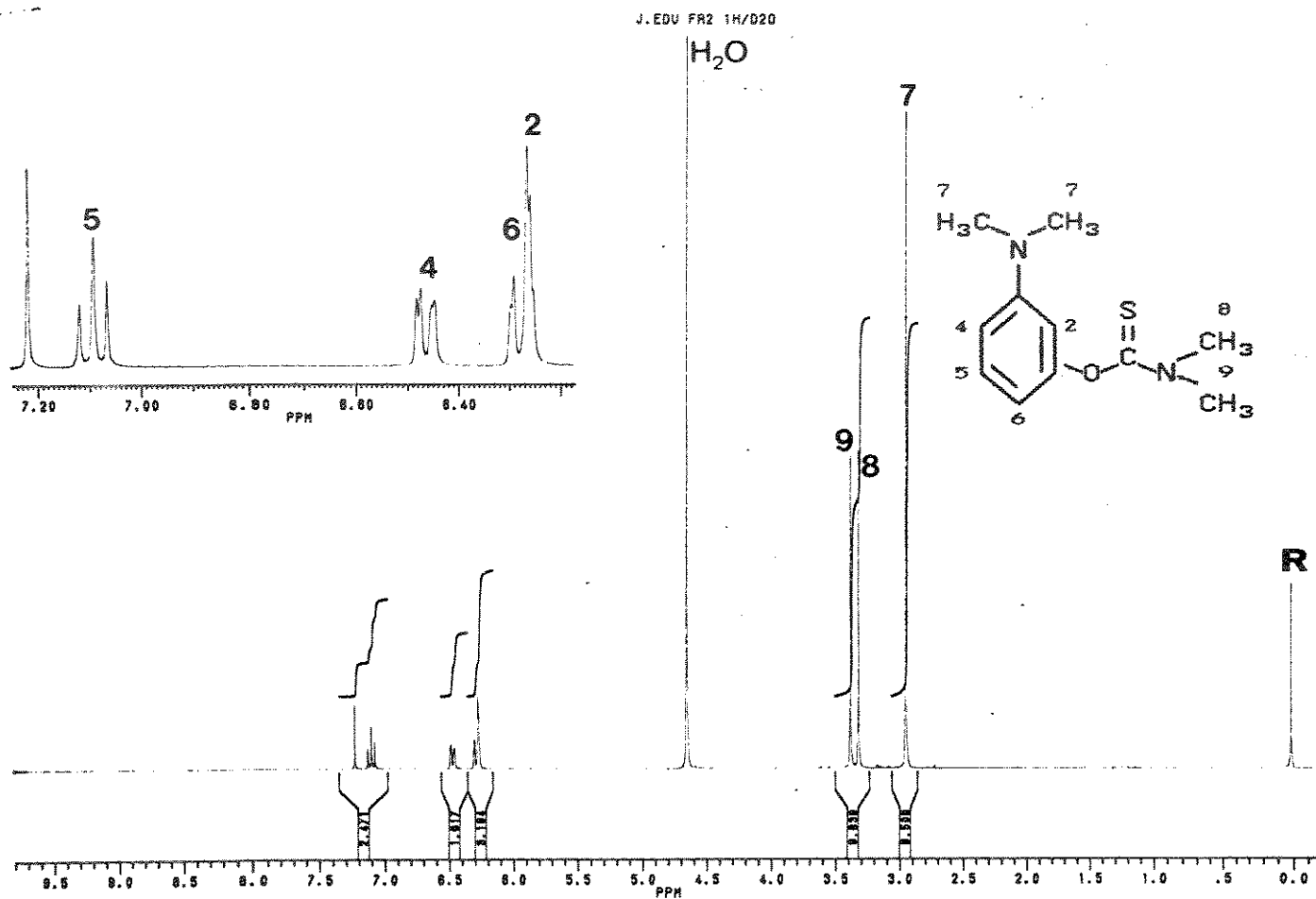


Figura A-6. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do N,N -dimetilcarbamoato de o -3- N,N' -dimetilaminofenila (24) com ampliação e expansão da região aromática

J. BRUNER 10-13 004/780
 CPM: PALE RESSONANCE NMR
 DATE: 11-08-81
 SOLVENT: CDCl₃
 FILE: A

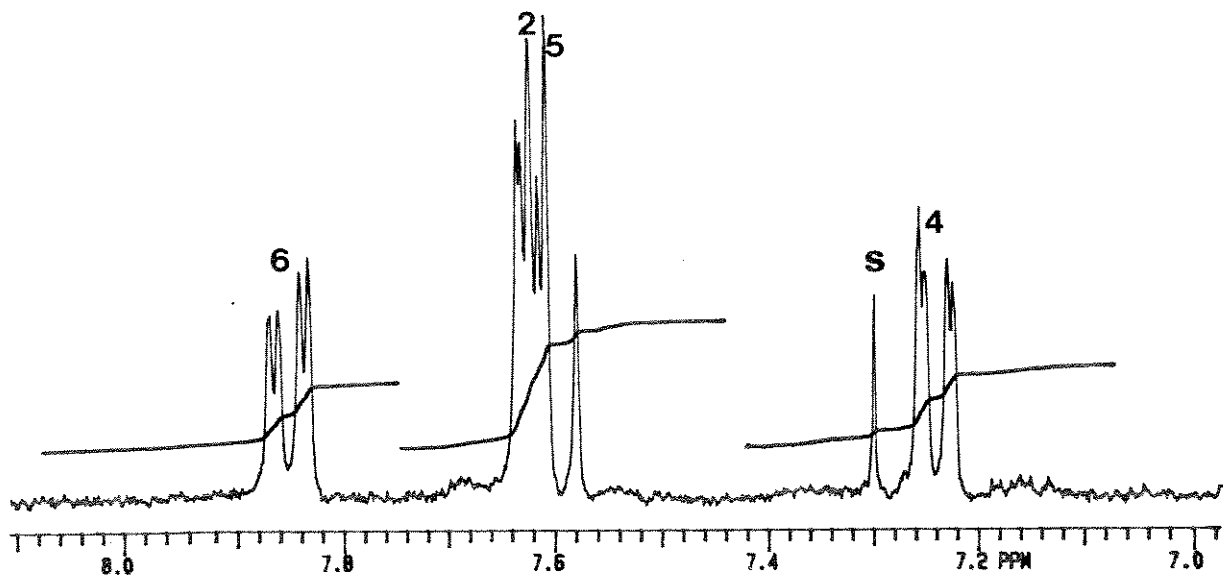
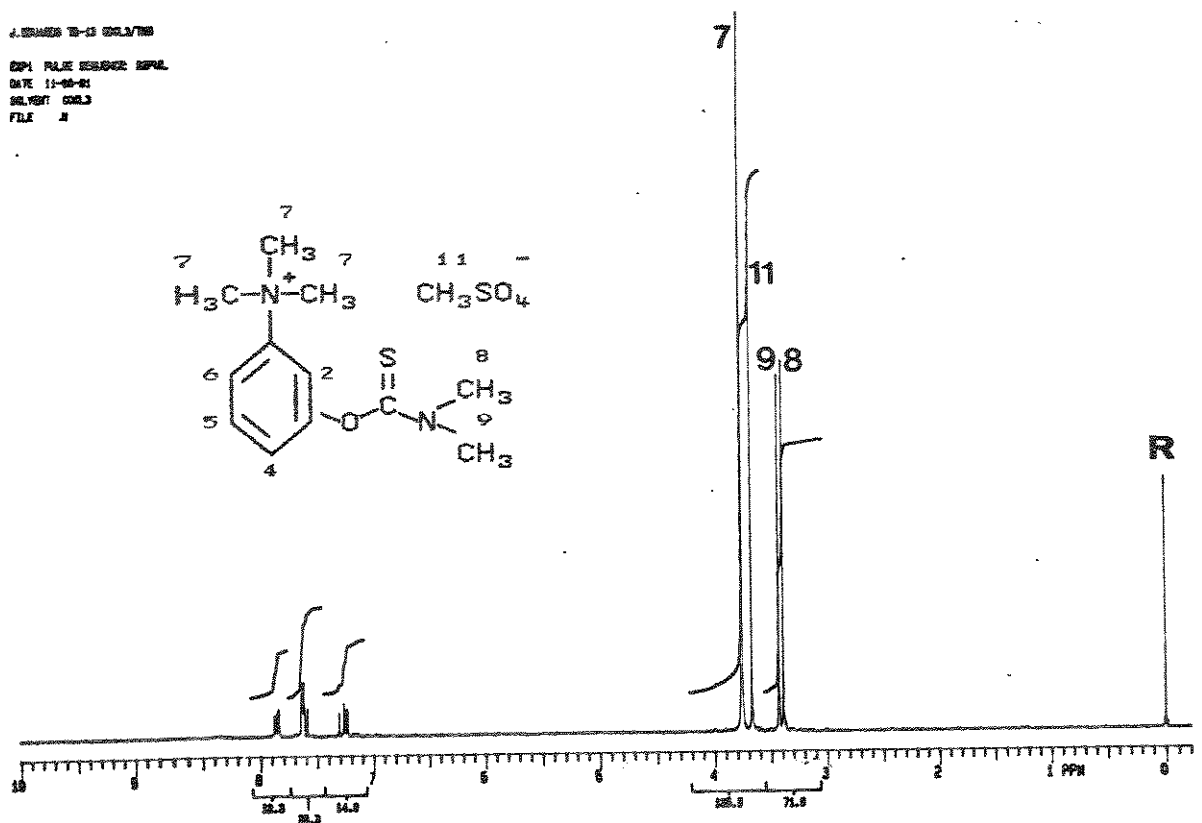


Figura A-7 . Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do metilsulfato de 3-[[N,N,N-trimetilbenzenamônio (25) com ampliação e expansão da região aromática

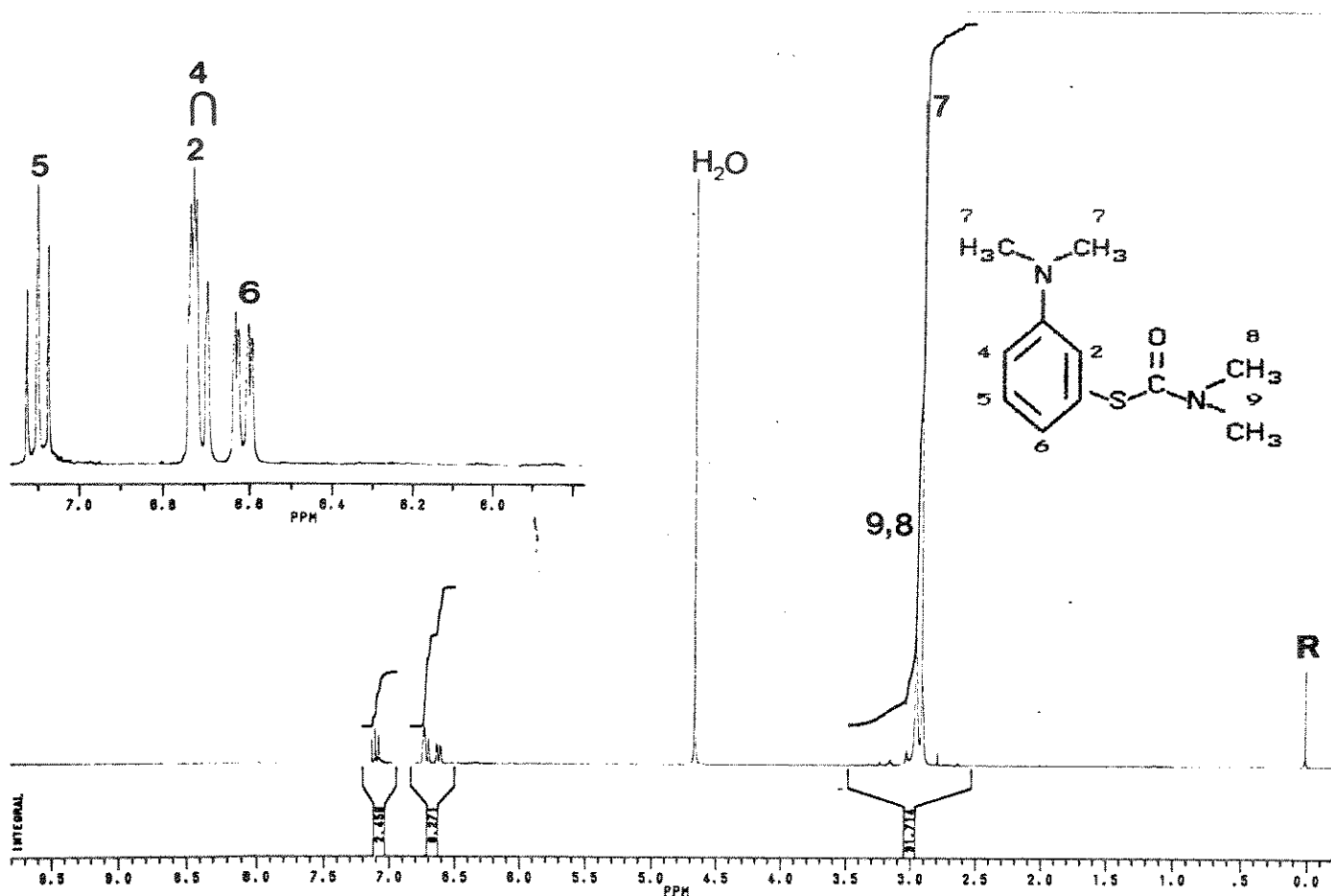


Figura A-8 . Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do *N,N*-dimetilcarbamo
tiato de 3-*N,N*-dimetilaminofenila (26) com
ampliação e expansão da região aromática

J. 22 265 2653
 SPT FILE 26532 2653
 DATE 11-14-61
 ANALYST 2653
 FILE 11

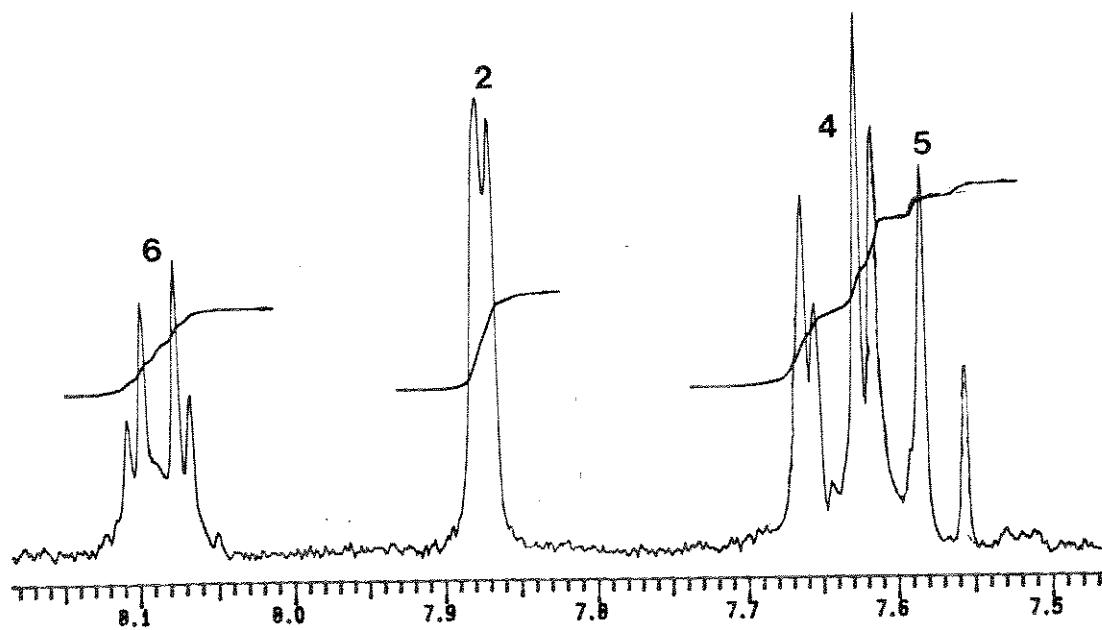
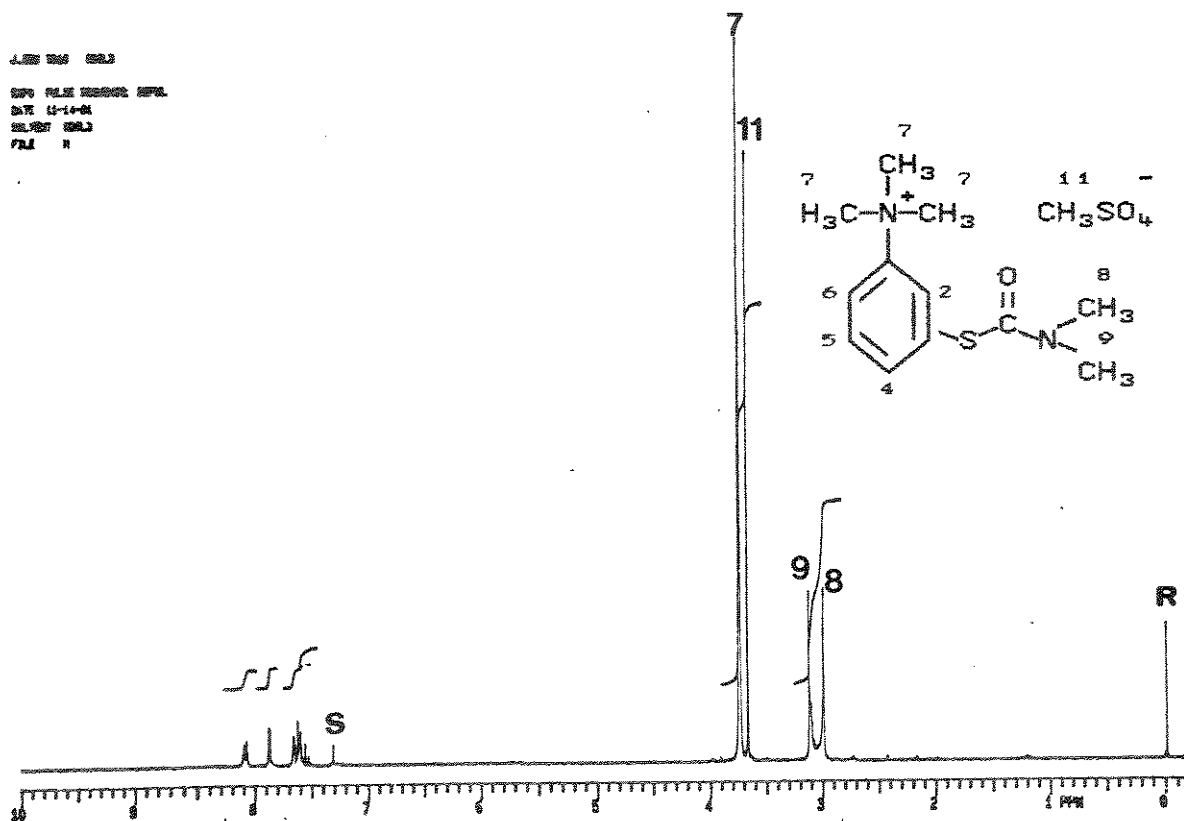


Figura A-9 . Espectro de RMN de ^1H (100 MHz) do metilsulfato de 3-[[(dimetilamino) carbonil] sulfal -N, N, N-trimetilbenzena mônio (27) com ampliação e expansão da região aromática

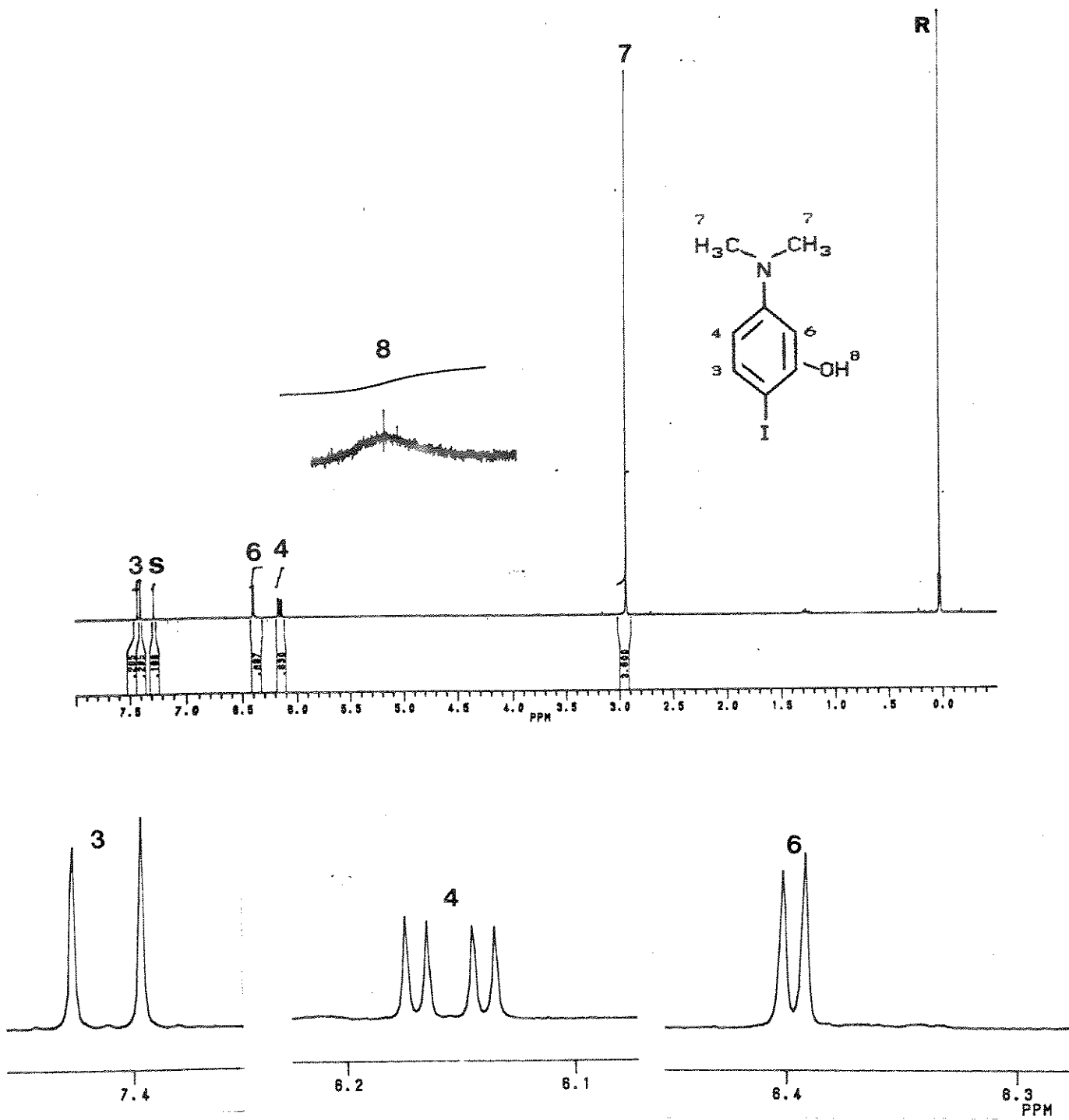


Figura A-10. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do 2-iodo-5-N,N-dimetilaminofenol (30) com ampliação e expansão da região aromática

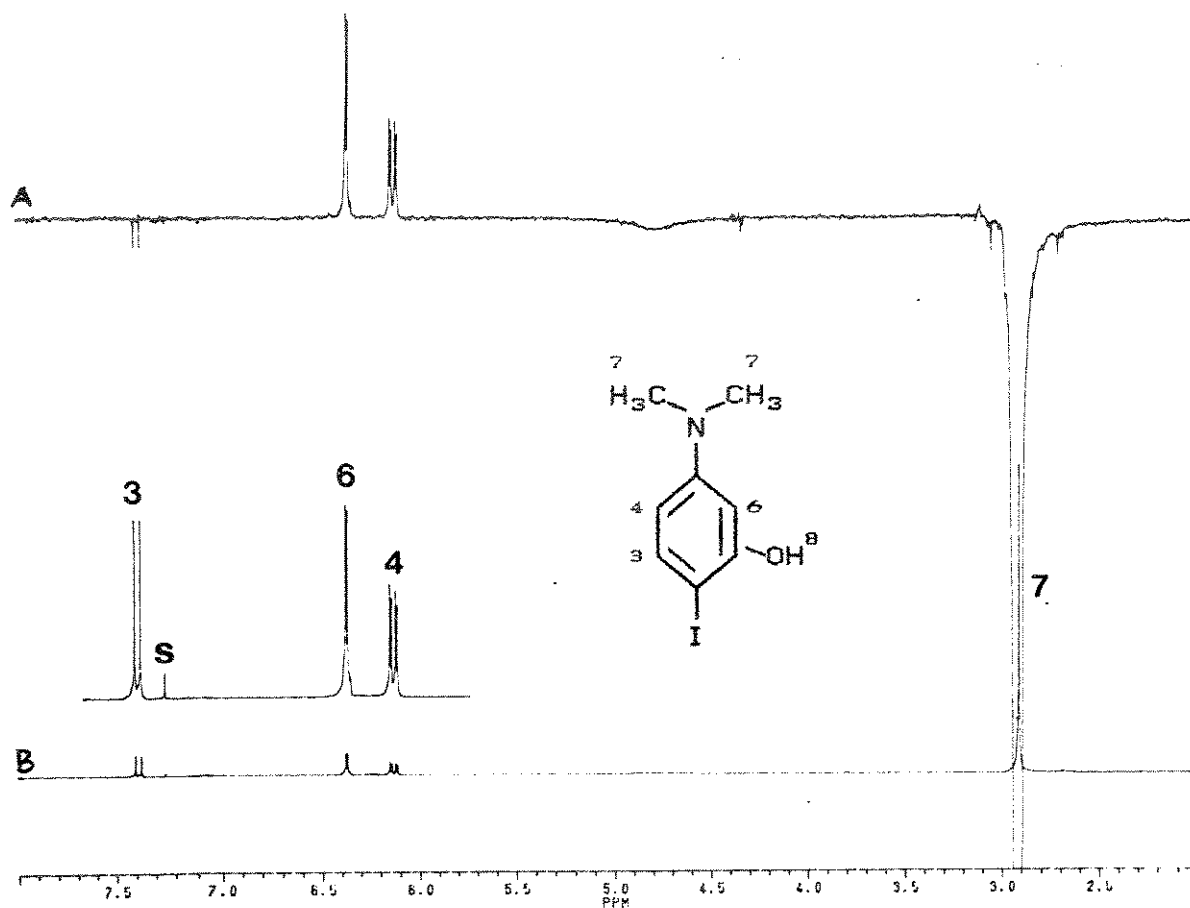


Figura A-11. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do 2-iodo-5-N,N-dimetilaminofenol (30): a) NOE-diferencial e b) normal com ampliação da região aromática

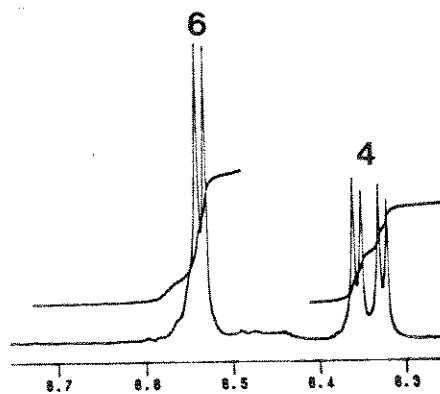
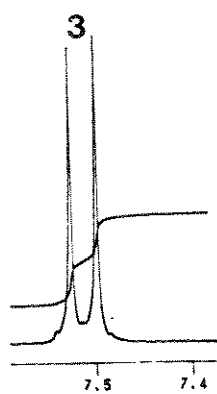
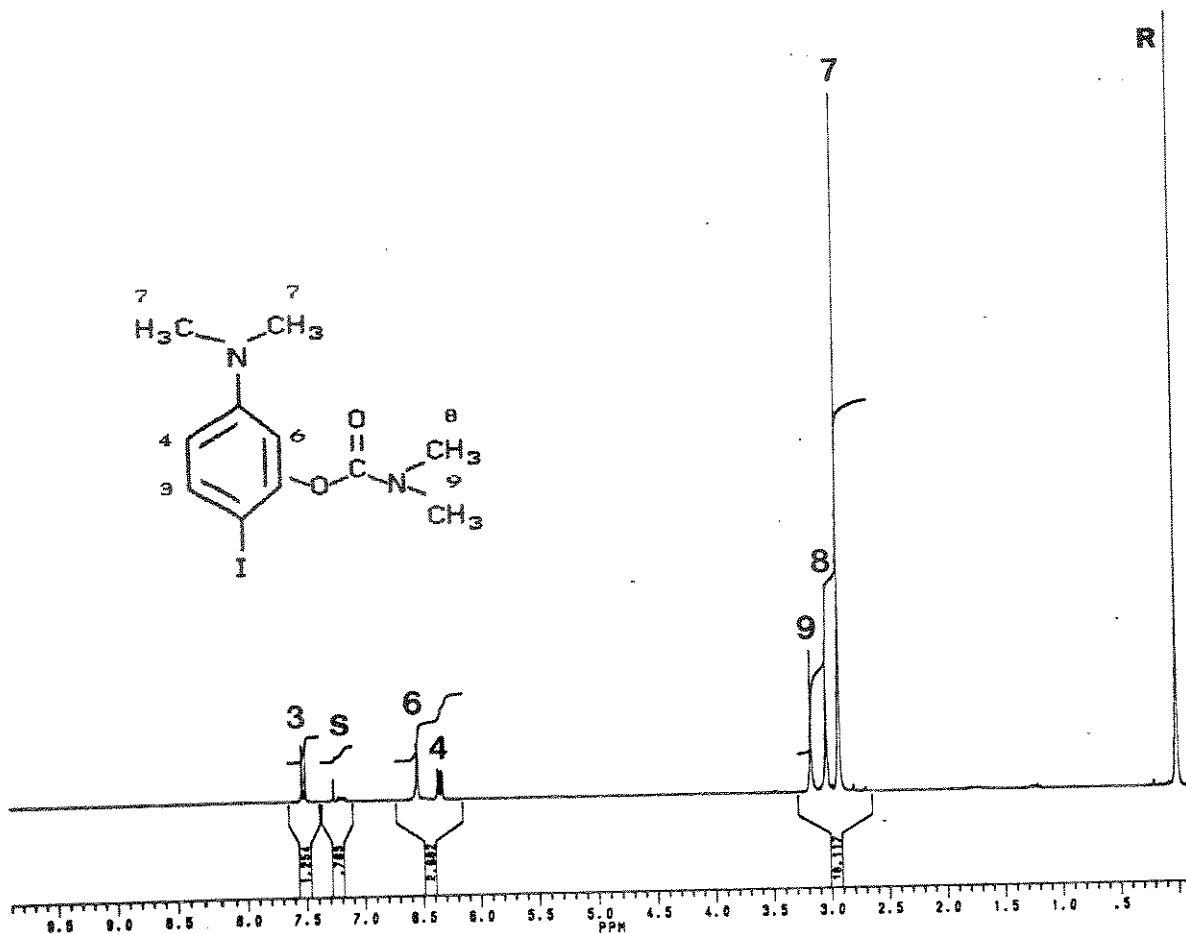


Figura A-12. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do *N,N*-dimetilcarbamato de 2-iodo-5-*N,N*-dimetilaminofenila (31) com ampliação e expansão da região aromática

J. EDU 0003/786

ESP4 PULSE SEQUENCE: SPMR
DATE: 01-13-82
SOLVENT: CDCl₃
FILE: H

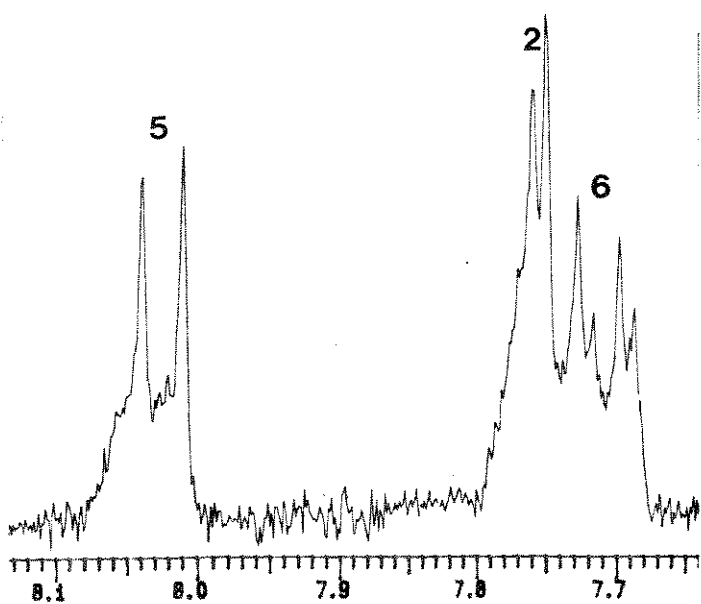
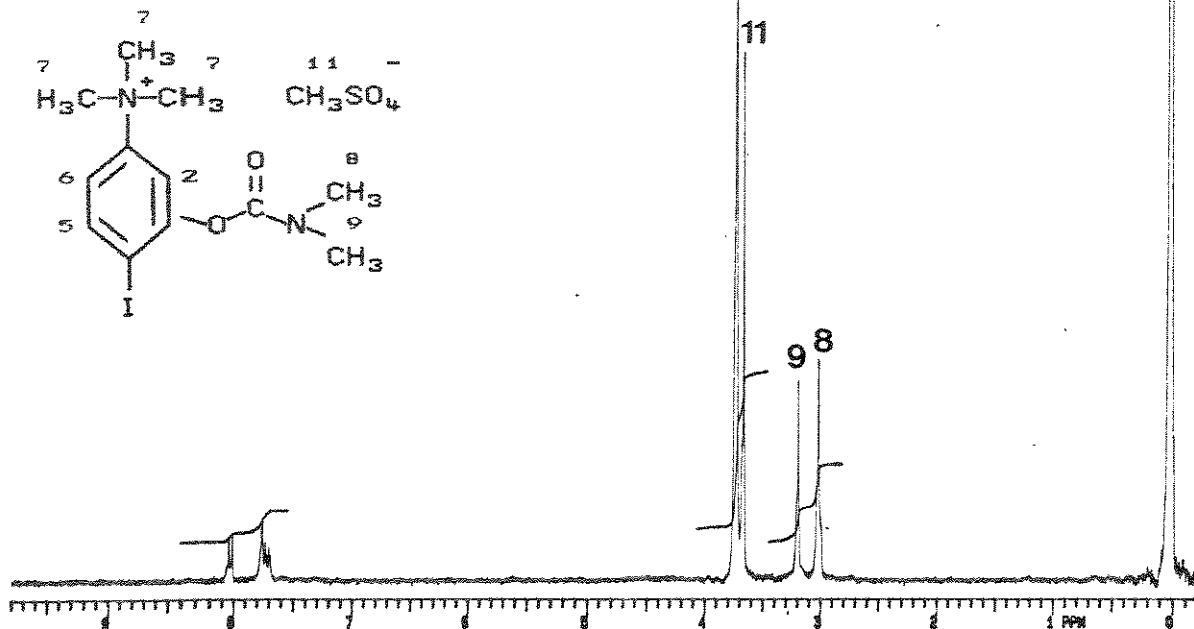


Figura A-13. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do metilsulfato de 3-[[N,N,N-trimetilamônio]carbonil]óxi-4-iodobenzenamônio (32) com ampliação e expansão da região aromática

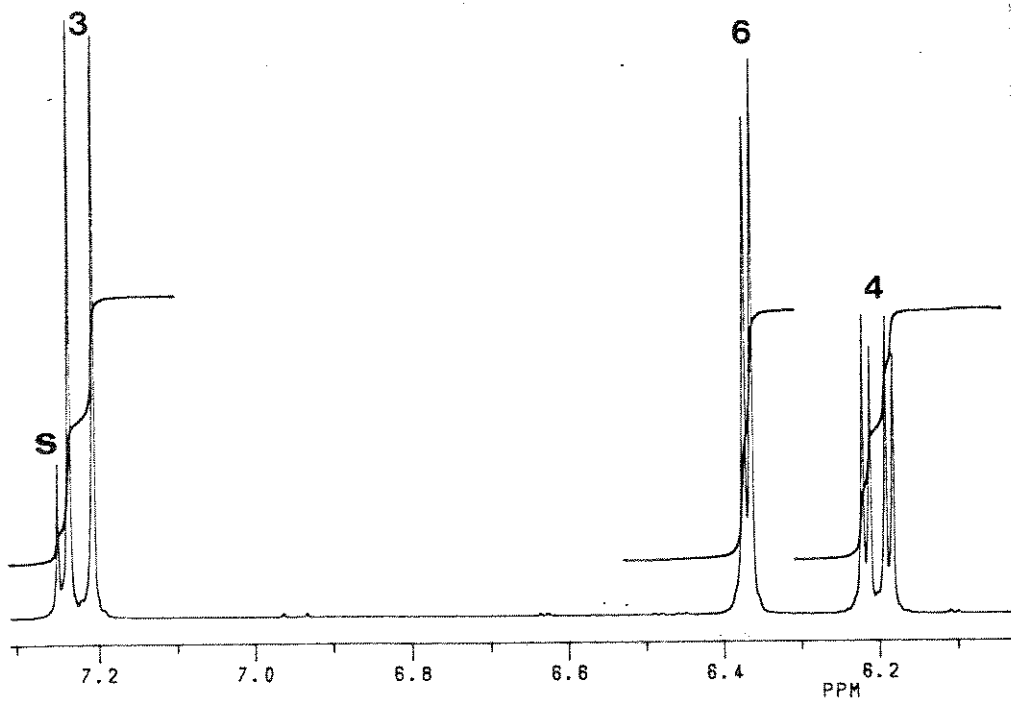
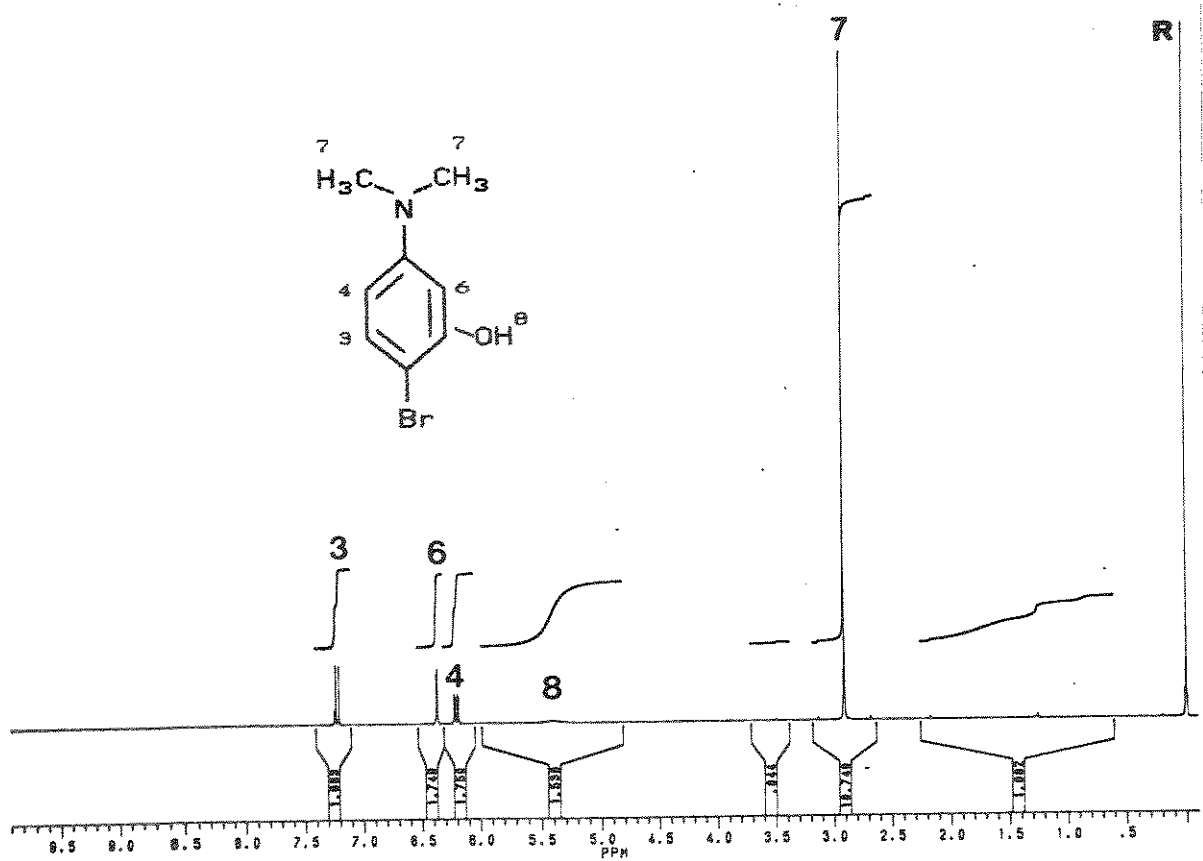


Figura A-14. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do 2-bromo-5-N,N-dimetilaminofenol (34) com ampliação e expansão da região aromática

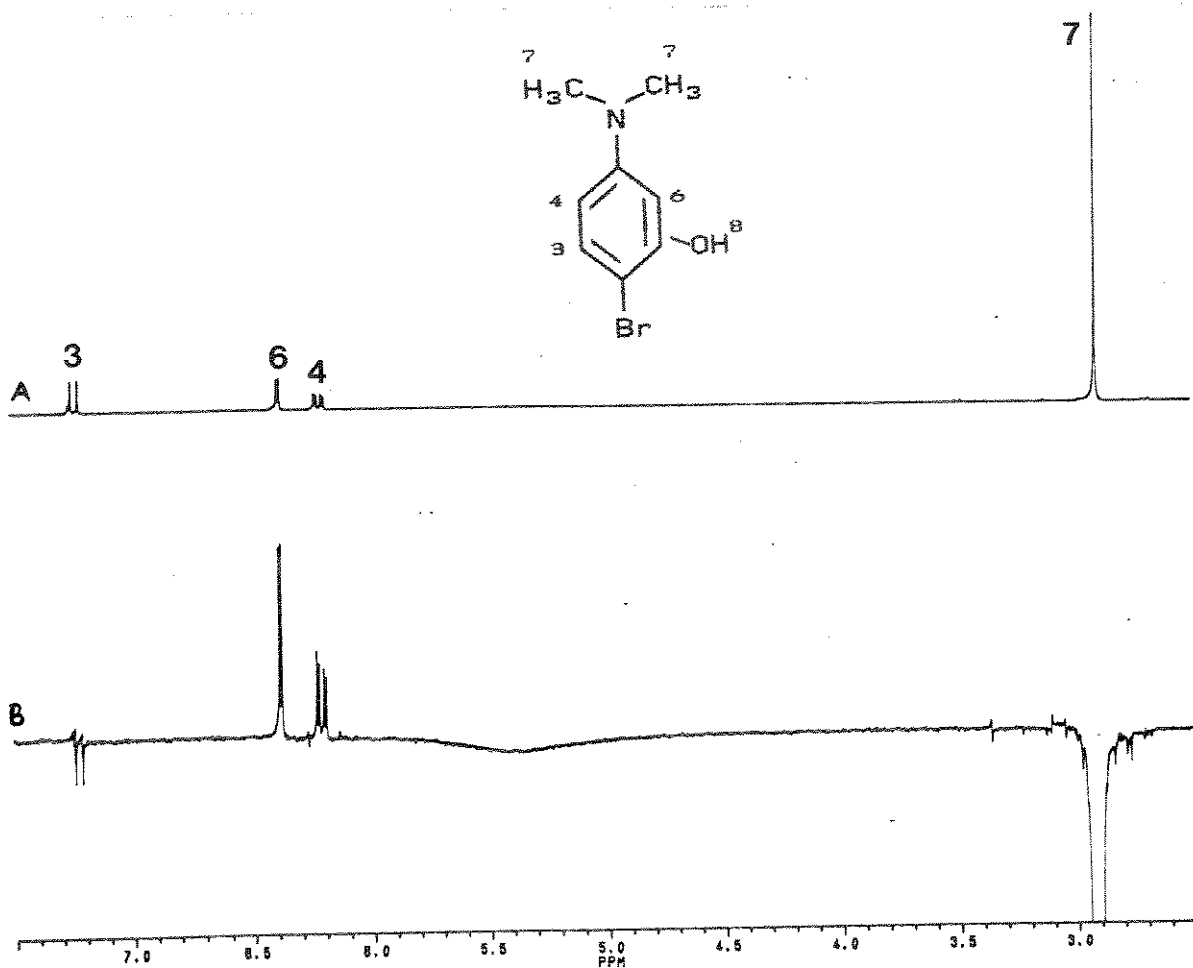


Figura A-15. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do 2-bromo-5-N,N-dimetilaminofenol (34): a) normal e b) NOE-diferencial

J EDI '10-10' CDCl₃/TMS
 F4P1 PULSE SEQUENCE S.05PA
 DATE 05-22-82
 SOLVENT CDCl₃
 FILE H

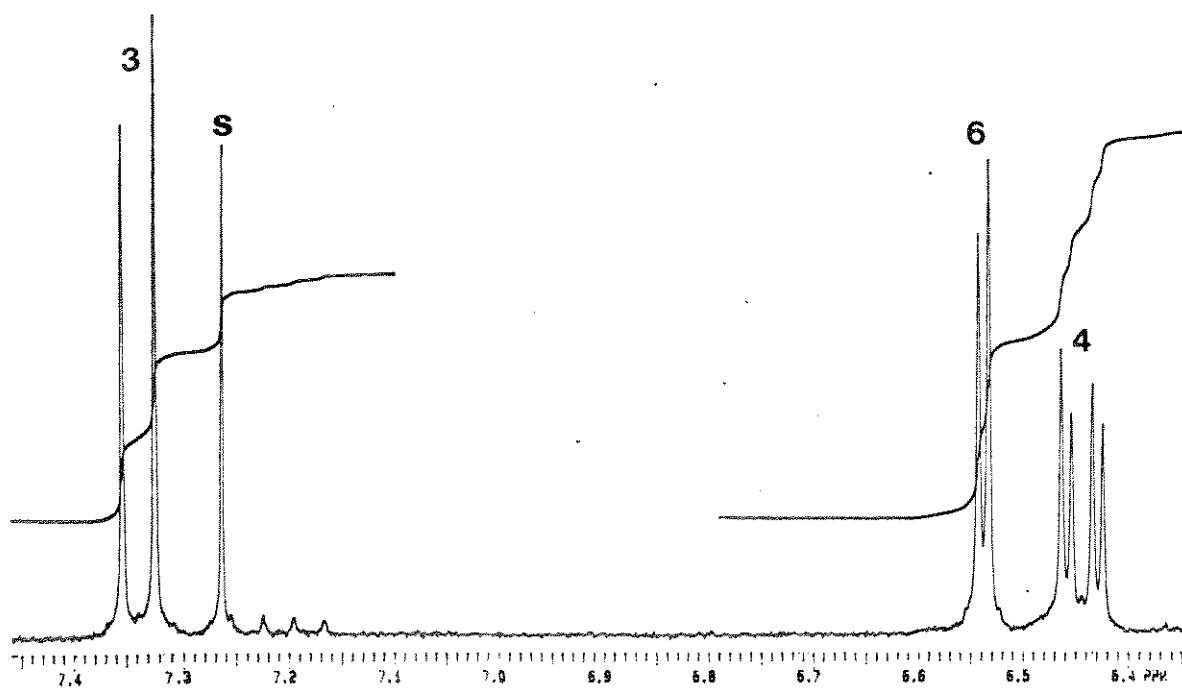
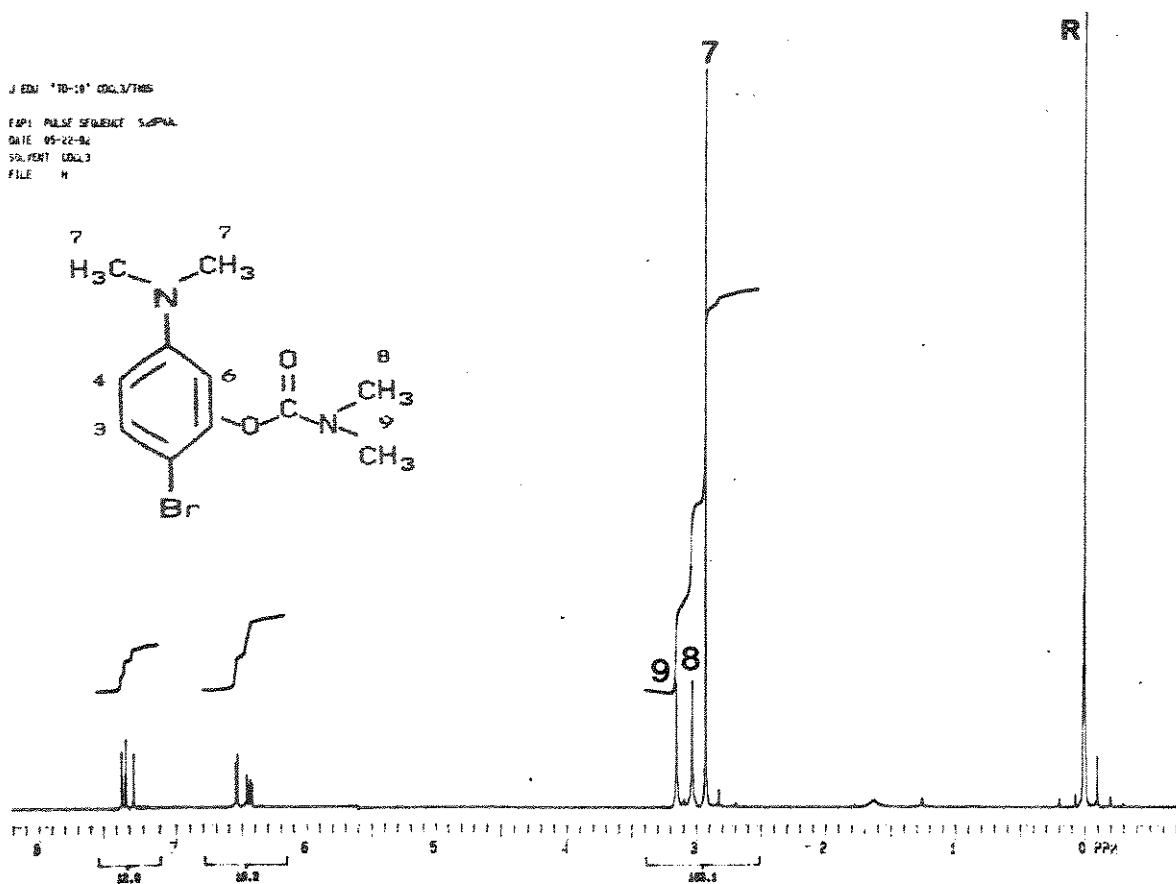


Figura A-16. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do N,N-dimetilcarbamato de 2-bromo-5-N',N'-dimetilaminofenila (35) com ampliação e expansão da região aromática

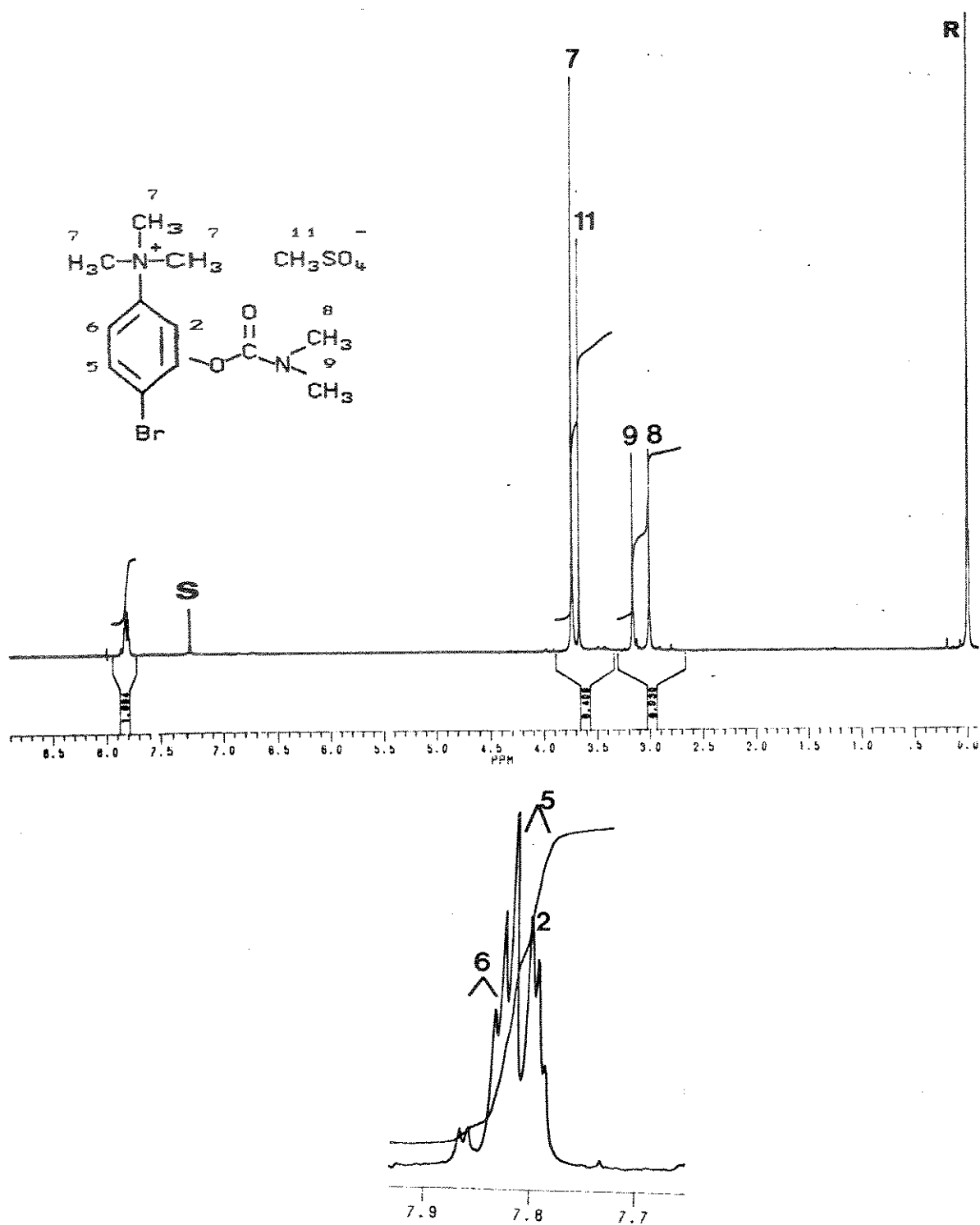


Figura A-17. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do metilsulfato de 4-bromo-3-[[N,N,N-trimetilbenzenamônio]carbonylóxi]dimetilamônio (36) com ampliação e expansão da região aromática

J. EDUARDO "TD2" 0003/195
FID4 PULSE SEQUENCE SUPA
DATE 84-24-82
SOLVENT CDCl3
FILE H

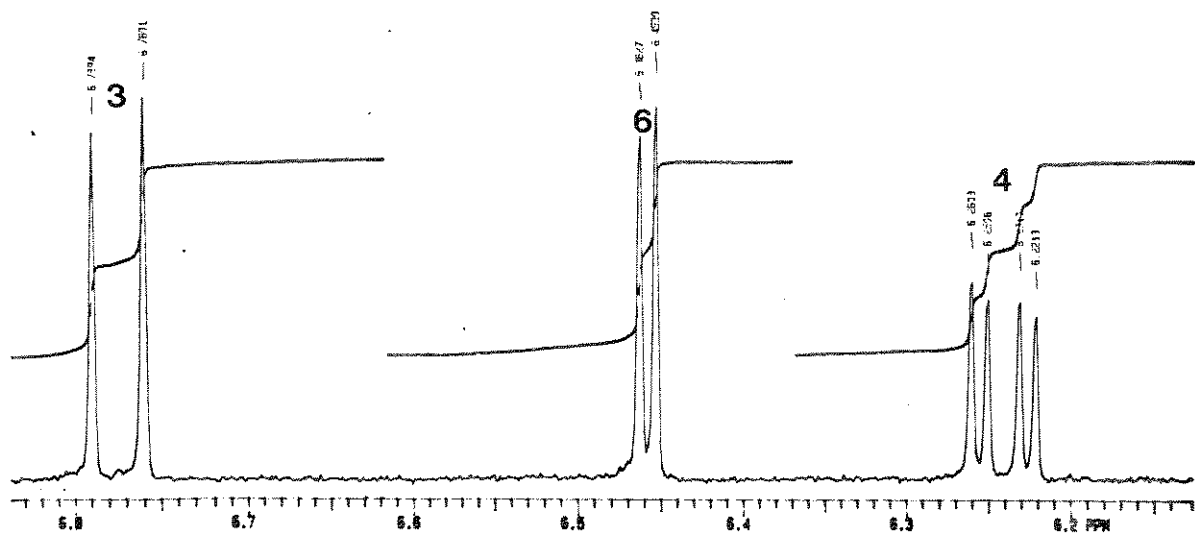
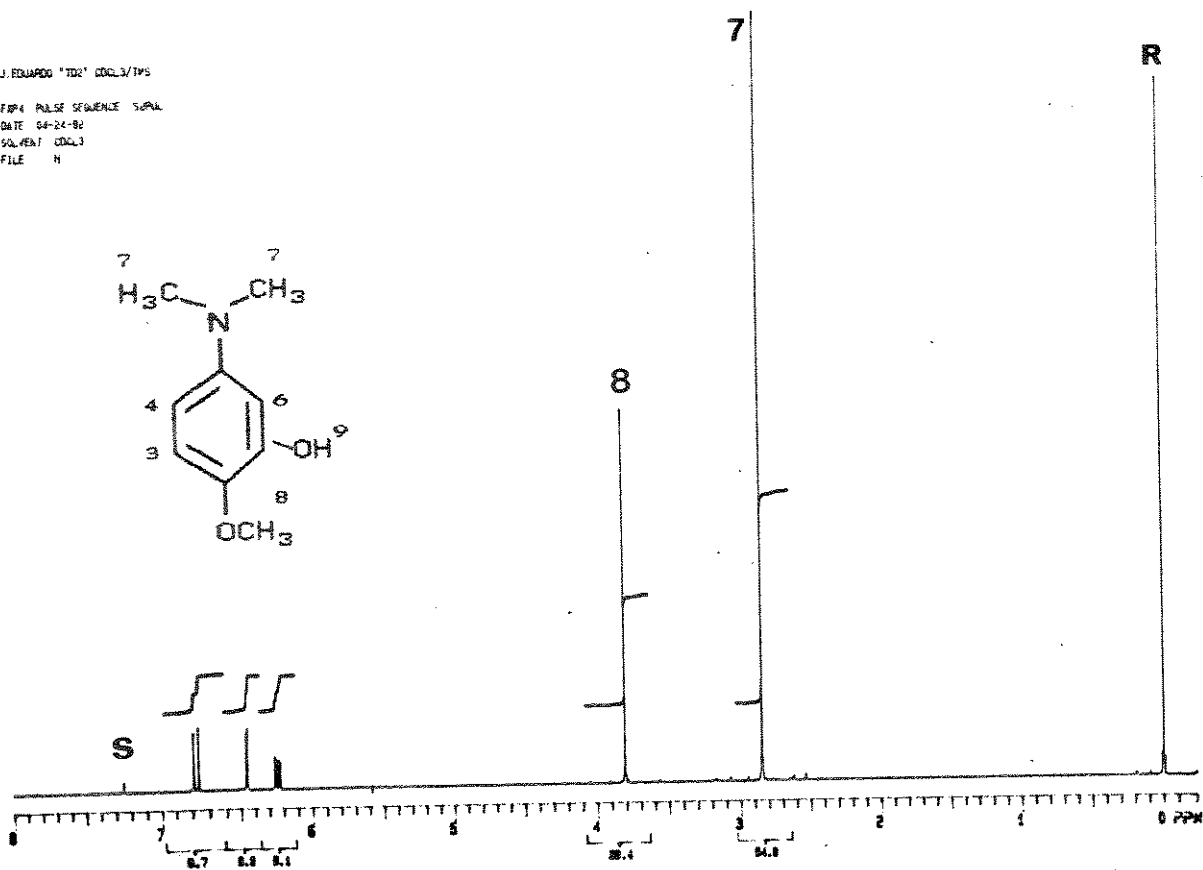


Figura A-18. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do 5-N,N-dimetilamino-2-metóxfenol (38) com ampliação e expansão da região aromática

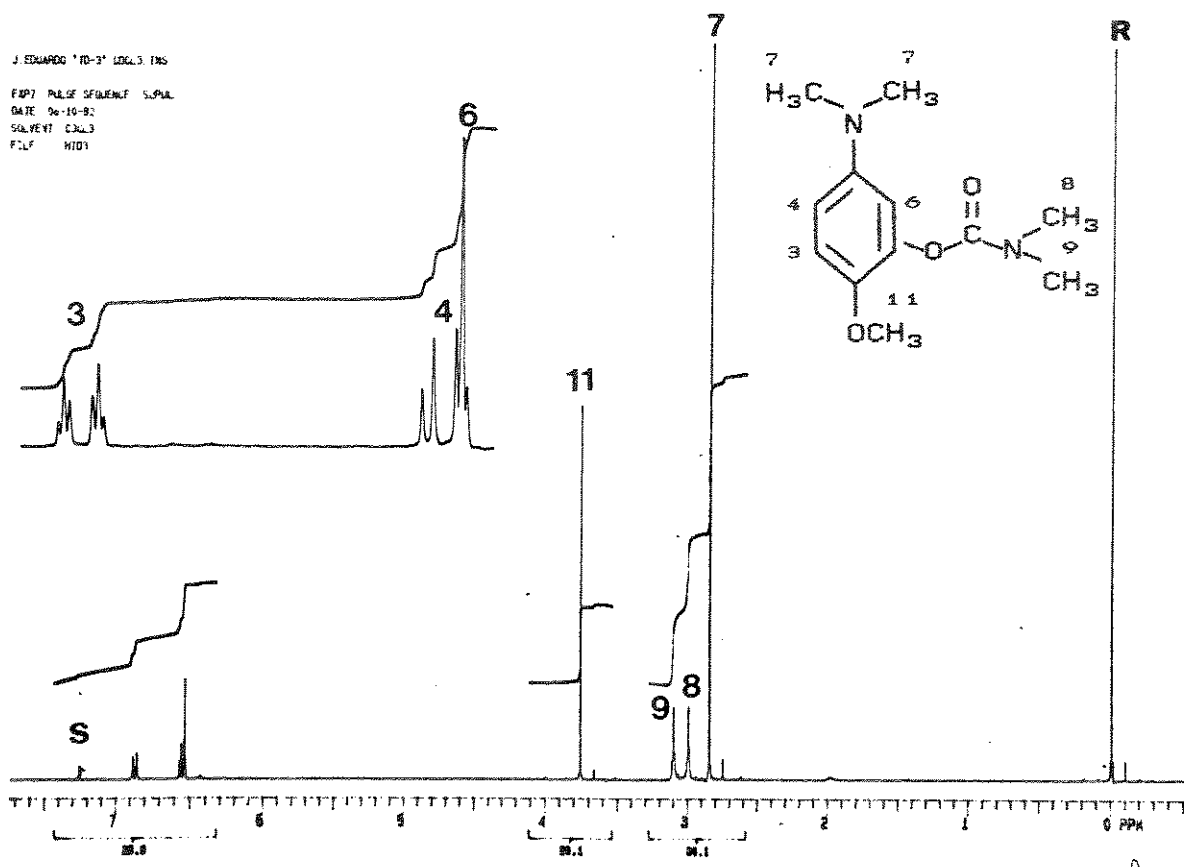


Figura A-19. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do *N,N*-dimetilcarbama
 to de 5-*N',N'*-dimetilamino-2-metóxfenila (39) com
 ampliação e expansão da região aromática

J. EDUARDO COELHO/TIG

FAP2 PULSE SEQUENCE: S.M.L.

DATE: 03-24-82

SOLVENT: CDCl₃

FILE: H

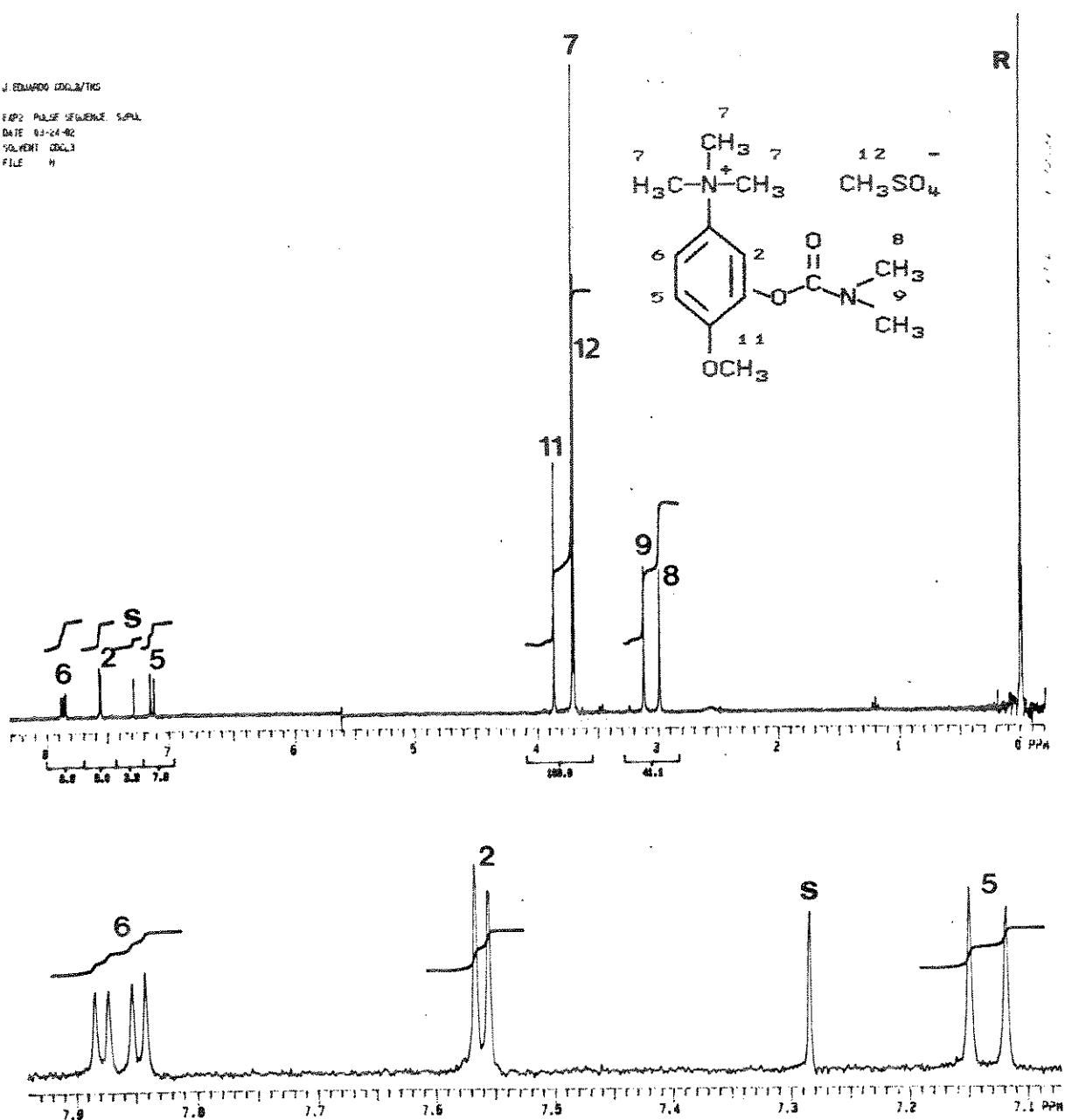


Figura A-20. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do metilsulfato de 3-[[dimetilamino)carbonil]óxi]-N,N,N-trimetil-4-metóxi benzenamônio (40) com ampliação e expansão da região aromática e da região entre 3,90 e 3,60 ppm.

J. BRUNO 04/12/80
CPI FILE 000002 090
DATE 02-10-81
SOLVENT CDCl₃
FILE 8

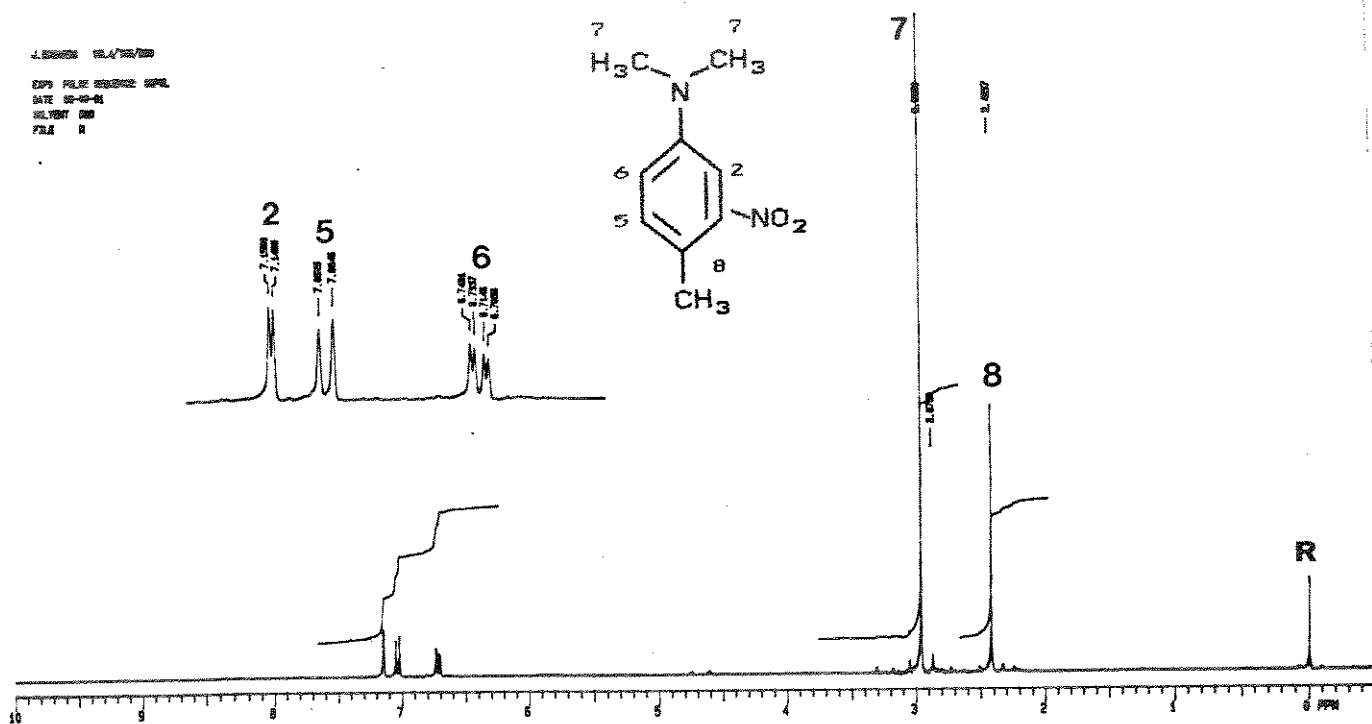


Figura A-21. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) da N,N,4-trimetil-3-nitrobenzenamina (43) com ampliação e expansão da região aromática

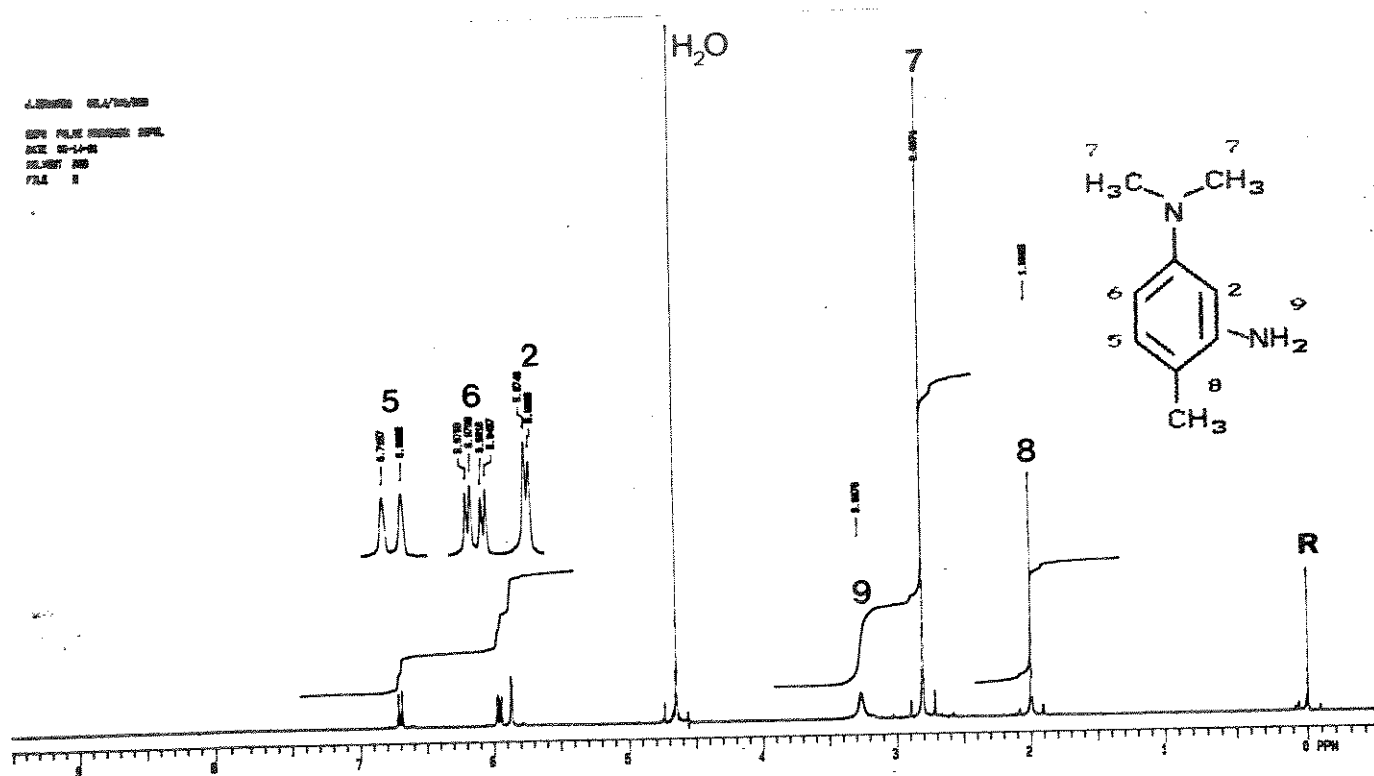


Figura A-22. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) da N¹,N¹,4-trimetil-1,3-benzenodiamina (44) com ampliação e expansão da região aromática

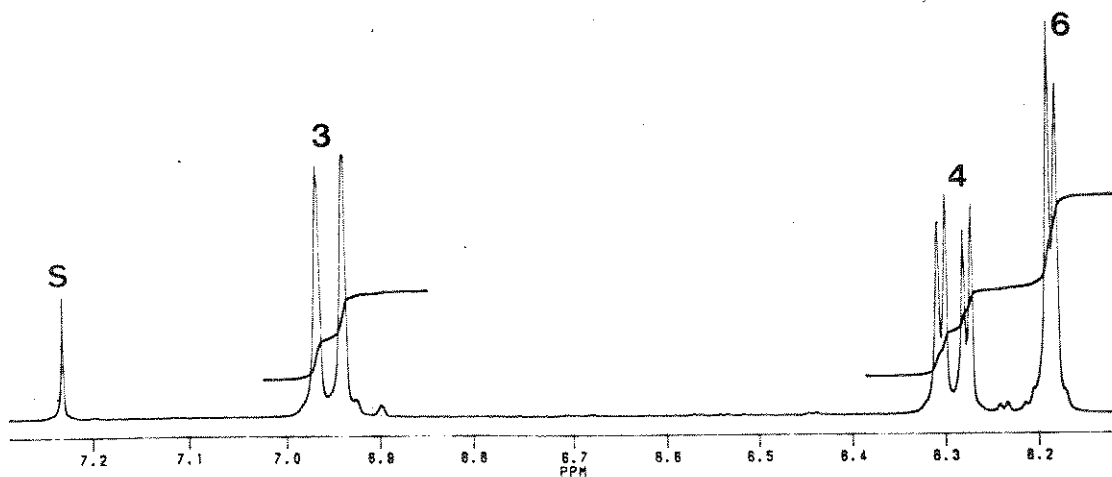
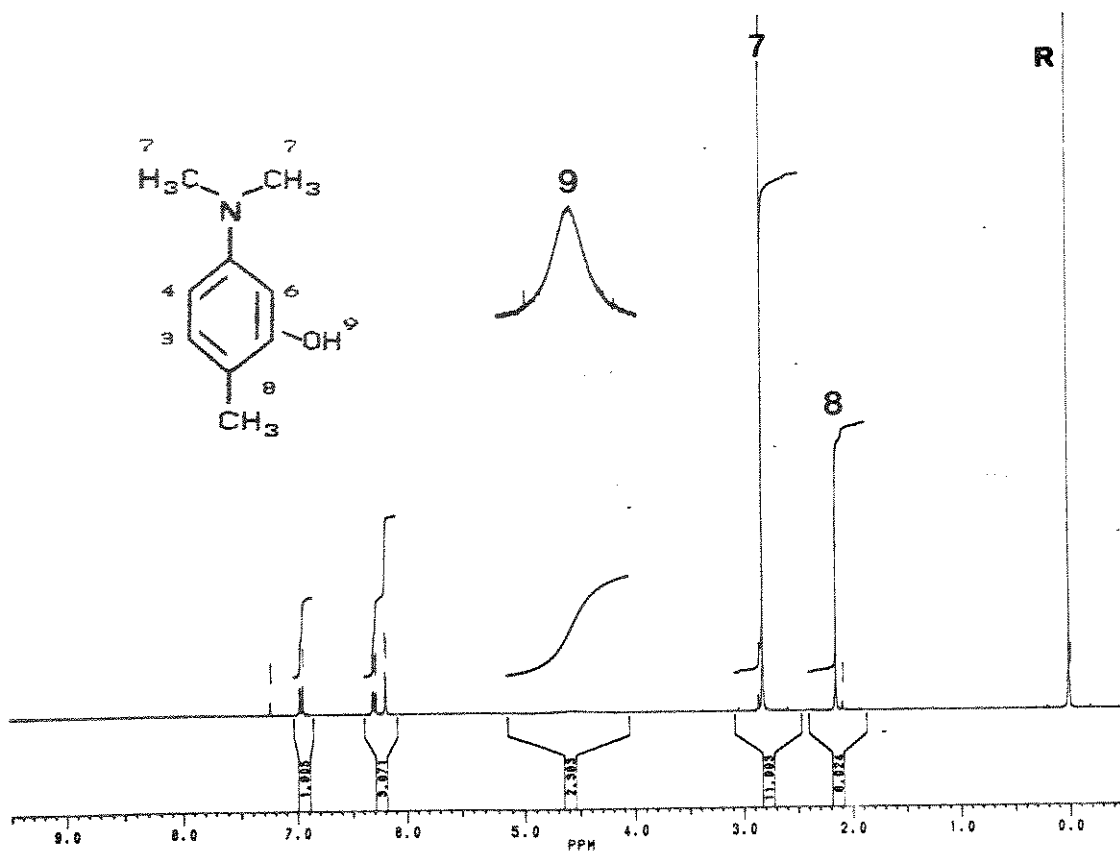


Figura A-23. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do 2-metil-5-N,N-dimetilaminofenol (45) com ampliação e expansão da região aromática

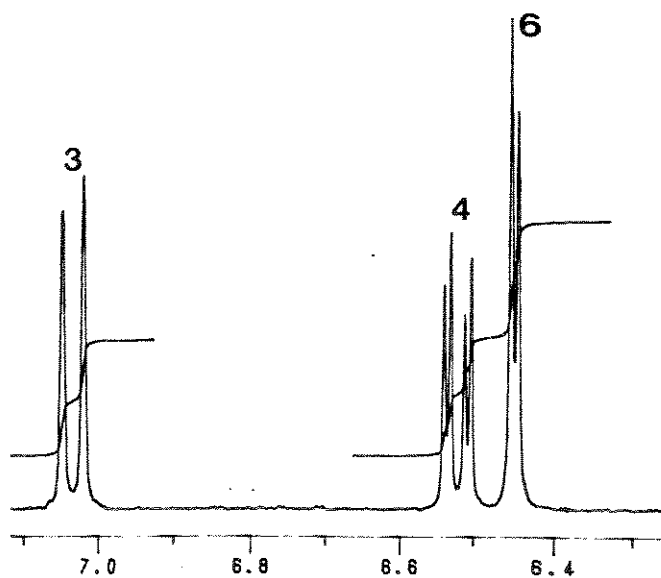
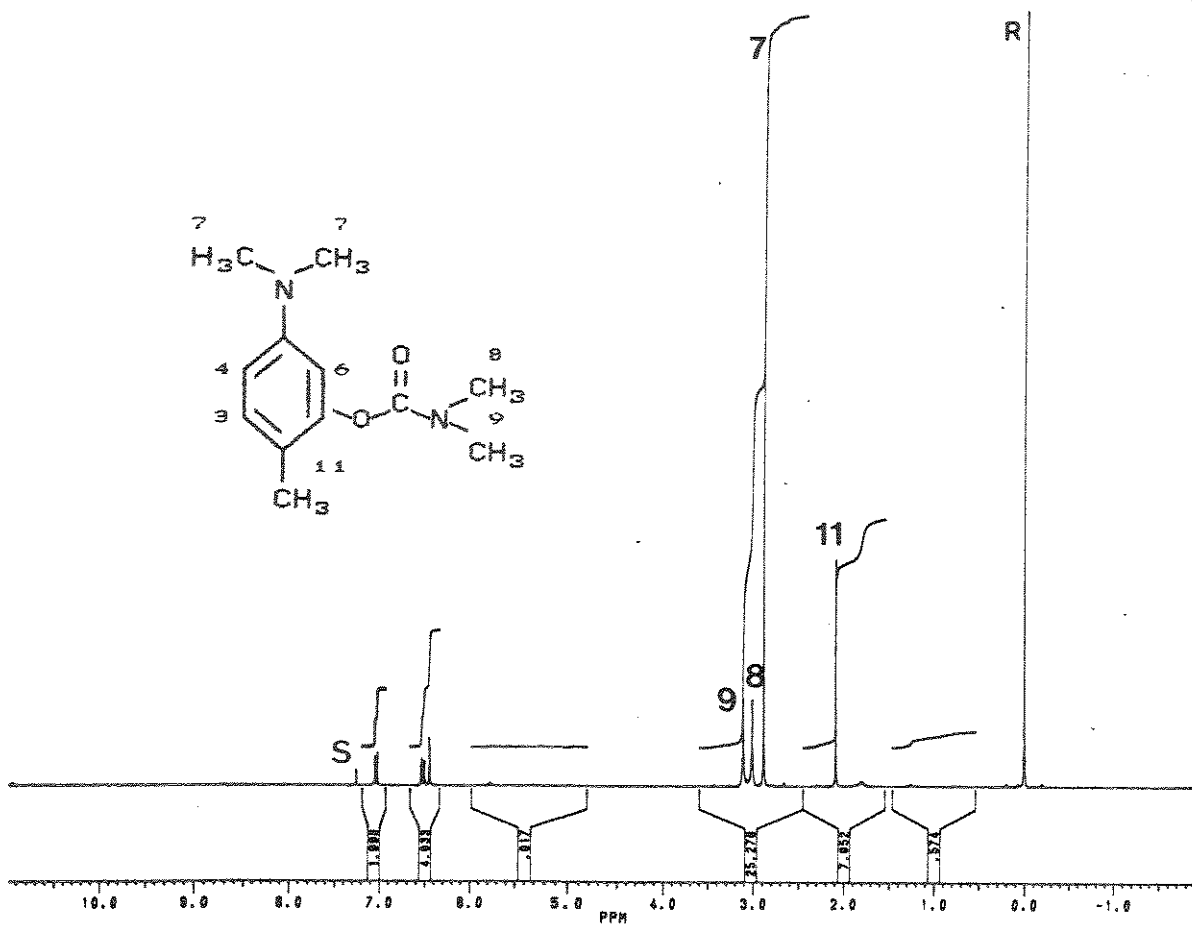


Figura A-24. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do N,N-dimetilcarbama to de 2-metil-5-N',N'-dimetilaminofenila (46) com ampliação e expansão da região aromática

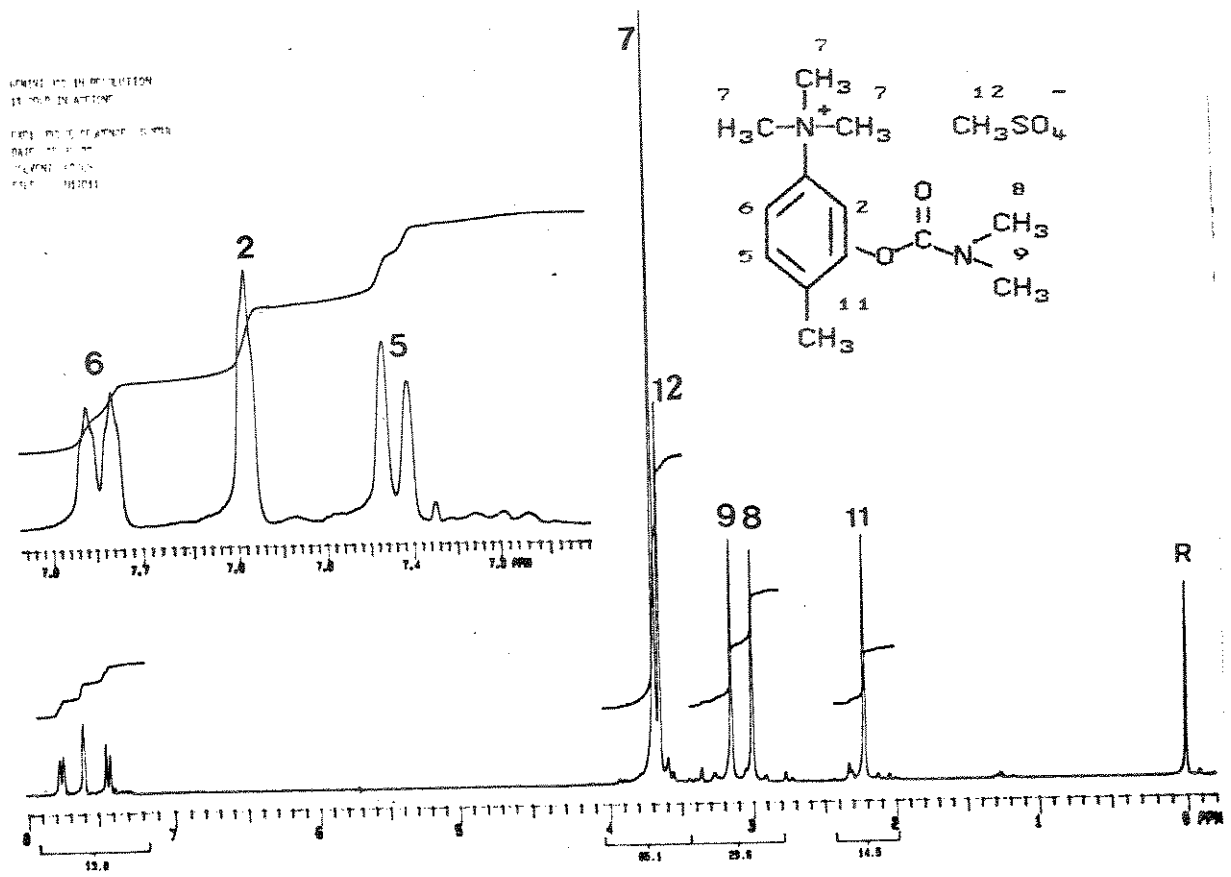


Figura A-25. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do metilsulfato de 3-
 [[(dimetilamino)carbonil]óxil-N,N,N,4-tetrametilbenze
 namônio (47) com ampliação e expansão da região
 aromática

J.EDU 1 000.3
EXP: PULSE SEQUENCE SQAL
DATE 0-03-84
SOLVENT CDCl3
FILE H

R

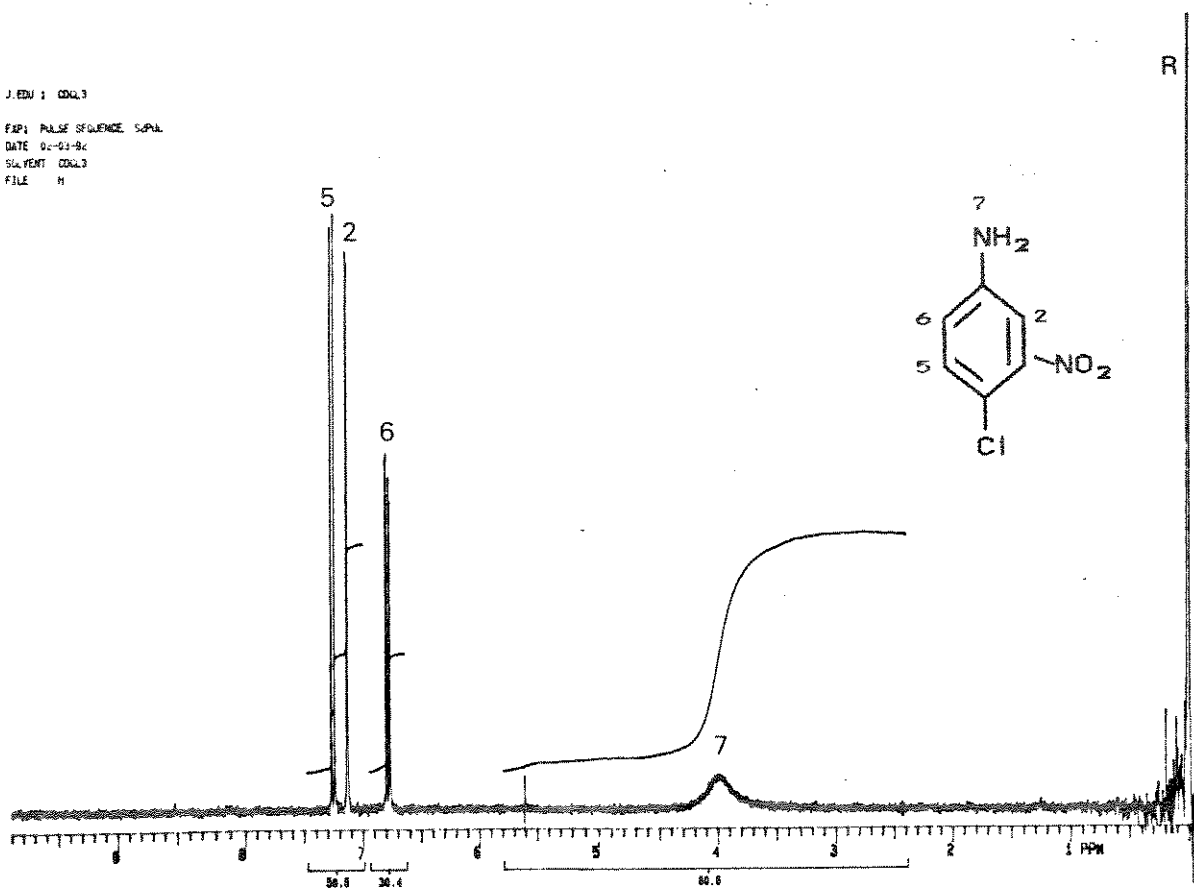


Figura A-26. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) da 4-cloro-3-nitrobenzenamina (49)

J. ESI. 0002/715
FPM FILE SEQUENCE 501A
DATE 04-09-82
SOLVENT CDCl₃
FILE N

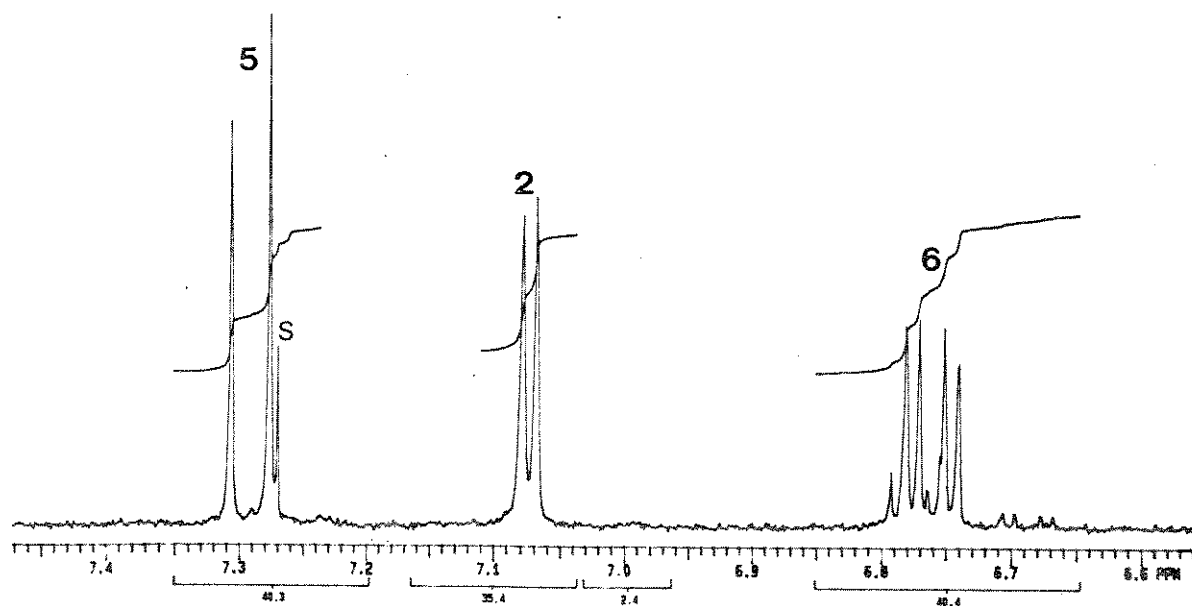
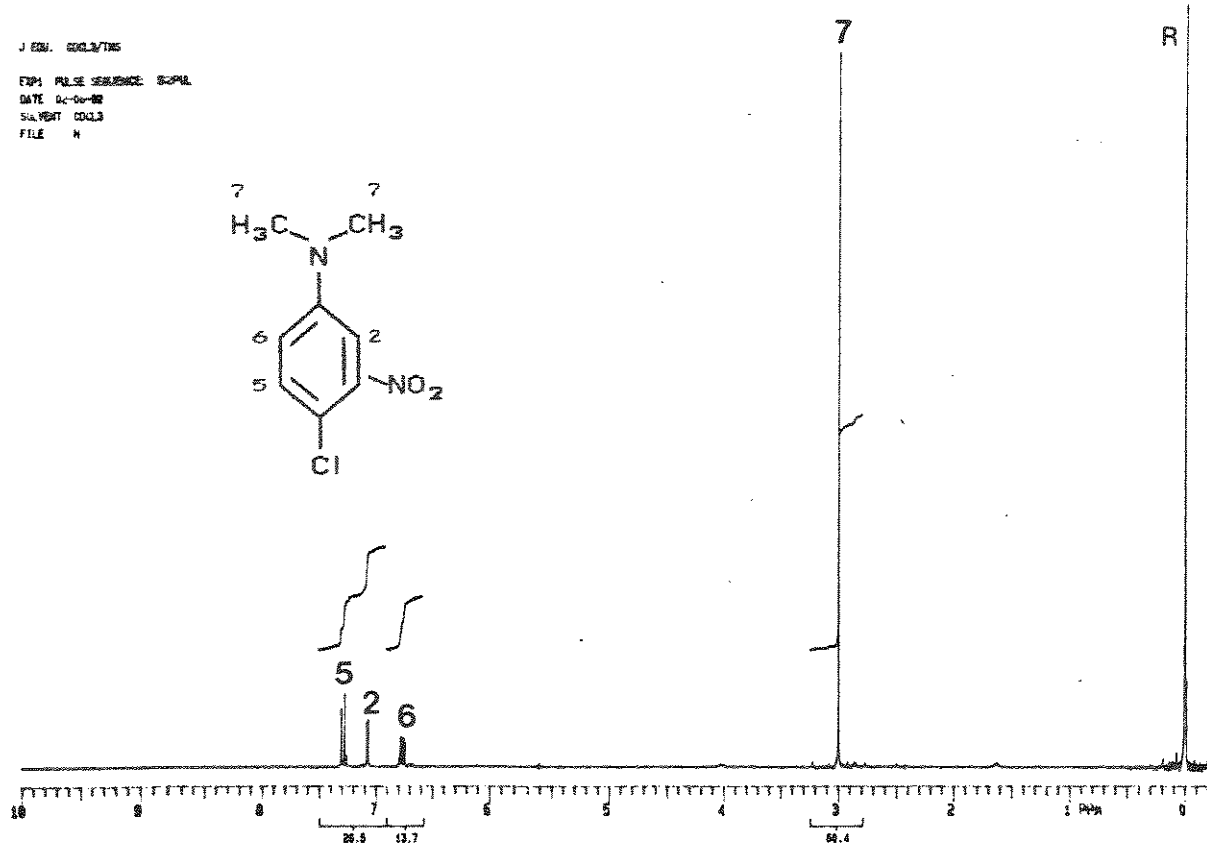


Figura A-27. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) da 4-cloro-N,N-dimetil-3-nitrobenzenamina (51) com ampliação e expansão da região aromática

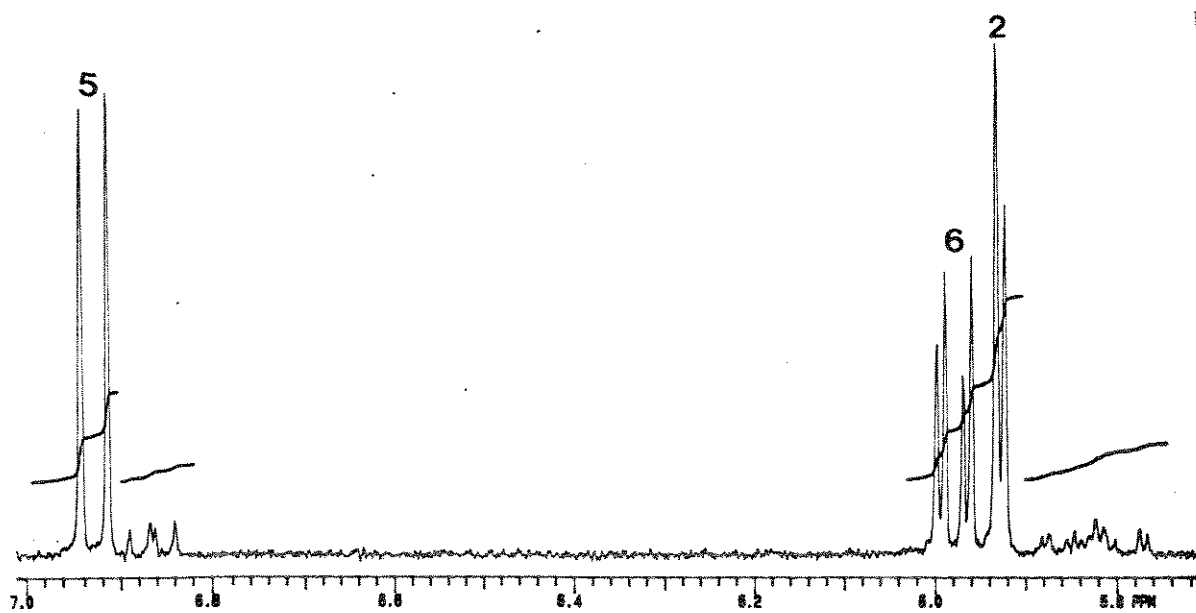
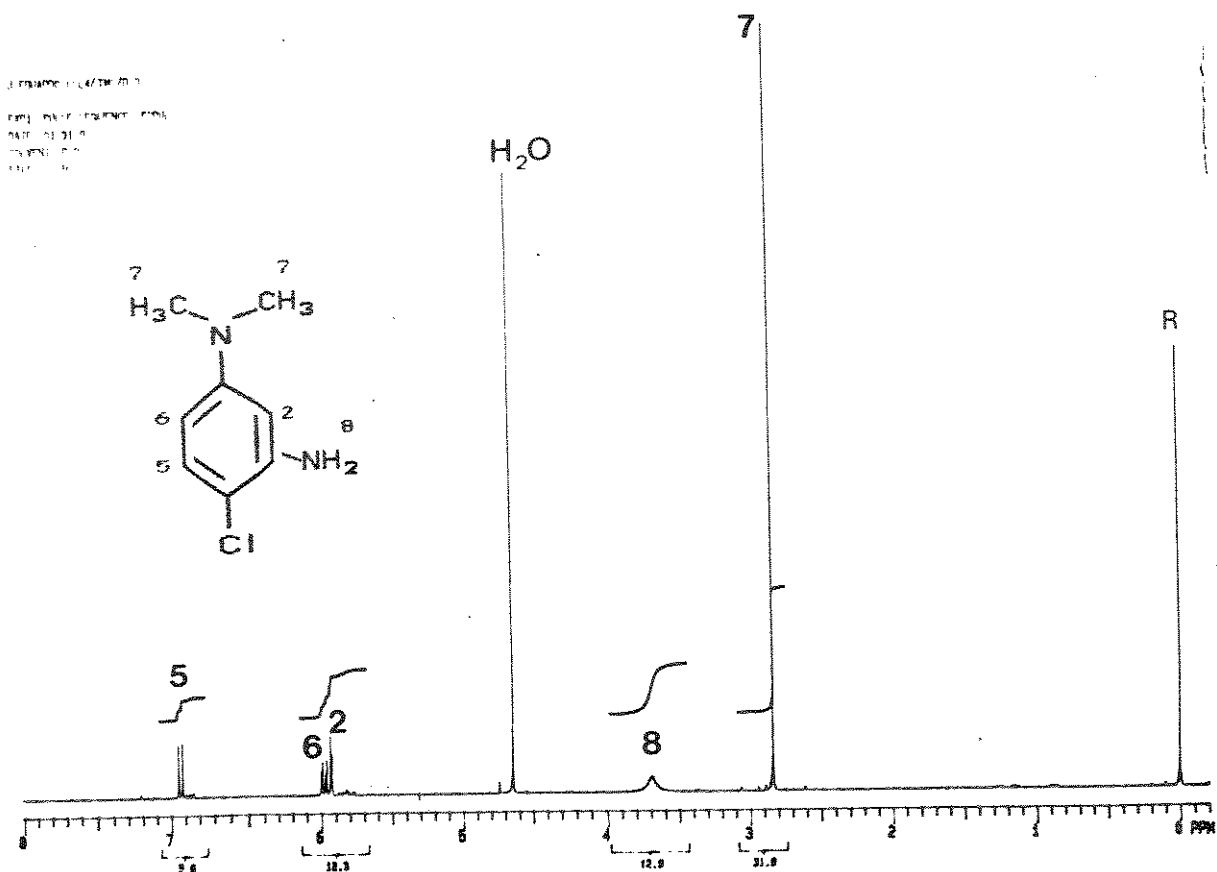


Figura A-28. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) da 4-cloro-N¹,N¹-dimetil-1,3-benzenodiamina (52) com ampliação e expansão da região aromática

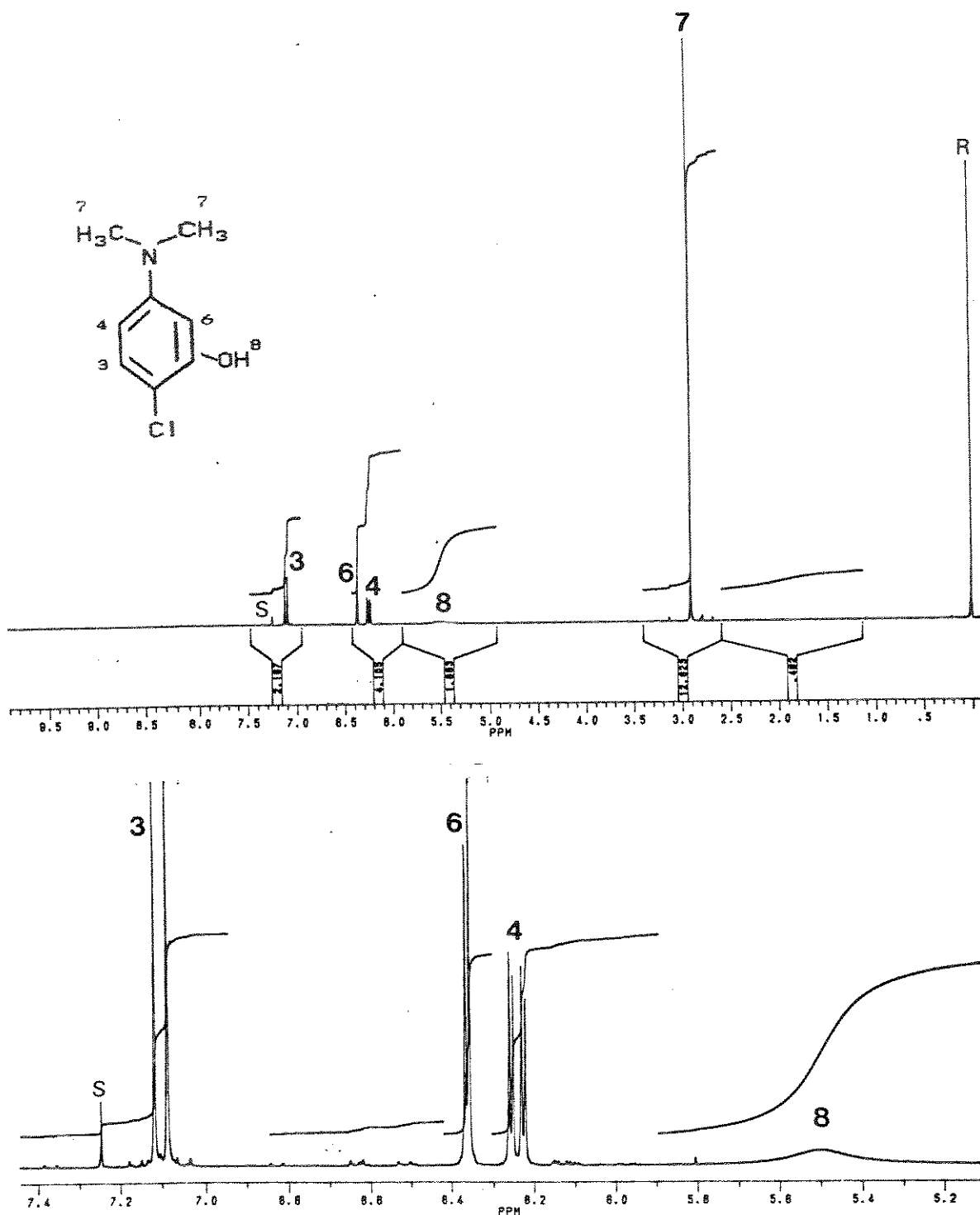


Figura A-29. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do 2-cloro-5-N,N-dimetilaminofenol (53) com ampliação e expansão da região aromática

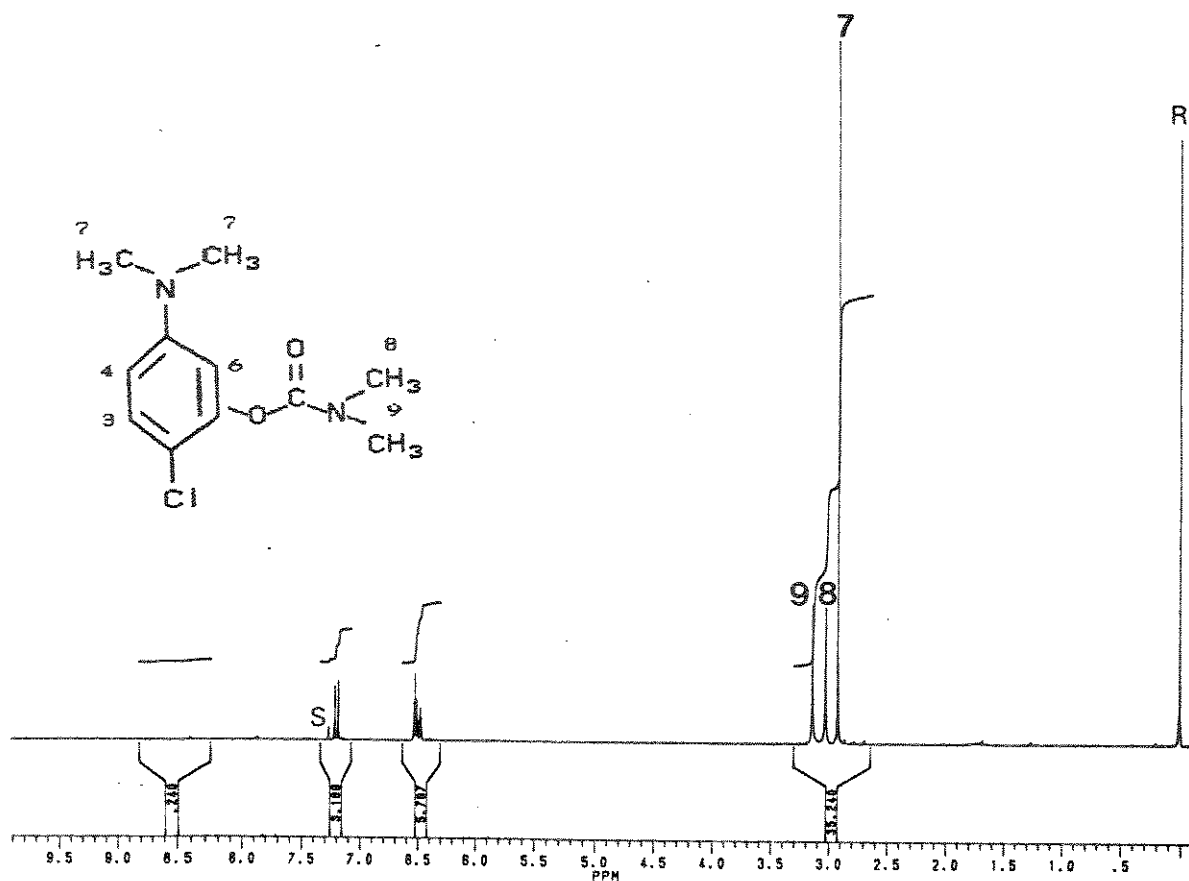


Figura A-30. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do N,N-dimetilcarbama to de 2-cloro-5-N',N'-dimetilaminofenila (54) com ampliação e expansão da região aromática

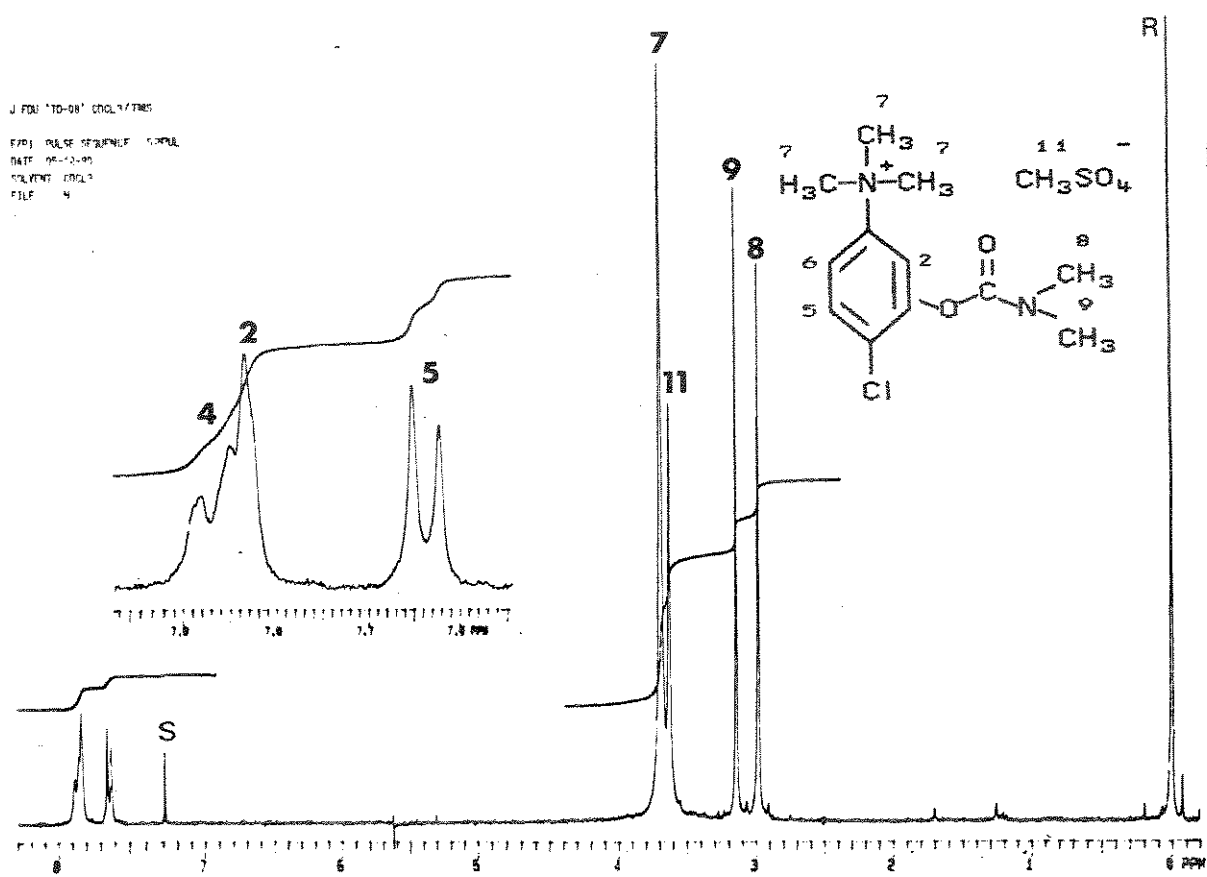


Figura A-31. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do metilsulfato de 4-cloro-3-[[N,N,N-trimetilbenzenamônio]carbonyloxi]dimetilamônio (55) com ampliação e expansão da região aromática

J. EST. UN. CAT. 1970, 13

EXPL. NUCLEO. QUANTIT. 100%

DATE 04-05-70

INSTR. 100L3

FILE 4

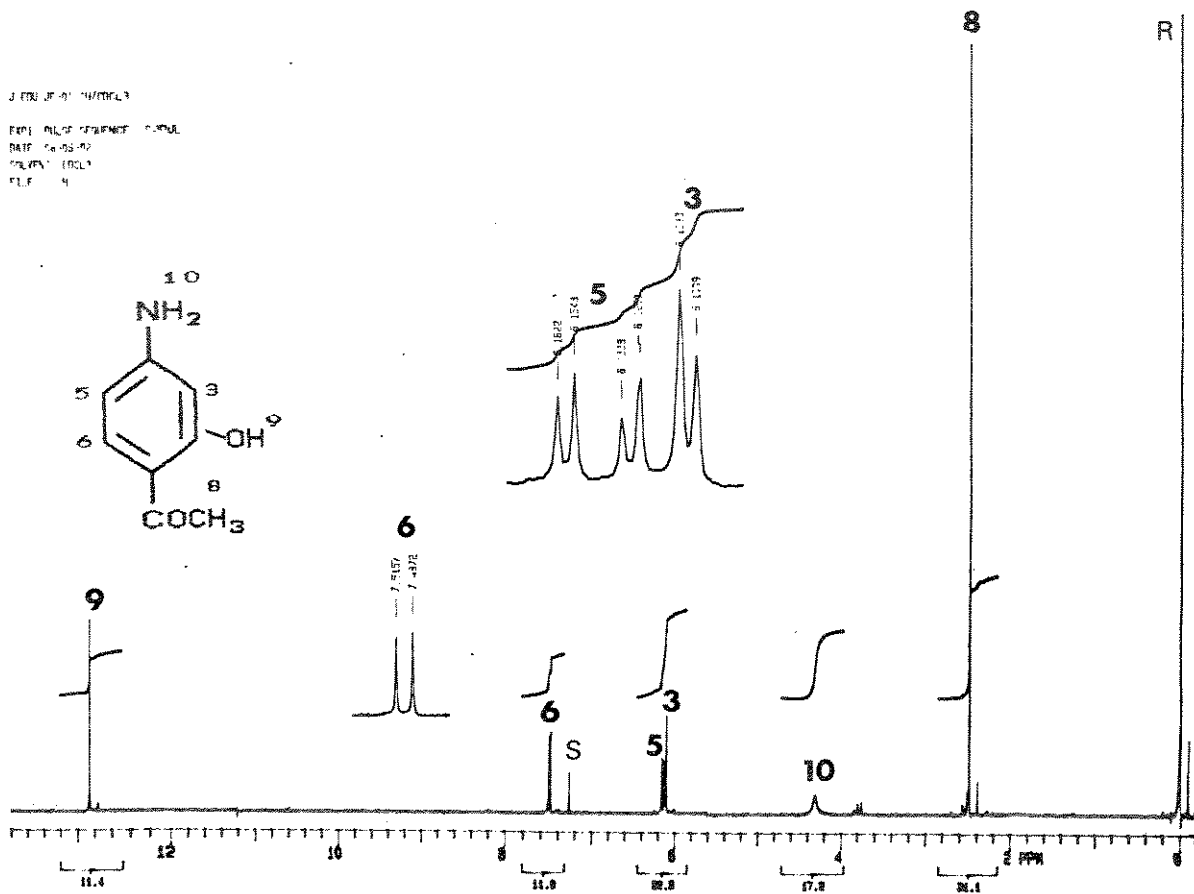


Figura A-32. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) da 4^a-amino-2^a-hidróxiacetofeno na (59) com ampliação e expansão da região aromática

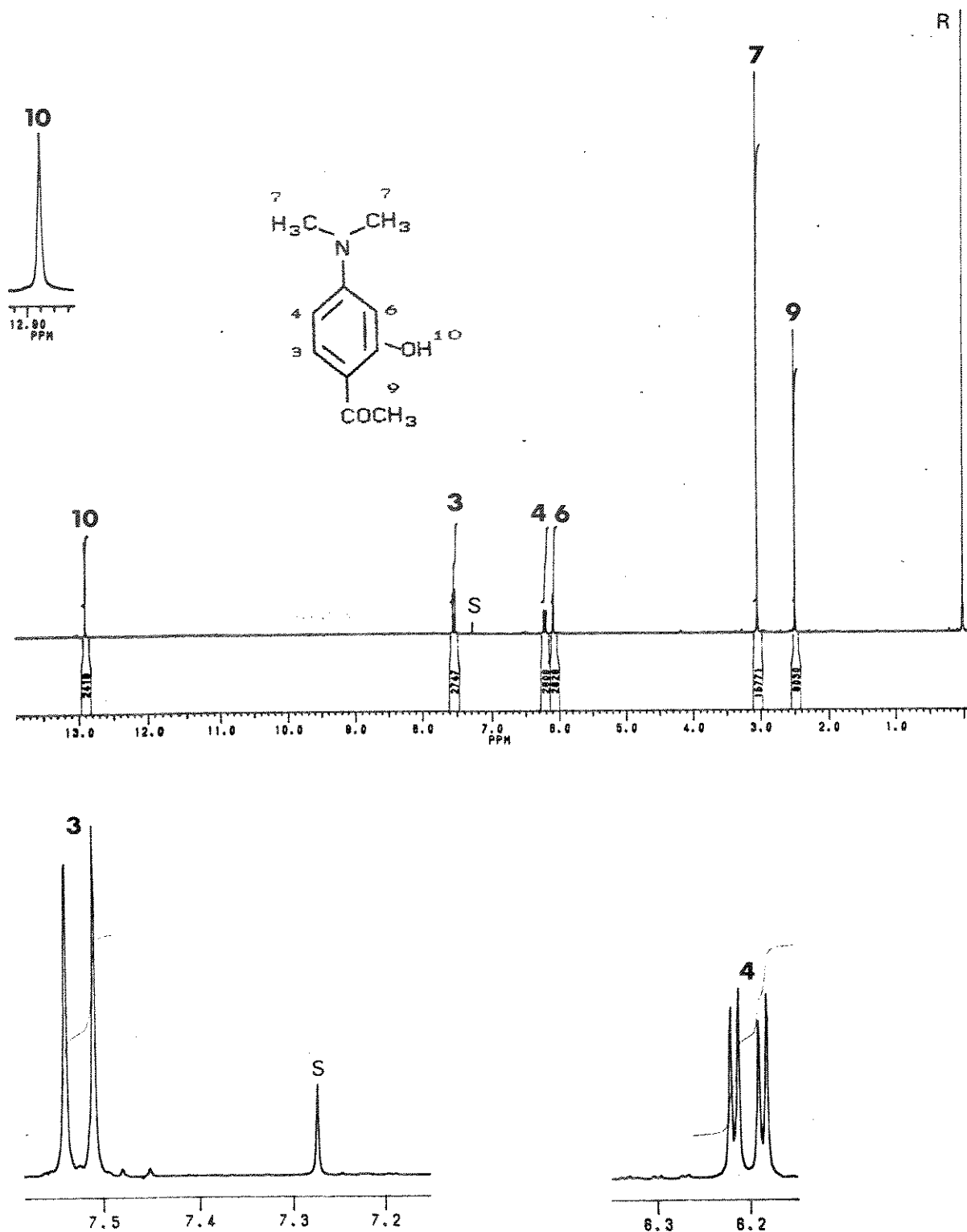


Figura A-33. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) da 4'-dimetilamino-2'-hidróxiacetofenona (60) com ampliação e expansão da região aromática

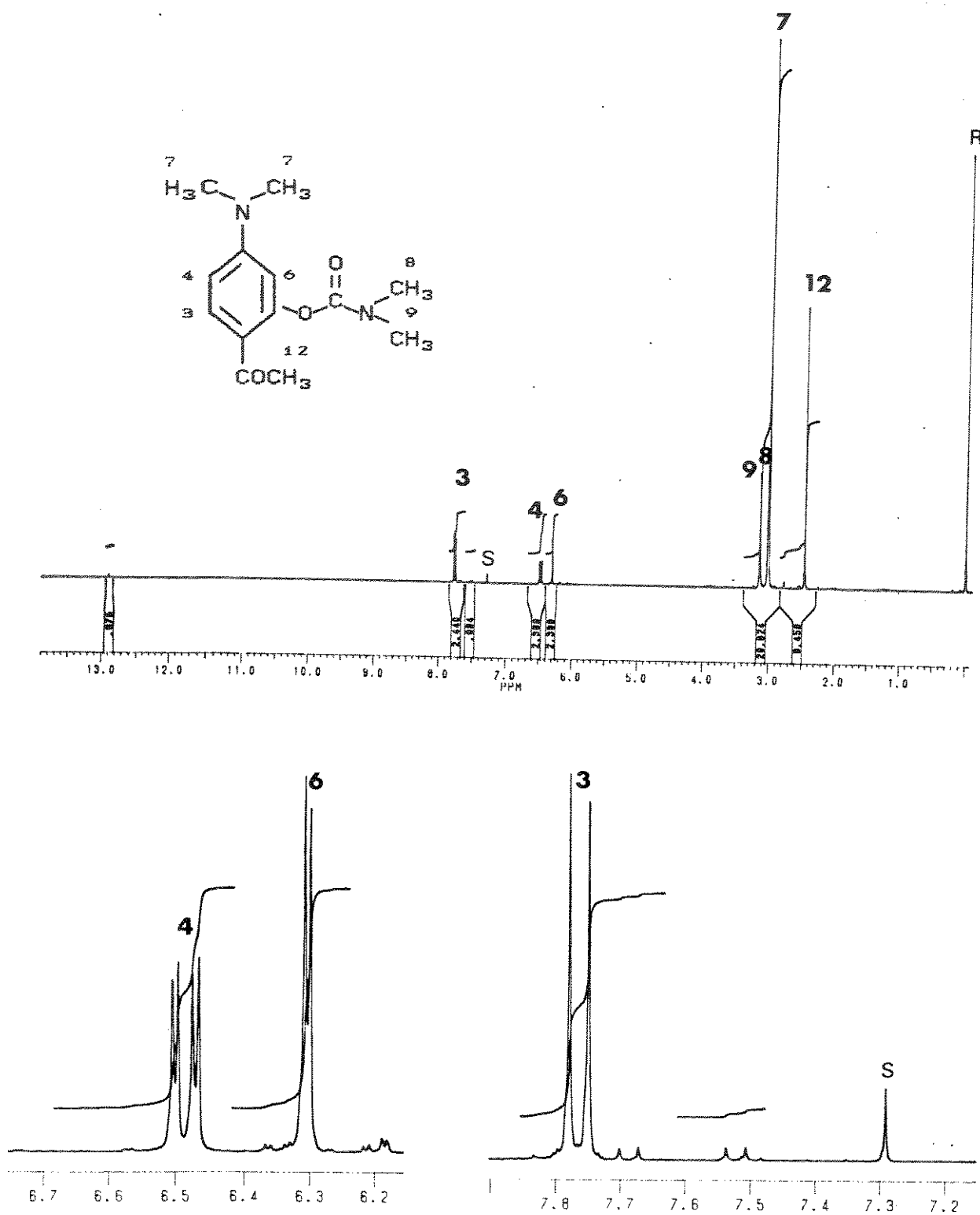


Figura A-34. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do *N,N*-dimetilcarbama to de 2-acetil-5-*N,N*'-dimetilaminofenila (61) com ampliação e expansão da região aromática

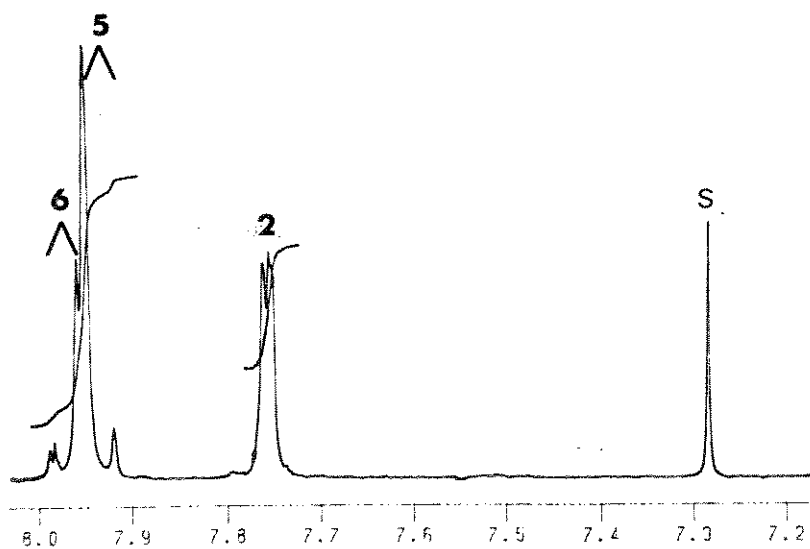
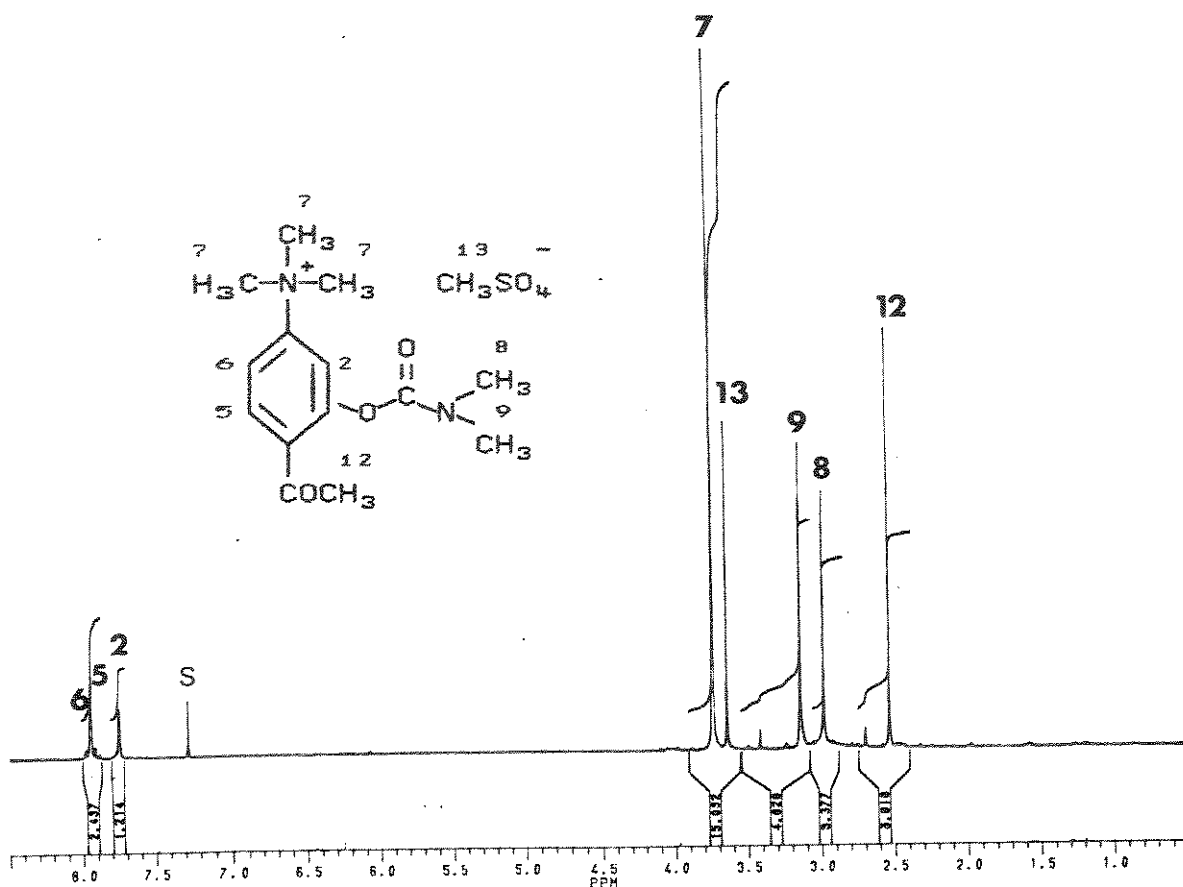


Figura A-35. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do metilsulfato de 4-acetil-3-[[(dimetilamino) carbonilóxi] -N, N, N-trimetil benzenamônio (62) com ampliação e expansão da região aromática

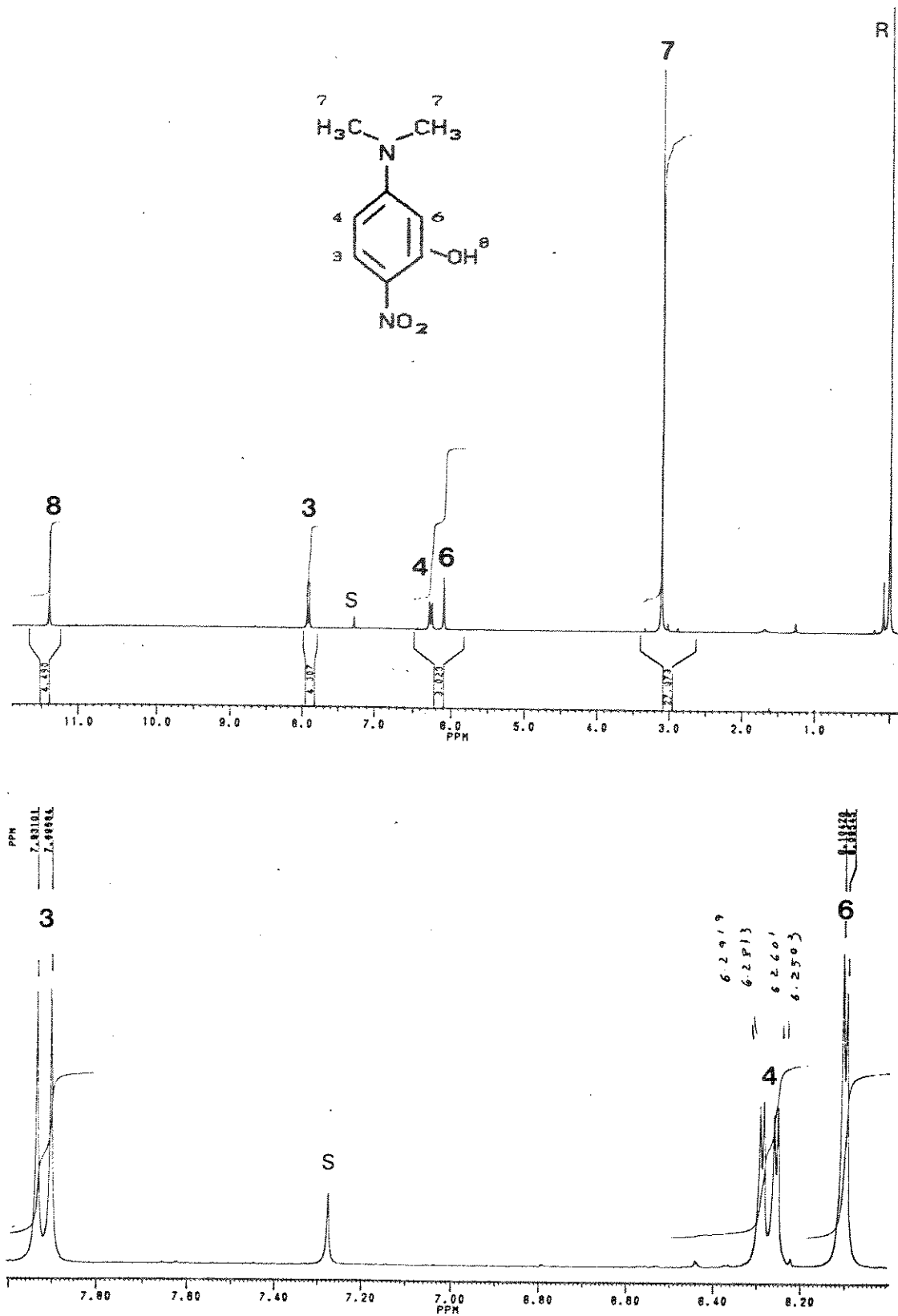


Figura A-36. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do 5-N,N-dimetilamino-2-nitrofenol (63) com ampliação e expansão da região aromática

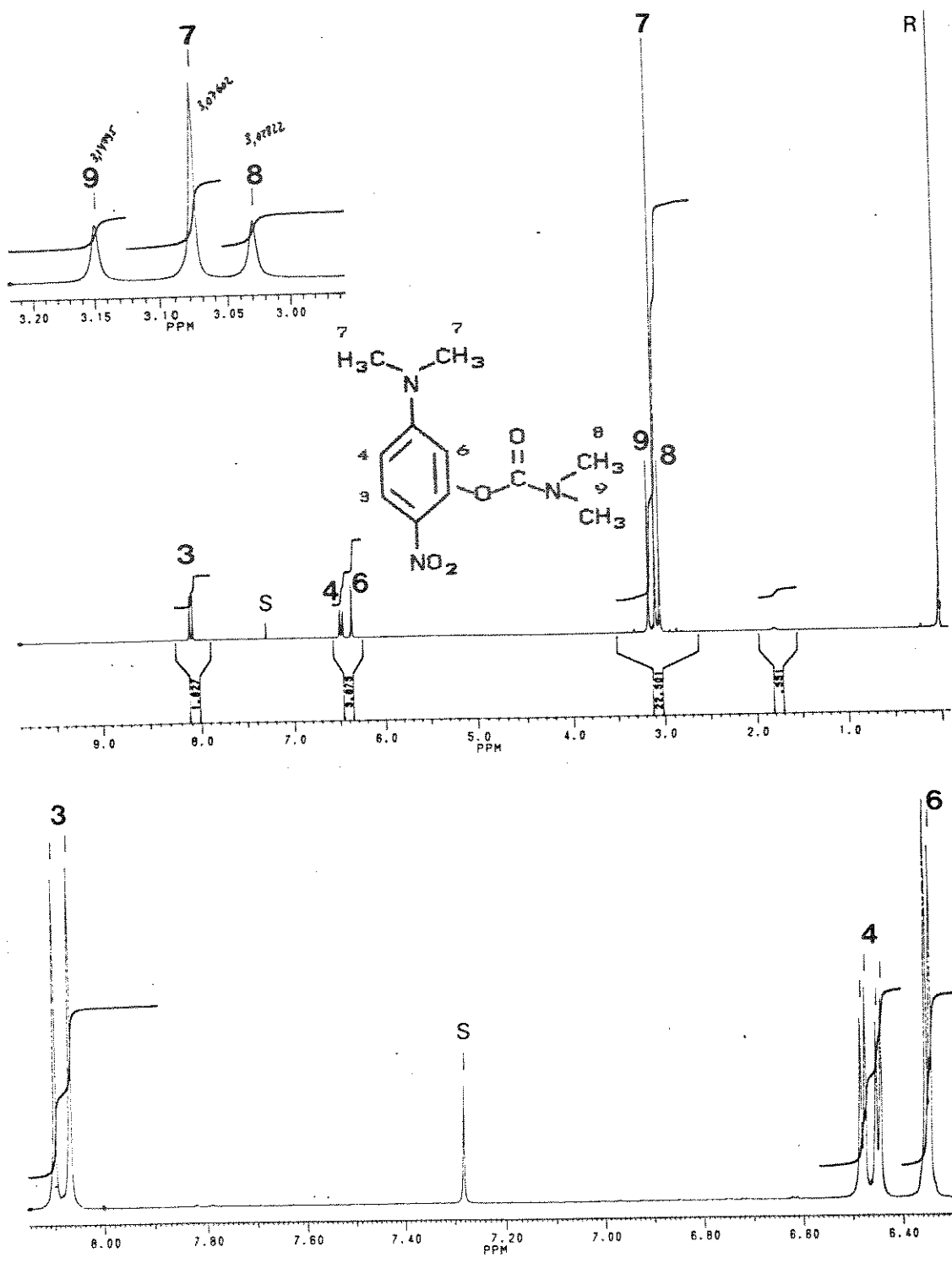


Figura A-37. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do N,N-dimetilcarbama to de 5-N',N'-dimetilamino-2-nitrofenila (64) com ampliação e expansão da região aromática

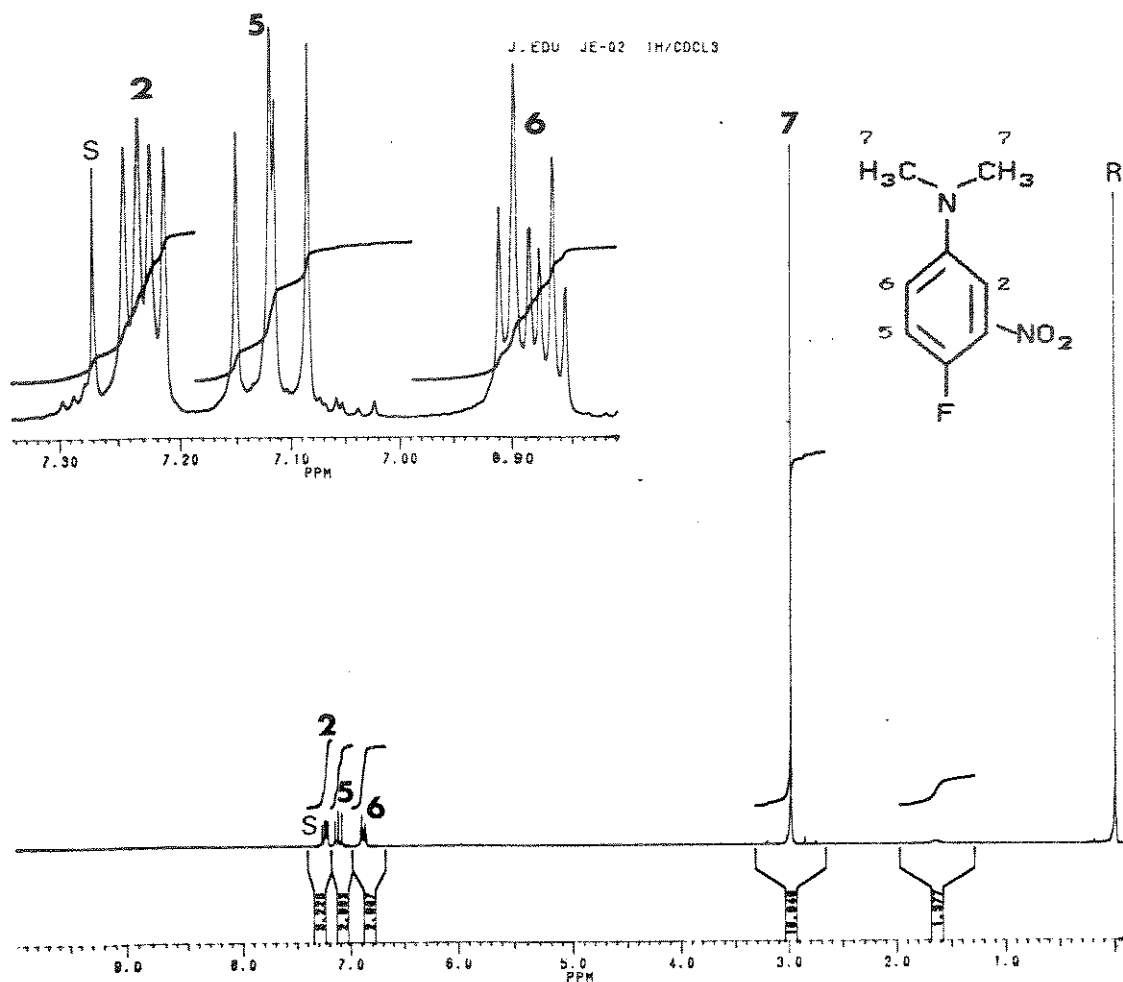


Figura A-38. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) da 4-fluór-N,N-dimetil-3-nitrobenzenamina (67) com ampliação e expansão da região aromática

TD 13
 J. EDUARDO DOS SANTOS
 FAPESP 94/0178
 DATA 04-11-87
 COLUNA 10000
 FILE 1

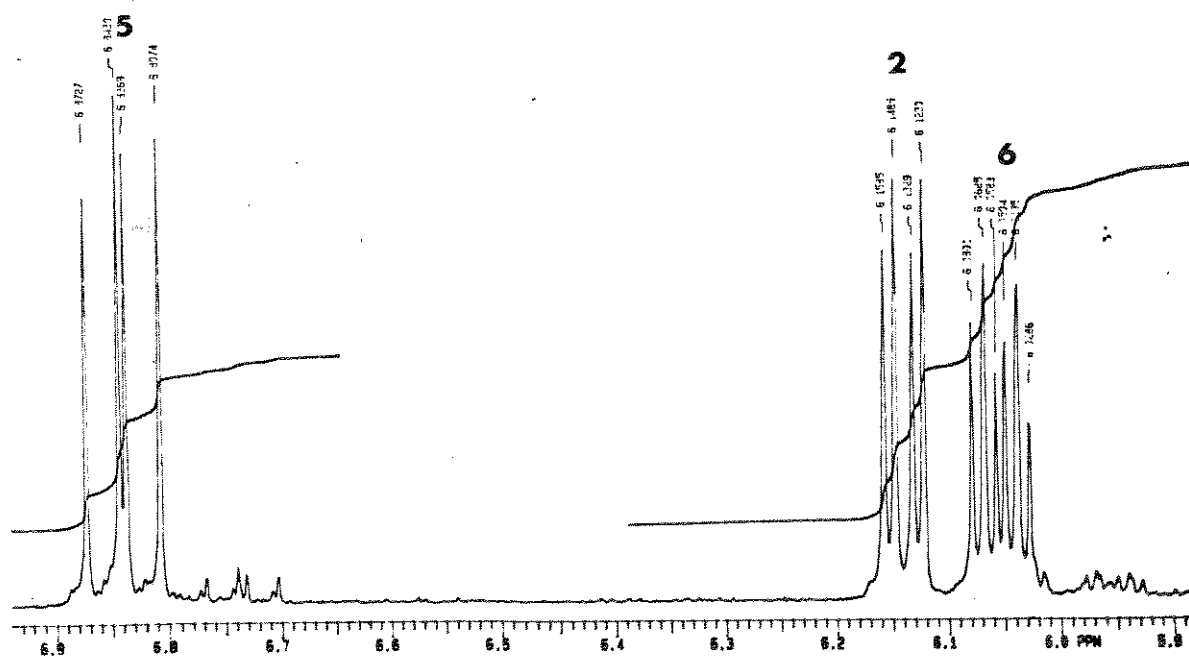
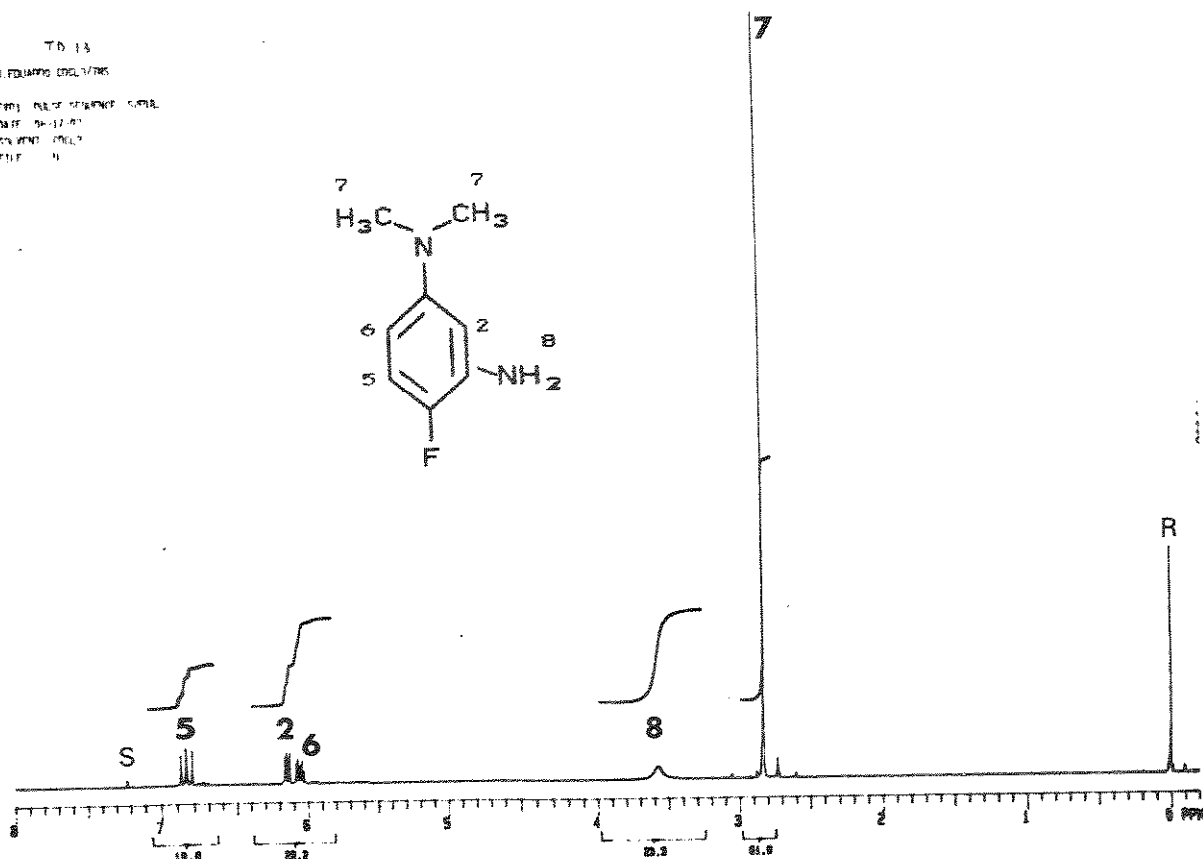


Figura A-39. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) da 4-fluór- N^1, N^1 -dimetil-1,3-benzenodiamina (68) com ampliação e expansão da região aromática

APÊNDICE B

"ESPECTROS DE RMN DE CARBONO-13 DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS"

INDICE

	pág
Figura B-1. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do 3-N,N-dimetilaminofenol (14)	321
Figura B-2. Mapa de Contornos HETCOR do 3-N,N-dimetilaminofenol (14)	322
Figura B-3. Mapa de Contornos COLOC do 3-N,N-dimetilaminofenol (14)	323
Figura B-4. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5MHz) com desacoplamento de prótons do N,N-dimetilcarbamato de 3-N',N'-dimetilaminofenila (16) com ampliação e expansão da regiões entre 36,0 e 37,0 e 108,0 e 111,0 ppm.	324
Figura B-5. Mapa de Contornos HETCOR do N,N-dimetilcarbamato de 3-N',N'-dimetilaminofenila (16)	325
Figura B-6. Expansão da Figura B-5	326
Figura B-7. Expansão da Figura B-5	327
Figura B-8. Mapa de Contornos COLOC do N,N-dimetilcarbamato de 3-N',N'-dimetilaminofenila (16)	328
Figura B-9. Expansão da Figura B-8	329
Figura B-10. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5MHz) com desacoplamento de prótons do metilsulfato de neostigmina (17) e com ampliação e expansão dos sinais à 36,6 e 36,8 ppm	330
Figura B-11. Mapa de Contornos HETCOR do metilsulfato de neostigmina (17)	331

Figura B-12. Expansão da Figura B-11	332
Figura B-13. Expansão da Figura B-11	333
Figura B-14. Mapa de Contornos COLOC do metilsulfato de neostigmina (17)	334
Figura B-15. Expansão da Figura B-14	335
Figura B-16. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5MHz) da N'-(3-dimetilaminofenil)-N,N-dimetiluréia (20): a) com desacoplamento de prótons e b) com desacoplamento de prótons (DEPT 90)	336
Figura B-17. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons da N'-(metilsulfato de 3-N,N,N-trimetilbenzenamônio)-N,N-dimetiluréia (21) e com ampliação e expansão da região entre 110,0 e 112,0 ppm	337
Figura B-18. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) totalmente acoplado da N'-(metilsulfato de 3-N,N,N-trimetilbenzenamônio)-N,N-dimetiluréia (21)	338
Figura B-19. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) do N,N-dimetilcarbamiato de O-3-N',N'-dimetilaminofenila (24) a) com desacoplamento de prótons e b) com desacoplamento de prótons (DEPT 90)	339
Figura B-20. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) do metilsulfato de 3-[[[(dimetilamino)tiocarbonil]óxil-N,N,N-trimetilbenzenamônio (25): a) com desacoplamento de prótons e b) com desacoplamento de prótons (DEPT 90)	340

- Figura B-21. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) do N,N-dimetilcarbamotiato de 3-N',N'-dimetilaminofenila (26) a) com desacoplamento de prótons e b) com desacoplamento de prótons (DEPT 90) 341
- Figura B-22. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) do metilsulfato de 3-[[[(dimetilamino)carbonil]sulfal]-N,N,N-trimetilbenzenamônio (27): a) com desacoplamento de prótons e com ampliação e expansão dos sinais à 36,4 e 36,6 ppm e b) com desacoplamento de prótons (DEPT 135) 342
- Figura B-23. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) do 5-N,N-dimetilamino-2-nitrosfenol (28): a) com desacoplamento de prótons e b) com desacoplamento de prótons (DEPT 90) 343
- Figura B-24. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) do dicloridrato de 2-amino-5-N,N-dimetilaminofenol (29): a) com desacoplamento de prótons e b) com desacoplamento de prótons (DEPT 90) 344
- Figura B-25. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do 2-iodo-5-N,N-dimetilaminofenol (30) 345
- Figura B-26. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) totalmente acoplado do 2-iodo-5-N,N-dimetilaminofenol (30) 346
- Figura B-27. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do N,N-dimetilcarbamato de 2-iodo-5-N',N'-dimetilaminofenila (31) e com ampliação e expansão da região entre 36,0 e 37,0 ppm .. 347

Figura B-28. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) totalmente acoplado do N,N-dimetilcarbamato de 2-iodo-5-N',N'-dimetilaminofenila (31)	348
Figura B-29. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) do metilsulfato de 3-[[[(dimetilamino)carbonil]óxil]-4-iodo-N,N,N-trimetilbenzenamônio (32): a) com desacoplamento de prótons e com ampliação/expansão dos sinais à 36,9 e 37,0 ppm e dos sinais à 153,1 e 153,2 ppm e b) com desacoplamento de prótons (DEPT 135) ...	349
Figura B-30. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do 2-bromo-5-N,N-dimetilaminofenol (34)	350
Figura B-31. Mapa de Contornos HETCOR do 2-bromo-5-N,N-dimetilaminofenol (34)	351
Figura B-32. Mapa de Contornos COLOC do 2-bromo-5-N,N-dimetilaminofenol (34)	352
Figura B-33. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) do N,N-dimetilcarbamato de 2-bromo-5-N',N'-dimetilaminofenila (35) com desacoplamento de prótons e com ampliação/expansão dos sinais à 36,9 e 36,7 ppm	353
Figura B-34. Mapa de Contornos HETCOR do N,N-dimetilcarbamato de 2-bromo-5-N',N'-dimetilaminofenila (35)	354
Figura B-35. Expansão da Figura B-34	355
Figura B-36. Mapa de Contornos COLOC do N,N-dimetilcarbamato de 2-bromo-5-N',N'-dimetilaminofenila (35)	356

Figura B-37. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do metilsulfato de 4-bromo-3-[[[dimetilamino]carbonil]óxil-N,N,N-trimetilbenzenamônio (36) e com ampliação e expansão dos sinais à 36,7 e 37,0 ppm	357
Figura B-38. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) do metilsulfato de 4-bromo-3-[[[dimetilamino]carbonil]óxil-N,N,N-trimetilbenzenamônio (36): a) com desacoplamento parcial de prótons (SFORD) e b) expansão da região entre 120,5 e 115,5 ppm	358
Figura B-39. Mapa de Contornos HETCOR do metilsulfato de 4-bromo-3-[[[dimetilamino]carbonil]óxil-N,N,N-trimetilbenzenamônio (36)	359
Figura B-40. Expansão da Figura B-39	360
Figura B-41. Mapa de Contornos COLOC do metilsulfato de 4-bromo-3-[[[dimetilamino]carbonil]óxil-N,N,N-trimetilbenzenamônio (36)	361
Figura B-42. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do 5-N,N-dimetilamino-2-metóxi-fenol (38) com ampliação e expansão dos sinais à 147,0 e 146,7 ppm	362
Figura B-43. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) totalmente acoplado do 5-N,N-dimetilamino-2-metóxi-fenol (38) com ampliação dos sinais à 147,0 e 139,2 ppm	363
Figura B-44. Mapa de Contornos HETCOR do 5-N,N-dimetilamino-2-metóxi-fenol (38)	364

Figura B-45. Mapa de Contornos COLOC do 5-N,N-dimetilamino-2-metóxifenol (38)	365
Figura B-46. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5MHz) com desacoplamento de prótons do N,N-dimetilcarbamato de 5-N',N'-dimetilamino-2-metóxifenila (39) e com ampliação e expansão dos sinais à 36,6 e 36,2 ppm	366
Figura B-47. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) totalmente acoplado do N,N-dimetilcarbamato de 5-N',N'-dimetilamino-2-metóxifenila (39)	367
Figura B-48. Mapa de Contornos HETCOR do N,N-dimetilcarbamato de 5-N',N'-dimetilamino-2-metóxifenila (39)	368
Figura B-49. Expansão da Figura B-48	369
Figura B-50. Mapa de Contornos COLOC do N,N-dimetilcarbamato de 5-N',N'-dimetilamino-2-metóxifenila (39)	370
Figura B-51. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do metilsulfato de 3-[[[(dimetilamino)carbonil]óxil]-N,N,N-trimetil-4-metóxibenzenamônio (40) e com ampliação e expansão dos sinais à 37,0 e 36,7 ppm	371
Figura B-52. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) totalmente acoplado metilsulfato de 3-[[[(dimetilamino)carbonil]óxil]-N,N,N-trimetil-4-metóxibenzenamônio (40) .	372
Figura B-53. Mapa de Contornos HETCOR do metilsulfato de 3-[[[(dimetilamino)carbonil]óxil]-N,N,N-trimetil-4-metóxibenzenamônio (40)	373
Figura B-54. Expansão da Figura B-53	374

Figura B-55. Mapa de Contornos COLOC do metilsulfato de 3- [[dimetilamino)carbonil]óxi]-N,N,N-trimetil-4-me- tóxibenzenamônio (40)	375
Figura B-56. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) da 4-metil-3-ni- trobenzenamina (42): a) com desacoplamento de pró- tons e b) com desacoplamento de prótons (DEPT 90)	376
Figura B-57. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) da N,N,4-trime- til-3-nitrobenzenamina (43): a) com desacoplamen- to de prótons e b) com desacoplamento de prótons (DEPT 90)	377
Figura B-58. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) da N ¹ ,N ¹ ,4-tri- metil-1,3-benzenodiamina (44): a) com desacopla- mento de prótons e b) com desacoplamento de pró- tons (DEPT 90)	378
Figura B-59. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5MHz) com desacoplamen- to de prótons do 2-metil-5-N,N-dimetilaminofenol (45)	379
Figura B-60. Mapa de Contornos HETCOR do 2-metil-5-N,N-dimetil- aminofenol (45)	380
Figura B-61. Mapa de Contornos COLOC do 2-metil-5-N,N-dimetil- aminofenol (45)	381
Figura B-62. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacopla- mento de prótons do N,N-dimetilcarbamato de 2-me- til-5-N',N'-dimetilaminofenila (46) e com amplia- ção e expansão dos sinais à 36,4 e 36,7 ppm	382

Figura B-63.	Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) totalmente acoplado do N,N-dimetilcarbamato de 2-metil-5-N',N'-dimetilaminofenila (46)	383
Figura B-64.	Espectro de RMN de ^{13}C (75,5MHz) com desacoplamento de prótons do metilsulfato de 3-[[[(dimetilamino)carbonil]óxil]-N,N,N,4-tetrametilbenzenamônio (47) e com expansão dos sinais à 36,6 e 36,9 ppm.	384
Figura B-65.	Mapa de Contornos HETCOR do metilsulfato de 3-[[[(dimetilamino)carbonil]óxil]-N,N,N,4-tetrametilbenzenamônio (47)	385
Figura B-66.	Expansão da Figura B-65	386
Figura B-67.	Mapa de Contornos COLOC do metilsulfato de 3-[[[(dimetilamino)carbonil]óxil]-N,N,N,4-tetrametilbenzenamônio (47)	387
Figura B-68.	Espectro de RMN de ^{13}C (75,5MHz) da 4-cloro-3-nitrobenzenamina(49): a) com desacoplamento de prótons e b) com desacoplamento de prótons (DEPT 135)	388
Figura B-69.	Espectros de RMN de ^{13}C (75,5MHz) da 4-cloro-N,N-dimetil-3-nitrobenzenamina (51): a)com desacoplamento de prótons e b) com desacoplamento de prótons (DEPT 90)	389
Figura B-70.	Espectro de RMN de ^{13}C (75,5MHz) da 4-cloro-N ¹ N ¹ -dimetil-1,3-benzenodiamina (52): a) com desacoplamento de prótons e b) com desacoplamento de prótons (DEPT 90)	390

Figura B-71.	Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do 2-cloro-5-N,N-dimetilaminofenol (53)	391
Figura B-72.	Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) totalmente acoplado do 2-cloro-5-N,N-dimetilaminofenol (53) ..	392
Figura B-73.	Mapa de Contornos HETCOR do 2-cloro-5-N,N-dimetilaminofenol (53)	393
Figura B-74.	Mapa de Contornos COLOC do 2-cloro-5-N,N-dimetilaminofenol (53)	394
Figura B-75.	Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do N,N-dimetilcarbamato de 2-cloro-5-N',N'-dimetilaminofenila (54) e com ampliação e expansão dos sinais à 36,5 e 36,8 ppm.	395
Figura B-76.	Mapa de Contornos HETCOR do N,N-dimetilcarbamato de 2-cloro-5-N',N'-dimetilaminofenila (54)	396
Figura B-77.	Expansão da Figura B-76	397
Figura B-78.	Mapa de Contornos COLOC do N,N-dimetilcarbamato de 2-cloro-5-N',N'-dimetilaminofenila (54)	398
Figura B-79.	Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do metilsulfato de 4-cloro-3-[[dimetilamino]carbonil]óxil-N,N,N-trimetilbenzenamônio (55) com ampliação e expansão dos sinais à 36,7 e 37,0 ppm	399
Figura B-80.	Mapa de Contornos HETCOR do metilsulfato de 4-cloro-3-[[dimetilamino]carbonil]óxil-N,N,N-trimetilbenzenamônio (55).	400
Figura B-81.	Expansão da Figura B-80	401

Figura B-82.	Mapa de Contornos COLOC do metilsulfato de 4-cloro-3-[[[(dimetilamino)carbonil]óxil-N,N,N-trimetilbenzenamônio (55)	402
Figura B-83.	Espectro de RMN de ^{13}C (75,5MHz) da 4'-amino-2'-hidróxiacetofenona (59): a) com desacoplamento de prótons e b) com desacoplamento de prótons (DEPT 135)	403
Figura B-84.	Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons da 4'-dimetilamino-2'-hidróxiacetofenona (60)	404
Figura B-85.	Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) totalmente acoplado da 4'-dimetilamino-2'-hidróxiacetofenona (60)	405
Figura B-86.	Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do N,N-dimetilcarbamato de 2-acetil-5-N',N'-dimetilaminofenila (61) e com ampliação e expansão da região entre 36,0 e 37,0 ppm	406
Figura B-87.	Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) totalmente acoplado do N,N-dimetilcarbamato de 2-acetil-5-N',N'-dimetilaminofenila (61)	407
Figura B-88.	Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do metilsulfato de 4-acetil-3-[[[(dimetilamino)carbonil]óxil-N,N,N-trimetilbenzenamônio (62) com ampliação e expansão dos sinais à 36,7 e 37,0 ppm	408

Figura B-89.	Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) totalmente acoplado do metilsulfato de 4-acetil-3-[[[(dimetilamino)carbonil]óxil]-N,N,N-trimetilbenzenamônio (62)	409
Figura B-90.	Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do 5-N,N-dimetilamino-2-nitrofenol (63)	410
Figura B-91.	Mapa de Contornos HETCOR do 5-N,N-dimetilamino-2-nitrofenol (63)	411
Figura B-92.	Mapa de Contornos COLOC do 5-N,N-dimetilamino-2-nitrofenol (63)	412
Figura B-93.	Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do N,N-dimetilcarbamato de 5-N',N'-dimetilamino-2-nitrofenila (64) com ampliação e expansão dos sinais à 36,8 e 36,7 ppm ...	413
Figura B-94.	Mapa de Contornos HETCOR do N,N-dimetilcarbamato de 5-N',N'-dimetilamino-2-nitrofenila (64)	414
Figura B-95.	Expansão da Figura B-94	415
Figura B-96.	Mapa de Contornos COLOC do N,N-dimetilcarbamato de 5-N',N'-dimetilamino-2-nitrofenila (64)	416
Figura B-97.	Espectro de RMN de ^{13}C (75,5MHz) da 4-flúor-N,N-dimetil-3-nitrobenzenamina (67): a) com desacoplamento de prótons e b) com ampliação e expansão da região entre 149,0 e 108 ppm	417

- Figura B-98. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5MHz) da 4-flúor-N,N-dimetil-3-nitrobenzenamina (67): a) com desacoplamento de prótons (DEPT 135) e b) ampliação e expansão da região entre 107,0 e 119,0 ppm 418
- Figura B-99. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) da 4-flúor- N^1, N^1 -dimetil-1,3-benzenodiamina (68) com desacoplamento de prótons 419
- Figura B-100. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons (DEPT 135) da 4-flúor- N^1, N^1 -dimetil-1,3-benzenodiamina (68) e com expansão da região entre 100,0 e 120,0 ppm 420

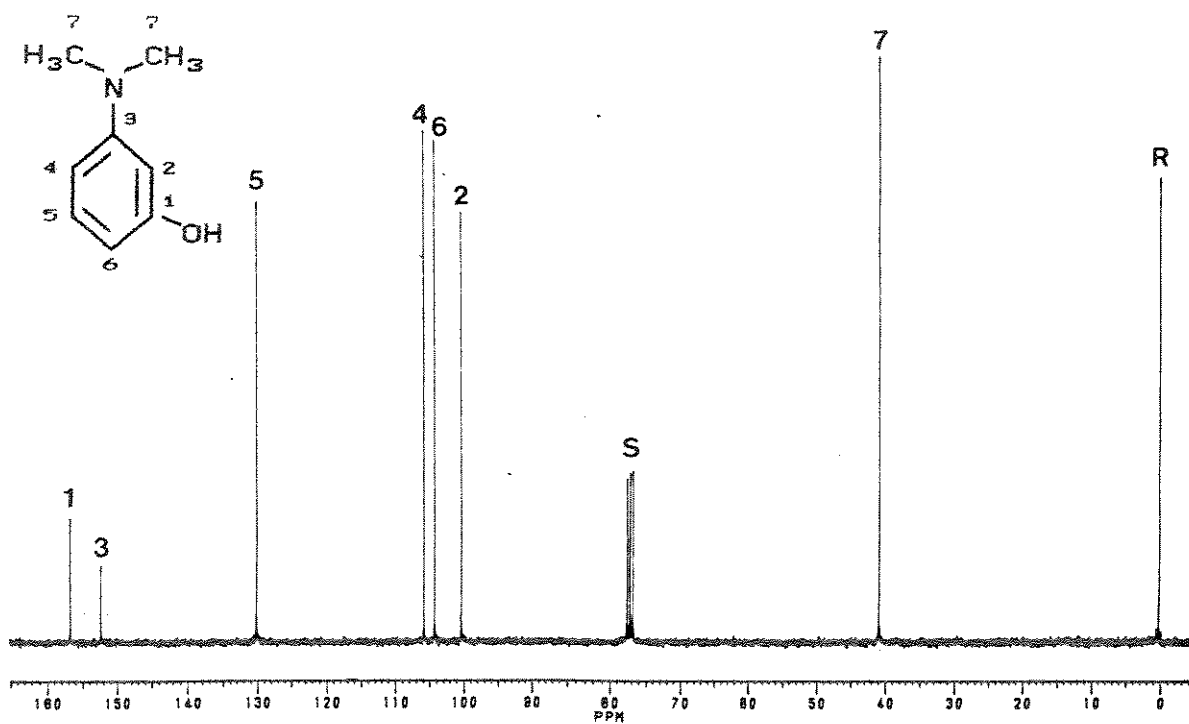


Figura B-1. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do 3-N,N-dimetilaminofenol (14)

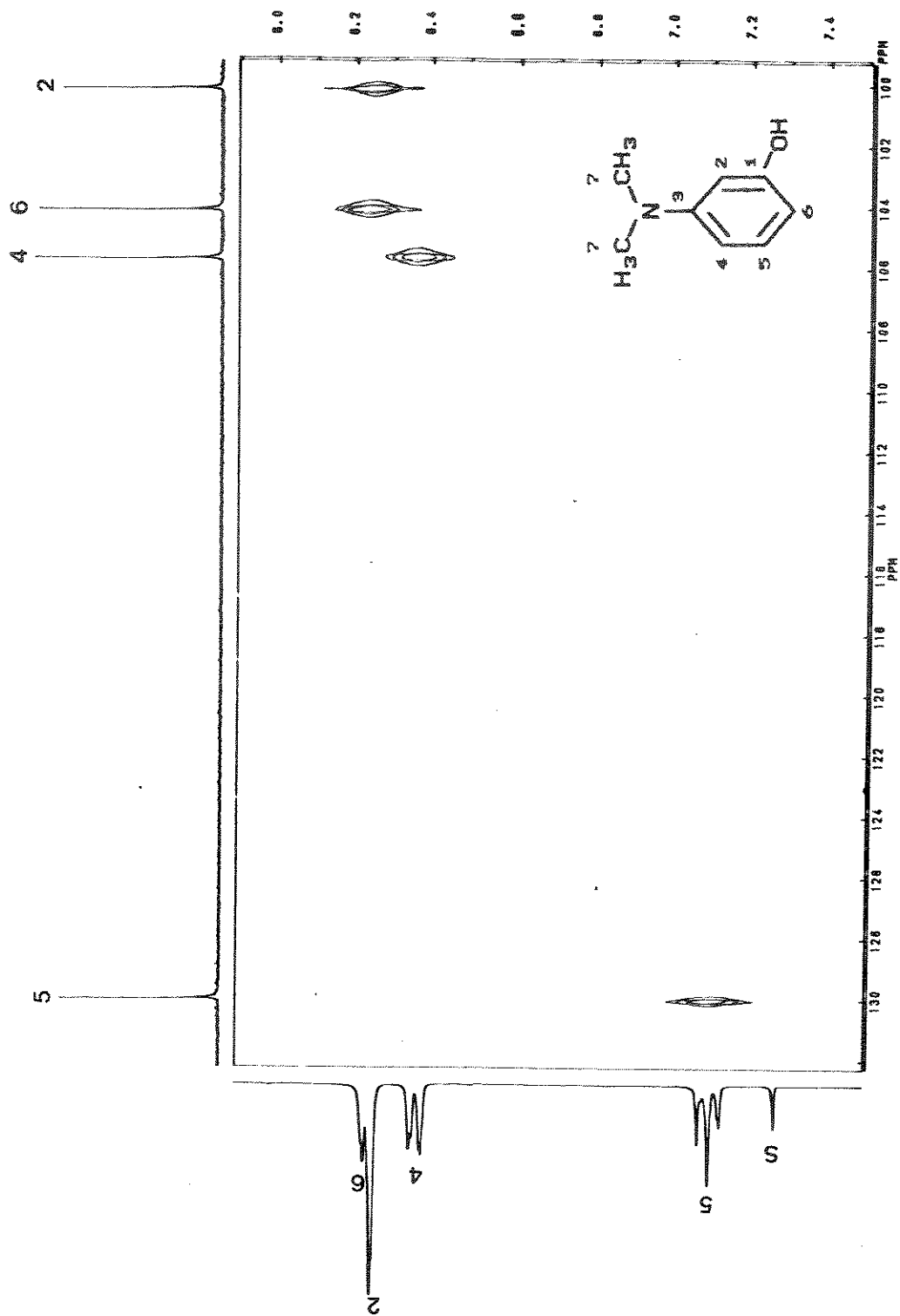


Figura B-2. Mapa de Contornos HETCOR do 3-N,N-dimetilaminofenol
(14)

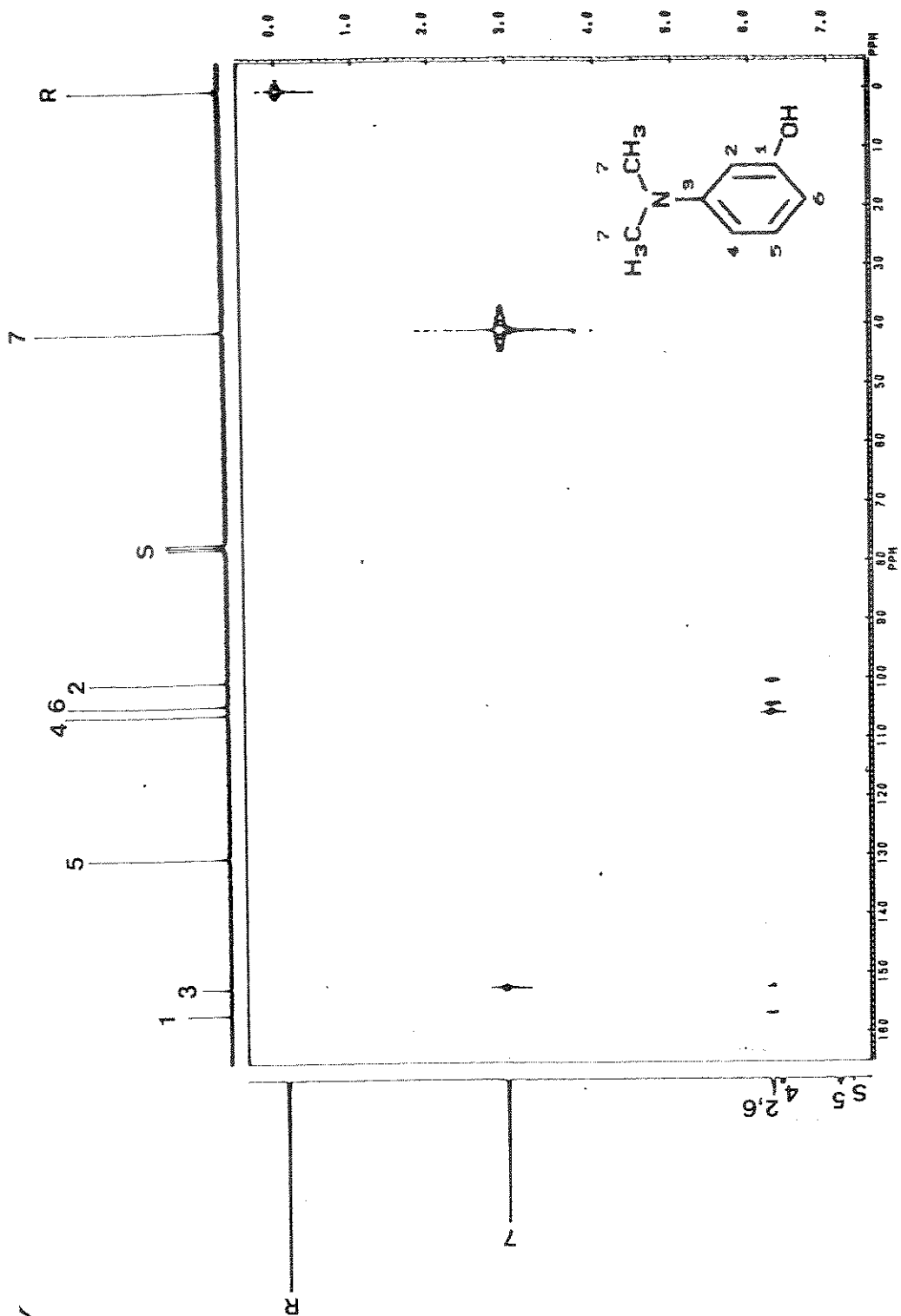


Figura B-3. Mapa de Contornos COLOC do 3-N,N-dimetilaminofenol

(14)

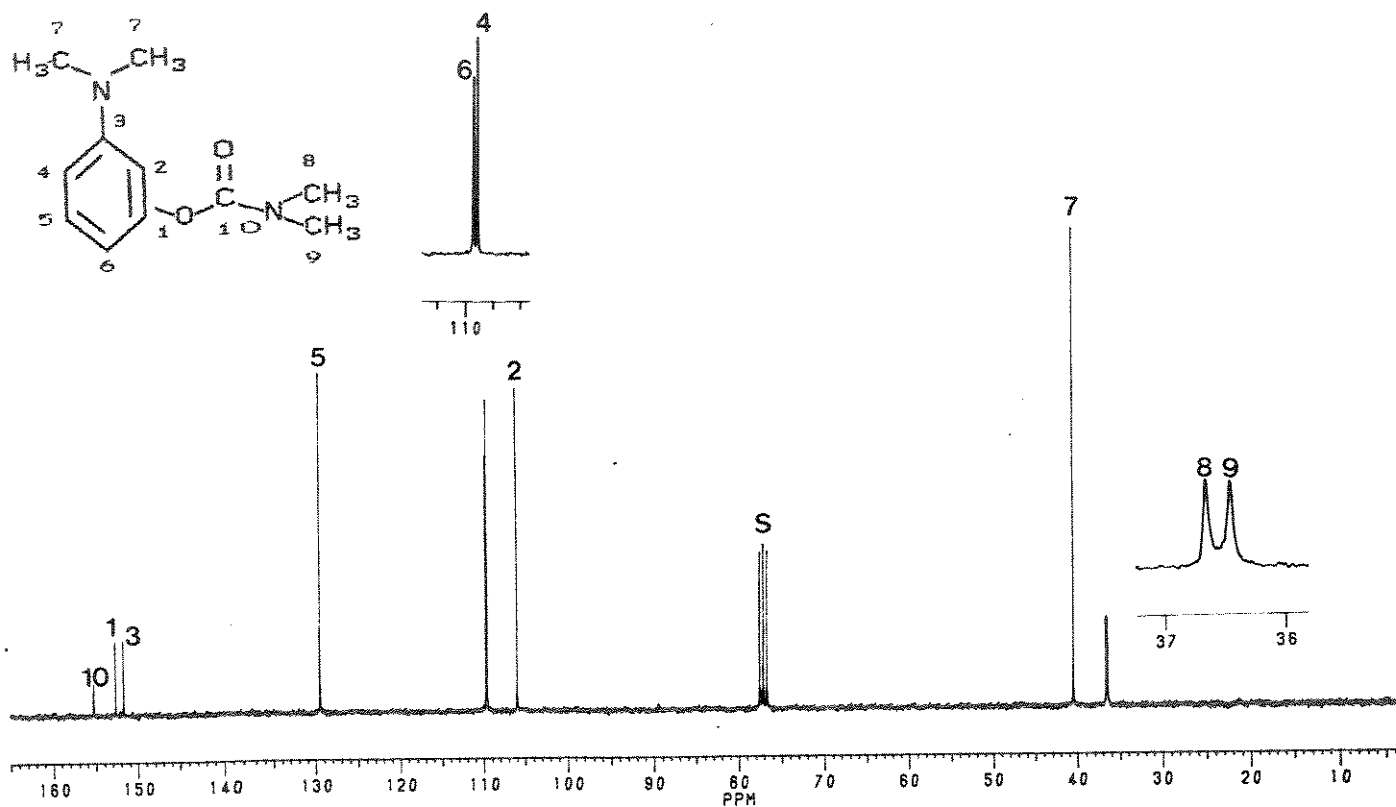


Figura B-4. Espectro de RMN de ¹³C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do N,N-dimetilcarbamato de 3-N',N'-dimetilaminofenila (16) com ampliação e expansão da região entre 36,0 e 37,0 ppm e da região entre 108,0 e 111,0 ppm

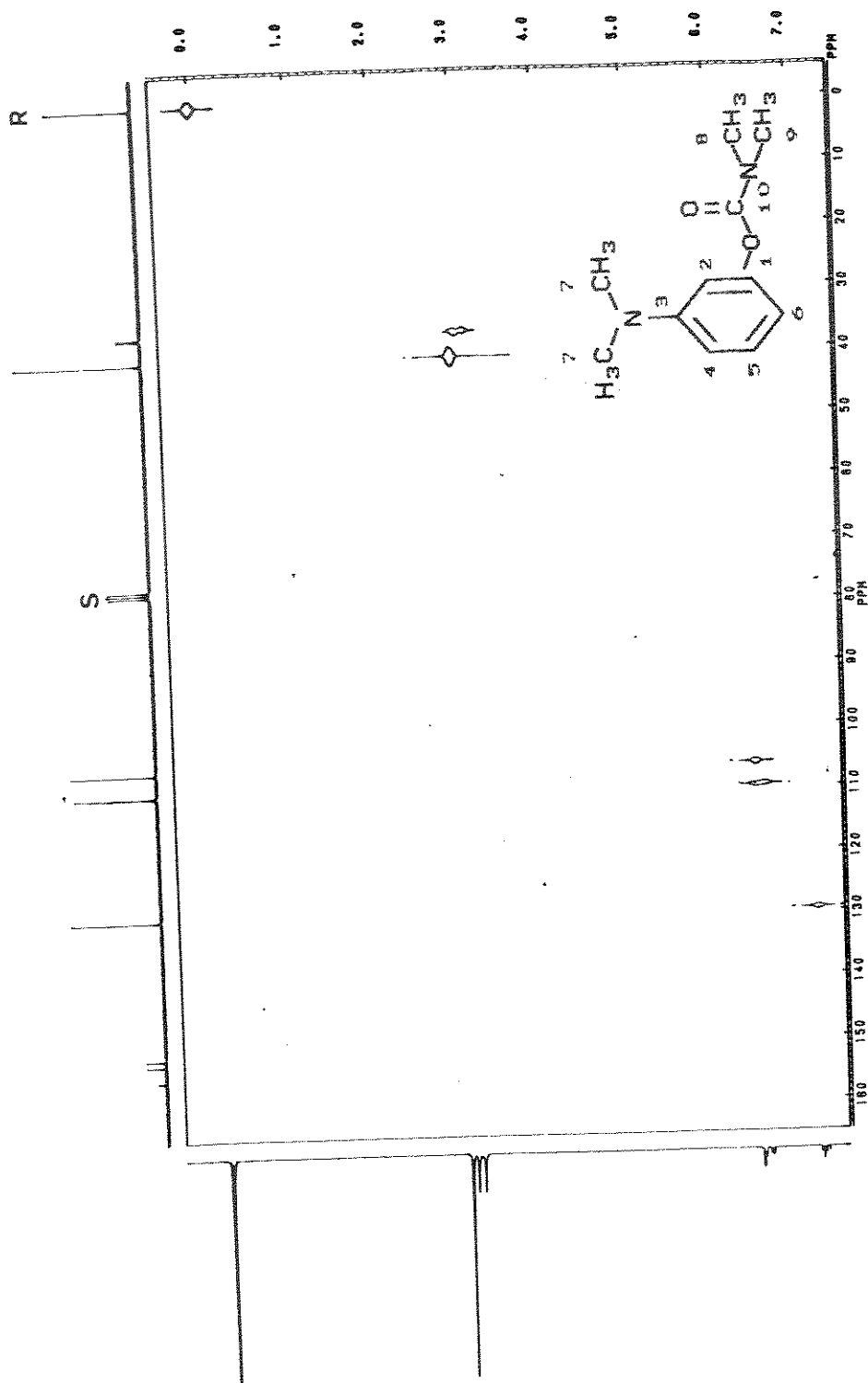


Figura B-5. Mapa de Contornos HETCOR do N,N -dimetilcarbamato de 3- N,N -dimetilaminofenila (16)

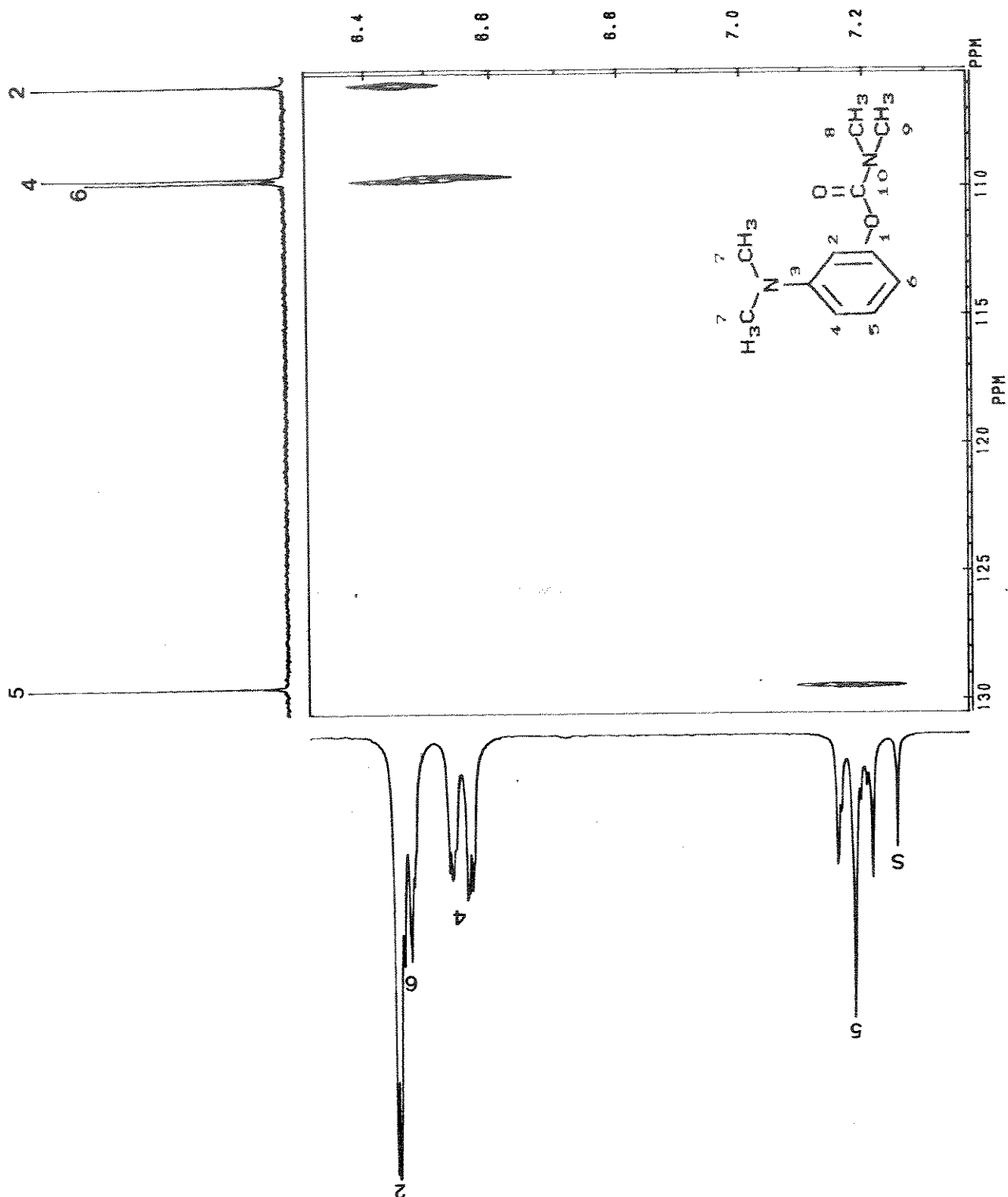


Figura B-6. Expansão da Figura B-5

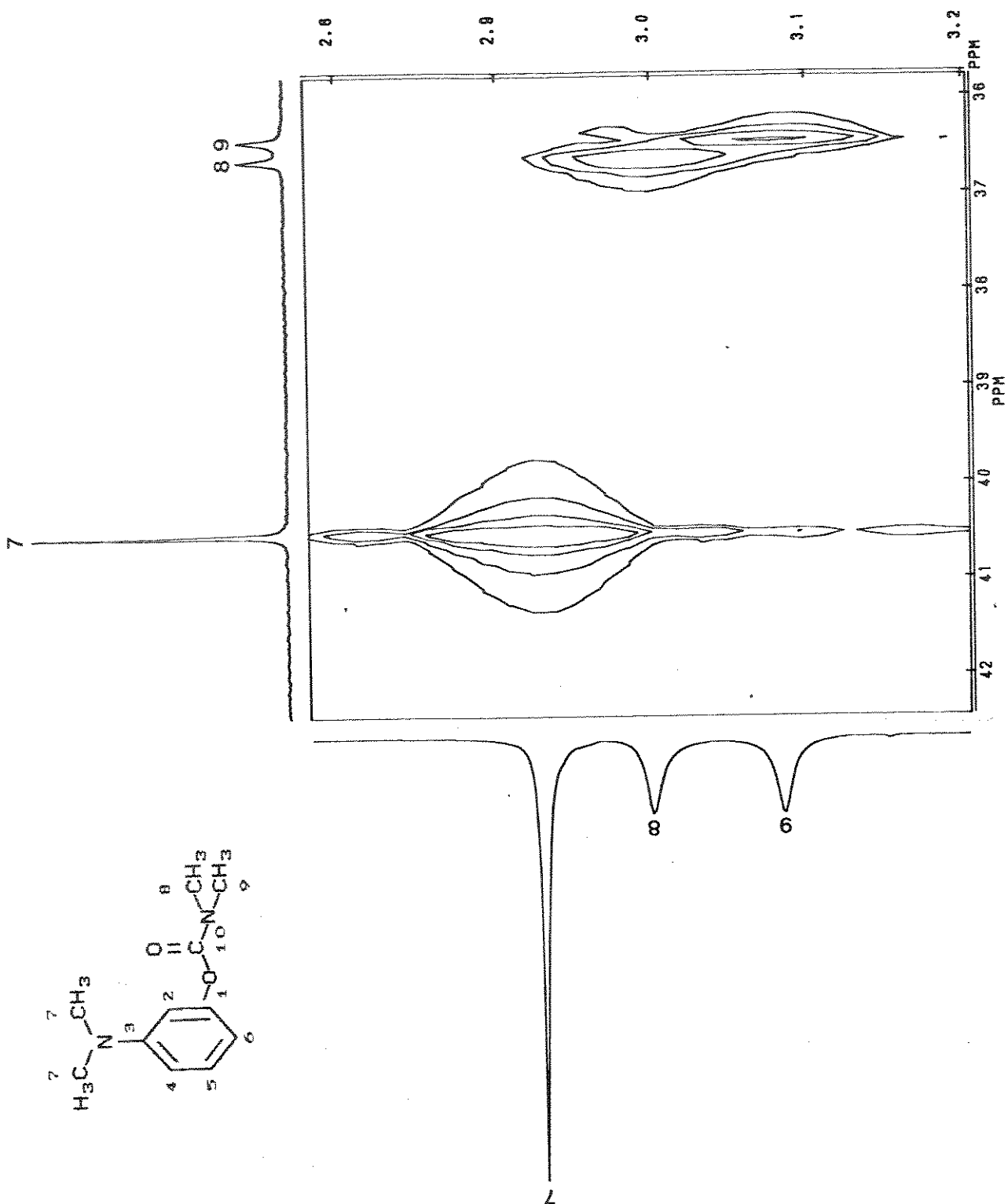


Figura B-7. Expansão da Figura B-5

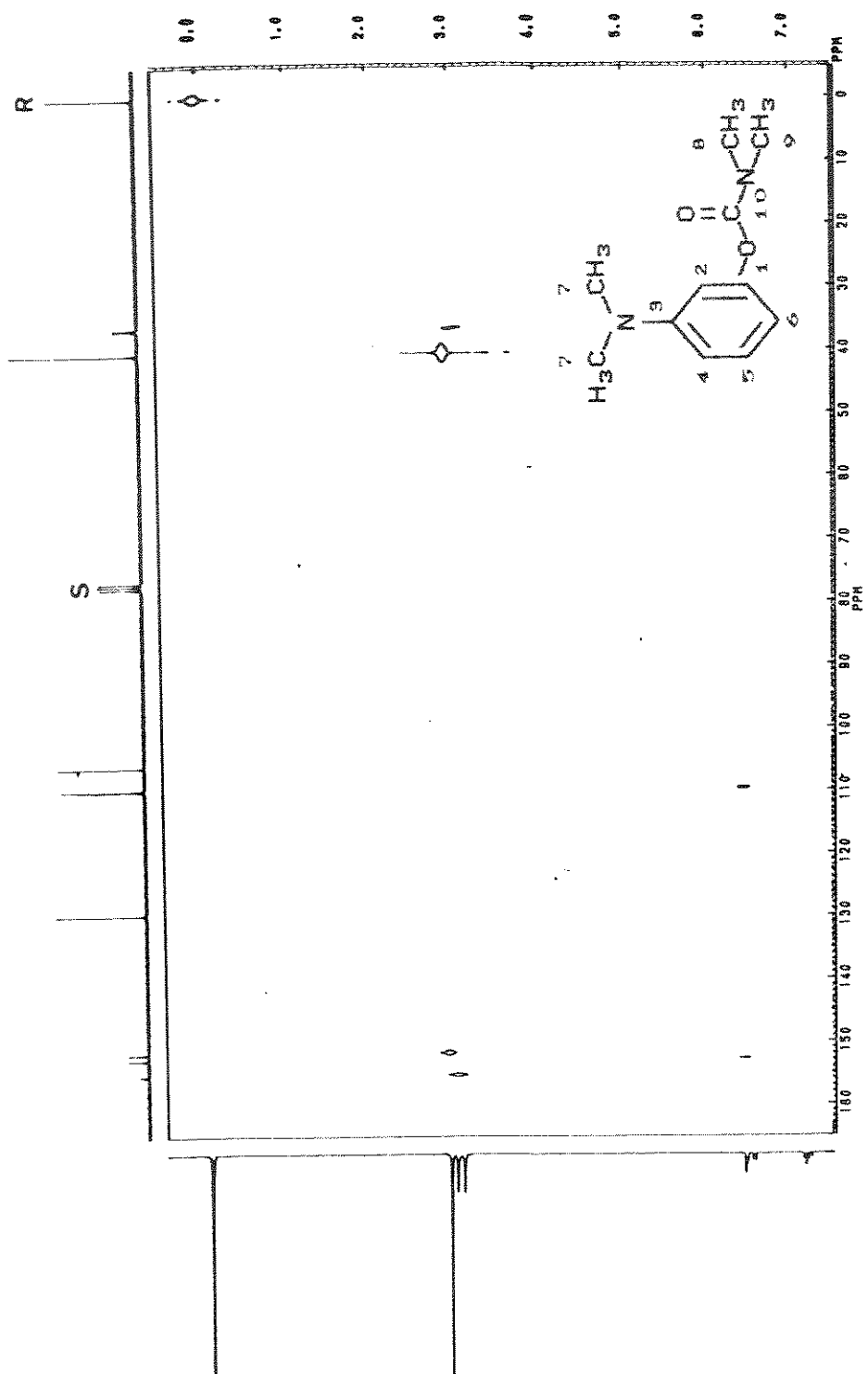


Figura B-8. Mapa de Contornos COLOC do N,N-dimetilcarbamato de 3-N',N'-dimetilaminofenila (16)

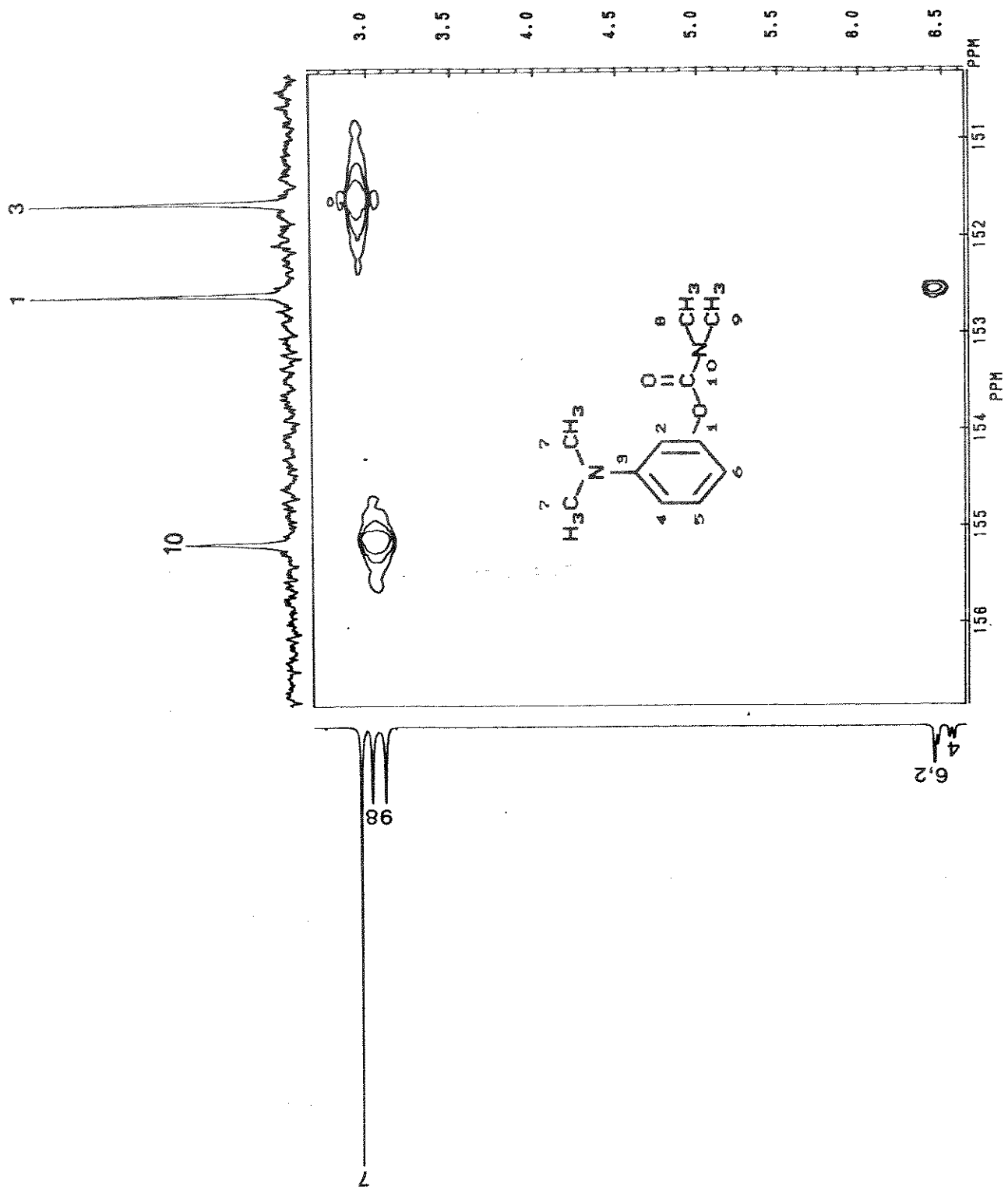


Figura B-9. Expansão da Figura B-8

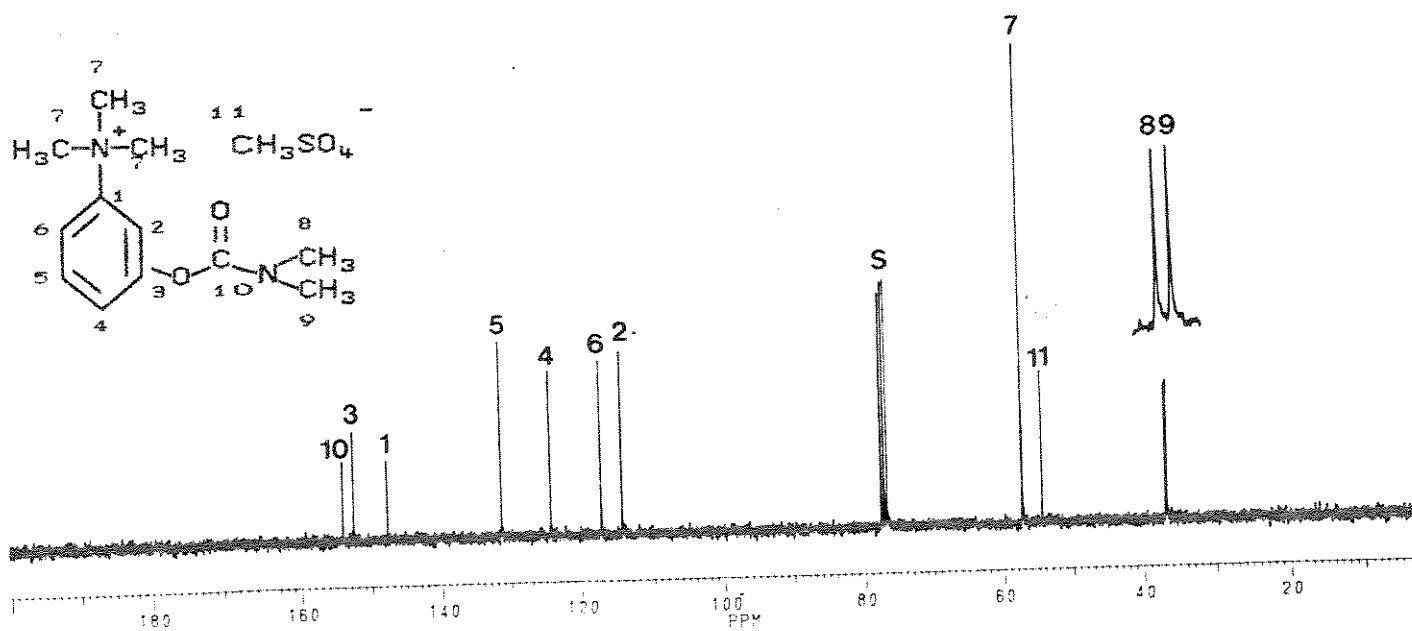


Figura B-10. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do metilsulfato de neostigmina (17) e com ampliação e expansão dos sinais à 36,6 e 36,8 ppm

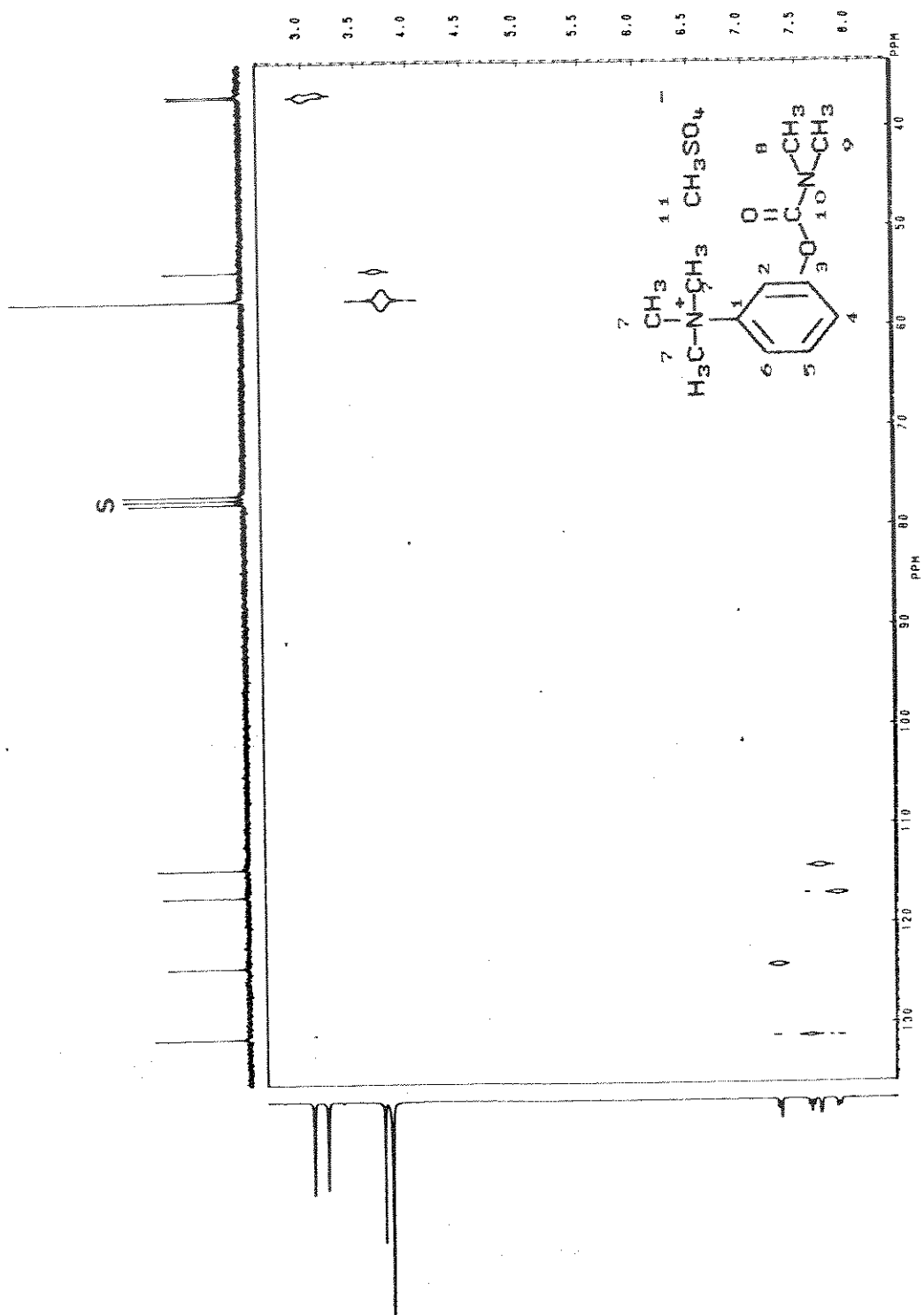


Figura B-11. Mapa de Contornos HETCOR do metilsulfato de neostigmina (17)

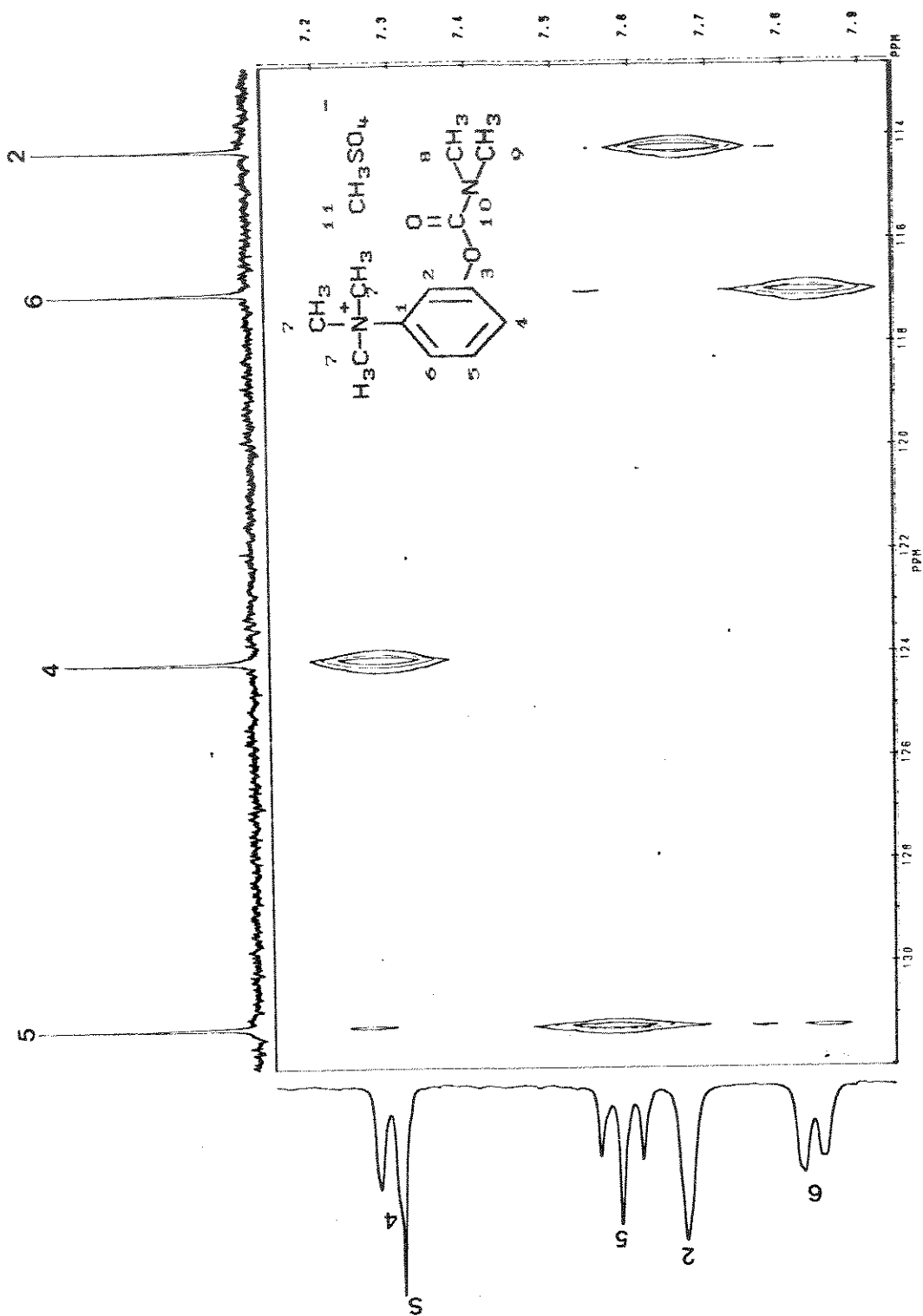


Figura B-12. Expansão da Figura B-11

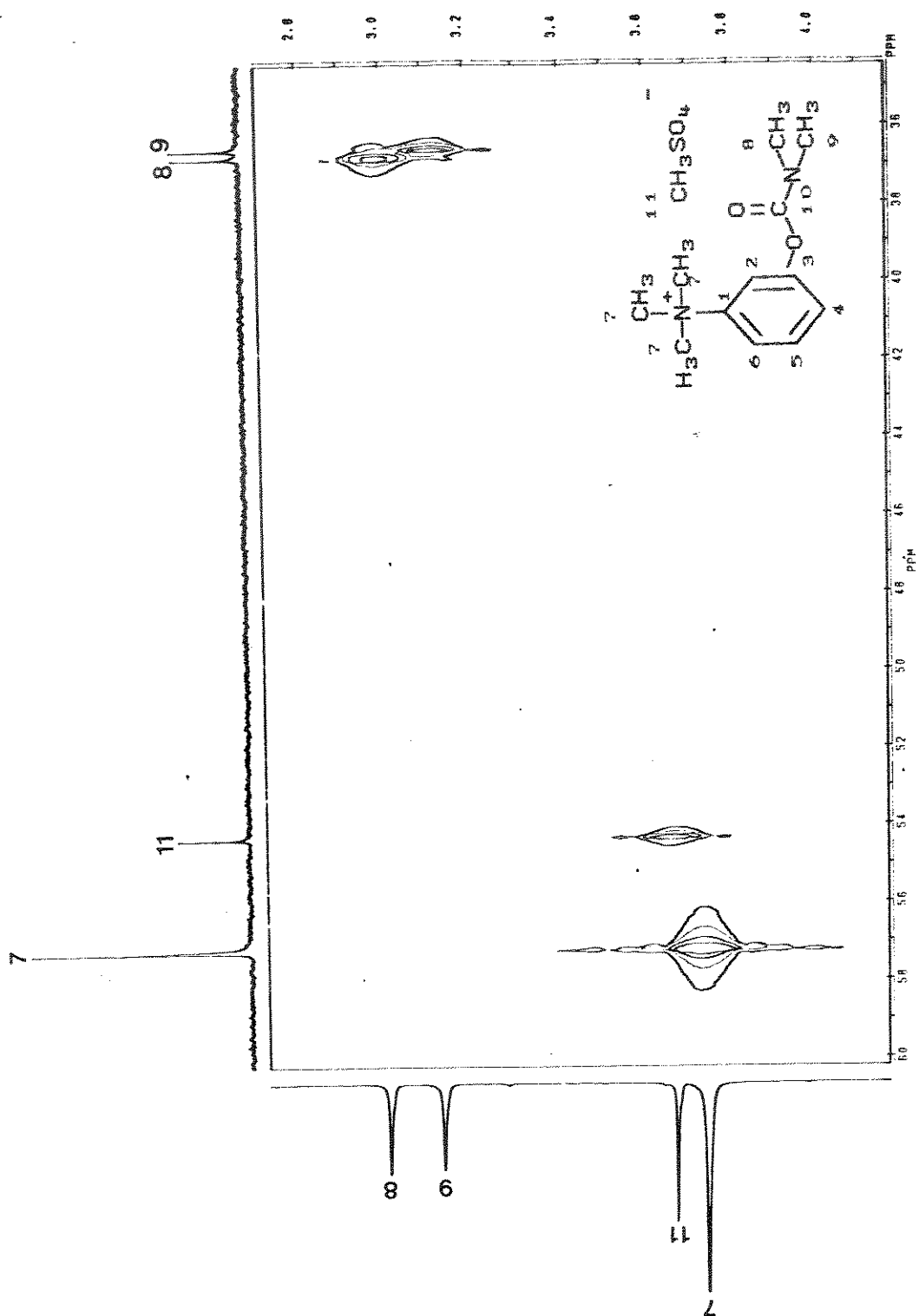


Figura B-13. Expansão da Figura B-11

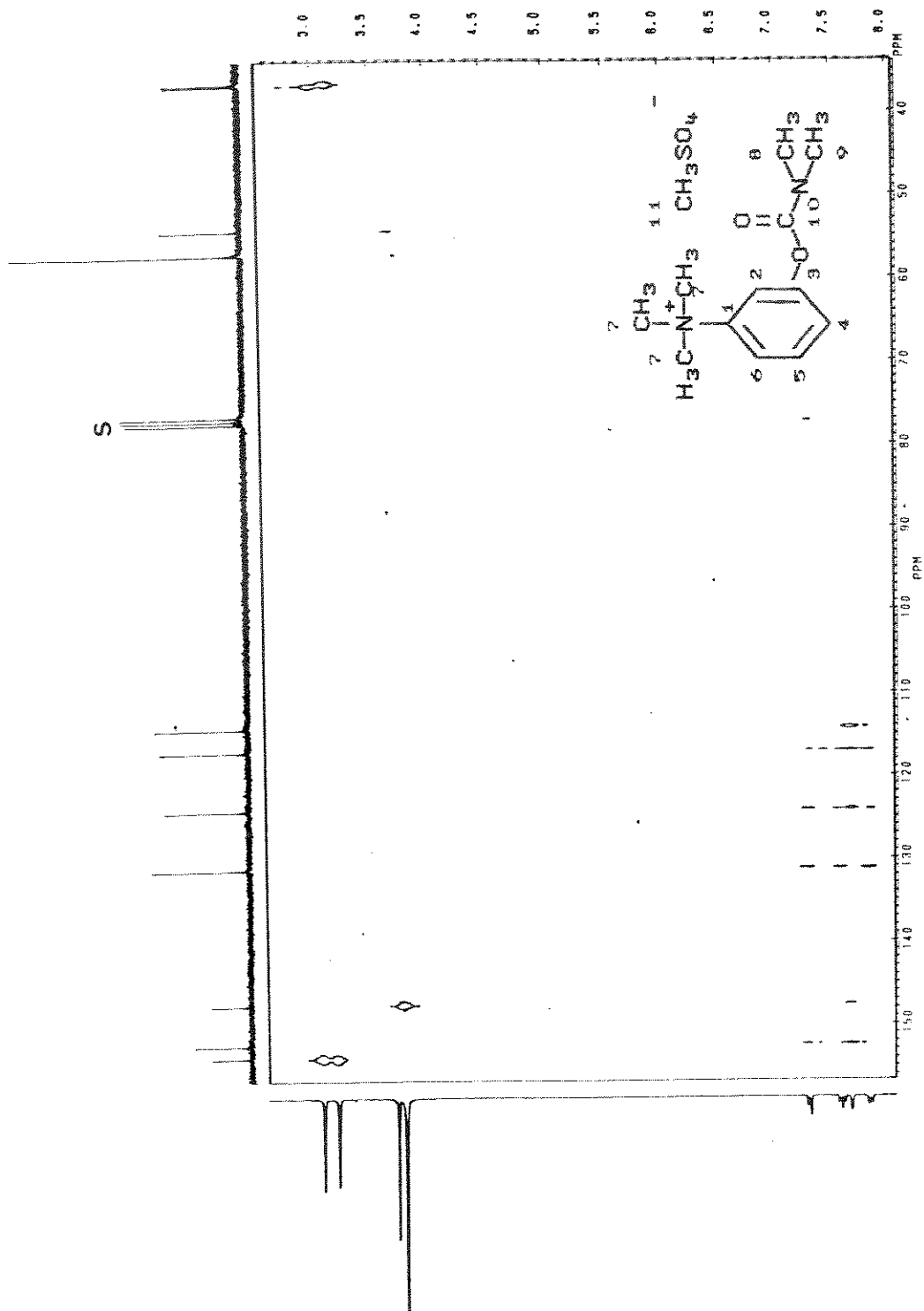


Figura B-14. Mapa de Contornos COLOC do metilsulfato de neostigmina (17)

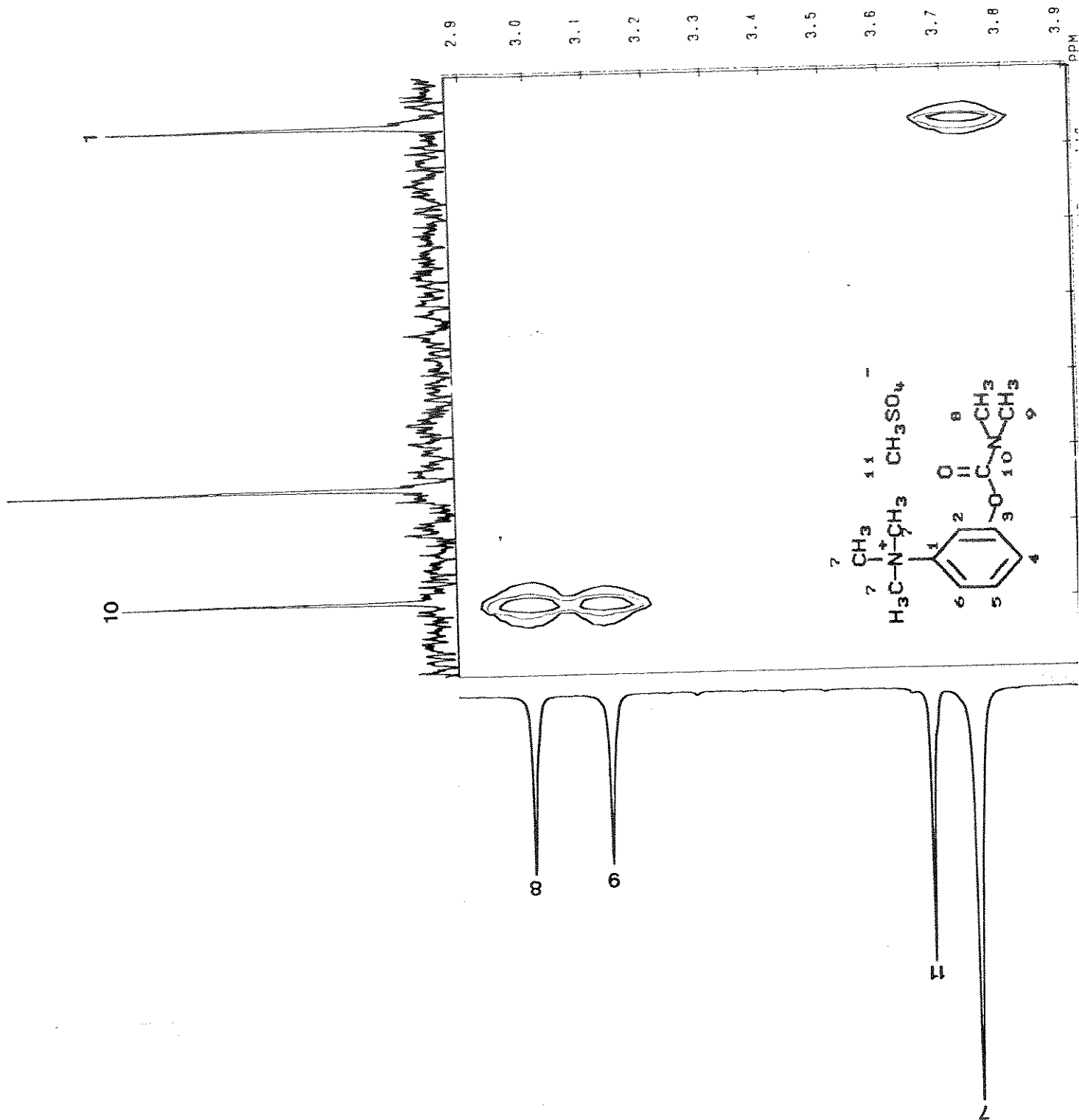


Figura B-15. Expansão da Figura B-14

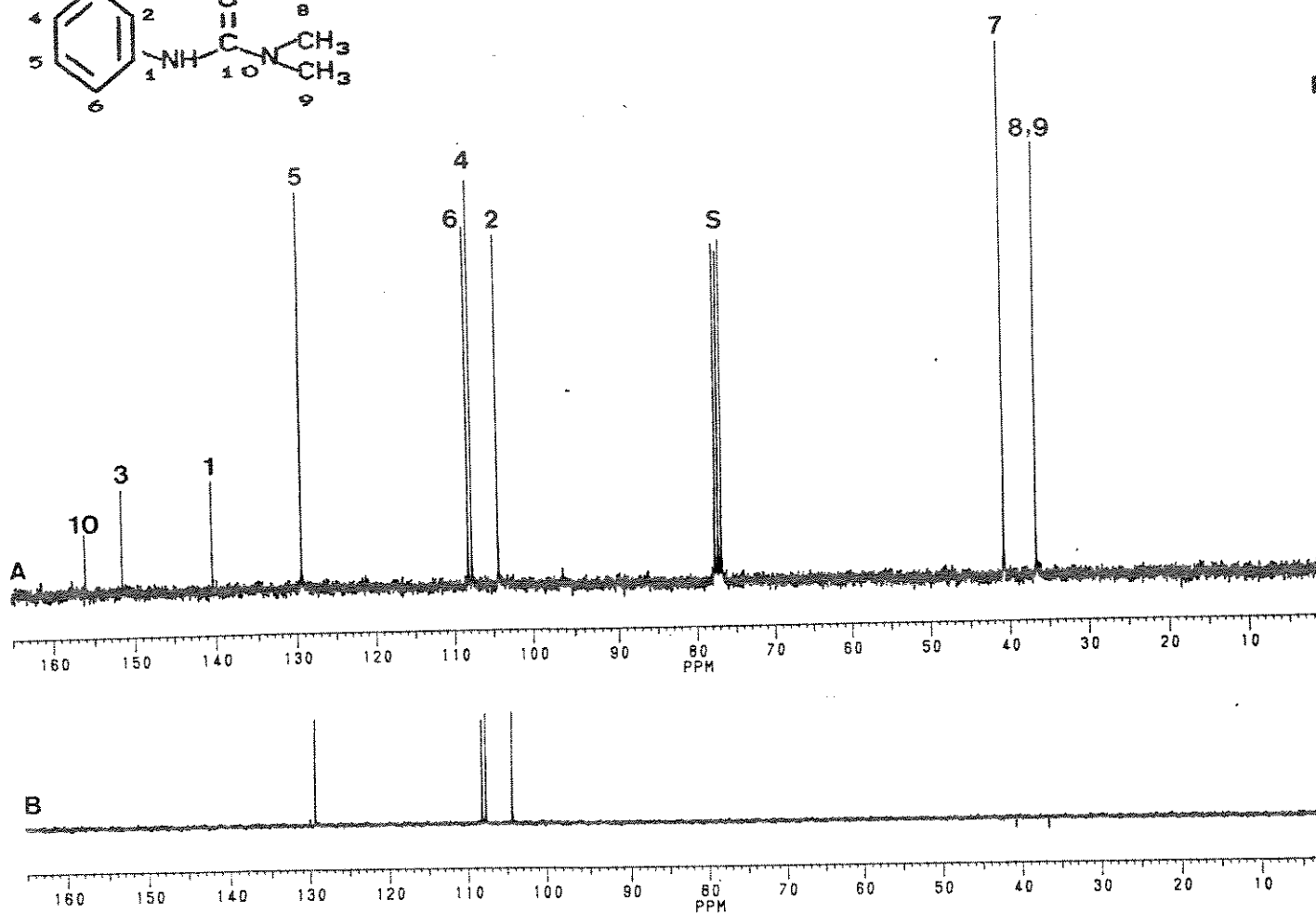
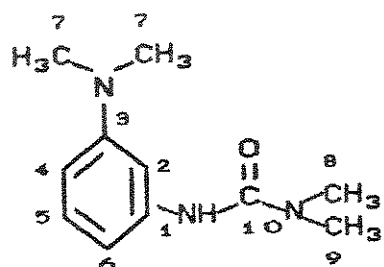


Figura B-16. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) da N' -(3-dimetilamino)fenil)- N,N -dimetiluréia (20)

a) com desacoplamento de prótons

b) com desacoplamento de prótons (DEPT 90)

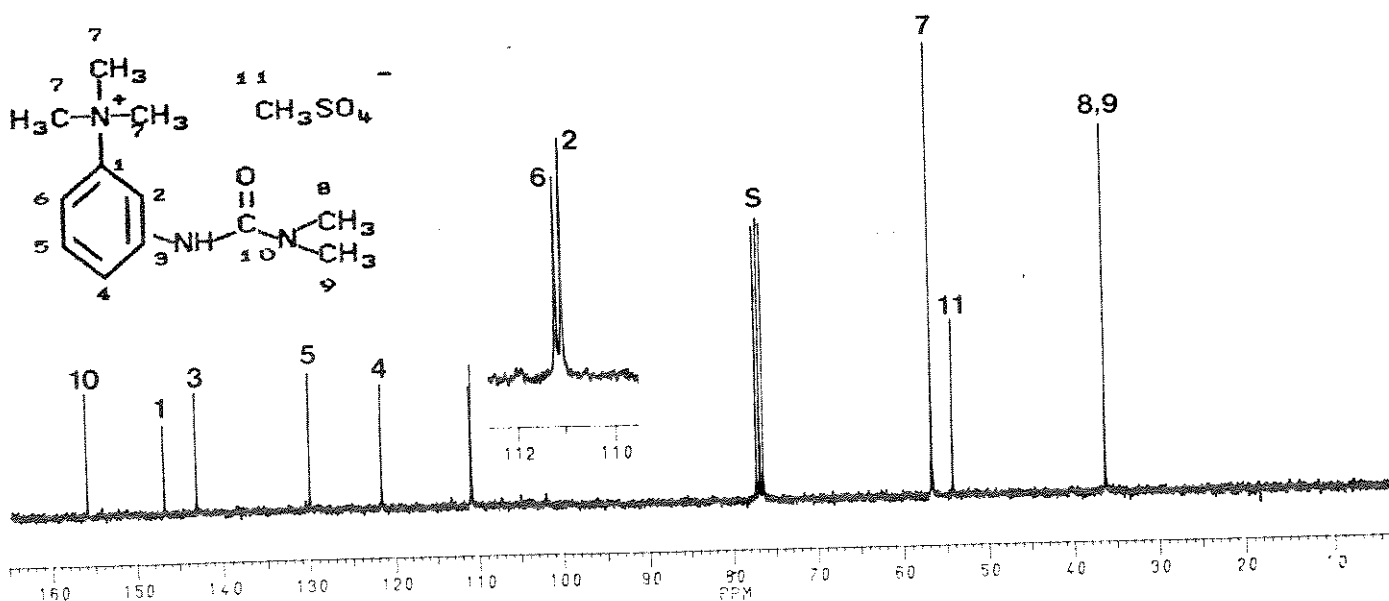


Figura B-17. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons da N⁺-(metilsulfato de 3-N,N,N-trimetilbenzenamônio)-N,N-dimetilurée (21) e com ampliação e expansão da região entre 110,0 e 112,0 ppm

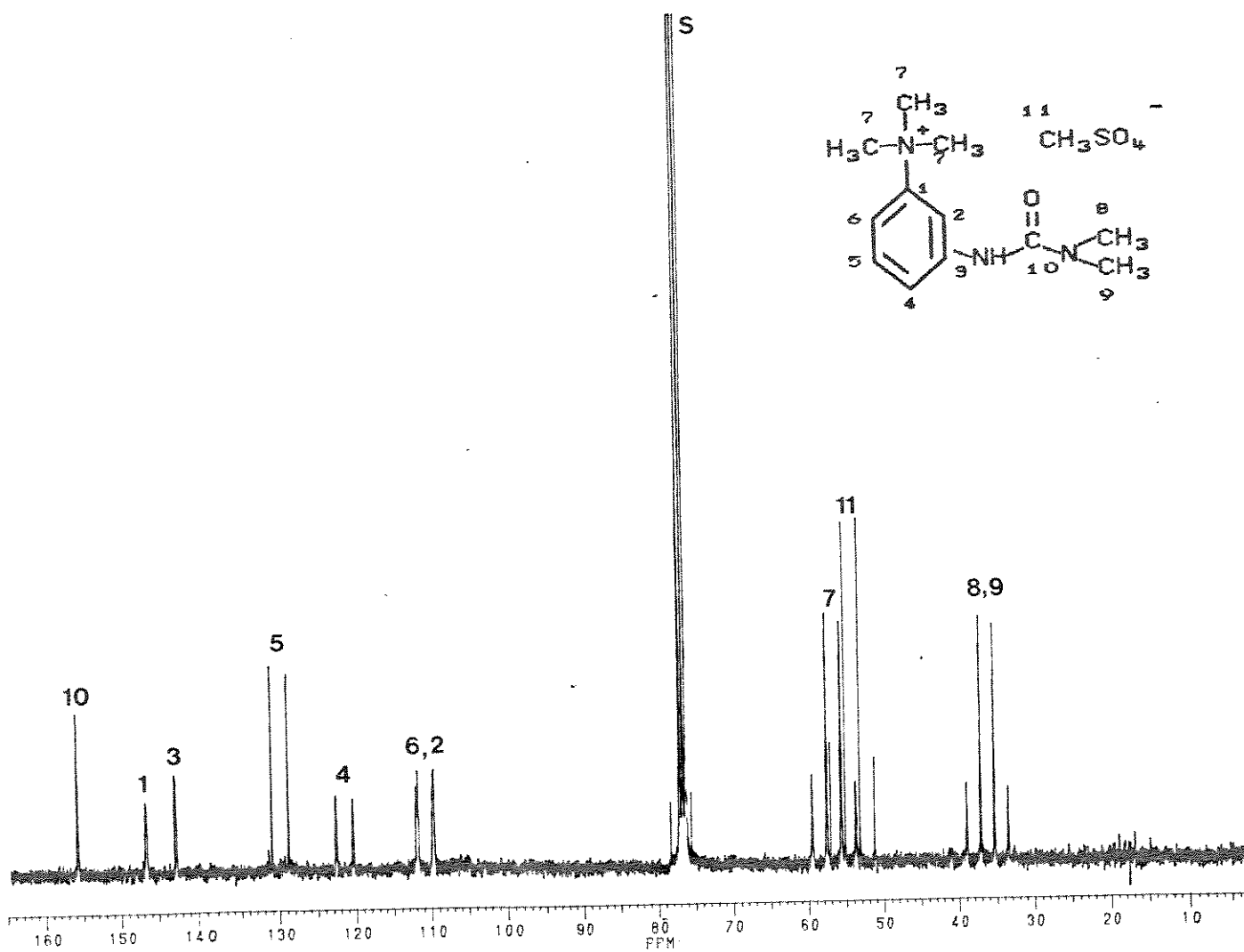


Figura B-18. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) totalmente acoplado da N^+ -(metilsulfato de 3-N,N,N-trimetilbenzenamônio)-N,N-dimetiluréia (21)

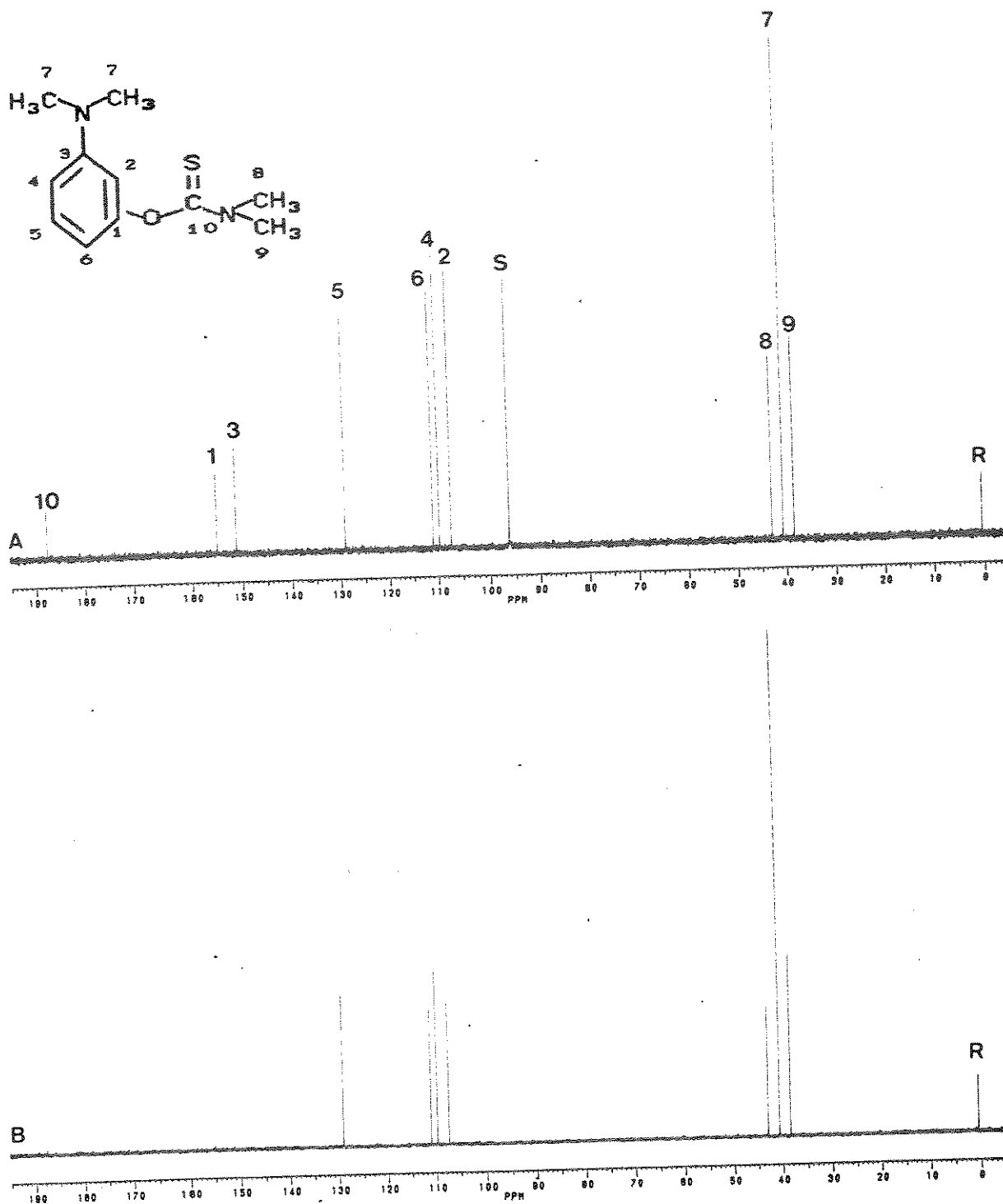
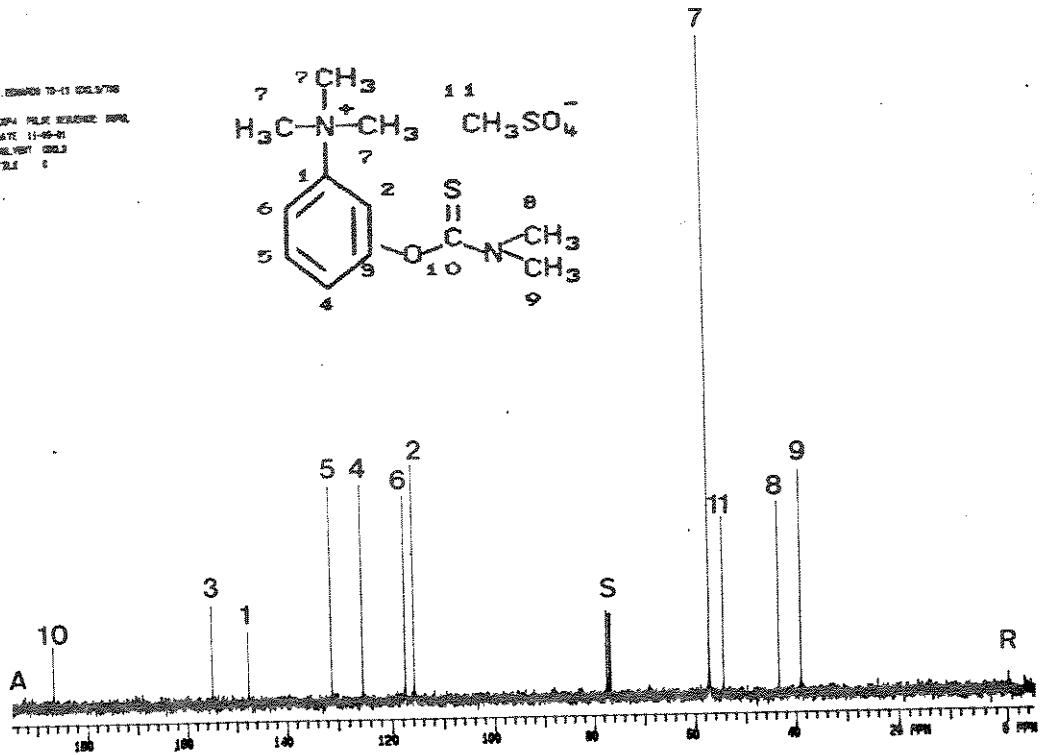
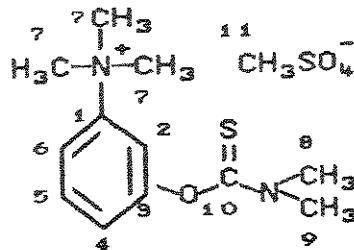


Figura B-19. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) do *N,N*-dimetilcarbamato de *o*-3-*N,N*-dimetilaminofenila (24)
 a) com desacoplamento de prótons
 b) com desacoplamento de prótons (DEPT 90)

J. EDWARDS TO-11 0243776
 CPMAS PULSED NUCLEAR MR
 DATE 11-09-91
 SOLVENT CDCl₃
 FILE 1



J. EDWARDS TO-11 0243776
 CPMAS PULSED NUCLEAR MR
 DATE 11-09-91
 SOLVENT CDCl₃
 FILE DEPT

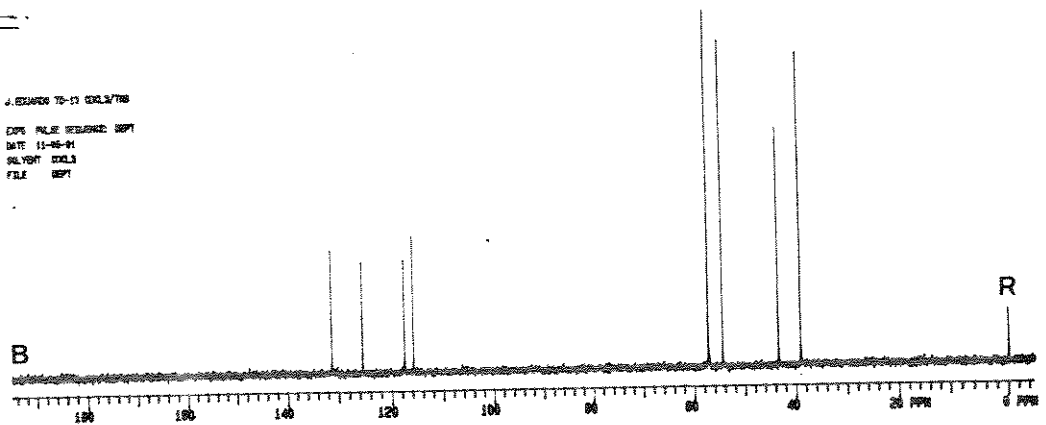


Figura B-20. Espectro de RMN de ¹³C (75,5 MHz) do metilsulfato de 3-[[N,N,N-trimetilbenzenamônio]tiocarbonilóxil-N,N,N-trimetilbenzenamônio (25)

a) com desacoplamento de prótons

b) com desacoplamento de prótons (DEPT 90)

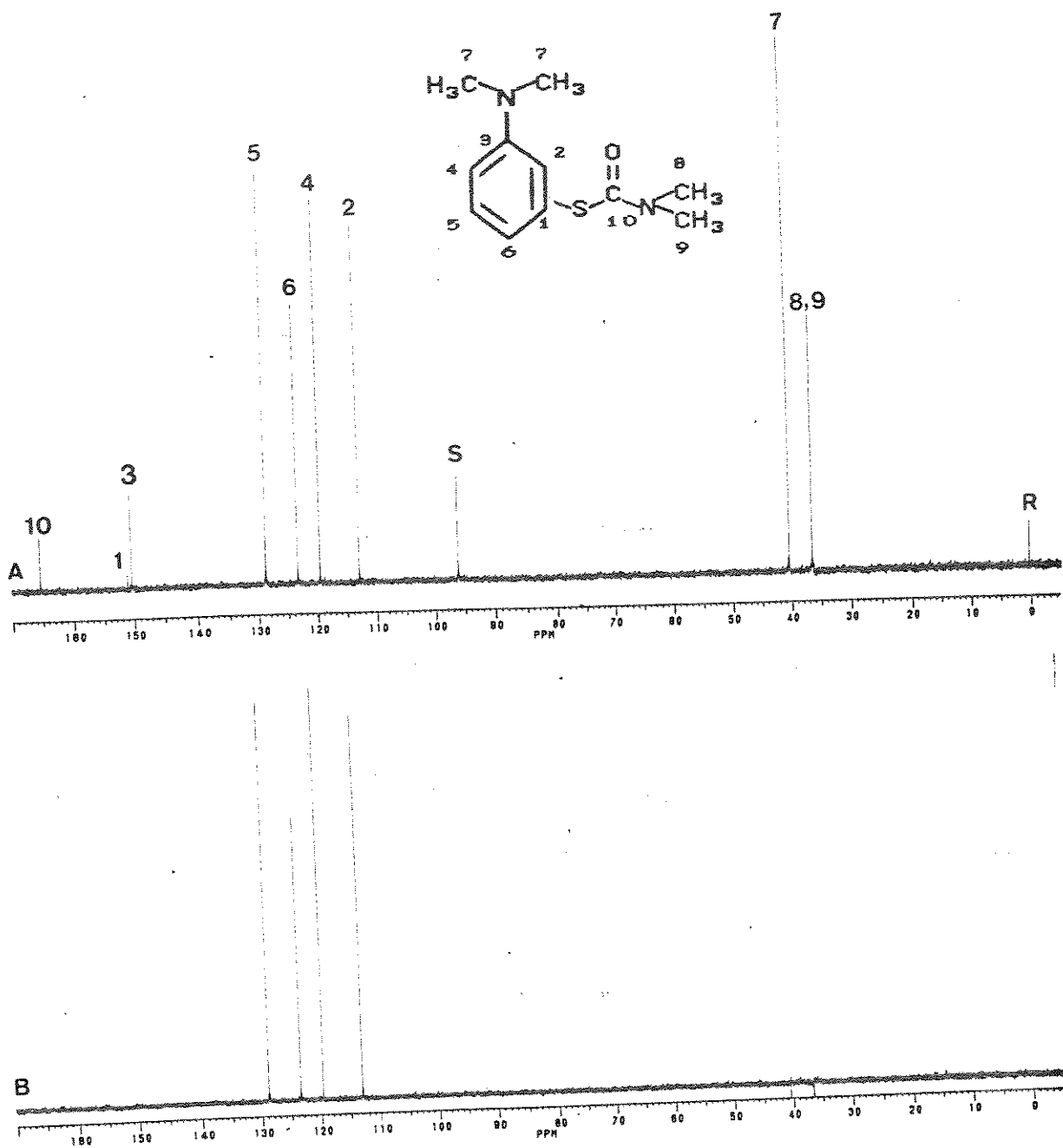
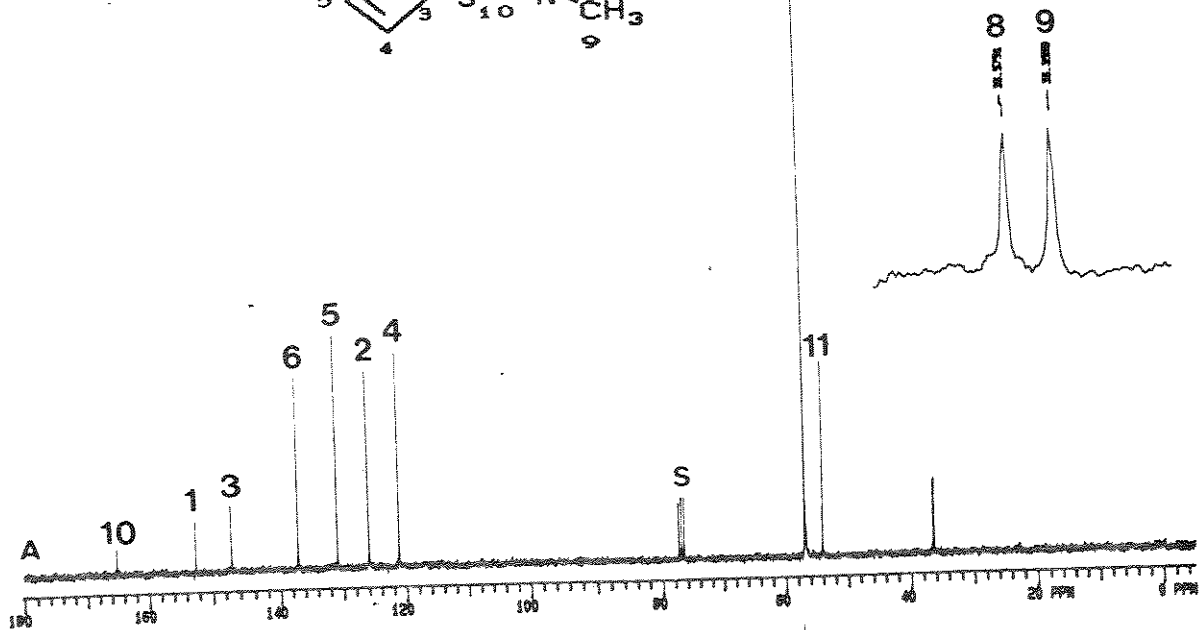
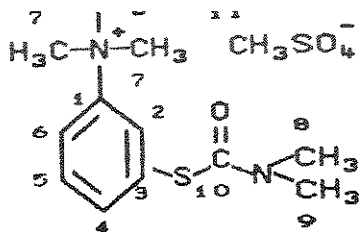


Figura B-21. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) do N,N-dimetilcarbama
 motiato de 3-N,N'-dimetilaminofenila (26)
 a) com desacoplamento de prótons
 b) com desacoplamento de prótons (DEPT 90)

J. RESEARCH TO-18 02/13/78
 EPPS POLAR RESONANCE DEPT
 DATE 11-13-78
 SOLVENT CDCl₃
 FILE 5



J. RESEARCH TO-18 02/13/78
 EPPS POLAR RESONANCE DEPT
 DATE 11-13-78
 SOLVENT CDCl₃
 FILE DEPT

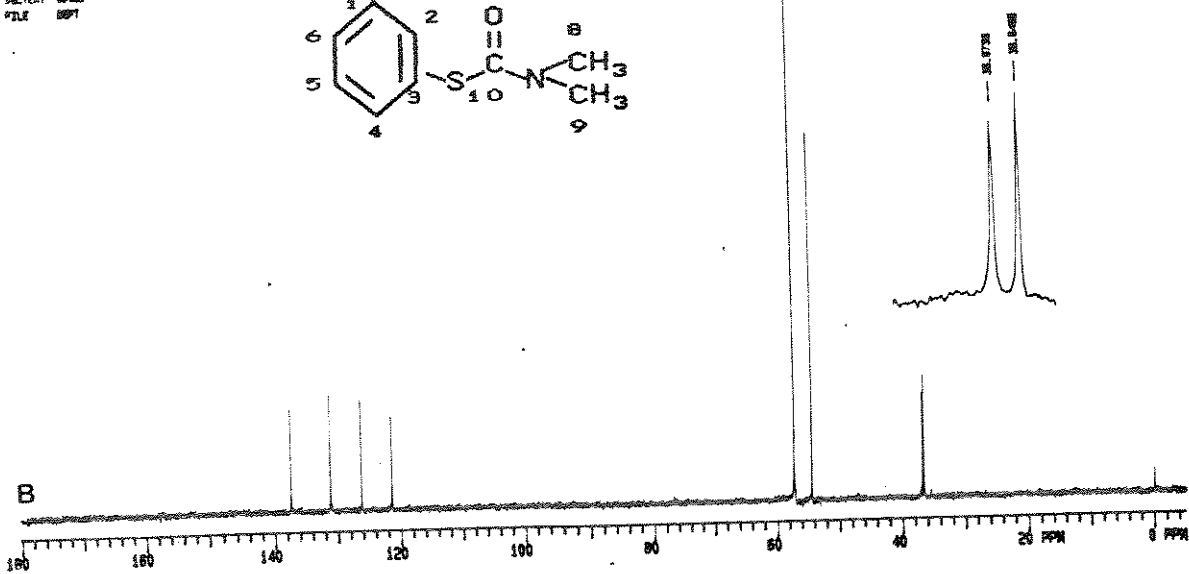
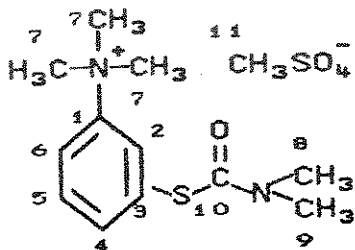


Figura B-22. Espectro de RMN de ¹³C (75,5 MHz) do metilsulfato de 3-[[[(dimetilamino)carbonil]sulfal]-N,N,N-trimetilbenzênamônio (27)

a) com desacoplamento de prótons e com ampliação/expansão dos sinais à 36,4 e 36,6 ppm

b) com desacoplamento de prótons (DEPT 135)

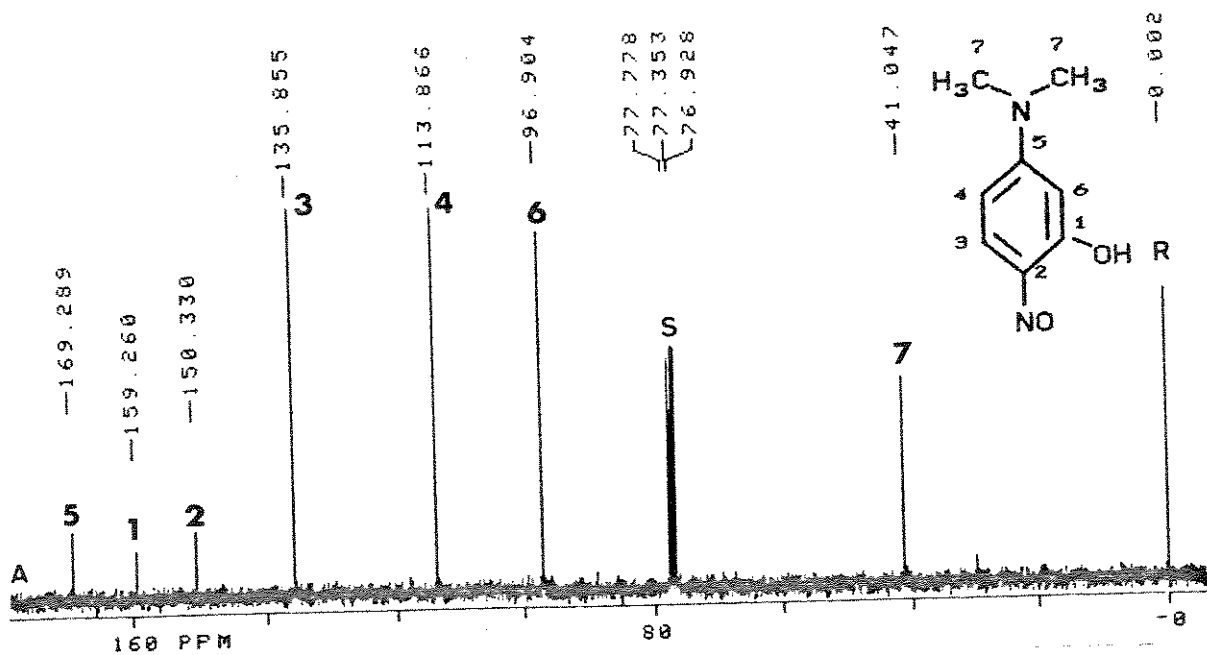
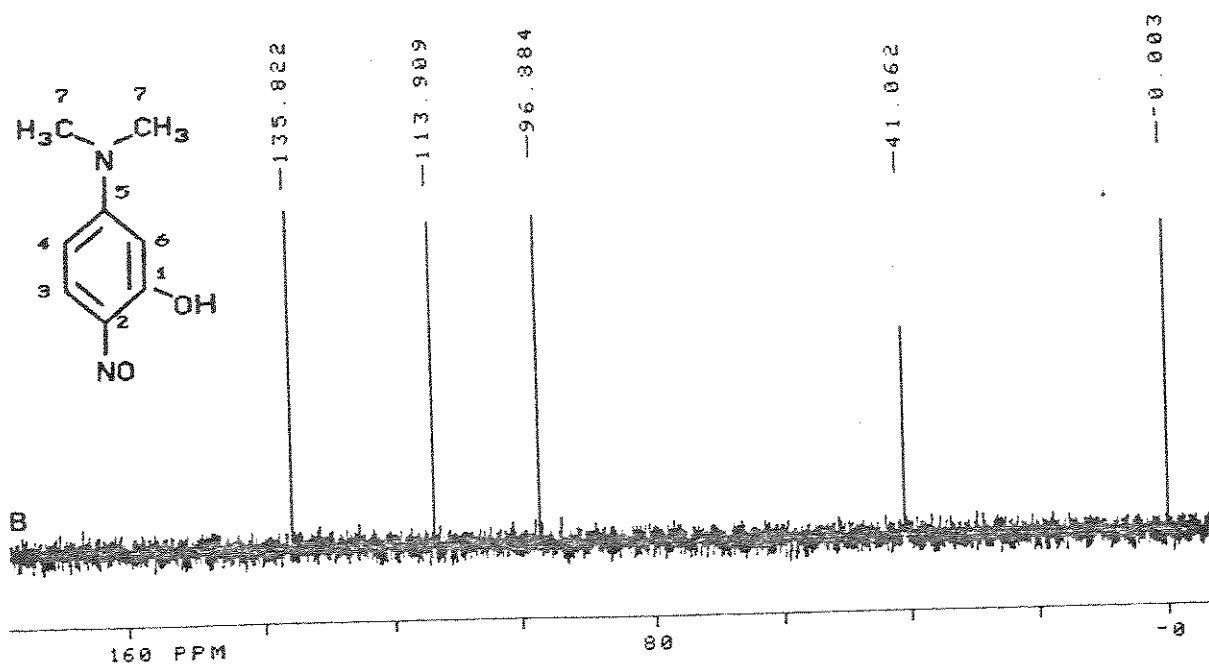


Figura B-23. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) do 5-N,N-dimetilamino-2-nitrosfenol (28)

a) com desacoplamento de prótons

b) com desacoplamento de prótons (DEPT 90)

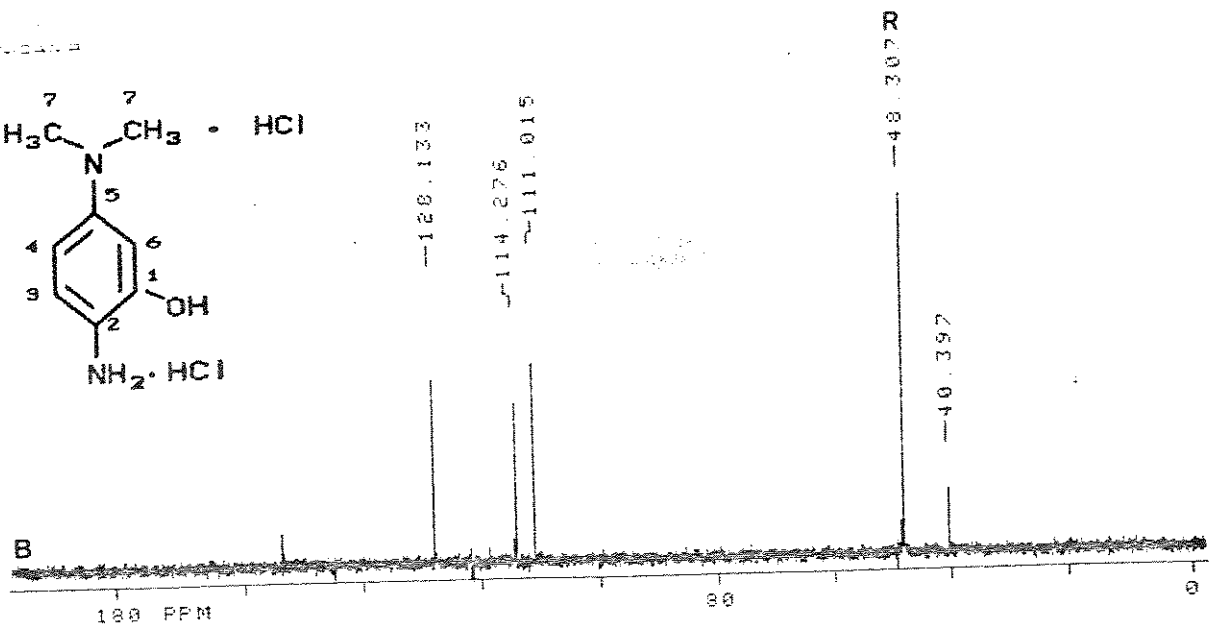
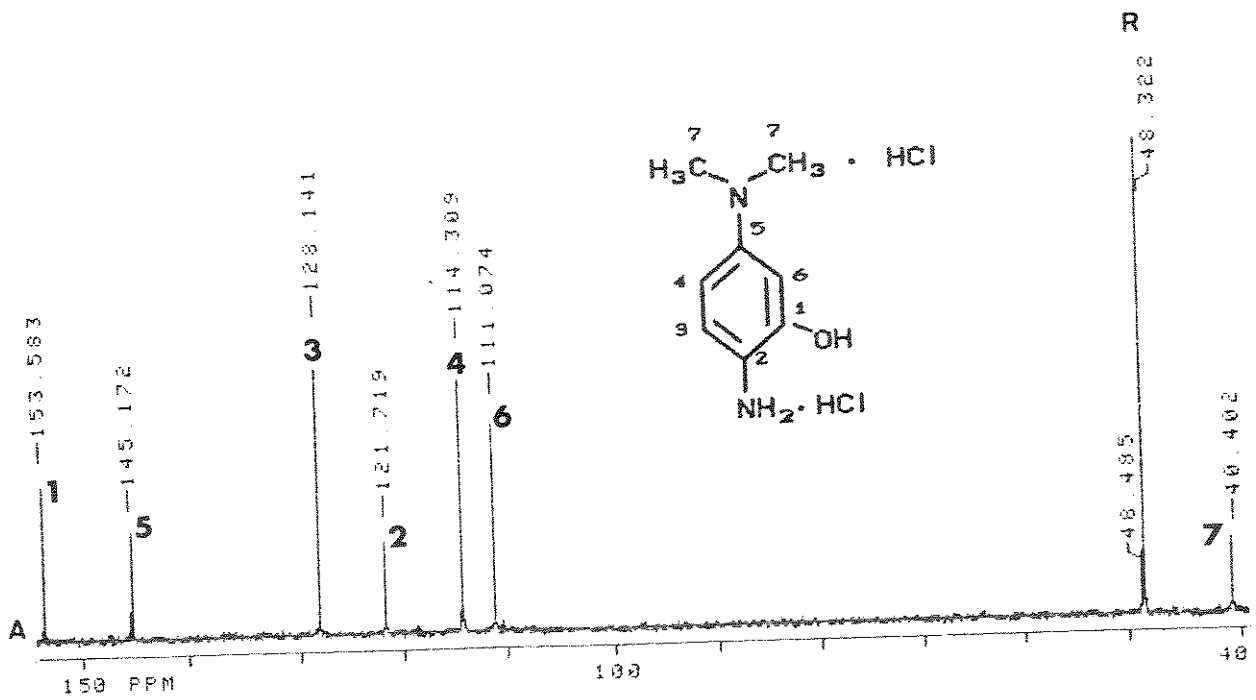


Figura B-24. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) do dicloridrato de 2-amino-5-N,N-dimetilaminofenol (29)

a) com desacoplamento de prótons

b) com desacoplamento de prótons (DEPT 90)

J. EDUARDO IODAMONOFENOL

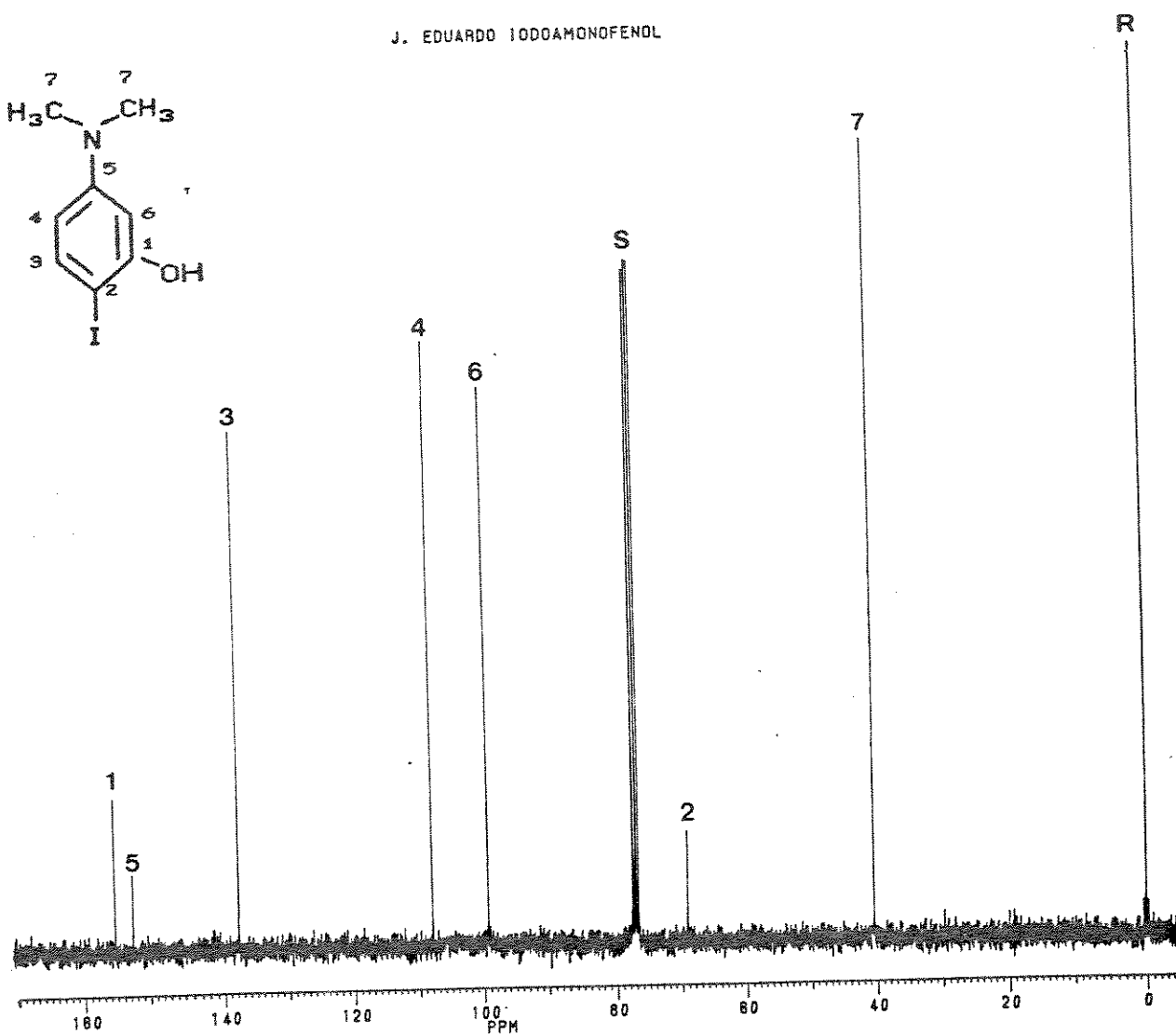


Figura B-25. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do 2-iodo-5-N,N-dimetilaminofenol (30)

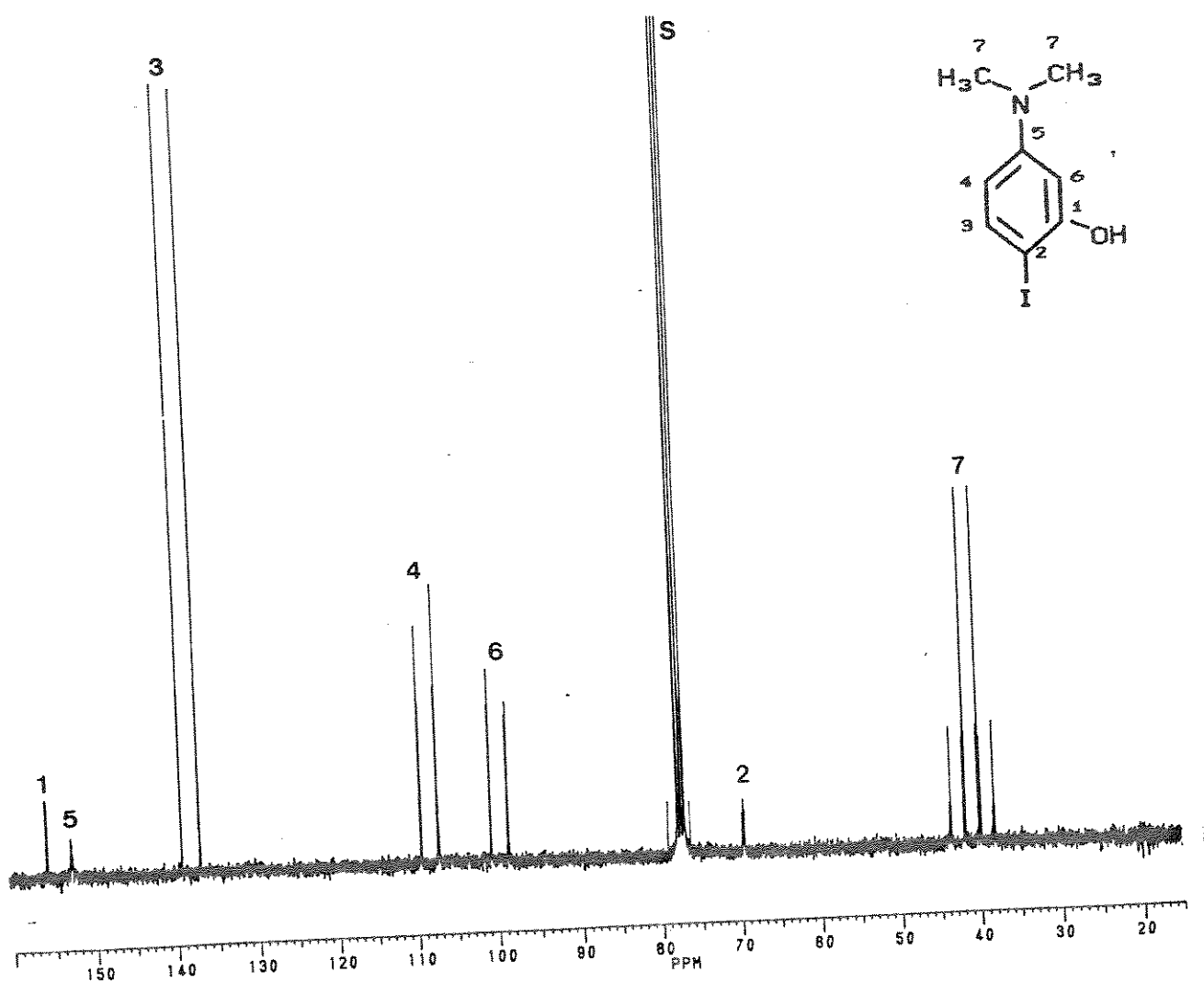


Figura B-26. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) totalmente acoplado do 2-iodo-5-N,N-dimetilaminofenol (30)

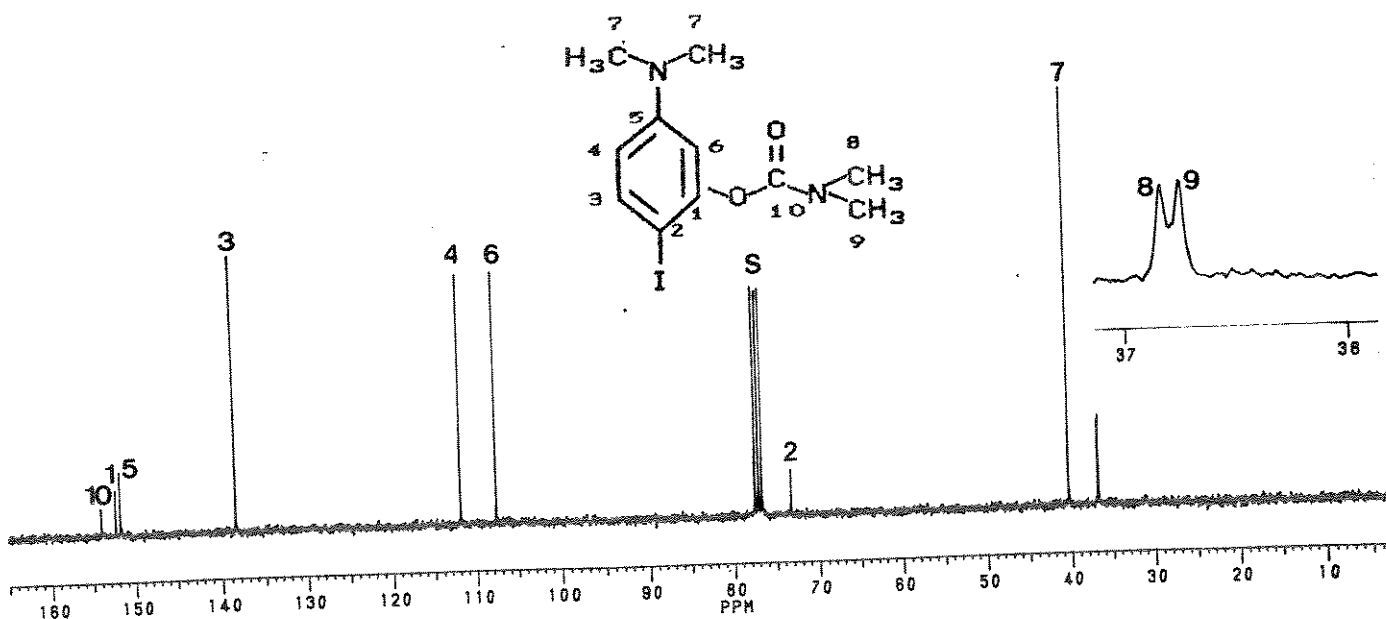


Figura B-27. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do N,N -dimetilcarbamatato de 2-iodo-5- N,N -dimetilaminofenila (31) e com ampliação e expansão da região entre 36,0 e 37,0 ppm

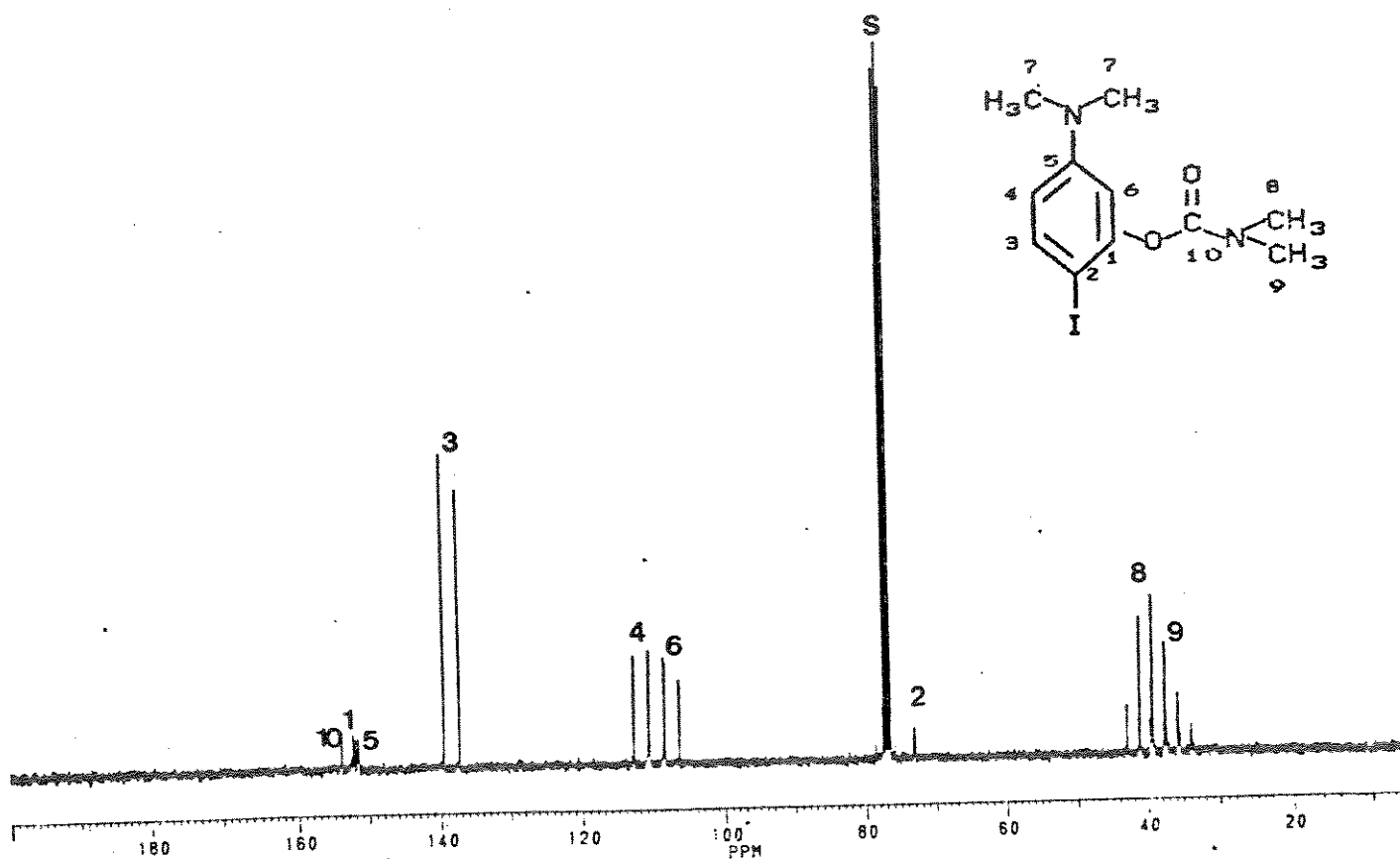


Figura B-28. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) totalmente acoplado do N,N-dimetilcarbamato de 2-iodo-5-N',N'-dimetilaminofenila (31)

J. PEDU COLLEGIUM
 DATA: 01-10-80
 COLLEGIUM COLLEGIUM
 FILE: C

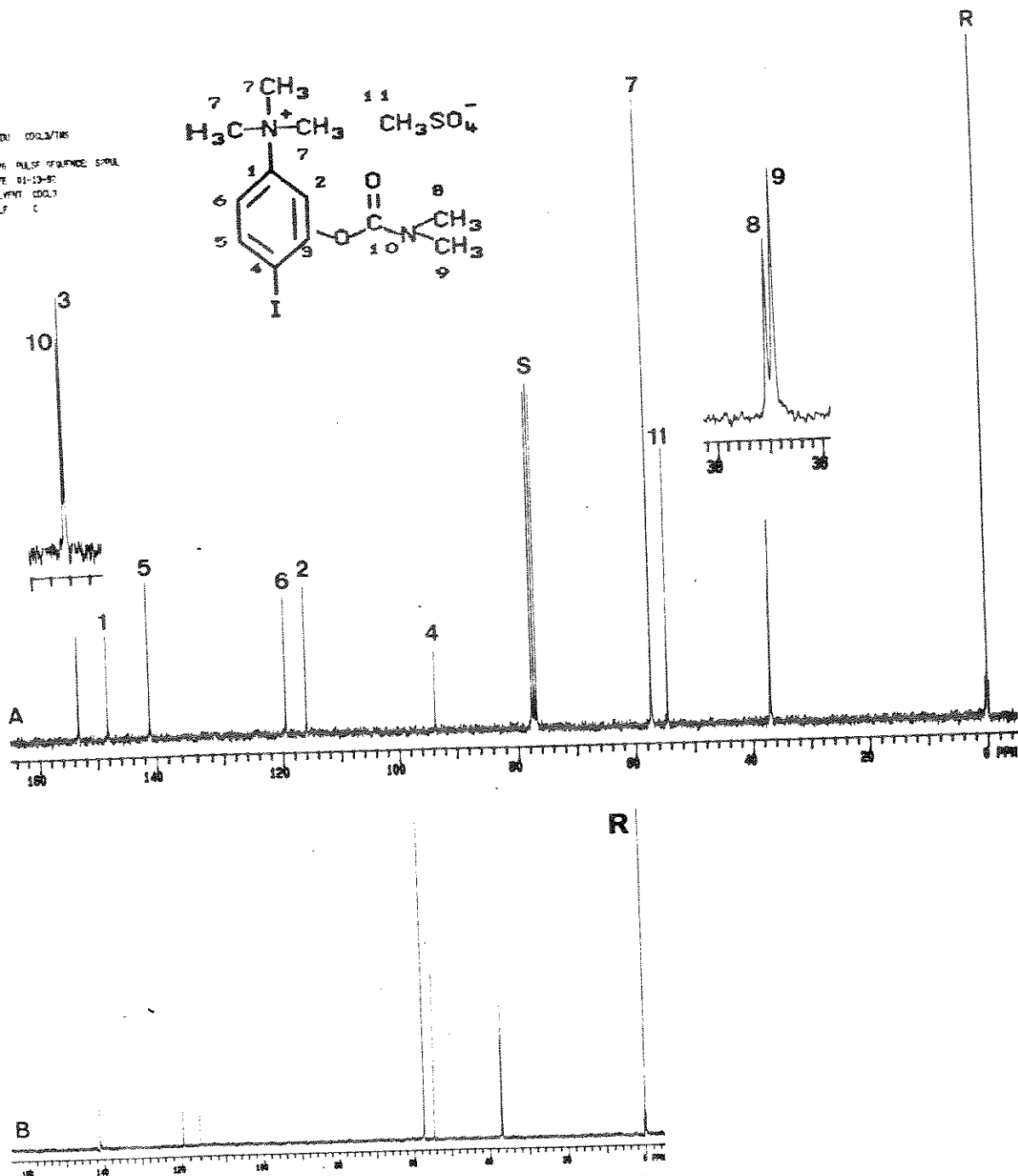


Figura B-29. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) do metilsulfato de 3-[[[(dimetilamino)carbonil]óxil-4-iodo-N,N,N-trimetil] benzenamônio (32)

a) com desacoplamento de prótons e com ampliação/expansão dos sinais à 36,9 e 37,0 ppm e dos sinais à 153,1 e 153,2 ppm

b) com desacoplamento de prótons (DEPT 135)

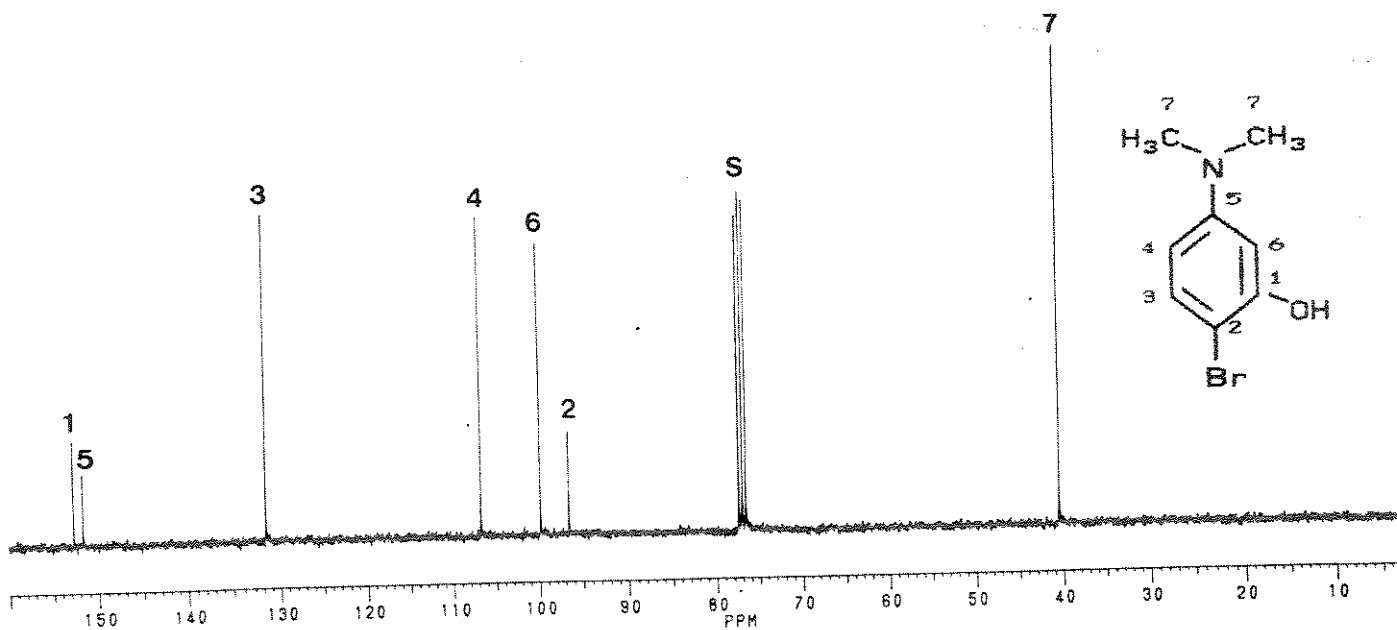


Figura B-30. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do 2-bromo-5-N,N-dimetilaminofenol (34)

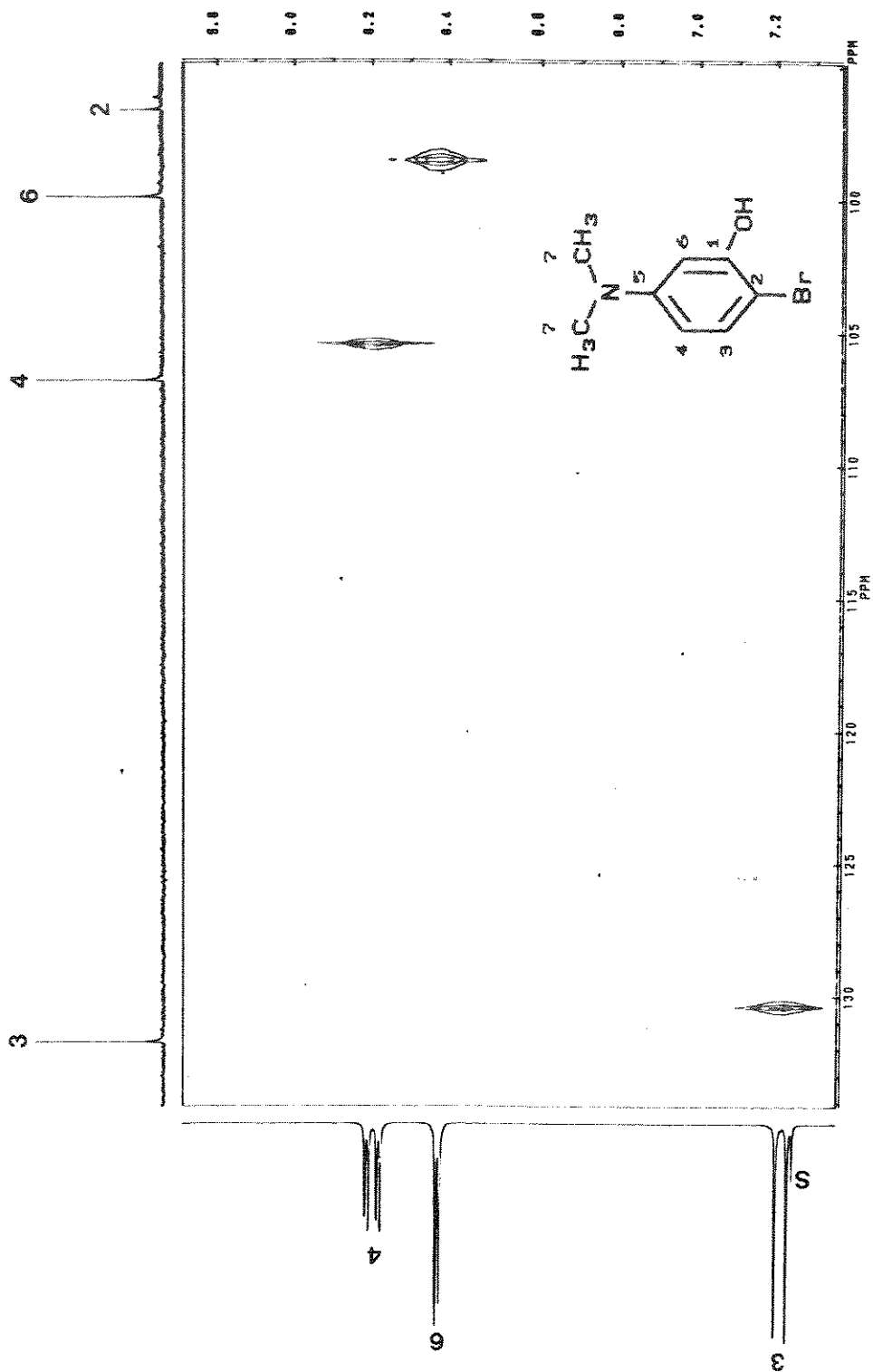


Figura B-31. Mapa de Contornos HETCOR do 2-bromo-5-N,N-dimetilaminofenol (34)

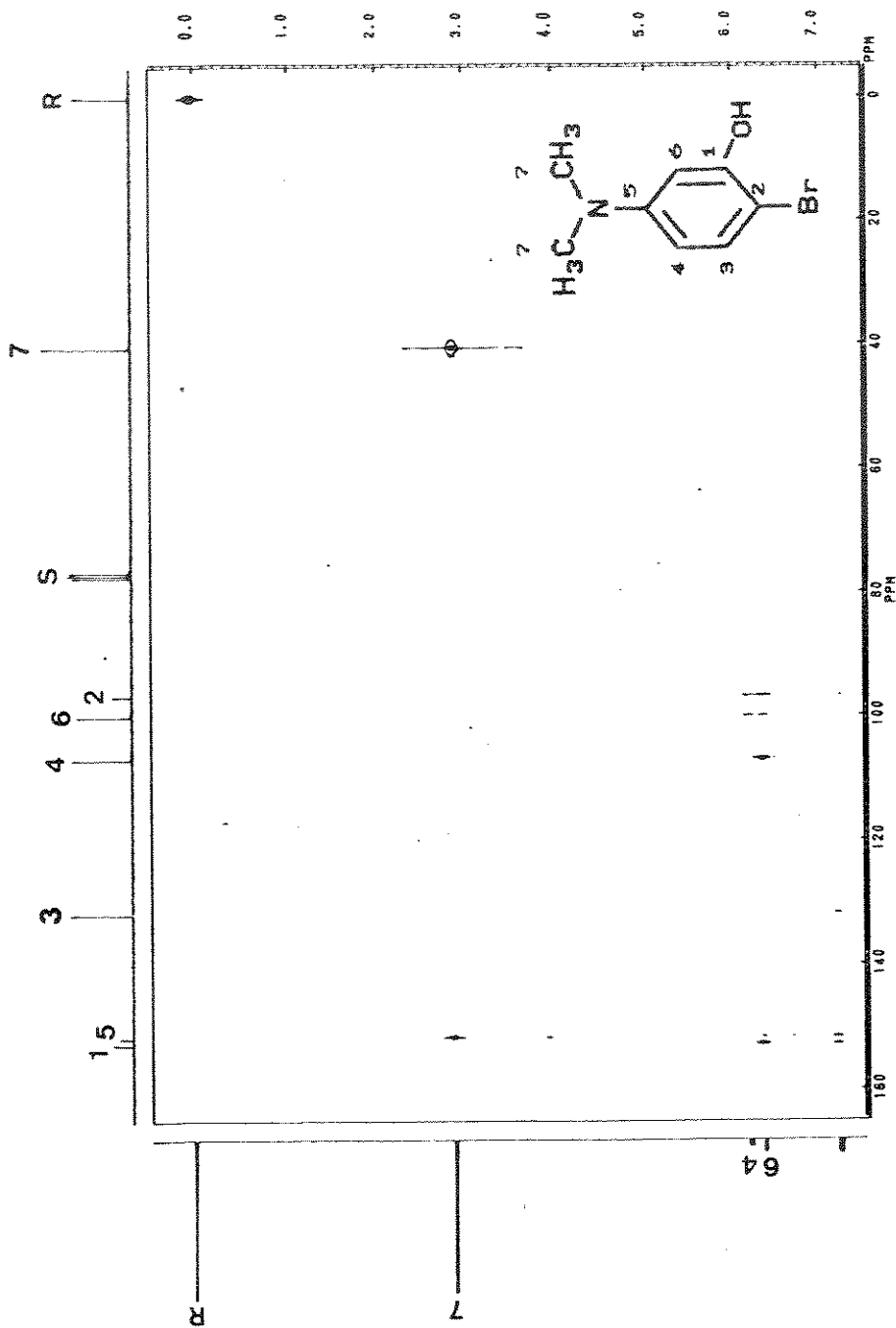


Figura B-32. Mapa de Contornos COLOC do 2-bromo-5-N,N-dimetilamino-fenol (34)

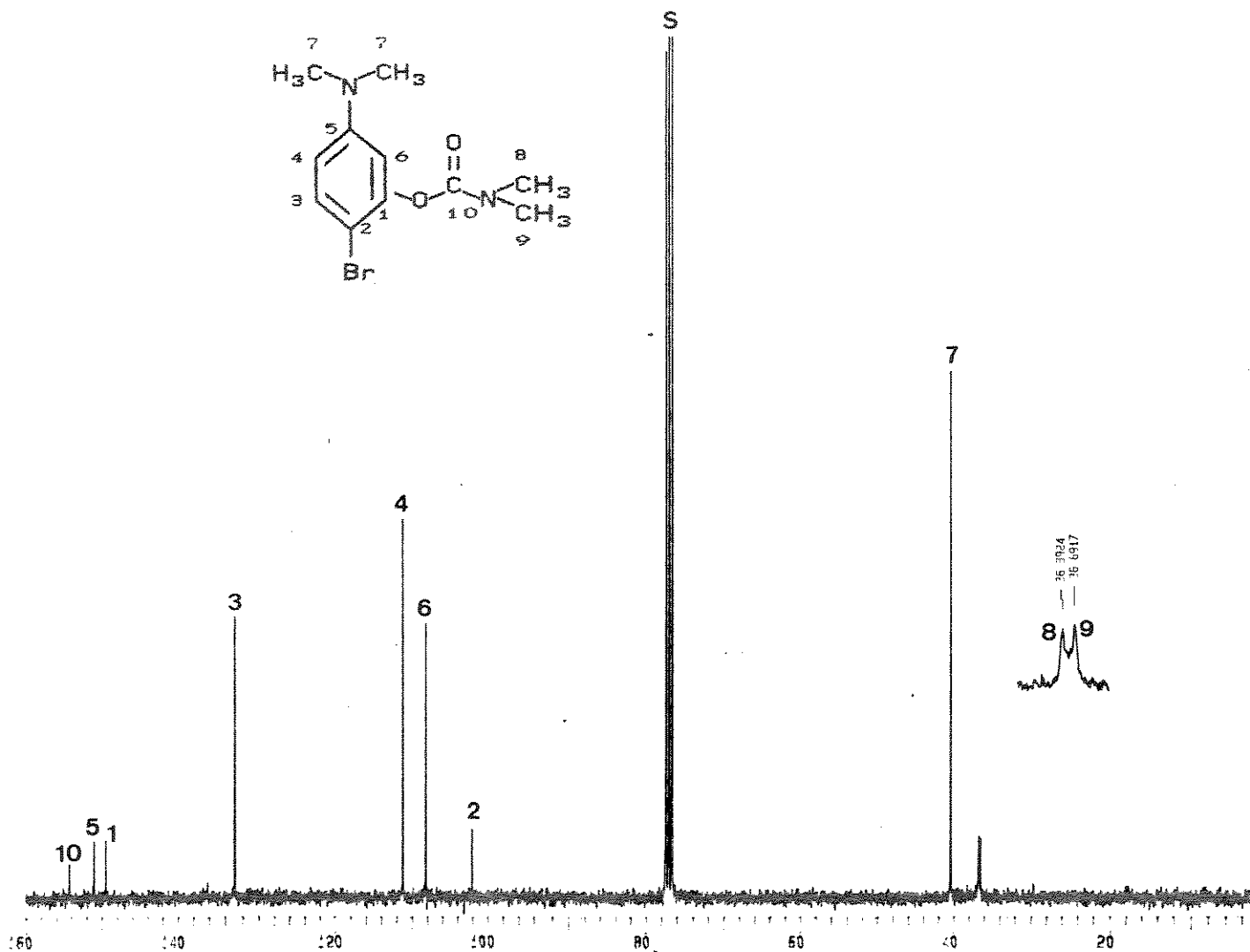


Figura B-33. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) do *N,N*-dimetilcarbamato de 2-bromo-5-*N,N'*-dimetilaminofenila (35) com desacoplamento de prótons e com ampliação/expansão dos sinais à 36,9 e 36,7 ppm

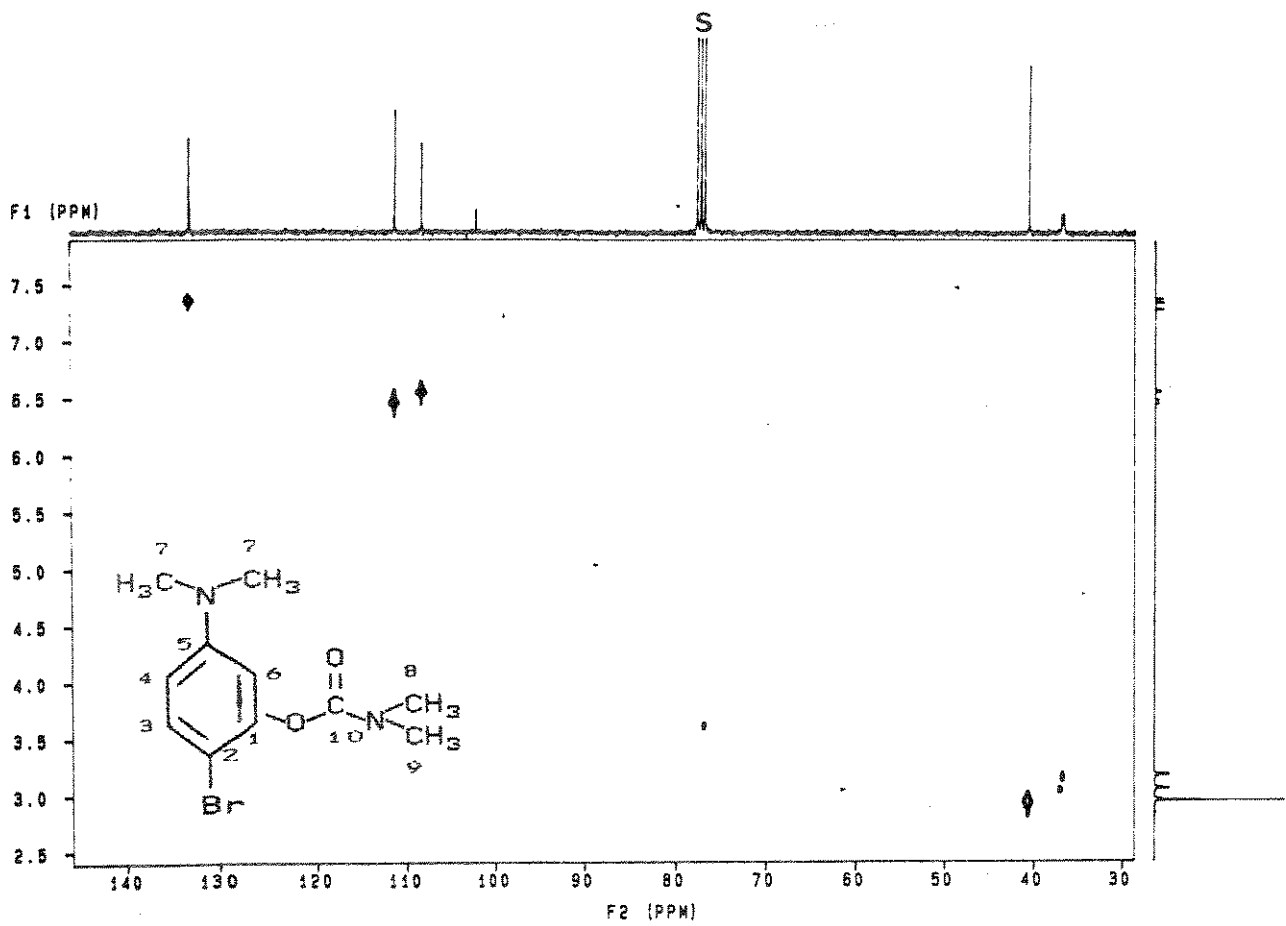


Figura B-34. Mapa de Contornos HETCOR do N,N-dimetilcarbamato de 2-bromo-5-N',N'-dimetilaminofenila (35)

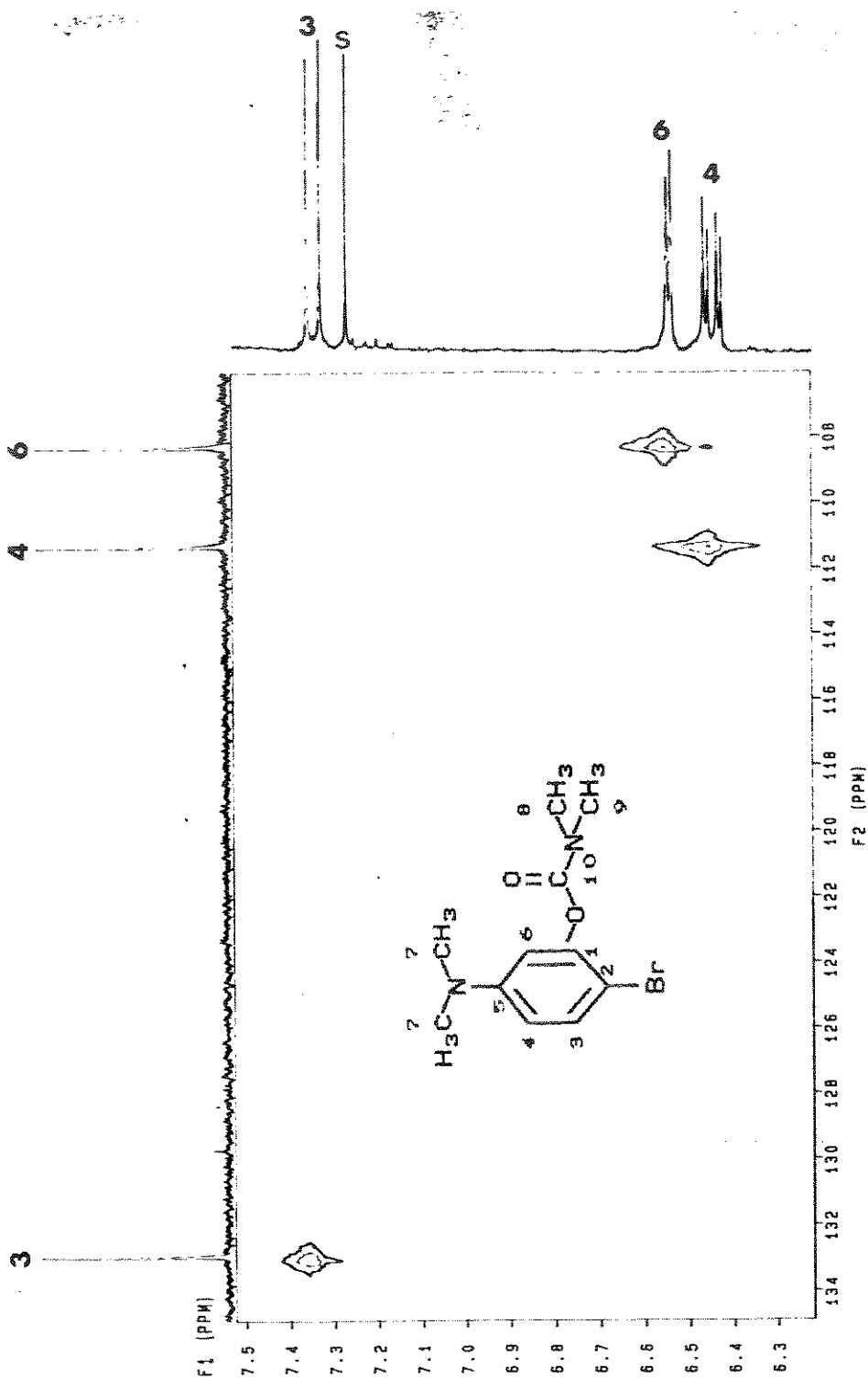


Figura B-35. Expansão da Figura B-34

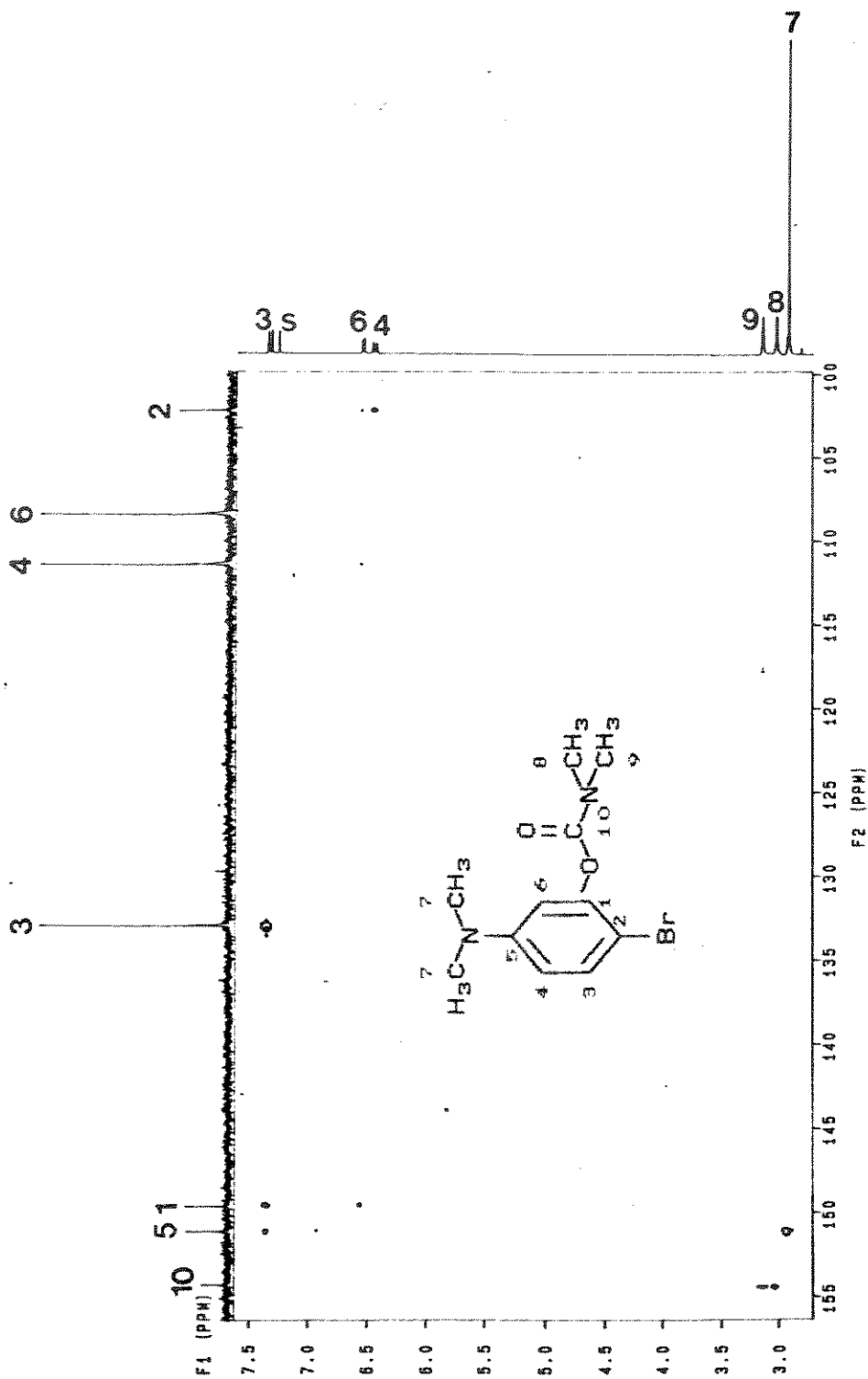


Figura B-36. Mapa de Contornos COLOC do *N,N*-dimetilcarbamato de 2-bromo-5-*N,N'*-dimetilaminofenila (35)

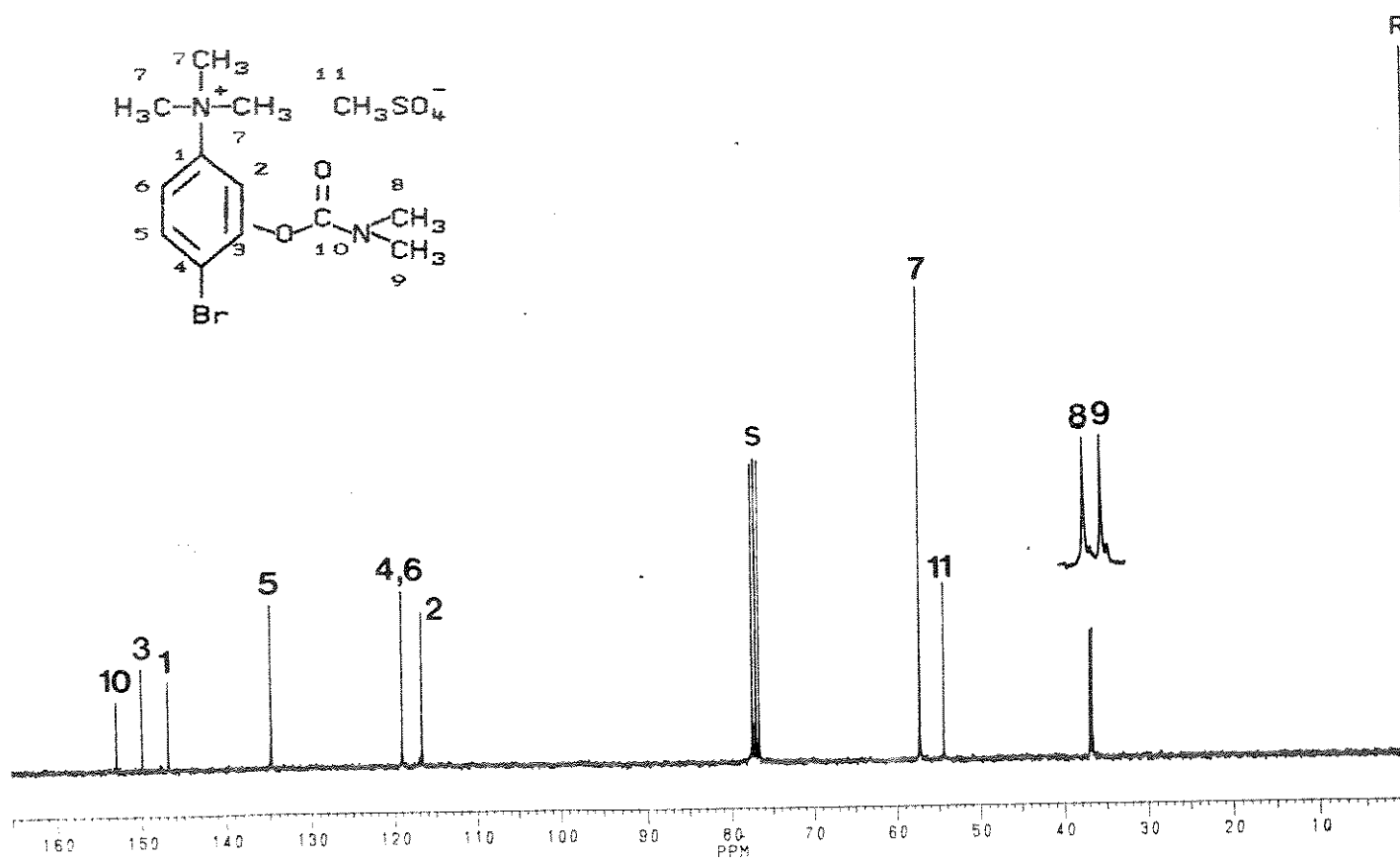


Figura B-37. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do metilsulfato de 4-bromo-3-[[dimetilamino]carbonilóxil-N,N,N-trimetilbenzenamônio (36) e com ampliação e expansão dos sinais à 36,7 e 37,0 ppm

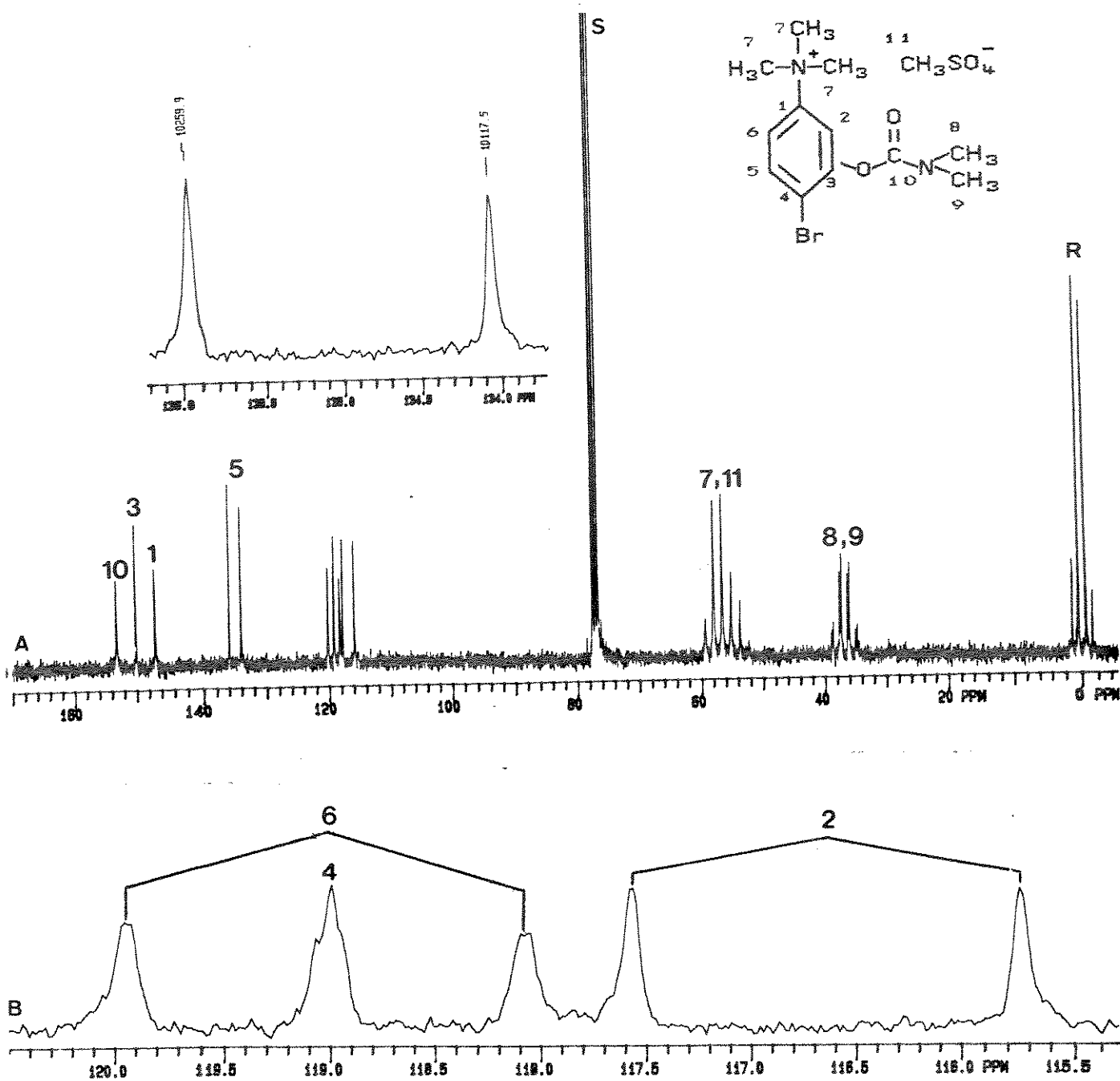


Figura B-38. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) do metilsulfato de 4-bromo-3-[[[(dimetilamino)carbonil]óxil-N,N,N-trimetilbenzenamônio (36):

a) com desacoplamento parcial de prótons (SFORD)

b) expansão da região entre 120,5 e 115,5 ppm

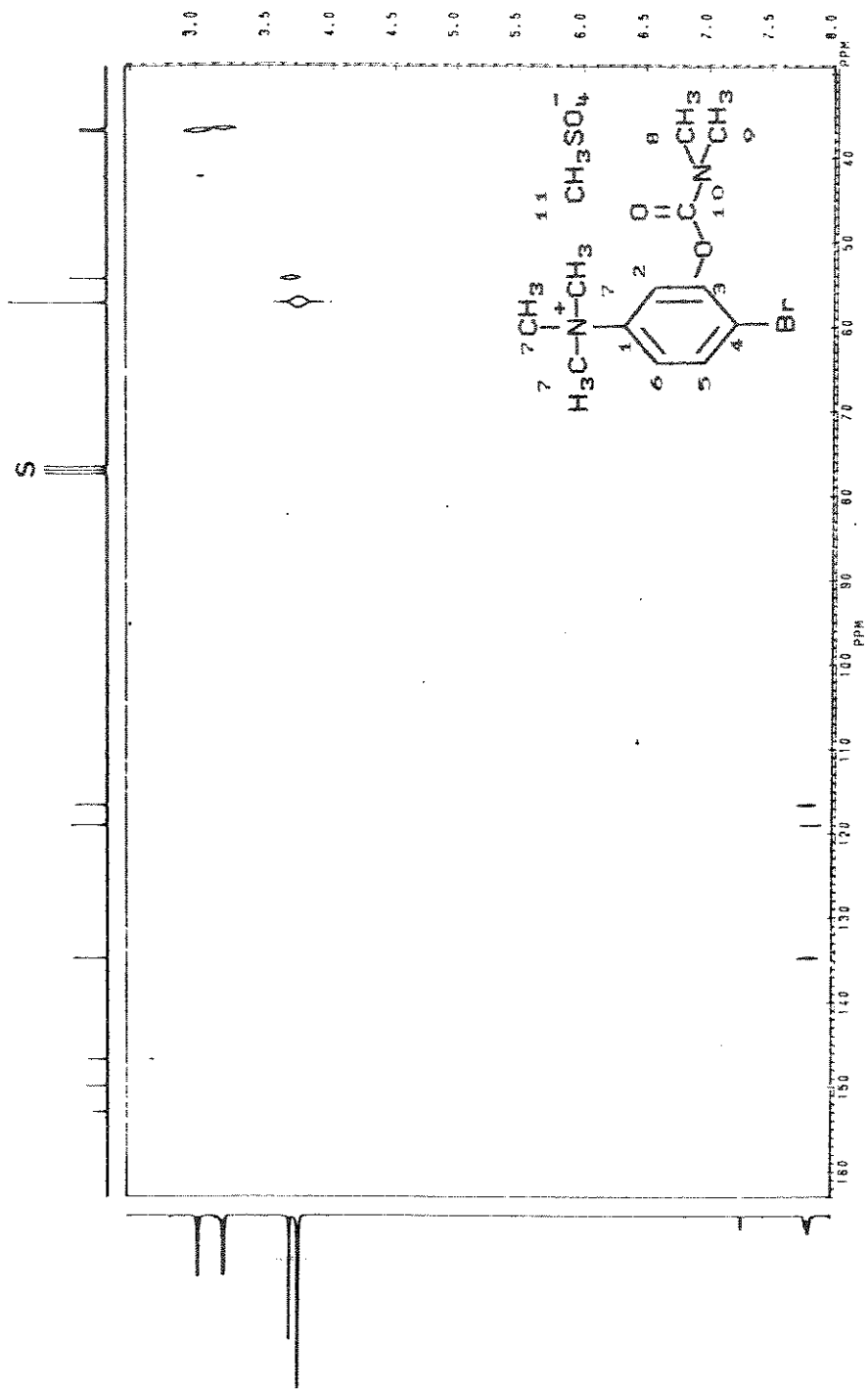


Figura B-39. Mapa de Contornos HETCOR do metilsulfato de 4-bromo-3-[[[(dimetilamino)carbonil]óxil]-N,N,N-trimetilbenzena mônio (36)

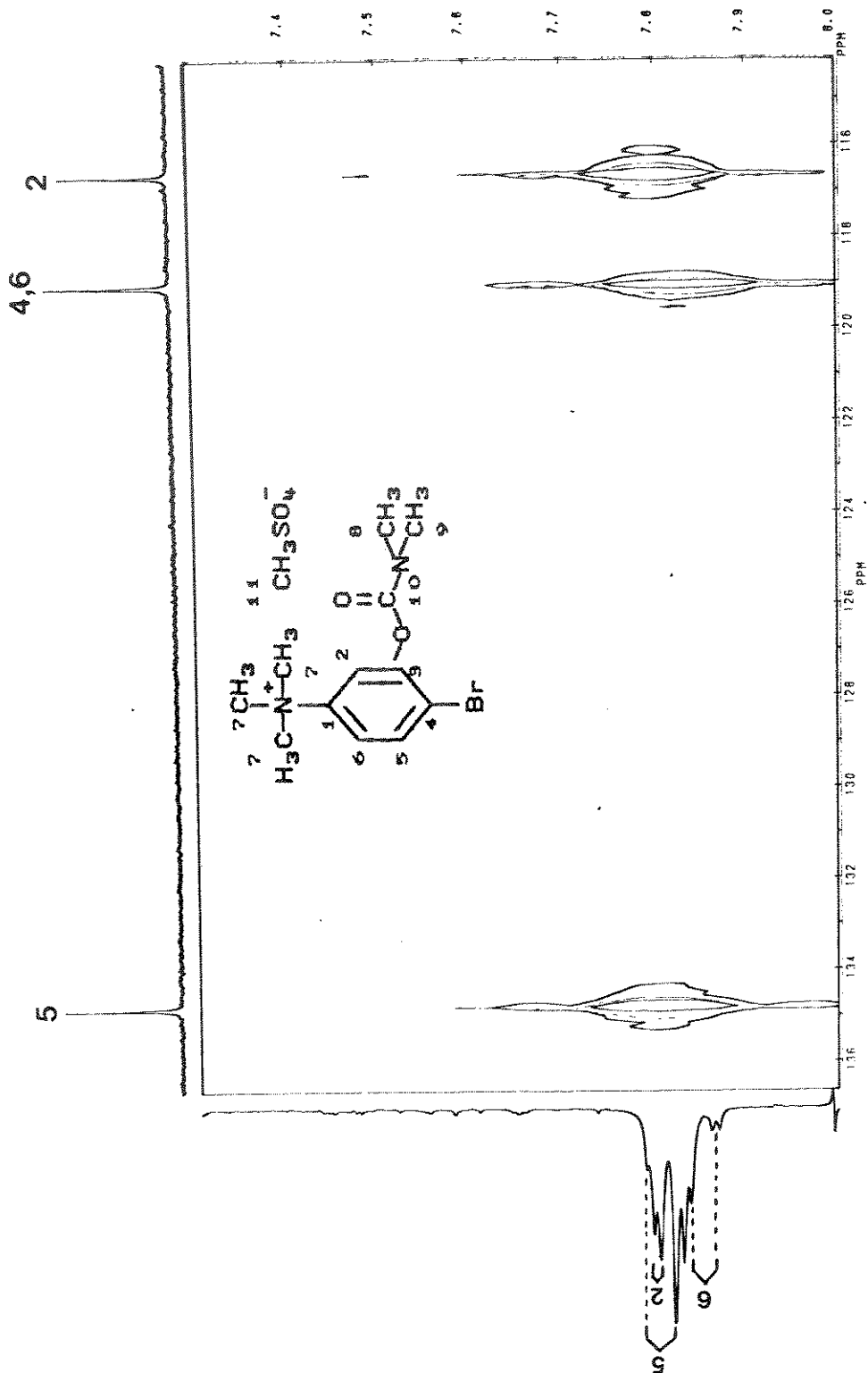


Figura B-40. Expansão da Figura B-39

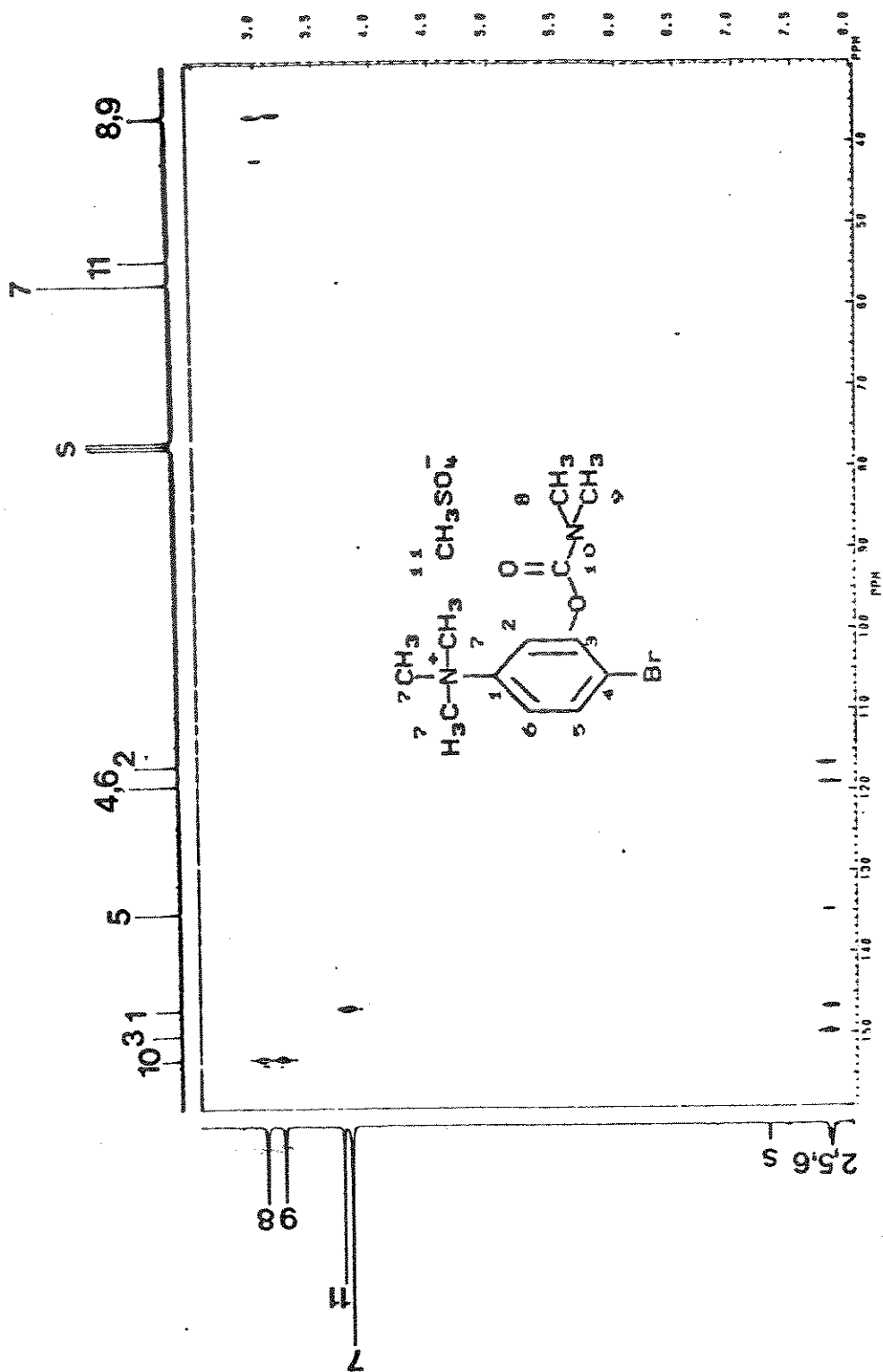


Figura B-41. Mapa de Contornos COLOC do metilsulfato de 4-bromo-3-[[N,N,N-trimetilbenzenamônio]carbonyloxi] (36)

J. EDUARDO (1987) (01/17/1M)
 FOLIO: 01/17/1M (01/17/1M)
 DATA: 14/11/87
 SOLVENTO: CDCl₃
 TEMPERATURA: 25°C

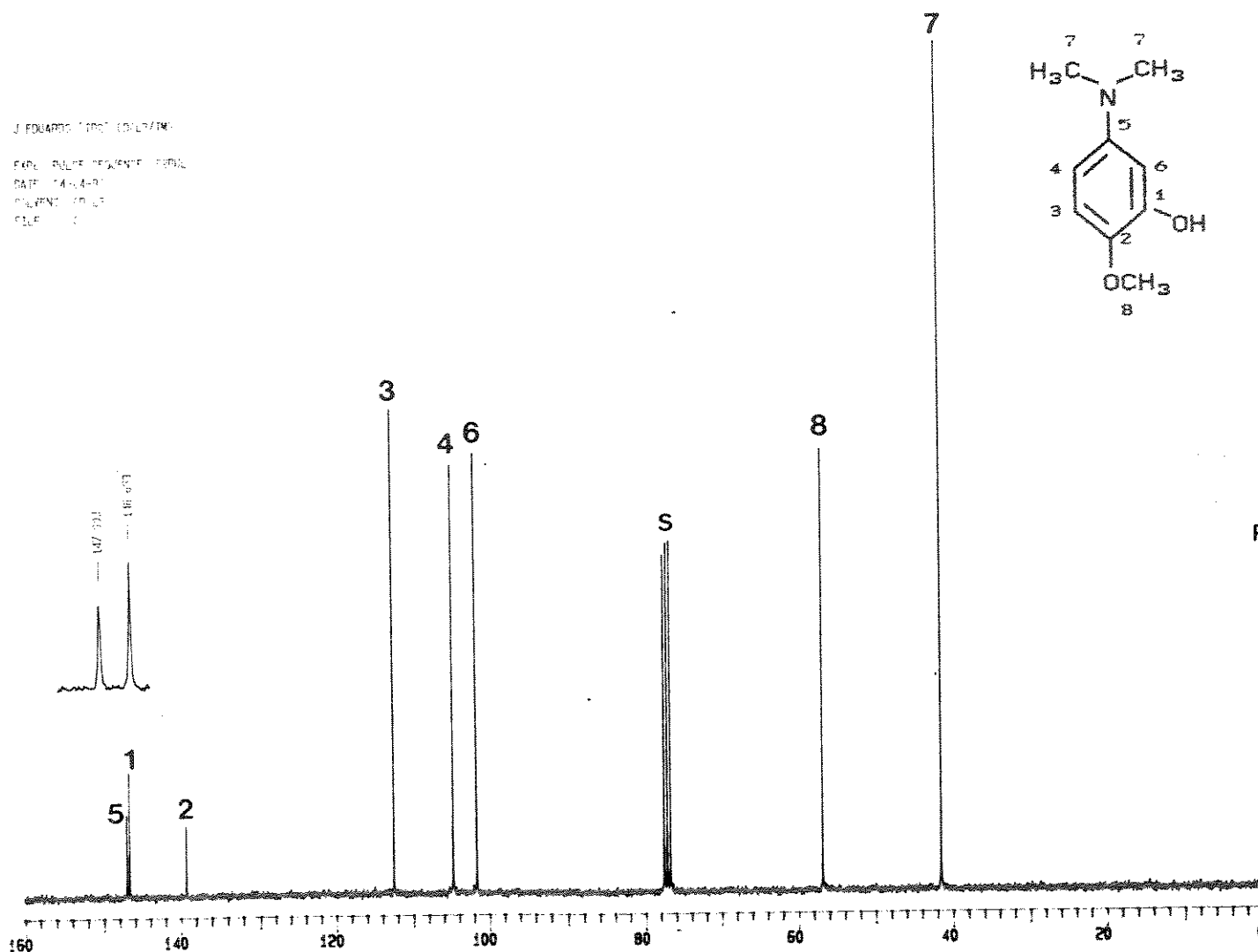


Figura B-42. Espectro de RMN de ¹³C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do 5-N,N-dimetilamino-2-metóxfenol (38) com ampliação e expansão dos sinais à 147,0 e 146,7 ppm

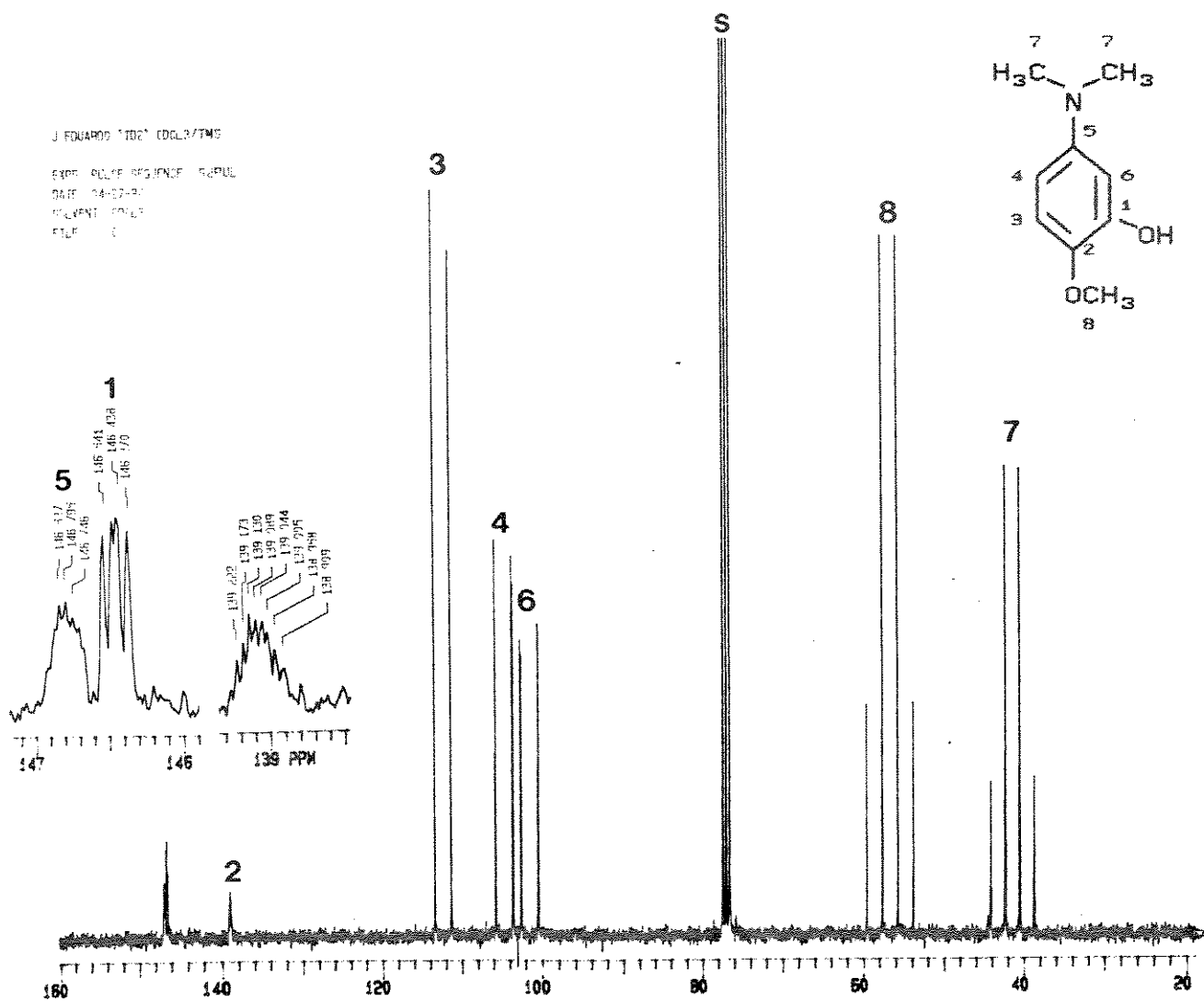


Figura B-43. Espectro de RMN de ¹³C (75,5 MHz) totalmente acoplado do 5-N,N-dimetilamino-2-metóxi-fenol (38) com ampliação dos sinais à 147,0; 146,7 e 139,2 ppm

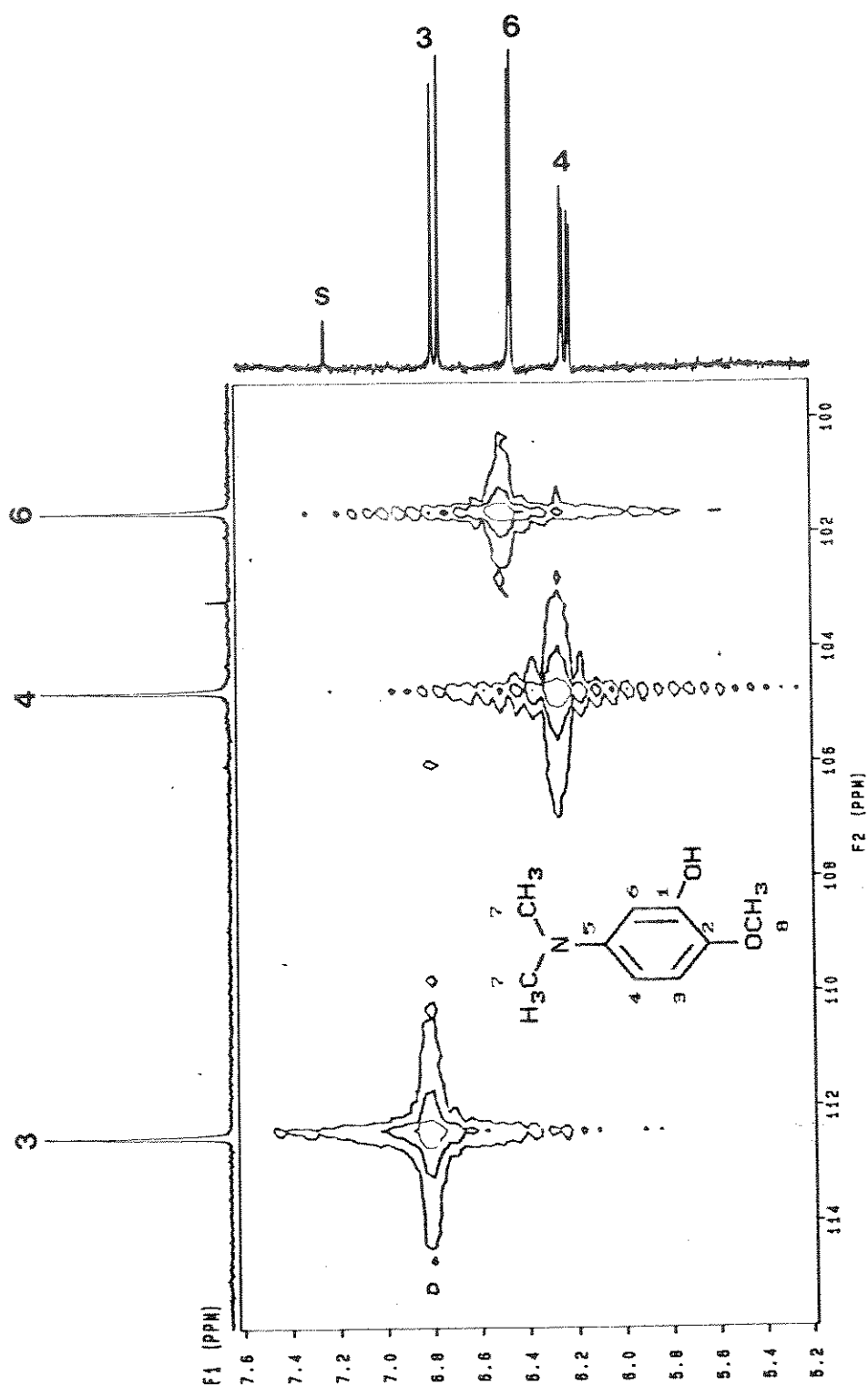


Figura B-44. Mapa de Contornos HETCOR do 5-N,N-dimetilamino-2-metóxifenol (38)

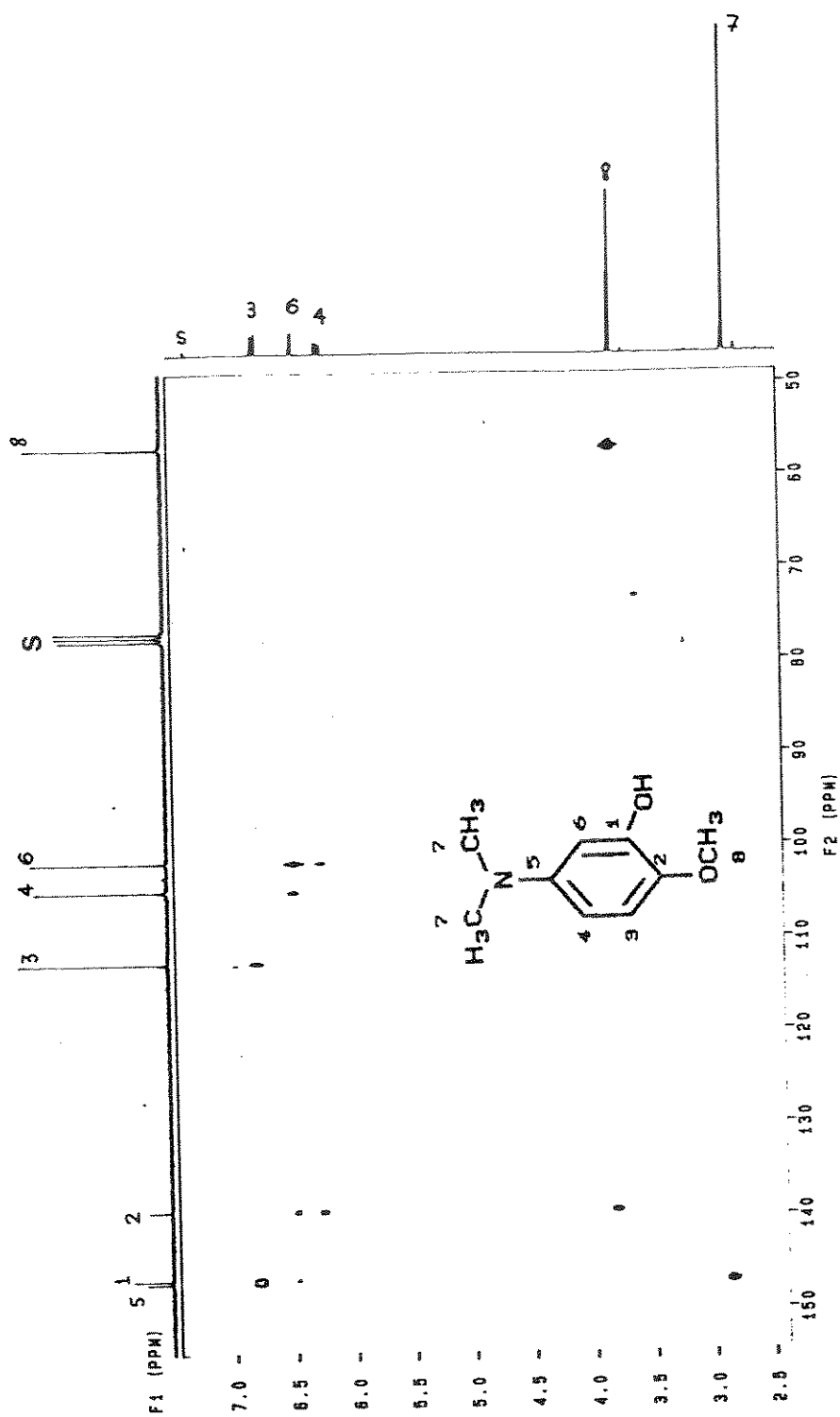


Figura B-45. Mapa de Contornos COLOC do 5-N,N-dimetilamino-2-metóxifenol (38)

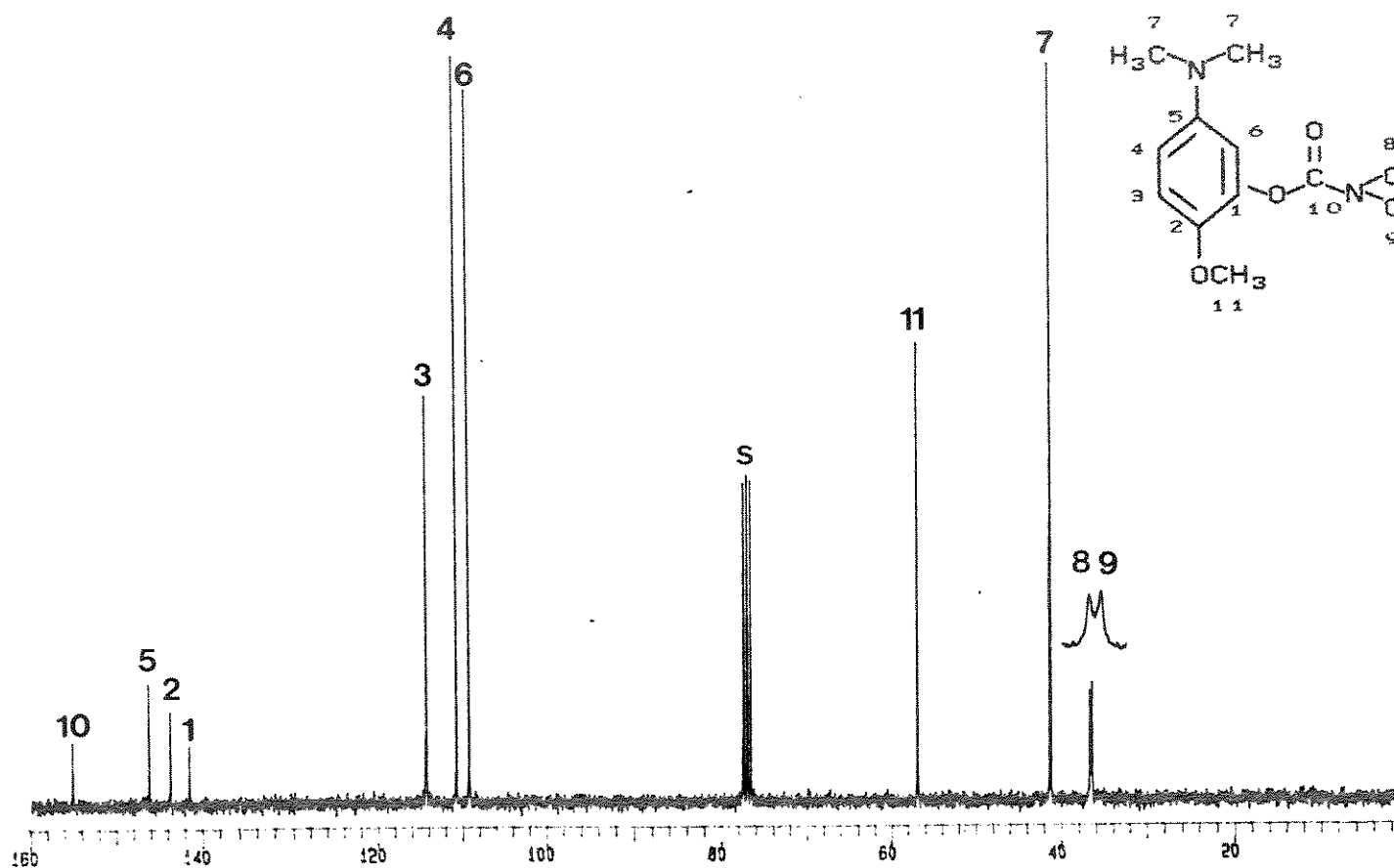


Figura B-46. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do N,N-dimetilcarbamato de 5-N',N'-dimetilamino-2-metóxfenila (39) e com ampliação e expansão dos sinais à 36,6 e 36,2 ppm

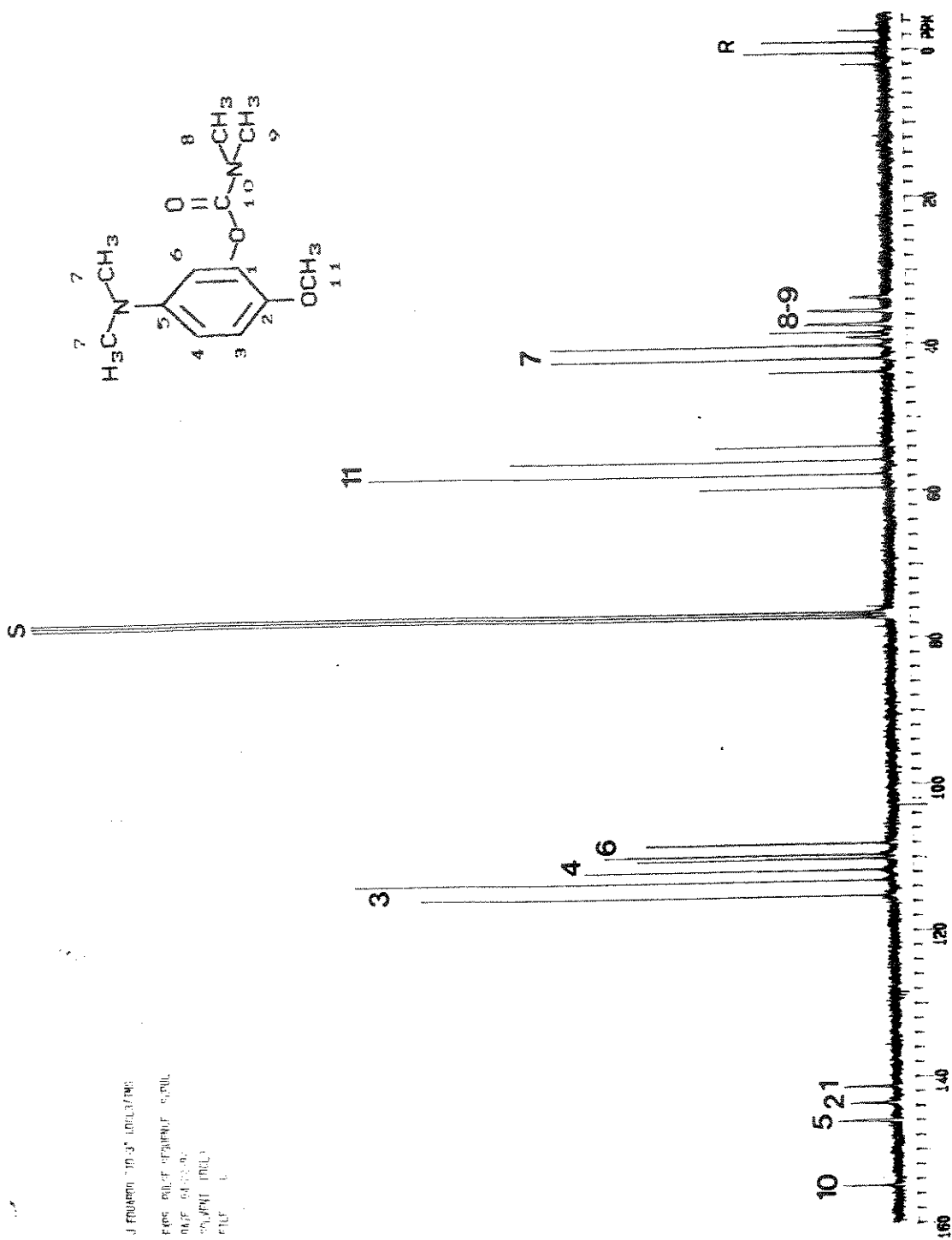


Figura B-47. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) totalmente acoplado do N,N-dimetilcarbamato de 5-N,N'-dimetilamino-2-metóxi-fenila (39)

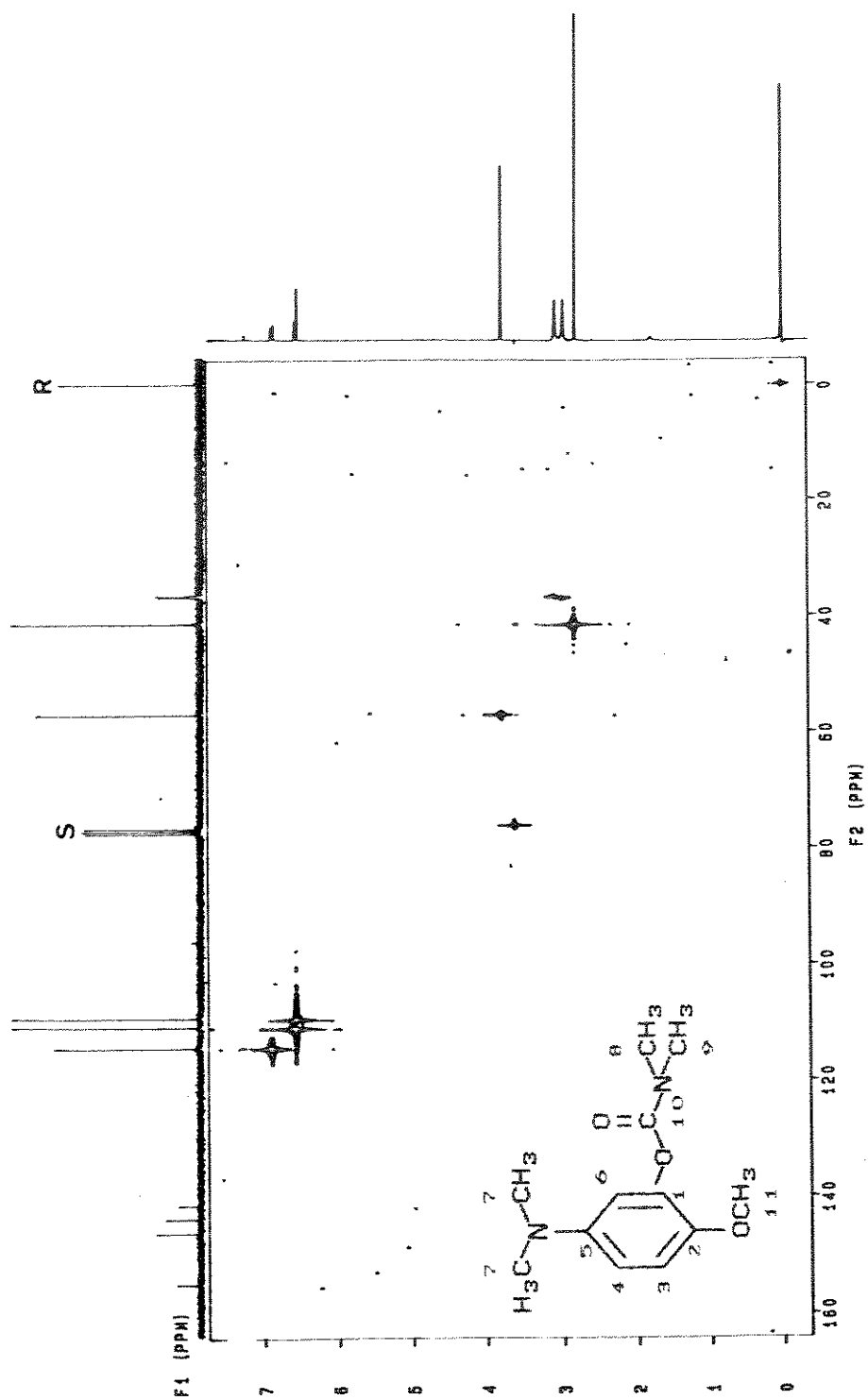


Figura B-48. Mapa de Contornos HETCOR do N,N-dimetilcarbamato de 5-N',N'-dimetilamino-2-metóxifenila (39)

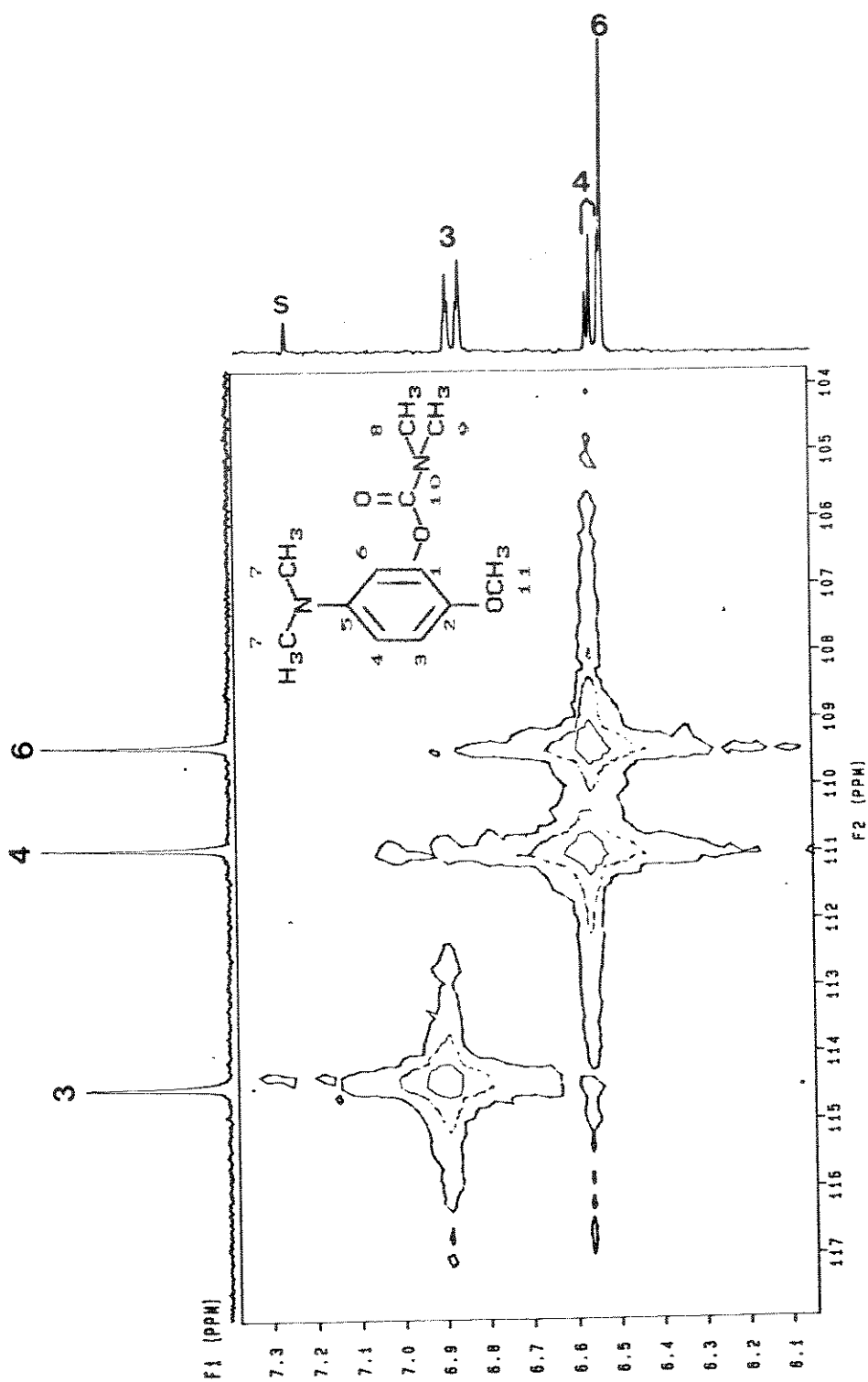


Figura B-49. Expansão da Figura B-48

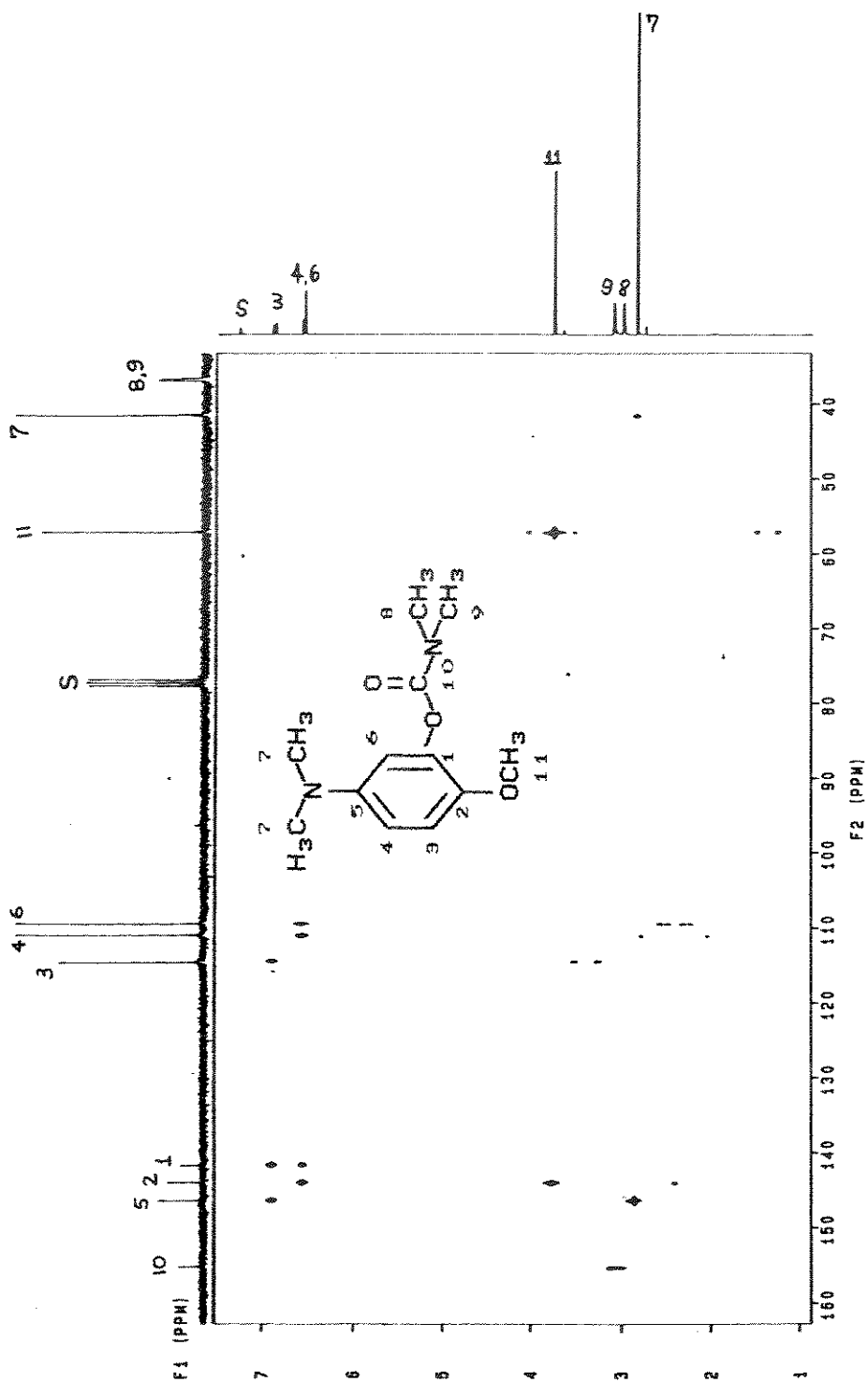


Figura B-50. Mapa de Contornos COLOC do N,N-dimetilcarbamato de 5-N',N'-dimetilamino-2-metóxfenila (39)

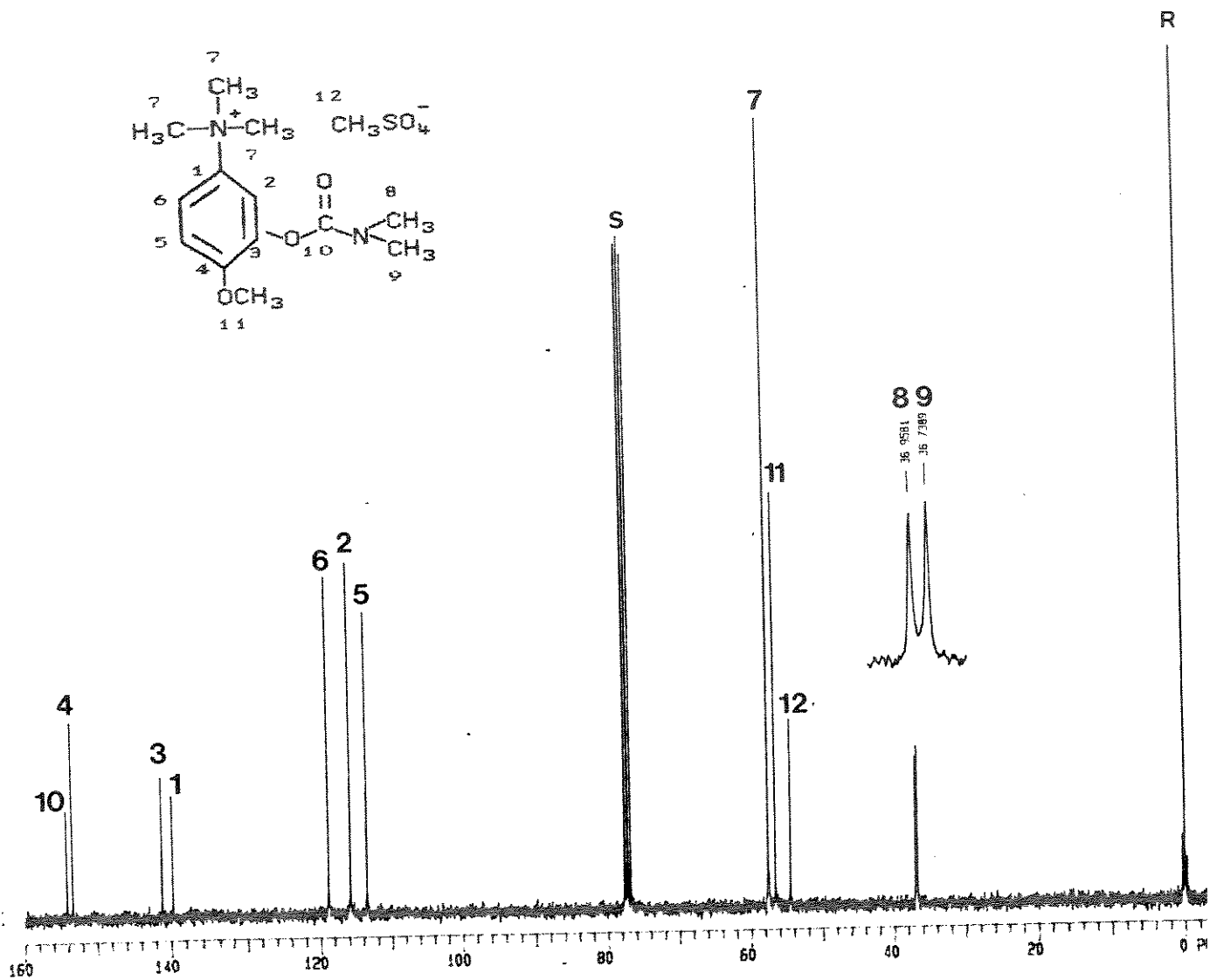


Figura B-51. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do metilsulfato de 3-[[N,N,N-trimetilamônio]carbonyloxil]-N,N,N-trimetil-4-metóxi-benzenamônio (40) e com ampliação e expansão dos sinais à 37,0 e 36,7 ppm

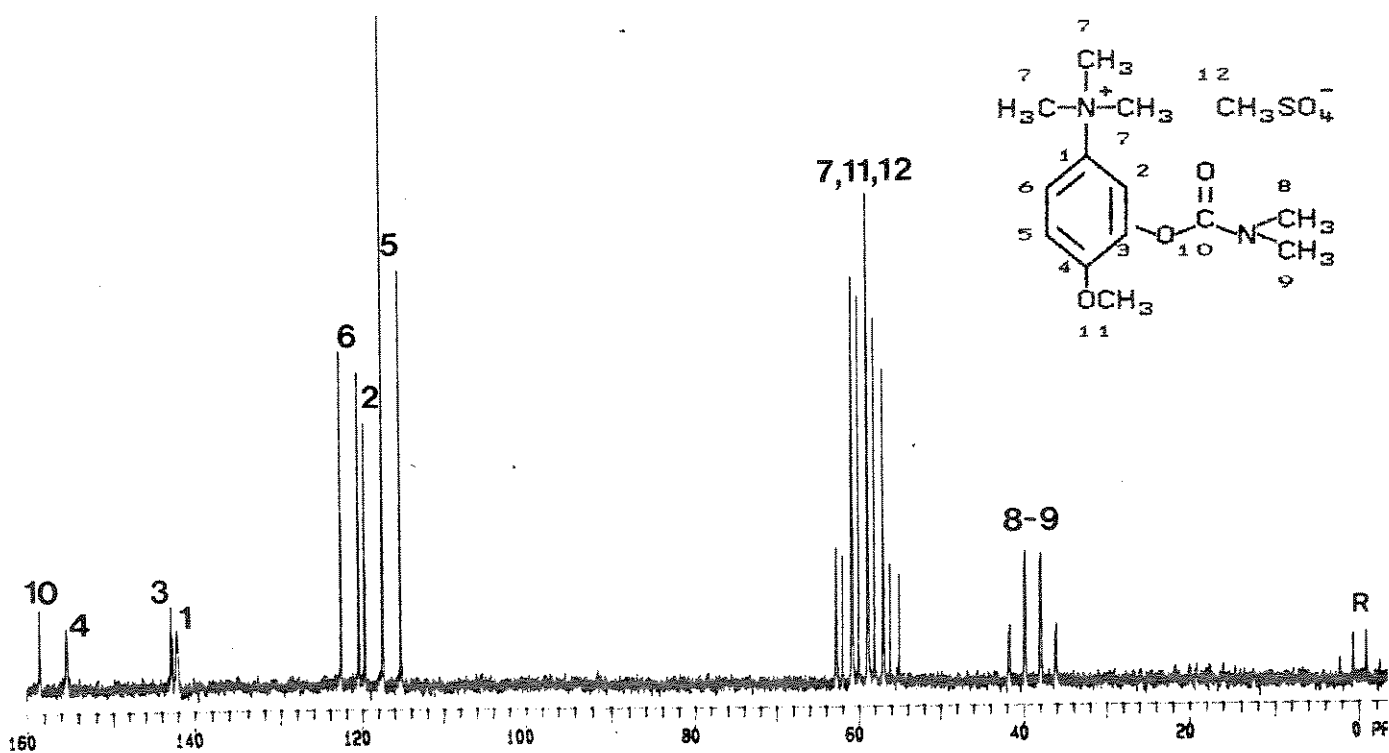


Figura B-52. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) totalmente acoplado do metilsulfato de 3-[[[(dimetilamino)carbonil]óxi]-N,N,N-trimetil-4-metóxi-benzenamônio (40)

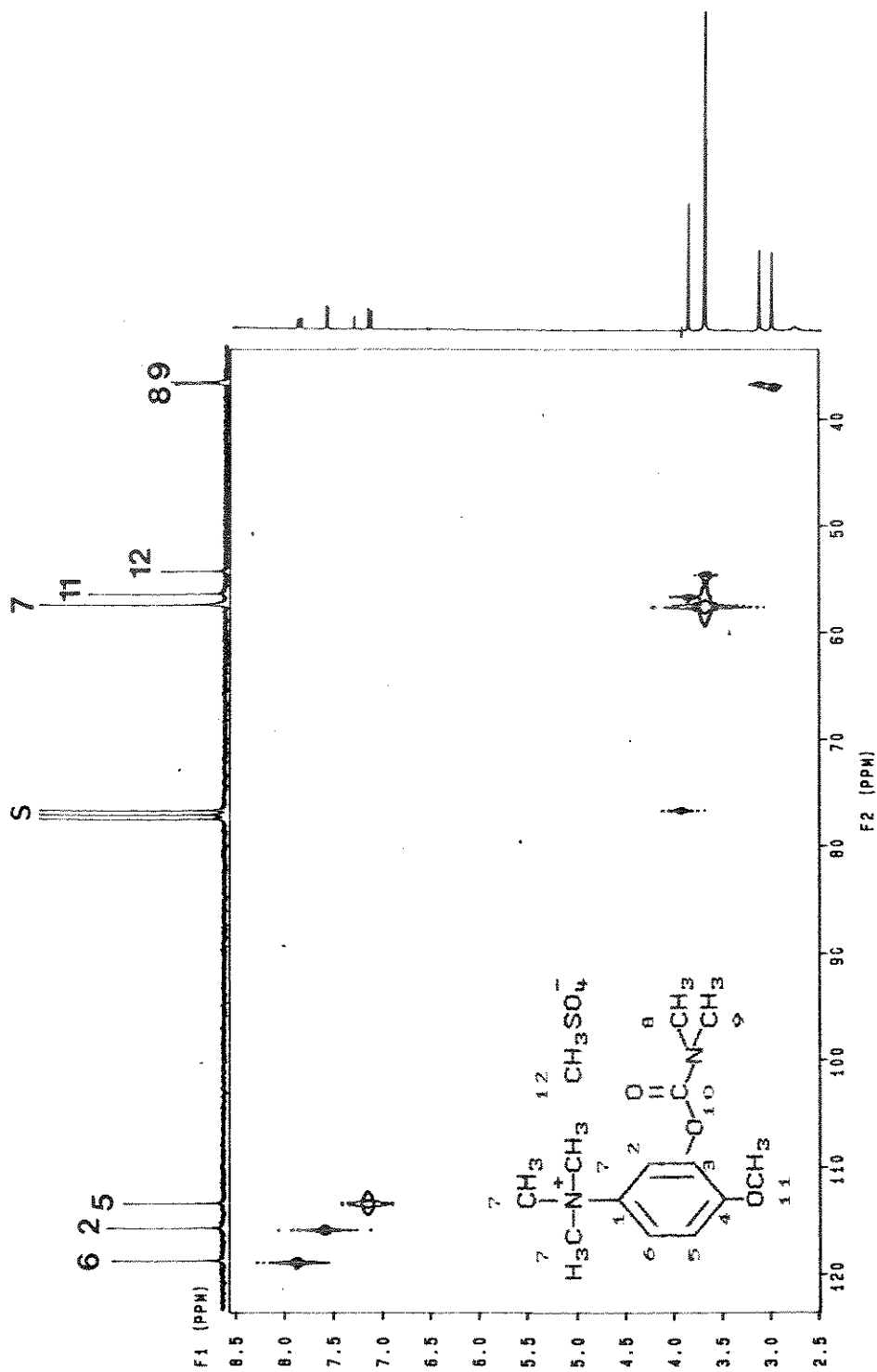


Figura B-53. Mapa de Contornos HETCOR do metilsulfato de 3-[[di(metilamino)carbonyloxi]-N,N,N-trimetil-4-metóxi-benzenamônio (40)

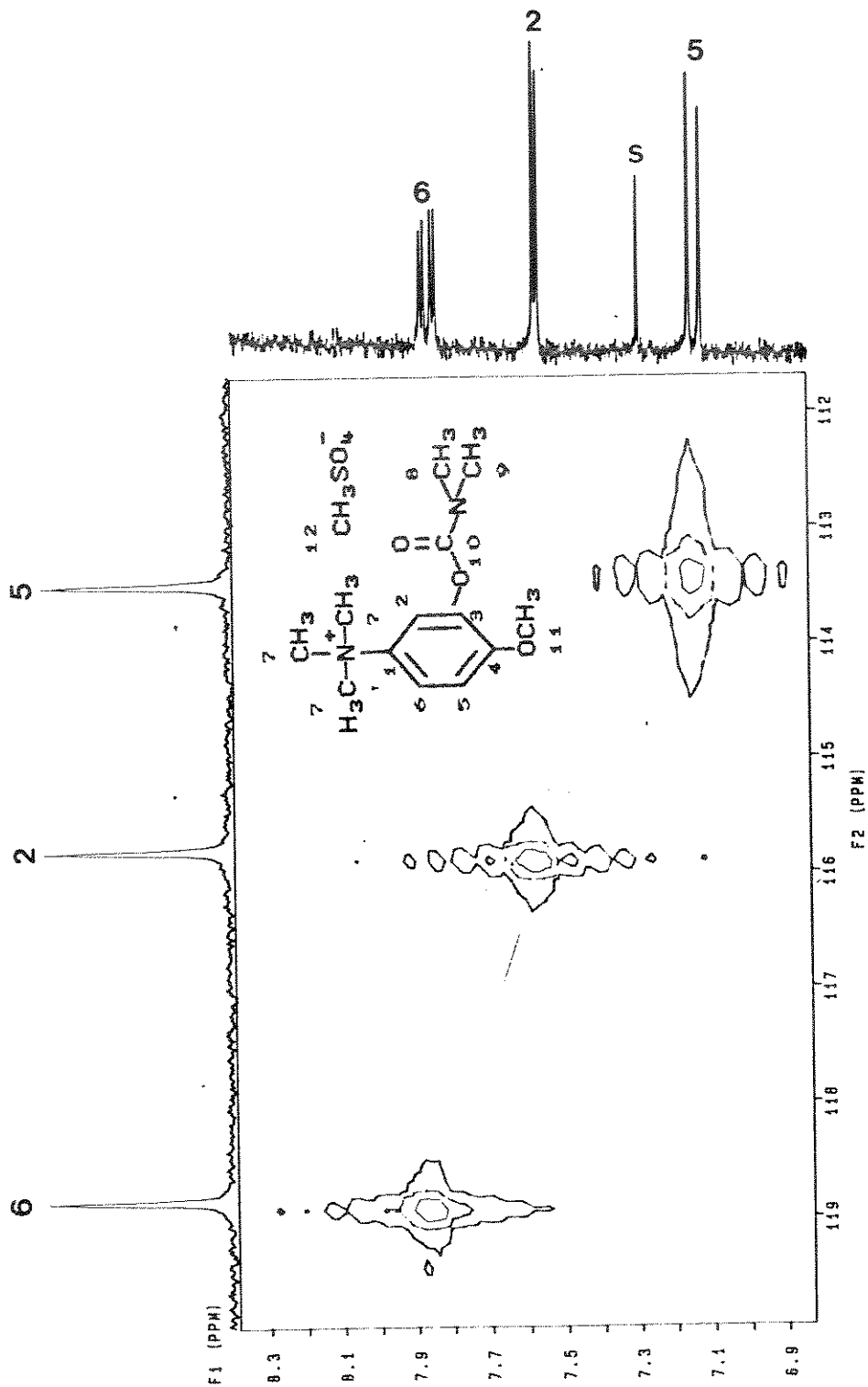


Figura B-54. Expansão da Figura B-53

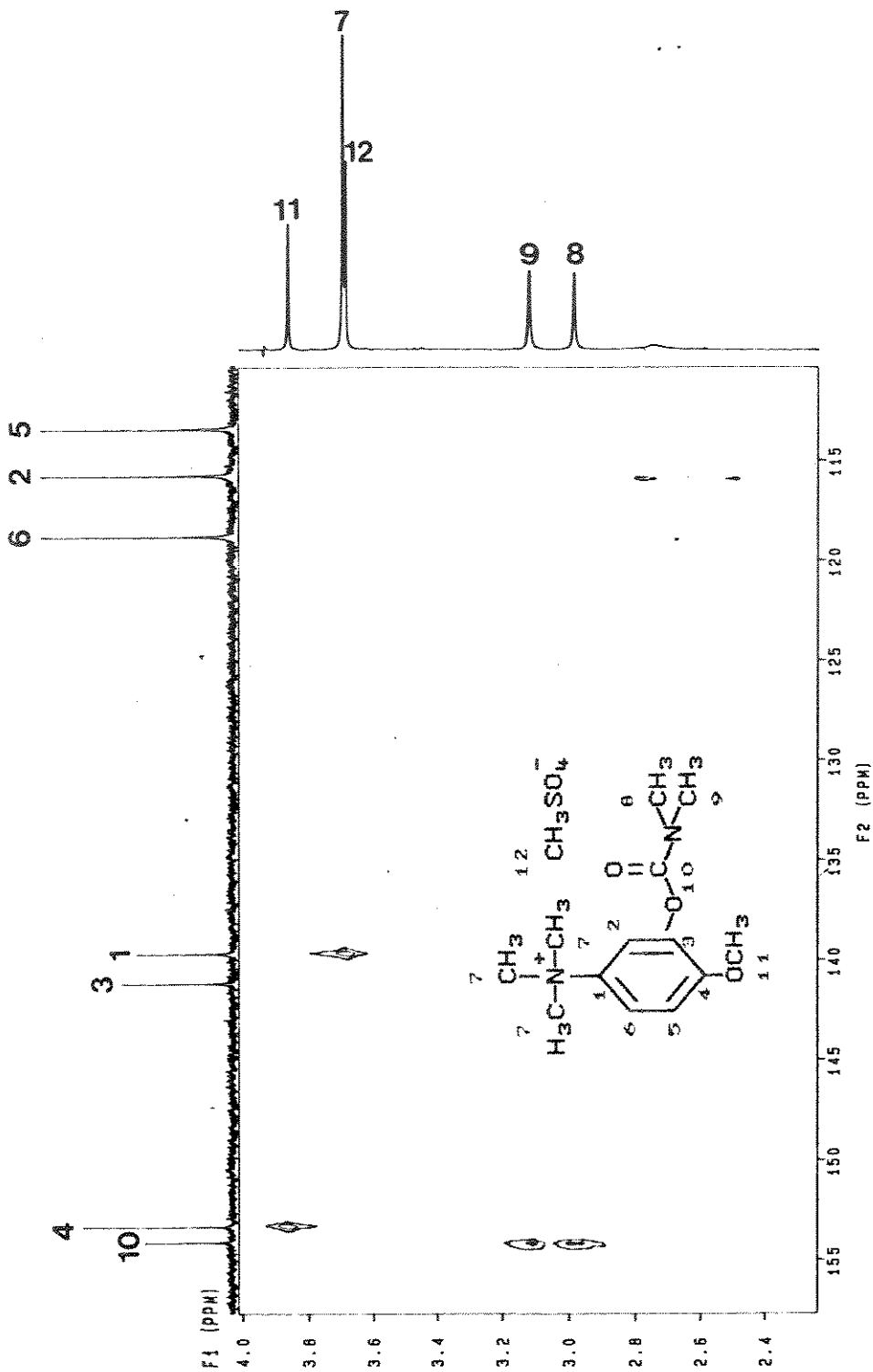


Figura B-55. Mapa de Contornos COLOC do metilsulfato de 3-((di-metilamino)carbonilóxil-N,N,N-trimetil-4-metóxi)benzenamónio (40)

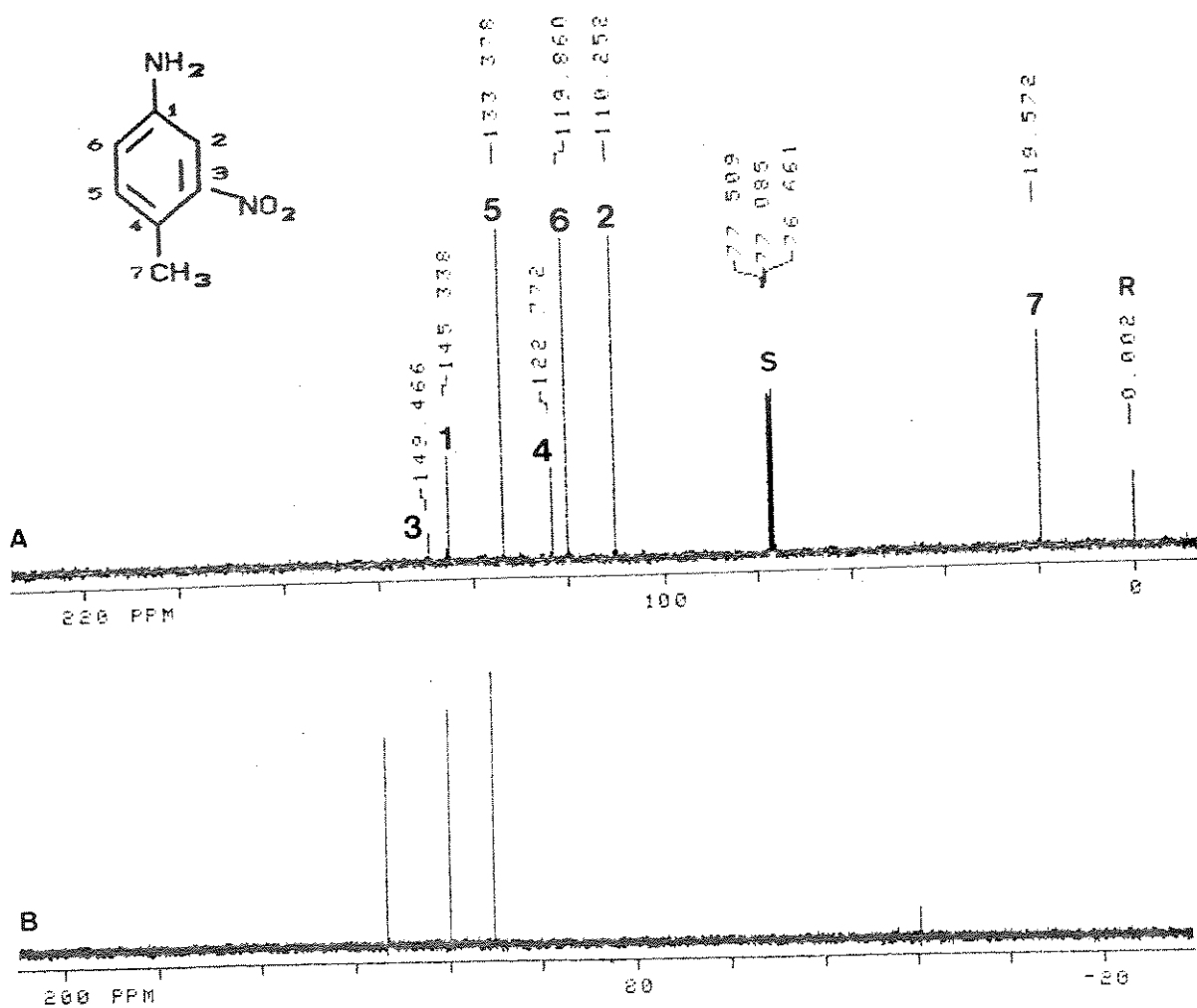


Figura B-56. Espectro de RMN de ¹³C (75,5 MHz) da 4-metil-3-nitrobenzenamina (42):

a) com desacoplamento de prótons

b) com desacoplamento de prótons (DEPT 90)

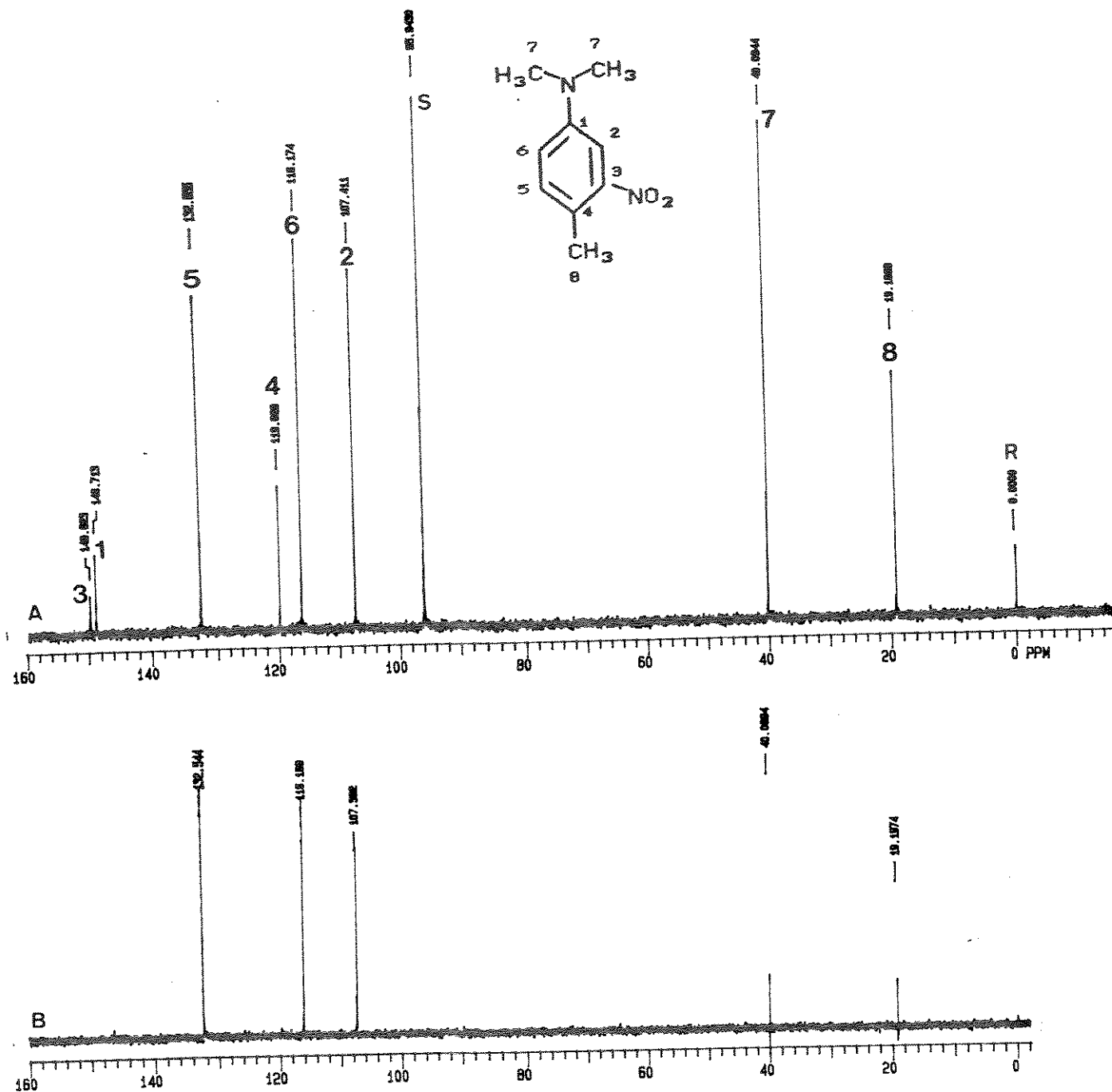


Figura B-57. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) da *N,N*,4-trimetil-3-nitrobenzenamina (43):

a) com desacoplamento de prótons

b) com desacoplamento de prótons (DEPT 90)

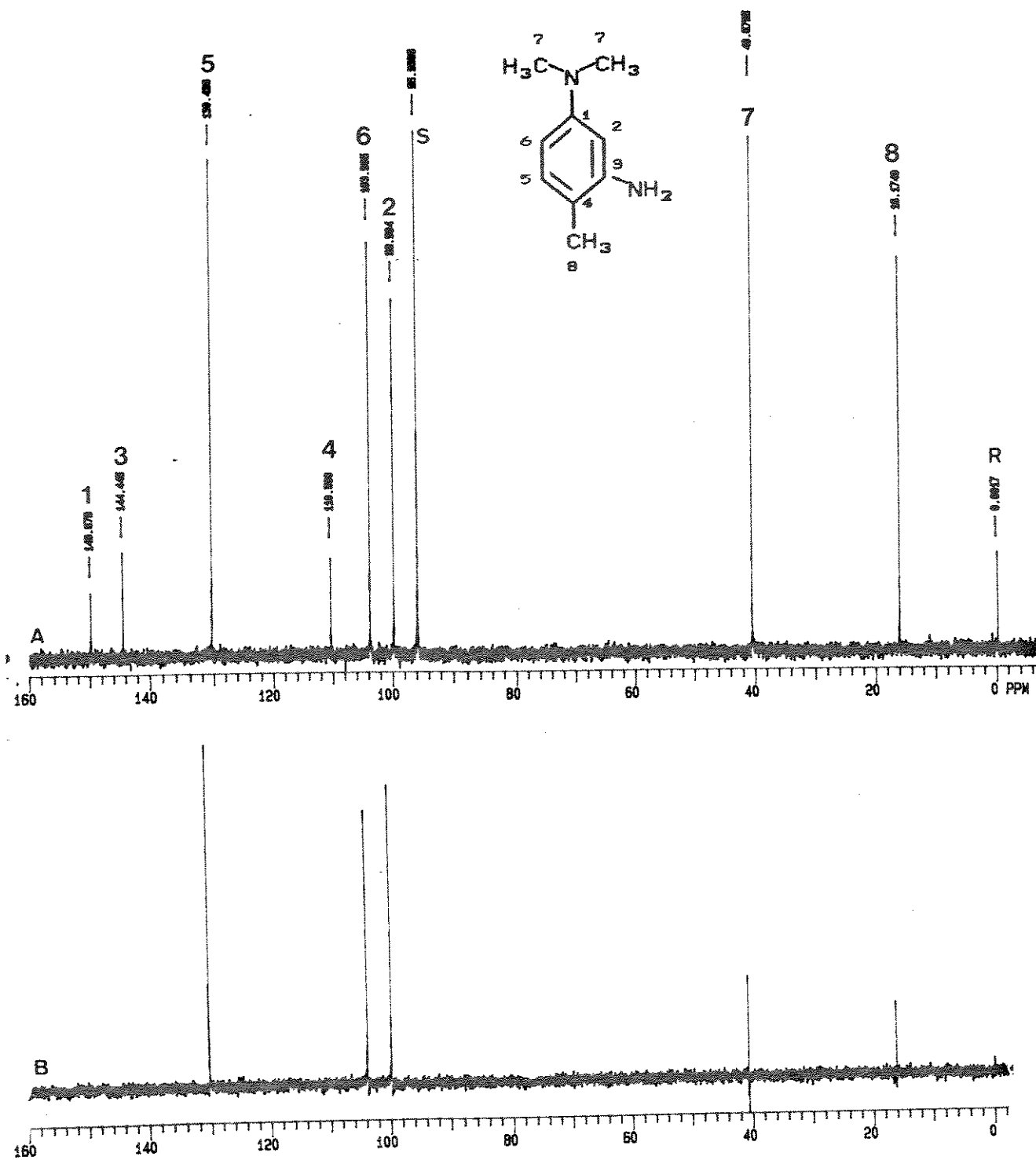


Figura B-58. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) da $N^1, N^1, 4$ -trimetil-1,3-benzenodiamina (44):

a) com desacoplamento de prótons

b) com desacoplamento de prótons (DEPT 90)

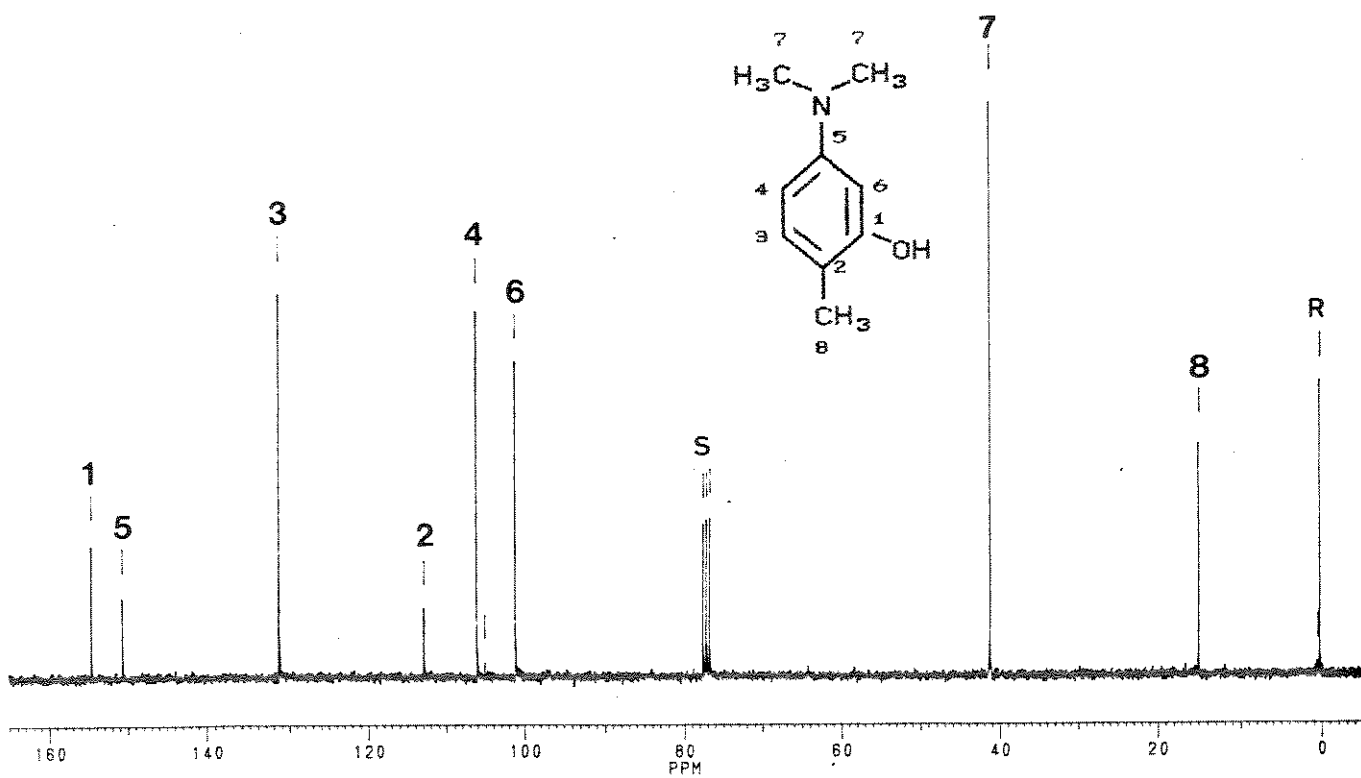


Figura B-59. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do 2-metil-5-N,N-dimetilaminofenol (45)

J. EDU TD12 HETCOR / CDCL3

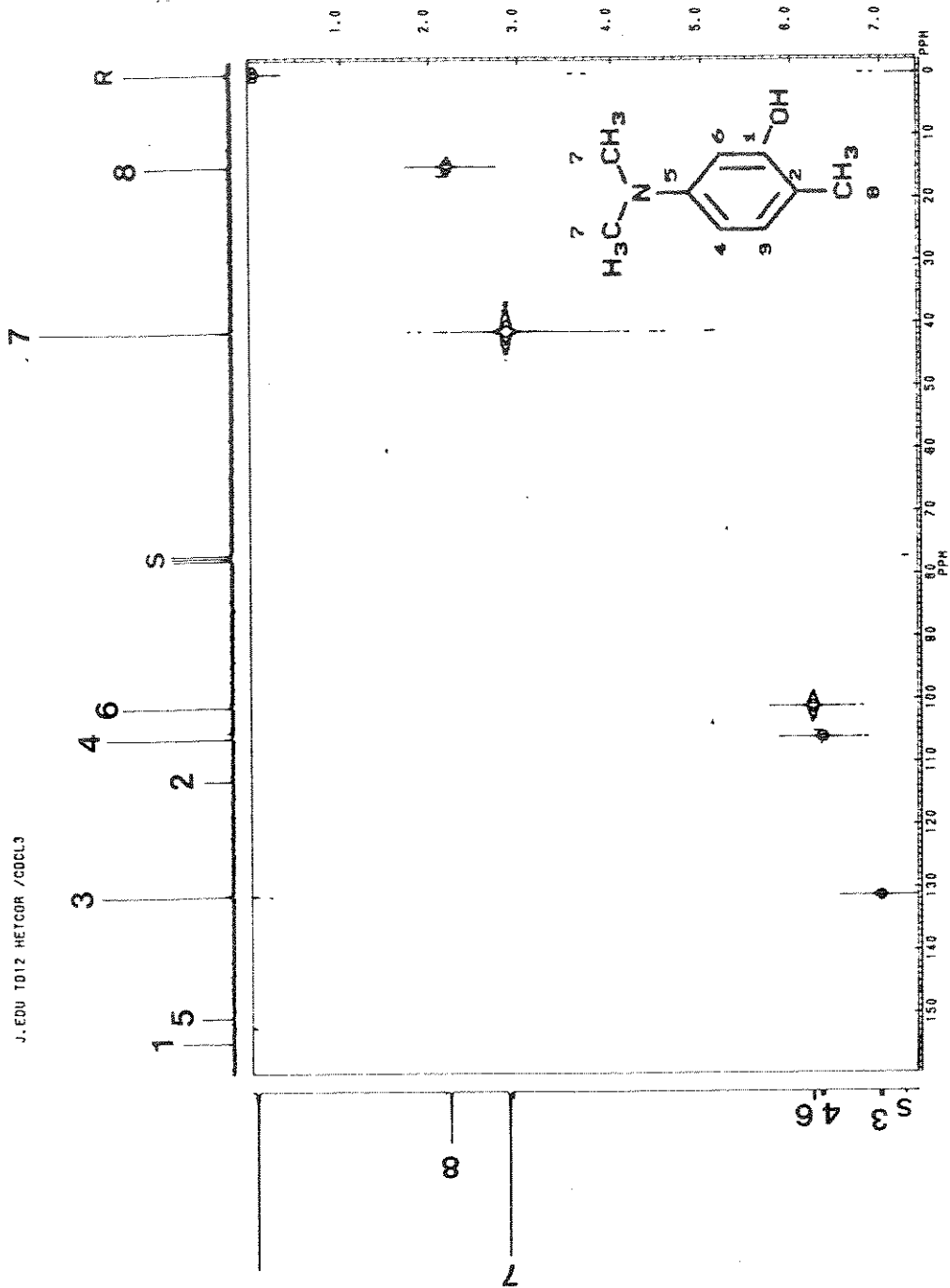


Figura B-60. Mapa de Contornos HETCOR do 2-metil-5-N,N-dimetilamino-fenol (45)

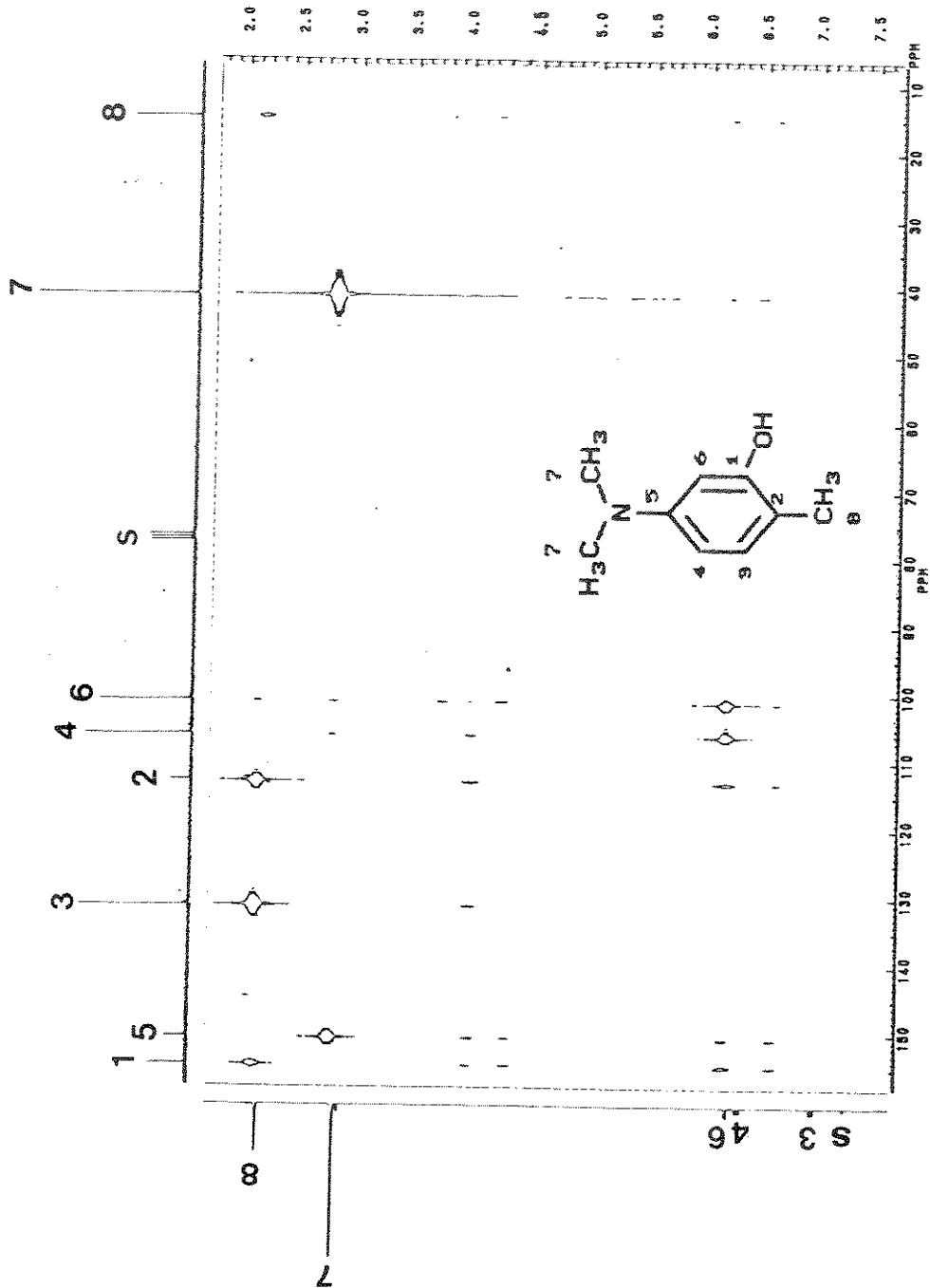


Figura B-61. Mapa de Contornos COLOC do 2-metil-5-N,N-dimetilamino fenol (45)

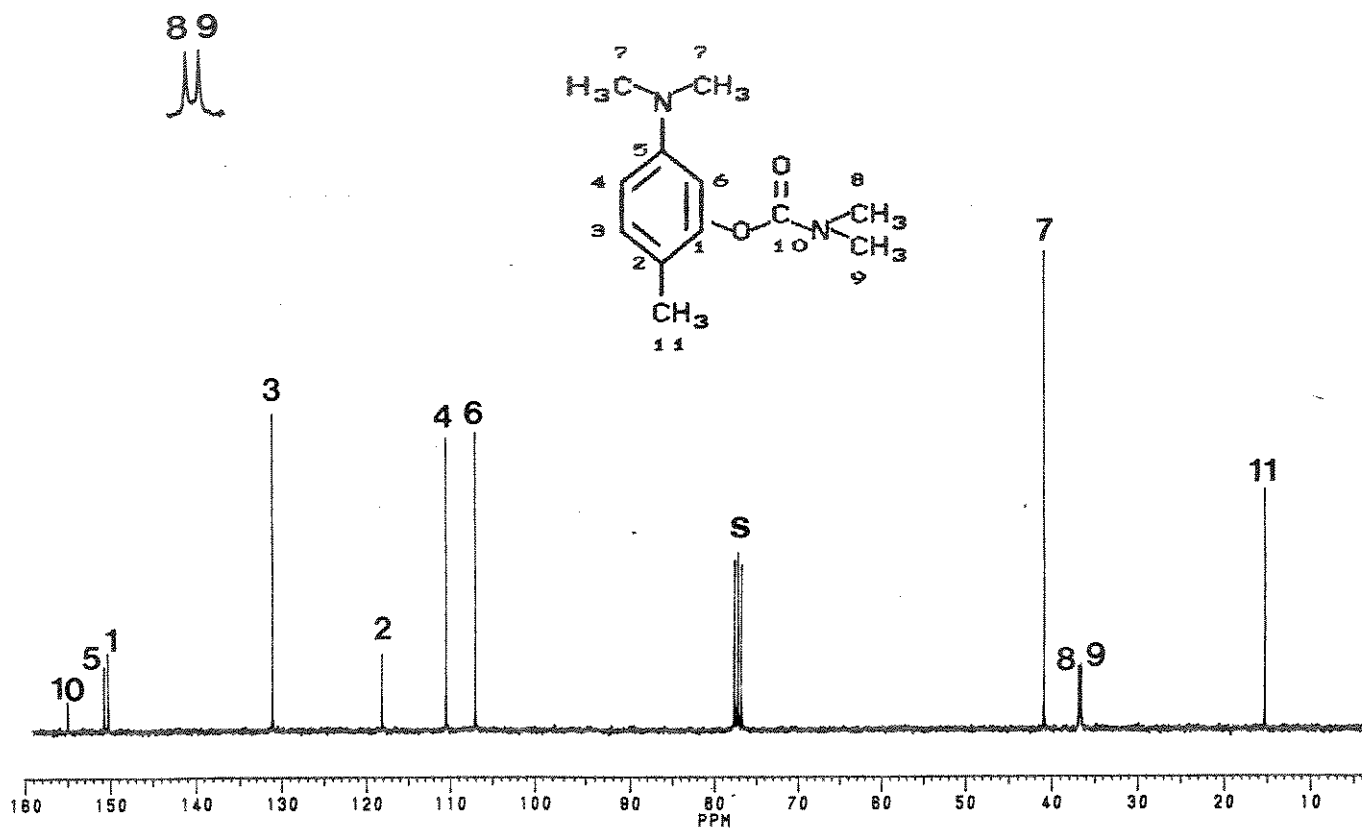


Figura B-62. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do *N,N*-dimetilcarbamato de 2-metil-5-*N',N'*-dimetilaminofenila (46) e com ampliação e expansão dos sinais à 36,4 e 36,7 ppm

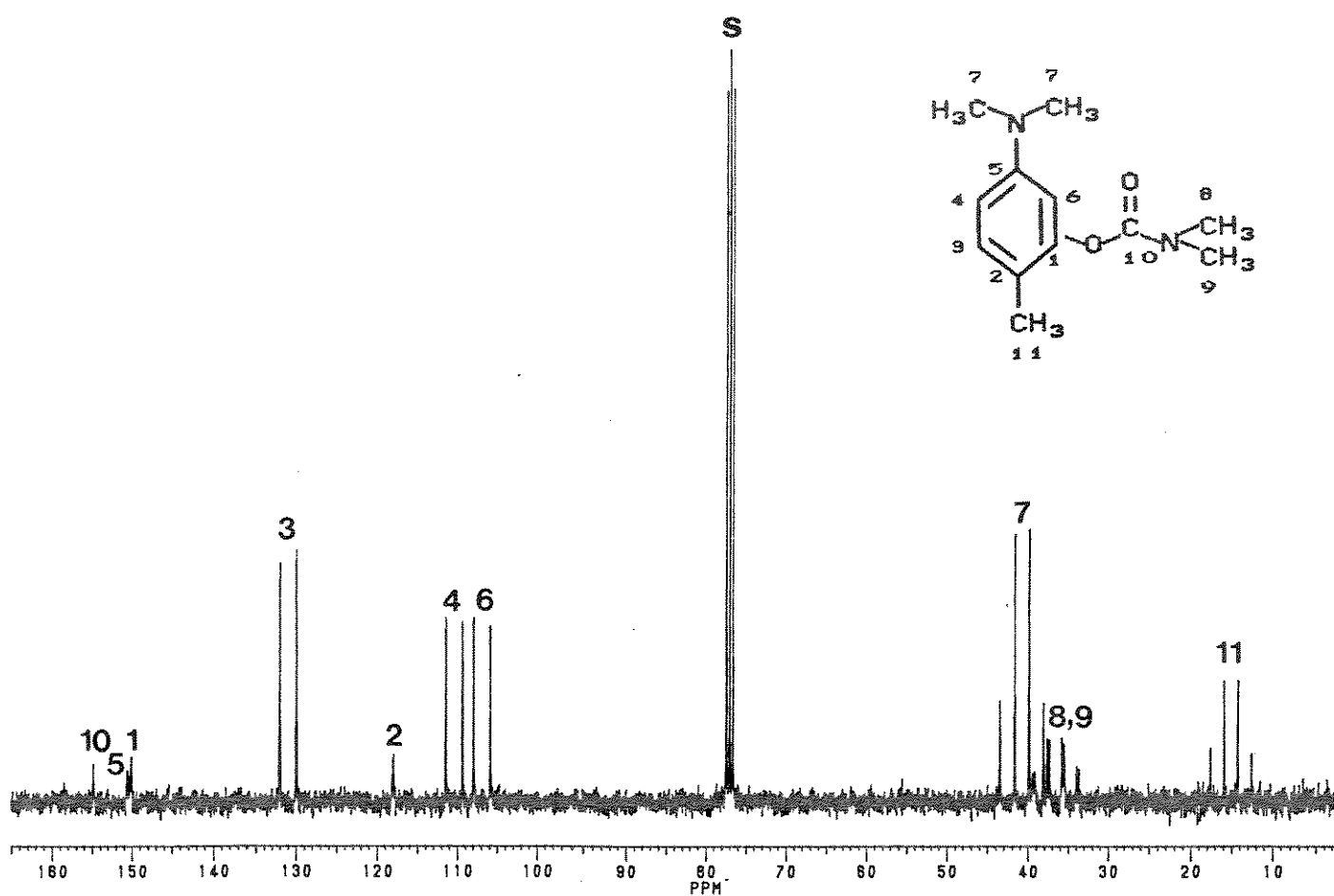


Figura B-63. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) totalmente acoplado do N,N-dimetilcarbamato de 2-metil-5-N',N'-dimetilaminofenila (46).

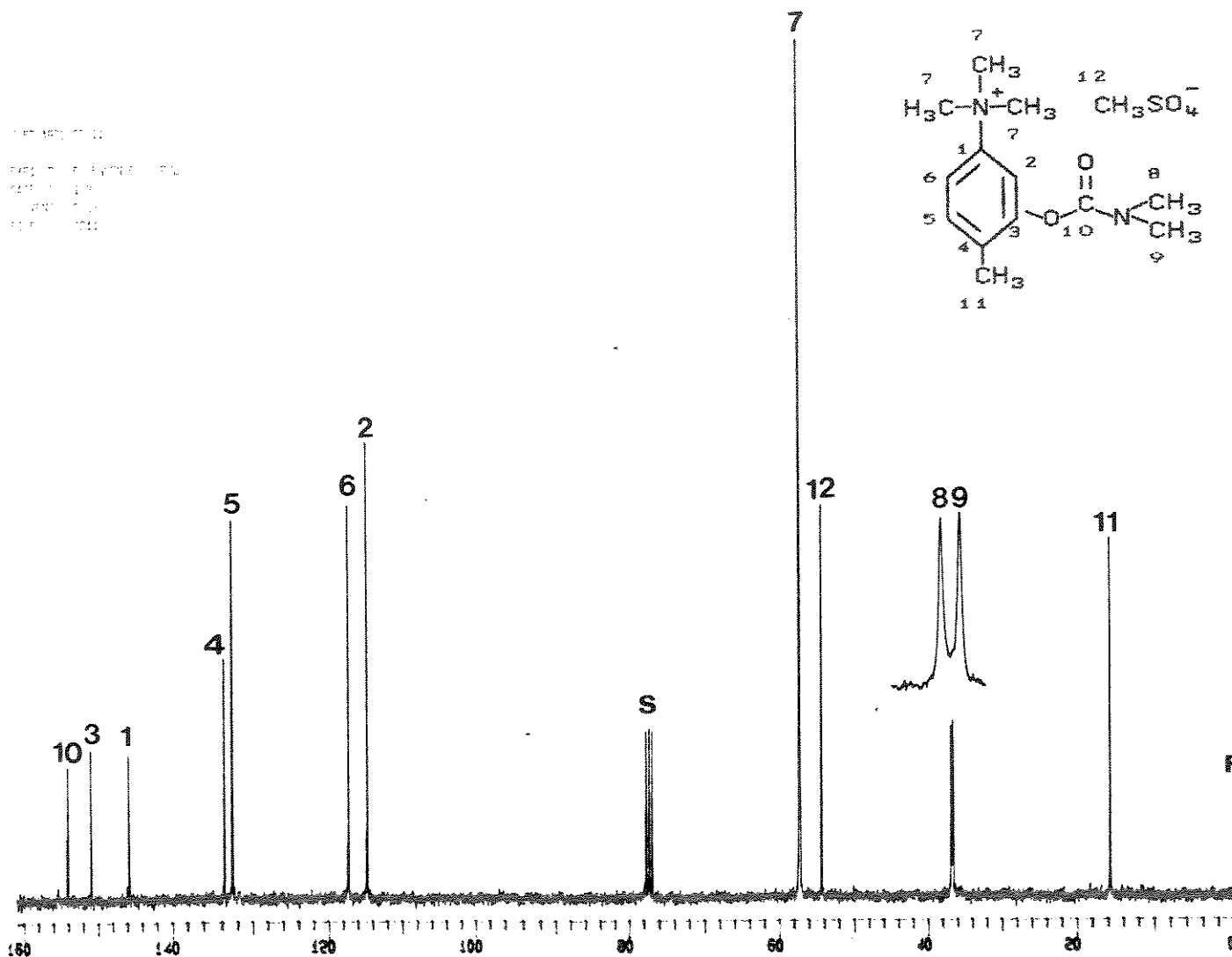


Figura B-64. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do metilsulfato de 3-[[[4-(dimetilamino)carbonyloxi]N,N,N,4-tetrametilbenzenamônio (47) e com expansão dos sinais à 36,6 e 36,9 ppm

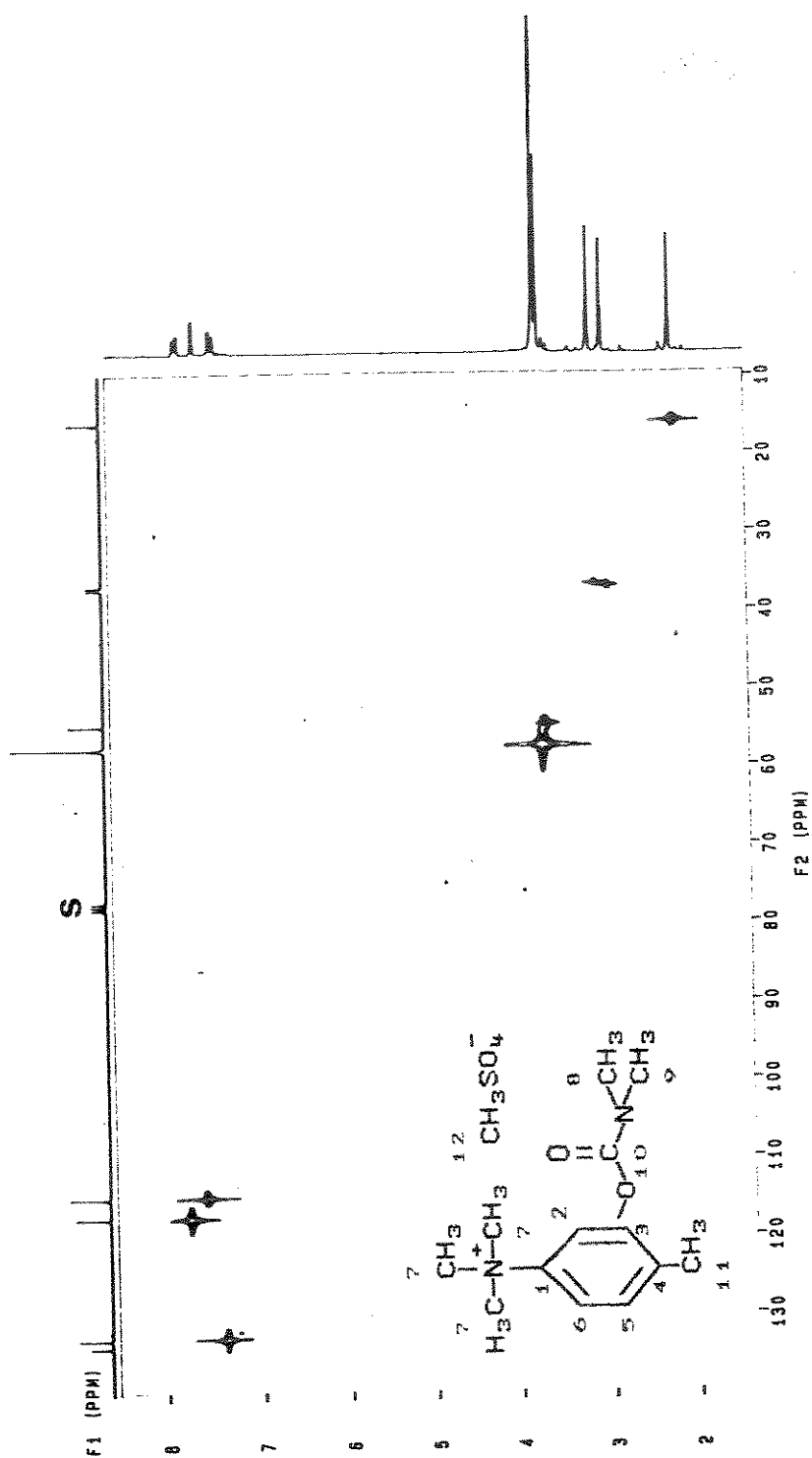


Figura B-65. Mapa de Contornos HETCOR do metilsulfato de 3-[[[(di-metilamino)carbonil]óxi]-N,N,N,4-tetrametilbenzenamônio (47)

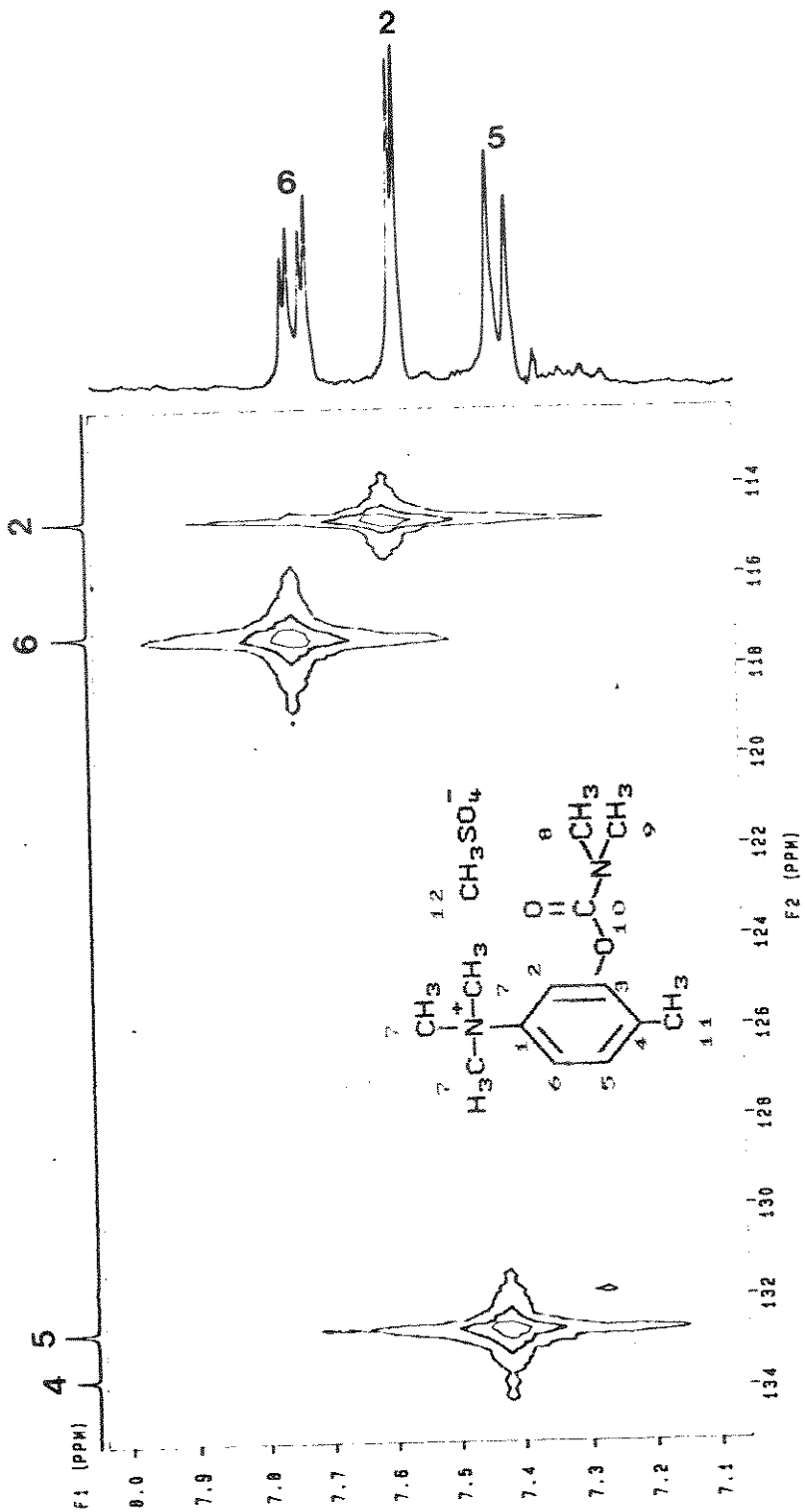


Figura B-66. Expansão da Figura B-65

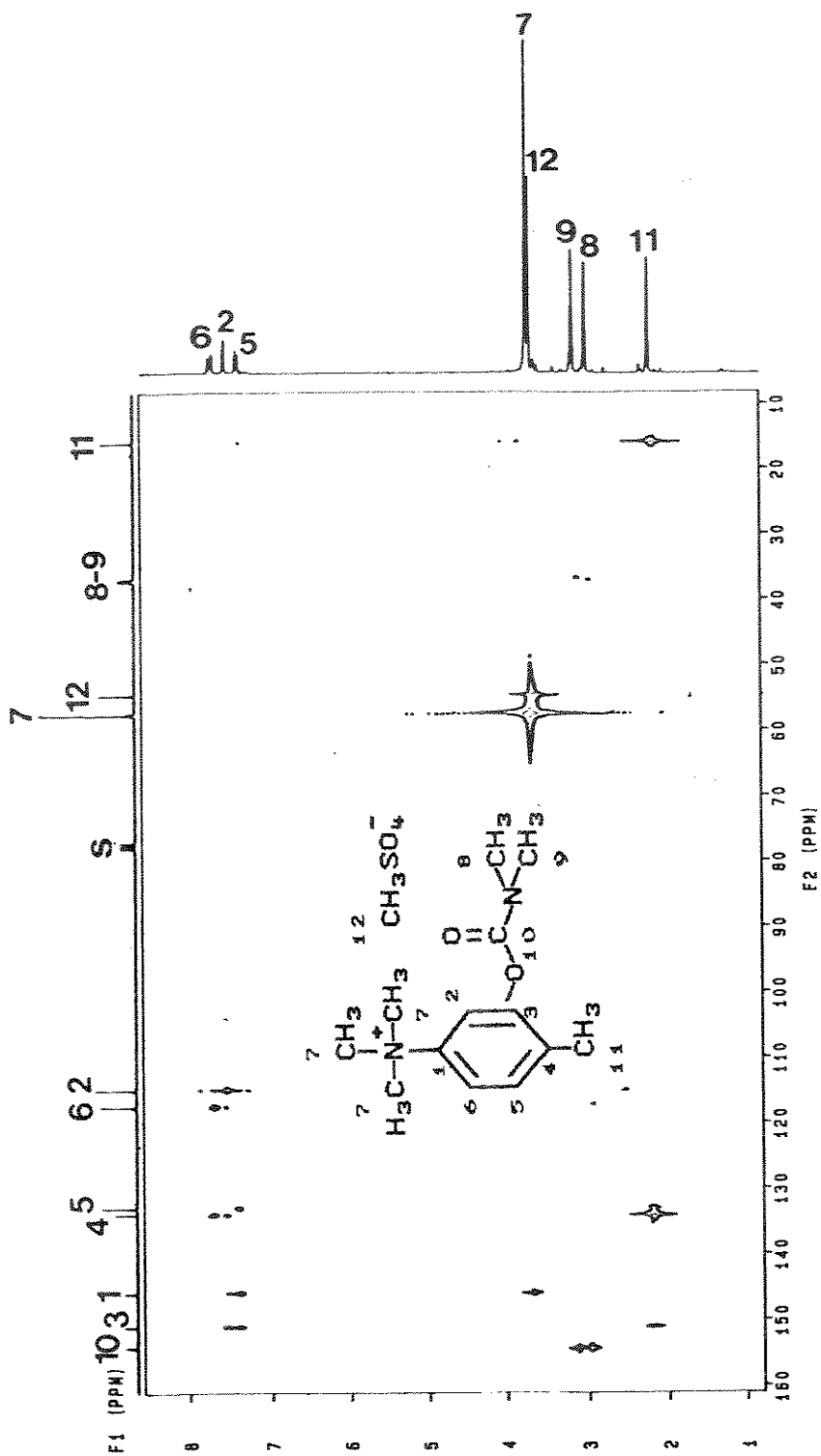


Figura B-67. Mapa de Contornos COLOC do metilsulfato de 3-[[[di-
metilamino)carbonil]óxi]-N,N,N,4-tetrametilbenzenamônio (47)

J. EDU 1 0003
FAPS PULSE SEQUENCE DEPT.
DATE 02-03-92
SOLVENT CDCL₃
FILE 00012

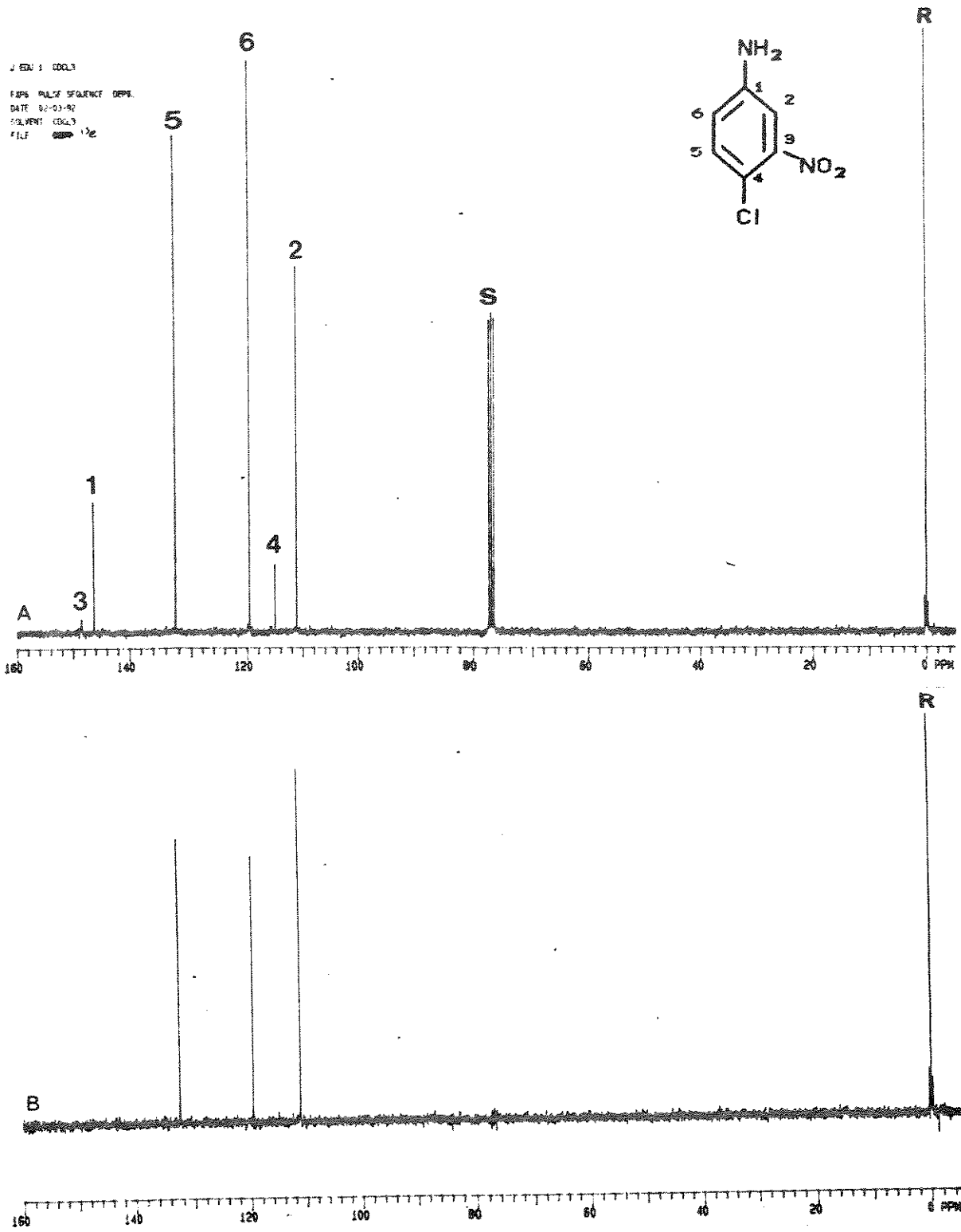
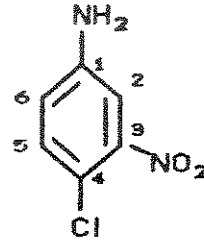


Figura B-68. Espectro de RMN de ¹³C (75,5 MHz) da 4-cloro-3-nitrobenzenamina (49):

a) com desacoplamento de prótons

b) com desacoplamento de prótons (DEPT 135)

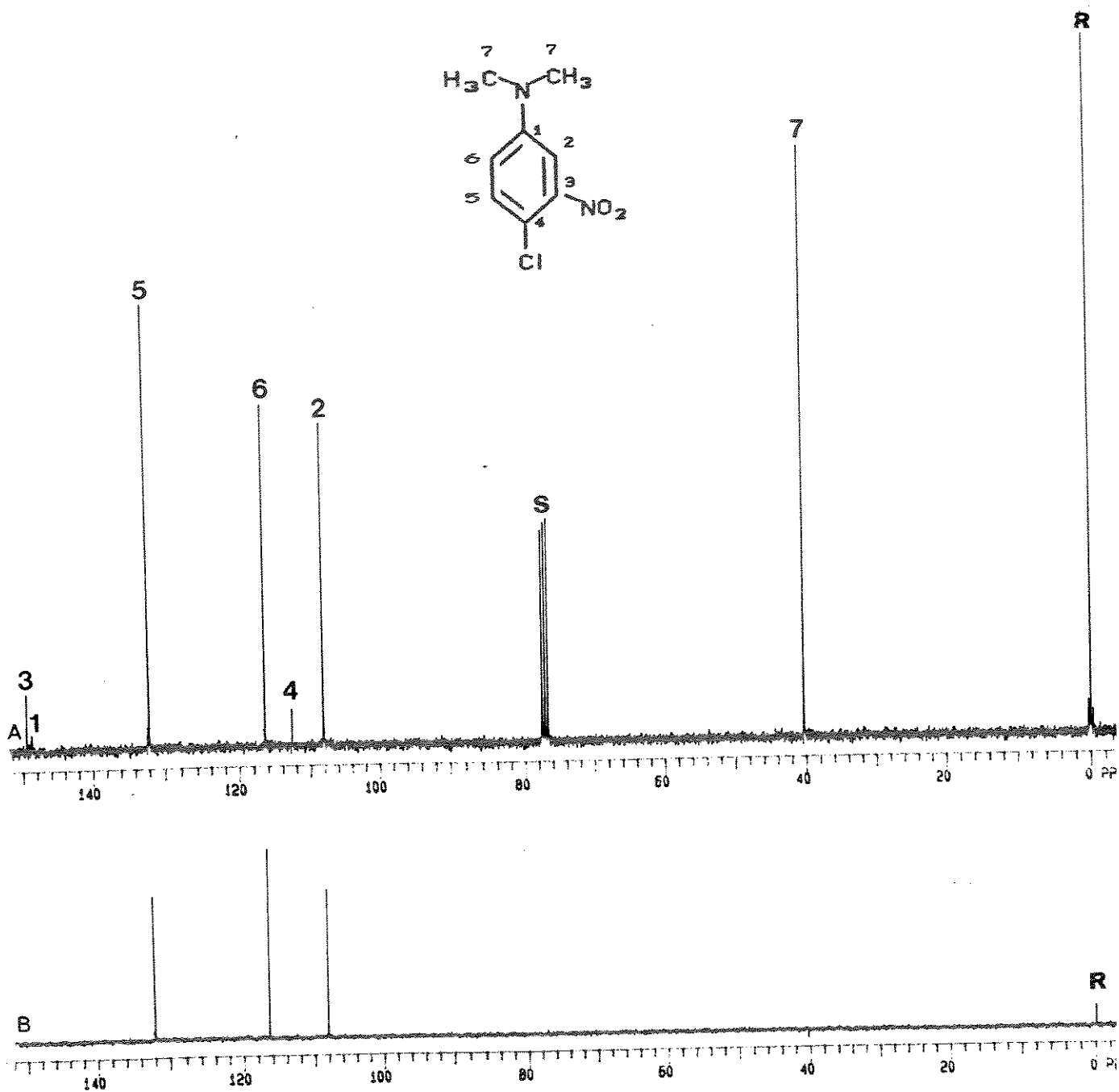


Figura B-69. Espectros de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) da 4-cloro-N,N-dimetil-3-nitrobenzenamina (51):
 a) com desacoplamento de prótons
 b) com desacoplamento de prótons (DEPT 90)

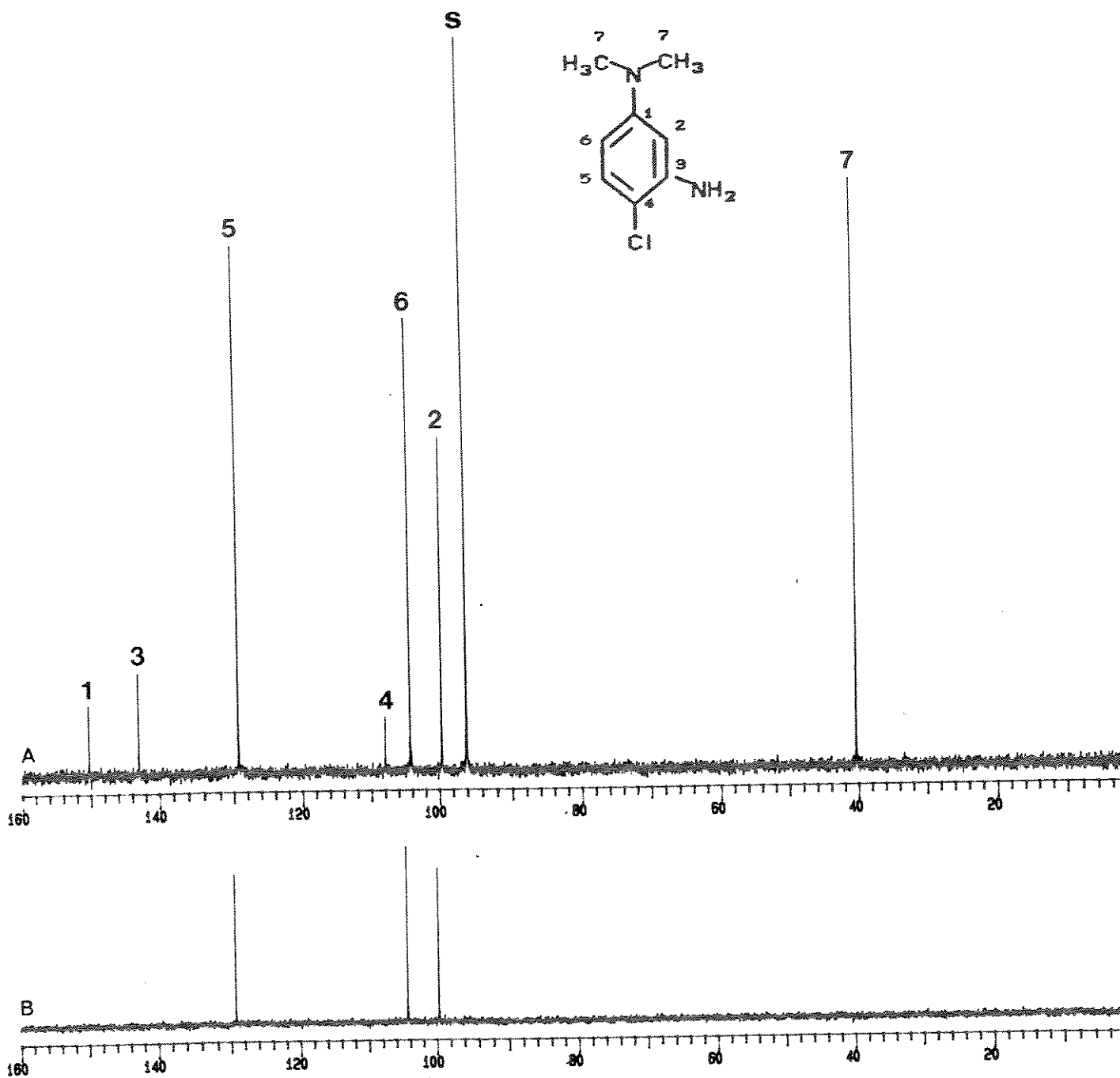


Figura B-70. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) da 4-cloro- N,N -di
metil-1,3-benzenodiamina (52):

a) com desacoplamento de prótons

b) com desacoplamento de prótons (DEPT 90)

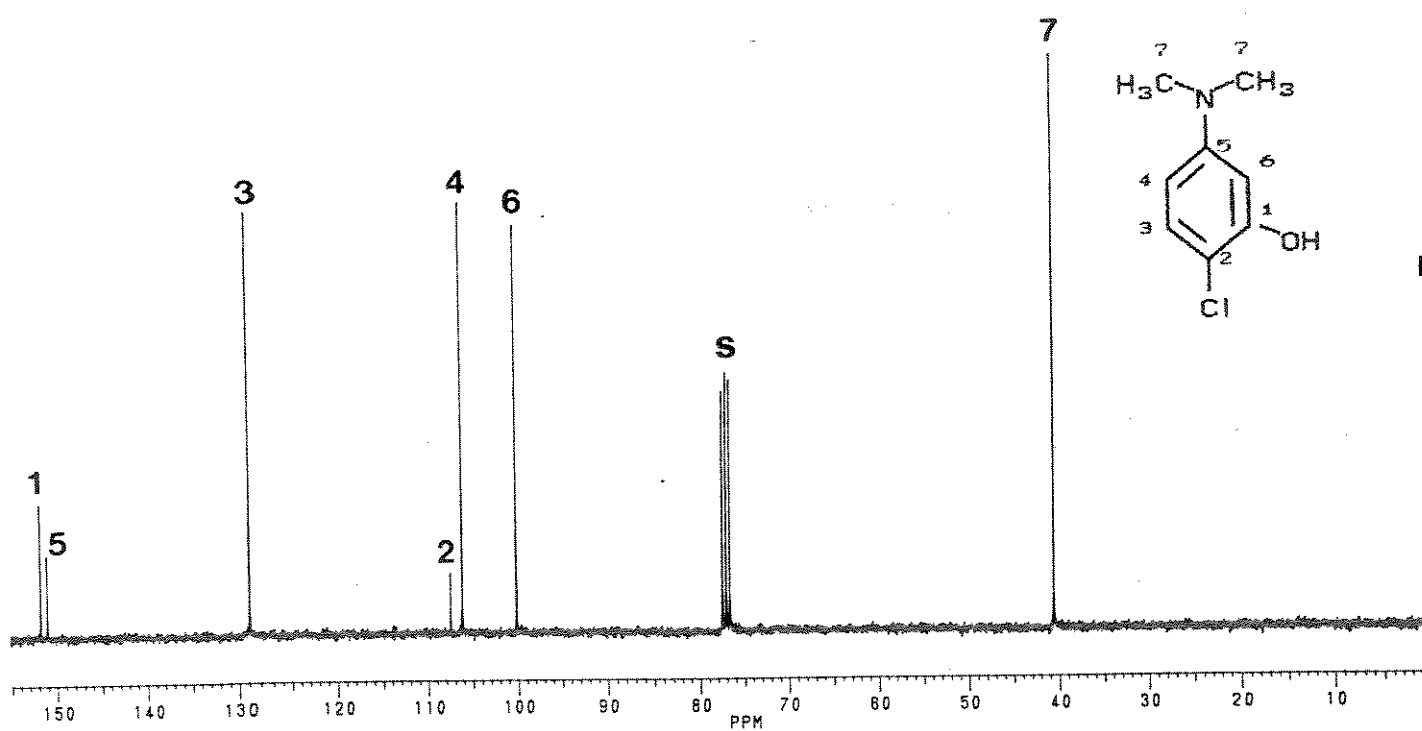


Figura B-71. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do 2-cloro-5-N,N-dimetilaminofenol (53)

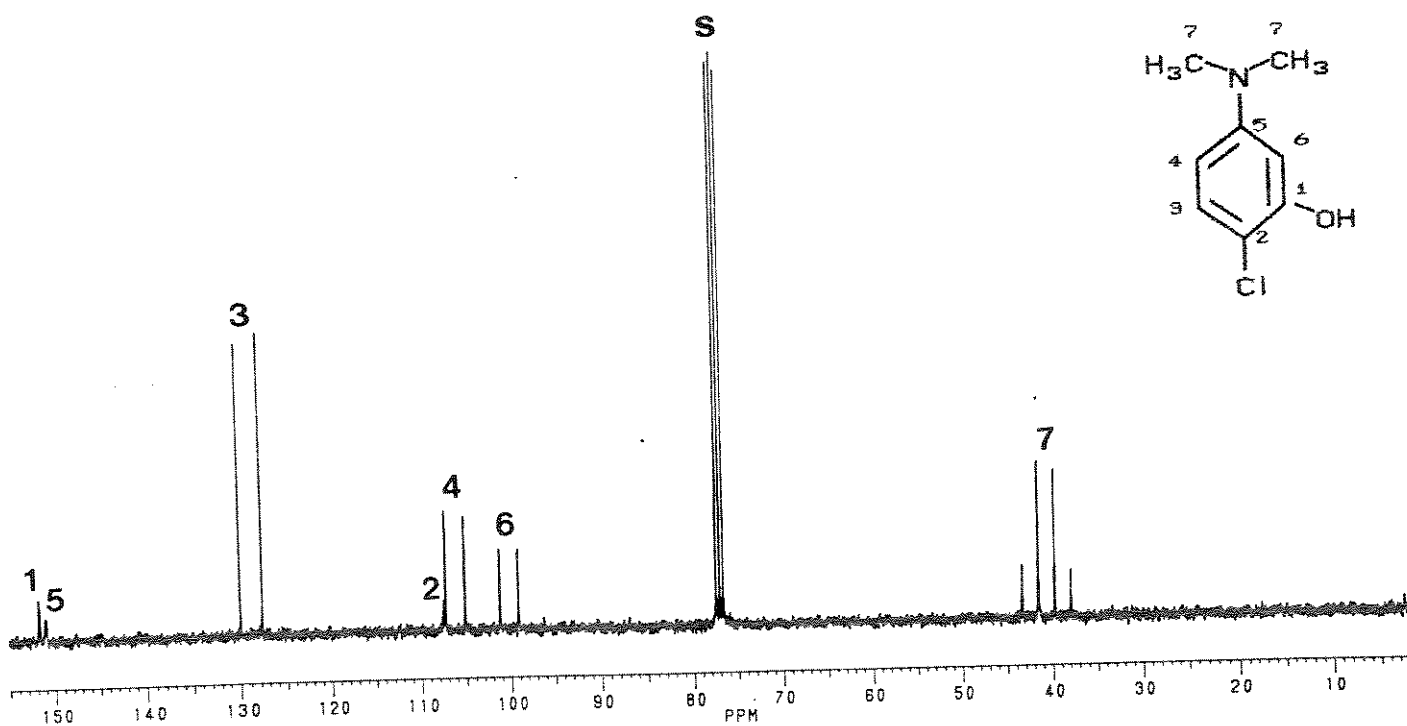


Figura B-72. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) totalmente acoplado do 2-cloro-5-N,N-dimetilaminofenol (53)

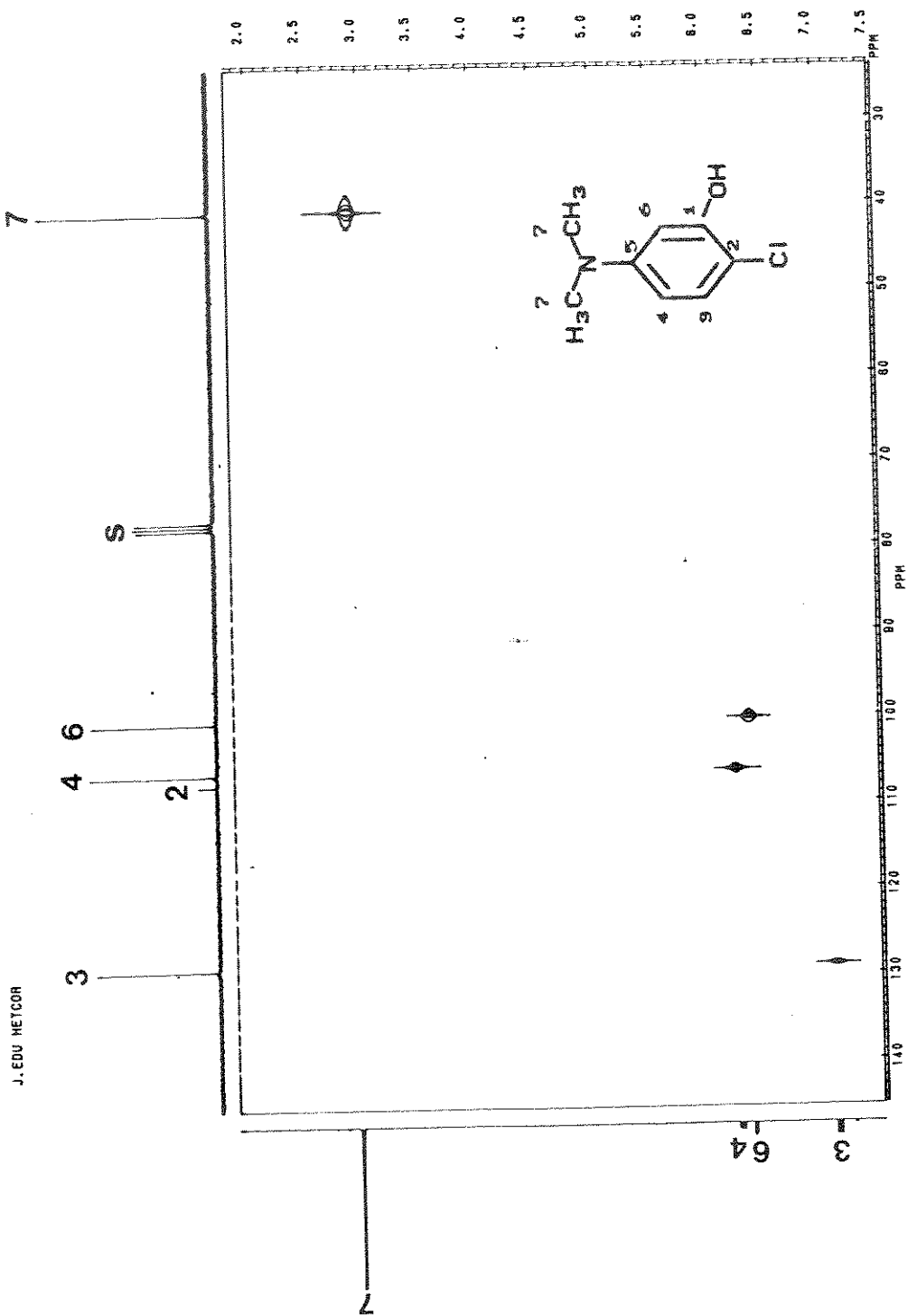


Figura B-73. Mapa de Contornos HETCOR do 2-cloro-5-N,N-dimetilaminofenol (53)

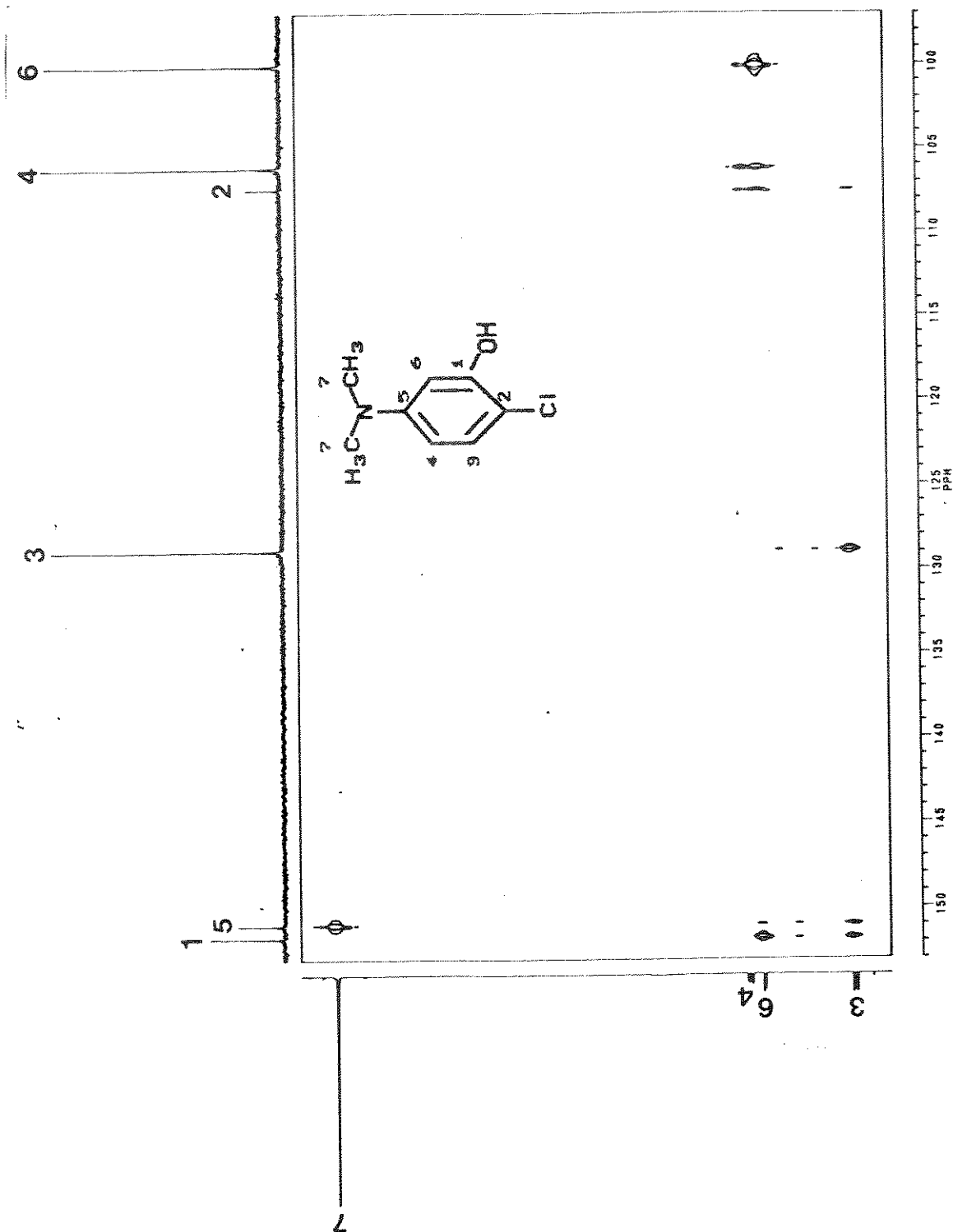


Figura B-74. Mapa de Contornos COLOC do 2-cloro-5-N,N-dimetilamj
nofenol (53)

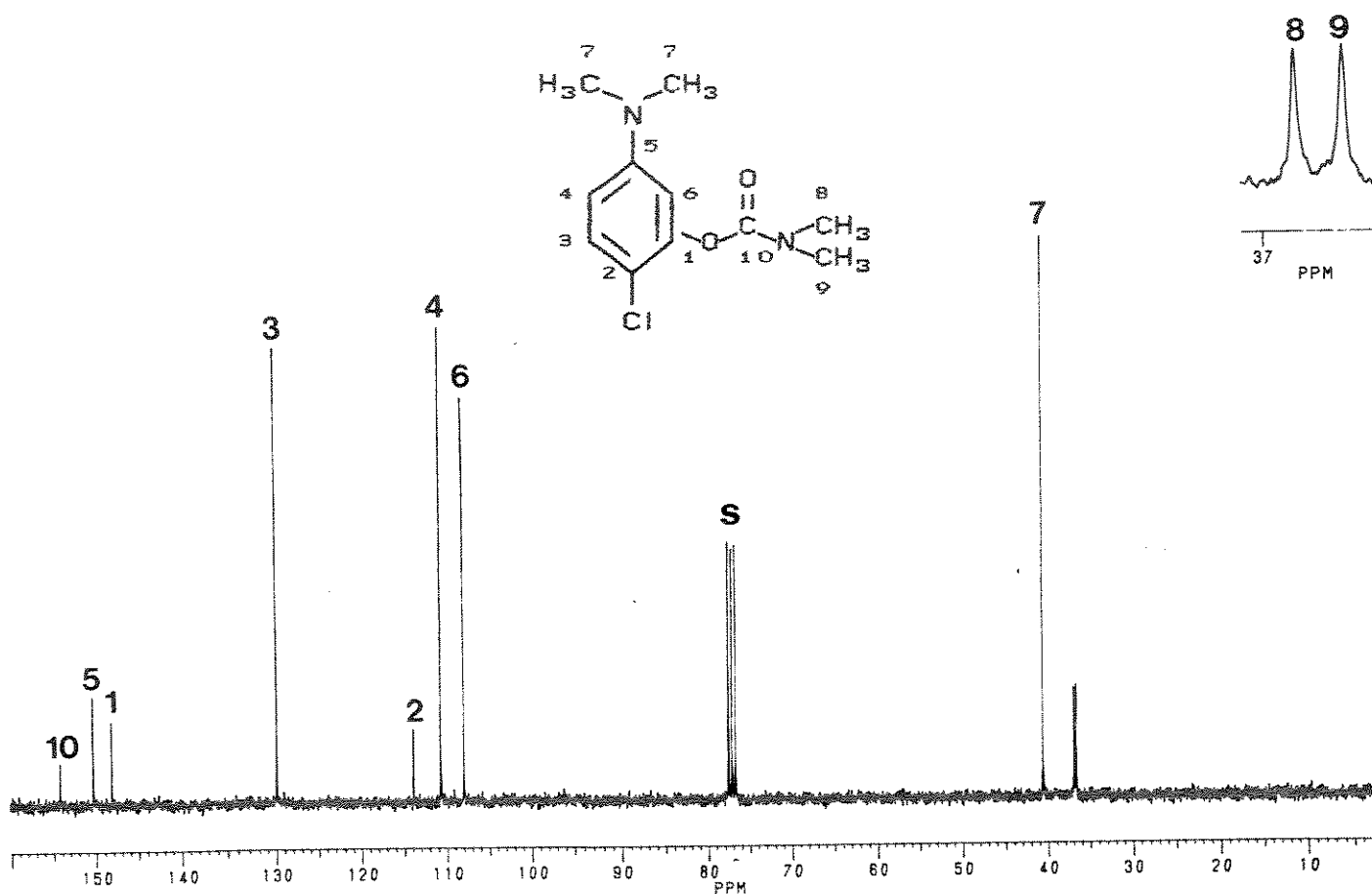


Figura B-75. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do *N,N*-dimetilcarbamato de 2-cloro-5-*N,N*-dimetilaminofenila (54) e com ampliação e expansão dos sinais à 36,5 e 36,8 ppm

J. EDU T007 HETCOR

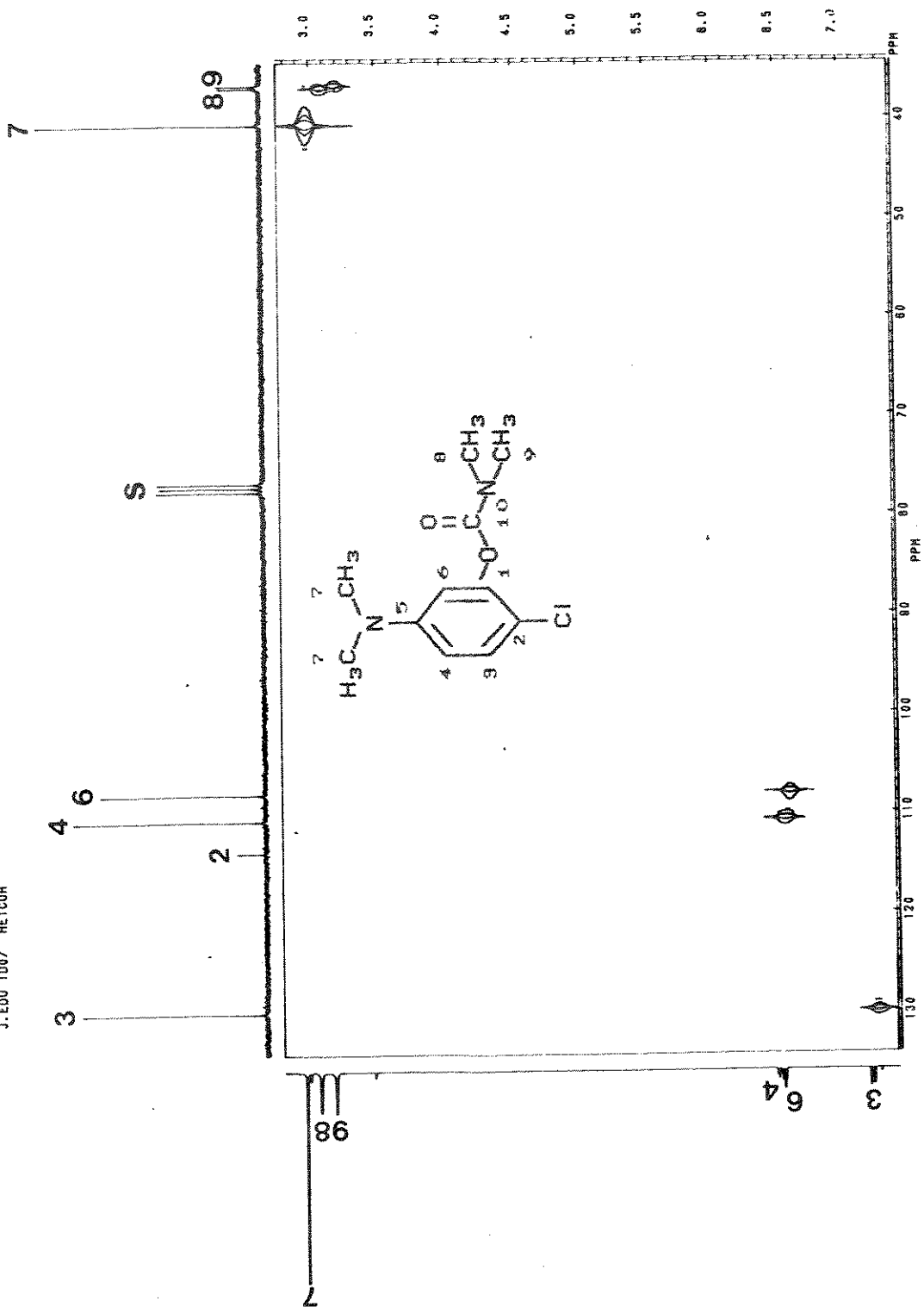


Figura B-76. Mapa de Contornos HETCOR do N,N-dimetilcarbamato de 2-cloro-5-N',N'-dimetilaminofenila (54)

J. EDU 1007 HETCOR

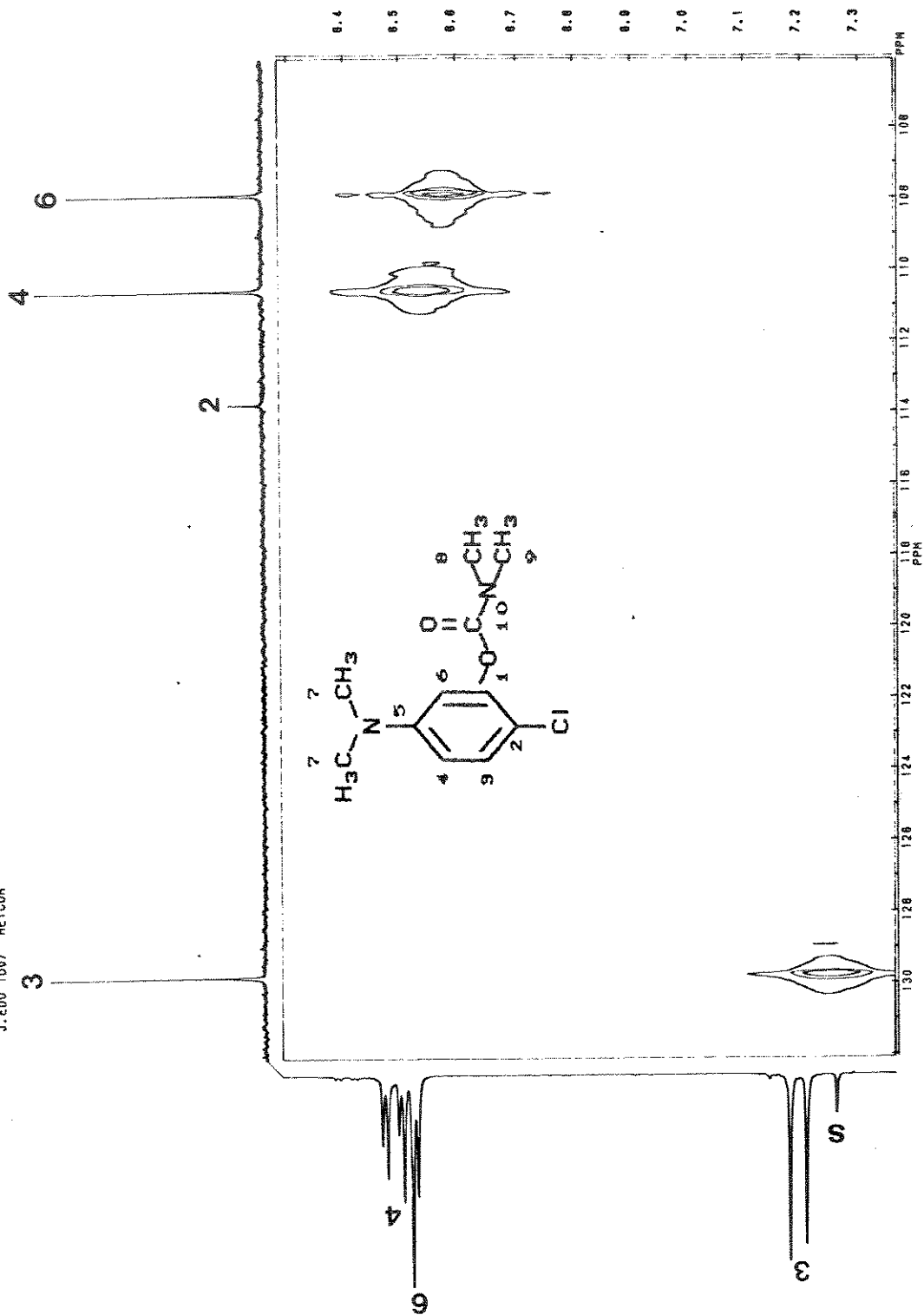


Figura B-77. Expansão da Figura B-76

J. EDU T007 COLOC/CDCL3

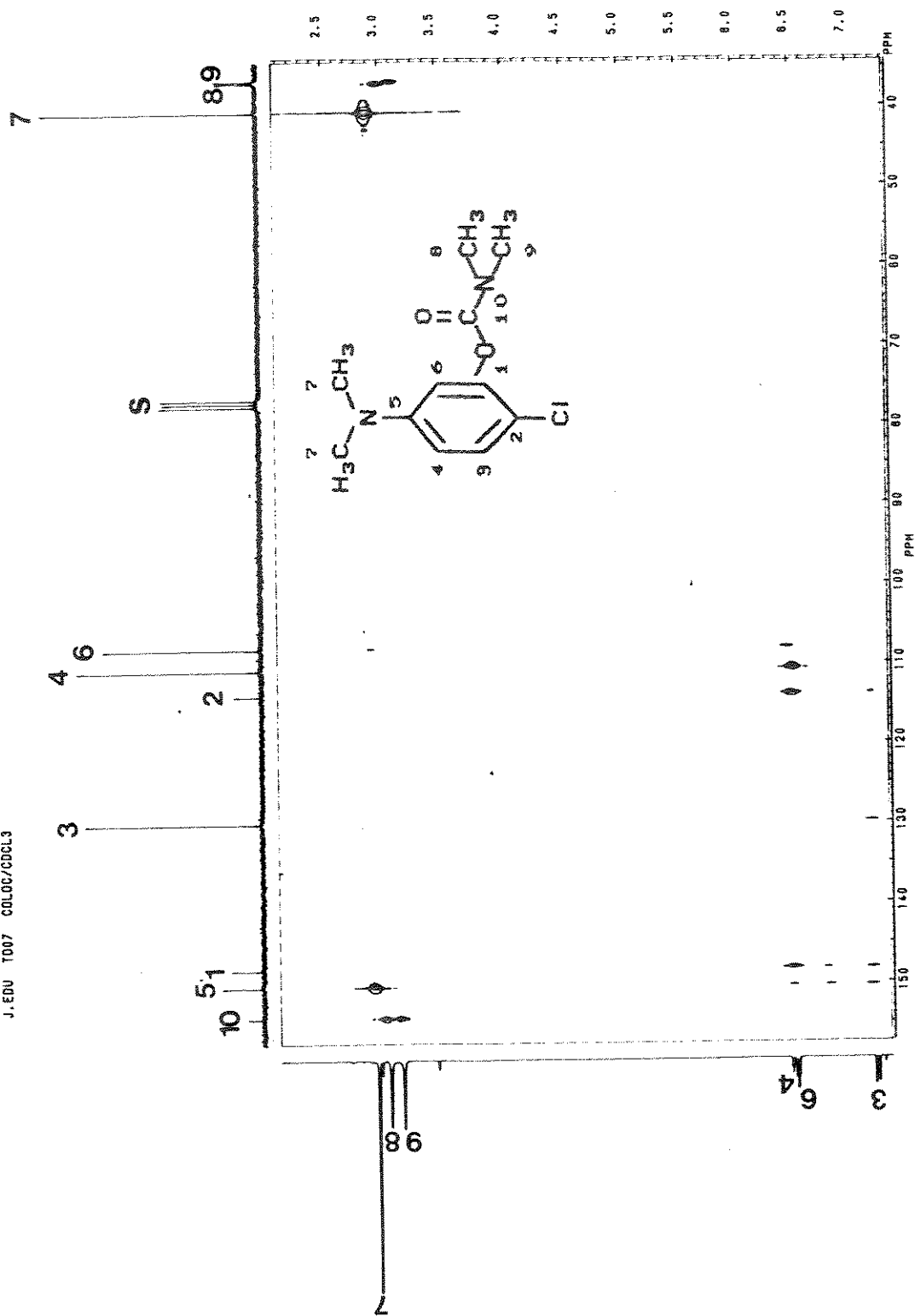


Figura B-78. Mapa de Contornos COLOC do N,N-dimetilcarbamato de 2-cloro-5-N',N'-dimetilaminofenila (54)

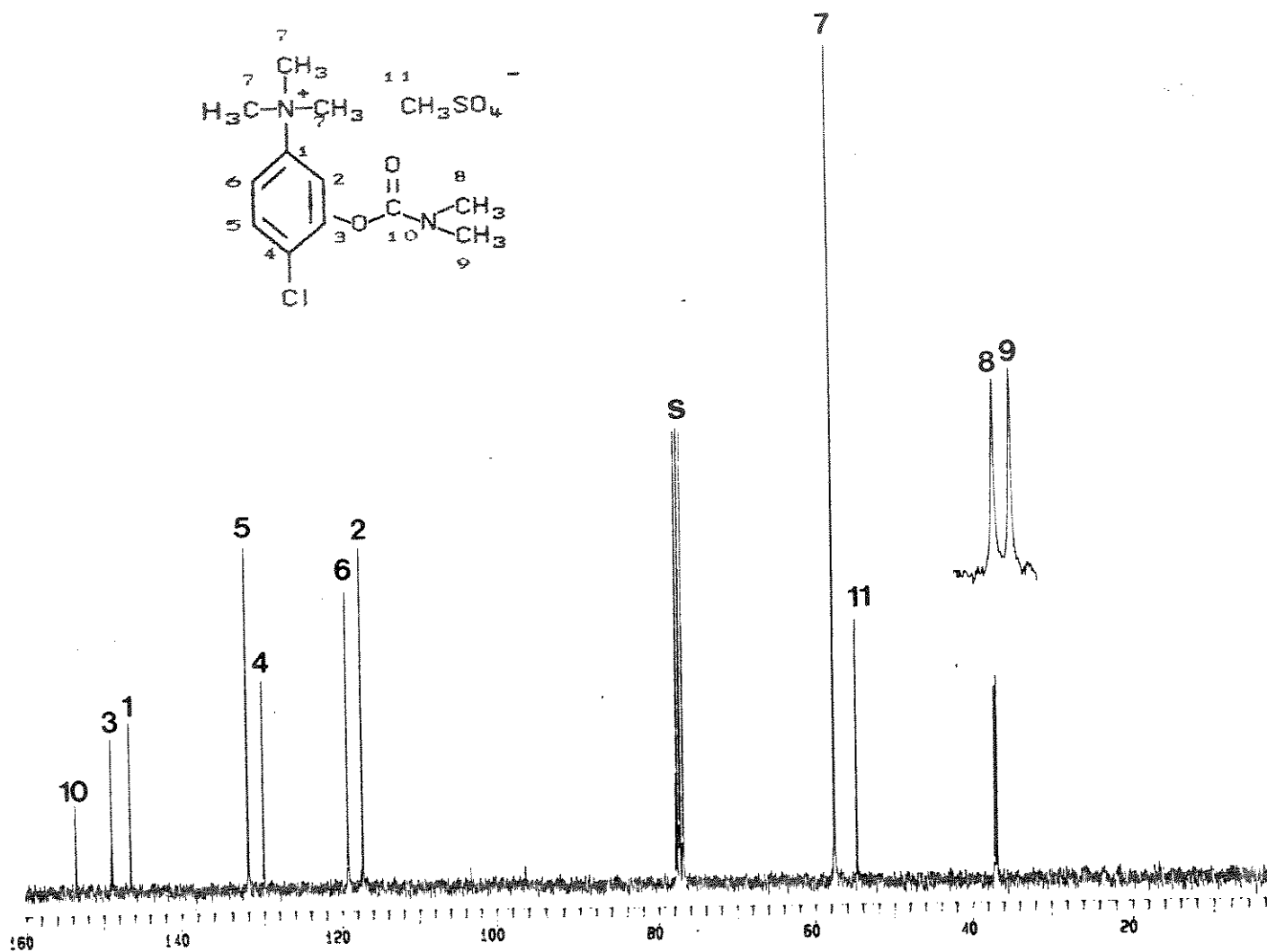


Figura B-79. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do metilsulfato de 4-cloro-3-[[dimetilamino)carbonilóxi]-N,N,N-trimetilbenzenamônio (55) com ampliação e expansão dos sinais à 36,7 e 37,0 ppm

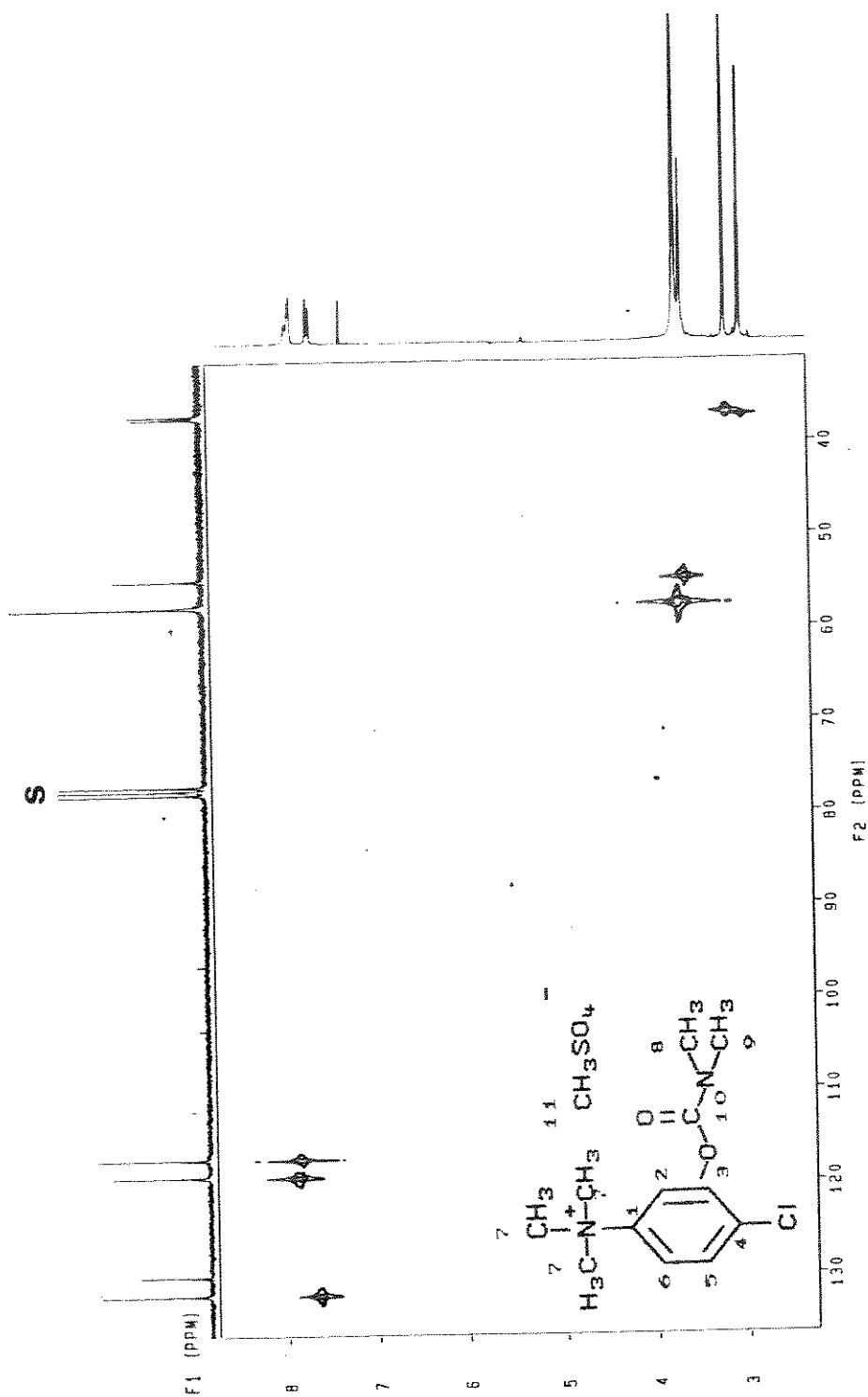


Figura B-80. Mapa de Contornos HETCOR do metilsulfato de 4-cloro-3-[[[(dimetilamino)carbonil]óxi]-N,N,N-trimetilbenzenamônio (55)

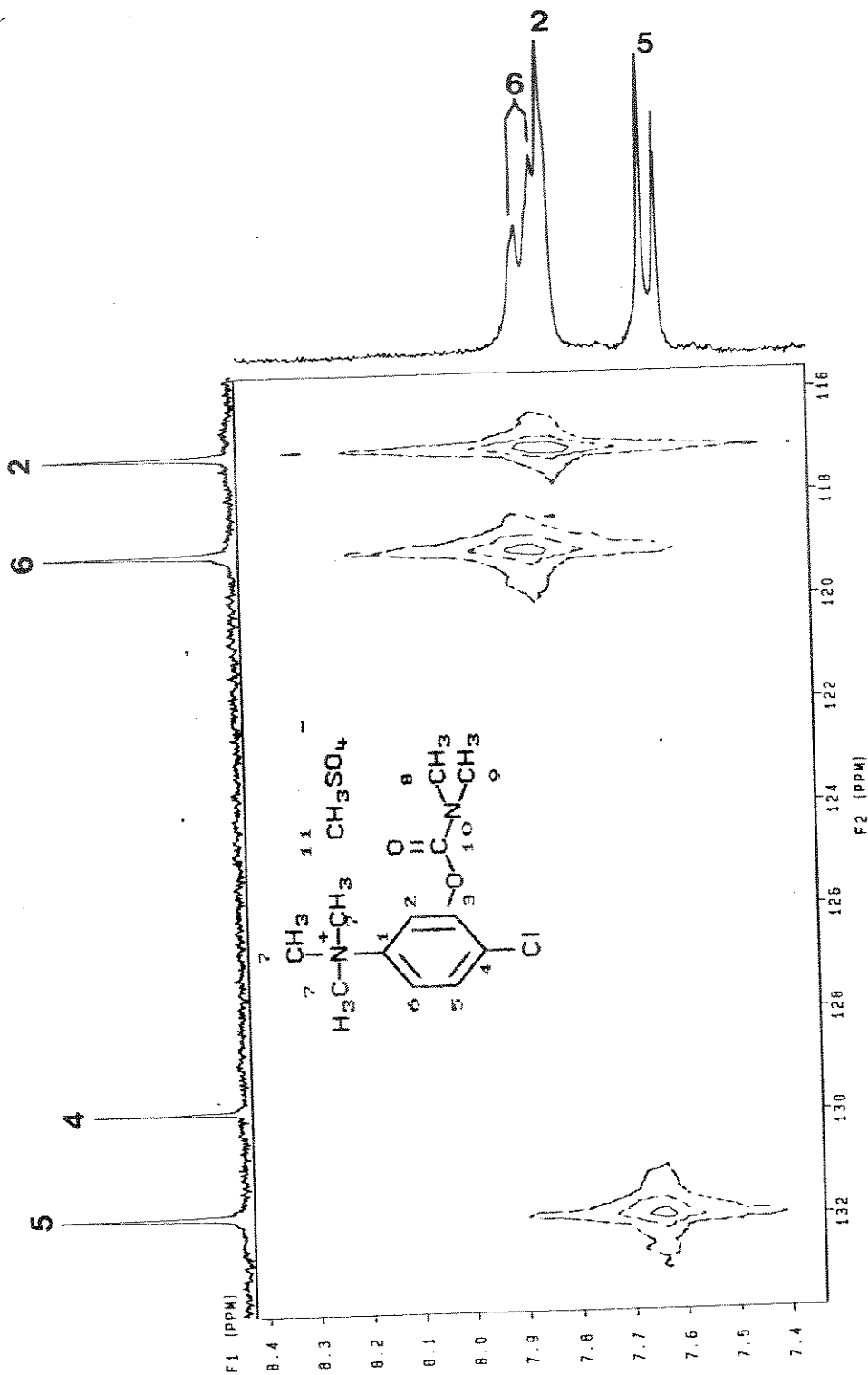


Figura B-81. Expansão da Figura B-80

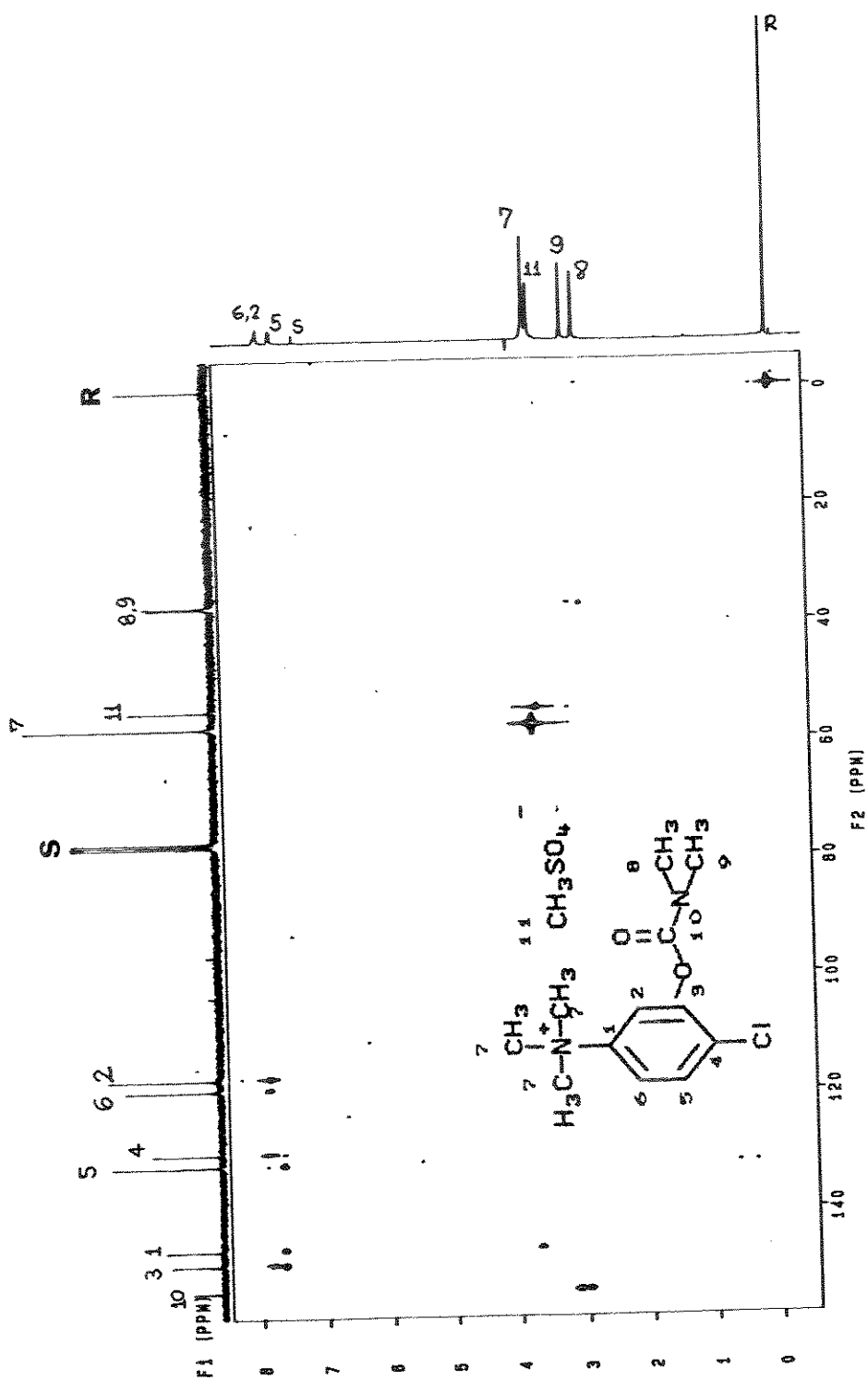
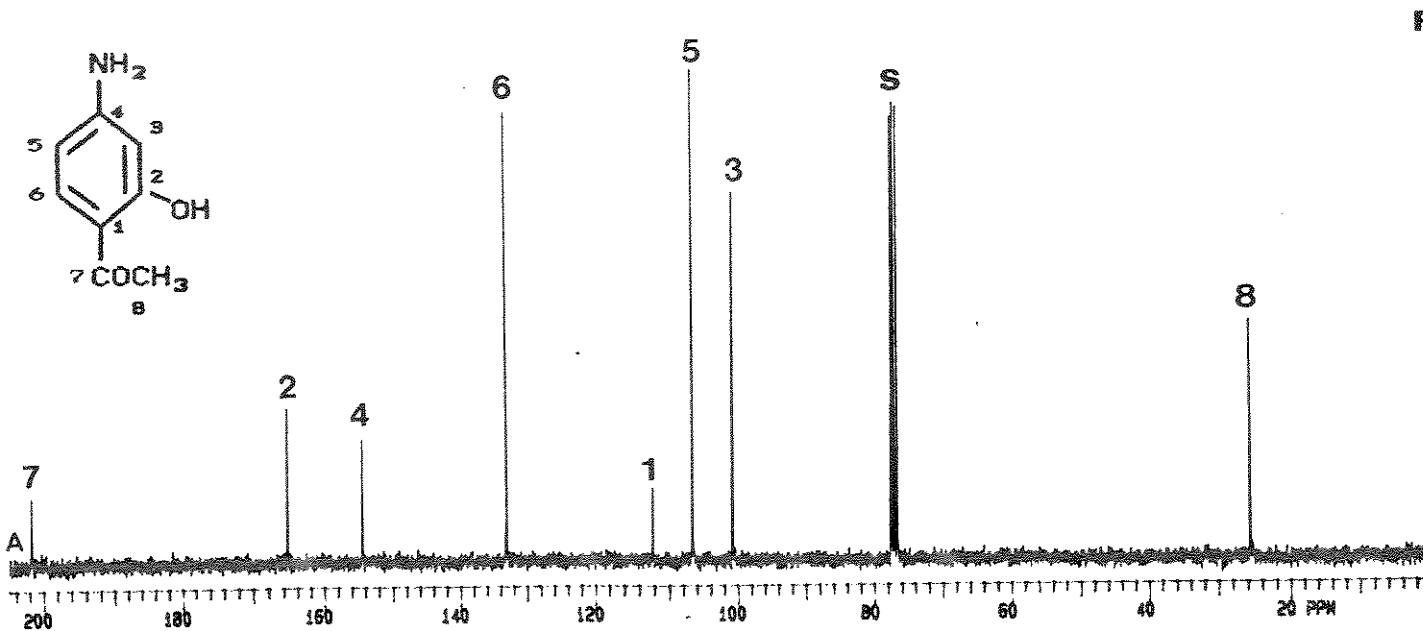


Figura B-82. Mapa de Contornos COLOC do metilsulfato de 4-cloro-3-[[(dimetilamino) carbonilóxil -N, N, N-trimetilbenzenamônio (55)



J. EDU JF-91 13C/00L3

EXP: PULSE SEQUENCE: DEPT
 DATE: 04-05-92
 SOLVENT: CDCL₃
 FILE: DEPT

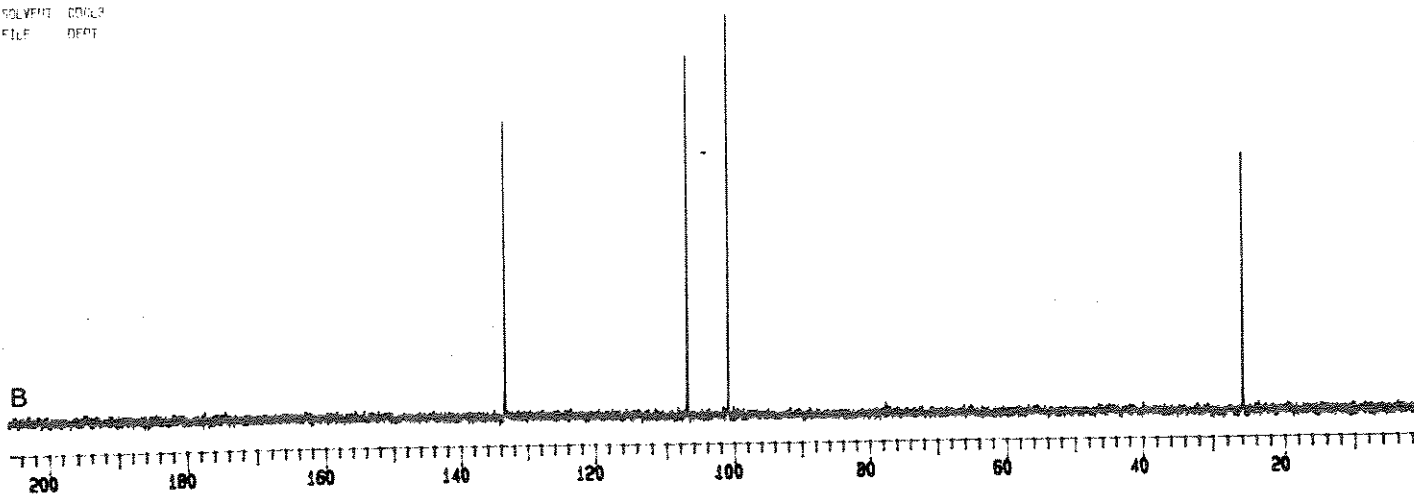


Figura B-83. Espectro de RMN de ¹³C (75,5 MHz) da 4'-amino-2'-hidróxiacetofenona (59):

a) com desacoplamento de prótons

b) com desacoplamento de prótons (DEPT 135)

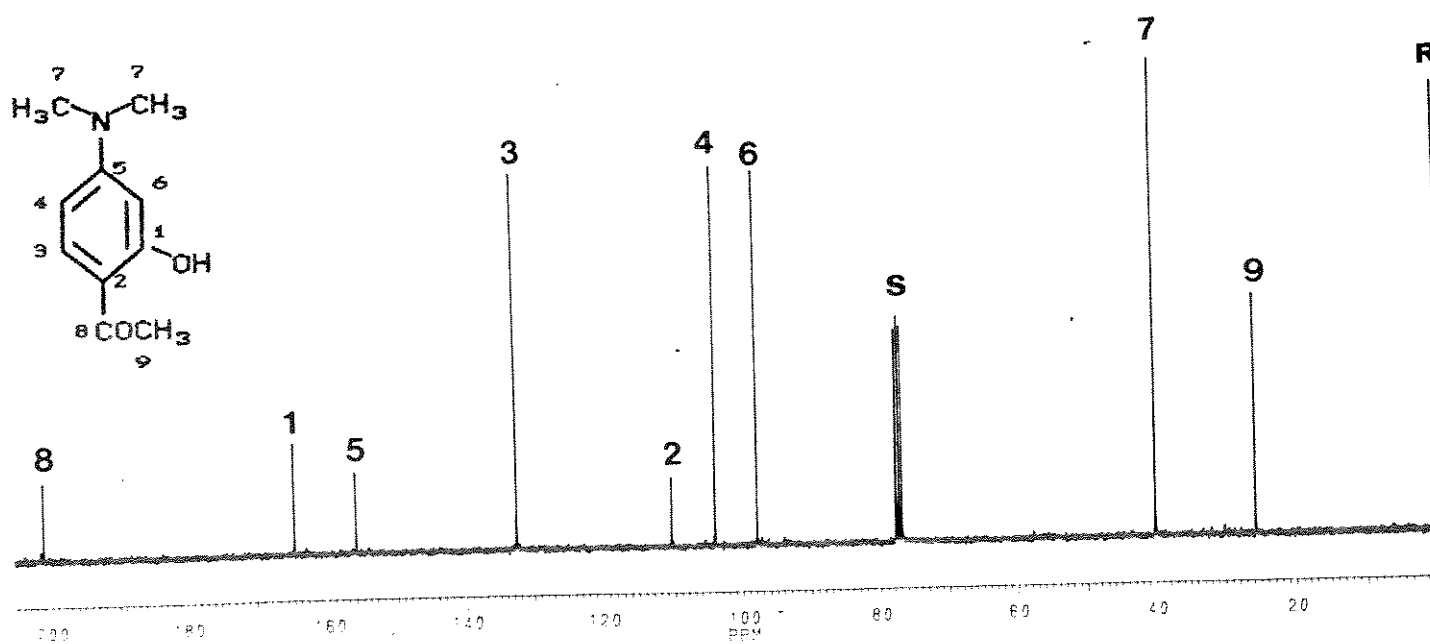


Figura B-84. Espectro de RMN de ¹³C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons da 4'-dimetilamino-2'-hidróxiacetofenona (60)

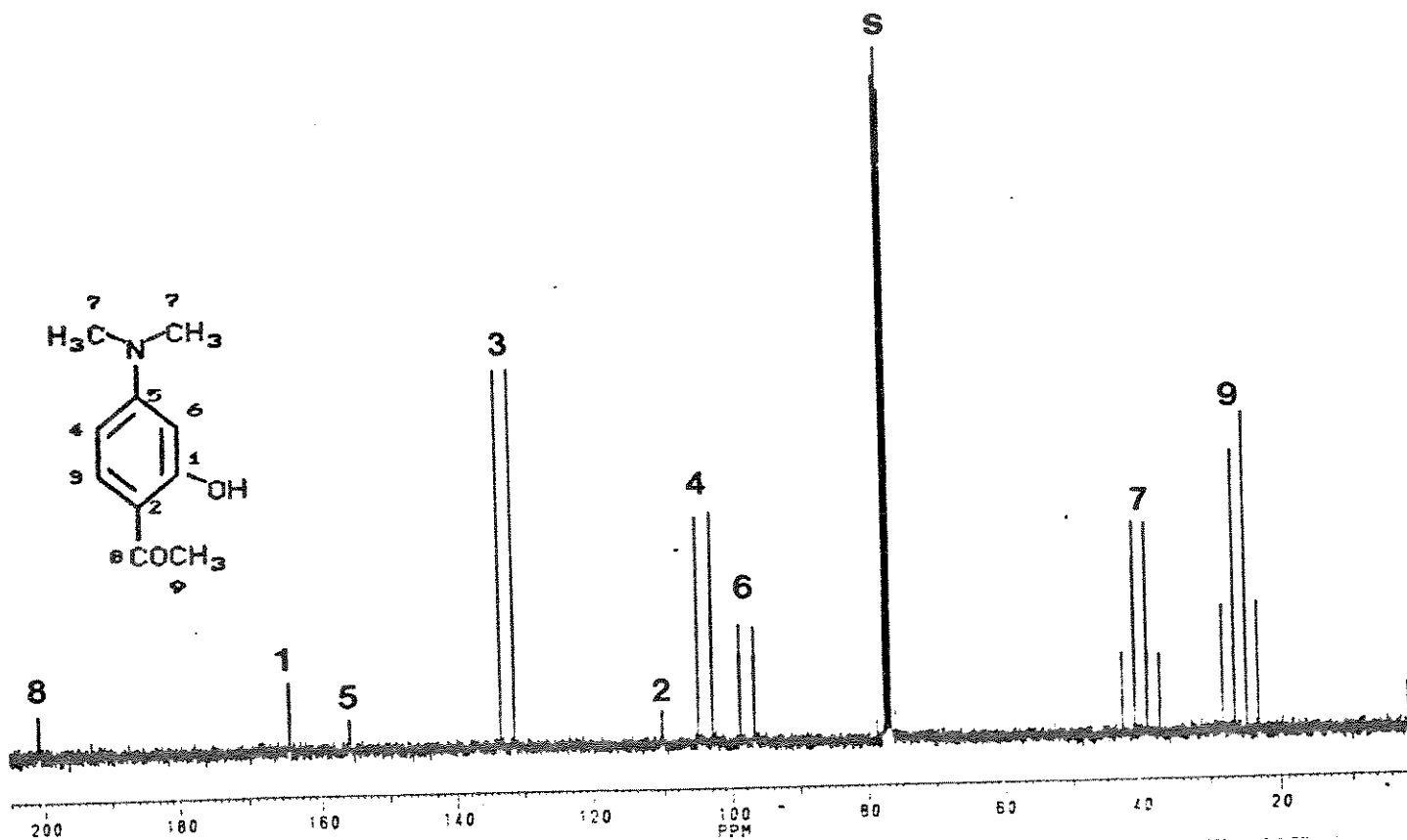


Figura B-85. Espectro de RMN de ¹³C (75,5 MHz) totalmente acoplado da 4'-dimetilamino-2'-hidróxiacetofenona (60)

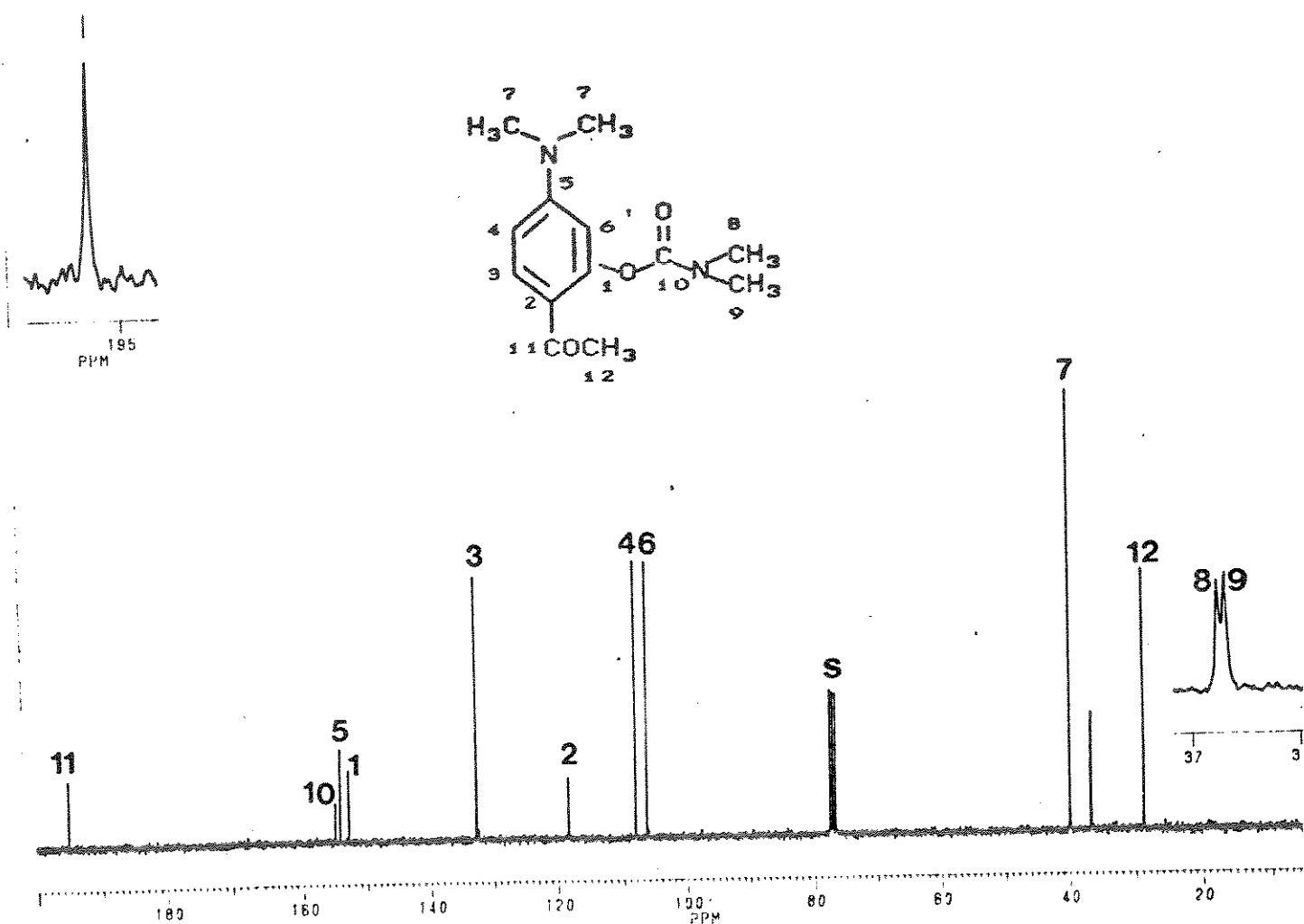


Figura B-86. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do N,N -dimetilcarbamato de 2-acetil-5- N',N' -dimetilaminofenila (61) com ampliação e expansão da região entre 36,0 e 37,0 ppm

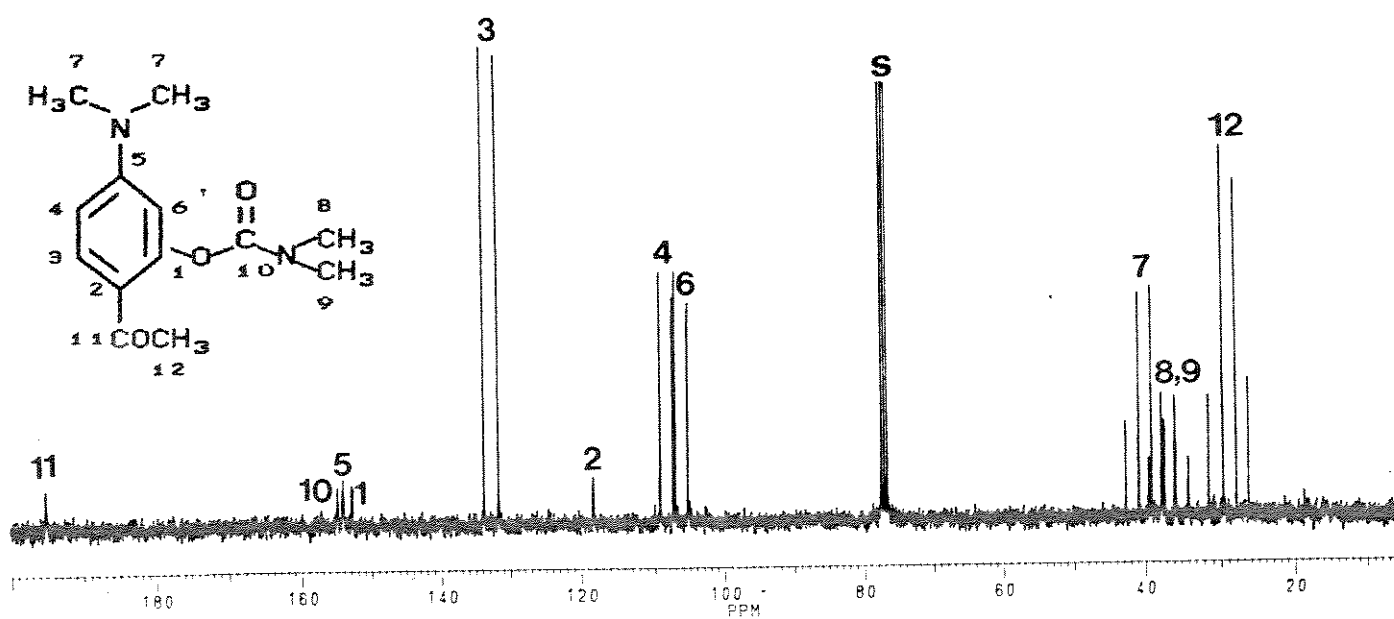


Figura B-87. Espectro de RMN de ¹³C (75,5 MHz) totalmente acoplado do N,N-dimetilcarbamato de 2-acetil-5-N',N'-dimetilaminofenila (61)

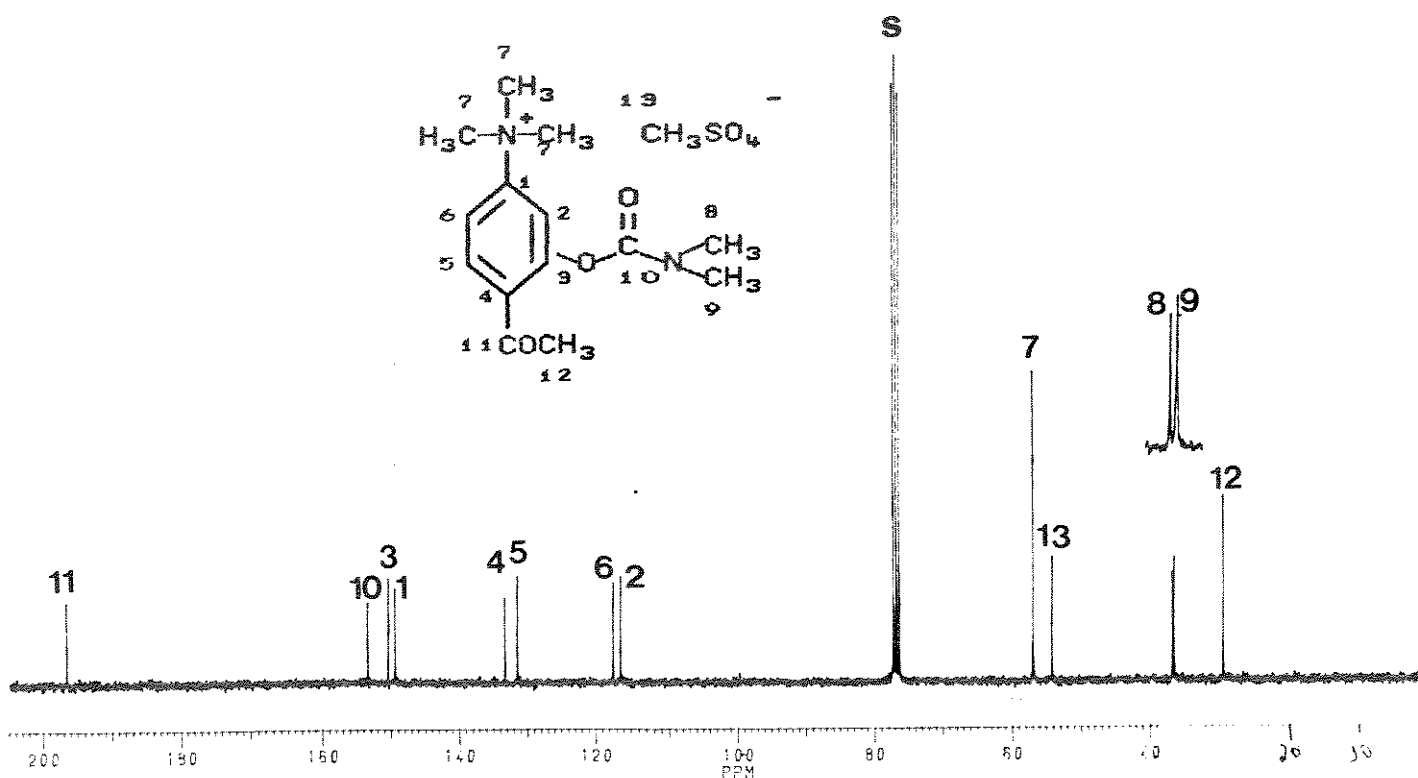


Figura B-88. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do metilsulfato de 4-acetil-3-[[N,N,N-trimetilbenzenamônio]carbonilóxil-N,N,N-trimetilbenzenamônio (62) com ampliação e expansão dos sinais à 36,7 e 37,0 ppm

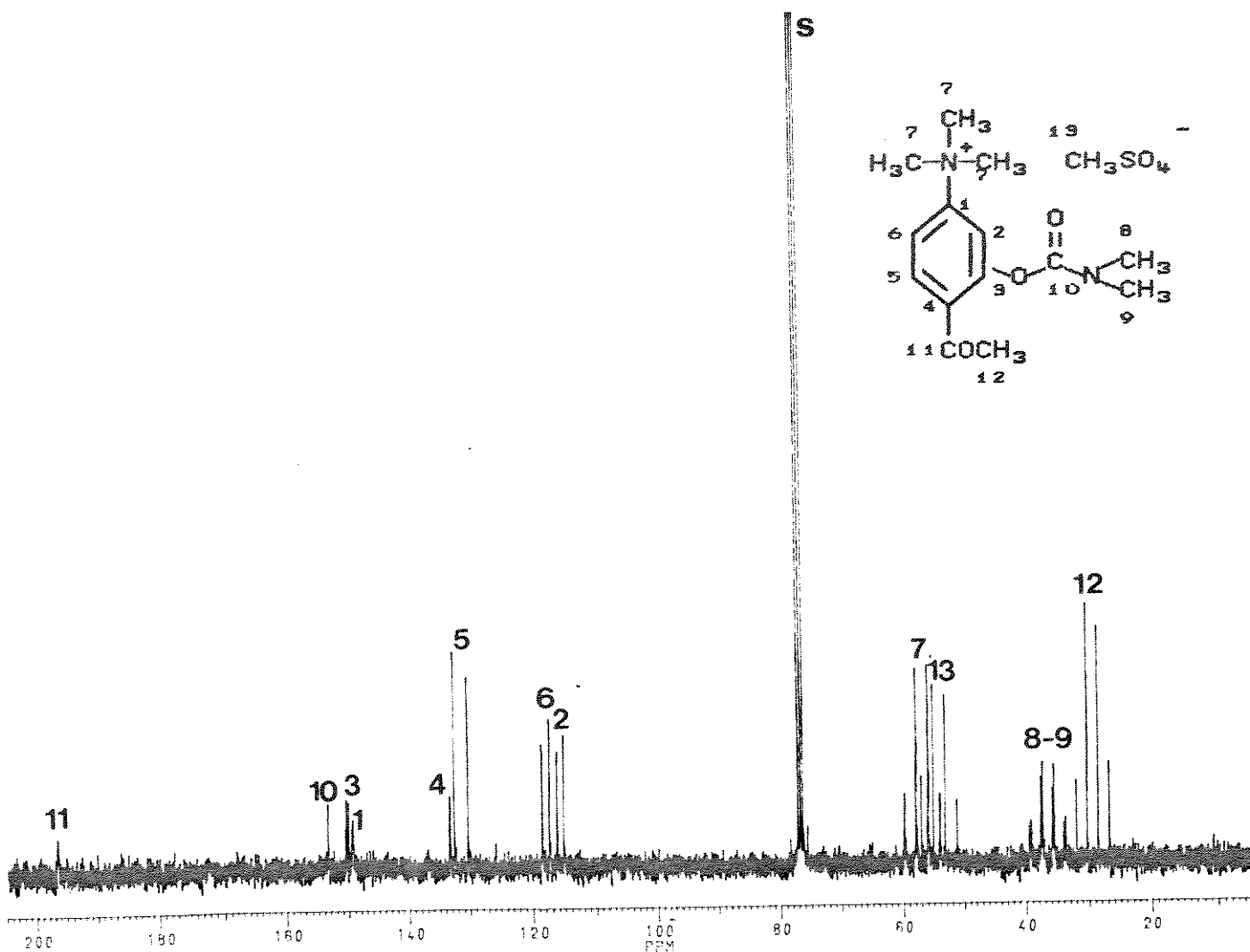


Figura B-89. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) totalmente acoplado do metilsulfato de 4-acetil-3-[[[(dimetilamino)carbonil]óxi]-N,N,N-trimetilbenzenamônio (62)

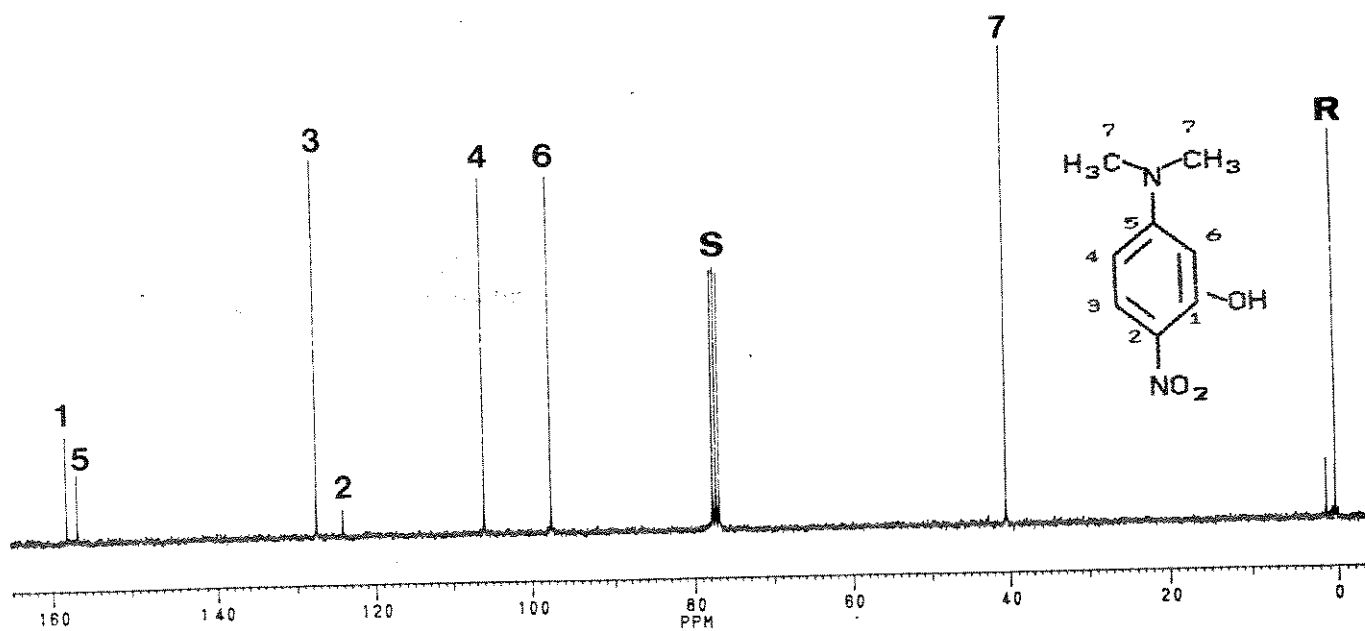


Figura B-90. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do 5-N,N-dimetilamino-2-nitrofenol (63)

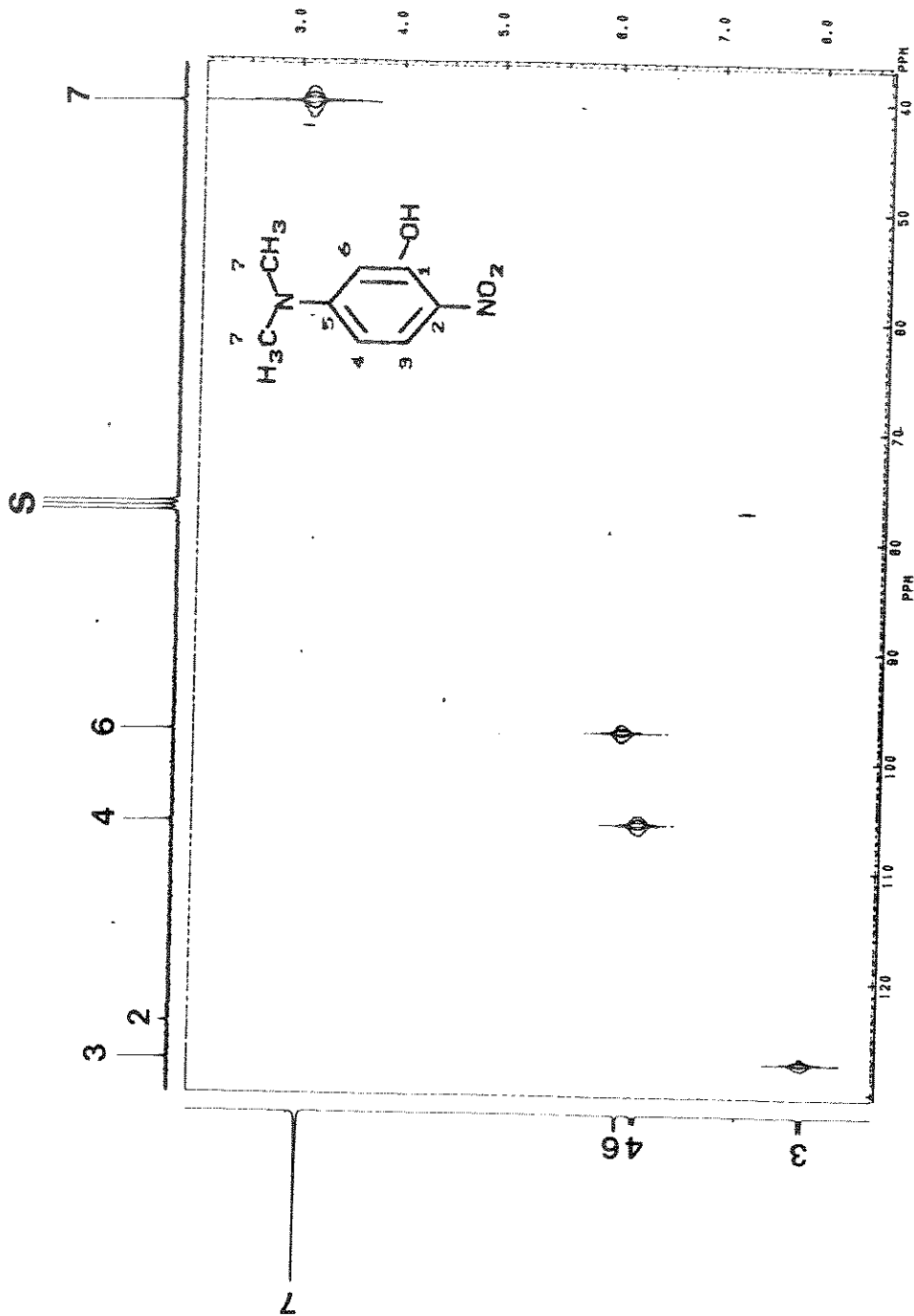


Figura B-91. Mapa de Contornos HETCOR do 5-N,N-dimetilamino-2-nitrofenol (63)

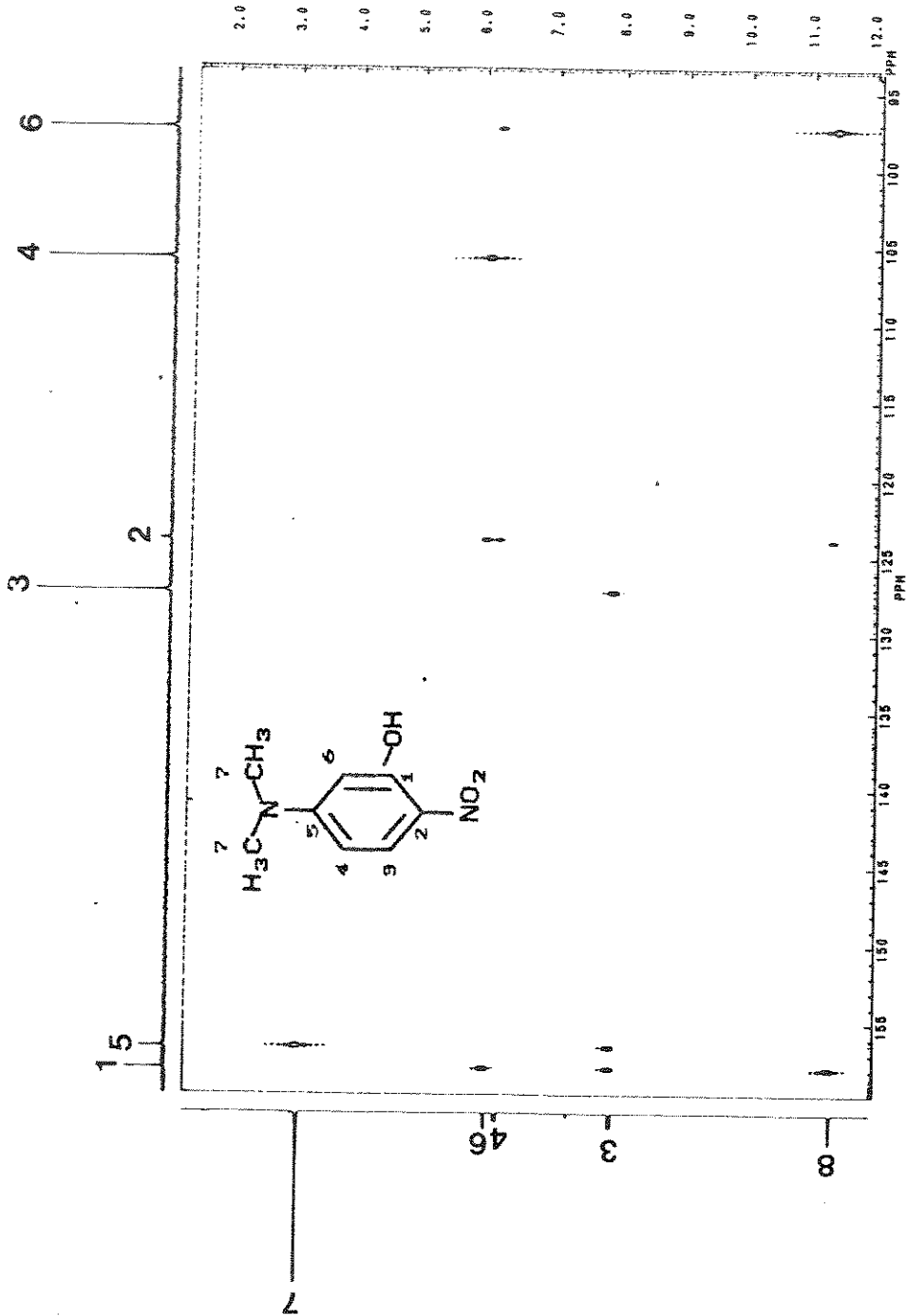


Figura B-92. Mapa de Contornos COLOC do 5-N,N-dimetilamino-2-nitrofenol (63)

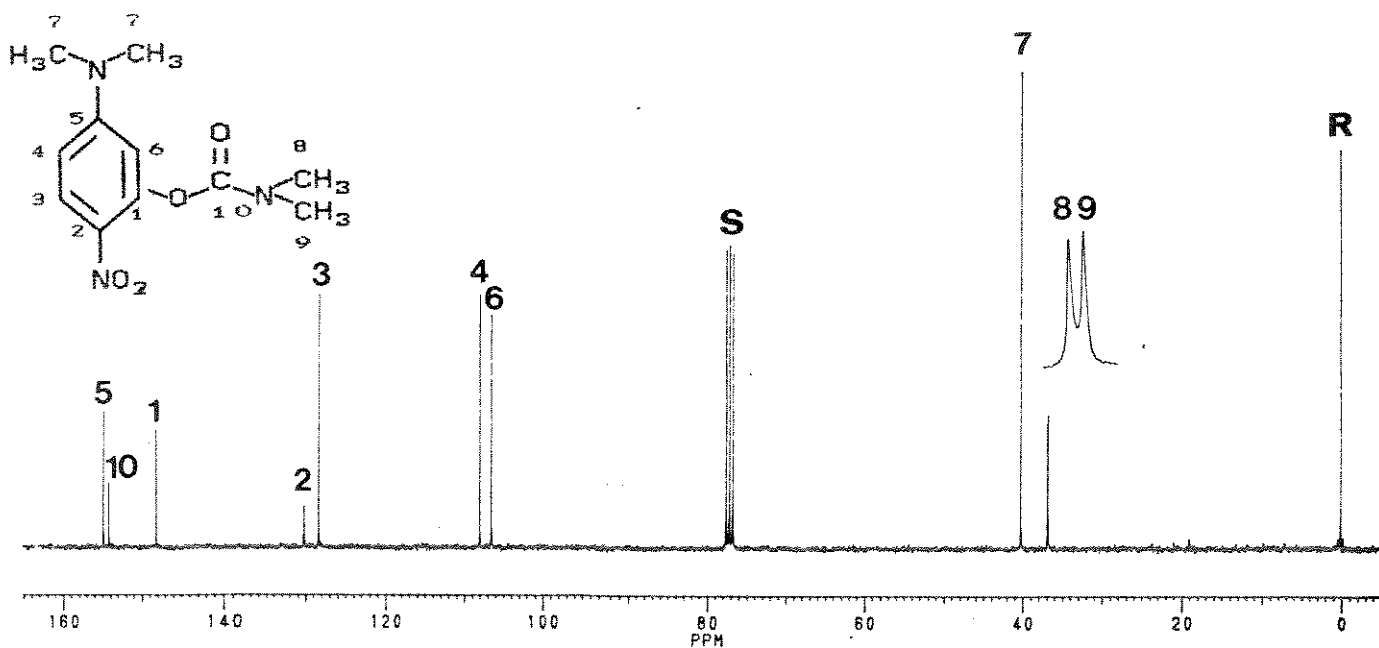


Figura B-93. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons do *N,N*-dimetilcarbamato de 5-*N,N*-dimetilamino-2-nitrofenila (64) com ampliação e expansão dos sinais à 36,8 e 36,7 ppm

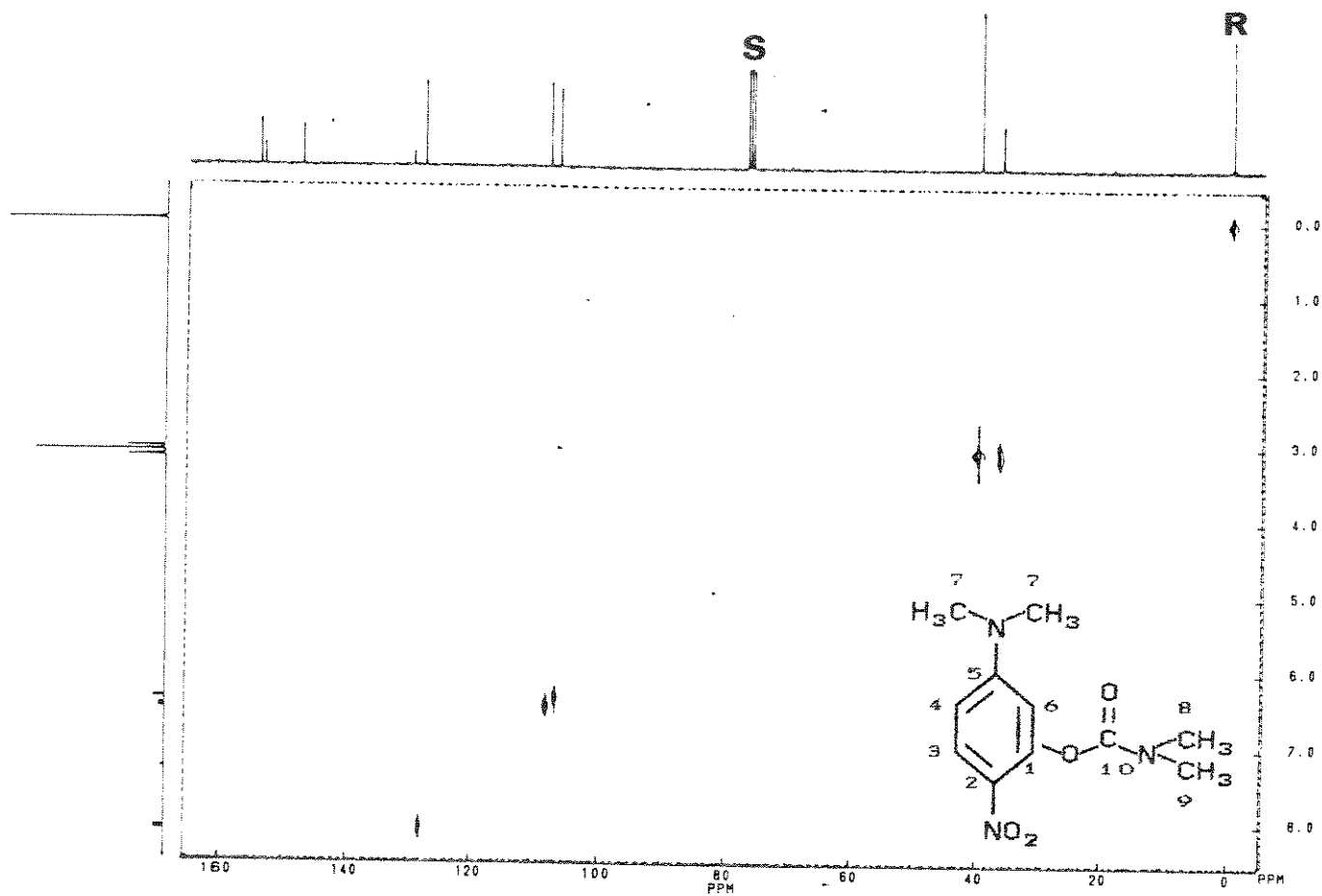


Figura B-94. Mapa de Contornos HETCOR do *N,N*-dimetilcarbamato de 5-*N',N'*-dimetilamino-2-nitrofenila (64)

J-EDU TD-16 HETCOR/CDCL3

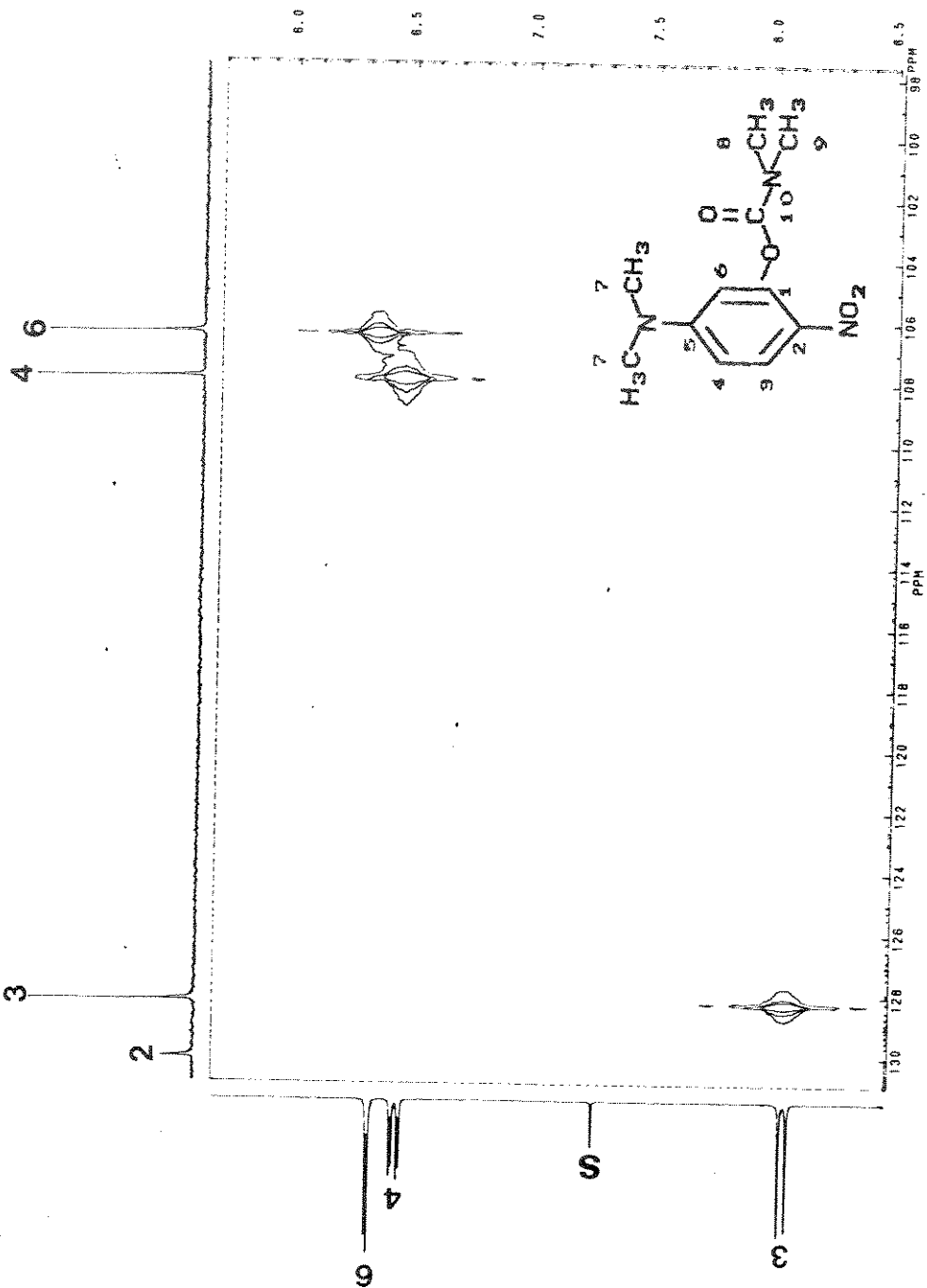


Figura B-95. Expansão da Figura B-94

J. EDU TD-16 COLOC/CDCL3

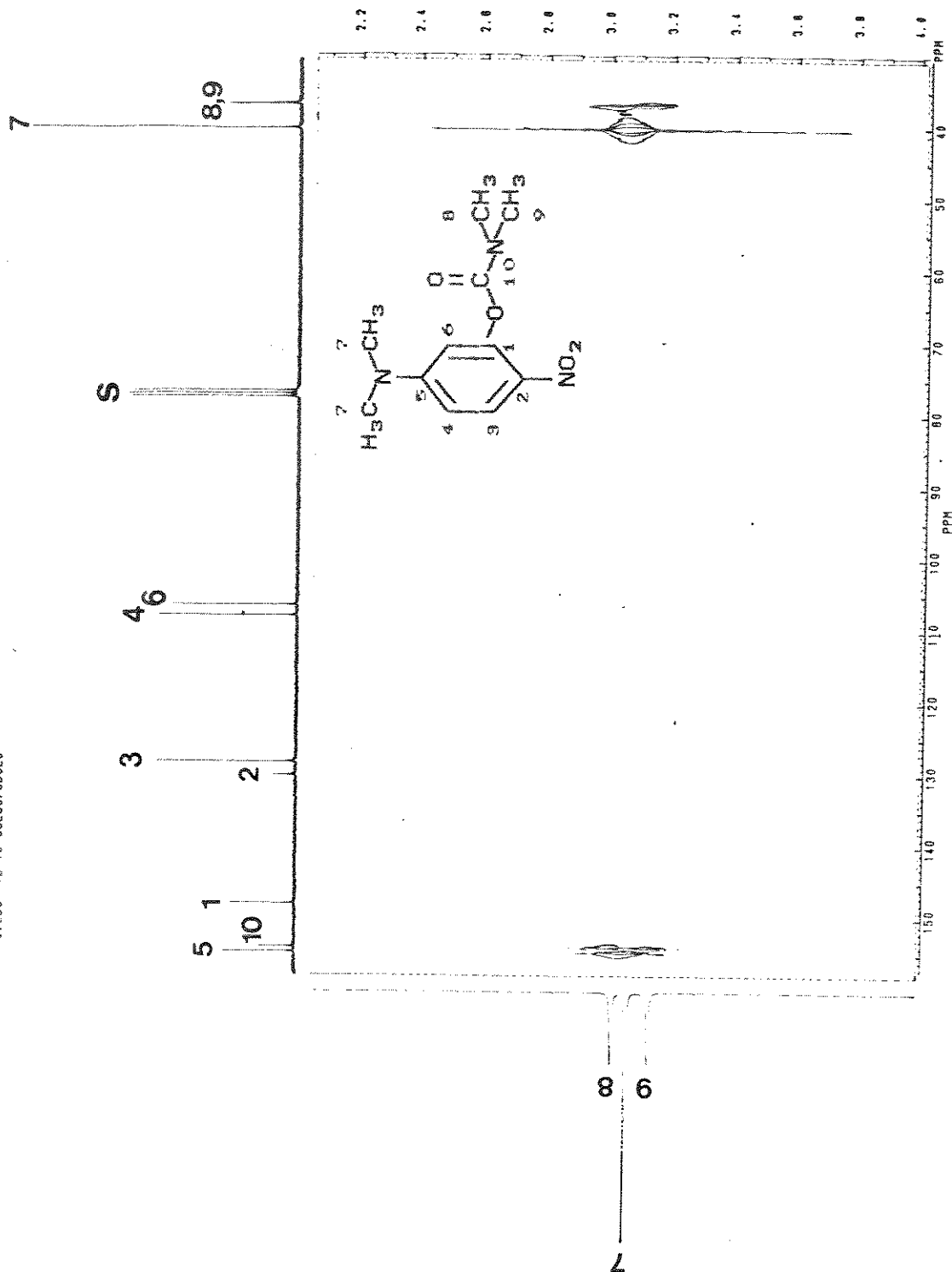


Figura B-96. Mapa de Contornos COLOC do N,N-dimetilcarbamato de 5-N',N'-dimetilamino-2-nitrofenila (64)

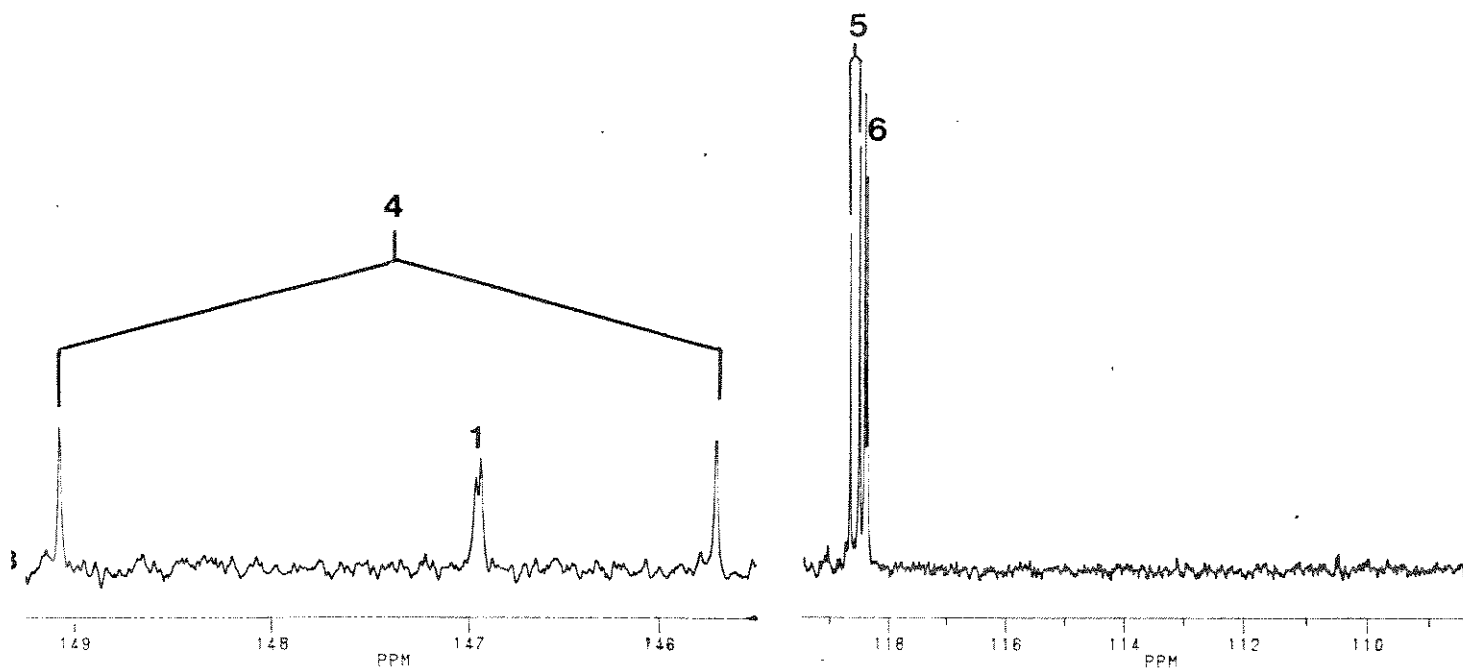
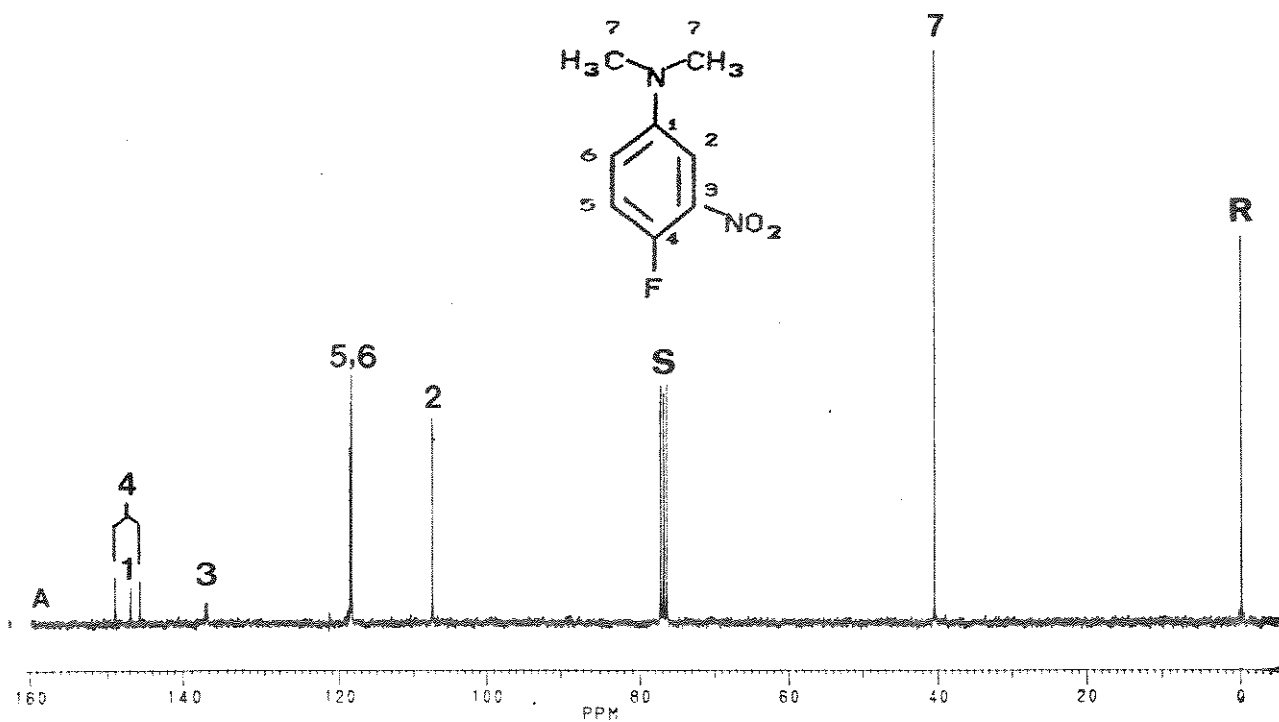


Figura B-97. Espectro de RMN de ¹³C (75,5 MHz) da 4-fluór-N,N-di-metil-3-nitrobenzenamina (67):

a) com desacoplamento de prótons

b) com ampliação e expansão da região entre 149,0 e 108 ppm

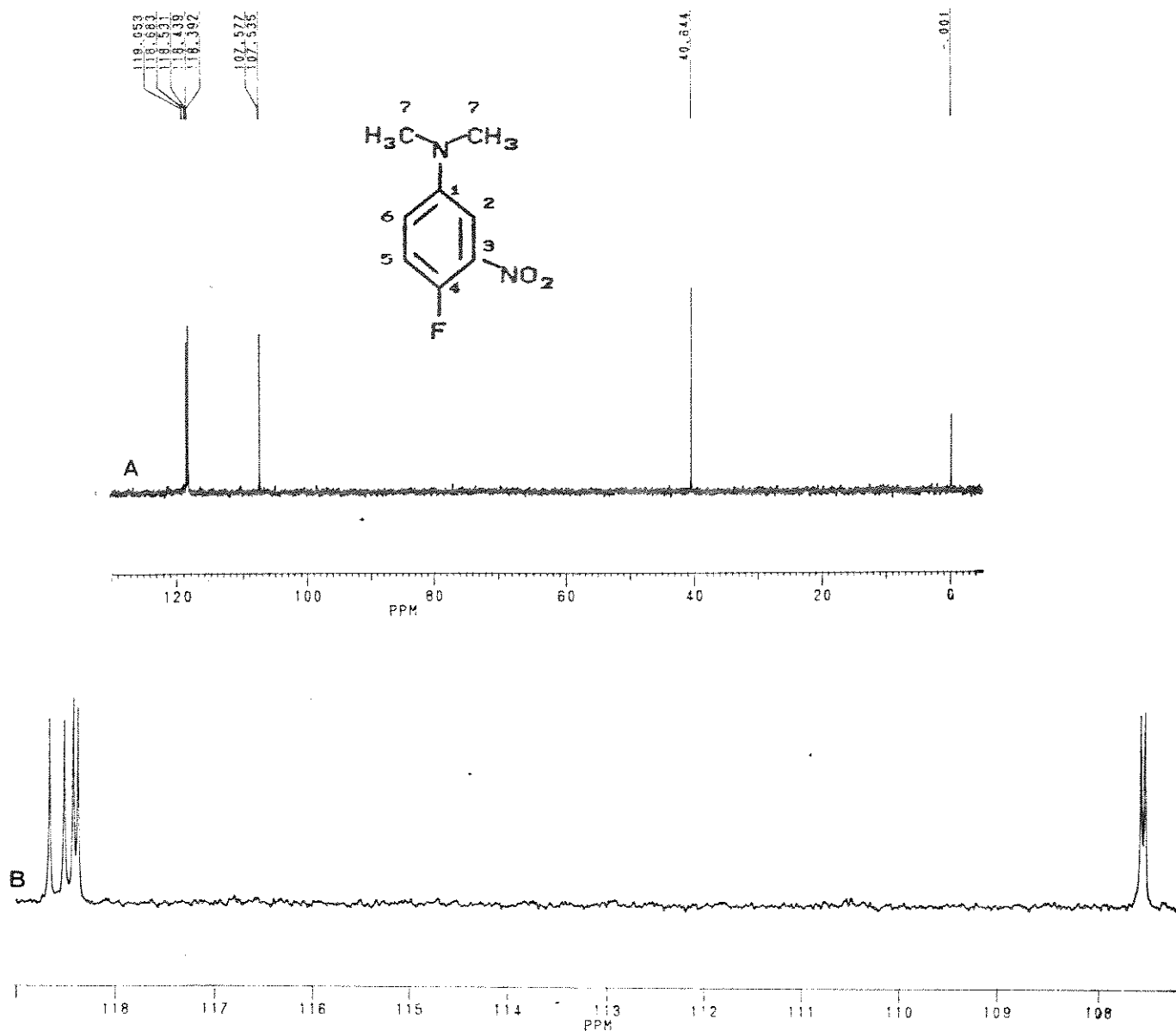


Figura B-98. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) da 4-flúor-N,N-di-metil-3-nitrobenzenamina (67): a) com desacoplamento de prótons (DEPT 135) e b) ampliação e expansão da região entre 107,0 e 119,0 ppm

J. EDUARDO L. OLIVEIRA

EXPL. DE ESPECTROSCOPIA DE RMN
SAB. DE QUÍMICA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PUEL

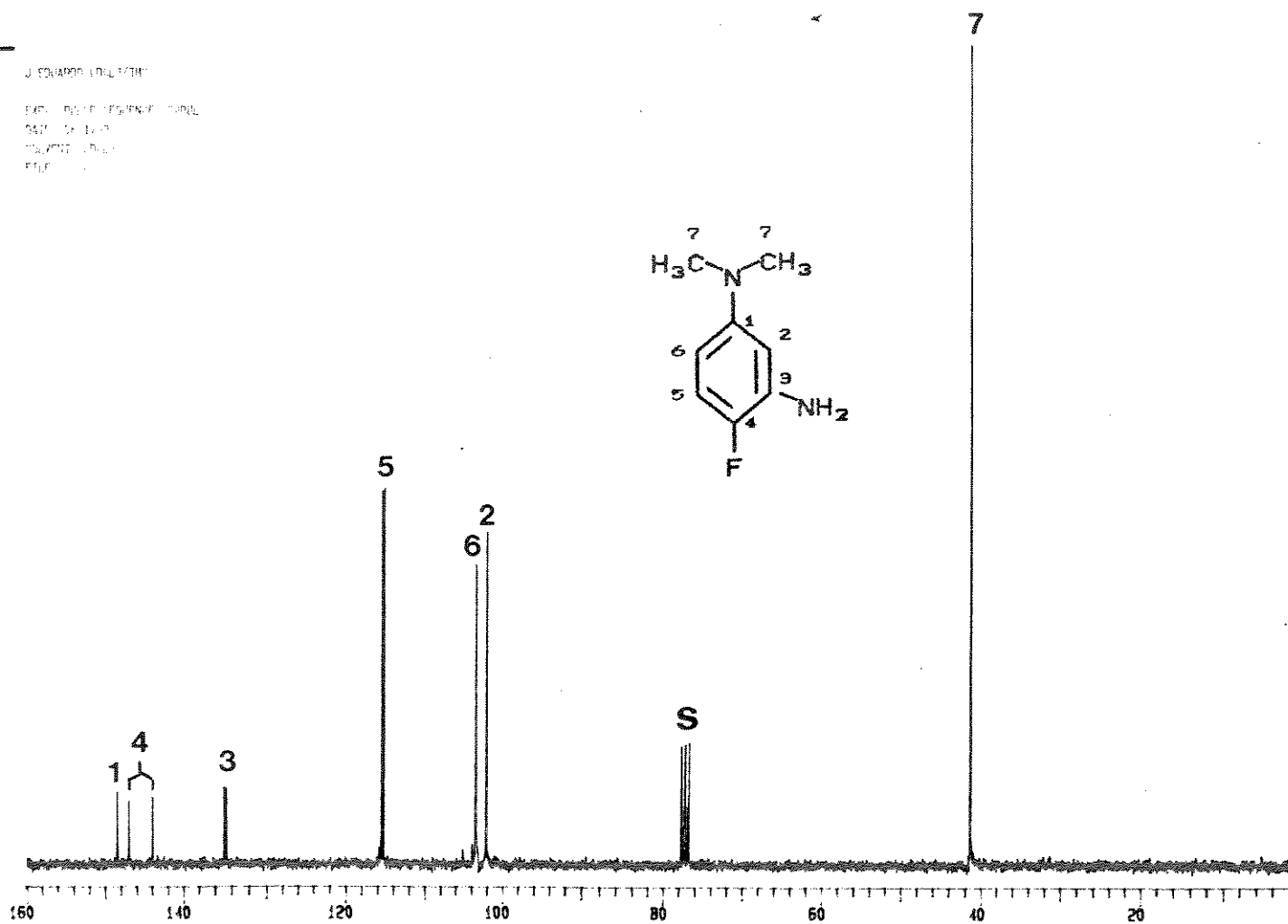


Figura B-99. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) da 4-flúor- N^1, N^1 -dimetil-1,3-benzenodiamina (68) com desacoplamento de prótons

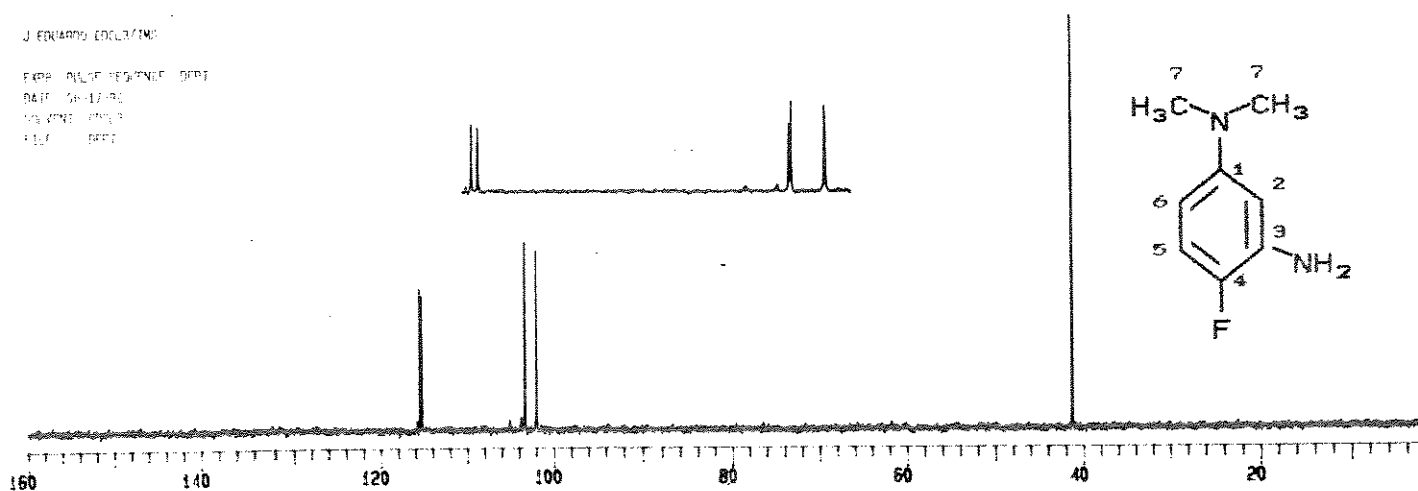


Figura B-100. Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz) com desacoplamento de prótons (DEPT 135) da 4-flúor- N^1, N^1 -dimetil-1,3-benzenodiamina (68) e com expansão da região entre 100,0 e 120,0 ppm

APÊNDICE C

"TABELAS DE DESLOCAMENTOS QUÍMICOS DE CARBONO-13 DOS COMPOSTOS
SINTETIZADOS"

ÍNDICE

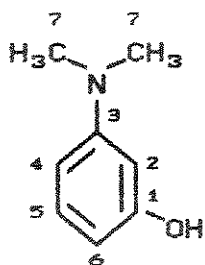
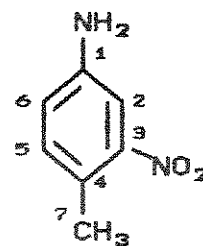
Tabelas de Deslocamentos Químicos de Carbono-13

	pág
Tabela C-1 3-N,N-dimetilaminofenol (14)	
4-metil-3-nitrobenzenamina (42)	425
Tabela C-2 N,N-dimetilcarbamato de 3-N',N'-dimetilaminofenila (16)	
Metilsulfato de neostigmina (17)	426
Tabela C-3 N,N-dimetilcarbamotiato de η -3-N',N'-dimetilaminofenila (24)	
N,N-dimetilcarbamotiato de ξ -3-N',N'-dimetilaminofenila (26)	427
Tabela C-4 Metilsulfato de 3-[[[(dimetilamino)tiocarbonil]óxi]-N,N,N-trimetilbenzenamônio (25)	
Metilsulfato de 3-[[[(dimetilamino)carbonil]sulfal]-N,N,N-trimetilbenzenamônio (27)	428
Tabela C-5 N'(3-dimetilaminofenil)-N,N-dimetiluréia (20)	
N'-(metilsulfato de 3-N,N,N-trimetilbenzenamônio)-N,N-dimetiluréia (21)	429
Tabela C-6 5-N,N-dimetilamino-2-nitrosifenol (28)	
dicloridrato de 2-amino-5-N,N-dimetilaminofenol(29).	430
Tabela C-7 2-iodo-5-N,N-dimetilaminofenol (30)	
2-bromo-5-N,N-dimetilaminofenol (34)	431

Tabela C-8	N,N-dimetilcarbamato de 2-iodo-5-N',N'-dimetilaminofenila (31)	
	N,N-dimetilcarbamato de 2-bromo-5-N',N'-dimetilaminofenila (35)	432
Tabela C-9	Metilsulfato de 3-[[[(dimetilamino)carbonil]óxil-4-iodo-N,N,N-trimetilbenzenamônio (32)	
	Metilsulfato de 3-[[[(dimetilamino)carbonil]óxil-4-bromo-N,N,N-trimetilbenzenamônio (36)	433
Tabela C-10	2-metil-5-N,N-dimetilaminofenol (45)	
	5-N,N-dimetilamino-2-metóxifenol (38)	434
Tabela C-11	N,N-dimetilcarbamato de 5-N',N'-dimetilamino-2-metóxifenila (39)	
	N,N-dimetilcarbamato de 2-metil-5-N',N'-dimetilaminofenila (46)	435
Tabela C-12	Metilsulfato de 3-[[[(dimetilamino)carbonil]óxil-N,N,N-trimetil-4-metóxibenzenamônio (40)	
	Metilsulfato de 3-[[[(dimetilamino)carbonil]óxil-N,N,N,4-tetrametilbenzenamônio (47)	436
Tabela C-13	N,N,4-trimetil-3-nitrobenzenamina (43)	
	N ¹ ,N ¹ ,4-trimetil-1,3-benzenodiamina (44)	437
Tabela C-14	4-cloro-3-nitrobenzenamina (49)	
	4-cloro-N,N-dimetil-3-nitrobenzenamina (51)	438
Tabela C-15	4-cloro-N ¹ ,N ¹ -dimetil-1,3-benzenodiamina (52)	
	2-cloro-5-N,N-dimetilaminofenol (53)	439

Tabela C-16	N,N-dimetilcarbamato de 2-cloro-5-N',N'-dimetilamino- fenila (54)	
	Metilsulfato de 3-[[[(dimetilamino)carbonil]óxi]-4- cloro-N,N,N-trimetilbenzenamónio (55)	440
Tabela C-17	4'-amino-2'-hidróxiacetofenona (59)	
	4'-dimetilamino-2'-hidróxiacetofenona (60)	441
Tabela C-18	N,N-dimetilcarbamato de 2-acetil-5-N',N'-dimetila- minofenila (61)	
	Metilsulfato de 4-acetil-3-[[[(dimetilamino)carbo- nil]óxi]-N,N,N-trimetilbenzenamónio (62)	442
Tabela C-19	5-N,N-dimetilamino-2-nitrofenol (63)	
	N,N-dimetilcarbamato de 5-N',N'-dimetilamino-2-ni- trofenila (64)	443
Tabela C-20	4-flúor-N,N-dimetil-3-nitrobenzenamina (67)	
	4-flúor-N ¹ ,N ¹ -dimetil-1,3-benzenodiamina (68)	444

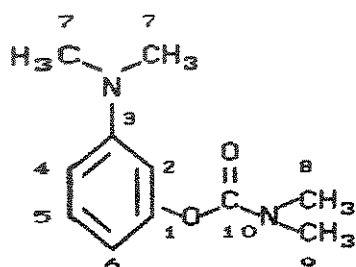
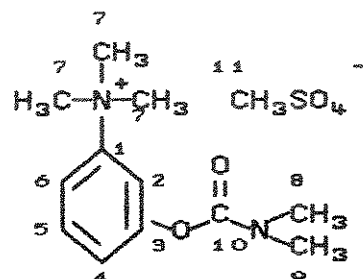
Tabela C-1

Deslocamentos Químicos^a de Carbono-13 dos Compostos Sintetizados(14)^b(42)^b

	obs.	calc.	lit ²⁸¹	obs.	calc.
C ₁	156,6	156,3	157,2	145,3	146,1
C ₂	100,1	100,3	100,9	110,2	108,8
C ₃	152,2	152,3	152,9	149,5	150,3
C ₄	105,7	105,7	105,7	122,8	121,5
C ₅	130,0	130,7	130,3	133,4	130,8
C ₆	104,1	104,2	103,7	119,9	120,8
C ₇	40,7	-	-	19,6	-

^a em ppm^b em CDCl₃

Tabela C-2

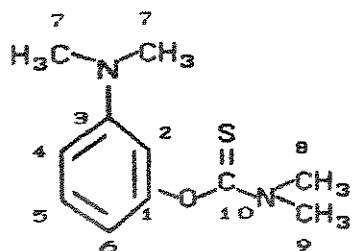
Deslocamentos Químicos^a de Carbono-13 dos Compostos Sintetizados(16)^b(17)^b

	obs.	calc.	lit ¹²⁷	obs.	calc.	lit ³⁹
C ₁	152,6	151,8	152,6	147,7	148,1	154,5
C ₂	106,0	106,0	105,9	114,2	113,2	117,1
C ₃	151,6	151,4	151,7	152,5	153,2	149,8
C ₄	109,5	109,9	109,5	124,2	123,7	126,9
C ₅	129,4	129,8	129,4	131,2	131,2	134,0
C ₆	109,7	109,9	109,6	117,0	117,1	119,8
C ₇	40,5	-	40,5	57,2	-	59,6
C ₈	36,6	-	36,6	36,8	-	38,8
C ₉	36,4	-	36,4	36,6	-	38,9
C ₁₀	155,2	-	155,2	154,0	-	158,3
C ₁₁	-	-	-	54,3	-	57,9

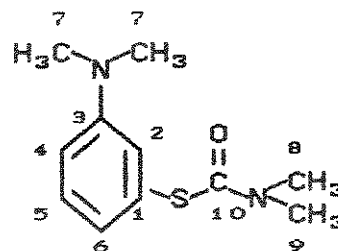
^a em ppm^b em CDCl₃

Tabela C-3

Deslocamentos Químicos^a de Carbono-13 dos Compostos Sintetizados



(24)^b



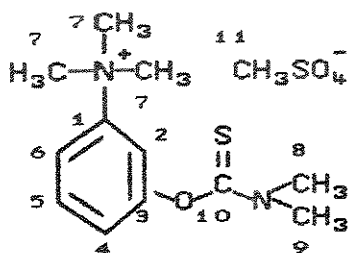
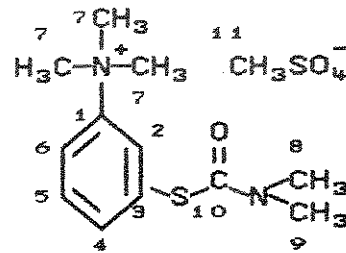
(26)^b

	obs.	calc.	obs.	calc.
C ₁	154,7	152,5	150,9	-
C ₂	107,0	105,9	112,8	-
C ₃	150,8	151,6	150,2	-
C ₄	109,4	109,5	119,4	-
C ₅	128,7	129,4	128,6	-
C ₆	110,7	109,6	123,3	-
C ₇	40,3	-	40,2	-
C ₈	42,6	-	36,3	-
C ₉	38,1	-	36,3	-
C ₁₀	187,4	-	165,2	-

^a em ppm

^b em CCl₄

Tabela C-4

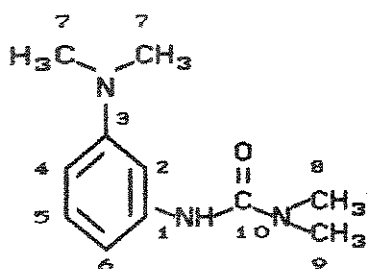
Deslocamentos Químicos^a de Carbono-13 dos Compostos Sintetizados(25)^b(27)^b

	obs.	calc.	obs.	calc.
C ₁	147,6	148,1	152,4	-
C ₂	115,9	113,2	125,9	-
C ₃	155,0	153,2	147,1	-
C ₄	125,5	123,7	121,1	-
C ₅	131,3	131,2	130,9	-
C ₆	117,6	117,1	137,1	-
C ₇	57,4	-	57,0	-
C ₈	43,5	-	36,6	-
C ₉	39,2	-	36,4	-
C ₁₀	186,7	-	165,1	-
C ₁₁	54,6	-	54,1	-

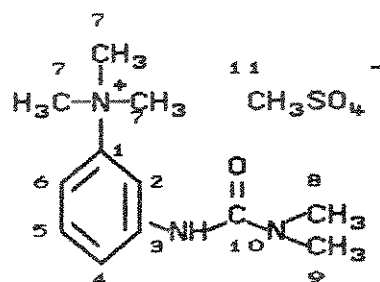
^a em ppm^b em CDCl₃

Tabela C-5

Deslocamentos Químicos^a de Carbono-13 dos Compostos Sintetizados



(20)^b



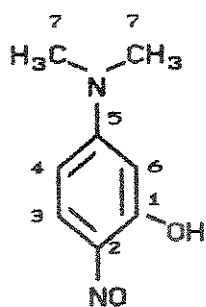
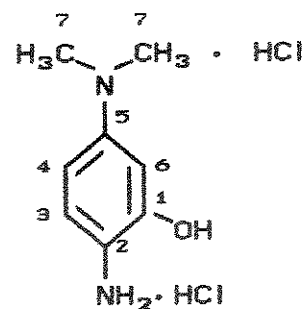
(21)^b

	obs.	calc.	obs.	calc.
C ₁	140,1	143,1	147,0	147,0
C ₂	104,2	106,2	111,1	111,7
C ₃	151,3	152,1	143,2	144,6
C ₄	107,6	107,7	121,9	123,6
C ₅	129,2	130,6	130,3	132,0
C ₆	108,1	109,7	111,2	113,5
C ₇	40,6	-	57,0	-
C ₈	36,5	-	36,6	-
C ₉	36,5	-	36,6	-
C ₁₀	155,8	-	156,1	-
C ₁₁	-	-	54,5	-

^a em ppm

^b em CDCl₃

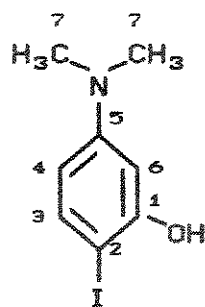
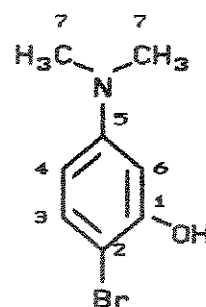
Tabela C-6

Deslocamentos Químicos^a de Carbono-13 dos Compostos Sintetizados(28)^b(29)^c

	obs.	calc.	obs.	calc. ^d
C ₁	159,3	148,9	153,6	153,7
C ₂	150,3	141,5	121,7	121,1
C ₃	135,9	122,3	128,1	129,0
C ₄	113,9	106,5	114,3	115,1
C ₅	169,3	159,2	145,2	145,3
C ₆	96,9	100,9	111,1	109,7
C ₇	41,0	-	40,4	-

^a em ppm ^b em CDCl₃ ^c em H₂O/HCl/DMSO ^d baseado no deslocamento químico de 129,0 ppm do benzeno.

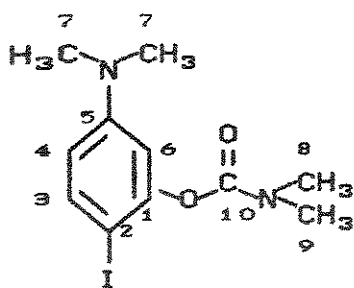
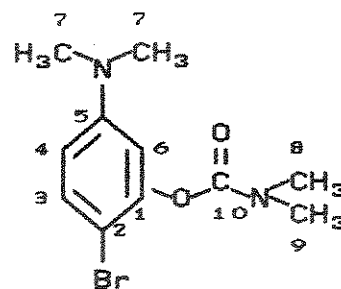
Tabela C-7

Deslocamentos Químicos^a de Carbono-13 dos Compostos Sintetizados(30)^b(34)^b

	obs.	calc.	obs.	calc.
C ₁	155,3	165,5	152,6	159,8
C ₂	69,0	70,0	96,6	98,3
C ₃	137,7	138,9	131,7	133,2
C ₄	107,9	107,3	106,7	107,3
C ₅	152,5	151,1	151,6	150,6
C ₆	99,2	101,7	99,8	101,7
C ₇	40,4	-	40,5	-

^a em ppm^b em CDCl₃

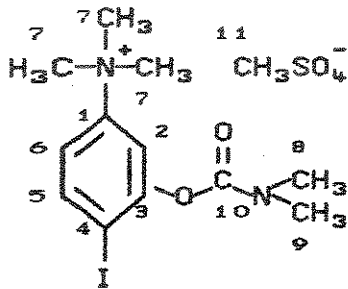
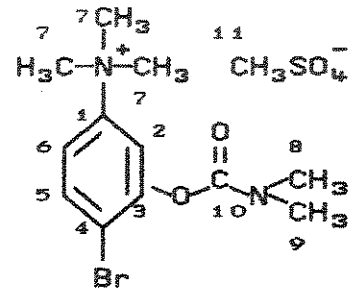
Tabela C-8

Deslocamentos Químicos^a de Carbono-13 dos Compostos Sintetizados(31)^b(35)^b

	obs.	calc.	obs.	calc.
C ₁	152,2	161,5	149,6	155,8
C ₂	73,2	75,6	102,2	103,9
C ₃	138,4	138,3	132,9	132,6
C ₄	111,8	111,1	111,3	111,1
C ₅	151,7	150,5	151,1	150,0
C ₆	107,6	107,6	108,3	107,5
C ₇	40,3	-	40,5	-
C ₈	36,8	-	36,9	-
C ₉	36,7	-	36,7	-
C ₁₀	154,0	-	154,3	-

^aem ppm^bem CDCl₃

Tabela C-9

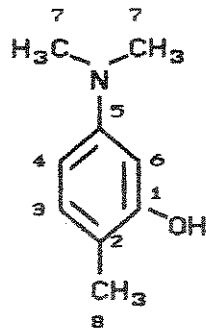
Deslocamentos Químicos^a de Carbono-13 dos Compostos Sintetizados(32)^b(36)^b

	obs.	calc.	obs.	calc.
C ₁	148,2	146,6	146,7	146,1
C ₂	116,0	115,8	116,6	115,8
C ₃	153,1	161,4	149,9	155,7
C ₄	93,6	90,1	119,0	118,4
C ₅	141,0	140,1	134,8	134,4
C ₆	119,4	118,6	119,0	118,6
C ₇	57,3	-	57,3	-
C ₈	37,0	-	37,0	-
C ₉	36,9	-	36,7	-
C ₁₀	153,2	-	152,9	-
C ₁₁	54,5	-	54,4	-

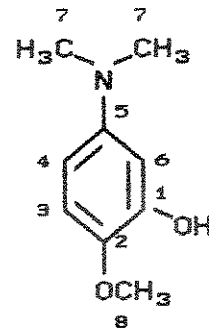
^a em ppm^b em CDCl₃

Tabela C-10

Deslocamentos Químicos^a de Carbono-13 dos Compostos Sintetizados



(45)^b



(38)^b

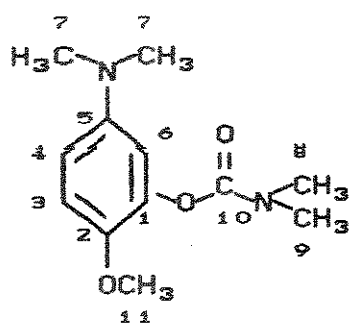
	obs.	calc.	obs.	calc.
C ₁	154,5	157,3	146,7	142,2
C ₂	112,8	113,3	139,2	135,5
C ₃	131,2	130,7	112,5	115,6
C ₄	106,0	105,6	104,8	106,7
C ₅	150,6	149,2	147,0	144,5
C ₆	101,1	100,0	101,6	101,1
C ₇	41,3	-	41,6	-
C ₈	14,8	-	56,9	-

^a em ppm

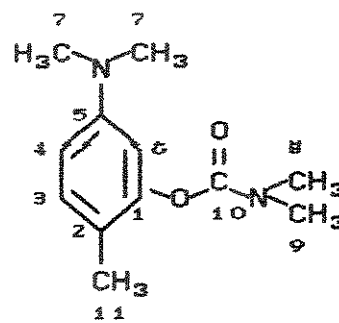
^b em CDCl₃

Tabela C-11

Deslocamentos Químicos^a de Carbono-13 dos Compostos Sintetizados



(39)^b



(46)^b

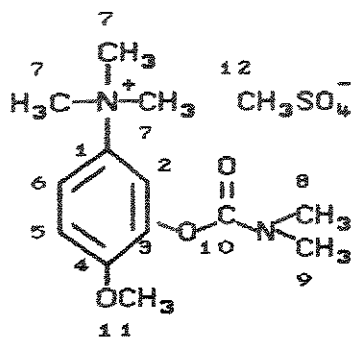
	obs.	calc.	obs.	calc.
C ₁	141,6	138,2	150,1	153,3
C ₂	143,9	141,1	118,0	118,9
C ₃	114,5	115,0	131,0	130,1
C ₄	110,9	110,5	110,4	109,4
C ₅	146,3	143,9	150,6	148,6
C ₆	109,4	107,0	106,9	105,9
C ₇	41,6	-	40,8	-
C ₈	36,8	-	36,7	-
C ₉	36,7	-	36,4	-
C ₁₀	155,2	-	154,9	-
C ₁₁	57,1	-	15,1	-

^a em ppm

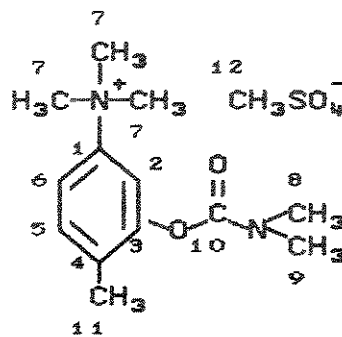
^b em CDCl₃

Tabela C-12

Deslocamentos Químicos^a de Carbono-13 dos Compostos Sintetizados



(40)^b



(47)^b

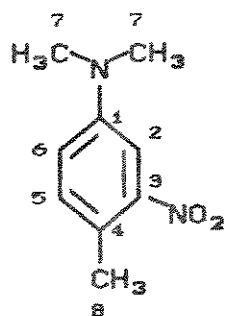
	obs.	calc.	obs.	calc.
C ₁	139,7	140,0	145,7	144,7
C ₂	115,8	115,2	114,8	114,1
C ₃	141,2	138,1	150,9	153,2
C ₄	153,3	155,6	133,7	133,4
C ₅	113,5	116,8	132,7	131,9
C ₆	118,8	118,0	117,3	116,9
C ₇	57,6	-	57,4	-
C ₈	37,0	-	36,9	-
C ₉	36,7	-	36,6	-
C ₁₀	154,1	-	154,0	-
C ₁₁	56,6	-	15,8	-
C ₁₂	54,5	-	54,4	-

^a em ppm

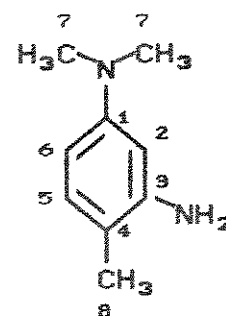
^b em CDCl₃

Tabela C-13

Deslocamentos Químicos^a de Carbono-13 dos Compostos Sintetizados



(43)^b



(44)^b

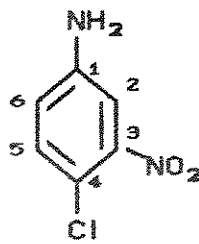
	obs.	calc.	obs.	calc.
C ₁	148,7	148,3	149,9	148,7
C ₂	107,4	106,4	99,9	99,5
C ₃	149,6	150,6	144,4	148,0
C ₄	119,8	120,3	110,5	113,5
C ₅	132,6	130,7	130,4	130,4
C ₆	116,2	117,9	103,9	103,5
C ₇	40,1	-	40,7	-
C ₈	19,2	-	16,2	-

^a em ppm

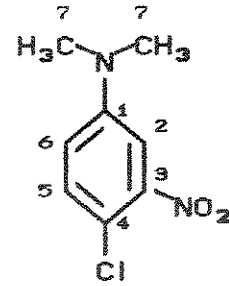
^b em CCl₄

Tabela C-14

Deslocamentos Químicos^a de Carbono-13 dos Compostos Sintetizados



(49)^b



(51)^b

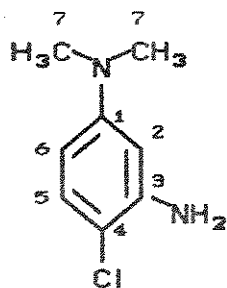
	obs.	calc.	obs.	calc.
C ₁	146,3	147,2	148,9	149,4
C ₂	111,1	110,3	108,1	107,9
C ₃	148,5	150,0	149,5	150,3
C ₄	115,1	118,6	112,6	117,4
C ₅	132,5	130,5	132,0	130,4
C ₆	119,6	122,3	116,5	119,4
C ₇	-	-	40,3	-

^a em ppm

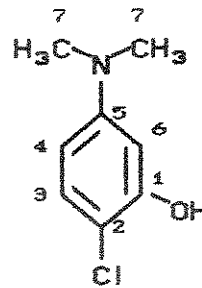
^b em CDCl₃

Tabela C-15

Deslocamentos Químicos^a de Carbono-13 dos Compostos Sintetizados



(52)^b



(53)^c

	obs.	calc.	obs.	calc.
C ₁	150,2	149,8	151,7	157,0
C ₂	99,7	101,0	107,4	110,4
C ₃	143,2	147,7	128,8	130,4
C ₄	108,0	110,6	106,1	107,1
C ₅	129,3	130,1	151,0	150,3
C ₆	104,4	105,0	100,1	101,5
C ₇	40,5	-	40,6	-

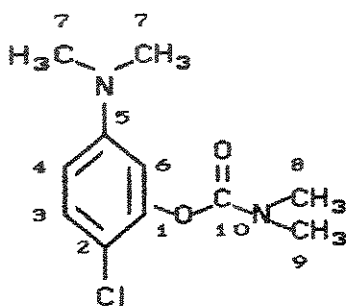
^a em ppm

^b em CCl₄

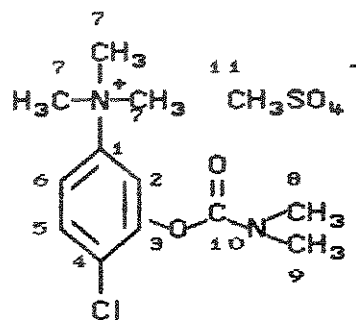
^c em CDCl₃

Tabela C-16

Deslocamentos Químicos^a de Carbono-13 dos Compostos Sintetizados



(54)^b



(55)^b

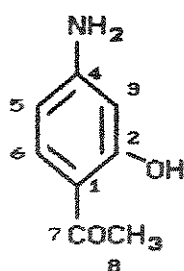
	obs.	calc.	obs.	calc.
C ₁	148,0	153,0	146,3	145,8
C ₂	113,7	116,0	117,2	115,6
C ₃	129,8	129,8	148,8	152,9
C ₄	110,6	110,9	129,9	130,5
C ₅	150,2	149,7	131,9	131,6
C ₆	107,9	107,4	119,1	118,4
C ₇	40,5	-	57,5	-
C ₈	36,8	-	37,0	-
C ₉	36,5	-	36,7	-
C ₁₀	154,1	-	153,3	-
C ₁₁	-	-	54,6	-

^a em ppm

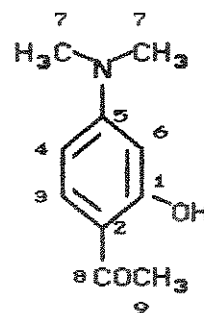
^b em CDCl₃

Tabela C-17

Deslocamentos Químicos^a de Carbono-13 dos Compostos Sintetizados



(59)^b



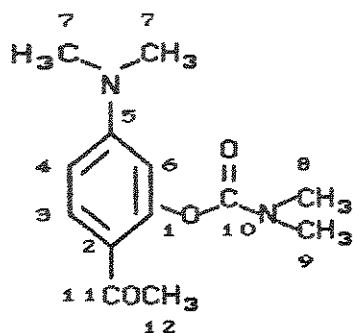
(60)^b

	obs.	calc.	obs.	calc.
C ₁	112,3	114,2	164,8	156,7
C ₂	165,6	158,7	110,2	113,0
C ₃	100,8	102,1	132,4	130,1
C ₄	154,5	153,4	103,8	105,6
C ₅	106,7	106,5	155,9	156,6
C ₆	133,2	130,2	97,7	100,0
C ₇	201,8	-	39,9	-
C ₈	25,7	-	200,8	-
C ₉	-	-	25,6	-

^a em ppm

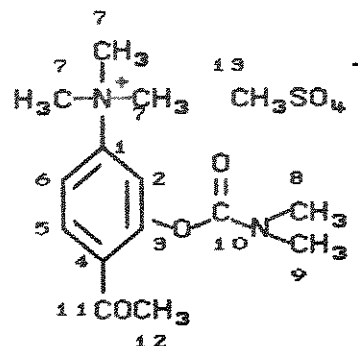
^b em CDCl₃

Tabela C-18

Deslocamentos Químicos^a de Carbono-13 dos Compostos Sintetizados(61)^b

obs.

calc.

(62)^b

obs.

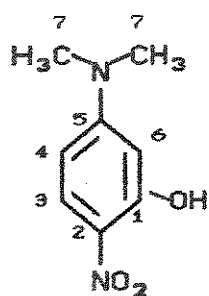
calc.

	obs.	calc.	obs.	calc.
C ₁	152,8	152,7	149,7	152,1
C ₂	118,3	118,6	116,6	114,1
C ₃	132,7	129,5	150,7	152,6
C ₄	108,1	109,4	133,6	133,1
C ₅	154,1	156,0	131,7	131,3
C ₆	106,3	105,9	117,7	116,9
C ₇	40,0	-	57,2	-
C ₈	36,7	-	37,0	-
C ₉	36,6	-	36,7	-
C ₁₀	154,9	-	153,7	-
C ₁₁	195,2	-	196,8	-
C ₁₂	28,9	-	29,6	-
C ₁₃	-	-	54,4	-

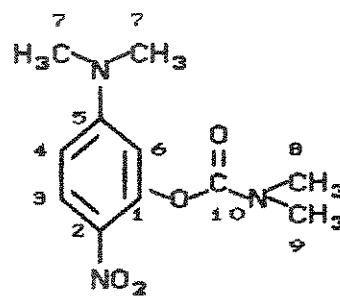
^a em ppm^b em CDCl₃

Tabela C-19

Deslocamentos Químicos^a de Carbono-13 dos Compostos Sintetizados



(63)^b



(64)^b

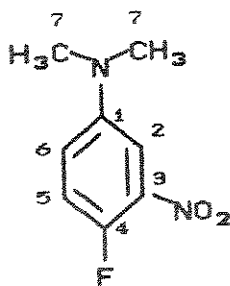
	obs.	calc.	obs.	calc.
C ₁	157,9	151,7	148,0	147,7
C ₂	123,9	124,0	130,1	129,6
C ₃	127,3	125,1	128,3	124,5
C ₄	105,7	106,6	107,9	110,4
C ₅	156,5	158,3	154,7	157,7
C ₆	97,3	101,0	106,5	106,9
C ₇	40,3	-	40,2	-
C ₈	-	-	36,8	-
C ₉	-	-	36,7	-
C ₁₀	-	-	154,0	-

^a em ppm

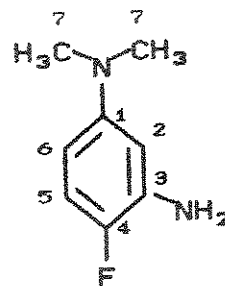
^b em CDCl₃

Tabela C-20

Deslocamentos Químicos^a de Carbono-13 dos Compostos Sintetizados



(67)^b



(68)^b

	obs.	calc.	obs.	calc.
C ₁	146,9	146,9	148,4	147,3
C ₂	107,6	108,1	102,1	101,2
C ₃	137,3	136,9	134,8	134,3
C ₄	147,4	145,9	145,5	139,0
C ₅	118,5	117,0	115,5	116,7
C ₆	118,4	119,6	103,4	105,2
C ₇	40,6	-	41,3	-

^a em ppm

^b em CDCl₃