

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

**ESTUDOS DE INTERMEDIÁRIOS DE DERIVADOS DA
PIRIDOSTIGMINA ATRAVÉS DA ESPECTROSCOPIA DE RMN, DE UV
E DE CÁLCULOS TEÓRICOS.**

Celina Luízar Obregón

Tese de Doutorado

Prof. Dr. Roberto Rittner Neto

Orientador

2003

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

UNIDADE 80
 Nº CHAMADA UNICAMP
L962e
 V _____ EX _____
 TOMBO BC/ 53366
 PROC. 124103
 C ☐ D ☒
 PREÇO R\$ 11,00
 DATA 09/04/03
 Nº CPD _____

BIBD. 290671
 CM00182568-0

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
 BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA
 UNICAMP**

L968e Luízar Obregón, Celina
 Estudos de intermediários de derivados da
 piridostigmina através da espectroscopia de
 RMN, de UV e de cálculos teóricos / Celina
 Luízar Obregón. – Campinas, SP: [s.n], 2003.

Orientador: Roberto Rittner Neto.

Tese (doutorado) – Universidade
 Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Solvatocromismo. 2. Otimização de geo-
 metrias. 3. RMN. 4. Piridínio derivados. I. Rittner
 Neto, Roberto. II. Universidade Estadual de
 Campinas. III. Título.

*En memoria de mi madre,
Maria Célia.*

Dedicatoria

*A mi Padre Jesús Orestes,
a mis hermanos y
en especial a mi hermana T'ika.*

Agradecimientos

Muchos de nuestros objetivos son logrados cuando el medio nos otorga una oportunidad, y en este caso, ésta fue concedida por Instituciones y personas a las que agradezco enormemente:

Al CNPq por la beca y auxilios para el desarrollo de este trabajo.

Al CENAPAD-SP por los recursos computacionales e programas.

Al Prof. Dr. Roberto Rittner por la orientación y apoyo.

A los Profesores del Instituto de Química por las oportunidades concedidas.

Al Dr. José Eduardo Barbarini por la valiosa orientación al inicio del trabajo.

A Claudia Martinelli por la amistad, adquisición y registros de espectros de UV.

A Sônia e Sônia por su amistad, adquisición y registros de espectros de RMN.

A los colegas y funcionários del Instituto de química.

Agradecimientos

Durante estos años diversas personas han influido en mí, indirectamente, para alcanzar la meta final. Tal vez, muchos de Uds. no estén en esta página, sin embargo, siempre lo estarán dentro de mi corazón. Gracias,

Silvana y Buba por vuestra amistad, adquisición y registros de los espectros de RMN.

Matheus Freitas por tu amistad, apoyo constante e incluso, la corrección de esta Tesis.

Paulo por buen amigo y tu incalculable apoyo.

Colegas del laboratório I-200: Mateus, Ivania, Camilo, Rinaldo, Ferando, Douglas,

Claudio, por la constante ayuda, incentivo y amistad.

Los inolvidables amigos Samisia, Paiva, Marcelo, Débora, Hermes, Teresa, Gerson,

Gaspar, Maria Del Pilar, Gliseida, por las horas en las que estuvimos juntos.

Mi querida Janaína Bloch, Ruth Peralta, Vera Aikiko, Suzi Ciampone, Telmo Deifeld,

Paulo Jonas Piva, Andreia y Marcio siempre presentes y firmes en los momentos buenos

y malos.

A mis antiguos y nuevos amigos.

Resumo

ESTUDOS DE INTERMEDIÁRIOS DE DERIVADOS DA PIRIDOSTIGMINA ATRAVÉS DA ESPECTROSCOPIA DE RMN, DE UV E DE CÁLCULOS TEÓRICOS

Esta tese refere-se ao estudo dos precursores da piridostigmina e de alguns derivados, focalizando-se no brometo de *N*-acetoni-*N,N*-dimetil-*N*-fenacil-amônio (**Va**), brometo de 5-fenil-1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxopiridínio (**VIIa**), brometo de 5-fenil-3-hidróxi-1-metilpiridínio (**VIIIa**) e seus respectivos derivados *p*-metóxi- (**Vb**, **VIIb** e **VIIIb**) e *p*-nitro- (**Vc**, **VIIc** e **VIIIc**). Além da síntese e caracterização, analisam-se as transições eletrônicas envolvidas no sal interno de cor azul (**Vla**) que se forma na conversão de **Va** em **VIIa**. Através do comportamento solvatocrômico no UV-Vis e RMN, foram identificadas as regiões de cada molécula que provavelmente interagem com o solvente. O uso de cálculos teóricos *ab initio* permitiu a obtenção das geometrias otimizadas dos compostos **V** de cadeia aberta e dos sais de tetraidropiridínio (**VII**), observando-se que, os primeiros preferem uma conformação próxima à de um anel de seis membros, e os segundos assemelham-se à meia cadeira da cicloexenona. Os valores de densidade de carga obtidos, contribuíram para entender o porquê do comportamento destes compostos. Em todas as propriedades estudadas, também foi realizada uma análise dos efeitos do substituinte doador e retirador de elétrons (MeO e NO₂, respectivamente). Finalmente, este estudo deverá ser continuado, usando a metodologia aqui estabelecida, com os derivados da piridostigmina, que serão obtidos a partir dos compostos descritos neste trabalho, que possam contribuir para o esclarecimento do seu comportamento como fármacos.

ABSTRACT

STUDY OF INTERMEDIATES PYRIDOSTIGMINE DERIVATIVES THROUGH NMR, UV SPECTROSCOPY AND THEORETICAL CALCULATIONS

This thesis reports a study of pyridostigmine precursors and some derivatives, i.e. *N*-acetyl-*N,N*-dimethyl-*N*-phenacylammonium bromide (**Va**); 5-aryl-1,2,3,6-tetrahydro-1,1-dimethyl-3-oxopyridinium bromide (**VIIa**); 5-aryl-3-hydroxy-1-methylpyridinium (**VIIIa**) and their respective derivatives *p*-methoxy (**Vb**, **VIIb** and **VIIIb**) and *p*-nitro (**Vc**, **VIIc** and **VIIfc**). Besides the synthesis and characterization, the electronic transitions for the blue internal salt (**Vla**) formed during the conversion of **Va** to **VIIa** is also analyzed. Through the solvatochromic behaviour on UV-Vis and NMR spectra, the molecule regions that probably interact with the solvent were identified. The use of *ab initio* theoretical calculations permitted to obtain the optimized geometries of open chain compounds (**V**) and the tetrahydropyridinium (**VII**) compounds. It was observed that the former prefers a conformation similar to a six-membered ring, and the later resembles a cyclohexanone half chair. The density charge values obtained contribute to the understanding behaviour of these compounds. The electron donor and acceptor substituent effects (MeO and NO₂ respectively) on all studied properties were analyzed.

Finally, this study must be continued, using the methodology established here, with the pyridostigmine derivatives, which can be obtained from the described intermediates to contribute to the elucidation of their behaviour as drugs.

CELINA LUÍZAR OBREGÓN

Rua Francisco de Barros Filho No. 485.
Barão Geraldo – Campinas - CEP: 13085-500. SP.

Fone: (19) 3289-0388

E-mail: luizarc77@hotmail.com

Dados Pessoais:

Peruana, solteira, 33 anos.

1. FORMAÇÃO ACADÊMICA

Bacharelado: QUÍMICA

Facultad de Ciencias Químicas, Físicas y Matemáticas. UNSAAC - Perú

Início: 1987 **Término:** 1992

Monografia: Análises no Laboratório de Análise Clínica do Hospital Regional de Cusco.

Licenciatura: QUÍMICA

Facultad de Ciencias Químicas, Físicas y Matemáticas. UNSAAC - Perú

Início: 1992 **Término:** 1994

Tese: Análise físico-química de 30 líneas promissórias de trigo e triticale.

Mestrado: TECNOLOGIA BIOQUÍMICO-FARMACÊUTICA

Área de Tecnologia de Alimentos - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP .

ÁREA: Tecnologia de Alimentos.

Início: abril de 1995 **Término:** janeiro de 1998. **Bolsa:** FAPESP

Tese: Determinação do conteúdo de cromo durante o processo industrial de massas alimentícias.

Doutorado: QUÍMICA ORGÂNICA

Área: Físico-química Orgânica - Instituto de Química - UNICAMP

Início: Abril de 1998 **Término:** Dic. de 2002. **Bolsa:** CNPq

Linha De Pesquisa: Síntese e estudo de RMN de potenciais anticolinesterásicos derivados de piridostigmina.

3. CURSOS EXTRACURRICULARES

- *Estagio no Instituto de Pesquisas de Energia Nuclear* (1252 hrs.). Análise de massas alimentícias. Departamento de Radioquímica. IPEN. São Paulo de 01/08/1996 a 31/12/1997.
- *Visualização e Animações em Modelagem Molecular*. (40 hrs) CCE-USP. São Paulo. 5-9/07/1999.
- *Relação entre Estrutura Química e Atividade Biológica*. (6hrs.) UNICAMP. Campinas 25-27/10/2000.
- *Espectroscopia de Ultravioleta de vácuo*. (24 hrs.) Laboratório Nacional de Luz Síncrotron –LNLS –Campinas, 22-24/11/2000.
- *Ressonância Magnética Nuclear (Módulos I, II e III)*. Instituto Militar de Engenharia – IME – Rio de Janeiro, 18/02/2002 a 01/03/2002.

4. PUBLICAÇÕES

- “Determinação do teor de cromo, ferro, zinco e cálcio em massas alimentícias comercializadas em São Paulo”. General Conference on Nuclear Energy. "Nuclear Energy and the Quality of Life in the 21st Century" Brazil, 1998.
- *Síntese e RMN de precursores de potenciais anticolinesterásicos derivados da piridostigmina*. 108. VIII Encontro de Usuários de RMN. 04/2001
- *Solvatocromismo do brometo de N,N-dimetil-N-fenacilamônio, brometo de 5-fenil-1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxo-piridínio e de seus derivados*. QO-072. SBQ 24º Reunião Anual, Poços de Caldas, 28-31/ 05/2001.
- *Substituent interactions in trans-2-substituted methoxycyclohexanes: an explanation to the conformational behaviour in a chemometric and theoretical view*. FREITAS, M.P.; TORMENA, C.F.; LUIZAR, C.; FERREIRA, M.M.C. e RITTNER, R. **J. Mol Struct. (THEOCHE)**, 2002, 818: p.219-224.

Campinas, 28 de janeiro de 2003.

ÍNDICE ANALÍTICO

Índice Analítico	xii
Abreviações	xvi
Índice de Figuras	xvii
Índice de Espectros de RMN	xx
Índice de Tabelas	xxiii

CAPITULO 1: INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
---	----------

CAPÍTULO 2: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	7
--	----------

2.1 CARBAMATOS ANTICOLINESTERÁSICOS	7
-------------------------------------	---

2.2 SAIS DE PIRIDÍNIO	11
-----------------------	----

2.3 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR EM DUAS DIMENSÕES	14
---	----

2.3.1 HETCOR (HETeronuclear CORrelation Spectroscopy)	14
---	----

2.3.2 COLOC (CORrelation via LOng range Coupling)	16
---	----

2.3.3 HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence)	17
---	----

2.3.4 HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Coherence)	17
--	----

2.4 ESPECTROSCOPIA NO UV – SOLVATOCROMISMO	19
--	----

2.4.1 Influência do solvente no espectro de absorção	21
--	----

2.4.2 O efeito de Geração do Segundo Harmônico	24
--	----

2.4.3 Método solvatocrômico para determinação β	25
---	----

2.5 CÁLCULO DE ORBITAIS MOLECULARES	29
-------------------------------------	----

CAPITULO 3: RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
---	-----------

3.1 SÍNTESE DE COMPOSTOS	33
--------------------------	----

3.1.1 Dimetilaminoacetona (III)	33
---------------------------------	----

3.1.2 Brometo de fenacila (IVa) e seus derivados <i>p</i> -metóxi (IVb) e <i>p</i> -nitro (IVc)	34
3.1.3 Brometo de <i>N</i> -acetoni- <i>N,N</i> -dimetil- <i>N</i> -fenacilamônio (Va) e seus derivados <i>p</i> -metóxi (Vb) e <i>p</i> -nitro (Vc).	35
3.1.4 2,6-diidro-1,1-dimetil-3-óxido-5-fenilpiridínio (VIa)	36
3.1.5 Brometo de 5-fenil-1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxopiridínio (VIIb) e seus derivados <i>p</i> -metóxi (VIIb) e <i>p</i> -nitro (VIIc)	42
3.1.6 Brometo de 5-fenil-3-hidróxi-1-metil-piridínio (VIIIa) e seus derivados <i>p</i> -metóxi (VIIIb) e <i>p</i> -nitro (VIIIc).	46
3.2 DETERMINAÇÃO DOS ESPECTROS	49
3.3 ATRIBUIÇÃO DOS ESPECTROS DE IV	50
3.4 ATRIBUIÇÃO DOS ESPECTROS DE UV-Vis.	50
3.4.1 Brometo de <i>N</i> -acetoni- <i>N,N</i> -dimetil- <i>N</i> -fenacilamônio (Va) e seus derivados <i>p</i> -metóxi (Vb) e <i>p</i> -nitro (Vc)	51
3.4.2 Brometo de 5-fenil-1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxopiridínio (VIIa) e seus derivados <i>p</i> -metóxi (VIIb) e <i>p</i> -nitro (VIIc)	52
3.4.3 2,6-diidro-1,1-dimetil-3-óxido-5-fenilpiridínio (VIa)	53
3.5 ATRIBUIÇÃO DOS SINAIS NOS ESPECTROS DE RMN	55
3.5.1 Espectros de RMN de ^1H	55
3.5.2 Espectros de RMN de ^{13}C	62
3.6 DETERMINAÇÃO DOS EFEITOS EMPÍRICOS DOS SUBSTITUINTES SOBRE OS DESLOCAMENTOS QUÍMICOS DE ^{13}C (SCS)	71
3.6.1 Brometo de <i>N</i> -acetoni- <i>N,N</i> -dimetil- <i>N</i> -fenacilamônio (Va) e seus derivados <i>p</i> -metóxi (Vb) e <i>p</i> -nitro (Vc)	71
3.6.2 Brometo de 5-fenil-1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxopiridínio (VIIb) e seus derivados <i>p</i> -metóxi (VIIb) e <i>p</i> -nitro (VIIc)	73
3.7 ESTUDOS DA CONVERSÃO DOS BROMETOS TIPO V EM VII E CARACTERIZAÇÃO DOS INTERMEDIÁRIOS TIPO VI	75
3.7.1 Espectroscopia de UV-Vis	76
3.7.2 Espectroscopia de RMN	78
3.8 ESTUDO SOLVATOCRÔMICO DOS BROMETOS TIPO V E VII	86

3.8.1 Espectroscopia de UV-Vis	86
3.8.2 Variação do espectro de absorção de UV-Vis com o tipo de solvente	90
3.8.3 Espectroscopia de RMN	94
3.9 CALCULO TEÓRICO	101
Procedimento 1: Construção "aleatória" de geometrias	133
Procedimento 2: Procura Conformacional por Mecânica Molecular-Monte Carlo (MM-MC)	133
Procedimento 3: Construção da Superfície de Energia Potencial	134
3.9.1 Determinação das Geometrias Otimizadas	101
3.9.2 Densidade de Carga	108
CAPITULO 4: MATERIAIS E MÉTODOS	116
4.1 INSTRUMENTAÇÃO	116
4.1.1 Ressonância Magnética Nuclear	116
4.1.2 Espectrometria de absorção no UV	117
4.1.3 Espectrometria de IV	118
4.1.4 Instrumentação geral	118
4.2 SOLVENTES	119
4.3 COMPOSTOS PURIFICADOS OU SINTETIZADOS	120
4.3.1.- Dimetilamina anidra	120
4.3.2.- Dimetilaminoacetona (III)	120
4.3.3.- Brometo de fenacila (IVa)	120
4.3.4.- Brometo de <i>p</i> -metoxifenacila (IVb)	121
4.3.5.- Brometo de <i>p</i> -nitrofenacila (IVc)	122
4.3.6.- Brometo de <i>N</i> -acetonil- <i>N,N</i> -dimetil- <i>N</i> -fenacilamônio (Va)	123
4.3.7.- Brometo de <i>N</i> -acetonil- <i>N,N</i> -dimetil- <i>N</i> -(<i>p</i> -metóxi)-fenacilamônio (Vb)	124
4.3.8.- Brometo de <i>N</i> -acetonil- <i>N,N</i> -dimetil- <i>N</i> -(<i>p</i> -nitro)fenacilamônio (Vc)	124
4.3.9.- 5-fenil-2,6-diidro-1,1-dimetil-3-oxidopiridínio (VIa)	125
4.3.10.- Brometo de 5-fenil-1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxopiridínio (VIIa)	125
4.3.11.- Brometo de 5-(<i>p</i> -metóxi)-fenil-1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-	126

oxopiridínio (VIIb)	
4.3.12.- Brometo de 5-(<i>p</i> -nitro)fenil-1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxopiridínio (VIIc)	127
4.3.13.- Perbrometo de piridínio	127
4.3.14.- Brometo de 5-fenil-3-hidróxi-1-metil-piridínio (VIIIa)	128
4.3.15.- Brometo de 5-(<i>p</i> -metóxi)fenil-3-hidróxi-1-metilpiridínio (VIIIb)	129
4.3.16.- Brometo de 5-(<i>p</i> -nitro)fenil-3-hidróxi-1-metilpiridínio (VIIIc)	129
4.4 MONITORAMENTOS POR UV-VIS PARA A CARACTERIZAÇÃO DE VIa	130
4.4.1 Monitoração da formação do composto 5-fenil-2,6-diidro-1,1-dimetil-3-óxidopiridínio (VIa).	130
4.4.2 Monitoração do Brometo de 5-fenil-1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxopiridínio (VIIa)	131
4.5 MONITORAMENTOS POR RMN PARA A CARACTERIZAÇÃO DE VIa	132
4.5.1 Monitoração da formação de brometo de 5-fenil-2,6-diidro-1,1-dimetil-3-óxidopiridínio (VIa).	132
4.5.2 Solvatocromismo em RMN.	132
4.6 CÁLCULO TEÓRICO	133
Procedimento 1: Construção “aleatória” de geometrias	133
Procedimento 2: Procura Conformacional por Mecânica Molecular-Monte Carlo (MM-MC)	133
Procedimento 3: Construção da Superfície de Energia Potencial	134
CONCLUSÕES	136
BIBLIOGRAFIA	139
APÊNDICE A – Dados Espectroscópicos de UV-Vis.	143
APÊNDICE B – Dados Espectroscópicos de IV e Rendimentos das sínteses.	145
APÊNDICE C – Espectros de RMN ^1H , ^{13}C e 2D.	147
APÊNDICE D – Modelo de Input dos cálculos teóricos.	182

ABREVIATÖES

Ach	Acetilcolina
AchE	Acetilcolinesterase
S.E.	Sítio Estéreo
S.A	Sítio Aniônico.
MG	<i>Myasthenia gravis</i>
QSAR	Relação quantitativa entre estrutura e atividade
HETCOR	Heteronuclear Correlation Spectroscopy
HSQC	Coerência Heteronuclear de Quantum - Simples
COLOC	Correlation via Long range Coupling
Cq	Carbono quaternário
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
UV	Ultravioleta
EA	Espectro de absorção
CT	Transferência de carga
E _T (30)	Energia de transição molar
$\tilde{\nu}$	número de onda
$\Delta\tilde{\nu}$	Variação do número de onda
ONL-SG	Óptica não linear de segunda ordem
HBD	Hydrogen bonding donor
HBA	Hydrogen bonding acceptor
E	Campo aplicado para polarização de uma molécula
β	Coefficiente de <i>E</i> na segunda ordem- Polarizabilidade de segunda ordem.
μ	Momento dipolar
S _g	Estado fundamental
S _e	Estado Excitado
ω_{eg}	freqüência da transição do estado fundamental ao estado excitado.
μ_{eg}	momento dipolar da transição do estado fundamental ao excitado (<i>g</i> → <i>e</i>).
μ_e	momento dipolar permanente no estado excitado.
μ_g	momento dipolar permanente no estado fundamental.
ω	freqüência do laser incidente
ϵ	coeficiente de absorptividade molar
<i>n</i>	índice de refração do solvente
<i>M</i>	Concentração
<i>c</i>	velocidade da luz no vácuo
ω_{eg}	freqüência da transição do estado fundamental ao estado excitado.
μ_{eg}	momento dipolar da transição do estado fundamental ao excitado (<i>g</i> → <i>e</i>).

$\hbar$	constante de Plank dividido por 2π .
$(\omega_{eg})_S$	freqüência de transição no Solvente
ω_{eg}	freqüência de transição no vácuo (vapor diluído)
ε	constante dielétrica do solvente
A, B	constantes de McRae
a	raio da cavidade esférica no solvente, ocupado pela molécula (unid. MKS)
ε_0	permitividade do vácuo
β_{ijk}	Tensor da segunda polarizabilidade
$\beta_{xxx} = \beta_{CT}$	Tensor da segunda polarizabilidade aproximado
S_{CT}	Estado de transferência de carga
C	concentração (g.mol/cm ³)
ε_1, n_1	constante dielétrica e índice de refração da solução
kT	constante de Boltzmann e temperatura absoluta
N_0	número de Avogadro
MM	Mecânica Molecular
MNDO	Modified Neglect of Diatomic Overlap
AM1	Austin Model 1
PM3	Modified Neglect of Diatomic Overlap - Parametric Method 3
R_c	Distância calculada entre dois átomos
θ_c	Ângulo de ligação calculado
v.d.w	Van der Waals
δ^1H	Deslocamento químico de hidrogênio
$\Delta\delta^1H$	Variação de deslocamento químico de hidrogênio

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Piridostigmina (I) e seus derivados 5-substituídos (II).	3
Figura 2. Rota sintética proposta para a obtenção de derivados da piridostigmina.	4
Figura 3. Hidrólise do neurotransmissor acetilcolina (1) pela enzima acetilcolinesterase (AChE).	7
Figura 4. Representação esquemática dos sítios estéreo (S.E.) e aniônico (S.A.) na acetilcolinesterase.	8
Figura 5. Alguns inibidores da acetilcolinesterase (AChE).	9
Figura 6. Fármacos atualmente utilizados no tratamento de Alzheimer.	10
Figura 7. Reação de Dieckmann.	12
Figura 8. Valores de absorção máxima e de RMN de ^{15}N dos tautômeros da 2-piridona.	12
Figura 9. Tautomerismo prototrópico em piridinas 2- e 4-substituídas em soluções não diluídas.	13
Figura 10. Tautomerismo do equilíbrio 3-hidroxipiridina e 3-oxidopiridínio.	14
Figura 11. Espectro HETCOR da isoprenilcumarina.	15
Figura 12. Espectro de COLOC dos deslocamentos de ^1H e ^{13}C do homólogo da cloroquina: ampliação da região aromática.	16
Figura 13. Espectro HMBC da podophilotoxina	19
Figura 14. Compostos que apresentam solvatocromismo positivo. Os valores correspondem à variação do número de onda na absorção máxima.	22
Figura 15. Compostos que apresentam solvatocromismo negativo.	23
Figura 16. Obtenção do dimetilaminoacetona (III).	33
Figura 17. Mecanismo da obtenção do brometo de fenacila (IVa) e seus derivados (IVb) e (IVc).	34
Figura 18. Obtenção do Brometo de <i>N</i> -acetonil- <i>N,N</i> -dimetil- <i>N</i> -fenacilamônio (Va), (Vb) e (Vc).	34
Figura 19. Confôrmeros rotacionais do brometo de fenacila (IVa) e o ataque da dimetilaminoacetona (III) ao confôrmero menos impedido.	36
Figura 20. Formação do intermediário VIa.	36
Figura 21. Formação dos enolatos A, B e C a partir de Va.	38
Figura 22. Formação do 2,6-diidro-1,1-dimetil-3-óxido-5-fenilpiridínio (VIa).	40

Figura 23 Exemplos de interações presentes em Vla em solução.	40
Figura 24. Condições encontradas, neste trabalho, para a o isolamento do composto Vla .	41
Figura 25. Obtenção do brometo de 5-fenil-1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxopiridínio (Vlla), (Vllb) e (Vllc)	43
Figura 26. Mecanismo - Formação do brometo de 5-fenil-1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxopiridínio (Vlla) e seus derivados <i>p</i> -metóxi (Vllb) e <i>p</i> -nitro (Vllc).	45
Figura 27. Provável mecanismo da obtenção do brometo de 5-fenil-3-hidróxi-1-metil-piridínio (Vllla) e seus derivados.	48
Figura 28. Determinação do ponto isobéstico: 50 scans espectroscópicos do brometo Vla . (t1= 3min; t10=30 min,..., t101=5hrs).	54
Figura 29. Numeração para a atribuição dos compostos sintetizados.	55
Figura 30. Equilíbrio do composto Vlla . Formação do óxido <i>ii</i> na presença de base	77
Figura 31. Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C obtidos a partir da solução azul	81
Figura 32-A. Comparação dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C de Va em CDCl_3 (a, c) e D_2O (b,d).	83
Figura 32-B. Monitoração do espectro de RMN de ^1H Va em e D_2O (b,c).	84
Figura 33. Comportamento dos compostos tipo V em solventes próticos e apróticos	91
Figura 34. Comportamento dos compostos tipo VII em solventes próticos e apróticos	92
Figura 35. Representação qualitativa da $\Delta\delta$ ^1H para Vb e Vc , e de $\Delta\delta$ ^1H e $\Delta\delta$ ^{13}C para Va	97
Figura 36. Representação qualitativa da variação do deslocamento químico de ^1H para os brometos tipo VII	99
Figura 37. Geometrias de início para a procura dos confôrmeros mais estáveis dos brometos tipo V .	101
Figura 38. Geometrias de output para os brometos tipo V , obtidas por HF/6-31G**.	103
Figura 39. Confôrmero mais estável do brometo Vlla . Obtidos por HF/6-31G**.	105
Figura 40. Geometria otimizada de VI obtida por HF/6-31G**.	106
Figura 41. Ângulos diedros das rotações durante a otimização das geometrias.	134

ÍNDICE DE ESPECTROS DE RMN (Apresentados no Apêndice C)

FIGURA C1	ESPECTRO DE RMN ^1H (500MHz) DO BROMETO DE <i>N</i> -ACETONIL- <i>N,N</i> -DIMETIL- <i>N</i> -FENACILAMÔNIO (Va)	148
FIGURA C2	Espectro de RMN ^{13}C (125MHz) com desacoplamento de hidrogênio BROMETO DE <i>N</i> -ACETONIL- <i>N,N</i> -DIMETIL- <i>N</i> -FENACILAMÔNIO (Va)	149
FIGURA C3	Mapa de contornos HMBC. BROMETO DE <i>N</i> -ACETONIL- <i>N,N</i> -DIMETIL- <i>N</i> -FENACILAMÔNIO (Va)	150
FIGURA C4	Expansões do HMBC. Parte superior: Acoplamentos dos carbonos carbonílicos Inferior: Região aromática. BROMETO DE <i>N</i> -ACETONIL- <i>N,N</i> -DIMETIL- <i>N</i> -FENACILAMÔNIO (Va)	151
FIG. C5 e C6	Mapa de contornos HSQC. BROMETO DE <i>N</i> -ACETONIL- <i>N,N</i> -DIMETIL- <i>N</i> -FENACILAMÔNIO (Va)	151B
FIGURA C7	Espectro de RMN ^1H (500MHz). BROMETO DE <i>N</i> -ACETONIL- <i>N,N</i> -DIMETIL- <i>N</i> -(<i>p</i> -METÓXI) FENACILAMÔNIO (Vb)	152
FIGURA C8	Espectro de RMN ^{13}C (125MHz) com desacoplamento de hidrogênio. BROMETO DE <i>N</i> -ACETONIL- <i>N,N</i> -DIMETIL- <i>N</i> -(<i>p</i> -METÓXI)FENACILAMÔNIO (Vb)	153
FIGURA C9	Mapa de contornos HSQC. BROMETO DE <i>N</i> -ACETONIL- <i>N,N</i> -DIMETIL- <i>N</i> -(<i>p</i> -METÓXI)FENACILAMÔNIO (Vb)	154
FIGURA C10	Mapa de contornos HMBC. BROMETO DE <i>N</i> -ACETONIL- <i>N,N</i> -DIMETIL- <i>N</i> -(<i>p</i> -METÓXI)FENACILAMÔNIO (Vb)	155
FIGURA C11	Espectro de RMN ^1H (500MHz). BROMETO DE <i>N</i> -ACETONIL- <i>N,N</i> -DIMETIL- <i>N</i> -(<i>p</i> -NITRO)FENACILAMÔNIO (Vc)	156
FIGURA C12	Espectro de RMN ^{13}C (75MHz) com desacoplamento de hidrogênio BROMETO DE <i>N</i> -ACETONIL- <i>N,N</i> -DIMETIL- <i>N</i> -(<i>p</i> -NITRO)FENACILAMÔNIO (Vc)	157
FIGURA C13	Mapa de contornos COLOC. BROMETO DE <i>N</i> -ACETONIL- <i>N,N</i> -DIMETIL- <i>N</i> -(<i>p</i> -NITRO)FENACILAMÔNIO (Vc)	158
FIGURA C14	Mapa de contornos COLOC, expansão com acoplamentos dos carbonos carbonílicos e da região aromática. BROMETO DE <i>N</i> -ACETONIL- <i>N,N</i> -DIMETIL- <i>N</i> -(<i>p</i> -NITRO)FENACILAMÔNIO (Vc)	159

FIGURA C15	Espectro de RMN ^1H (500MHz). BROMETO DE 1,2,3,6-TETRAIDRO-1,1 -DIMETIL-3-OXO-FENILPIRIDÍNIO (VIIa)	160
FIGURA C16	Espectro de RMN ^{13}C (125MHz) com desacoplamento de hidrogênio BROMETO DE 1,2,3,6-TETRAIDRO-1,1 -DIMETIL-3-OXO-FENILPIRIDÍNIO (VIIa)	161
FIGURA C17	Mapa de contornos HSQC. BROMETO DE 1,2,3,6-TETRAIDRO-1,1 -DIMETIL-3-OXO-FENILPIRIDÍNIO (VIIa)	162
FIGURA C18	Mapa de contornos HMBC. BROMETO DE 1,2,3,6-TETRAIDRO-1,1 -DIMETIL-3-OXO-FENILPIRIDÍNIO (VIIa)	163
FIGURA C19	Espectro de RMN ^1H (500MHz). BROMETO DE 1,2,3,6-TETRAIDRO-1,1 -DIMETIL-3-OXO-(<i>p</i> -METÓXI)FENILPIRIDÍNIO (VIIb)	164
FIGURA C20	Espectro de RMN ^{13}C (125MHz) com desacoplamento de hidrogênio. BROMETO DE 1,2,3,6-TETRAIDRO-1,1 -DIMETIL-3-OXO-(<i>p</i> -METÓXI)FENILPIRIDÍNIO (VIIb)	165
FIGURA C21	Mapa de contornos HSQC. BROMETO DE 1,2,3,6-TETRAIDRO-1,1 -DIMETIL-3-OXO-(<i>p</i> -METÓXI)FENILPIRIDÍNIO (VIIb)	166
FIGURA C22	Mapa de contornos HMBC BROMETO DE 1,2,3,6-TETRAIDRO-1,1 -DIMETIL-3-OXO-(<i>p</i> -METÓXI)FENILPIRIDÍNIO (VIIb)	167
FIGURA C23	Espectro de RMN ^1H (500MHz). BROMETO DE 1,2,3,6-TETRAIDRO-1,1 -DIMETIL-3-OXO-(<i>p</i> -NITRO) FENILPIRIDÍNIO (VIIc)	168
FIGURA C24	Espectro de RMN ^{13}C (125MHz) com desacoplamento de hidrogênio. BROMETO DE 1,2,3,6-TETRAIDRO-1,1 -DIMETIL-3-OXO-(<i>p</i> -NITRO)FENILPIRIDÍNIO (VIIc)	169
FIGURA C25	Mapa de contornos HSQC. BROMETO DE 1,2,3,6-TETRAIDRO-1,1 -DIMETIL-3-OXO-(<i>p</i> -NITRO)FENILPIRIDÍNIO (VIIc)	170
FIGURA C26	Expansão do HSQC na região aromática. BROMETO DE 1,2,3,6-TETRAIDRO-1,1 -DIMETIL-3-OXO-(<i>p</i> -NITRO)FENILPIRIDÍNIO (VIIc)	171
FIGURA C27	Mapa de contornos HMBC. BROMETO DE 1,2,3,6-TETRAIDRO-1,1 -DIMETIL-3-OXO-(<i>p</i> -NITRO) FENILPIRIDÍNIO (VIIc)	172
FIGURA C28	Expansão do HMBC na região aromática. BROMETO DE 1,2,3,6-TETRAIDRO-1,1 -DIMETIL-3-OXO-(<i>p</i> -NITRO)FENILPIRIDÍNIO (VIIc)	173

FIGURA C29	Espectro de RMN ^1H (75MHz) com desacoplamento de hidrogênio. BROMETO DE 5-FENIL-3-HIDRÓXI-1-METILPIRIDÍNIO (VIIIa)	174
FIGURA C30	Espectro de RMN ^{13}C (75MHz) com desacoplamento de hidrogênio. BROMETO DE 5-FENIL-3-HIDRÓXI-1-METILPIRIDÍNIO (VIIIa)	175
FIGURA C31	Mapa de contornos HSQC, expansão na região aromática. BROMETO DE 5-FENIL-3-HIDRÓXI-1-METILPIRIDÍNIO (VIIIa)	176
FIGURA C32	Mapa de contornos HMBC. BROMETO DE 5-FENIL-3-HIDRÓXI-1-METILPIRIDÍNIO (VIIIa)	177
FIGURA C33	Espectro de RMN ^1H (500MHz). BROMETO DE 5-FENIL-3-HIDRÓXI-1-METIL-(<i>p</i> -METÓXI)PIRIDÍNIO (VIIIb)	178
FIGURA C34	Espectro de RMN ^1H (300MHz). BROMETO DE 5-FENIL-3-HIDRÓXI-1-METIL-(<i>p</i> -NITRO)PIRIDÍNIO (VIIIc)	179
FIGURA C35	ESPECTRO DE RMN ^1H (300MHZ) DO PERBROMETO DE PIRIDÍNIO	180
FIGURA C36	ESPECTRO DE RMN ^{13}C (125MHZ) COM DESACOPLAMENTO DE HIDROGÊNIO DO PERBROMETO DE PIRIDÍNIO	181

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Rendimento e ponto de fusão dos brometos tipo VIII .	47
Tabela 2. Absorções características no UV-Vis dos compostos V e VII .	52
Tabela 3. Absorções durante a monitoração de Va em NaOH (2N)	53
Tabela 4. Deslocamentos Químicos de ^1H (ppm) do Brometo de <i>N</i> -acetonil- <i>N,N</i> -dimetil- <i>N</i> -fenacilamônio (Va) e derivados <i>p</i> -metóxi (Vb) e <i>p</i> -nitro (Vc)	56
Tabela 5. Variação do δ ^1H (ppm) dos hidrogênios alifáticos dos brometos tipo V segundo o substituinte.	58
Tabela 6. Deslocamentos Químicos de ^1H (ppm) do Brometo de 5-fenil-1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxopiridínio (VIIa) e derivados (VIIb) e (VIIc).	59
Tabela 7. Variação do deslocamento químico dos hidrogênios do heteroanel em VIII segundo o substituinte fenílico.	60
Tabela 8. Deslocamento Químico de ^1H (ppm) do Brometo de 5-fenil-3-hidróxi-1-metilpiridínio (VIIIa) e seus derivados <i>p</i> -metóxi (VIIIb) e <i>p</i> -nitro (VIIIc).	61
Tabela 9. Deslocamento Químico de ^{13}C (ppm) do Brometo de <i>N</i> -acetonil- <i>N,N</i> -dimetil- <i>N</i> -fenacilamônio (Va) e seus derivados <i>p</i> -metóxi (Vb) e <i>p</i> -nitro (Vc).	63
Tabela 10. Deslocamento Químico de ^{13}C (ppm) do Brometo de 5-fenil-1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxopiridínio (VIIa) e seus derivados <i>p</i> -metóxi (VIIb) e <i>p</i> -nitro (VIIc).	66
Tabela 11. Deslocamento Químico de ^{13}C (ppm) do Brometo de 5-fenil-3-hidróxi-1-metilpiridínio (VIIIa).	68
Tabela 12. Variações do deslocamento químico de ^{13}C para os brometos tipo V .	72
Tabela 13. Variação do deslocamento químico de ^{13}C nos brometos tipo VII .	73
Tabela 14. Variação do λ (nm) com o tempo do brometo VIIa com e sem a presença de <i>t</i> BuOK.	77
Tabela 15. Valores de absorção máxima (A), absortividade molar (ϵ) e tipo de solvatocromismo.	87
Tabela 16. Dados de entrada para resolução da Eq 5. Determinação das constantes A e B de McRae e ω_{eg} para os brometos tipo V e VII	89
Tabela 17. Frequência no Vácuo (ω_{eg}) e Constantes A e B de McRae determinados para os brometos tipo V e VII .	89
Tabela 18. Correlações lineares ($\bar{\nu} = B + E_T(30) \cdot A$) da conduta em solventes próticos e apróticos.	93

Tabela 19. Conduta dos brometos tipo V e VII em solventes próticos e apróticos.	94
Tabela 20. Variação do deslocamento químico ($\Delta\delta$) de ^1H em CDCl_3 e CD_3CN dos brometos tipo V .	96
Tabela 21. Variação ($\Delta\delta$) de ^{13}C em CDCl_3 e CD_3CN do brometo Va .	96
Tabela 22. Variação ($\Delta\delta$) de ^1H em CDCl_3 e CD_3CN dos brometos tipo VII	99
Tabela 23. Energias relativas (ΔE) das conformações otimizadas obtidas por HF/cep-31G** para os brometos V .	102
Tabela 24. Energias relativas das conformações otimizadas para os brometos tipo VII obtidas por HF/cep-31G**.	104
Tabela 25. Algumas características das geometrias otimizadas dos compostos VI , obtidas por HF/cep-31G**.	107
Tabela 26. Cargas de Mülliken dos átomos de hidrogênio determinados para os brometos V por HF/6-31G**.	109
Tabela 27. Cargas de Mülliken dos átomos de carbono, oxigênio e nitrogênio, determinados para os brometos V por HF/6-31G**.	110
Tabela 28. Cargas de Mülliken dos átomos de hidrogênio determinados para os compostos VI por HF/6-31G**.	111
Tabela 29. Cargas de Mülliken dos átomos de carbono, oxigênio e nitrogênio, determinados para os compostos VI por HF/6-31G**.	112
Tabela 30. Cargas de Mülliken dos átomos de carbono, oxigênio e nitrogênio, determinados para os brometos VII por HF/6-31G**.	114
Tabela 31. Cargas de Mülliken dos átomos de hidrogênio determinados para os brometos VII por HF/6-31G**.	115
Tabela 32. Condições experimentais na RMN de ^1H .	116
Tabela 33. Condições experimentais na RMN de ^{13}C .	116
Tabela 34. Condições experimentais de RMN em 2D: HETCOR e COLOC.	117
Tabela 35. Condições experimentais de RMN em 2D: HSQC e HMBC.	118

CAPITULO 1

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Nos últimos anos, inúmeros pesquisadores tem difundido os resultados de suas pesquisas nas ciências exatas e aplicadas, especialmente os avanços importantes na genética e na informática, realizados não só em países desenvolvidos. O Brasil tem contribuído nessas e outras áreas da ciência e seu aporte não é só com as diversas pesquisas, mas também com a formação de novos pesquisadores na América Latina, o que leva ao caminho do desenvolvimento de diversos países vizinhos.

Uma área importante que tem um notório impacto econômico e terapêutico, é a indústria farmacêutica e, mais concretamente, o desenvolvimento de novos fármacos. Por isso, é de enorme importância continuar o engajamento de equipes de institutos de pesquisa e universidades nacionais nessa área.^[1]

A raiz da procura de novos fármacos envolve profissionais de diversas áreas, como químicos, farmacêuticos, biólogos, médicos entre outros e, no aspecto químico, as metodologias modernas envolvem o uso de modelagem molecular e estudos das relações quantitativas entre estrutura e atividade. O conhecimento estrutural do fármaco, seu comportamento diante do substrato e as alterações que pode sofrer após essa interação, são muito importantes e, torna-se o alvo de diversas pesquisas de ponta.

O comportamento que o fármaco adota no organismo tem relação com as propriedades físico-químicas dos compostos, com a geometria molecular e os efeitos

eletrônicos e estéricos^[1-3] e, ainda, a interação enzima-substrato também está relacionada com as interações que o composto tem com o meio.

A elucidação estrutural de diversos fármacos foi conseguida com o auxílio de técnicas de RMN, que no campo dos fármacos, por exemplo, tem sido freqüentemente usada na identificação de narcóticos, colinérgicos, histaminas, tropanos, e de outras substâncias biologicamente ativas.^[4] O desenvolvimento da RMN multidimensional e de instrumentos mais poderosos (ex. RMN de 750 MHz) abriram as portas para resolver estruturas, em ambientes aquosos, tais como existem na natureza. Estes avanços são aplicados na indústria farmacêutica, como por exemplo, nos estudos de farmacocinética e nos estudos de peptídios e proteínas.^[5]

Recentemente, cientistas na área médica mostraram que é possível relacionar os efeitos do meio biológico com os espectros de absorção e luminescência, o que na química é conhecido como comportamento solvatocrômico. O solvatocromismo tem sido uma área muito pesquisada durante vários anos por especialistas, e sabe-se que o efeito do meio no espectro eletrônico molecular está relacionado com a estrutura molecular do composto, isto é, com a matéria em fase gasosa e, portanto, também com as espécies em meios biológicos.^[6]

A estrutura molecular, a estabilidade química e a seletividade podem ser estudadas através dos cálculos moleculares. Atualmente, a grande variedade de métodos teóricos permite reproduzir as geometrias de equilíbrio e conformação, as energias de reação, as barreiras de ativação e os momentos dipolares conhecidos, e ainda, a utilização deles temse tornado uma estratégia importante para a solução de

problemas reais. Por outro lado, os cálculos teóricos também constituem um método econômico para obter os dados físico-químicos.^[7]

O nosso grupo têm desenvolvido estudos relacionando estas áreas da química. Pesquisando as propriedades estruturais de potenciais fármacos a partir da relação entre dados de RMN de ^{13}C com a estrutura química e as propriedades físico-químicas, tem encontrado comportamentos importantes de precursores de fármacos. Assim, os estudos com derivados da neostigmina, têm demonstrado que a presença de um substituinte no anel aromático influi significativamente em algumas propriedades físico-químicas dos fármacos,^[8] e os estudos com derivados de piridostigmina^[9] (Figura 1) indicam que a presença do grupo amônio nos sais de piridínio, não tem efeito pronunciado em propriedades espectroscópicas dos carbonos que fazem parte da estrutura, e que os grupos dimetila devem sofrer uma rápida interconversão em solução.

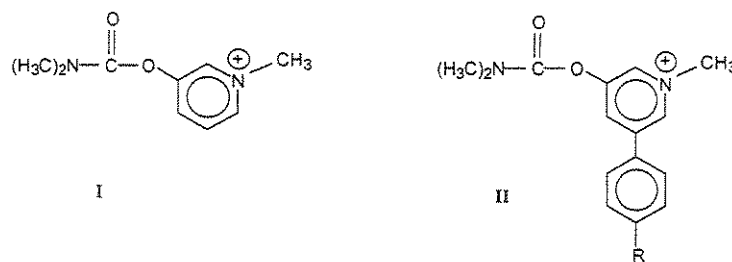


Figura 1. Piridostigmina (I) e seus derivados 5-substituídos (II).

Atualmente, o uso oral de brometo de piridostigmina está amplamente difundido no tratamento de *myasthenia gravis* (MG) e também é recomendado no tratamento da doença de Parkinson e do mal de Alzheimer (MA).^[1] Além dos estudos fisiológicos, surgidos como consequência da Guerra do Golfo, onde os militares recomendaram o

uso do brometo de piridostigmina para o pré-tratamento contra prováveis contatos com o gás nervoso,^[10,11] não foram encontrados dados recentes na literatura sobre as propriedades físico-químicas e biológicas da piridostigmina e nem seus derivados.

Entretanto, na UNICAMP,^[9,12] o estudo de derivados piridostigminicos está sendo desenvolvido segundo a rota sintética da Figura 2.^[13] Nela, compostos relativamente simples como, dimetilaminoacetona (**III**) e brometo de fenacila (**IVa**), são utilizados para obter carbamatos derivados da piridostigmina 5-fenilsubstituída (**X**). Os compostos do tipo **V** e tipo **VII** foram sintetizados e caracterizados nos anos 80, mas a estrutura dos compostos tipo **VI** e as transições eletrônicas do sal interno **Vla** de cor azul que tem sido relatadas, não foram estudadas, e a obtenção dos compostos tipos **VII-X** não foi finalizada.

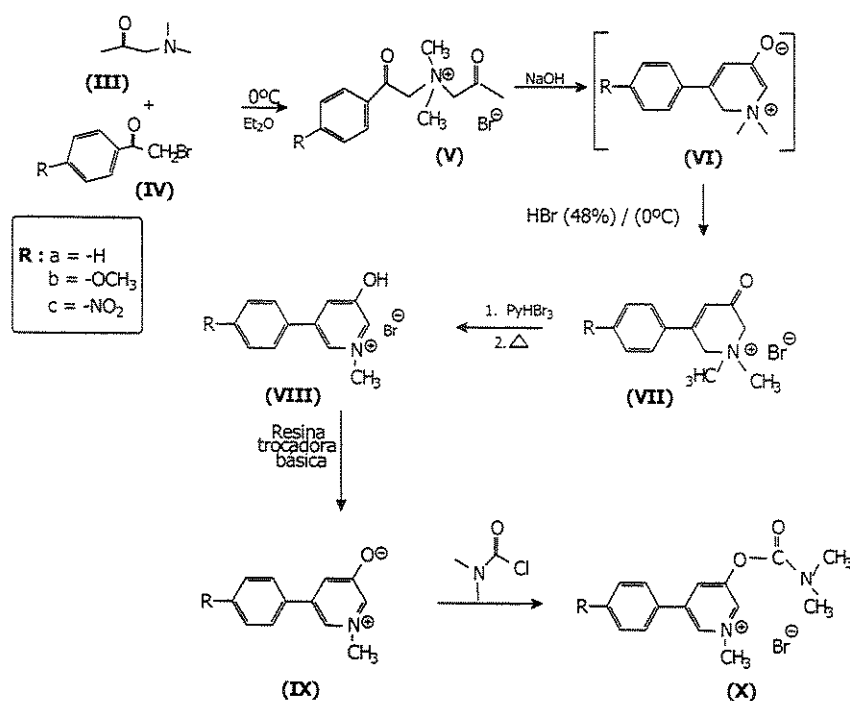


Figura 2. Rota sintética proposta para a obtenção de derivados da piridostigmina^[13]

Esta Tese prossegue o estudo dos derivados piridostigminicos, visando posteriores estudos aprofundados das propriedades dos compostos acima indicados que, possam levar ao esclarecimento do seu comportamento como fármacos. São considerados os precursores da rota (Figura 2), sua síntese, a atualização dos estudos por RMN, e a sua conjugação com o estudo solvatocrômico e o uso de cálculo de orbitais moleculares. Os objetivos propostos podem ser resumidos em:

- Síntese e caracterização do brometo de *N*-acetoniil-*N,N*-dimetil-*N*-fenacilamônio (**Va**), brometo de 5-fenil-1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxopiridínio (**VIIa**), brometo de 5-fenil-3-hidróxi-1-metilpiridínio (**VIIIa**) e seus respectivos derivados *p*-metóxi (**Vb**, **VIIb** e **VIIIb**) e *p*-nitro (**Vc**, **VIIc** e **VIIIc**).
- Estudo de solvatocromismo dos compostos **V** e **VII**.
- Estudo das transições eletrônicas envolvidas no sal interno de cor azul (**VIa**) que se forma na conversão de **Va** em **VIIa**, através de espectroscopia de UV.
- Obtenção da geometria otimizada e a densidade de carga dos compostos sintetizados, através de cálculos teóricos.
- Análise dos efeitos do substituinte doador e retirador de elétrons (MeO e NO₂, respectivamente), nas propriedades estudadas.

O conteúdo da Tese está dividido em quatro capítulos. O Capítulo 1 refere-se à introdução do trabalho. O Capítulo 2 apresenta uma diversa, mas breve, revisão bibliográfica abordando as quatro áreas importantes nas quais este trabalho se encaixa: *primeiro*, os agentes anticolinesterásicos e a piridostigmina; *segundo*, aspectos

sintéticos e estruturais dos sais de piridínio; *terceiro*, espectroscopia de RMN em duas dimensões e espectroscopia de absorção no UV (solvatocromismo); e *quarto*, cálculos teóricos. No Capítulo 3 são apresentados e discutidos os resultados relacionados à síntese dos compostos, efeitos de substituintes nas propriedades espectroscópicas (IV, RMN de ^1H e ^{13}C e UV), efeitos de solvente em RMN e UV, estudos da conversão dos brometos **V** em **VII** e a caracterização dos intermediários **VI**, acompanhados de alguns espectros de UV e RMN, e também os resultados dos cálculos teóricos mostrando as geometrias otimizadas e as densidades de carga, assim como também as conclusões obtidas. O Capítulo 4 contém o desenvolvimento experimental realizado que inclui as metodologias da síntese, das técnicas espectroscópicas, dos estudos por monitoramento por UV e RMN, e dos cálculos teóricos. Finalmente, são anexados os Apêndices, contendo os espectros de IV e RMN e o exemplo de input dos cálculos teóricos.

CAPÍTULO 2

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 CARBAMATOS ANTICOLINESTERÁSICOS

No sistema nervoso, os impulsos elétricos são transmitidos nas membranas celulares através de canais sinápticos, onde ocorre a migração de Na^+ e de K^+ de uma membrana para outra. A acetilcolina (ACh) é liberada (Figura 3, 1) para alterar a carga da superfície da membrana, age como neurotransmissor ou mediador químico, e transmite os impulsos para a membrana receptora (próximo segmento do nervo). Após a transmissão do impulso, a ACh é hidrolisada pela enzima acetilcolinesterase (AChE), terminando assim a neurotransmissão.^[14]

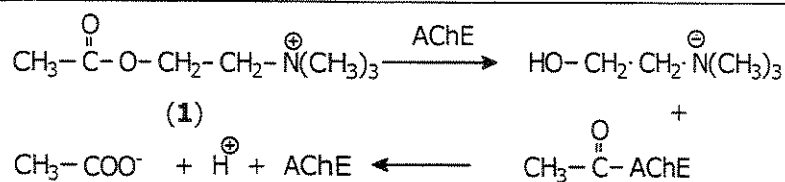


Figura 3. Hidrólise do neurotransmissor acetilcolina (1) pela enzima acetilcolinesterase (AChE)^[15]

Os compostos com atividade biológica semelhante à da acetilcolina são chamados colinérgicos e, aqueles que inibem a hidrólise normal da ACh pela AChE (Figura 3) são chamados anticolinesterásicos.^[16,17]

Por volta de 1991, foi isolado um monômero da enzima AChE e foram identificados dois centros ativos (Figura 4). O primeiro (S.E.), onde um grupo acila é o substrato, possui os resíduos de Ser-200, His-440 e Glu-327 distribuídos planarmente. O segundo sítio catalítico (espaço cavidade ou cavidade sítio) possui 14 resíduos

aromáticos, rigorosamente conservados em várias espécies. Acredita-se que estes resíduos interagem preferencialmente com uma amina quaternária^[18]. Próximo à cavidade sítio, encontra-se o sítio de ligação da colina, um centro periférico aniônico (S.A.), constituído provavelmente por Gly-328, Ser-329, Phe-330 e Phe-331, que contribui na estabilização da amina quaternária.^[14]

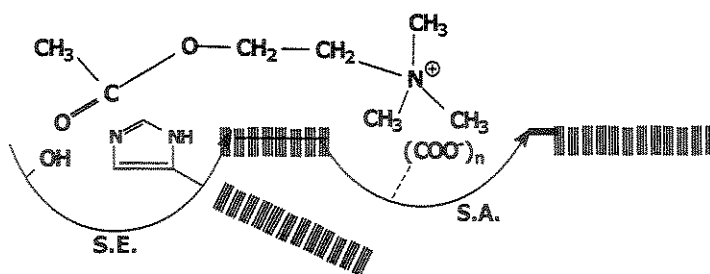


Figura 4. Representação esquemática dos sítios estérico (S.E.) e aniônico (S.A.) na acetilcolinesterase.^[15]

Os inibidores da enzima AchE podem formar uma ligação covalente com um resíduo de serina presente no sítio ativo, que é destinado a hidrolisar a ACh.^[14] Os inibidores da enzima podem ser classificados segundo o sítio de inibição em competitivos ou não competitivos. No primeiro grupo (Figura 5) está a fisostigmina (**2**), utilizada principalmente em casos de glaucoma. Um grupo funcional importante para a existência da atividade biológica é o carbamato, demonstrada pela neostigmina (**3**), que é utilizada como estimulante dos movimentos peristálticos e em *myasthenia gravis* (MG). Mas como foi dito, o brometo de 1-metil-3-(*N,N*-dimetil carbamoilóxi)-piridínio ou piridostigmina (**4**) é mais frequentemente usado no tratamento de MG.

Entre os inibidores não competitivos estão os derivados dos ácidos fosfóricos, fosfônicos e pirofosfóricos (Figura 5). Alguns deles são usados como inseticidas e

gases nervosos: sarina ou metilfluorofosfonato de isopropila (**5**)^[19] e o paration (tiofosfato de O,O-dietil o-(4-nitrofenil), (**6**)). Outros inibidores desta classe são usados com fins terapêuticos, em doses adequadas, como por exemplo o fluorofosfato de diisopropila (DPF, **7**), que é utilizado no tratamento de glaucoma.^[14]

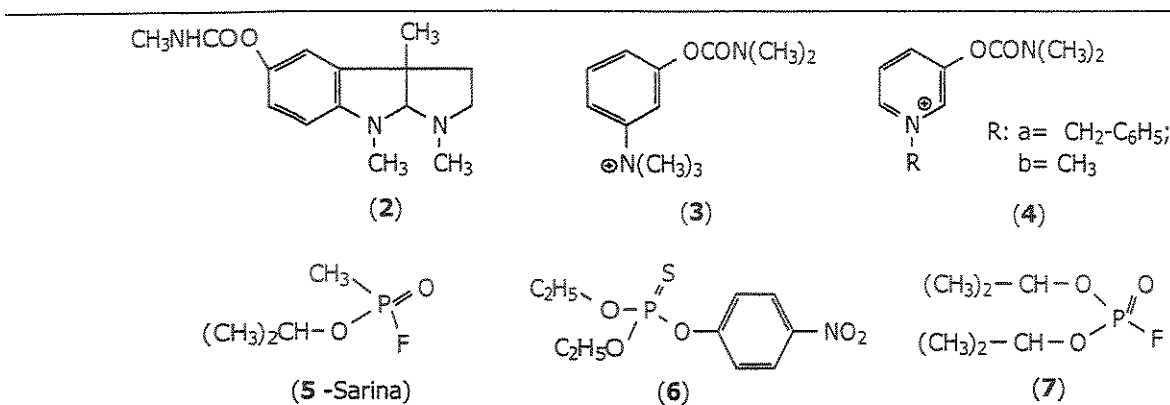


Figura 5. Alguns inibidores da acetilcolinesterase (AChE).

Um dos fármacos mais utilizados para o tratamento dos primeiros sintomas do mal de Alzheimer, nos EUA (Figura 6), é a tacrina (**8**, Cognex da Park-Davis), e a segunda droga mais utilizada é o donepezil (**9**, Aricep da Eisai) que possui alta seletividade de inibição da AChE. O terceiro inibidor que se tornou disponível a partir do ano 2000 em vários países do mundo foi a rivastigmina (**10**, Exelon da Novartis), um inibidor da AChE relativamente específico que age no cérebro.^[20,21]

Alguns estudos a respeito de inibidores da AChE foram desenvolvidos por Pilger e Fels, que realizaram estudos de QSAR de um novo inibidor da enzima, a galantamina (**11**) um alcalóide isolado de espécies de *Amaryllidaceae*.^[22]

No começo do ano 2000, Kaur e Zhang^[17] publicaram seus estudos de QSAR e modelagem molecular sobre os requisitos que os inibidores da AChE deviam possuir.

Os compostos considerados eram derivados da fisostigmina (**2**), tacrina (**8**), donezepil (**9**) e huperizina A (**11**). Estes pesquisadores concluíram que a hidrofobicidade e a presença de um átomo de nitrogênio ionizável eram pré-requisitos para que os inibidores interagissem com a AChE.

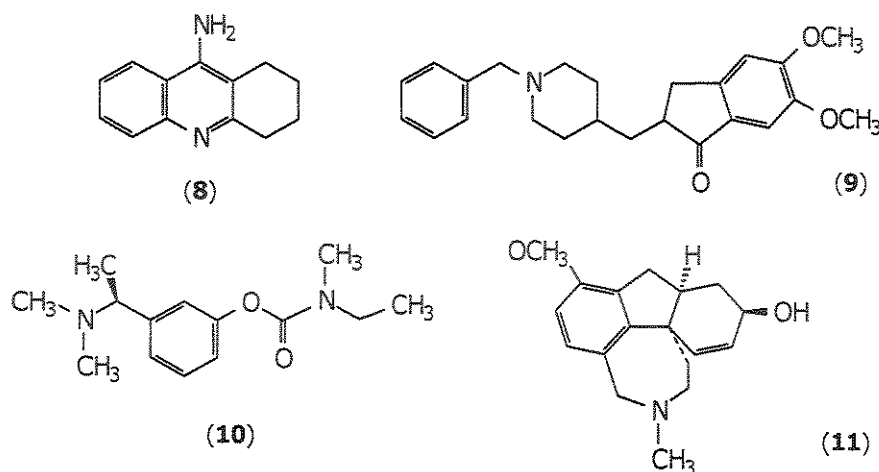


Figura 6. Fármacos atualmente utilizados no tratamento de Alzheimer^[20,21]

Por outro lado, alguns dos anticolinesterásicos que agem por inibição reversível da enzima são a neostigmina (**3**) e a piridostigmina (**4b**). Os derivados do sulfato de neostigmina foram estudados por Barbarini^[8] e, recentemente, foi divulgada a atribuição inequívoca de RMN de ^{13}C de sete *N,N*-dimetilcarbamatos de 5-*N,N*-dimetilaminofenila-2-substituídos^[23], enquanto que Santos realizou um estudo sintético e de RMN sobre haletos precursores da piridostigmina.^[19]

O brometo de piridostigmina, Mestinon ou Regonol (Figura 5, **4b**), é amplamente administrado por via oral no tratamento de MG e, mais recentemente, no tratamento do mal de Alzheimer. Alguns precursores de derivados da piridostigmina também têm sido alvos de estudo. Dennis e col.^[13] propuseram uma rota sintética para a obtenção de

derivados piridostigmínicos. Esta mesma rota foi estudada no Brasil^[24] por Freire (1982)^[12] e com algumas variações por Santos (1995)^[9], que sintetizaram derivados 1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxo-piridínio-5-substituídos. No entanto, não foram encontrados estudos recentes na literatura sobre as propriedades físico-químicas e biológicas desses compostos e seus derivados.^[11,21,25]

2.2 SAIS DE PIRIDÍNIO^[26-28]

Aspectos gerais, inerentes a eles, podem ser encontrados no meio dos trabalhos dedicados a compostos heterocíclicos. Mesmo assim, é um tema pouco divulgado dentro da literatura química.

Há diversos trabalhos a respeito da obtenção de sais de piridínio, e em alguns casos, reportou-se que o intermediário pode ser isolado ou detectado cineticamente.^[29] Em geral, há duas formas de se obter os compostos cíclicos contendo um átomo de nitrogênio quaternário. A primeira metodologia é uma adaptação da síntese de Hantzsch, que consiste na formação da ligação C-N⁺, o que exige participação de pelo menos 5 átomos de carbono. O número de insaturações no produto depende da natureza dos reagentes. A segunda forma é a através da formação de uma ligação C-C com participação de um composto contendo nitrogênio.^[30]

Muitos dos métodos de formação de ligação C-C, em sistemas alifáticos, podem ser estendidos a sistemas heterocíclicos. Assim, temos a reação de Dieckmann^[28] (Figura 7) para a obtenção de **(13)** e a alquilação de compostos com metilenos ativos. Uma aplicação desta metodologia é a ciclização de **Va** em **VIIa**, mostrada na Figura 2, onde a partir da comunicação pessoal de Heffe, condensou-se a aminocetona **(III)** com

brometo de fenacila (IV), obtendo o sal de amônio (V) que foi ciclizado (VII) e depois aromatizado (VIII).^[13]

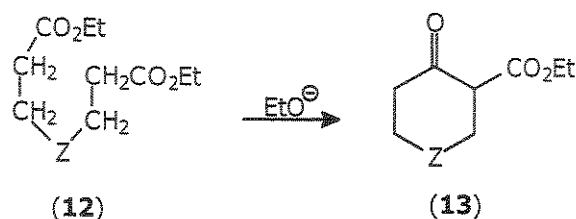


Figura 7. Reação de Dieckmann^[28]

Uma característica dos sais de piridínio pouco estudada é o tautomerismo prototrópico. Assim, sabe-se que seus homólogos, as piridinas 2- e 6-substituídas apresentam predominância de um dos tautômeros em solução. A estrutura pode ser definida por comparação, dos espectros de: IV, UV, ou RMN de ^{15}N , com seu derivado alquilado (Figura 8).^[26]

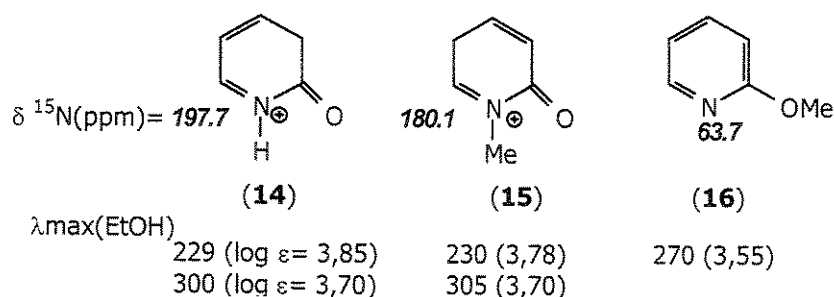


Figura8. Valores de absorção máxima e de deslocamento de ^{15}N em RMN dos tautômeros da 2-piridona.

Um segundo exemplo é apresentado pelas piridinas 2- e 4-hidróxi substituídas (Figura 9) que, em solução, encontram-se na forma tautomérica de piridona. No entanto, a posição do equilíbrio pode ser afetada pela natureza do solvente e pela

concentração da solução.^[31] Assim, por exemplo, foi demonstrado que no equilíbrio de 2-hidróxipiridina (**18**) e 2-piridona (**17**), em solução diluída (10^{-7} M) ou em fase gasosa, a primeira (**18**) constitui o tautômero predominante.

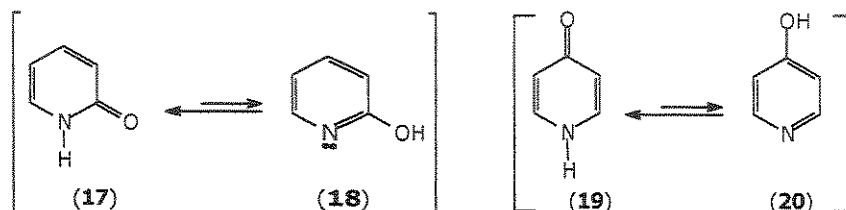


Figura 9. Tautomerismo prototrópico em piridinas 2- e 4-substituídas em soluções não diluídas

Contudo, solventes polares podem afetar a posição do equilíbrio porque os tautômeros são solvatados em diferentes proporções. Geralmente, os tautômeros diferem em polaridade e na sua habilidade de formar ligação de hidrogênio com o solvente. Uma vez que a 2-piridona (**17**), em solventes polares, está associada como dímeros, através de ligações de hidrogênio, só a fase gasosa fornece, informação real da diferença das energias de ligação química de ambos os tautômeros.^[30] Estas diferenças são devido, em parte, ao grau de aromaticidade dos tautômeros. Assim, (**18**) é um composto aromático e (**17**) é um sistema cíclico com 6 orbitais p fazendo parte de um sistema π ligante.^[26]

Outro exemplo (Figura 10) é a 3-hidroxipiridina (**21**) e a 3-oxidopiridina (**22**) que, em solução, estão em um equilíbrio tautomérico, sendo a última estabilizada por ressonância com a 3-piridona (**23**).^[26]

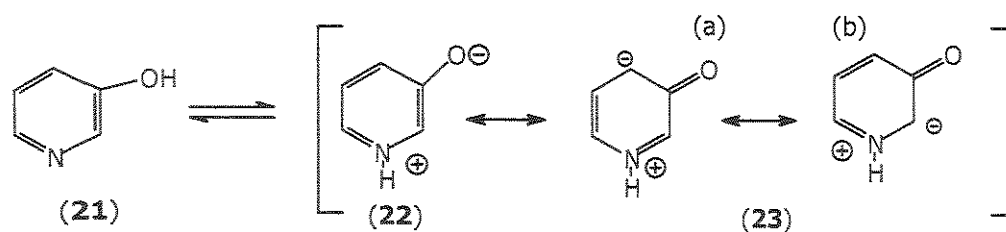


Figura 10. Tautomerismo do equilíbrio 3-hidroxipiridina e 3-oxidopiridínio

2.3 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR EM DUAS DIMENSÕES (RMN 2D)^[32-35]

O uso de espectroscopia de RMN bidimensional, inicialmente proposta por Jeener, tem-se desenvolvido até constituir experimentos rotineiramente efetuados pelos químicos.^[36]

2.3.1. HETCOR (HETeronuclear CORrelation Spectroscopy)^[35]

Este experimento é utilizado para examinar o acoplamento de spin de dois núcleos diferentes, e freqüentemente, para correlacionar carbonos com os hidrogênios ligados diretamente ($^1J_{CH}$). Atualmente, HETCOR tem sido superada por outras técnicas mais sensíveis, como Coerência Heteronuclear de Quantum-Simples (HSQC).

Na Figura 11, mostra-se o espectro HETCOR com a correlação heteronuclear $^1J_{CH}$ de todos os carbonos protonados de uma isoprenilcumarina. As correlações entre 1H e ^{13}C podem ser determinadas facilmente, traçando-se linhas horizontais e verticais

a partir de cada contorno do sinal. Por exemplo, o hidrogênio **A** ressona a $\delta=1,9$ ppm e o carbono correspondente em $\delta=18,0$ ppm.

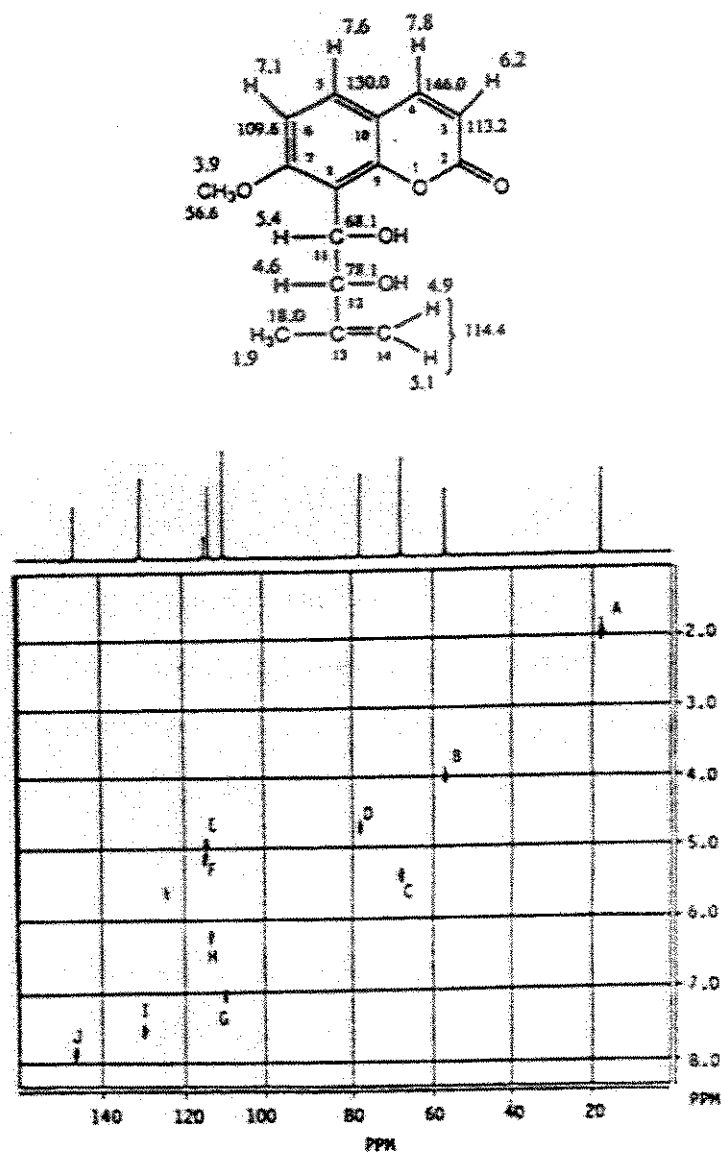


Figura 11. Espectro HETCOR da isoprenilcumarina

2.3.2. COLOC (Correlation via Long range Coupling)^[37]

É um experimento usado para determinar as correlações entre hidrogênio e carbono a longa distância ($^2J_{CH}$ e $^3J_{CH}$). Geralmente, este experimento fornece uma boa correlação entre carbonos quaternários (Cq) e seus hidrogênios vizinhos. Entretanto, os resultados não são muito bons quando as correlações a longa distância correspondem aos carbonos ligados a hidrogênios.

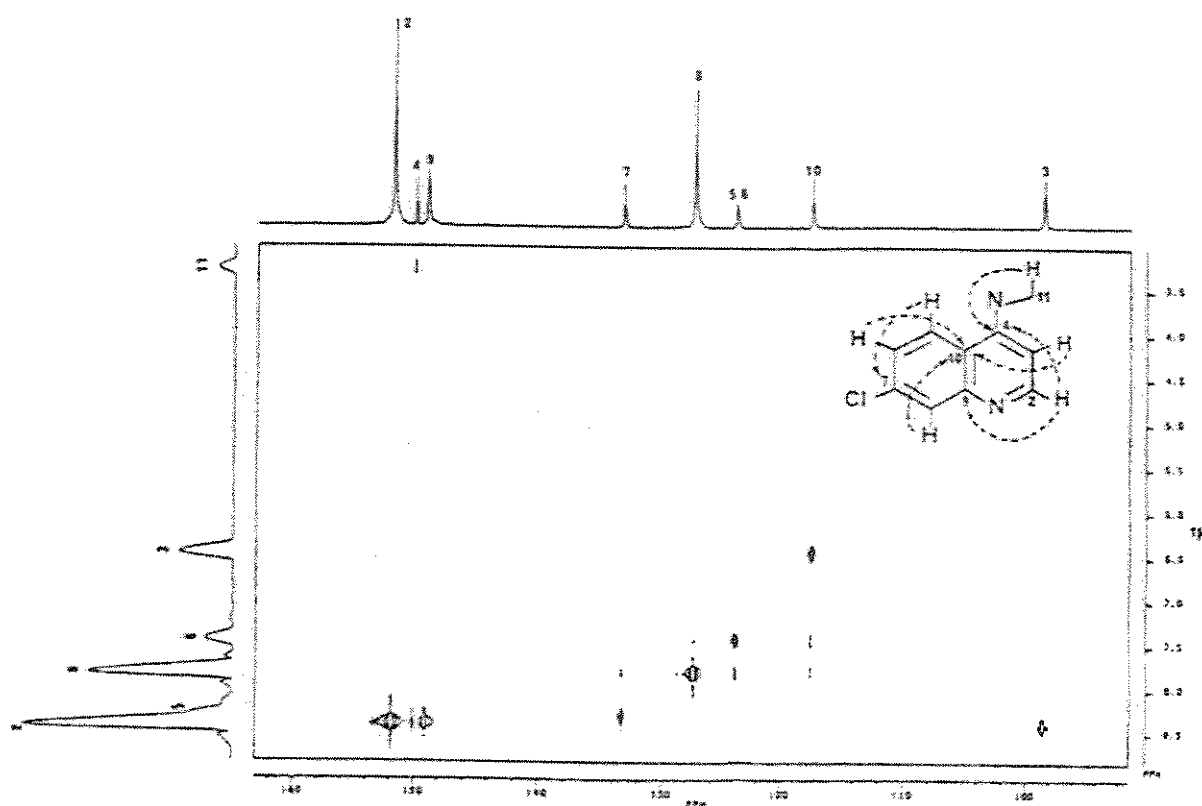


Figura 12. Espectro de COLOC dos deslocamentos de 1H e ^{13}C do homólogo da cloroquina: ampliação da região aromática e indicação das conectividades observadas.

A Figura 12 mostra a expansão da região aromática do diagrama de correlação a longa distância ($^nJ_{C \times H}$) de um homólogo da cloroquina.^[30] Assim, por exemplo, o carbono em 150,1 ppm, que apresenta conectividades com H-2 e H-11 (8,36 e 3,2 ppm respectivamente), está correlacionado através de três ligações ($^3J_{CH}$), e é atribuído a C-4. De forma semelhante, o pico em 116,4 ppm foi atribuído a C-10, porque se correlaciona com H-3 (6,44 ppm), H-6 (7,42 ppm) e H-8 (7,78 ppm). Esta técnica tem sido superada por outras mais sensíveis como HMBC, mas ainda continua sendo amplamente utilizada.

2.3.3.HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence)^[34]

É uma técnica heteronuclear de detecção inversa, onde um núcleo pouco sensível (ex.: ^{13}C) pode ser detectado, inversa ou indiretamente, através da observação dos parâmetros de RMN (ex.: δ) de um outro núcleo, muito mais sensível (ex.: 1H). O experimento HSQC foi proposto por Bodenhausen e Ruben, e ele correlaciona os hidrogênios com o núcleo no qual se encontram diretamente ligados (ex.: $^1J_{CH}$).

2.3.4.HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Coherence).^[39]

A maior sensibilidade deste experimento quando comparada com COLOC, é que, por ser uma técnica de detecção inversa, conta com o equilíbrio das magnetizações provenientes dos hidrogênios. O forte sinal obtido é consequência da

proporcionalidade das magnetizações com a grande diferença nos níveis de energia do hidrogênio (o ^{13}C tem menor diferença nos níveis de energia).^[40]

Esta sequência é otimizada para acoplamentos a longa distância, entre hidrogênio e carbono ($^2\text{J}_{\text{CH}}$, $^3\text{J}_{\text{CH}}$, e algumas vezes $^4\text{J}_{\text{CH}}$). É possível detectar, com muita sensibilidade, constantes grandes de $J \approx 4\text{-}10\text{ Hz}$ ou pequenas $J \approx 2\text{-}7\text{ Hz}$.

Também, HMBC é muito útil na detecção indireta de carbonos quaternários, em especial, se a determinação direta de ^{13}C é impossível, devido à pequena quantidade de amostra. Esta técnica é muito usada na área de carboidratos e proteínas, e em especial é aplicada à RMN de ^{15}N .

Na Figura 13, é apresentado o espectro de HMBC de um derivado da piridoxina. A técnica foi utilizada para identificar os carbonos aromáticos C-4 e C-5, na região expandida, é possível observar a correlação através de duas ($^2\text{J}_{(\text{CH})}$) e três ($^3\text{J}_{\text{CH}}$) ligações de C-4 (~136 ppm) com H-4' (4,79 ppm), H-5' (4,38 ppm) e H-6 (7,60 ppm) e também as correlações de C-5 (131,1 ppm) com H-4', H-5' e H-6.^[41]

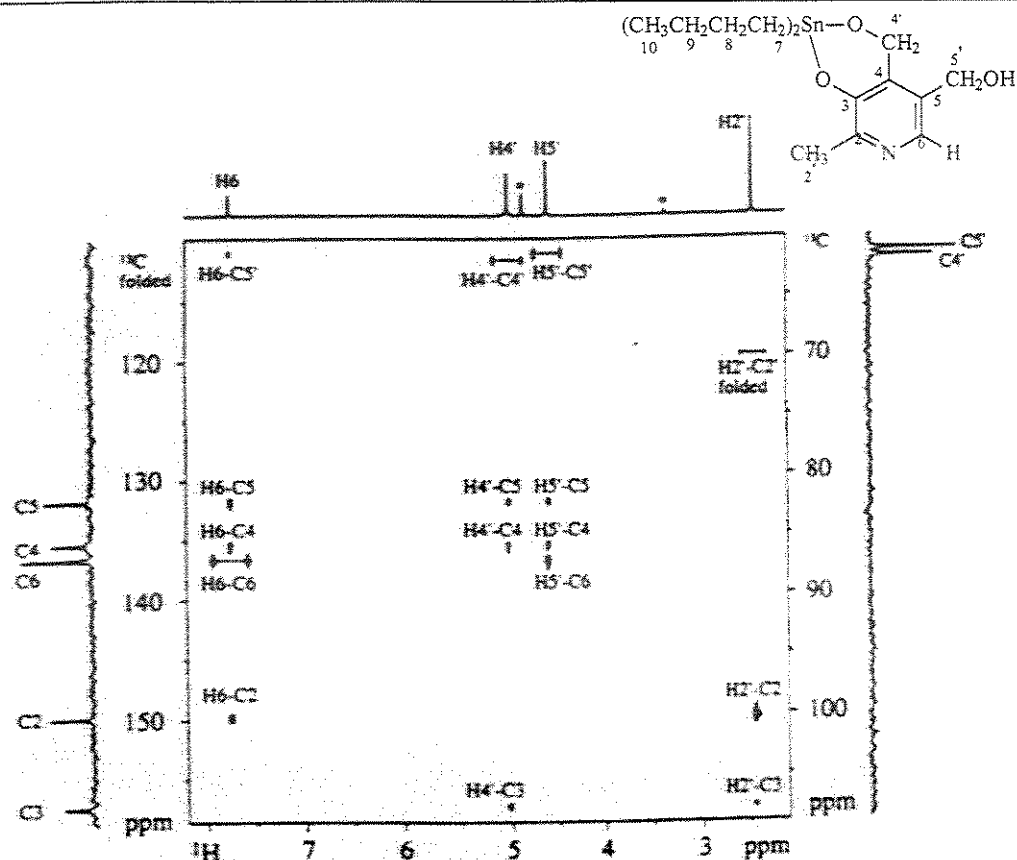


Figura 13. Espectro HMBC da podophilotoxina

2.4 ESPECTROSCOPIA NO UV – SOLVATOCROMISMO [6, 42-44]

O solvatocromismo é um fenômeno que alguns compostos orgânicos ou inorgânicos apresentam quando sofrem o efeito do meio que os envolve. Frequentemente, é usado para determinar as características de um determinado composto em diferentes solventes, assim como para determinar as propriedades físico-químicas e as interações que os solventes e solutos individualmente sofrem.^[44, 45]

A determinação do comportamento solvatocrômico exige determinadas condições experimentais, como solubilidade do composto de interesse, numa ampla

diversidade de solventes, a estabilidade da solução, um coeficiente de extinção grande, que o meio respeite as leis de Lambert-Beer, que a natureza da transição eletrônica, em ambos meios, seja a mesma, e finalmente que o solvente induza uma variação de energia entre o estado fundamental (S_g) e o excitado (S_e).

O fenômeno do solvatocrômismo definido por Hantzsch em 1960, descreve as mudanças no espectro de absorção (EA) de uma substância, quando comparados os espectros na fase gasosa e em solução. O tipo de solvente causa mudanças na posição, intensidade e forma das bandas.

A razão da relação solvente-número de onda ($\tilde{\nu}$) do EA e de emissão é a diferença na estabilização do estado fundamental e do estado excitado.^[46] Esta estabilização ocorre devido a interações intermoleculares entre o soluto e o solvente, as quais incluem as forças coulômbicas entre íons, as direcionais entre dipolos, as indutivas de dispersão e as ligações de hidrogênio, além das interações por transferência de carga solvofóbicas. Devido a seu caráter microscópico, estas interações não podem ser descritas simplesmente pela constante dielétrica (ϵ) e momento dipolar (μ).^[47,48] No entanto, os parâmetros empíricos de polaridade fazem possível uma estimativa quantitativa do efeito do solvente na posição das bandas de absorção de compostos solvatocrômicos, e permitem obter conclusões relacionadas com a natureza da absorção.

2.4.1 Influência do solvente no espectro de absorção^[44, 40-42]

O efeito do solvente depende principalmente da natureza do estado de transição ($n \rightarrow \sigma^*$, $n \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$ ou transferência de carga - CT) e do grupo cromóforo presente.

Liptay explicou o solvatocromismo como um fenômeno que considera a interação entre o solvente e o soluto, assemelhando-se à interação entre dipolos pontuais polarizáveis em um dielétrico contínuo e homogêneo.^[44] Considerando que o momento dipolar, pode diferenciar-se qualitativamente entre os compostos com estado excitado polar ($\mu_g < \mu_e$) e aqueles com estado fundamental polar ($\mu_g > \mu_e$). Os compostos da primeira classe, sofrem deslocamentos batocrômicos do comprimento de onda (λ) da absorção, que aumenta com o aumento da polaridade do solvente, isto é, apresentam solvatocromismo positivo. Os compostos do segundo tipo sofrem o efeito contrário: deslocamento hipsocrômico.^[44]

Uma caracterização empírica da polaridade dos solventes relacionada com o deslocamento da banda solvatocrômica é o valor da energia de transição molar ($E_T(30)$). Este parâmetro foi fundamentado na banda de absorção do corante óxido de 4-(2,4,6-trifenilpiridínio)-2,6-difenila ou *N*-fenolbetainapiridínio, que na época apresentou o maior solvatocromismo descrito. São conhecidos os valores de $E_T(30)$ de mais de 300 solventes puros e de numerosas misturas de solventes.^{[37], [42]}

O estado fundamental das transições $n \rightarrow \sigma^*$ e $n \rightarrow \pi^*$ é influenciado mais facilmente por solventes capazes de formar ligações de hidrogênio, os quais diminuem

o nível de energia n do elétron, resultando num deslocamento hipsocrômico. Esta diminuição é maior do que a diminuição de outros estados excitados.^[50]

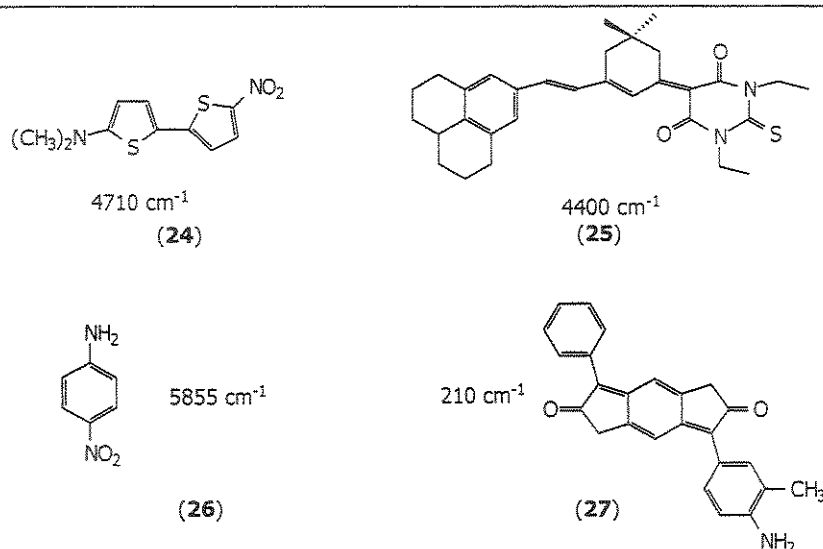


Figura 14. Compostos que apresentam solvatocromismo positivo. Os valores correspondem à variação do número de onda ($\Delta\tilde{\nu}$) na absorção máxima.

O solvatocromismo positivo ocorre em moléculas com grupos doadores e aceptores de elétrons, ligados através de ligações conjugadas de sistemas π , e que tem estados excitados dipolares, produzindo efeitos solvatocrômicos pequenos. Algumas das variações de solvatocromismo positivo^[45] determinadas em dois solventes de máxima diferença de polaridade, estão apresentadas na Figura 14. O composto 5-dimetilamino-5'-nitro-2,2'-bitiofeno (**24**; $\Delta\tilde{\nu}=4710 \text{ cm}^{-1}$; 131 nm)^[51]; a mercianina de Brooker (**25**; $\Delta\tilde{\nu}=4400 \text{ cm}^{-1}$; 185 nm); a 4-nitroanilina (**26**; $\Delta\tilde{\nu}=5855 \text{ cm}^{-1}$; $16,8 \text{ kcal/mol}$; 74 nm) e o aminobenzodifurano (**27**; $\Delta\tilde{\nu}=21 \text{ cm}^{-1}$).^[44]

O solvatocromismo negativo apresenta-se em moléculas zwitteriônicas altamente dipolares com deslocamentos solvatocrômicos grandes. Esta transição envolve a

excitação dos estados fundamentais para estados excitados de menor polaridade. As betainas piridínicas que fazem parte deste grupo têm sido recentemente estudadas, não só porque apresentam solvatocromismo negativo, mas também propriedades de ótica não linear de segunda ordem (ONL-SG).^[52] Entre os compostos que apresentam os maiores valores de variação de número de onda ($\Delta\tilde{\nu}$) estão as transições com transferência de carga (CT) e $\pi \rightarrow \pi^*$. Por exemplo, o composto (28) apresentou $\Delta\tilde{\nu} = -9730 \text{ cm}^{-1}$ (Figura 15), o composto (29) $\Delta\tilde{\nu} = -5960 \text{ cm}^{-1}$, e recentemente (30) *N*-(perfluorobutanoila)-4-(2-(*E*)-(4-piridila)etenila) de 1-aminidapiridínio ($\Delta\tilde{\nu} = -2222 \text{ cm}^{-1}$).

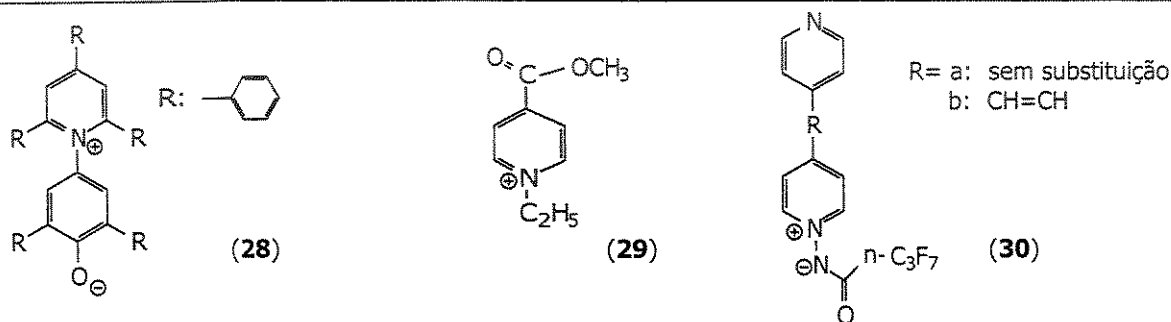


Figura 15. Compostos que apresentam solvatocromismo negativo.

Um terceiro tipo é o denominado solvatocromismo reverso, que foi racionalizado paralelamente por Benson e col. e Botrel e col.^[53] e descreve o comportamento de alguns compostos, em solventes com capacidade doadora (*Hydrogen Bonding Donor* ou HBD) ou aceptora de prótons (*Hydrogen Bonding Aceptor* ou HBA), na formação de ligação de hidrogênio. Quando o valor de $E_T(30)$ do solvente aumenta, os compostos com solvatocromismo reverso mudam seu deslocamento batocrômico para hipsocrômico. A “reversão” é definida como aquele ponto da escala de $E_T(30)$ que identifica o solvente como doador ou acceptor de prótons.^[53]

Uma desvantagem do estudo do solvatocromismo pela espectroscopia no UV-Vis é que, apesar de se obter os parâmetros de polaridade dos solventes, é impossível obter informações das mudanças na estrutura do soluto. Por outro lado, a espectroscopia de RMN pode, em princípio, dar essa informação.^[54]

2.4.2 O efeito de Geração do Segundo Harmônico ^[55]

Nos últimos anos, o uso de materiais orgânicos em óptica não linear (ONL) tem-se desenvolvido, após se descobrir que, eles possuem melhores propriedades ópticas do que os compostos inorgânicos. Conseqüentemente, seu uso em diversos dispositivos de interconexão em sistemas de computação tem aumentado o interesse no estudo de suas propriedades de ONL.

As principais propriedades que uma molécula orgânica deve apresentar para seu uso em ONL são as relacionadas com a polarização da molécula individual.^[55] A polarização total pode ser avaliada segundo o seu momento dipolar. O momento dipolar induzido (μ_i) pode ser expresso a partir do momento dipolar do estado fundamental (μ_g), na ausência e na presença de um campo (E) aplicado (Equação 1).

$$\mu_i = (\mu_g)_i + \alpha_{ij} E_j + \beta_{ij} E_j E_k + \dots \quad (\text{Eq. 1})$$

Onde “ i ” lembra que o campo aplicado tem uma única direção, mas o momento dipolar resultante tem três componentes “ i, j, k ”. Por outro lado, os coeficientes α e β correspondem à primeira e segunda polarizabilidade da molécula.

A partir da segunda ordem (β), os coeficientes de E não são lineares e correspondem a efeitos ópticos interessantes na área de ONL. A determinação de (β) conduz à caracterização dos materiais orgânicos para sua aplicação em ONL, e a maior parte dos compostos estudados corresponde a betainas.

Entre os métodos experimentais usados para a determinação das propriedades de geração do segundo harmônico, tem-se a técnica de Kurtz Powder,^[49] a geração do segundo harmônico induzido por campo elétrico (EFISH) e o método solvatocrômico. Entre os métodos teóricos para determinar propriedades não lineares, são conhecidas várias aproximações. Segundo o grau de aproximação, do menor ao maior, temos Coupled HF, Derivative HF, Finite-field *ab initio*, Correlated wave function, all-electron calculation, two-level model e Bond-additivity model.^[55]

Os resultados teóricos e os experimentais são comparáveis, no caso de moléculas no estado gasoso, mas não em soluções ou sólidos. Entretanto, os cálculos mecânico-quânticos podem fornecer algumas descrições qualitativas do efeito de solvatação nas propriedades de ONL.^[55]

2.4.3 Método solvatocrômico para determinação β

A grande vantagem do método é que ele precisa só de um espectrômetro de UV. O método pressupõe que a polarizabilidade de segunda ordem (β) pode ser calculada a partir de valores experimentais, numa aproximação matemática habitual (Eq. 2), que considera o estado fundamental (g) e o primeiro estado excitado (e). Esta

consideração é aceita por que as moléculas orgânicas, com interesse para a Geração do Segundo Harmônico (GSH), apresentam uma diferença de energia, S_g-S_e , menor do que qualquer outra; por conseguinte, a frequência do estado fundamental (ω_g) e a do laser incidente (ω) são mais baixas do que as dos estados excitados, que tem energias maiores, portanto a contribuição desses outros estados é mínima e pode ser desprezada.

As moléculas orgânicas, freqüentemente estudadas, possuem grupos doadores e retiradores de elétrons ligados a um sistema π . O primeiro estado excitado (S_e) é freqüentemente um estado de transferência de carga (S_{CT}) observável na região do UV-Vis e a transferência de carga ocorre através do eixo do S_g , coincidente com a componente principal, permanente da molécula, por exemplo o eixo x . Conseqüentemente, o tensor de segunda polarizabilidade (β_{ijk}), pode ser aproximado a β_{xxx} ou β_{CT} .

Observe-se que a Equação 2 serve para determinar a geração do segundo harmônico (β_{xxx}), baseando-se em valores experimentais. Os valores de ω_{eg} , μ_{eg} , μ_e e μ_g podem ser calculados a partir do espectro de absorção de UV, considerando diversas aproximações teóricas, como é descrito adiante.

$$\beta_{xxx}(2\omega) = \left(\frac{3}{2}\right) \hbar^2 \mu_{eg}^2 (\mu_e - \mu_g) \omega_{eg}^2 / (\omega_{eg}^2 - \omega^2)(\omega_{eg}^2 - 4\omega^2) \quad (\text{Eq. 2})$$

onde:

ω_{eg} = frequência da transição do estado fundamental ao estado excitado.

μ_{eg} = momento dipolar da transição do estado fundamental ao excitado ($g \rightarrow e$).

μ_e = momento dipolar permanente no estado excitado.

μ_g = momento dipolar permanente no estado fundamental.

ω = frequência do laser incidente.

A frequência de transição (ω_{eg}) pode ser determinada simplesmente a partir do máximo da banda do Espectro de Absorção no UV-Vis, na presença do campo aplicado.

O momento dipolar do estado excitado (μ_{eg}) é obtido a partir do espectro de absorção, relacionado com a área da banda:

$$area = \int \epsilon \cdot M \cdot d\omega = 2\pi^2 \omega_{eg} N_0 n \mu_{eg}^2 M / [3(2.303) \epsilon_0 c \hbar] \quad (\text{Eq. 3})$$

onde:

ϵ = coeficiente de absorptividade molar

n = índice de refração do solvente

M = concentração

c = velocidade da luz no vácuo

$\hbar$ = constante de Plank dividido por 2π .

O momento dipolar do estado fundamental (μ_g) pode ser calculado a partir da equação de Guggenheim-Debye e extrapolada ao infinito:

$$\mu_g^2 = \left(\frac{9kT}{4\pi N_0} \right) \left\{ \frac{3}{[(\epsilon + 2)(n_2 + 2)]} \right\} \left[\frac{(\epsilon_1 - n_1^2) - (\epsilon - n^2)}{C} \right] \quad (\text{Eq. 4})$$

onde:

ε e n = a constante dielétrica e o índice de refração do solvente
 C = concentração (g.mol/cm³)
 ε_1, n_1 = constante dielétrica e índice de refração da solução
 kT = constante de Boltzmann e temperatura absoluta.
 N_0 = número de Avogadro

A maior parte dos tratamentos teóricos de deslocamento solvatocrômico estão fundamentados no “modelo do dielétrico contínuo”, no qual o dipolo do soluto polariza, quando é cercado das moléculas de solvente, criando no entorno um campo elétrico perturbador.^[49] O deslocamento solvatocrômico induzido é expresso pela equação de McRae.^[50]

$$(\omega_{eg})_S - \omega_{eg} = A \left[\frac{(n^2 - 1)}{(2n^2 + 1)} \right] + B \left[\frac{(\varepsilon - 1)}{(\varepsilon + 2)} - \frac{(n^2 - 1)}{(n^2 + 2)} \right]; \dots \quad (\text{Eq. 5})$$

onde:

$(\omega_{eg})_S$ = frequência de transição no Solvente

ω_{eg} = frequência de transição no vácuo (vapor diluído)

ε = constante dielétrica do solvente

n = índice de refração do solvente

A, B = constantes de McRae. B indica quanto muda o momento dipolar do estado fundamental para o excitado.

A partir da regressão linear múltipla da Equação 5 é possível obter os valores das constantes **A** e **B**, e também ω_{eg} .

Na Equação 6, pode-se calcular a diferença entre os momentos dipolares ($\mu_g - \mu_e$), a partir deste valor se obtém o valor do momento dipolar no estado excitado (μ_e).

$$B = \left(\frac{2}{4\pi\epsilon_0\hbar a^3} \right) \mu_g (\mu_g - \mu_e) \quad (\text{Eq. 6})$$

onde:

a = raio da cavidade esférica no solvente, ocupado pela molécula (unid. MKS)

ϵ_0 = permissividade do vácuo

$\hbar$ = constante de Plank dividida por 2π .

Então, substituindo os valores obtidos de μ_{eg} (Eq. 3), μ_g (Eq. 4), μ_e (Eq. 6) e ω_{eg} é possível obter, através da Equação 2, o valor da hiperpolarizabilidade β_{xxx} da molécula.

2.5 CÁLCULO DE ORBITAIS MOLECULARES ^[7,58]

Atualmente, a Química Computacional considera a Teoria de Estrutura Eletrônica e a Mecânica Molecular (MM) como as grandes áreas dedicadas ao estudo de estruturas moleculares e sua reatividade. Ambas possuem diversos métodos para o cálculo da energia potencial, otimização da geometria, cálculo das frequências vibracionais e propriedades relacionadas.

Os Métodos de Estrutura Eletrônica utilizam as leis da mecânica quântica para explicar a conduta dos elétrons com características de partícula e onda. Estes métodos utilizam diversas aproximações matemáticas para resolver a equação de Schrödinger e encontrar a energia e as propriedades da molécula. Há duas classes de métodos computacionais importantes: os métodos semi-empíricos e os métodos *ab-initio*.

Os métodos semi-empíricos resolvem a equação de Schrödinger empregando parâmetros determinados experimentalmente. A precisão está limitada a dos dados experimentais usados na determinação de parâmetros. A sua rapidez diminui o custo computacional de aplicações rotineiras em sistemas grandes, e conseqüentemente, alguns destes métodos tornaram-se populares, em especial MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap) do qual derivam o AM1 (Austin Model 1) e o MNDO-PM3 (Modified Neglect of Diatomic Overlap - Parametric Method 3) ou simplesmente PM3.

Os métodos *ab initio* não utilizam parâmetros experimentais, somente as leis da mecânica quântica e algumas constantes físicas: velocidade da luz, massa e carga do elétron e do núcleo atômico, e também a constante Planck. Uma vantagem destes métodos é que eles usualmente convergem para uma solução mais exata, gerando bons resultados para determinar as propriedades e as predições quantitativas obtidas são de grande qualidade. A única limitação que apresentam é o grande tempo de cpu, a grande quantidade de memória em espaço de disco.

O método *ab-initio* pode ser usado em diferentes níveis, que são determinados pelas restrições dadas à distribuição dos elétrons no modelo do orbital molecular considerado (função de base). Os conjuntos de função de base grande impõem menos restrições aos elétrons e se aproximam mais ao orbital verdadeiro, e por isso, requerem maior recurso computacional. Algumas destas funções são: STO-3G, 3-21G e 6-31G (d,p).

O conjunto STO-3G é um conjunto de base mínimo, usado como resultado qualitativo em sistemas muito grandes quando não se podem utilizar bases maiores. Fornece uma função de base para o hidrogênio e cinco para os outros átomos.

O conjunto 3-21G é um conjunto de base com maior precisão, na representação dos orbitais, e é usado em sistemas muito grandes quando o 6-31G não pode ser utilizado. Fornece três funções de base para o hidrogênio e seis para os outros átomos.

O conjunto 6-31G (d,p) é o conjunto de base mais freqüentemente utilizado em estruturas de tamanho médio, que inclui funções p nos átomos de hidrogênio e também funções d a átomos pesados.

A Mecânica Molecular (MM) usa as leis clássicas da física para prever a estrutura e propriedades moleculares. Assim, descreve as moléculas em termos da energia dos átomos conectados e da geometria molecular, considerando as distorções que os comprimentos e os ângulos de ligação podem sofrer e também, a interação de van der Waals e as Coulômbicas presentes. A vantagem principal dos cálculos por MM é que são computacionalmente baratos e fornecem bons resultados para algumas classes de moléculas.

Existem vários modelos disponíveis em diversos programas, como MM3, HyperChem, Alchemy, Spartan e outros. Estes modelos de MM diferem por seu campo de força, que é descrito como os termos que descrevem a energia necessária para a distorção da molécula num campo específico. O SYBYL é um campo de força muito utilizado em sistemas orgânicos e, seu uso pode ser estendido a diversos sistemas, mas não fornece resultados quantitativos confiáveis. Outro campo de força é MMFF94,

que está limitado ao uso de sistemas orgânicos comuns e de biopolímeros, fornecendo dados quantitativos de geometria molecular e de conformação mais confiáveis que o SYBYL.

A desvantagem dos cálculos de MM é que, por desprezarem as interações eletrônicas, estes métodos não podem ser usados para problemas químicos onde os efeitos eletrônicos são predominantes.

CAPITULO 3

RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 SÍNTESE DE COMPOSTOS

3.1.1 Dimetilaminoacetona (III)

A dimetilamina reage sobre a cloroacetona através de uma reação tipo S_N2 , conduzindo à formação de dimetilaminoacetona ^[59]. Durante a reação, forma-se também o cloridrato de dimetilamina. Para a formação de (III) em maior rendimento deve-se usar uma proporção de dimetilamina:cloroacetona de 2:1, pois em excesso de amina, os sais de amônio inicialmente formados, são convertidos em dimetilaminoacetona livre, que é o produto desejado. Esta reação foi amplamente discutida na literatura. ^[8,9,18]

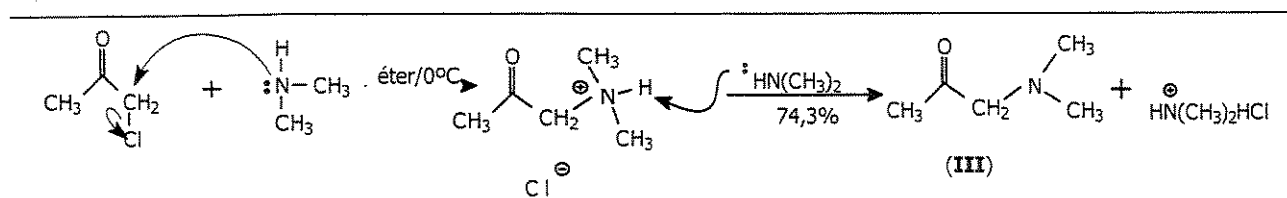


Figura 16. Obtenção da dimetilaminoacetona (III)

O fato da dimetilamina ter baixo ponto de ebulição (~ 7°C) exige que a reação seja realizada a temperaturas baixas, o contrário pode levar à perda do reagente e à formação de outros produtos (Ver 4.3.1 e 4.3.2).

3.1.2 Brometo de fenacila (IVa) e seus derivados *p*-metóxi (IVb) e *p*-nitro (IVc)

A α -bromação da acetofenona ocorre através do mecanismo de Lapworth, comumente aceito para cetonas alifáticas.^[28, 60]

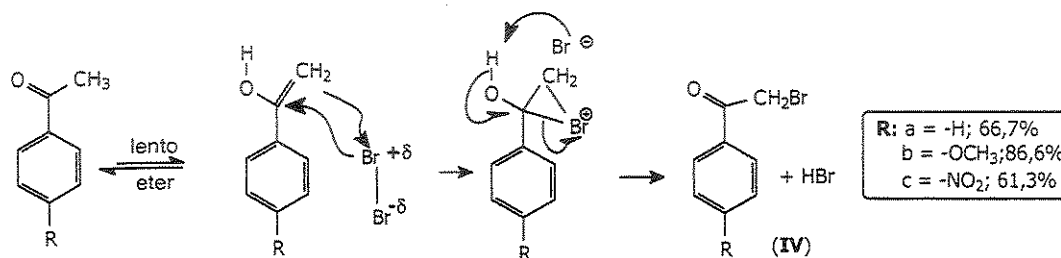


Figura 17. Mecanismo da obtenção do brometo de fenacila (IVa) e seus derivados (IVb) e (IVc)

Na etapa inicial ocorre a formação lenta do enol (Figura 17) que pode deslocar seus elétrons em direção à dupla ligação C=C, e agir rapidamente sobre o agente eletrofílico (Br-Br), formando um intermediário cationico que é desprotonado, fornecendo a α -bromoacetona. O mecanismo da enolização envolve etapas de transferência de próton com participação do solvente e é um processo relativamente lento em meio neutro.

Observando os rendimentos obtidos para a bromoacetofenona (66,6%) e seus derivados *p*-metóxi (86,6%) e *p*-nitro (61,3%), podemos dizer que o primeiro substituinte levou a melhores resultados (*item 4.3.6, 4.3.7 e 4.3.8 - pg. 121-122, respectivamente*). Isto pode relacionar-se com, um efeito mesomérico retirador de elétrons, do grupo nitro, no anel aromático e, este último influiria indutivamente no carbono carbonílico, tornando-o mais deficiente e, conseqüentemente, desfavorecendo a formação do enol, o que diminuiria a reatividade da cetona. A conduta do grupo metoxila seria a oposta.

3.1.3 Brometo de *N*-acetonil-*N,N*-dimetil-*N*-fenacilamônio (**Va**) e seus derivados *p*-metóxi (**Vb**) e *p*-nitro (**Vc**).

Os brometos de *N*-acetonil-*N,N*-dimetil-*N*-fenacilamônio (**Va**), e seus derivados (**Vb** e **Vc**), foram sintetizados a partir de dimetilaminoacetona (**III**) e dos respectivos brometos de fenacila (**IVa**, **IVb** e **IVc**) anteriormente preparados.

As reações seguem o mecanismo de S_N2 alifática (Figura 18), onde (**III**) atua como nucleófilo neutro e volumoso, utilizando o par de elétrons do átomo de nitrogênio para atacar o carbono α à carbonila, que também está diretamente ligado ao grupo abandonador, bromo.

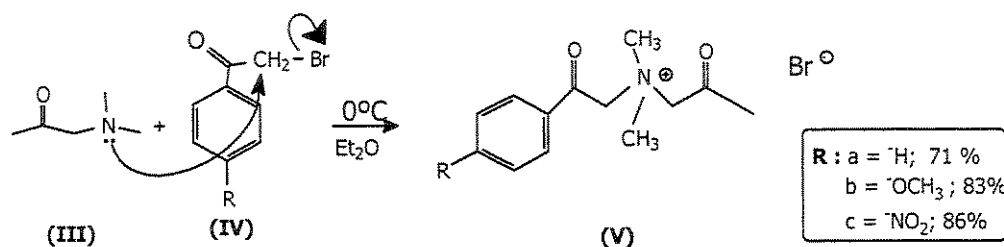


Figura 18. Obtenção do Brometo de *N*-acetonil-*N,N*-dimetil-*N*-fenacilamônio (**Va**), (**Vb**) e (**Vc**)

A conformação do brometo de fenacila, menos impedida (Figura 19), que sofre o ataque do nucleófilo é aquela onde o bromo e a carbonila apresentam um ângulo próximo a 90°. Então, a dimetilaminoacetona (**III**) e o grupo abandonador (Br⁻) formam um ângulo de 180°.

Foram utilizados tempos de mistura e agitação em torno de 7 horas, permitindo o melhor contato entre os reagentes. O uso de solventes próticos favoreceria a formação de formas enólicas, conduzindo a produtos não desejados, por isso eles não devem ser usados. O uso de éter (seco em sódio) favoreceu a reação.

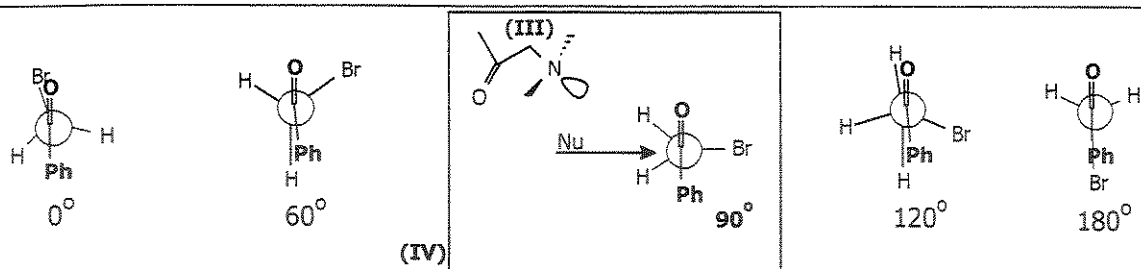


Figura 19. Confômeros rotacionais do brometo de fenacila (IVa). Ataque da dimetilaminoacetona (III) ao confômero menos impedido.

Deve ressaltar-se que, para obter o brometo **Vb** em rendimento de 83%, protegeu-se o sistema reacional da luz, uma vez que o reagente brometo **IVb** é foto-sensível, um sólido que muda sua cor creme até preto. O uso de qualquer sólido **IVb** que tenha sido alterado pela luz, afeta grandemente o rendimento final da reação.

Os brometos **Va** e **Vc** foram obtidos em bons rendimentos (71% e 86%) respectivamente, indicando que o grupo nitro (**Vc**) favorece a reação mais do que o grupo metóxi (**Vb**). (Ver item 4.3.6, 4.3.7 e 4.3.8 pg. 123, 124).

3.1.4. 2,6-diidro-1,1-dimetil-3-óxido-5-fenilpiridínio (VIa)

Assim que a base forte NaOH (2N) reage sobre **Va**, ocorre a abstração dos hidrogênios ácidos formando um enolato. Se o meio reacional é aquoso, a solução que contém os enolatos formados pode apresentar a cor azul (Figura 20, **VIa**), talvez devido à estabilização temporária de um intermediário da reação ou alguma interação soluto-soluto ou soluto-solvente (ver pg. 40 e 125).

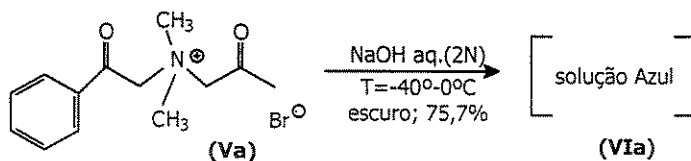


Figura 20. Formação do intermediário VIa

Teoricamente, ocorre a remoção do hidrogênio dos três grupos (metilenos e metila) vizinhos às carbonilas (Figura 21, estruturas **A**, **B** e **C**), porém com predominância de **C**, porque os hidrogênios dos grupos metileno são mais ácidos do que os do grupo metila (intermediário **A**). Entretanto, o intermediário **A** leva à formação de um anel de seis membros, enquanto **B** e **C** levam a anéis de quatro membros, menos favorecidos energeticamente e, portanto pouco prováveis. Dessa maneira, ocorreria a formação do anel piridínio, termodinamicamente mais estável, e ao produto termodinâmico **VIIa** através do caminho **A**.

Quando a adição de NaOH aq. (2N) ocorre a temperaturas de -40 a -10°C e com proteção da luz, a solução inicialmente creme tornou-se marrom, depois verde escuro e, finalmente, azul intenso. A solução mantém esta cor até por seis horas, e mais tempo se armazenada sob refrigeração, depois torna-se amarela. Se a adição de NaOH aq. (2N) é realizada a temperaturas maiores que 0°C , ou sem proteção da luz, nem sempre será observada a cor azul. Quando ela é observada, o tempo de vida média da presença da cor ou a sua intensidade será menor do que quando são usadas temperaturas abaixo de zero.

Por outro lado, se **Va** é dissolvido em solução aquosa, sem adição de base nem proteção da luz, e a temperatura ambiente, forma-se rapidamente o composto **VIIa** (identificado através de monitoração por RMN, *item 3.7*), mas torna-se difícil sua purificação e o rendimento diminui (*item 4.3.6 e 4.3.9*).

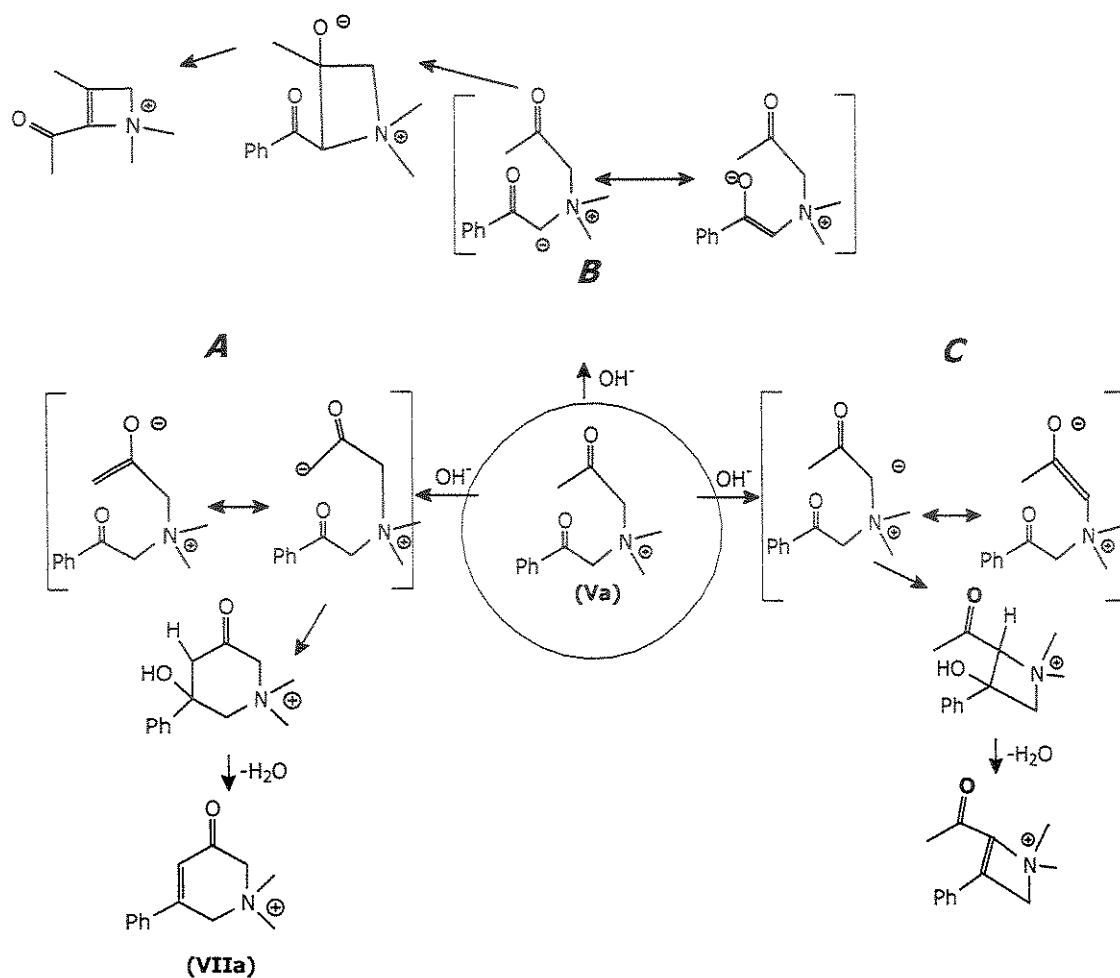


Figura 21. Formação dos enolatos A, B e C a partir de Va

Considerando o anterior e que, em solução, a conformação mais estável das dicetonas apresenta uma carbonila enolizada, pode-se dizer que a dicetona **Va** em solução apresenta diversos isômeros constitucionais, que podem sofrer interações intramoleculares (Ex.: dipolo-dipolo) ou intermoleculares com participação do solvente (Ex.: ligação de hidrogênio), e a conseguinte formação de um intermediário que poderia ser estabilizado. Porém, sua estabilidade muda com a temperatura e o solvente.

A partir da reação do item 4.3.9 (pg. 125) foi possível obter o intermediário azul **Vla** em solução. Mas, devido às mudanças estruturais que ocorrem com o tempo, a informação contida nos espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e RMN-2D obtidos, não foi suficiente para definir a estrutura do composto **Vla** em solução (*Ver item 3.4.3*).

Para isolar este intermediário, foram realizados dois procedimentos (Figura 24). O primeiro, a partir da solução azul com resfriamento lento e precipitação de cristais brancos finos. O segundo, por secagem em vácuo da solução azul e recristalização do precipitado, testando-se também diversos solventes (*item 4.4 e 4.5*).

Em ambos os casos, obtiveram-se agulhas branco-cinzentas, leves e finas que atravessam o papel filtro quantitativo Wattman Nº 136, o que torna indispensável filtrar a água mãe, cuidadosa e repetidamente.

A partir do espectro na região do infravermelho, foram identificadas as bandas em 3412 cm^{-1} (OH), 1641 , 1451 , 701 e 676 cm^{-1} , que podem ser atribuídas ao enol e à região aromática.

A partir dos espectros de absorção no UV/Vis em água da solução azul, observaram-se os máximos em 592 nm ($\log \epsilon 3,59$) e 314 nm ($\log \epsilon 4,78$) de **Vla**, que não lembram **Va** nem **VIIa** com 298 nm ($\log \epsilon 1,99$) e 298 nm ($\log \epsilon 3,34$), respectivamente (*Ver item 3.4.3*). E ainda, os cristais dissolvidos novamente em H_2O não apresentaram novamente a cor azul.

Quando os cristais **Vla** foram solubilizados em D_2O , com o objetivo de definir sua estrutura por RMN ^1H , observou-se no espectro obtido (*item 3.7.2*), a presença dos

compostos **Va** e **VIIa**, e também sinais de H alílicos que não correspondem a tais brometos. Isto supõe que **Vla** solubiliza e estabelece um equilíbrio com as conformações **Va** e **VIIa**, mais estáveis em solução (*item 3.7*), o que é discutido adiante.

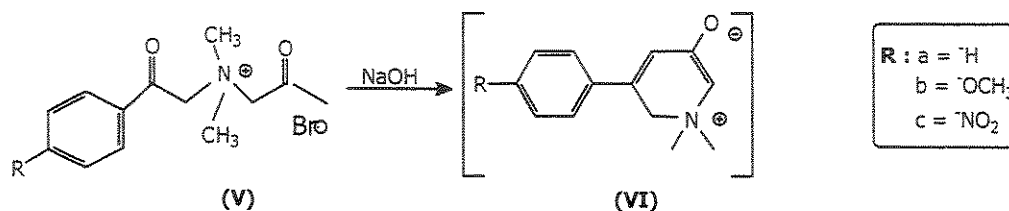
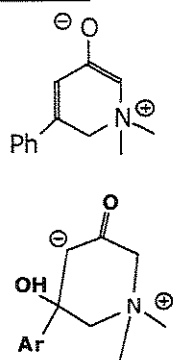


Figura 22. Formação do 2,6-diidro-1,1-dimetil-3-óxido-5-fenilpiridínio (**Vla**)

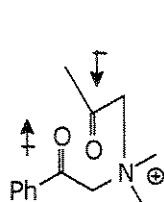
A estrutura cíclica de **Vla** da literatura^[13] (Figura 22) apresenta a deslocização de carga no anel piridínico e a interação com o anel aromático levaria a um sistema altamente conjugado, o que provocaria a absorção próxima a 600 nm (*item 3.7.1*).

Entretanto, em solução podem existir equilíbrios contendo outras estruturas de cadeia aberta e cíclica que devem ser considerados (Figura 23). As de cadeia aberta podem estabilizar-se formando enóis, em meio aquoso, ou através de interações intramoleculares com a mesma molécula em solução concentrada.

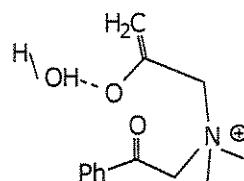
Cíclicas



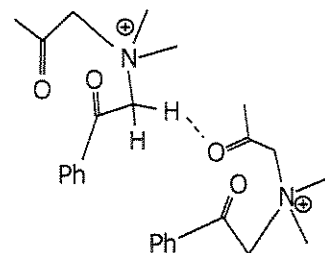
Cadeia aberta



Interação intramolecular
dipolar entre as
carbonilas



Interação intermolecular
ligação de hidrogênio
soluto-solvente



Interação intermolecular
ligação de hidrogênio
soluto-soluto

Figura 23 Exemplos de interações presentes em **Vla** em solução.

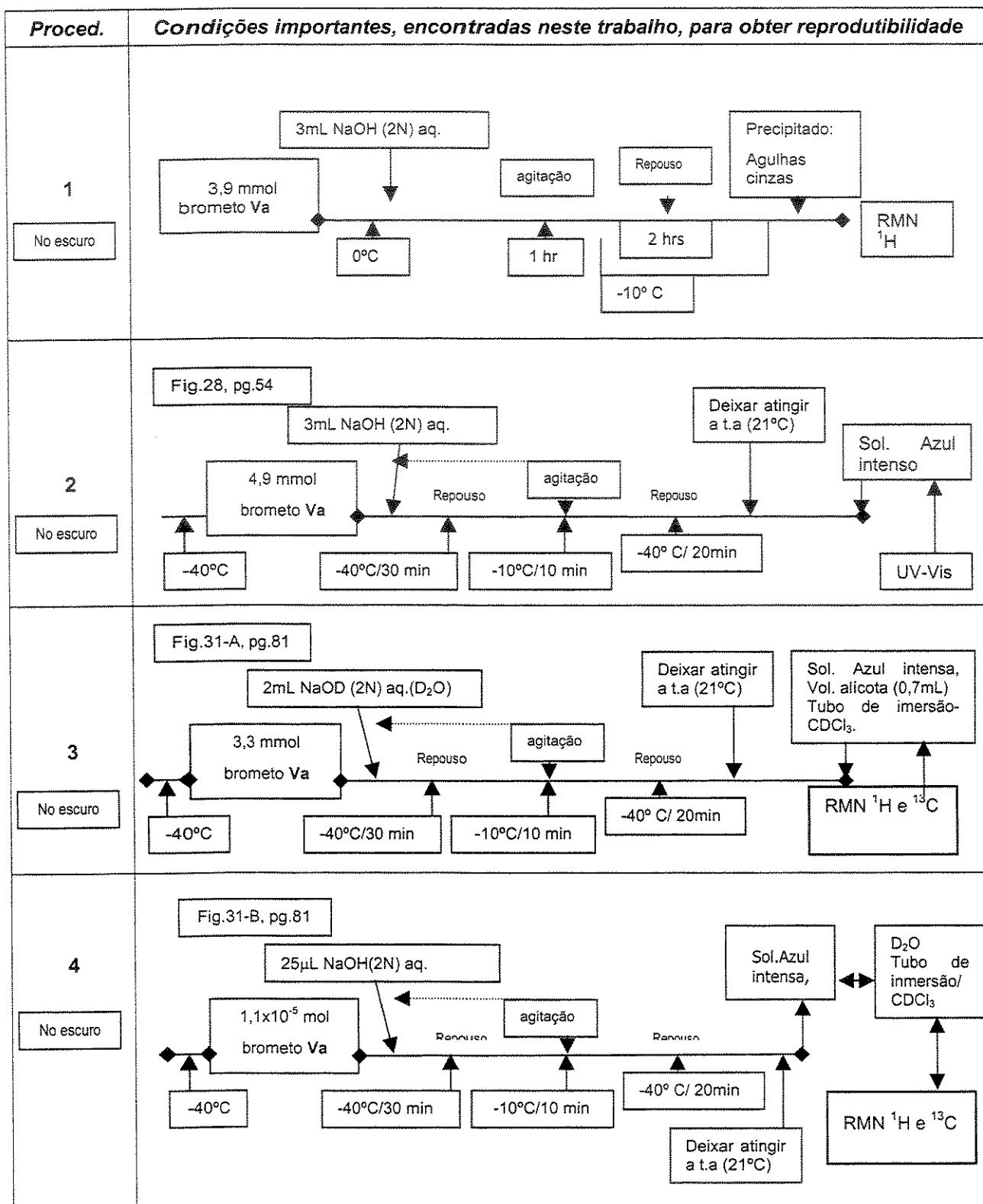


Figura 24. Condições encontradas neste trabalho para o isolamento do composto VIa.

A partir das diversas tentativas de síntese, pode-se concluir que a obtenção do brometo **Vla** pode ser dividida em 4 etapas importantes. 1) Acondicionamento inicial (resfriamento no escuro), 2) Adição da base, 3) Acondicionamento final (elevação da lenta temperatura), e 4) surgimento da cor azul e formação de **Vla**.

O mecanismo para a formação do composto causador da cor azul é, ao parecer, semelhante àquele da formação de **VIIa** (início da ciclização de **Va**). Entretanto, não se pode afirmar que o composto **Vla** (Figura 22) seja o causador da cor azul em solução aquosa.

Na Figura 24, apresentam-se as condições a considerar para reproduzir o surgimento da cor azul a partir de **Va** em meio básico. A partir destes esquemas, observa-se a importância de manter baixas temperaturas (-40°C) ao início da síntese, proteger o sistema da luz, manter a proporcionalidade 1:1 entre **Va** e a base, a necessidade de um tempo de repouso e o posterior controle da temperatura a 21°C .

3.1.5 Brometo de 5-fenil-1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxopiridínio (**VIIb**) e seus derivados *p*-metóxi (**VIIb**) e *p*-nitro (**VIIc**)

A obtenção dos brometos cíclicos pode ser dividida em 4 etapas: 1) a adição da base, 2) o estabelecimento de equilíbrios ceto-enólicos, 3) a adição do ácido até neutralização e, 4) a formação do sal cíclico.

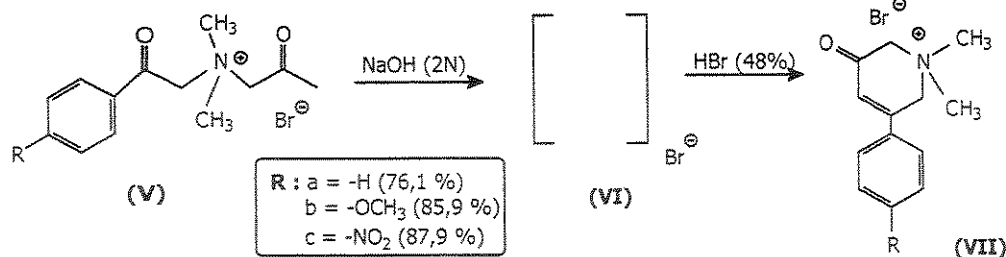


Figura 25. Obtenção do brometo de 5-fenil-1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxopiridínio (VIIa), (VIIb) e (VIIc)

O mecanismo da reação é semelhante a uma condensação aldólica intramolecular, uma vez que o carbono metílico α à carbonila alifática do brometo tipo **V** liga-se ao carbono vizinho ao anel aromático, formando um anel de seis membros.

O NaOH 2N (aq.) reage lentamente com **Va**, **Vb** ou **Vc**, abstraindo os hidrogênios α -carbonílicos da dicetona, favorecendo teoricamente diversos equilíbrios ceto-enólicos e conduzindo a dois produtos principais: o cinético e o termodinâmico.

Experimentalmente, durante a obtenção do composto cíclico, o brometo linear **Va**, comporta-se de maneira conveniente (*Ver item 4.3.6*). Já **Vb** e **Vc**, quando misturados com a base (*itens 4.3.7 e 4.3.8*, respectivamente), formam soluções densas e escuras desde o início, o que pode indicar que as reações levam rapidamente aos produtos cinéticos que podem polimerizar. Se a base não é adicionada lentamente, é difícil estabelecer o equilíbrio desejado e a determinação do ponto de viragem para a neutralização fica prejudicada.

Após a formação da cor azul adiciona-se HBr (48%) à solução, até o ponto de viragem, a solução azul tornou-se laranja escuro e o composto **VIIa** precipita. A adição de HBr em excesso, a torna amarela, e o composto **VIIa** forma-se em baixo rendimento.

Então, para obter o produto termodinâmico, foram realizadas algumas adaptações. No caso de **Vb**, a variação de temperatura nos conduziu a melhores condições de manipulação da reação (ver item 4.3.7) e, para o nitro derivado **Vlc**, o enfraquecimento da base (NaOH 2N em solução etanólica) diminuiu a viscosidade de ambas misturas. Só então, foi possível encontrar os pontos de viragem.

Após a neutralização e precipitação dos compostos **VII** é necessária a sua purificação. No caso de **VIIc**, pode formar-se uma massa pastosa diminuindo o rendimento. Se é adicionado HBr até o início da precipitação, o precipitado formado deve ser cristalizado e recristalizado, adiciona-se HBr até neutralização e, após repouso, formam-se cristais de maior pureza.

O mecanismo da Figura 26 favorece a formação do produto termodinâmico (**b-c**), que ganha estabilidade formando um anel de seis membros (**d**), que pode estabelecer ligação de hidrogênio com o meio. A partir da forma ceto-alcoólica cíclica (**e**), ainda em meio básico, o hidrogênio α à carbonila é abstraído pela base, e o par de elétrons é deslocalizado em direção do átomo de oxigênio (**f**).

O equilíbrio **e-f** pode ser deslocalizado através da adição de uma fonte de prótons. A quantidade deve ser exatamente aquela necessária para eliminar do composto cíclico uma molécula de água.

Quando a hidroxila estabelece ligação de hidrogênio com os H do meio, (**g**) fornece a energia necessária para a eliminação de uma molécula de água, e simultaneamente, o par de elétrons do oxigênio é deslocalizado para formar a dupla ligação no anel (**h**).

Neste trabalho, o uso de HBr acelerou a obtenção dos compostos (**h**) tipo **VII** e melhorou os rendimentos. Provavelmente, se é adicionado HBr em excesso, poderia formar-se um outro produto, uma vez que pode-se enolizar a carbonila.

O efeito de substituinte na reatividade, pode ser analisado considerando os rendimentos de **VIIa**, **VIIb** e **VIIc** (76,1%, 85,6% e 87,9% respectivamente), que pode informar-nos sobre o efeito dos substituintes em posição *para* no anel aromático. Na estrutura (**b**) (Figura 26) se o anel aromático possui um substituinte retirador na posição *para*, e exerce seu efeito mesomérico até o carbono carbonílico vizinho, o tornará mais deficiente de elétrons. A deficiência deixa o átomo de C mais susceptível ao ataque nucleofílico (**c**) do que quando está ligado a um anel aromático com substituinte doador em posição *para*.

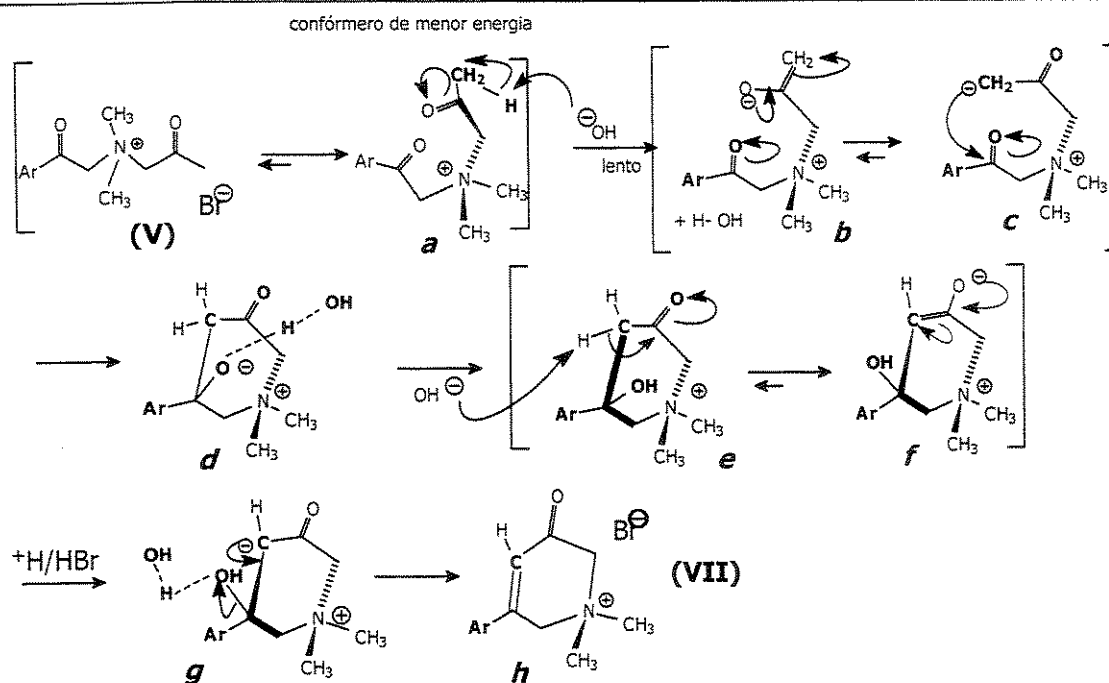


Figura 26. Mecanismo - Formação do brometo de 5-fenil-1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxopiridínio (**VIIa**) e seus derivados *p*-metóxi (**VIIb**) e *p*-nitro (**VIIc**)

Na Figura 26, observa-se que os compostos **VII** podem ser obtidos sem adição de NaOH e nem HBr, isto é, por solvólise. Mas, ainda que o solvente inicialmente atue como base ou forneça hidrogênios (Ex. H₂O ou CH₃OH), o meio dificilmente permitiria o isolamento do composto porque, é difícil controlar o equilíbrio.

Então, foi observado que o composto **VIIa** pode formar-se também em MeOH e DMSO, sem formação da cor azul. Nos solventes EtOH e ⁱPrOH não foi observada a formação de **VIIa** (monitoração por UV) após 6 horas a temperatura ambiente. Nos solventes DMF e DMAc, nas mesmas condições experimentais, não foi observada mudança de cor da solução, nem a formação dos compostos tipo **VII**. No solvente acetonitrila, observou-se a formação de um intermediário com absorção diferente à de **Va** e de **VIIa**.

3.1.6 Brometo de 5-fenil-3-hidróxi-1-metil-piridínio (**VIIIa**) e seus derivados *p*-metóxi (**VIIIb**) e *p*-nitro (**VIIIc**).

Após proceder segundo os métodos da literatura^[1] e não obter o brometo **VIIIa**, foram testados pelo menos três procedimentos, que são pequenas adaptações, e que também partiam do brometo **VIIa** e do perbrometo de piridínio (PyHBr₃).

No primeiro procedimento, efetuou-se a adição do PyHBr₃ ao brometo **VIIa**, sem adição de solvente, aqueceu-se até a formação de uma massa densa, a seguir adicionou-se MeOH para a destruição do PyHBr₃ que existisse em excesso e, lentamente, adicionou-se Br₂ sob agitação. Destilou-se e aqueceu-se entre 200 e 205 °C, durante 15 minutos. Após resfriar o sistema e refluxar em MeOH por 2 horas, foi obtido um produto pastoso altamente hidróscopico, que não foi possível identificar.

No segundo procedimento, partiu-se de uma solução de **VIIa** em MeOH, na qual foi adicionado PyHBr_3 , aqueceu-se até a formação da solução densa e, após resfriamento adicionou-se Br_2 , e em seguida procedeu-se como descrito antes. Foi obtida uma massa densa, verde cinzenta impossível de purificar.

No terceiro procedimento, são misturados no começo **VIIa**, PyHBr_3 e MeOH, logo sob agitação gotejou-se Br_2 (ver item 4.3.14). O solvente foi destilado (~10 mL) e o resíduo aquecido. Após várias micro-cristalizações, obteve-se o produto desejado. Entretanto, no espectro de RMN observou-se presença de PyHBr_3 , o que pode indicar que o tempo final de refluxo (2 horas) é insuficiente para a destruição do PyHBr_3 , mas também que o aumento desse tempo leva à eliminação de ambas metilas.

Em geral, as pequenas quantidades de reagentes usados dificultaram os processos de micro-destilação do solvente e a recristalização do composto. O fato de obter produtos de reação pastosos também impediu a purificação por cristalização ou em coluna cromatográfica. Foi necessário secar os produtos obtidos no equipamento de Abderhalden em P_2O_5 , para obter amostras para análise e caracterização (UV, IV e RMN).

Tabela 1. Rendimento e ponto de fusão^a dos brometos tipo VIII.

R	Experimental			Literatura		
	Rend. %	Aspecto físico	p.f. °C	Aspecto físico	Rend. %	p.f. °C
H	20	Agulhas cinza	222-224	Agulhas creme	44	222-224
OCH_3	30	Prismas amarelos	-	Prismas	27	197-198
NO_2	43	Prismas brancos	253-254	Placas amarelas claro	^b	266-268

^a Ponto de fusão (p.f.) em °C; ^b Não determinado.

Por outro lado, quando comparados os rendimentos obtidos com os valores descritos por Dennis, observam-se pequenas melhoras.

Um provável mecanismo (Figura 27) para a formação destes sais considera que o perbrometo de piridínio, em presença de metanol ou em estado sólido (Figura 27), provavelmente **(a)** deshidrogena branda e seletivamente^[8] o átomo de carbono α à cetona dos compostos tipo **VII**, e promove a eliminação de uma das metilas ligadas ao átomo de nitrogênio quaternário **(b)**. A seguir, quando da adição de Br_2 **(c)**, ocorreria a bromação do **C-5** (com substituinte fenílico) **(d)** e posterior eliminação de HBr . Desta forma, obteve-se o anel aromático de piridínio tipo **VIII** **(e)**. O processo depende muito do controle da temperatura, pois pode ocorrer a eliminação de ambas as metilas ligadas ao nitrogênio durante o aquecimento, influenciando no rendimento final, e ainda, dificultando a purificação.

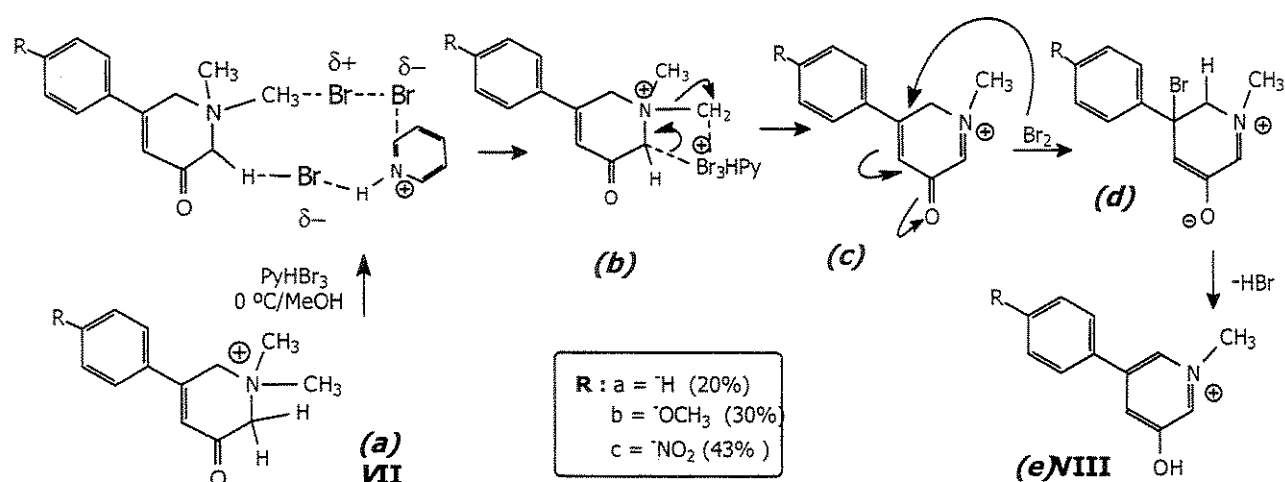


Figura 27. Provável mecanismo da obtenção do brometo de 5-fenil-3-hidróxi-1-metil-piridínio (VIII) e seus derivados

3.2 DETERMINAÇÃO DOS ESPECTROS

Obtiveram-se os espectros de UV, IV e RMN para caracterizar os compostos sintetizados. Em alguns casos, a atribuição foi confirmada por comparação com os valores encontrados na literatura, em outros, por utilização de técnicas em 2D. A seguir, procedeu-se à obtenção de novos espectros de UV e RMN em diferentes solventes para elucidar o comportamento solvatocrômico.

Os espectros de I.V. foram determinados de maneira usual, unicamente com fins de identificação. Os valores das frequências características estão apresentados no Capítulo 4 para cada composto e no Apêndice A.

Os espectros de absorção no UV-Vis dos brometos **V**, **Vla** e **VII** foram determinados de maneira usual (*item 4.1.2, pg. 117*). Inicialmente, obtiveram-se com o interesse de identificar as absorções características no UV (*item 3.1 e 3.8.1*), depois, obtiveram-se novos espectros para estudar o comportamento solvatocrômico (*item 3.7 – pg. 75; 3.8 - pg. 86 e Apêndice B*). Também foram obtidos espectros para monitorar a conduta do brometo **Vla** (*item 3.1.4- pg.36 e 3.7.1-pg 76*).

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram determinados de maneira usual, com a finalidade de comprovar a identidade dos compostos sintetizados (*item 3.1*). Foram também obtidos espectros de HETCOR, COLOC, HSQC e HMBC para uma atribuição inequívoca dos sinais (Apêndice C).

3.3 ATRIBUIÇÃO DOS ESPECTROS DE IV

A atribuição das absorções no I.V. não apresentou maiores dificuldades, e baseou-se nas tabelas da literatura.^[13, 35] Foram consideradas somente as principais frequências de vibração.

Nos brometos tipo **V**, a frequência da carbonila ligada ao anel aromático é menor (1693, 1678 e 1699 cm^{-1}) à da alifática (1727, 1740 e 1738 cm^{-1}), para **Va**, **Vb** e **Vc** respectivamente, porque a primeira conjuga com o anel aromático. Também é possível observar que a presença do substituinte *p*-metóxi, em **Vb**, diminui a frequência da carbonila devido ao efeito mezo mérico doador.

No composto **Vla**, identificaram-se as frequências em 3412; 1641, 1451, 701 e 676 cm^{-1} , que podem ser atribuídas ao grupo hidroxila, e aos sistemas aromáticos.

Nos brometos cíclicos tipo **VII**, identificou-se a absorção característica da carbonila α,β -insaturada na região de 1660 cm^{-1} . O substituinte *p*-nitro no anel, aumenta a frequência a 1689 cm^{-1} e o grupo *p*-metóxi a aumenta menos (1669 cm^{-1}).

Nos brometos **VIIla**, **VIIlb** e **VIIlc** observam-se bandas amplas em 3257, 3430 e 3417 cm^{-1} respectivamente, correspondentes ao grupo hidroxila.

3.4 ATRIBUIÇÃO DOS ESPECTROS DE UV-Vis.

A atribuição das bandas foi feita por comparação com os dados da literatura,^[6, 35, 62] e não apresentaram maiores dificuldades (Tabela 2).

3.4.1 Brometo de *N*-acetonil-*N,N*-dimetil-*N*-fenacilamônio (**Va**) e seus derivados *p*-metóxi (**Vb**) e *p*-nitro (**Vc**)

Nos sais abertos **Va**, **Vb** e **Vc** observam-se as transições $\pi \rightarrow \pi^*$ da conjugação no sistema aromático (222 nm). Em **Vb** e **Vc** a presença da segunda banda $\pi \rightarrow \pi^*$ (206 e 204 nm) respectivamente, confirma a substituição no anel aromático.

A transição $n \rightarrow \pi^*$ da cetona, que em geral é diferenciada pelo baixo valor de ϵ , é observada em **Vb** (329 nm) e **Vc** (286 nm) e não em **Va**. Provavelmente, o sal aberto sem substituinte **Va** apresenta esta transição numa região que fica encoberta pela transição $\pi \rightarrow \pi^*$. Um grupo auxôcromo poderia deslocá-la a λ maiores, como acontece quando o substituinte metóxila (**Vb**) está presente. Entretanto, nos sais de cadeia aberta estudados, existem duas carbonilas, por tanto, é de se esperar duas transições $n \rightarrow \pi^*$, em geral superpostas. Já que um dos grupos carbonílicos encontra-se separado dos outros cromóforos, por mais de dois metilenos, ela poderia apresentar uma absorção separada.^[63] Em **Vc** observa-se, também, um máximo em 336 nm, talvez uma sobreposição da absorção que representa as interações $n \rightarrow \pi^*$ entre ambas carbonilas, que, surgem pela coplanaridade dos grupos carbonila. A intensidade das absorções $n \rightarrow \pi^*$ é maior que o normal, provavelmente, devido ao número de conjugações presentes.

3.4.2 Brometo de 5-fenil-1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxopiridínio (VIIa) e seus derivados *p*-metóxi (VIIb) e *p*-nitro (VIIc)

Nos brometos cíclicos VIIa e VIIc observam-se absorções muito intensas, correspondentes às transições $\pi \rightarrow \pi^*$ (206 e 204 nm) respectivamente. No composto VIIb não é possível identificar esta absorção, porque deve estar encoberta.

Tabela 2. Absorções características no UV-Vis dos compostos V e VII (concentração 5×10^{-5} M; em etanol, cela de quartzo, caminho ótico 10 mm)

Composto	λ max	A	ϵ	Log ϵ	Transição
Va	222	0,7723	15445	4,19	$\pi \rightarrow \pi^*$ (K)
	284	0,1637	3274	3,52	$\pi \rightarrow \pi^*$ (K)
Vb	206	1,0114	20228	4,31	$\pi \rightarrow \pi^*$ (K)
	222	1,0585	21169	4,33	$\pi \rightarrow \pi^*$ (K)
	329	0,7684	15368	4,19	$n \rightarrow \pi^*$ (R)
Vc	204	0,9501	19002	4,28	$\pi \rightarrow \pi^*$ (K)
	222	0,8425	16850	4,23	$\pi \rightarrow \pi^*$ (K)
	286	0,2907	5813	3,76	$n \rightarrow \pi^*$ (R)
	336	0,3069 ^a	6138	3,79	$n \rightarrow \pi^*$
VIIa	206	1,0114	20228	4,31	$\pi \rightarrow \pi^*$ (K)
	222	1,0585	21169	4,33	$\pi \rightarrow \pi^*$ (K)
	276	0,2529	5058	3,70	$n \rightarrow \pi^*$ (R)
VIIb	216	1,2655	25309	4,40	$\pi \rightarrow \pi^*$ / $n_{O \text{ metóxi}} \rightarrow \pi^*$
	318	0,6357	12713	4,11	$n_{C=C} \rightarrow \pi^*_{C=O}$
VIIc	204	0,9574	19147	4,28	$\pi \rightarrow \pi^*$ (K)
	222	0,8776	17551	4,24	$\pi \rightarrow \pi^*$ (K)
	286	0,2003	4006	3,60	$\pi \rightarrow \pi^*$ (K)

^a O valor de ϵ e $\log \epsilon$ foi determinado na concentração de 7×10^{-5} M.

A segunda absorção das transições $\pi \rightarrow \pi^*$ é observada em 222 nm, 216 nm e 222 nm para VIIa, VIIb e VIIc, respectivamente. A terceira absorção em VIIa, VIIb e VIIc (276, 318 e 286)nm, respectivamente, é atribuída à transição $n \rightarrow \pi^*$ característica em cetonas α, β -insaturadas. A intensidade das absorções é alta, devido à conjugação com

a fenila (Ex.: a conjugação melhora em **VIIb** e a intensidade aumenta). Em **VIIc** a mesma banda pode se sobrepor à absorção do par de elétrons do grupo nitro ($n \rightarrow \pi^*$).

3.4.3 2,6-diidro-1,1-dimetil-3-óxido-5-fenilpiridínio (VIa)

A partir do monitoramento da reação de **Va** durante 8 hrs, em meio básico aquoso (*Procedimento-2* na Figura 24), obtiveram-se diversos espectros de absorção no início, meio e fim da monitoração e mostraram a formação de **VIa**. As absorções em 206 nm a 370 nm parecem corresponder às diversas transições $\pi \rightarrow \pi^*$, e a forte intensidade indica a presença de diversas conjugações além das aromáticas (Tabela 3).

Tabela 3. Absorções durante a monitoração de Va em NaOH (2N)

Comprimento de Onda (nm)			
Início	Meio ^a	Fim	Atribuição
206	206	206	$\pi \rightarrow \pi^*$
230	230	230	
270	270	270	
330	330	330	
	370	370	$n \rightarrow \pi^*$
	-	450	
	~ 600	-	CT/ $n \rightarrow \pi^*$

^a Absorções que identificam **VIa** em concentração de 9×10^{-3} M

A absorção ~ 600 nm, de intensidade fraca, é observada quando a solução é de cor azul, e encontra-se na região de transições de transferência de carga (CT). Pode ser identificada em 592 (43,73 kcal/mol ou 2,069 eV; Tabela 3). A sua absorvidade foi determinada através da construção de uma curva de calibração em concentrações de 1 a 9×10^{-3} M, na região de 500 a 660 nm, e obteve-se o valor de $\epsilon=58.9$ ($\log \epsilon=1.77$).

Segundo o *Procedimento 2* (Figura 24), monitorou-se a ciclização do brometo **Va**. Enquanto a solução apresentava a cor azul durante 5 hrs, foi medida a absorção, numa faixa de 190 a 820 nm, num espectrofotômetro com diode array, a cada 3 minutos, e temperatura ambiente (21°C), considerando como o branco água bidestilada e deionizada. Determinou-se a não existência do ponto isobéstico em 506 nm, o que é mostrado na Figura 28.

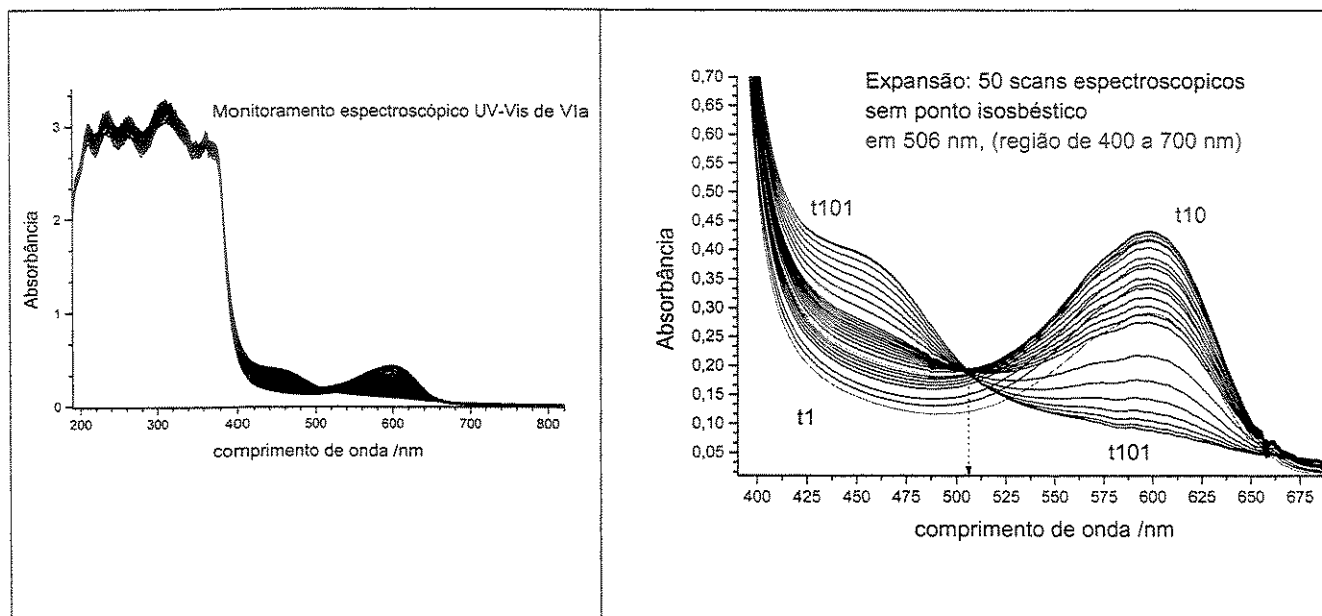


Figura 28. Determinação do ponto isobéstico: 50 scans espectroscópicos do brometo **VIa**. (t1= 3min; t10=30 min,..., t101=5hrs).

Se uma molécula livre (M), forma um complexo (MS_n) como produto das interações específicas (ex. ligação de hidrogênio), ela mostrará seu espectro de absorção diferente ao do complexo MS_n . Mas, se ambos espectros podem ser misturados, será observado um ponto de absorção comum, em todas as proporções das concentrações.^[6] No nosso caso, temos a formação de **VIa**, seu decaimento e o surgimento de **VIIa**. A não observação do ponto isobéstico indica que não há formação de um complexo produto de interações específicas.

3.5 ATRIBUIÇÃO DOS SINAIS NOS ESPECTROS DE RMN

3.5.1 Espectros de RMN de ^1H

A atribuição dos sinais na caracterização dos compostos não apresentou dificuldades. Os espectros estão apresentados no Apêndice C (pg. 147-181) e o índice dos mesmos encontra-se ao início deste trabalho. Já no estudo solvatocrômico, alguns sinais tornaram-se fracos, surgiram sinais novos ou não satisfaziam de forma alguma ao composto solubilizado e previamente identificado.

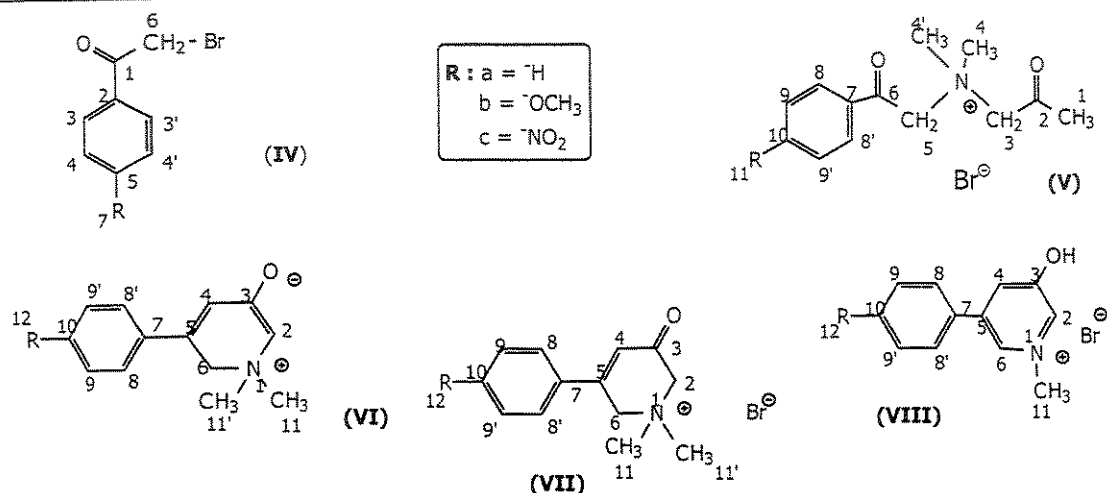


Figura 29. Numeração para a atribuição dos compostos sintetizados

3.5.1.1. Brometo de *N*-acetoniil-*N,N*-dimetil-*N*-fenacilamônio (Va) e derivados (Vb) e (Vc).

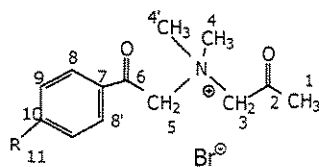
Nos espectros de RMN de ^1H dos brometos tipo V de cadeia aberta (ver Apêndice C, pg. 148, 152 e 156), observam-se quatro sinais como singletes e integração 3:6:2:2, que identificam os hidrogênios do grupo acetila (**H-1**), os de ambas metilas ligadas ao nitrogênio (**H-4,4'**), os do carbono metilênico ligado à carbonila

alquílica (**H-3**) e do carbono metilênico ligado à carbonila aromática (**H-5**) (*Figuras C1, C7 e C11 respectivamente*). O derivado *p*-metóxi fenil substituído apresenta um outro singlete referente aos três hidrogênios metílicos (**H-11**) deste grupo em 3,50 ppm.

A atribuição de **H-3** e **H-5** foi confirmada através dos diagramas de contorno HSQC e HMBC (Apêndice C, *Fig. C1*). A descrição detalhada do procedimento seguido para a série encontra-se na atribuição dos espectros de RMN ^{13}C (*item 3.5.2- pg.62*).

Na região aromática (Tabela 4), quando não há substituição no anel (**Va**), aparecem três sinais referentes aos hidrogênios **H-8,8'**, **H-9,9'** e **H-10**. Os hidrogênios (**H-8,8'**) podem apresentar-se como um duplete alargado (8,03 ppm). Os sinais de **H-9,9'** e **H-10** se sobrepõem (centrados em 7,54 ppm e 7,67 ppm, respectivamente).

Tabela 4. Deslocamentos Químicos $\delta^1\text{H}$ (ppm) do Brometo de *N*-acetoniil-*N,N*-dimetil-*N*-fenacilamônio (Va**) e derivados *p*-metóxi (**Vb**) e *p*-nitro (**Vc**)**



R	$\delta^1\text{H}$ (ppm)			
	Va: H	Vb: OCH ₃	Vc: NO ₂	Descrição
H-1	2,66	2,35	2,27	3H, s
H-3	5,36	5,56	5,28	2H, s
H-4,4'	3,67	3,78	3,67	6H, s
H-5	5,81	5,82	5,95	2H, s
H-8,8'	8,03 ^a	8,01 ^b	8,35 ^c	2H, d, J ^{a,b,c}
H-9,9'	7,54 ^a	6,95 ^b	8,32 ^c	2H, d, J ^{a,b,c}
H-10	7,67 ^a	-	-	1H, d, J ^a
H-11	-	3,87	-	3H, s

^a Va: J~7,6 Hz; ^b Vb: J~7 Hz; ^c Vc: J~9,1 Hz.

No anel aromático *p*-substituído, como em **Vb** (Fig. C7) e **Vc** (Fig. C-11), o plano de simetria faz com que os hidrogênios **H-8** e **H-8'** tenham o mesmo deslocamento químico. O mesmo acontece com **H-9** e **H-9'**. Além disso, **H-8** e **H-9** acoplam entre si, desdobrando num duplete.

O hidrogênio **H-1** sofre a influência dos substituintes do anel aromático (Tabela 5). Apesar de estar a mais de 5 ligações não conjugadas, o sinal muda de 2,66 ppm quando não há substituição (**Va**) para campos altos, ficando protegido na presença dos grupos metoxila e nitro em 2,35 ppm e 2,27 ppm para **Vb** e **Vc**, respectivamente.

O δ dos hidrogênios metilênicos **H-3** também muda na presença de substituinte. Em **Va**, onde não há substituição, o sinal de **H-3** apresenta-se em 5,36 ppm. Em **Vb** o grupo metoxila o desprotege (5,56 ppm) e em **Vc** o grupo nitro o protege (5,28 ppm).

Os hidrogênios das duas metilas ligadas ao átomo de nitrogênio tetrassubstituído (**H-4,4'**) apresentam um único sinal, de integração 6, em 3,67 ppm (**Va**). Na presença de substituinte metóxi, o sinal fica desprotegido (3,78 ppm).

O δ ^1H dos hidrogênios metilênicos **H-5** sofre alteração com o substituinte no anel. A partir de 5,81 ppm, quando não há substituição (**Va**), o sinal desloca-se para campos baixos, ficando desprotegidos (5,82 ppm e 5,95 ppm) na presença do grupo metoxila e nitro (**Vb** e **Vc** em Fig. C7 e C11 respectivamente). Entretanto, a desproteção do grupo nitro é maior que a do grupo metoxila ($\Delta\delta = 0,14$ ppm e 0,01 ppm) (Tabela 5).

Os hidrogênios **H-5** estão mais próximos da fenila e são vizinhos à carbonila que sofre diretamente o efeito do substituinte, mas apresentam a menor variação no δ . Os hidrogênios **H-1** vizinhos à carbonila alifática apresentam a maior variação de

deslocamento químico ($\sim 0,3$ ppm), o que leva a considerar interações através do espaço devido a uma geometria que favoreça a blindagem de **H-1**.

Tabela 5. Variação do $\delta^1\text{H}$ (ppm) dos hidrogênios alifáticos dos brometos tipo V segundo o substituinte.

	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	$\Delta\delta^1\text{H}$ (ppm) ^a	
		-OCH ₃	-NO ₂
H-1	2,66	+0,31	+0,39
H-3	5,36	-0,20	+0,08
H-4,4'	3,67	-0,11	0
H-5	5,81	+0,01	+0,14

$$^a \Delta\delta^1\text{H} (\text{ppm}) = \delta^1\text{H} (\text{Va}) - \delta^1\text{H} (\text{R})$$

Na região aromática dos compostos **Vb** e **Vc** (Tabela 4), os sinais de **H-8,8'** e **H-9,9'** aparecem como dois dupletos. Em **Vc** estão mais desprotegidos (8,35 ppm e 8,32 ppm) e mais protegidos em **Vb** (8,01 ppm e 6,95 ppm, respectivamente).

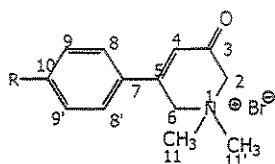
3.5.1.2. Brometo de 5-fenil-1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxopiridínio (**VIIa**) e derivados (**VIIb**) e (**VIIc**)

Os espectros de RMN ^1H dos brometos cíclicos tipo **VII** (Apêndice C. *Fig. C15, C19 e C23, nas pg. 160, 164 e 168, respectivamente*) apresenta quatro singletes com integração 6:2:2:1, correspondendo aos hidrogênios **H-11,11'** do grupo dimetilamônio, do carbono metilênico ligado à carbonila (**H-2**), do carbono metilênico ligado à dupla C=C (**H-6**) e hidrogênio (**H-4**) do carbono metínico vizinho à carbonila.

A atribuição de **H-2** e **H-6** foi confirmada através dos diagramas de contorno HSQC e HMBC (Apêndice C). A discussão do procedimento seguido para a série, encontra-se no item 3.5.2 de atribuição dos espectros de RMN ^{13}C .

Os hidrogênios **H-2** (Tabela 6) encontram-se mais desprotegidos quando $R=NO_2$ (**VIIc**) do que quando o grupo metoxila está presente (4,50 e 4,65 ppm, respectivamente). Os hidrogênios **H-6**, em **VIIa**, apresentam deslocamento em 5,27 ppm, em **VIIb** na presença do grupo metoxila o sinal se desloca a 5,20 ppm, e na presença do grupo nitro fica bem desprotegido (5,39 ppm), por isso, parecem sofrer o efeito indutivo do anel que já sofre o efeito mesomérico retirador do grupo nitro.

Tabela 6. Deslocamentos Químicos δ^1H (ppm) do Brometo de 5-fenil-1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxopiridínio (VIIa) e derivados (VIIb) e (VIIc)



R	δ^1H (ppm)			
	VIIa	VIIb	VIIc	Descrição
H-2	4,57	4,50	4,65	2H, s
H-4	6,77	6,73	6,92	1H, s
H-6	5,27	5,20	5,39	2H, s
H-11,11'	3,51	3,51	3,51	6H, s
H-8,8'	7,78 ^a	7,78 ^b	8,33 ^c	2H, d, J ^{a,b,c}
H-9,9'	7,53 ^a	7,05 ^b	8,09	2H, d, J ^{a,b,c}
H-10	7,53	-	-	-
H-12	-	3,87	-	3H, s

^a VIIa J~7 Hz; ^b VIIb 2H, dd, J~8 e J~2 Hz; ^c VIIc J~9 Hz.

O hidrogênio **H-4** que faz parte da conjugação varia seu deslocamento na presença dos substituintes; de 6,77 ppm (**VIIa**) na ausência de substituinte desloca-se para campos altos (6,73 ppm) em **VIIb** e desprotege-se em **VIIc** (6,92 ppm).

Os hidrogênios metílicos **H-11,11'** apresentam-se como singlete em 3,51 ppm, e nenhum dos substituintes influem no seu deslocamento químico.

Para o brometo **VIIb** que contém um grupo metoxila no anel aromático, o deslocamento do hidrogênio metílico **H-12** foi observado em 3,87 ppm.

Na Tabela 7, observa-se que o substituinte nitro é aquele que influencia mais no deslocamento químico dos hidrogênios **H-2**, **H-4** e **H-6**, deixando-os mais desprotegidos. O grupo metoxila tem efeito fraco (+0,07; +0,04 e +0,07 ppm, respectivamente), protegendo os sinais.

Na região aromática do espectro (Tabela 6), quando não há substituição no anel (**VIIa**), aparecem dois sinais, um referente aos hidrogênios *orto* (**H-8,8'**), e o outro referente aos hidrogênios *meta* e *para* (**H-9,9'** e **H-10**, respectivamente), que se sobrepõem (centrados em 7,53 ppm). Os hidrogênios (**H-8,8'**) apresentam-se como um duplete alargado (7,78 ppm).

Tabela 7. Variação do deslocamento químico dos hidrogênios do heteroanel em VIII segundo o substituinte fenílico.

	$\delta^1\text{H}$ (ppm) VIIa	$\Delta\delta^1\text{H}$ (ppm) ^a	
		$-\text{OCH}_3^b$	$-\text{NO}_2^c$
H-2	4,57	+0,07	-0,08
H-4	6,77	+0,04	-0,15
H-6	5,27	+0,07	-0,12
H-11,11'	3,51	0	0

^a $\Delta\delta^1\text{H}$ (ppm) = $\delta^1\text{H}$ (**VIIa**) - $\delta^1\text{H}$ (**R**); ^b **VIIb**; ^c **VIIc**.

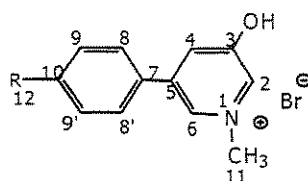
3.5.1.3. Brometo de 5-fenil-3-hidróxi-1-metilpiridínio (**VIIa**) e seus derivados *p*-metóxi (**VIIb**) e *p*-nitro (**VIIc**).

Em geral, no espectro de RMN de ^1H dos brometos tipo **VIII** (*Fig. C29, C33 e C34*), observa-se em campo alto um singlete (3H, s) que pode ser atribuído aos hidrogênios *N*-metílicos **H-11**. O deslocamento deste singlete varia com o tipo de

substituição. Assim, para **VIIIa** apresenta-se em 4,41 ppm e em **VIIIc** fica desprotegido (4,43 ppm), e na presença do grupo metoxila fica mais protegido (4,34 ppm).

A estrutura destes compostos mostra dois anéis aromáticos: aquele do piridínio e o da fenila. Ambos grupos podem ser diferenciados pelas integrações, os primeiros se apresentam como singletes de integração 1:1:1 e os hidrogênios fenílicos como três sinais dos hidrogênios *orto*, *meta* e *para* de integração 2:2:1, sendo que o sinal dos últimos pode se sobrepor. No caso de **VIIIb** (item 4.3.11 e pg.178) e **VIIIc** (item 4.3.12 e pg.179,180) os hidrogênios aromáticos apresentam-se como dupletes.

Tabela 8. Deslocamento Químico $\delta^1\text{H}$ (ppm) do Brometo de 5-fenil-3-hidróxi-1-metilpiridínio (VIIIa**) e seus derivados *p*-metóxi (**VIIIb**) e *p*-nitro (**VIIIc**)**



R	$\delta^1\text{H}$ (ppm)			
	VIIIa	VIIIb	VIIIc *	Descrição
H-2	8,55	8,03	8,07	1H, s
H-4	8,22	8,85	-	1H, s
H-6	9,01	8,38	8,87	1H, s
H-11	4,41	4,34	4,43	3H, s, MeN ⁺
H-8,8'	7,84 ^a	7,64 ^c	7,80 ^e	2H ^{a,c,e}
H-9,9'	7,58 ^b	6,94 ^d	7,76 ^f	2H ^{b,d,f}
H-10	7,58	-	-	-
H-12	-	3,92	-	3H, s, MeO

^a **VIIIa** 2H, dd, J = 1,50 Hz; J ~ 8 Hz;

^b **VIIIa** 2H, m;

^c **VIIIb** 2H, dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz;

^d **VIIIb** 2H, m;

^e **VIIIc** 2H, d, J = 9 Hz;

^f **VIIIc** 2H, d, J = 9 Hz

* Espectros com impurezas

Para **VIIIa**, e por comparação com a piridina, pode-se supor que os hidrogênios **H-2** e **H-6** são os mais desprotegidos e, sendo que **H-2** se encontra no carbono α ao grupo hidroxila, estará mais protegido. Por isso foi considerado com o deslocamento químico de 8,55 ppm, e o hidrogênio **H-6** com 9,01 ppm. Por exclusão, o hidrogênio **H-4** será o singlete com integração um, localizado em 8,22 ppm.

O δ dos hidrogênios aromáticos **H-8,8'** foi atribuído ao duplete centrado em 7,84 ppm e integração 2 por estar em campo baixo. Os hidrogênios **H-9,9'** e **H-10** se sobrepõem em 7,58 ppm e apresentam integração 3. As atribuições foram confirmadas com o uso de técnicas de HSQC e COLOC (ver item 3.5.2).

Na verdade, essas atribuições dos sinais de hidrogênio foram feitas em conjunto com os sinais de carbono, conforme apresentado a seguir.

3.5.2. Espectros de RMN de ^{13}C

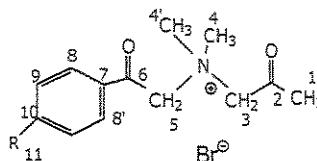
Durante a obtenção destes espectros com fins de caracterização, um dos problemas foi a atribuição dos carbonos carbonílicos e os metilênicos vizinhos, porém, a obtenção dos espectros em 2D ajudou a defini-los. O Apêndice C contém alguns dos espectros 2D que ilustram as correlações observadas.

3.5.2.1. Brometo de *N*-acetonil-*N,N*-dimetil-*N*-fenacilamônio (**Va**) e seus derivados *p*-metóxi (**Vb**) e *p*-nitro (**Vc**)

Os deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C dos brometos tipo **V** (Fig. C2, C8 e C12) aparecem em 5 grupos de sinais: os carbonos carbonílicos mais desprotegidos (**C-2** e **C-6**), os carbonos do anel benzênico (**C-7**, **C-8,8'**, **C-9,9'** e **C10**), os carbonos metilênicos ligados ao nitrogênio quaternário (**C-3** e **C-5**), os carbonos *N*-metílicos (**C-**

4,4') e mais protegido, o carbono metílico (**C-1**) ligado à carbonila alifática. No caso de **Vb**, o sinal do grupo metoxila apresenta-se em 55,8 ppm.

Tabela 9. Deslocamento Químico $\delta^{13}\text{C}$ (ppm) do Brometo de *N*-acetoniil-*N,N*-dimetil-*N*-fenacilamônio (Va**) e seus derivados *p*-metóxi (**Vb**) e *p*-nitro (**Vc**)**



R	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)		
	Va	Vb	Vc
C1	28,6	28,9	28,6
C2	200,0	200,2	199,9
C3	68,4	69,0	68,1
C4,4'	52,2	52,5	52,3
C5	66,0	65,7	66,6
C6	191,1	189,5	190,3
C7	134,8	127,0	138,7
C8,8'	128,9	131,0	129,8
C9,9'	128,2	114,4	123,9
C10	134,0	165,1	150,9
C11	-	55,8	-

A seguir, descrevemos o procedimento da atribuição do brometo **Va**, que foi semelhante para os compostos **Vb** e **Vc**.

No diagrama de contornos HSQC do brometo **Va** (Apêndice C), observa-se que o sinal de baixa intensidade em (134,8 ppm) é um carbono quaternário, que só pode corresponder ao carbono **C-7**. Também, observa-se que os sinais em 191,1 ppm e 200,0 ppm estão na região dos carbonos carbonílicos, mais desprotegidos, correspondendo a **C-6** e **C-2**, mas sua respectiva atribuição no HSQC é duvidosa. O

diagrama de HMBC (*Fig. C3 – pg.150*) ajuda a discernir entre ambas carbonilas, pois nele se observa que o sinal no espectro de RMN de ^{13}C em 191,1 ppm não correlaciona com o sinal de **H-1**, em 2,66 ppm (3H, s) no espectro de RMN de ^1H , por isto o sinal em 191,1 ppm foi considerado como da carbonila **C-6**. Já o sinal em 200,0 ppm correlaciona com **H-1** através de duas ligações (^2J) e foi atribuído ao **C-2**. Esse resultado já era esperado, uma vez que a carbonila da acetofenona aparece em 195,7 ppm e da acetona em 206,7 ppm.

No diagrama de HMBC (*Fig. C3 e C4*) observa-se que o carbono **C-2** (200,0 ppm) correlaciona (^2J) com o sinal no hidrogênio em 5,36 ppm (2H, s), que só pode ser **H-3**. Voltando ao espectro de HSQC, observa-se a correlação de ^1J entre **H-3** e o sinal no carbono em 68,4 ppm do **C-3**. Em campos mais baixos, observa-se um singlete em 5,81 ppm (2H, s) correlacionado através de ^1J com o sinal em 66,0 ppm do carbono, ambos deslocamentos foram atribuídos ao hidrogênio **H-5** e ao carbono **C-5**, respectivamente.

No diagrama de HSQC, observa-se a correlação através de uma ligação entre o singlete em 3,67 ppm previamente atribuído aos seis hidrogênios *N*-metílicos **H-4,4'**, com o sinal em 52,2 ppm, e então, atribuíram-se aos carbonos **C-4,4'**.

Ainda no diagrama de HMBC (*Fig. C3 e C4 – pg.150 e 151*), confirma-se a atribuição prévia de **H-5**, porque o singlete em 5,81 ppm (2H, s) **H-5** correlaciona com o sinal da carbonila em 191,1 ppm (**C-6**) através de ^2J , e a seguir, que **C-6** correlaciona através de três ligações (^3J) com o duplete em 8,03 ppm (2H, d) da região aromática, os quais só podem ser os hidrogênios *orto* do anel (**H-8,8'**).

Voltando ao diagrama de HSQC, observa-se que os hidrogênios **H-8,8'** em 8,08 ppm (2H, d) correlacionam através de 1J com o sinal no espectro de ^{13}C em 128,9 ppm, que então é atribuído aos **C-8,8'**. Na região aromática está presente outro duplete em 7,54 ppm (2H, d), que só pode corresponder aos **H-9,9'**, e o sinal no carbono (128,2 ppm) com o qual está correlacionado 1J é atribuído aos carbonos **C-9,9'**. Finalmente, o sinal em 134,0 ppm de menor intensidade, correlaciona através de 1J com o sinal no hidrogênio em 7,67 ppm (1H, m) e são atribuídos ao **C-10** e **H-10**, respectivamente. Os deslocamentos químicos de ^{13}C do composto **Va** se encontram na Tabela 9.

3.5.2.2. Brometo de 5-fenil-1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxopiridínio (**VIIa**) e seus derivados *p*-metóxi (**VIIb**) e *p*-nitro (**VIIc**)

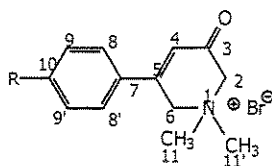
Os brometos tipo **VII** apresentam o espectro de RMN de ^{13}C (*Fig. C16 –pg. 161, C20 –pg.165 e C24 –pg.169*) com os sinais divididos em cinco grupos: do carbono carbonílico **C-3**, dos carbonos quaternários **C-5** e **C-7** (também **C-10** para **VIIb** e **VIIc**), ao carbono metínico **C-4** e os aromáticos **C-8,8'**, **C-9,9'** e **C-10** (quando não há substituição *para*), dos carbonos metilênicos **C-2** e **C-6** e dos metílicos **C-11,11'** e, no caso do derivado **VIIb**, o carbono metílico **C-12**.

De forma geral, no diagrama HSQC (*Apêndice C - Fig. C17 –pg.162*), foram identificados os carbonos quaternários e carbonílicos. A seguir, no diagrama HMBC (*Fig. C18 –pg.163*) foram identificadas as suas respectivas correlações a duas (2J) e três (3J) ligações. Voltando ao diagrama de HSQC, observaram-se as correlações

através de uma ligação (1J). A seguir, como exemplo, descreve-se o procedimento da atribuição de **VIIa**, que foi semelhante para **VIIb** e **VIIc**.

No espectro de RMN de ^{13}C o sinal mais desprotegido, em 188,0 ppm, foi atribuído à única carbonila em **VIIa** e identificado como **C-3**. Os sinais em 151,5 ppm e 134,0 ppm são considerados aos carbonos quaternários **C-5** e **C-7**, mas a sua atribuição definitiva precisa de análise do espectro de HMBC (Tabela 10, *Fig. C18 – pg.163*).

Tabela 10. Deslocamento Químico $\delta^{13}C$ (ppm) do Brometo de 5-fenil-1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxopiridínio (VIIa) e seus derivados *p*-metóxi (VIIb) e *p*-nitro (VIIc)



R	$\delta^{13}C$ (ppm)		
	VIIa	VIIb	VIIc
C2	65,8	65,6	66,4
C3	188,0	187,5	188,3
C4	122,0	119,2	124,9
C5	151,5	150,8	125,0
C6	60,1	60,1	60,8
C7	134,0	125,5	140,6
C8,8'	129,4	128,9	125,5
C9,9'	127,1	114,6	129,1
C10	132,0	162,4	149,5
C11,11'	52,5	52,5	53,1

No espectro de HMBC (*Fig.C18 –pg.163*), o **C-3** (188,0 ppm) correlaciona, através de duas ligações (2J), com um singlete em 4,57 ppm (2H, s), que só pode

corresponder ao par de hidrogênios **H-2** em posição α à carbonila. O outro singlete metilênico em 5,27 ppm (2H, s) não correlaciona com o carbono carbonílico **C-3**, portanto corresponde a **H-6**, em posição α ao anel aromático. No espectro de HSQC, ambos sinais (**H-2** e **H-6**) mostram suas respectivas correlações (1J) com os sinais no carbono em 65,8 ppm e 60,1 ppm, que foram atribuídos aos carbonos **C-2** e **C-6**, respectivamente.

No diagrama de contornos HMBC (*Fig. C18, pg. 163*), o sinal do carbono **C-3** (188,0 ppm) também está correlacionado através de 2J com o singlete em 6,77 ppm (1H, s) atribuído para **H-4**, que também correlaciona através de 2J com um dos carbonos quaternários (151,5 ppm), que de acordo com a estrutura de **VIIa** só pode ser **C-5**. Voltando ao espectro de HSQC (*Fig. C17 –pg.162*), observa-se que **H-4** em 6,77 ppm (1H, s) correlaciona através de 1J com o sinal no carbono em 122,0 ppm, que é atribuído a **C-4**. Em campos mais baixos, o singlete em 3,51 ppm (6H, s) está correlacionado através de 1J com o sinal no carbono em 52,5 ppm, que é atribuído aos carbonos *N*-metílicos **C-11,11'**.

No espectro de HMBC, observa-se que o sinal em 151,5 ppm (**C-5**) correlaciona através de 3J com os hidrogênios aromáticos *orto* em 7,78 ppm (2H, d) **H-8,8'**. No diagrama de contornos HSQC este mesmo duplete correlaciona através de 1J com os sinais no carbono em 129,4 ppm, que correspondem a **C-8,8'**. O outro sinal, centrado em 7,53 ppm na região aromática (3H), só pode corresponder ao **H-9,9'** e **H-10** que, por sua vez, no espectro de HSQC, correlaciona com os sinais no carbono em 127,1 ppm (**C-9,9'**) e em 132,0 ppm de menor intensidade (**C-10**). Finalmente, o sinal do carbono

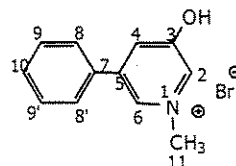
quaternário em 134,0 ppm, que correlaciona através de 2J com os hidrogênios H-8,8' (8,08 ppm), só pode ser atribuído a C-7.

3.5.2.3. Brometo de 5-fenil-3-hidróxi-1-metilpiridínio (VIIIa) e seus derivados *p*-metóxi (VIIIb) e *p*-nitro (VIIIc).

A atribuição dos deslocamentos de ^{13}C dos brometos tipo VIII apresentou dificuldades devido à pouca quantidade de amostra com bom grau de pureza. Apesar disso, foi possível identificar esses sinais.

Em geral, em campos baixos observa-se o sinal do carbono C-11 da metila diretamente ligada ao átomo de nitrogênio, os carbonos piridínicos C-2, C-4, C-5 e C-6 em regiões semelhantes às dos carbonos fenílicos (C-7, C-8,8', C-9,9', C-10) e em campos altos o carbono (C-3) diretamente ligado à hidroxila (Apêndice C, Fig. C30 –pg. 175).

Tabela 11. Deslocamento Químico $\delta^{13}C$ (ppm) do Brometo de 5-fenil-3-hidróxi-1-metilpiridínio (VIIIa)



	$\delta^{13}C$ (ppm) do composto VIIIa									
C _i	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8,8'	C-9,9'	C-10	C-11
$\delta^{13}C$	131,7	156,1	127,5	139,5	134,7	132,9	126,9	129,1	129,7	47,9

A atribuição inequívoca de VIIIa (Tabela 11) foi realizada com ajuda dos diagramas de contorno de HSQC (Fig. C31 –pg. 176) e COLOC. No diagrama HSQC, foram identificados os carbonos quaternários e as correlações através de uma ligação (1J). A seguir, no diagrama de COLOC foram identificadas as suas respectivas

correlações a duas (2J) e três (3J) ligações. A seguir, como exemplo da série, descreve-se o procedimento para a atribuição de **VIIIa**, o qual foi semelhante para **VIIIb** e **VIIIc**.

No diagrama de contornos de HSQC (*Fig. C31 -pg. 176*), o sinal mais desprotegido, em 156,1 ppm, foi identificado como o carbono **C-3**, diretamente ligado ao grupo hidroxila. Sua atribuição foi fortalecida, porque não correlaciona com nenhum hidrogênio através de uma ligação (1J). Os sinais em 132,9 ppm e 139,5 ppm também não apresentam correlações de 1J , e foram considerados carbonos quaternários (provavelmente **C-5** e **C-7**), mas a sua respectiva atribuição precisou de uma análise mais detalhada do espectro de COLOC, como descrito adiante.

No espectro de HSQC (*Fig. C31 -pg. 176*), também foram observadas as correlações (1J) correspondentes ao anel de piridínio. Os singletes em 9,01 ppm (**H-6**), 8,55 ppm (**H-2**) e 8,22 ppm (**H-4**) correlacionam através de uma ligação com os sinais no carbono em 134,7 ppm 131,7 ppm e 127,5 ppm, que foram considerados como os carbonos piridínicos **C-6**, **C-2** e **C-4**, respectivamente.

Ainda, no espectro de HSQC (*Fig. C31 -pg. 176*), observam-se as correlações (1J) correspondentes ao anel fenílico. O duplete com integração 2 e centrado em 7,84 ppm (**H-8,8'**), e o multiplete de integração 3 centrado em 8,55 ppm (**H-9,9',10**) correlacionam através de uma ligação com os sinais intensos no carbono em 126,9 ppm (**C-8,8'**) e 129,1 ppm (**C-9,9'**) e com o sinal de menor intensidade em 129,7 ppm (**C-10**), respectivamente.

No diagrama de contornos de COLOC, observou-se que o sinal no carbono em 139,5 ppm (**C-5** ou **C-7**) correlaciona, através de duas ligações (2J), com o singlete em

9,01 ppm (1H, s), e não com os sinais dos hidrogênios fenílicos. Confirmando que trata-se do carbono **C-5** e do hidrogênio **H-6**, respectivamente.

No HSQC (Fig. C31 -pg. 176), o hidrogênio **H-6** correlaciona com o sinal no carbono em 134,7 ppm (**C-6**), e este último no COLOC correlaciona através de 2J com o singlete em 4,40 ppm (**H-11**), confirmando que corresponde ao carbono **C-6**. O carbono quaternário **C-7** (132,9 ppm) não apresenta as correlações esperadas com os hidrogênios fenílicos ($^2J_{H_{8,8'}C-7}$) nem com outro sinal. O carbono **C-2**, com sinal em 131,7 ppm, apresenta correlação 2J com **H-11** em 4,40 ppm (3H, s), confirmando sua atribuição.

No diagrama de contornos COLOC, o sinal em 129,7 ppm de **C-10** correlaciona através de 3J com o duplete 7,84 ppm (2H, d) que só pode ser dos hidrogênios **H-8,8'**. Estes últimos correlacionam com o sinal intenso em 129,1 ppm que corresponderia aos carbonos **C-9,9'**. O outro sinal intenso em 126,9 ppm dos carbonos **C-8,8'** correlaciona através de 2J com o sinal em 7,58 ppm dos hidrogênios **H-9,9'**, e também com o singlete de **H-4** (8,22 ppm) e com **H-6** (9,01 ppm). Finalmente, o sinal do carbono **C-4** (127,5 ppm) correlaciona com **H-2** (8,55 ppm), através de três ligações (3J).

3.6 DETERMINAÇÃO DOS EFEITOS EMPÍRICOS DOS SUBSTITUINTES SOBRE OS DESLOCAMENTOS QUÍMICOS DE ^{13}C (SCS)

Os valores de SCS para os carbonos *C-i* dos compostos estudados foram calculados a partir dos valores experimentais através da equação 7. Onde δCi = deslocamento químico experimental (ppm) do carbono *i* no brometo substituído (**Vb**, **Vc**, **VIIb** ou **VIIc**) e não substituído (**Va** ou **VIIa**), respectivamente.

$$SCSCi = \delta Ci_{\text{brometo } p\text{-substituído}} - \delta Ci_{\text{brometo não substituído}} \quad (\text{Eq. 7})$$

3.6.1. Brometo de *N*-acetonil-*N,N*-dimetil-*N*-fenacilamônio (**Va**) e seus derivados *p*-metóxi (**Vb**) e *p*-nitro (**Vc**)

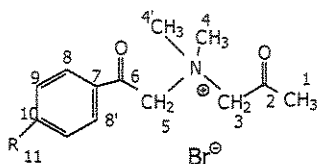
Comparando as variações no deslocamento químico devido à mudança de substituinte (Tabela 12) observa-se que, além dos átomos que fazem parte do anel aromático, os carbonos mais influenciados são os carbonos vizinhos ao anel, como **C-6** e **C-5**, e os menos influenciados são os carbonos metílicos.

Efeito sobre a cadeia lateral.

O carbono **C-1** muda unicamente na presença do grupo metoxila a campos baixos (+0,3 ppm). O $\delta^{13}\text{C}$ do carbono **C-2** muda pouco, ficando desprotegido (+0,2 ppm) e protegido (-0,1 ppm) na presença do grupo metoxila e nitro, respectivamente. O deslocamento químico do carbono **C-3** sofre um maior efeito de desproteção quando a substituição é com um grupo doador (+0,6 ppm) do que quando é aceptor (-0,3 ppm), onde fica protegido. O δ químico do carbono metilênico **C-5** mostra proteção na presença do substituinte metóxi (-0,3 ppm) e desproteção com o grupo nitro (+0,5 ppm).

Já o carbono **C-6**, vizinho ao anel aromático, fica protegido em ambos casos (-1,6 e -0,8 ppm, respectivamente) sofrendo o maior efeito entre todos os carbonos da cadeia lateral.

Tabela 12. Variações^a do deslocamento químico de ¹³C para os brometos tipo V



$\delta^{13}Ci$ (ppm)		SCS Ci (ppm) ^a		
$R =$	H	-OCH ₃	-NO ₂	
C-1	28,6	+0,3	0	Cadeia lateral
C-2	200,0	+0,2	-0,1	
C-3	68,4	+0,6	-0,3	
C-4,4'	52,2	+0,3	+0,1	
C-5	68,4	-0,3	+0,6	
C-6	191,1	-1,6	-0,8	
C-7	134,8	-7,8	+3,9	Anel benzênico
C-8,8'	128,9	+2,1	+0,9	
C-9,9'	128,2	-13,8	-4,3	
C-10	134,1	+31,1	+16,9	

$$^a SCSCi = \delta Ci_{\text{brometo } p\text{-substituído}} - \delta Ci_{\text{brometo não substituído}}$$

Os carbonos **C-4,4'** das metilas amínicas, sofrem pequena influência (+0,3 e +0,1 ppm) em seu δ químico devido à variação do substituinte, deslocando a campos baixos.

Efeito sobre o anel benzênico

Na região aromática, o carbono ipso (**C-10**) é aquele que sofre o maior efeito do substituinte, seguido pelos carbonos **C-9,9'**.

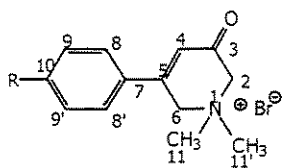
O carbono quaternário **C-7** fica desprotegido (+3,9 ppm) na presença do grupo nitro e protegido quando o substituinte é doador (-7,8 ppm). Os carbonos **C-8,8'** ficam

desprotegidos com ambos substituintes (+2,1 e +0,9 ppm). Os carbonos **C-9,9'** protegem-se (-13,8 e -4,3 ppm) na presença de ambos substituintes. Finalmente, o carbono **C-10** sofre o maior efeito do substituinte (+31,0 e +16,9 ppm) em **Vb** e **Vc**, respectivamente.

3.6.2. Brometo de 5-fenil-1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxopiridínio (VIIb) e seus derivados *p*-metóxi (VIIb) e *p*-nitro (VIIc)

Em quase todos os casos, o grupo metoxila protege os sinais. São exceção a esta conduta o carbono *ipso* **C-10**, os carbonos *N*-metílicos **C-11,11'** e **C-6**, que não mudam seu deslocamento químico.

Tabela 13. Variações^a do deslocamento químico de ¹³C nos brometos tipo VII



$\delta^{13}Ci$ (ppm)		SCS Ci (ppm) ^a		
<i>R</i> =	H	-OCH ₃	-NO ₂	
C-2	65,8	-0,2	+0,6	Anel de piridínio
C-3	188,0	-0,5	+0,3	
C-4	122	-2,8	+2,9	
C-5	151,5	-0,7	-26,5	
C-6	60,1	0	+0,7	
C-11,11'	52,5	0	+0,6	
C-7	134,0	-8,5	+6,6	Anel benzênico
C-8,8'	129,4	-0,5	-3,9	
C-9,9'	127,1	-12,5	+2,0	
C-10	132,0	+30,4	+17,5	

$$^a SCSCi = \delta Ci_{\text{brometo } p\text{-substituído}} - \delta Ci_{\text{brometo não substituído}}$$

A seguir, é apresentada a Tabela 13 contendo os valores das variações do deslocamento químico de ^{13}C no anel de piridínio e no anel benzênico *p*-substituído dos brometos tipo **VII**.

Efeito sobre o anel de piridínio.

O efeito do substituinte sobre os carbonos **C-2**, **C-3** e **C-4** é semelhante. Assim, o δ do carbono **C-2** apresenta-se protegido com o substituinte doador (-0,2 ppm) e desprotegido com substituinte retirador (+0,6 ppm). O carbono carbonílico **C-3** fica protegido na presença do substituinte metoxila e desprotegido com o grupo nitro (-0,5 e +0,3 ppm, respectivamente). O efeito no δ do carbono **C-4** é mais intenso (-2,8 ppm e +2,9 ppm) com o grupo metoxila e nitro respectivamente. O carbono **C-5** que está diretamente ligado ao anel aromático, e sofre alterações importantes, ficando protegido (-0,7 ppm e -26,5 ppm) quando $\text{R} = \text{OCH}_3$ e $\text{R} = \text{NO}_2$, respectivamente. O carbono **C-6** não é afetado pelo grupo metoxila (0,0 ppm) e sim pelo grupo nitro (+0,7 ppm).

Também, os carbonos **C-11,11'** das metilas amínicas não sofrem efeito do grupo metoxila, mas sim do grupo retirador (+0,6 ppm), deslocando a campos baixos.

Efeito sobre o anel benzênico

Os deslocamentos químicos dos carbonos aromáticos também sofrem alterações na presença dos substituintes. Os δ dos carbonos **C-7**, **C-8,8'**, e **C-9,9'** deslocam a campos altos na presença do substituinte metoxila. Por exemplo, o carbono **C-7**, que é o carbono quaternário ligado ao anel de piridínio, e está em posição *para* com o substituinte metoxila, mostra-se protegido (-8,5 ppm), enquanto que, na presença do grupo nitro fica desprotegido (+6,6 ppm).

Os carbonos **C-8,8'**, que estão em posição *meta* ao substituinte, são menos sensíveis à presença do grupo metoxila (-0,5 ppm) do que ao grupo nitro (-3,9 ppm). Os carbonos **C-9,9'**, em posição *orto* ao substituinte, são afetados com maior intensidade. Assim, na presença do grupo metoxila (-12,5 ppm) ficam protegidos, e com o grupo nitro deslocam em +2,0 ppm a campos baixos.

O carbono **C-10** em ambos os casos (**VIIb** e **VIIc**) fica desprotegido. O grupo metoxila (+30,4 ppm) tem efeito maior que o nitro (+17,5 ppm) no deslocamento químico.

3.7 ESTUDOS DA CONVERSÃO DOS BROMETOS TIPO V EM VII E CARACTERIZAÇÃO DOS INTERMEDIÁRIOS TIPO VI

Os espectros foram obtidos através dos procedimentos descritos no item 3.1.4 (Figura 24). Estes procedimentos podem ser agrupados em: 1) Análise da amostra sólida solubilizada em solventes deuterados. 2) Através do monitoramento de **Vla** no UV-Vis. 3) A partir do monitoramento de um volume alíquota da reação 3.1.4 (com formação do composto azul). 4) A partir do monitoramento da reação 3.1.4 realizada num tubo de RMN.

A partir dos procedimentos 1, 3 e 4 obtiveram-se espectros de RMN de difícil atribuição (Figura 24). A partir do procedimento 2 obtiveram-se as propriedades de **Vla** no espectro de absorção de UV-Vis.

3.7.1 Espectroscopia de UV-Vis

Deve considerar-se que, quando é adicionado NaOH (2N) a **Va**, forma-se inicialmente um enolato de **Va**, o qual pode apresentar varias estruturas canônicas. A seguir, após as variações da temperatura, é possível observar a cor azul.

As absorções na região ~ 600 nm costumam ser atribuídas a transições que têm origem em transferências de carga, solvatações eletrônicas, presença de radicais, entre outras. Então, no nosso caso, podemos supor que tais tipos de transições poderiam ocorrer em espécies de cadeia aberta, semelhantes a **Va** (com cargas parciais orientadas preferencialmente a determinadas regiões da molécula), ou em espécies cíclicas semelhantes a **VI**, que possuem elétrons localizados mais preferencialmente no átomo de oxigênio.

Apesar de ter conseguido a identificação da absorção produzida pela solução azul, a informação obtida no UV-Vis não nos permite afirmar ao respeito da origem da absorção.

Por outro lado, uma possibilidade^[13] considera que a absorção em 600 nm seria produzida pelo composto com estrutura **Vla** ou óxido **ii**, que se forma durante a ciclização de **Va** e que também se formaria a partir de **VIIa**.

A segunda parte desta proposta foi analisada através da obtenção de **ii**, a partir de **VIIa** ($\lambda_{\text{max}} = 297 \text{ nm}$) em meio básico (Figura 30). Considerou-se, também, a variação das concentrações, diminuição da temperatura, presença de luz e variação do tempo, mas não se obteve a absorção ~ 600 nm.

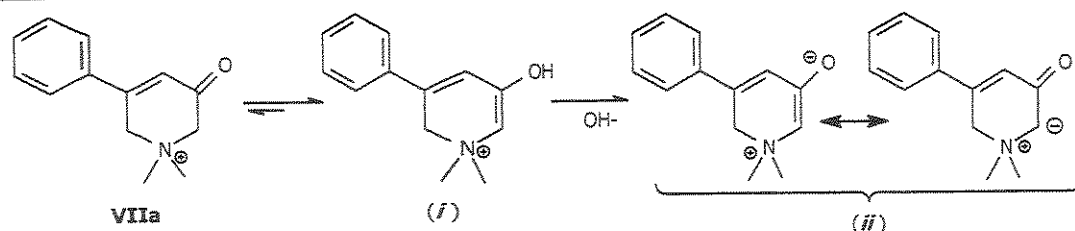


Figura 30. Equilíbrio do composto VIIa. Formação do óxido *ii* na presença de base

Enquanto isto, também foi possível monitorar a conduta de **VIIa** em diversos solventes. O resultado mais interessante foi o apresentado em acetonitrila (*item 4.4.2*), onde foram observadas outras absorções que podem estar relacionadas com a formação de *i* e *ii* (Tabela 11).

As absorções em 232, ~270 e 314 nm ($\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$ da cetona α,β -insaturada) mostraram-se no início do experimento, e continuaram presentes durante as 8 hrs do monitoramento. Isto evidencia que, o equilíbrio **VIIa** $\rightleftharpoons$ *i* em acetonitrila (Figura 30) é deslocado em direção de **VIIa**, e que não é possível identificar as absorções de *i* através do monitoramento por UV.

Tabela 14. Variação do λ (nm) com o tempo do brometo VIIa com e sem a presença de $t\text{BuOK}$

Experimento	Reagentes	Comprimento de onda ^a e absorção ^b	
		Início	Depois de 8hrs
1 Sem base	Acetonitrila VIIa	232 (2,38)	232 (2,37) $\pi \rightarrow \pi^*$
		270 (2,53)	268 (2,50)
		314 (2,77)	314 (2,77) $n \rightarrow \pi^*$
2 Com base	Acetonitrila VIIa $t\text{BuOK}$	236 (2,62)	240 (2,61) $\pi \rightarrow \pi^*$
		268 (2,58)	264 (2,65)
		366 (2,38)	-

^a comprimento de onda em nm. ^b Valores de absorbância entre parênteses.

A seguir, foi realizado o mesmo experimento em presença de uma base (*item* 4.4.2), isto é, a cetona **VIIa** foi solubilizada em acetonitrila e, a essa solução, foi adicionado ^tBuOK (Tabela 14). A banda, que na ausência de base surge em 314 nm ($n \rightarrow \pi^*$), se desloca para 366 nm (deslocamento batocrômico), evidenciando a estabilização da transição $n \rightarrow \pi^*$, isto é, deslocalização de um par de elétrons da carbonila ao átomo de oxigênio, e a formação de ligação de hidrogênio no estado excitado (i). Após as 8 hrs, a solução não apresenta mais a terceira banda (de 366 nm), indicando que a forma predominante no equilíbrio seria **ii**.

Portanto, confirma-se que a abstração dos prótons ácidos de **VIIa** leva ao óxido **ii**. Este último não está diretamente relacionado com a formação da cor azul, e a absorção ~600 nm não pode ser reproduzida a partir de **VIIa**.

3.7.2 Espectroscopia de RMN

Através do estudo de RMN da conversão de **Va** em **VIIa**, explorou-se a provável estrutura do complexo causador da cor azul e a presença ou não do óxido **ii**. Este estudo inclui a obtenção de espectros de RMN a partir de: 1) o composto sólido **Vla**, 2) por monitoramento da cor azul e, 3) por monitoramento de **Va** em solventes deuterados.

3.7.2.1. Estudo do composto sólido **Vla**

Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram obtidos a partir do composto **Vla** sólido (*Procedimento 1*-Figura 24) dissolvido em D₂O. A aquisição foi muito rápida devido à

mudança do espectro com o tempo, mas obtiveram-se perfis espectrais correspondentes a **VIIa**. Isto leva a propor que, 1) a cor azul é formada antes do que o sólido ($Va \rightarrow \text{sol. Azu} \rightarrow \text{sólido} \rightarrow VIIa$) e, portanto, a primeira tem origem em outra espécie que não é o sólido, e 2) se o sólido azul é causador da cor azul, o fenômeno não é reversível.

3.7.2.2. Estudo por monitoramento da cor azul

Refere-se ao monitoramento de formação da cor azul a partir de **Va**, também resumido na Figura 24. No *Procedimento 3*, foi possível obter os espectros de RMN de 1H e ^{13}C desacoplado, que forneceram pouca informação. Nas diversas tentativas, o tempo de permanência da cor azul foi inferior ao tempo necessário para a aquisição do ^{13}C acoplado, DEPT ou HSQC. Por isto, os sinais obtidos são confusos e de difícil atribuição. Como há mudança no perfil dos espectros, não foi possível correlacionar o espectro de 1H e de ^{13}C de forma a obter os respectivos diagramas de contornos em duas dimensões, o que dificultou a obtenção de espectros 2D.

Apesar disso, no espectro de RMN de 1H são observados unicamente dois sinais; o primeiro, em 3,2 ppm (6H,s), refere-se aos seis hidrogênios das metilas ligadas ao nitrogênio e, o segundo sinal, em 7,4 ppm (5H, s), refere-se aos hidrogênios aromáticos que não trocam com deutério. Os sinais vizinhos ao nitrogênio quaternário não são observados, o que supõe que foram trocados com deutério.

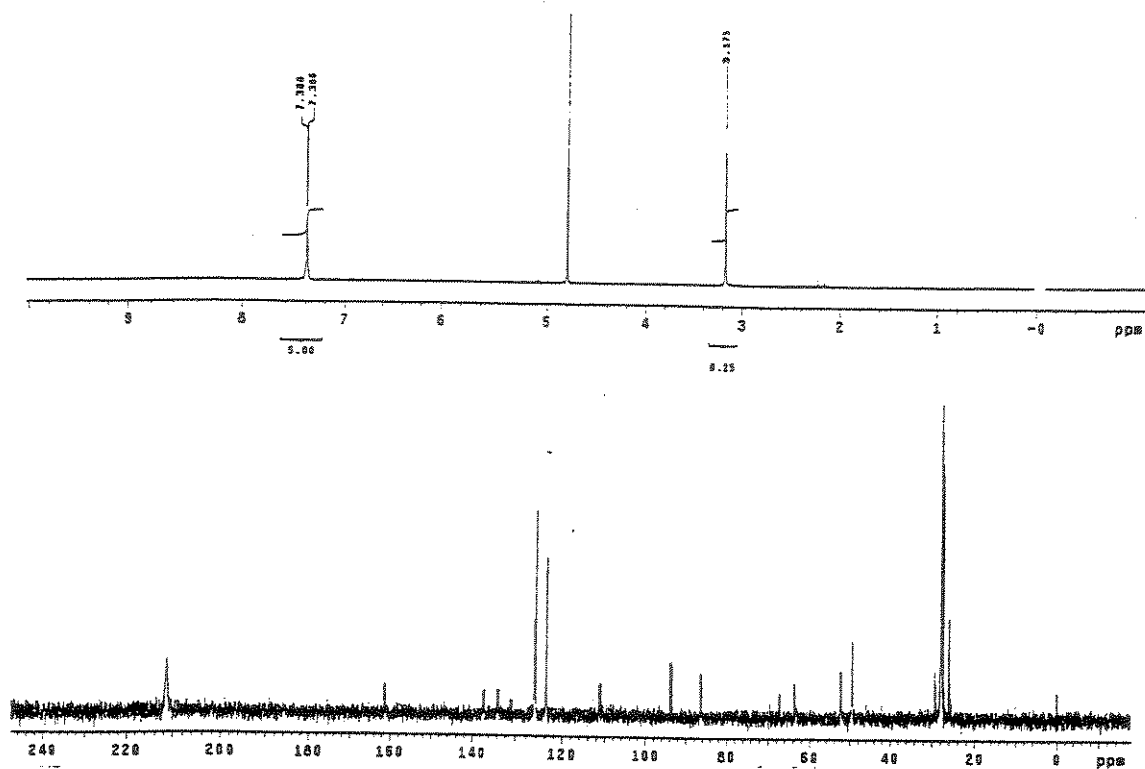
Se a estrutura fosse linear e semelhante a **Va**, os hidrogênios metilênicos **H-3**, **H-5** e os metílicos **H-1** teriam sofrido troca com deutério durante a reação e, por isso, não

seriam observados. Considerando isto, esperava-se que no espectro de RMN de ^{13}C os sinais dos carbonos **C-3**, **C-5** e **C-1** se apresentassem com menor intensidade e nos respectivos multipletos.

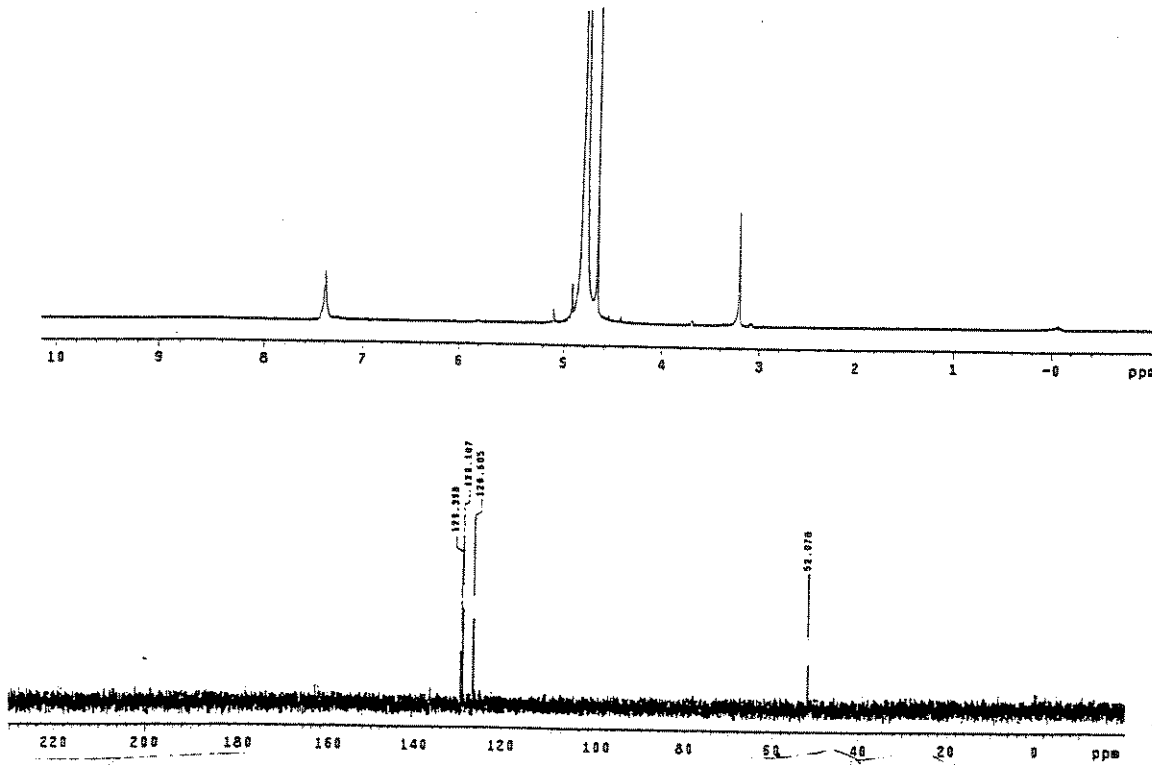
Entretanto, no espectro de RMN de ^{13}C , além das duas metilas ligadas ao nitrogênio em ~ 52 ppm, é possível reconhecer o carbono metílico **C-1** (~ 26 ppm) e não os multipletos esperados. Em 63 ppm e 67 ppm reconhece-se os carbonos metilênicos **C-3** e **C-5**, respectivamente. Também, podem identificar-se quatro carbonos aromáticos (123 ppm, 126,6 ppm, 129,1 ppm e 129,4 ppm), e um sinal de carbono carbonílico, muito desprotegido (~ 210 ppm) também presentes em **Va** (Figura 31).

Observa-se também um sinal de baixa intensidade (162 ppm) que pode corresponder a um carbono alcoólico, um sinal em ~ 113 ppm, dois carbonos metínicos (~ 94 ppm e ~ 87 ppm) e outros dois sinais de carbonos alquílicos (~ 52 ppm e ~ 30 ppm) (Figura 31).

No *Procedimento 4* (Figura 24, pg. 41), obteve-se o espectro de RMN de ^{13}C acoplado com ^1H , os sinais obtidos não possuem informação adicional sobre a estrutura do composto azul.



A: Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C de *Via* em NaOD (2N) durante a formação da cor azul.



B: Formação de *Via* com NaOH (2N). RMN de ^1H e de ^{13}C em D_2O durante a formação da cor azul.

Figura 31. Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C obtidos a partir da solução azul.

Também, existe a possibilidade de existir uma espécie de estrutura cíclica como **Vla**. No espectro de RMN ^{13}C , o sinal em ~ 113 ppm pode ser atribuído a um carbono metínico semelhante ao carbono **C-4** de **VIIa** (~ 117 ppm). Se fosse este o caso, os outros carbonos da estrutura, que têm hidrogênios mais reativos, teriam intensidades muito baixas para serem identificados, porque seus respectivos hidrogênios estariam trocados com deutério (Figura 31).

3.7.2.3. Estudo por monitoramento em solventes deuterados

Refere-se ao monitoramento por RMN dos sais abertos **Va**, **Vb** e **Vc** nos solventes D_2O , MeOD CD_3CN e DMSO-d_6 , a temperatura ambiente e condições detalhadas no Capítulo 4 (*ver item 4.5*). Devido às mudanças que ocorrem no perfil espectral em alguns solventes, a aquisição foi realizada o mais rápido possível. Para obter espectros de forma muito mais rápida, as amostras foram preparadas na mesma sala do equipamento de RMN e os solventes foram previamente resfriados na geladeira.

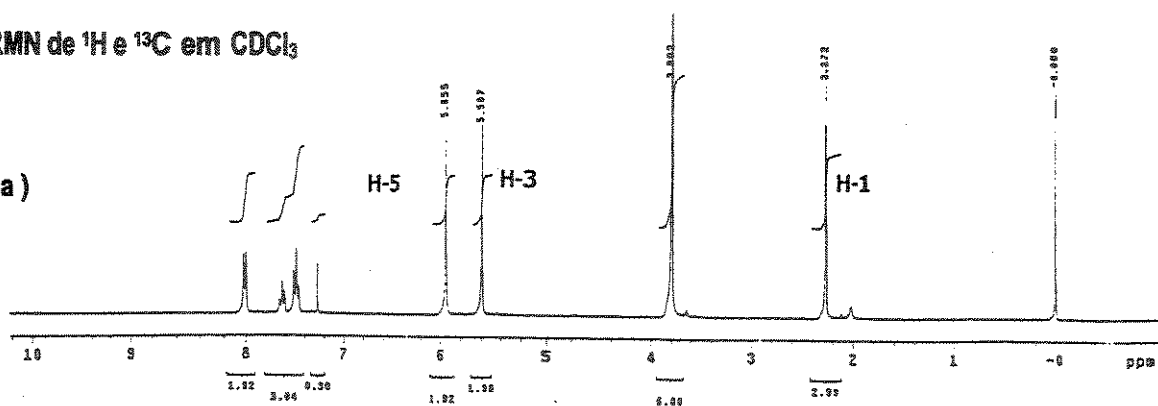
a) Brometo de Va em D_2O

Foi observado que neste solvente ocorre a conversão de **Va** em **VIIa**, sem a formação da cor azul. Um fenômeno semelhante ocorre com **Vb** e **Vc**.

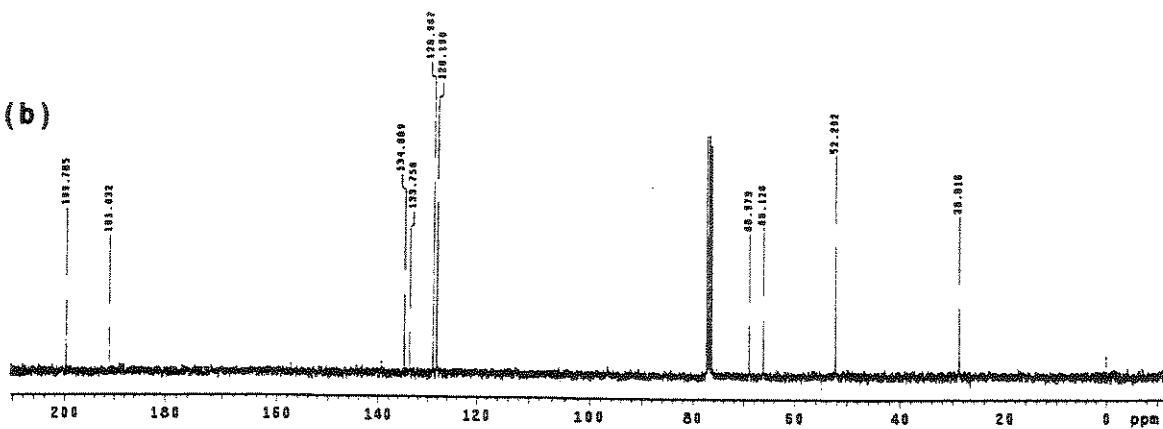
No espectro de RMN de ^1H , logo após 10 min, tempo que inclui a preparação da amostra e o shimming, observou-se que o brometo aberto, **Va**, inicia a troca dos hidrogênios metilênicos pelo deutério. Os sinais de **H-3** e **H-5** diminuem sua intensidade, até que após 20 min não são mais observados.

RMN de ^1H e ^{13}C em CDCl_3

(a)

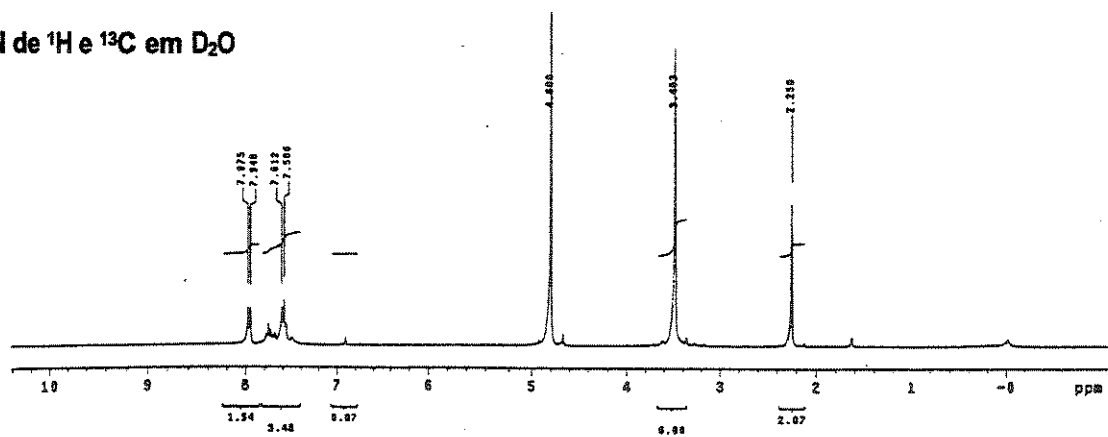


(b)



RMN de ^1H e ^{13}C em D_2O

(c)



(d)

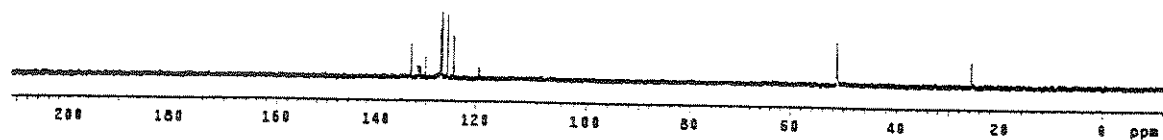
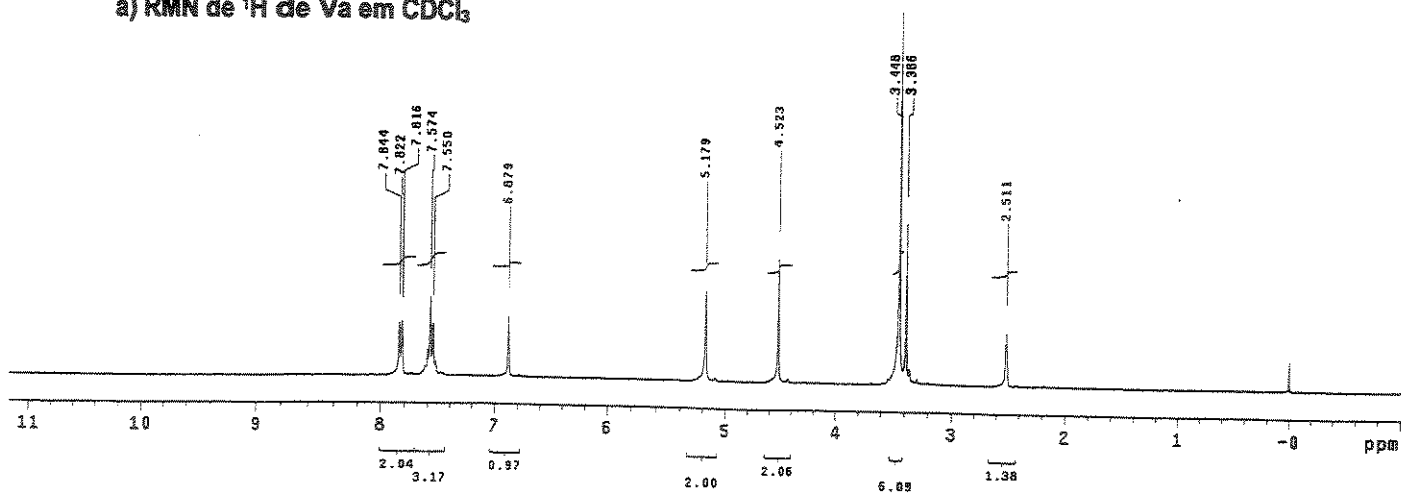


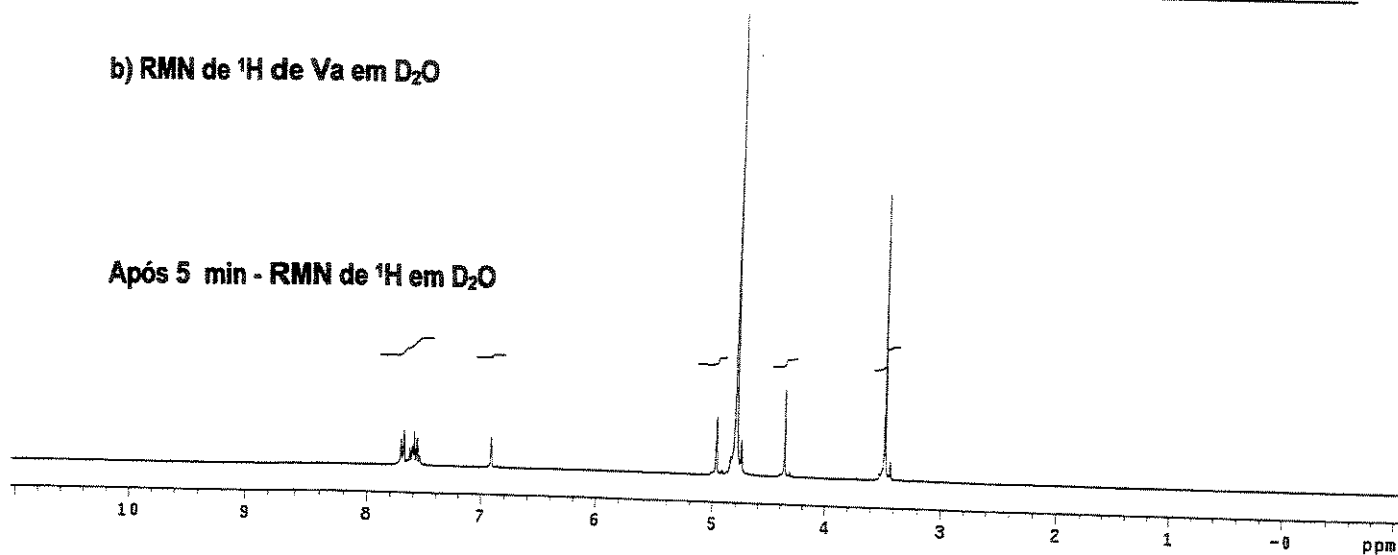
Figura 32-A. Comparação dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C de Va em CDCl_3 (a, c) e D_2O (b, d).

a) RMN de ^1H de Va em CDCl_3



b) RMN de ^1H de Va em D_2O

Após 5 min - RMN de ^1H em D_2O



Após 15 min - RMN de ^1H em D_2O

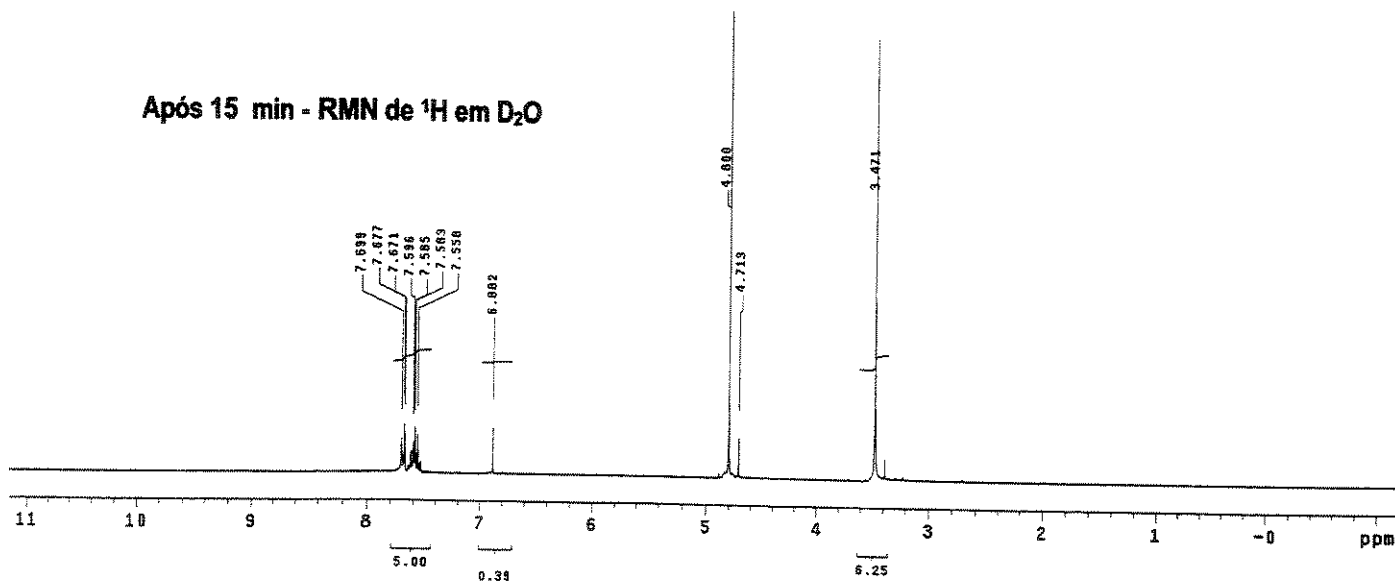


Figura 32-B. Monitoração do espectro de RMN de ^1H Va em e D_2O (b,c).

No espectro de ^{13}C foram observados diversos sinais na faixa de 80 a 120 ppm, que podem corresponder a carbonos metínicos, quaternários ou aromáticos. Não foram observados sinais de carbonos metilênicos semelhantes aos **C-3** e **C-5** (60 a 75 ppm) de **Va**. Ambos sinais dos carbonos carbonílicos desvanecem lentamente com o tempo, até pelo menos um deles desaparecer.

Este experimento confirma que **Va**, em contato com D_2O , troca os **H-3** e **H-5** pelo deutério, e que tais hidrogênios são muito mais ácidos que o hidrogênio **H-1**. Também, pode-se concluir que a elucidação estrutural de **Vla** unicamente através dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C acoplado é muito difícil.

Uma conduta semelhante foi observada nos solventes MeOD e muito mais rapidamente em DMSO-d_6 . Contrariamente, em CD_3CN , o perfil espectral do composto não muda. O experimento considerando em meio básico (NaOD) corresponde ao item 3.7.2.2.

b) Brometo de VIIa em D_2O

Em todos os casos (com mudança das condições experimentais) não foi observada a cor azul. Entretanto, durante a obtenção do espectro de RMN de ^1H foi observado que em D_2O , o brometo **VIIa** sofre troca dos hidrogênios, do anel de piridínio, por deutério. Os hidrogênios **H-2** são os primeiros a desvanecer, a seguir são os hidrogênios **H-6** e por último o hidrogênio **H-4**.

Uma conduta semelhante foi observada para os brometos **VIIb**, e mais lentamente em **VIIc**.

3.8 ESTUDO SOLVATOCRÔMICO DOS BROMETOS TIPO V E VII

O estudo solvatocrômico envolveu a espectroscopia de absorção no UV-Vis e a espectroscopia de RMN. A análise dos espectros em diferentes solventes, para cada composto, forneceu informação importante a respeito das interações que podem ocorrer em solução e o reconhecimento dos centros atômicos que sofreriam tais interações.

3.8.1 Espectroscopia de UV-Vis

Na espectroscopia de UV-Vis foi possível realizar dois estudos: 1) Reconhecer o comportamento dos brometos tipo **V** e **VII** em dois solventes de polaridade bem diferente e, 2) Agrupar os compostos segundo o caráter prótico e polar de diversos solventes.

O primeiro ponto refere-se ao estudo solvatocrômico qualitativo^[6] (Tabela 15) através do Método Solvatocrômico e a determinação das Constantes de McRae, que orientam, para uma outra aplicabilidade dos compostos sintetizados, em ótica não linear, além de potenciais agentes anticolinesterásicos.

Na Tabela 15, apresenta-se a variação da absorção máxima (A), absortividade molar (ϵ) e o tipo de solvatocromismo para cada um dos compostos (*ver item 4.1.2*). Assim, o brometo de cadeia aberta **Va** apresenta, em clorofórmio, um máximo de absorção (A) no comprimento de onda máximo (λ_{max}) de 302 nm, e ao aumentar a polaridade do solvente (DMSO) a mesma banda é observada em 361 nm, o que equivale a um deslocamento batocrômico de - 59 nm. Este deslocamento também

indica que o solvente mais polar, DMSO, deve interagir com o nitrogênio quaternário e com os dipolos dos grupos carbonila mais fortemente do que o clorofórmio.

Tabela 15. Valores de absorção máxima (λ), absortividade molar (ϵ) e tipo de solvatocromismo (concentração de 5×10^{-5} g/mol/L)

Brometo	Clorofórmio				DMSO				Deslocam. Solvatoc.		
	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\nu_{\max}$ (cm^{-1})	A	ϵ	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\nu_{\max}$ (cm^{-1})	A	ϵ	$\Delta\lambda$	$\Delta\nu$	Tipo
Va	302	33113	0,5489	10978	361	27701	0,0547	1093	-59	5412	Batocrômico
Vb	296	33784	0,1342	2685	318	31447	0,1149	2297	-22	2337	Batocrômico
Vc	264	37879	0,1752	3504	371	26954	0,0568	1136	-107	10925	Batocrômico
VIIa	308	32468	0,2221	4443	297	33670	0,0840	1679	11	-1203	Hipsocrômico
VIIb	350	28571	0,8938	17875	329	30395	0,1550	3099	21	-1824	Hipsocrômico
VIIc	286	34965	0,0780	1560	308	32468	0,4655	9310	-22	2498	Batocrômico

Na presença de substituintes doadores (**Vb**) e aceptores (**Vc**), também é observado o deslocamento batocrômico. Os resultados mostram que o brometo *p*-nitro substituído (**Vc**) apresenta um alto valor (-107 nm ou 10925 cm^{-1}), o que indica que o efeito retirador de elétrons do grupo nitro age induzindo o brometo **V** a adotar uma forma mais polar ainda do que quando não está substituído. Uma explicação é que ele desloca o equilíbrio ceto-enólico, favorecendo a forma enólica por interações soluto-solvente. A presença do grupo metóxi no anel aromático (**Vb**) também conduz ao deslocamento batocrômico (-22 nm ou 2337 cm^{-1}), indicando que **Vb** adota formas polares em solução menos estáveis em tais solventes.

O estudo solvatocrômico confirmou que os brometos do tipo **VII** sofrem interações diferentes às do brometo de cadeia aberta, porque são influenciados não só pela polaridade do solvente, mas também pelo tipo de substituinte. Assim, o brometo

não substituído **VIIa** sofre deslocamento hipsocrômico ou positivo (+11 nm ou -1203 cm^{-1}), diminuindo o comprimento de onda da absorção máxima com o aumento da polaridade do solvente, e o brometo **VIIb** comportou-se de forma semelhante (+21 nm ou -1824 cm^{-1}), mas incrementando o efeito. Já na presença do grupo nitro (**VIIc**), ocorre deslocamento batocrômico (-22 nm ou $+2498\text{ cm}^{-1}$), evidenciando que em solução há uma forma polar de **VIIc** mais estável em DMSO.

Os altos valores de deslocamento solvatocrômico são indicadores de aplicabilidade do composto em ótica não linear. O brometo **Vc** desperta o interesse para um estudo quantitativo, por exemplo, através do cálculo da constante de hiperpolarizabilidade β .

Por isto, tentou-se analisar os deslocamentos solvatocrômicos observados usando o método desenvolvido por Kramlet, para a determinação das polarizabilidades de segunda ordem (β), pelo denominado Método Solvatocrômico (*ver item 2.4.3*).

O primeiro passo foi determinar se a polarizabilidade das moléculas satisfazia a equação de McRae (Eq. 5). Então, utilizaram-se os valores das freqüências $(\omega_{eg})_s$ de cada composto no UV-Vis, obtidas experimentalmente, e também os valores de índice de refração (n) e da constante dielétrica (ϵ) dos solvente usados (Tabela 13). Na Eq. 5 foram determinadas as constantes **A** e **B** e, também, a freqüência no vácuo (ω_{eg}) para cada composto através de uma Regressão Linear Múltipla.

Tabela 16. Dados de entrada para resolução da Eq 5. Determinação das constantes A e B de McRae e ω_{eg} para os brometos tipo V e VII

	Solvente	n	ϵ	Frequência Máxima /seg ⁻¹ (ω_{eg})					
				Va	Vb	Vc	VIIa	VIIb	VIIc
1	MeOH	1,3284	32,66	14,580	8,640	11,760	8,760	19,680	8,820
2	H ₂ O	1,3330	78,30	19,740	19,740	7,980	8,940	10,140	19,740
3	AcCN	1,3441	35,94	8,640	19,680	17,460	8,760	9,960	8,820
4	EtOH	1,3614	24,55	17,460	9,900	9,240	19,680	9,960	8,580
5	ⁱ Prop	1,3772	19,92	17,460	10,020	11,280	10,200	10,020	9,000
6	DMF	1,4305	36,71	8,040	14,580	19,740	14,580	9,960	14,580
7	DMAc	1,4384	37,78	14,580	8,040	13,140	11,640	9,960	11,340
8	CHCl ₃	1,4459	4,81	17,460	17,460	9,480	9,420	10,500	19,680
9	DMSO	1,4793	46,45	8,820	19,740	17,400	21,960	9,900	16,860
	Área em dms (x10 ⁻⁴)			12,8	11,9	5,3	1,2	6,5	4,7

Nos resultados obtidos (Tabela 17), pode-se ver que o desvio padrão de cada constante determinada é maior do que o valor da constante. Portanto, estes dados não puderam ser utilizados na determinação da hiperpolarizabilidade dos compostos. Pode-se dizer que os compostos estudados não satisfazem a equação de McRae ou não se adaptam ao método solvatocrômico.

Tabela 17. Frequência no Vácuo (ω_{eg}) e Constantes A e B de McRae determinados para os brometos tipo V e VII

Composto	Constantes de McRae				Frequência no vácuo (seg ⁻¹)	
	A	$SD^a \pm A$	B	$SD^a \pm B$	ω_{eg}	$SD^a \pm \omega_{eg}$
Va	-147,47	88,45	-17,85	12,76	53,80	22,36
Vb	28,43	122,81	-2,15	17,76	10,12	31,05
Vc	151,23	78,55	18,14	11,36	-27,57	19,86
VIIa	192,44	93,23	17,79	13,48	-35,64	23,57
VIIb	-80,98	70,16	-2,41	10,14	28,21	17,74
VIIc	72,25	101,21	-9,28	14,64	5,11	25,59

^a SD = Desvio Padrão.

3.8.2 Variação do espectro de absorção de UV-Vis com o tipo de solvente

Este estudo foi focalizado na conduta dos compostos tipo **V** e **VII** em solventes próticos (HBD) e apróticos (HBA), através da relação entre o número de onda ($\tilde{\nu}$) dos máximos das bandas no UV-Vis de cada composto com a escala $E_T(30)$ dos solventes. As Figuras 33 e 34 resumem a conduta solvatocrômica dos compostos. A partir destas figuras, observa-se que o solvatocromismo positivo ($\Delta\tilde{\nu}$ =valor positivo) está representado na Figura 33 (a, d, e e f) e na Figura 34 (a e f) e o solvatocromismo negativo está representado nas Figuras 33(b e c) e 34 (b, d, e e e).

O solvatocromismo positivo, em solventes próticos (HBD), indica que a formação da ligação de hidrogênio ocorre no estado fundamental, e o solvatocromismo negativo indica que ligação de hidrogênio ocorre no estado excitado.^[6, 63] No estado fundamental, o átomo de oxigênio da carbonila forma fortes ligações de hidrogênio com solventes próticos, resultando no aumento da energia de transições (solvatocromismo positivo).

Nos solventes do tipo HBD, observou-se que os brometos **Va**, **Vc** e **VIIc** (Figura 33-d, 33-e e 34-f) apresentam solvatocromismo positivo. Isto é, eles estabelecem ligação de hidrogênio com solventes HBD, no estado fundamental.

Os solventes apróticos (HBA) não formam ligação de hidrogênio, mas apenas associações dipolo-dipolo ou interações eletrostáticas. Nos solventes HBA, observa-se que os brometos **Vb**, **Vc** e **VIIa** (Figura 33-d, f e 34-a) também apresentam solvatocromismo positivo, então tais interações ocorrem no estado fundamental.

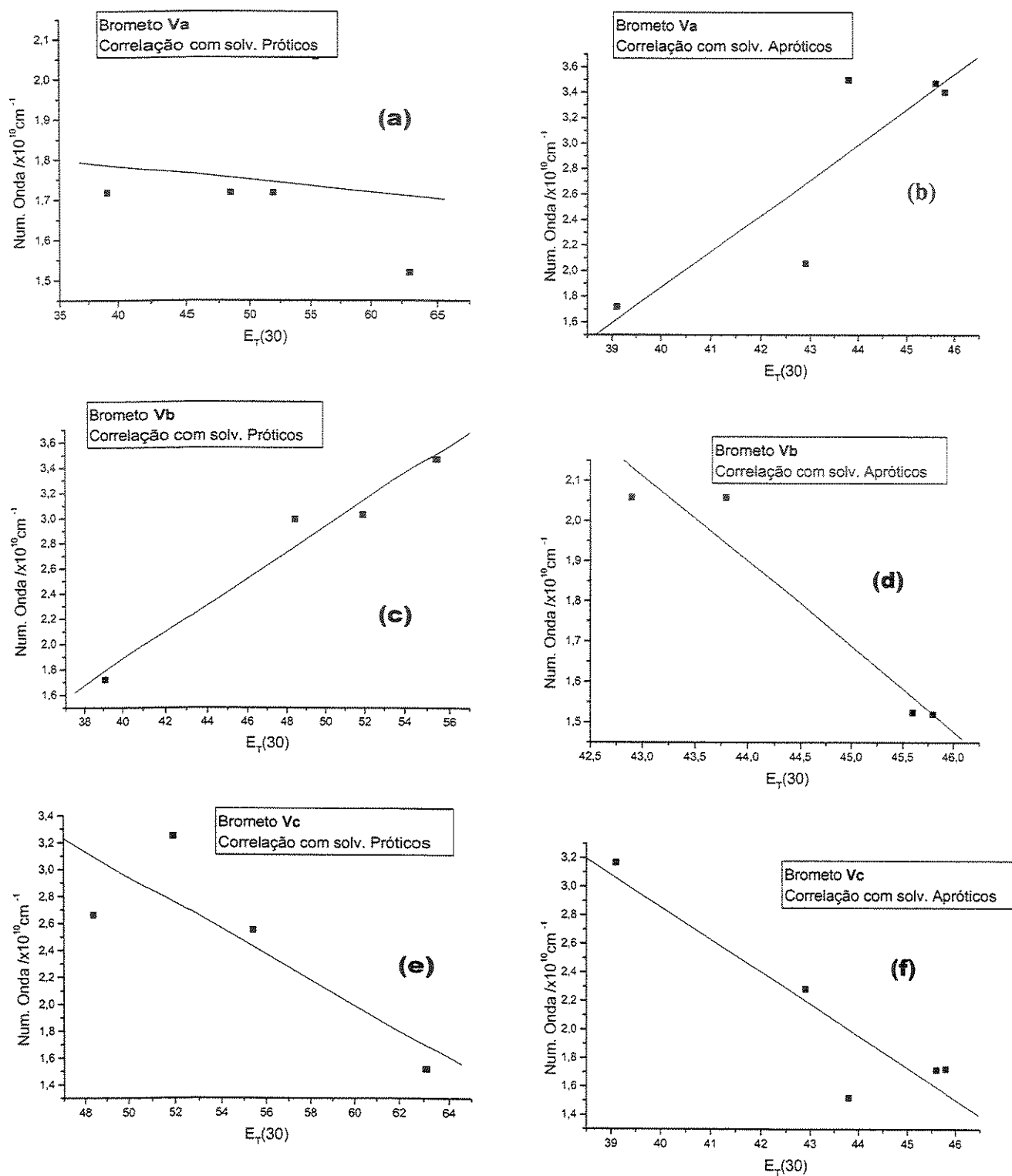


Figura 33. Comportamento dos brometos V em solventes próticos e apróticos.

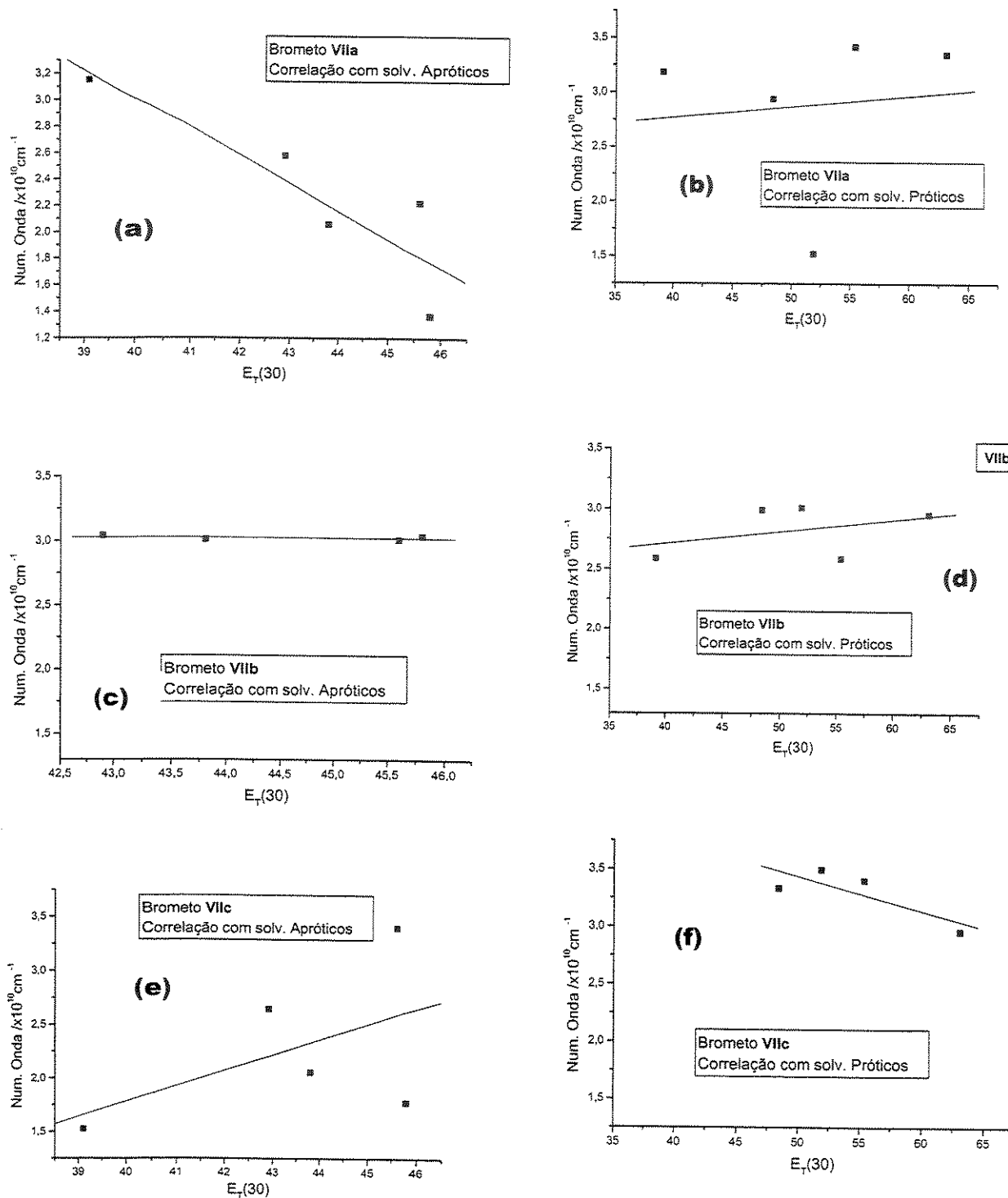


Figura 34. Comportamento dos brometos VII em solventes próticos e apróticos.

Por outro lado, na Tabela 18 comparam-se os valores de significância da correlação para ambos tipos de solventes. Alguns dos compostos apresentam melhor correlação com solventes do tipo HBD do que com os do tipo HBA. Assim, os compostos **Vb**, **VIIb** e **VIIc** correlacionam melhor com solventes próticos ($p=0,0202$; 0,5019 e 0,1999 respectivamente) do que com solventes apróticos ($p=0,0361$; 0,8821 e 0,3698 respectivamente) e, os brometos **Va**, **Vc** e **VIIa** estão mais bem correlacionados com solventes apróticos.

Tabela 18. Correlações lineares ($\bar{\nu} = B + E_T(30) \cdot A$) da conduta em solventes próticos e apróticos

	Soventes Próticos (tipo HBD)			Solvent. Apróticos (tipo HBA)		
	$Y=AX+B$	r^a	p^b	$Y=AX+B$	r^a	p^b
Va	1,908 - 0,003 X	-0,1429	0,8187	-9,275 + 0,279X	0,8714	0,0543
Vb	-2,3406 + 0,1056X	0,9798	0,0202	11,2228 - 0,2119X	0,9639	0,0361
Vc	5,8685 - 0,0628X	-0,8050	0,1003	11,8722 - 0,2254X	-0,9143	0,0297
VIIa	2,3707 + 0,010X	0,1128	0,8996 ^c	11,5518 - 0,2136X	0,8810	0,3596^c
VIIb	2,3121 + 0,010X	0,4024	0,5019	3,0880 - 0,0014X	-0,1179	0,8821
VIIc	4,9366 - 0,030X	-0,8000	0,1999	-3,9673 + 0,1439X	0,5194	0,3698

^a r =coeficiente de correlação linear; ^b p =significância da correlação. ^c Desvio Padrão (SD). Os valores em negrito referem-se ao menor valor de p quando comparada a correlação entre ambos tipos de solventes, e não o tipo de composto

Então, os brometos **Va** e **VIIc** podem se associar com o solvente aprótico, e os brometos **Vb**, **VIIa**, e **VIIb** preferirão interagir com solventes próticos. Uma vez que **Va**, **Vc** e **VIIc** têm solvatocromismo positivo, no estado excitado, interagem com solventes próticos (HBD), e os brometos **Vb**, **Vc**, **VIIa** e **VIIb** o preferem com solventes do tipo HBA (Tabela 19).

Tabela 19. Conduta dos brometos tipo V e VII em solventes próticos e apróticos

<i>Próticos HBD</i>		<i>Apróticos HBA</i>	
<i>E. fundamental</i>	<i>E. excitado</i>	<i>E. fundamental</i>	<i>E. excitado</i>
Vb	Va	Va	Vb
VIIa	Vc		Vc
VIIb	VIIc	VIIc	VIIb, VIIa
<i>Preferência na correlação linear:</i>			
Vb	Aceita	Va	Doa
VIIb	Aceita	Vc	Doa
VIIc	Aceita	VIIa	Doa

3.8.3 Espectroscopia de RMN

O estudo solvatocrômico por RMN dos brometos tipo **V** e **VII** é uma contribuição ao estudo das interações soluto-solvente que ocorrem no estado fundamental, permitindo reconhecer qual a região da molécula que interage preferencialmente com um tipo de solvente.

A partir dos deslocamentos químicos $\delta^1\text{H}$ de RMN dos brometos tipo **V** e **VII**, nos solventes CDCl_3 e CD_3CN calculou-se a variação do deslocamento químico ($\Delta\delta$) segundo a Equação 8. Os resultados estão apresentados nas Tabelas 20 a 21.

$$\Delta\delta^1\text{H} = \delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3} - \delta^1\text{H}_{\text{CD}_3\text{CN}} \quad (\text{Eq. 8})$$

Em semelhança com acetileno a acetonitrila pode estabelecer blindagem anisotrópica. Se um hidrogênio do soluto interage com a acetonitrila, pode ocorrer a blindagem anisotrópica do mesmo e o seu sinal pode ser deslocado a campos altos.

Entretanto, esta proteção ocorre também devido às interações dipolares que a acetonitrila normalmente exerce. Então, na Eq. 8, poderão ser obtidos valores negativos.

Os valores positivos de $\Delta\delta$ podem indicar a interação dos hidrogênios com o solvente menos polar (CDCl_3), onde a forte interação {soluto- $\text{H}\cdots\text{Cl}-\text{CD}-\text{Cl}_2$ } leva o sinal do H a campos baixos. Neste caso, o clorofórmio não apresenta a blindagem por anisotropia, mas sim, de proteção devido à presença do átomo eletronegativo.

3.8.3.1. Brometos tipo V

Nos brometos tipo **V**, o espectro de RMN de ^1H em ambos solventes mostra semelhanças qualitativas. A variação do deslocamento químico ($\Delta\delta$) em todos os átomos de H (Tabela 20) é pequena (de 0,01 ppm a 0,62 ppm).

No brometo **Va** (Tabela 20), os hidrogênios mais afetados pela mudança de solvente são **H-8,8'** e **H-3** ($\Delta\delta = -0,54$ e $0,51$ ppm, respectivamente). Os hidrogênios aromáticos **H-8,8'** estão em posição *orto* à carbonila em **C-6**, e os metílicos (**H-3**) em posição *alpha* em relação à carbonila em **C-2**. Os hidrogênios **H-9,9'** sofrem um efeito importante ($\Delta\delta = 0,44$ ppm). Os hidrogênios menos afetados em **Va** são **H-5** e **H-4,4'** ($\Delta\delta = 0,24$ e $0,24$ ppm, respectivamente) e, praticamente, não há efeito nos hidrogênios **H-10** e **H-1** ($\Delta\delta = -0,1$ e $+0,1$ ppm, respectivamente).

Tabela 20. Variação do deslocamento químico ($\Delta\delta$) de ^1H em CDCl_3 e CD_3CN dos brometos tipo V

	$\Delta\delta\ ^1\text{H}$ (ppm) = ($\delta\ ^1\text{H}\ \text{CDCl}_3$) - ($\delta\ ^1\text{H}\ \text{CD}_3\text{CN}$)							
	H-1	H-3	H-4,4'	H-5	H-8,8'	H-9,9'	H-10	H-11
Va	0,08	0,51	0,24	0,29	-0,54	0,44	-0,1	-
Vb^a	0,62	0,40	^b	0,32	0,08	0,05	-	0,01
Vc	0,08	0,33	0,14	0,29	-0,01	0,10	-	-

^a Obtido a partir de $\Delta\delta\ ^1\text{H} = (\delta\ ^1\text{H}\ \text{acetona-d}_6) - (\delta\ ^1\text{H}\ \text{CD}_3\text{CN})$; ^b valor não calculado

O espectro de RMN de ^{13}C de **Va** em ambos solventes também mostra semelhanças qualitativas. A variação do deslocamento químico ($\Delta\delta$) em todos os átomos de carbono (Tabela 21) varia entre -4,7 ppm e +1,2 ppm.

Os átomos de carbono mais influenciados foram **C-7**, **C-5**, **C-8,8'** e **C-4,4'** ($\Delta\delta = -4,6$; -4,2; +1,2; -1,1 e -1,0 ppm, respectivamente). Os carbonos que sofrem efeitos de intensidade média são **C-9,9'**, **C-6**, **C-3** e **C-2** ($\Delta\delta = -0,5$; +0,7; 0,57 e 0,8 ppm, respectivamente). O carbono **C-1** sofre efeitos muito fracos ($\Delta\delta = -0,4$ ppm) e o carbono **C-10** praticamente não é afetado.

Os valores positivos indicam que o clorofórmio desprotege os carbonos **C-3**, **C-6**, **C-4,4'** e **C-8,8'**. Enquanto que os valores negativos indicam que a acetonitrila protege os carbonos **C-1**, **C-2**, **C-5**, **C-7** e **C-9,9'**. Na Figura 35, pode observar-se o mapeamento destas variações, através da estrutura **Va**.

Tabela 21. Variação ($\Delta\delta$) de ^{13}C em CDCl_3 e CD_3CN do brometo Va

	$\Delta\delta\ ^{13}\text{C}$ (ppm) = ($\delta\ ^{13}\text{C}\ \text{CDCl}_3$) - ($\delta\ ^{13}\text{C}\ \text{CD}_3\text{CN}$)									
	C-1	C-2	C-3	C-4,4'	C-5	C-6	C-7	C-8,8'	C-9,9'	C-10
Va	-0,38	-0,8	-0,6	+1,0	-4,2	+0,7	-4,6	+1,2	-0,5	0

No brometo **Vb** calcularam-se os valores referentes à diferença de deslocamento químico de hidrogênio ($\Delta\delta^1\text{H}$) entre acetona- d_6 e CD_3CN , e considerou-se o primeiro solvente como aprótico e o segundo como dipolar. Na Tabela 20, observa-se que o sinal do hidrogênio **H-1** apresenta a maior variação de deslocamento químico ($\Delta\delta = 0,62$ ppm), seguem os hidrogênios **H-3** e **H-5** ($\Delta\delta = 0,40$ e $0,32$ ppm, respectivamente). Os hidrogênios **H-1** e **H-3** estão em posição *alpha* à carbonila em **C-2**. Os hidrogênios menos afetados são **H-8,8'** e **H-9,9'** ($\Delta\delta = 0,08$ e $0,05$ ppm, respectivamente) e o sinal de **H-11** praticamente não muda de posição ($\Delta\delta = 0,01$ ppm) pelo efeito do solvente.

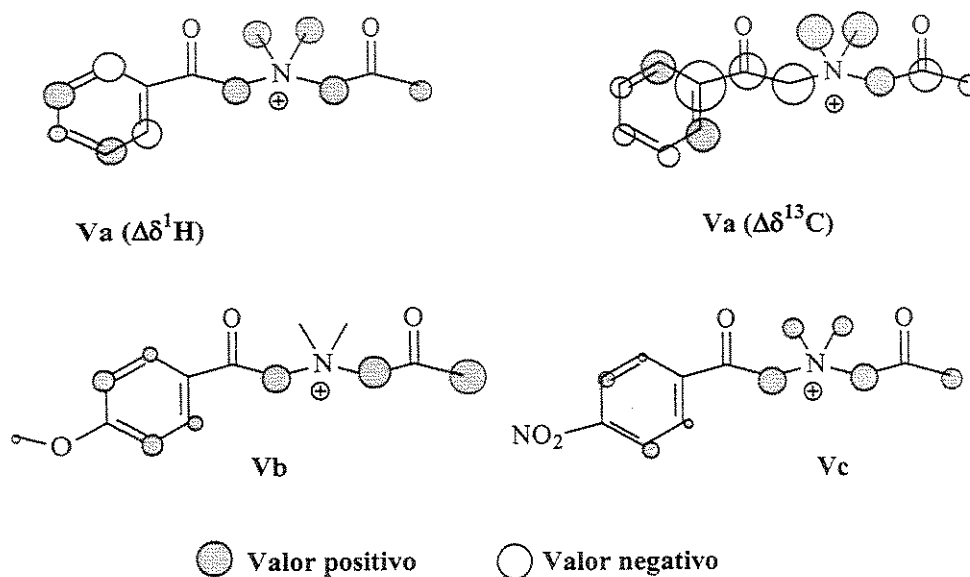


Figura 35. Representação qualitativa da $\Delta\delta^1\text{H}$ para **Vb** e **Vc**, e de $\Delta\delta^1\text{H}$ e $\Delta\delta^{13}\text{C}$ para **Va**.

No brometo **Vc**, os hidrogênios mais afetados pela mudança de solvente são **H-3**, **H-5** e **H-4,4'** ($\Delta\delta = 0,33$; $0,29$ e $0,14$ ppm, respectivamente). É interessante ver que os hidrogênios **H-4,4'** são os hidrogênios das metilas ligadas ao átomo de nitrogênio quaternário, e sofrem efeito de solvente. Os hidrogênios pouco afetados são **H-9,9'** e **H-**

1 ($\Delta\delta = 0,10$ e $0,10$ ppm, respectivamente), e os hidrogênios **H-8,8'** praticamente não são afetados ($\Delta\delta = 0,01$ ppm).

A presença do grupo nitro, em posição *para*, diminui a intensidade da variação observada em **H-8,8'** em **Va** (de $-0,54$ ppm para $-0,001$ ppm), mas o sinal negativo indica que interagem com a acetonitrila.

Os valores negativos também mostram que o solvente CD_3CN protege os hidrogênios **H-8,8'** e **H-10** em **Va**. Nos outros hidrogênios de **Va**, **Vb** e **Vc**, os valores positivos indicam que os sinais de carbono são levados a campos baixos, isto é, interagem com o clorofórmio provavelmente através de interações dipolares.

Na Figura 35 podem observar-se as regiões onde ocorrem as variações $\Delta\delta^1\text{H}$ para os brometos tipo **V**. Também observa-se que o tipo de substituinte influi na definição da região que interage com o solvente.

A região mais afetada nos três casos (**Va**, **Vb** e **Vc**) fica em torno do átomo de nitrogênio carregado positivamente (Tabela 20). Os hidrogênios aromáticos diminuem a intensidade da interação quando é *p-metóxi* substituído, e ainda mais quando é *p-nitro* substituído. Os hidrogênios terminais **H-1** sofrem efeitos grandes na presença do grupo metoxila e fracos em **Va** e **Vc**.

3.8.3.2. Brometos tipo VII

Os espectros de RMN de ^1H dos brometos tipo **VII** em ambos solventes, também apresentam semelhanças qualitativas. A variação do deslocamento químico de hidrogênio ($\Delta\delta^1\text{H}$) está na faixa de $1,21$ ppm e $-0,20$ ppm (Tabela 22).

Tabela 22. Variação do deslocamento químico ($\Delta\delta$) de ^1H em CDCl_3 e CD_3CN dos brometos tipo VII

	$\Delta\delta\ ^1\text{H}\ (\text{ppm}) = (\delta\ ^1\text{H}\ \text{CDCl}_3) - (\delta\ ^1\text{H}\ \text{CD}_3\text{CN})$							
	H-2	H-4	H-6	H-8,8'	H-9,9'	H-10	H-11,11'	H-12
VIIa	+1,21	-0,1	+0,84	+0,5	-0,2	-0,2	+0,3 ^a	-
VIIb	-0,01	-0,05	+0,47 ^a	+0,30	+0,72	-	+0,33	-0,01
VIIc	-0,02	+0,21	+0,4	+0,1	+0,1	-	+0,40 ^b	-

^a $\Delta\delta\ ^1\text{H} = (\delta\ ^1\text{H}\ \text{CD}_2\text{Cl}_2) - (\delta\ ^1\text{H}\ \text{CD}_3\text{CN})$; ^b $\Delta\delta\ ^1\text{H} = (\delta\ ^1\text{H}\ \text{acetona-d}_6) - (\delta\ ^1\text{H}\ \text{CD}_3\text{CN})$

No brometo **VIIa**, os hidrogênios mais afetados pela mudança de solvente são **H-6** e **H-2** ($\Delta\delta = 1,21$ e $0,84$ ppm, respectivamente), sendo que ambos fazem parte do anel de piridínio e estão em posição *orto* ao átomo de nitrogênio quaternário, e ainda **H-2** que sofre efeito menor, é vizinho à carbonila em **C-3**.

Os hidrogênios **H-9,9'** e **H-10** sofrem um efeito fraco ($\Delta\delta = -0,2$ ppm), enquanto que, **H-8,8'** e **H-11,11'** ($\Delta\delta = +0,5$ e $+0,3$ ppm, respectivamente) sofrem efeito médio. O hidrogênio **H-4** ($\Delta\delta = -0,1$ ppm) praticamente não é afetado.

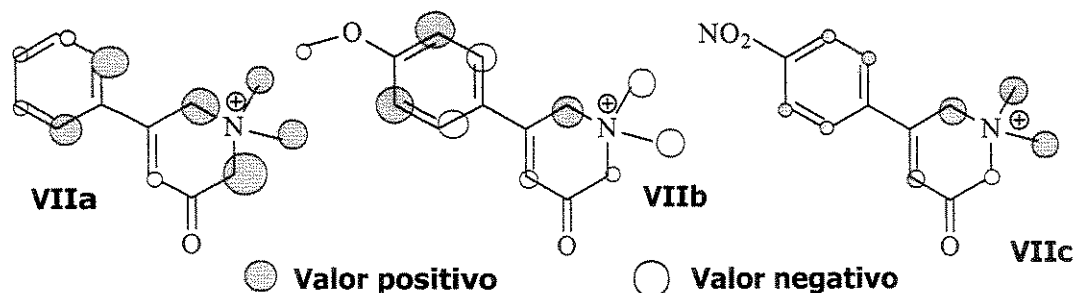


Figura 36. Representação qualitativa da variação do deslocamento químico de ^1H para os brometos tipo VII.

Os valores negativos de $\Delta\delta\ ^1\text{H}$ indicam que **H-4**, **H-9,9'** e **H-10** interagem com acetonitrila, e os restantes com CDCl_3 .

O brometo **VIIb** sofre interações mais fracas que **VIIa** (Tabela 22). A maior variação $\Delta\delta^1\text{H}$ é observada nos hidrogênios **H-9,9'** e **H-10** ($\Delta\delta = +0,72$ ppm), seguem os hidrogênios **H-6**, **H-11,11'** e **H-8,8'** ($\Delta\delta = 0,47$; $-0,33$ e $+0,30$). Os hidrogênios **H-6** e **H-11,11'** se encontram em posição *alpha* ao átomo de nitrogênio quaternário. Os menos influenciados são **H-4**, **H-2** e **H-12** ($\Delta\delta = -0,05$; $-0,01$ e $-0,01$ ppm, respectivamente).

Os hidrogênios **H-6**; **H-8,8'**; **H-9,9'**; **H-10** e **H-11,11'** apresentam valores positivos, indicando sua preferência por interação com clorofórmio. Os valores negativos em **H-2**, **H-4** e **H-12** mostram que podem interagir muito fracamente com acetonitrila. O brometo **VIIc**, que contém o grupo nitro, sofre interações mais fracas que **VIIa**. As maiores variações são nos sinais dos hidrogênios **H-6** e **H-11,11'** ($\Delta\delta^1\text{H} = 0,40$ ppm). Entretanto, a variação $\Delta\delta^1\text{H}$ de **H-11,11'** foi calculada nos solventes acetona- d_6 e CD_3CN , portanto, o valor positivo de $\Delta\delta$ indicaria que podem interagir com solventes apróticos.

3.9 CALCULO TEÓRICO

3.9.1 Determinação das Geometrias Otimizadas

As moléculas otimizadas foram as dos composto tipo V, VI e VII. Os procedimentos de obtenção das geometrias estão descritos no *tem* 4.6 (pg. 133).

3.9.1.1 Brometo de *N*-acetonil-*N,N*-dimetil-*N*-fenacilamônio (Va) e derivados (Vb) e (Vc)

Para obter a geometria otimizada dos compostos V montaram-se diversos confôrmeros (Figura 37). Estes foram classificados segundo a dupla ligação que formariam se cada uma das carbonilas enoliza. Por exemplo, o confôrmero *s*-cis/*s*-cis apresenta ambas carbonilas e os grupos volumosos respectivos, ao mesmo lado da ligação sigma.

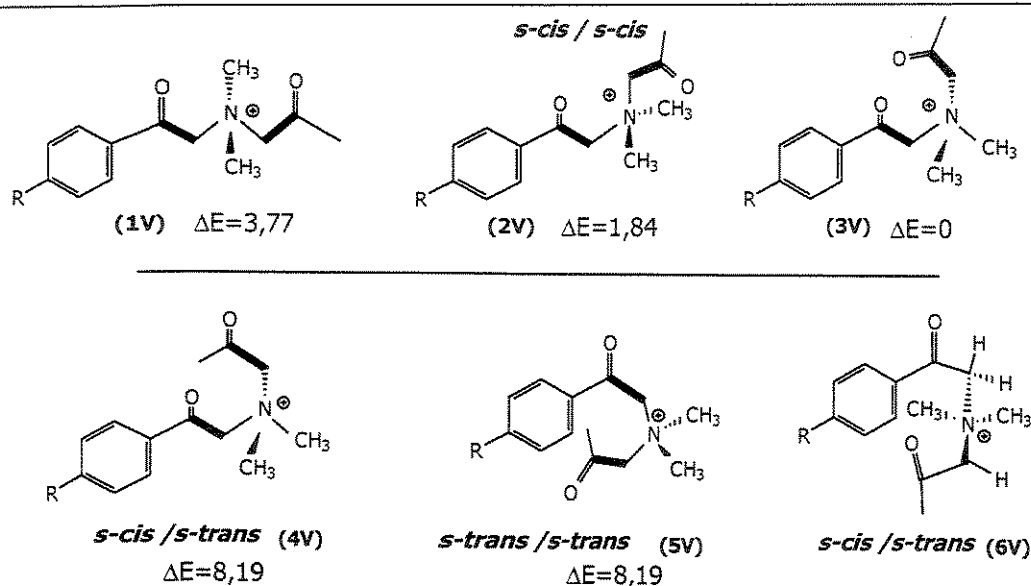


Figura 37. Geometrias de início para a procura dos confôrmeros mais estáveis dos brometos tipo V.

(ΔE = Energia Potencial relativa Kcal.mol⁻¹)

Os cálculos por *ab-initio* HF/6-31G** mostraram que a geometria **3V** é a mais estável para os brometos **V**, sem importar o tipo de substituinte (Tabela 23).

Tabela 23. Energias relativas (ΔE)^a das conformações otimizadas ^c obtidas por HF/cep-31G para os brometos **V****

Brometo	ΔE^a (HF / cep-31G**)				
	1V	2V	3V	4V	5V
Va	3,77	1,84	0	8,19	8,19
Vb	3,04	1,08	0	7,13	7,13
Vc	4,21	2,41	0	2,41	9,57

^a ΔE =Energia potencial relativa (kcal/mol)

A geometria **3V** não apresenta impedimento estéreo-espacial. O átomo de nitrogênio amínico quaternário, atua como um carbono sp^3 , permitindo a rotação em torno das ligações simples. Então, as carbonilas adotam um ângulo diedro (W_1) que parece contribuir na estabilização do confôrmero (**3V**). Para os brometos **Va**, **Vb** e **Vc** este ângulo é 168° , 168° e 165° , respectivamente.

Esta preferência deve-se, provavelmente, a uma interação $n_O \rightarrow \pi^*_{C=O}$ entre o par de elétrons de uma das carbonilas (n_O) com o orbital π^* da outra carbonila ($\pi^*_{C=O}$). Uma interação $\pi_{C=O} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ não é provável, já que tais orbitais não se sobrepõem. É obvio que também há interações estéreo-espaciais exercidas por outros grupos presentes na molécula, que favorecem esta conformação.

Por outro lado, a presença de substituintes *p*-metóxi e *p*-nitro não muda as características da geometria mais estável (**3V**), mas influi na energia relativa dos confôrmeros menos estáveis (Tabela 23).

Nos brometos **Va** e **Vb'** a segunda geometria mais estável é **2V** ($\Delta E = 1,84$ e $1,08$ kcal.mol⁻¹, respectivamente), onde a carbonila do grupo acetila está mais afastada do anel aromático, fazendo que o ângulo diedro entre ambas carbonilas aumente para ~ 256° .

O brometo **Vc** apresenta como segunda geometria mais estável à geometria **2V** juntamente com **4V** (ambas com $\Delta E = 2,41$ kcal.mol⁻¹). O ângulo diedro W_1 entre ambas carbonilas é -104° e $+104^\circ$ respectivamente.

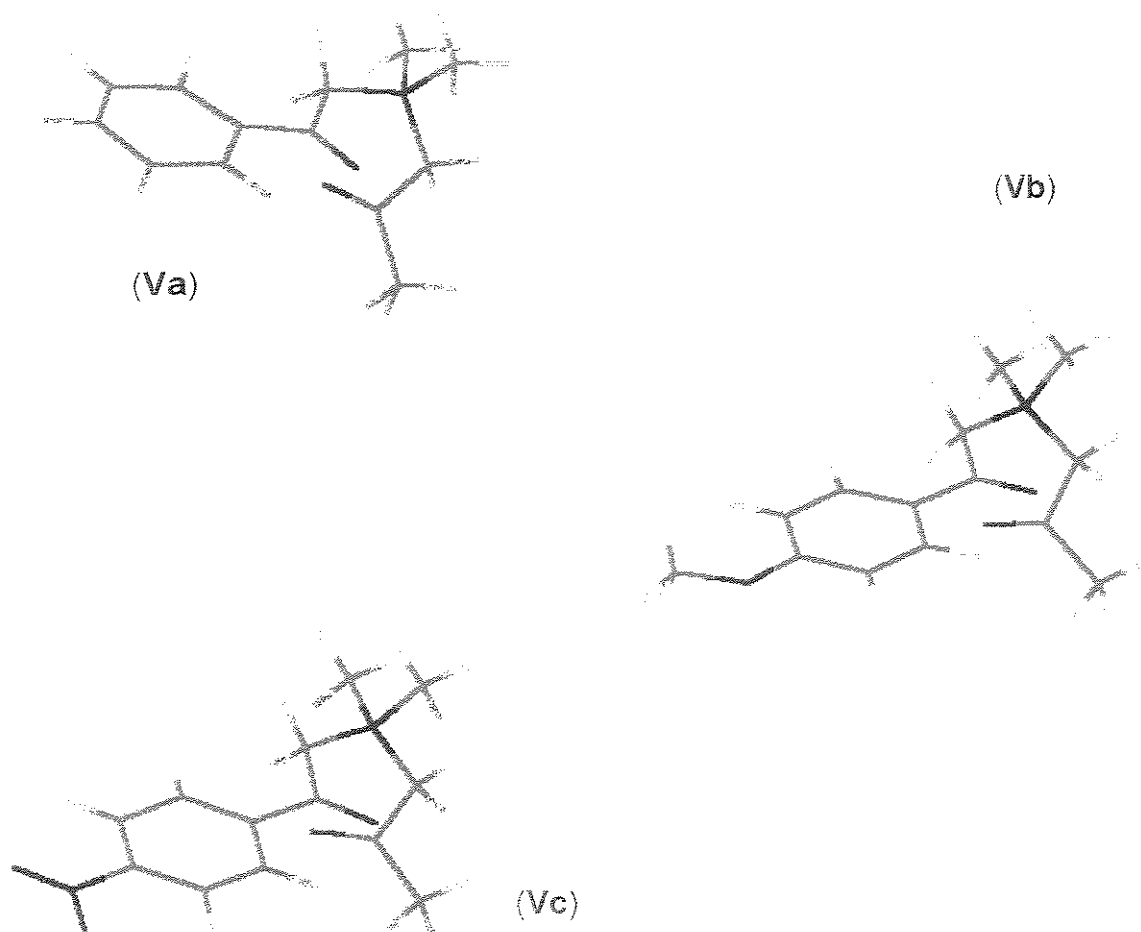


Figura 38. Geometrias mais estáveis (output) para os brometos tipo V, obtidas por HF/6-31G**

Também foi observado que no brometo aberto sem substituinte (**Va**), a geometria *s-trans/s-trans* (**5Va**) interconverte rapidamente em **4Va** ($\Delta E = 8,19$ kcal/mol) e a geometria **6Va** interconverte em **3Va** ($\Delta E = 0$ kcal/mol), a mais estável.

3.9.1.2 Brometo de 5-fenil-1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxopiridínio (**VIIa**) e seus derivados *p*-metóxi (**VIIb**) e *p*-nitro (**VIIc**)

A otimização das geometrias dos compostos **VII** foi relativamente mais fácil e rápida que a dos compostos **V**.

A partir de cálculos *ab-initio* por HF/6-31G**, e após a rotação do ângulo diedro (W_1) entre o anel aromático e o de piridínio, foi encontrado que o confômero que reflete uma meia cadeira no anel de piridínio é aquele com menor energia dentre os confômeros encontrados (Tabela 24).

Tabela 24. Energias relativas ^a das conformações otimizadas ^c para os brometos tipo VII obtidas por HF/cep-31G.**

Geometria	Confômeros estáveis – Brometos tipo VII - HF/cep-31G**					
	VIIa		VIIb		VIIc	
	ΔE	W_1	ΔE	W_1	ΔE	W_1
1	-		0	-44/316	0	-47/313
2	0,314	146	0,715	56	0,245	43
3	-	-	0,252	136	0	143
4	0-	-47/313	0,414	236	0,245	233

^a ΔE =Energia potencial relativa (kcal/mol); ^b W_1 C6-C5-C7-C8=ângulo diedro entre ambos anéis (°).

Para o brometo **VIIa** (Figura 39) os dois confômeros mais estáveis são **4VII** e **2VII** ($\Delta E = 0$ e 0,314 kcal/mol). O último assemelha-se a uma meia cadeira torcida.

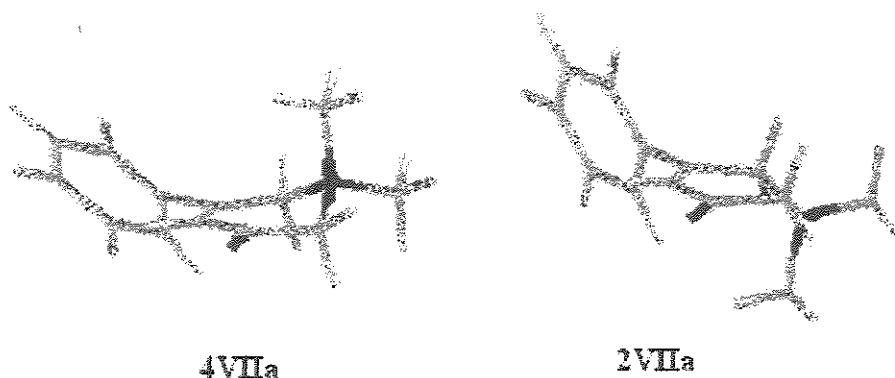


Figura 39. Conformêros mais estáveis do brometo VIIa. Obtidos por HF/6-31G**.

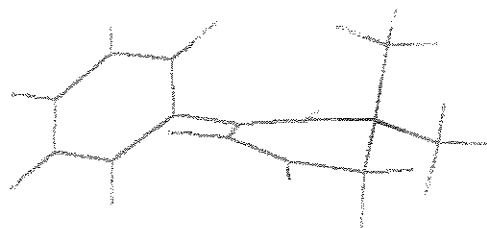
Ao que parece, o tipo de substituinte não influi no aspecto geral das geometrias mais estáveis (Tabela 24). Assim, o ângulo diedro entre ambos anéis (W_2), quase não muda em VIIa, VIIb e VIIc ($W_1 = -47^\circ$, -44° e -46° , respectivamente).

A mudança de substituinte não influi no ângulo diedro (W_3) que é formado pelo átomo de nitrogênio amínico, o plano constituído pelos dois carbonos que ligam ambos anéis e o carbono vizinho ao nitrogênio amínico ($W_3 = 173^\circ$ nos três casos). Também, a distância (Csp^2-Csp^2) entre os anéis permanece constante ($1,50 \text{ \AA}$) nos três casos.

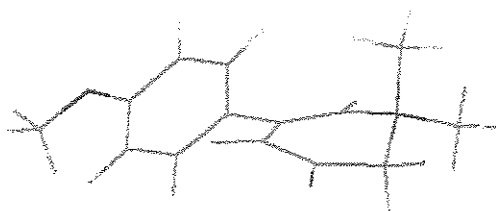
3.9.1.3 2,6-diidro-1,1-dimetil-3-óxido-5-fenilpiridínio (VIa) e seus derivados VIb e VIc.

A geometria inicial dos compostos VI foi construída no Programa Spartan, porque permite, facilmente, a inclusão de um átomo de oxigênio carregado negativamente. A geometria obtida foi exportada ao Molden^[69], para a sua otimização no Programa Gaussian 98^[7] e pelo método HF/-6-31G** (ver item 4.6).

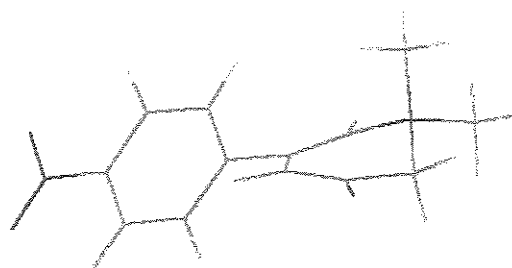
Depois de realizar as rotações através do ângulo diedro (W_2) entre o anel aromático e o de piridínio, encontrou-se uma única geometria estável (1VI), apresentada na Figura 40.



(VIa)



(VIb)



(VIc)

Figura 40. Geometria otimizada de VI obtida por HF/6-31G**

A geometria **VI** caracteriza-se por apresentar o anel de piridínio praticamente planar. As características gerais da geometria são ligeiramente afetadas pelo tipo de substituinte presente (Tabela 25). Por exemplo, a distância ($C_{sp^2}-C_{sp^2}$) entre os carbonos que liga os anéis ($R_1 = 1,496; 1,493$ e $1,496$ Å) para os três brometos. A distância ($C-O^-$) entre o átomo de oxigênio aniônico (**O-3**) e seu carbono *ipso* (**C-3**) também não é afetada ($R_2 = 1,215; 1,215$ e $1,213$ Å para **Vla**, **Vlb** e **Vlc**, respectivamente).

Tabela 25. Algumas características das geometrias otimizadas dos compostos VI, obtidas por HF/cep-31G.**

	W₂	W₃	W₄	W₅	W₆	W₇	R₁	R₂
Vla	-46/314	173	-13/347	39	-149/211	-177/183	1,496	1,215
Vlb	-43/316	173	166	40	-149/211	-177/183	1,493	1,215
Vlc	-48/312	-2	167	39	-149/211	-178/182	1,496	1,213

W_2 = ângulo diedro entre ambos anéis (C-8,C-7,C-5,C-4); W_3 = ângulo diedro entre (C-8,C-5,C-6,N-1⁺); W_4 = ângulo diedro com o carbono do óxido (C-7,C-5,C-4,C-3); W_5 = ângulo diedro (C-5,C-6,N-1⁺,C-2); W_6 = ângulo diedro com o oxigênio aniônico (N-1⁺,C-2,C-3,O-3⁻); W_7 = ângulo diedro com o carbono do óxido (O-3⁻,C-3,C-4,C-5); R_1 = raio entre os carbonos *ipso* (C-5/C-7); R_2 = raio entre o oxigênio aniônico e seu carbono *ipso* (O-3/C-3)

O ângulo diedro entre ambos anéis (W_2) muda com o tipo de substituinte, aumentando na presença do grupo nitro ($W_2 = -48^\circ$) e diminuindo com o grupo metóxi ($W_2 = -43^\circ$), quando comparado com **Vla** ($W_2 = -46^\circ$). Para o ângulo diedro ($W_3 = C-8,C-5,C-6,N-1^+$), formado pelo átomo de nitrogênio amínico (**N-1⁺**) e o plano dos carbonos que ligam ambos anéis, o carbono vizinho ao nitrogênio é influenciado notoriamente, em **Vlc** é $-2/358^\circ$, e em **Vla** e **Vlb** é 173° (Tabela 25).

3.9.2 Densidade de Carga

A partir das geometrias totalmente otimizadas, foram obtidas as cargas de Mülliken por HF/631G**.

3.9.2.1 Brometo de *N*-acetonil-*N,N*-dimetil-*N*-fenacilamônio (**Va**) e derivados (**Vb**) e (**Vc**)

Os valores de carga dos hidrogênios dos brometos **V** estão na faixa de 0,0533 a 0,2747. Em geral, estes valores são influenciados pela presença dos substituintes, aumentando segundo a seqüência **Va** > **Vb** > **Vc** (Tabela 26).

Por exemplo, quando não há substituição, o incremento da carga dos hidrogênios alquílicos segue a seqüência **H-5** > **H-3** > **H-1**. Quando o grupo metoxila está presente, a seqüência muda para **H-3** > **H-5** > **H-1**, e se a substituição é com o grupo nitro, a seqüência muda para **H-1** > **H-5** > **H-3** (Tabela 26).

Os valores das cargas dos carbonos dos brometos **V** variam nas faixas de +0,0394 a +0,5411 e -0,0151 a -0,4325. Em geral, os valores altos são apresentados por **Va**, seguido por **Vb** e depois por **Vc** (Tabela 27).

O brometo **Va** apresenta valores positivos unicamente nos carbonos **C2** e **C6** (+0,5022 e +0,5411, respectivamente). Em **Vb** os valores positivos são apresentados pelos carbonos **C1**, **C8** e **C11** (+0,5391, +0,5073/+0,2104 e +0,0394, respectivamente). Em **Vc** os valores positivos são apresentados pelos carbonos **C1**, **C8** e **C10** (+0,0611, +0,0398/+0,1873 e +0,0394, respectivamente) (Tabela 27).

Tabela 26. Cargas de Mülliken dos átomos de hidrogênio determinados para os brometos V por HF/6-31G**

H	Va	Vb	Vc
H-1	0,1995	0,1277	0,1323
	0,1833	0,0644	0,0615
	0,1570	0,1472	0,0533
H-3	0,1975	0,1054	0,1102
	0,1919	0,1790	0,1740
H-4	0,1807	0,1668	0,1612
	0,1820	0,1114	0,1154
	0,2258	0,1030	0,1085
H-4'	0,2267	0,1169	0,1210
	0,1813	0,1013	0,1043
	0,1812	0,1572	0,1580
H-5	0,1994	0,0948	0,1028
	0,2502	0,1620	0,1688
H-8	0,2081	0,2662	0,2741
H-8'	0,1597	0,2307	0,2417
H-9	0,1850	0,2446	0,2722
H-9'	0,1886	0,2560	0,2747
H-10	0,1920	-	-
H-11	-	0,1472	-
		0,0670	
		0,0682	

O nitrogênio tetrasubstituído (**N4**) apresenta valores negativos em **Va**, **Vb** e **Vc** (-0,6777; -0,2681 e -0,2728, respectivamente), que contrastam com a carga do nitrogênio do grupo nitro em **Vb** (+0,3579) (Tabela 27).

Os oxigênios carbonílicos em **C2** e **C6** (**O2** e **O6**, respectivamente) também apresentam valores negativos, sendo que as cargas em **O2** são maiores em **Va** > **Vb** >

Vc (-0,5150; -0,1891 e -0,1877, respectivamente). O oxigênio **O6** (Tabela 27) apresenta o mesmo comportamento (-0,5676; -0,3799 e -0,1671, respectivamente).

Tabela 27. Cargas de Mülliken dos átomos de carbono, oxigênio e nitrogênio , determinados para os brometos V por HF/6-31G**

Ci	Va	Vb	Vc
C1	-0,4325	+0,5391	+0,0611
C2	+0,5052	-0,0444	-0,0488
C3	-0,1358	-0,0442	-0,0439
C4	-0,1908	-0,0232	-0,2230
C4'	-0,1903	-0,0146	-0,0151
C5	-0,1280	-0,0245	-0,0276
C6	+0,5411	-0,3799	-0,3198
C7	-0,1416	-0,0782	-0,1178
C8	-0,1368	+0,5073	+0,0398
C8'	-0,0947	+0,2104	+0,1873
C9	-0,1598	-0,1987	-0,1331
C9'	-0,1585	-0,3648	-0,2657
C10	-0,1150	-0,1961	+0,0394
C11	-	+0,0394	-
O2	-0,5150	-0,1891	-0,1877
O6	-0,5676	-0,3799	-0,1671
O /OCH₃ /NO₂	-	-0,5151	-0,2018 -0,1993
N⁺ (N4)	-0,6777	-0,2681	-0,2728
N /NO₂	-	-	+0,3579

3.9.2.2 2,6-diidro-1,1-dimetil-3-óxido-5-fenilpiridínio (VIa) e seus derivados VIb e VIc.

Os valores das cargas dos átomos de hidrogênio dos compostos **VI** estão na faixa de +0,1135 a +0,2192, e podem ser considerados como valores médios (Tabela 28).

Em geral, as cargas diminuem segundo a seqüência **Vlc**, **Vla** e **Vlb** (Tabela 28) e, ao que parece, sofrem pequenos efeitos dos substituintes. Por exemplo, o hidrogênio **H-2**, apresenta +0,1725/+0,1651; +0,1716/+0,1644 e +0,1759/+0,1700 (**Vla**, **Vlb** e **Vlc**, respectivamente). O hidrogênio **H-4** apresenta cargas de +0,1330; +0,1301 e +0,1380, nos respectivos compostos. Contrariamente, os hidrogênios **H-9,9'** aumentam os valores de suas cargas com a presença do grupo nitro a 0,2192/+0,2159 de +0,1462/+0,1506 (**Vla**) e +0,1616/+0,1525 (**Vlb**) (Tabela 28).

Tabela 28. Cargas de Mülliken dos átomos de hidrogênio determinados para os compostos VI por HF/6-31G**

H _i	Vla	Vlb	Vlc
H-2	+0,1481	+0,1463	+0,1531
H-4	+0,1330	+0,1301	+0,1380
H-6	+0,1725 +0,1651	+0,1716 +0,1644	+0,1759 +0,1700
H-8	+0,1453	+0,1746	+0,1903
H-8'	+0,1715	+0,1489	+0,1658
H-9	+0,1462	+0,1550	+0,2192
H-9'	+0,1506	+0,1616	+0,2159
H-11	0,1530 +0,1563 +0,1728	+0,1525 +0,1561 +0,1723	+0,1568 +0,1590 +0,1748
H-11'	+0,1414 +0,2000 +0,1491	+0,1406 +0,2000 +0,1489	+0,1461 +0,1999 +0,1520
H-12	- - -	+0,1386 +0,1135 +0,1158	- - -

O valor das cargas dos carbonos nos compostos **VI** varia de +0,1062 a +0,5082 e de -0,0261 a -0,6665. Em geral, os valores mais altos são os de **VIc**, seguido por **VIb** e depois por **Vla** (Tabela 29).

Tabela 29. Cargas de Mülliken dos átomos de carbono, oxigênio e nitrogênio , determinados para os compostos VI por HF/6-31G**

	Vla	VIb	VIc
N1	-0,6032	-0,6028	-0,6055
C2	-0,1092	-0,1082	-0,1118
C3	+0,5074	+0,5072	+0,5082
C4	-0,3686	-0,3721	-0,3665
C5	+0,1122	0,1248	+0,1062
C6	-0,1617	-0,1667	-0,1568
C7	-0,0386	-0,0667	+0,1062
C8	-0,1426	-0,1239	-0,1520
C8'	-0,1368	-0,1256	-0,1585
C9	-0,1506	-0,2234	-0,1044
C9'	-0,1512	-0,1905	-0,1041
C10	-0,1471	+0,4144	+0,1247
C11	-0,1514	-0,1513	-0,3665
C11'	-0,1477	-0,1472	-0,1538
C12	-	-0,0261	-
O3 (óxido)	-0,6640	-0,6665	-0,6514
N (NO₂)	-	-	0,5238
O (NO₂)/OCH₃	-	-0,6631	-0,4714
O (NO₂)	-	-	-0,4753

No composto **Vla**, os carbonos **C3** e **C5** (+0,5074 e +0,1122) são os únicos com carga positiva. No composto **VIb**, o são os carbonos **C3**, **C5** e **C10** (+0,5072; +0,1248 e

+0,4144). No composto **Vlc** (Tabela 29) são **C3**, **C5**, **C7** e **C10** (+0,5082; +0,1062; +0,1062 e 0,1247, respectivamente).

O nitrogênio amínico tetrassubstituído apresenta cargas negativas semelhantes (-0,6032; -0,6028 e -0,6055), enquanto o nitrogênio do grupo nitro em **Vc** apresenta uma carga de +0,5238 (Tabela 29).

O átomo de oxigênio **O3**, do óxido em **C3** também apresenta valores negativos altos (-0,6640; -0,6665 e -0,6514) em **Vla**, **Vlb** e **Vlc**, respectivamente (Tabela 29).

3.9.2.3 Brometo de 5-fenil-1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxopiridínio (VIIa) e seus derivados *p*-metóxi (VIIb) e *p*-nitro (VIIc)

Os valores de carga dos hidrogênios dos brometos **VII** oscilam entre +0,0660 e +0,2879. Em geral, as cargas aumentam segundo a seqüência **VIIa** > **VIIc** > **VIIb** (Tabela 30).

Os hidrogênios aromáticos parecem estar influenciados pela presença do substituinte. Por exemplo, os hidrogênios **H-8,8'** apresentam em **VIIa** cargas de +0,2279/+0,2057, em **VIIb** cargas de +0,2452/+0,2291 e em **VIIc** cargas de +0,2389/+0,2587 (Tabela 30).

Também é possível observar que as cargas de **H-6** < **H-2** < **H-4**. Por exemplo, em **VIIa**, o hidrogênio **H-6** tem cargas de +0,2538/+0,2561, **H-2** tem cargas de +0,2725/+0,2649 e **H-4** cargas de +0,2757 (Tabela 30).

Os valores das cargas dos carbonos variam entre +0,0189 a +0,5175 e -0,0297 a -0,5076. Em geral, os valores mais altos são os de **VIIa**, seguido pelos valores de **VIIb** e depois por **VIIc** (Tabela 31).

No brometo **VIIa**, os carbonos **C3**, **C5** e **C7** são os únicos que apresentam carga positiva (+0,5175; +0,0189 e +0,0036). No brometo **VIIb** (Tabela 31), os carbonos **C2**, **C4**, **C6**, **C8,8'**, **C11'** e **C12**, apresentam cargas positivas (+0,365; +0,0670; +0,1444, +0,1085/+0,0597, +0,023 e 0,0379, respectivamente).

Tabela 30. Cargas de Mülliken dos átomos de hidrogênio dos brometos VII determinados por HF/6-31G**

	VIIa	VIIb	VIIc
H-2	+0,2649 +0,2725	+0,1272 +0,1471	+0,1309 +0,1523
H-4	+0,2757	+0,2852	+0,2879
H-6	+0,2538 0,2561	+0,1025 +0,1242	+0,1086 +0,1302
H-8	+0,2279	0,2452	+0,2389
H-8'	+0,2057	0,2291	+0,2587
H-9	+0,2393	0,2809	+0,2710
H-9'	+0,2361	0,2450	+0,2717
H-10	+0,2416	-	-
H-11	0,2439 +0,2481 +0,2427	0,1107 0,1377 0,1209	+0,1143 +0,1345 +0,1264
H-11'	+0,2416 +0,2583 +0,2457	0,1199 0,1250 0,1096	+0,1233 +0,1261 +0,1116
H-12	-	0,1416 0,0692 0,0660	-

No brometo **VIIc**, as cargas positivas estão localizadas nos carbonos **C2**, **C4**, **C6**, **C8,8'** e **C11'** (+0,0315; +0,0524; +0,1443; +0,0345/+0,065 e 0,0229) (Tabela 31).

O nitrogênio amínico (**N1**) apresenta cargas negativas (-0,6084; -0,2744; e -0,2813) em **VIIa**, **VIIb** e **VIIc**, respectivamente. O oxigênio carbonílico em **C3** de **VIIa**

apresenta carga de $-0,4843$ que é muito maior que a dos oxigênios do grupo nitro ($-0,2019$ e $-0,2055$ em **VIIc**). Já os oxigênios das carbonila em **C3** de **VIIb** e **VIIc** apresentam valores menores ($-0,1216$ e $-0,1024$, respectivamente).

Tabela 31. Cargas de Müliken dos átomos de hidrogênio determinados para os brometos VII por HF/6-31G**

	VIIa	VIIb	VIIc
N1	-0,6084	-0,2744	-0,2813
C2	-0,2536	+0,365	+0,0315
C3	+0,5175	-0,2074	-0,1603
C4	-0,2764	+0,0670	+0,0524
C5	+0,0189	-0,5076	-0,4793
C6	-0,1794	+0,1444	+0,1443
C7	+0,0036	-0,2744	-0,1992
C8	-0,2044	+0,1085	+0,0345
C8'	-0,2250	+0,0597	+0,065
C9	-0,1987	-0,2954	-0,1656
C9'	-0,1968	-0,2511	-0,1491
C10	-0,1839	-0,1926	-0,2589
C11	-0,3369	-0,0297	-0,0333
C11'	-0,3462	+0,0230	+0,0229
C12	-	+0,0379	-
O (C=O)	-0,4843	-0,1216	-0,1024
O (NO₂/OCH₃)	-	-0,1565	-0,2019
O (NO₂)	-	-	-0,2055
N (NO₂)	-	-	+0,3584

CAPITULO 4**MATERIAIS E MÉTODOS****4.1 INSTRUMENTAÇÃO****4.1.1 Ressonância Magnética Nuclear**

Os espectros de RMN foram obtidos em dois espectrômetros: GEMINI 300 operando a 300,1 MHz para ^1H e 75,4 MHz para ^{13}C e o espectrômetro INOVA 500 da VARIAN operando a 499,9 MHz para ^1H e 125,7 MHz para ^{13}C . Para a obtenção dos espectros, foi utilizado tetrametilsilano (0,03% TMS v/v) como referência interna. As amostras foram preparadas em tubos de ressonância de 5 mm, com concentração de substrato de 30-45 mg/mL.

Tabela 32. Condições experimentais na RMN de ^1H

Parâmetros \ Instrumento	GEMINI-300	INOVA-500
Frequência do núcleo (sfqr)	300,07 Hz	499,88 Hz
Tempo de aquisição (at)	2,667 s	4,000 s
Número de pontos de dados (np)	64 k	64k
Janela espectral (sw)	6000 Hz	8000 Hz
Número de transientes/incremento (nt)	32	32
Largura da linha à meia altura (lb)	0,3-0,7 Hz	0,3-0,7 Hz
Temperatura	21°C	21°C

Tabela 33. Condições experimentais na RMN de ^{13}C

Parâmetros \ Instrumento	GEMINI-300	INOVA-500
Frequência do núcleo (sfqr)	75,45 Hz	125,70 Hz
Tempo de aquisição (at)	0,800 s	1,024 s
Número de pontos de dados (np)	64 k	64k
Janela espectral (sw)	20000 Hz	32000 Hz
Número de transientes/incremento (nt)	512	512
Largura da linha à meia altura (lb)	1 Hz	1 Hz
Temperatura	21°C	21°C

Os espectros de R.M.N em duas dimensões (HETCOR, COLOC, HSQC e HMBC) foram obtidos nos aparelhos mencionados anteriormente, e utilizadas as seqüências de pulso e de ciclização de fase freqüentes. Outras condições importantes estão resumidas nas Tabelas 34 e 35.

Tabela 34. Condições experimentais de RMN em 2D: HETCOR e COLOC

Parâmetros/Aparelho	GEMINI-300	INOVA-500
Seqüência de pulso	HETCOR	COLOC
Temperatura	21-22°C	21- 22°C
Tempo de relaxação (d1)	1,000s	1,000s
Janela espectral (sw)	13118,8	13659,7
Janela espectral 2D (sw1)	3469,5	2928,9
Repetições	128	320
Incrementos	128	128
Tempo de aquisição (at)	0,078	0,063
Número de pontos de dados (np)	2048	2048
Nº pontos medidos por incrementos (ni)	128	128
Nº transientes adquiridos/incremento (nt)	128	320
Transmissor (tn)	C-13 (75,45 MHz)	C-13 (125,70 MHz)
Desacoplador (dn)	H-1 (300,07 MHz)	H-1 (499,88MHz)
$^1J_{C-H}$	140	140
$^nJ_{C-H}$	-	9
Tempo total do experimento	5h	14 h

4.1.2. Espectrometria de absorção no UV

Os espectros de UV foram obtidos num espectrofotômetro UV/VIS Perkin-Elmer Lambda 3B com *diode array*, numa faixa de 190 a 280 nm, entre 25 °C e temperatura ambiente, em cubetas de quartzo de caminho óptico igual a 1 cm. Em geral, as amostras tiveram concentração de substrato de 5×10^{-5} M, obtida por diluição em série.

Tabela 35. Condições experimentais de RMN em 2D: HSQC e HMBC

Parâmetros/Aparelho	INOVA-500	INOVA-500
Sequencia de pulso	HSQC	HMBC
Temperatura	21-22°C	21- 22°C
Tempo de relaxação (d1)	1,500s	1,000s
Janela spectral (sw)	3404,3 Hz; 4573,5 Hz e 7414,3 Hz	26586,9 Hz 25764,9 Hz
Janela spectral 2D (sw1)	21019,4 Hz; 22560,6 Hz e 29038,1 Hz	4686,6 Hz 4462,5 Hz
Repetições	24; 28 e 112	64 e 212
Incrementos	2x128	2x128
Tempo de aquisição (at)	0,138s; 0,150s; 0,226s e 0,224s	0,218s e 0,229s
Nº de pontos de dados (np)	2048 e 2000	2048
Nº de pontos medidos/ incrementos (ni)	128	128
Nº de transientes adquiridos/incremento (nt)	24; 28; 32 e 112	64 e 212
Transmissor (tn)	H-1	H-1
Desacoplador (dn)	C-13	C-13
$^1J_{C-H}$	140,0	140,0
$^nJ_{C-H}$	-	8,0 e 9,0
Tempo total do experimento	3h e 13h 24'	6h e 10h

4.1.3. Espectrometria de IV

Os espectros de I.V. foram obtidos num espectrofotômetro Perkin-Elmer FT-IR 1750, em pastilhas de KBr.

4.1.4 Instrumentação geral

Balança analítica Micronal, modelo Mettler H54AR, balança analítica eletrônica-CG, modelo Libror-210 e balança analítica da Perkin-Elmer AD-6 AUTO-BALANCE adequada para mg.

Aparelho de ponto de fusão da Thomas/Scientific.

4.2 SOLVENTES

Os solventes utilizados nas sínteses foram éter etílico, dioxano, metanol, etanol e acetonitrila, de qualidade técnica, ou PA tratados e purificados conforme procedimentos usuais da literatura.^[64]

Para a obtenção dos espectros de RMN com fins de caracterização, foi utilizada a mistura de solvente: $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ (2:1). Para a obtenção dos espectros de RMN com fins solvatocrômicos foram utilizados os solventes puros: acetona- d_6 ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$), CDCl_3 , CD_2Cl_2 , DMSO-d_6 , CD_3OD e D_2O (da Aldrich Chemical Co.) e também misturas dos mesmos com DMSO-d_6 (2:1).

Para a obtenção dos espectros de UV com fins de caracterização e ensaios solvatocrômicos foram utilizados diversos solventes. Eles foram previamente tratados e purificados, para satisfazer os requisitos da análise, segundo indicado na literatura: clorofórmio (CHCl_3), acetonitrila (AcCN), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilacetamida (DMAC), *N,N*-dimetilformamida (DMF), metanol (MeOH), etanol (EtOH), isopropanol (*iPro*), e água bidestilada. Para a identificação do intermediário produto da abstração do H ácido do sal oxo, também foi utilizada uma pequena quantidade de *tert*-butóxido de potássio. Para o reconhecimento do brometo de 5-fenil-2,6-diidro-1,1-dimetil-3-oxidopiridínio (intermediário azul), foi utilizada solução de NaOH (2N) em solução aquosa.

Para a obtenção dos espectros de IV foram utilizadas pastilhas de KBr .

4.3 COMPOSTOS PURIFICADOS OU SINTETIZADOS

4.3.1.- Dimetilamina anidra^[65]

Em um balão de 125 ml e 3 bocas contendo 42,5 g (1,1 mol) de NaOH (Merck) adicionaram-se, aos poucos e sob agitação, 20 mL (17,0 g; 0,2 mol) de dimetilamina ($d = 0,848$ g/mL; 40%), mantendo-se o sistema a uma temperatura menor que 0°C. Destilou-se a dimetilamina, obtendo-se 3,4 mL (2,7 g; 0,1 mol) de um líquido incolor de p.e. 7°C, em 50,0% de rendimento, mantido sob resfriamento. (lit.^[65] p.e. 7°C).

4.3.2.- Dimetilaminoacetona (III)^[65]

A uma solução de 22,5 g (33 mL; 0,5 mol) de dimetilamina anidra (item 4.3.1) em 440 ml de éter seco foi adicionada, sob agitação a 0°C, uma solução de 23,2 g (20 mL; 0,24 mol) de monocloroacetona recentemente destilada, em 100 mL de éter seco, durante 15 minutos. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 7 horas e deixada em repouso por 3 dias.

O precipitado, clorohidrato de dimetilamina, foi filtrado e lavado com éter seco. Juntou-se o filtrado com os líquidos de lavagem e secou-se em sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente e o resíduo foi destilado à pressão reduzida, obtendo-se 37,5 g (74,3%) de dimetilaminoacetona como um líquido incolor com p.e. 50-52°C/ 48 mmHg (lit.^[66] p.e. 45°C/40 mmHg).

RMN ^1H δ (ppm/ CDCl_3): 2,15 (3H; s; CH_3CO), 3,15 (2H; s; CH_2CO) e 2,27 (6H; s; $\text{N}(\text{CH}_3)_2$).

4.3.3.- Brometo de fenacila (IVa)^[66]

Em um balão de 125 ml foi preparada uma solução de acetofenona (3,2g; 26,3 mmol) em 11mL de éter seco e 22 mL de dioxano seco, e após agitação por 5 min, à temperatura ambiente (30°C), foram adicionados, gota a gota, 4,2 g (14,0 mL; 26,6 mmol) de bromo. Após uma hora de agitação, foram vertidos sobre a mistura reacional 300 g de gelo. Separou-se a fase etérea e a solução aquosa foi extraída com 30 mL de éter (3x10 ml). Os extratos etéreos combinados foram lavados, com água fria, e secos sobre sulfato de magnésio anidro. O éter foi removido sob vácuo e o resíduo bruto recristalizado com MeOH para fornecer 3,5 g (25,3 mmol; 66,7%) do produto desejado (p.f. 48-53°C) como cristais brancos.

RMN ¹H δ (ppm DMSO/CDCl₃): 4,46 (2H; s; H₆); 7,50 (3H; m; H_{4,4',5}); 7,98 (2H, d, H_{3,3'}, J_{3,4} = 8,0 Hz).

RMN ¹³C (δppm/ DMSO/CDCl₃): 30,9 (C₆); 128,9 (C_{3,3'}); 129,0 (C_{4,4'}) e 134,0 (C₂); 156 (C₅); 191,3 (C₁);

I.V. (KBr): ν_{C=O} 1694cm⁻¹.

4.3.4.- Brometo de *p*-metóxfenacila (IVb)^[67]

Foi obtido utilizando-se o mesmo procedimento do *item* 4.3.3, com pequenas alterações nas proporções de solvente. Preparou-se uma solução contendo 30,0g (0,2 mol) de *p*-metoxiacetofenona dissolvido em 85 mL de éter seco e 25 mL de dioxano. Nesta mistura foram adicionados 37,3 g (12,0 mL; 0,2 mol) de Br₂ sob resfriamento, usando gelo seco e agitação.

A seguir, adicionaram-se 300 mL de água e misturou-se. A fração etérea foi separada, lavando-se duas vezes com água destilada e depois seca em sulfato de magnésio. Após a evaporação do éter, recristalizou-se o resíduo em metanol, dando 39,7 g (86,6%) do composto p.f. 68-69 °C, (lit.^[13] 73-74 °C). O composto foi armazenado e protegido da luz.

RMN ¹H δ(ppm DMSO/CDCl₃): 3,86 (3H; s; **H**₇); 4,37(2H; s; **H**₆); 6,93 (2H; dd; **H**_{3,3'}; J_{3,4} ~ 9 Hz; J_{3,3'} ~ 2,8 Hz) e 7,94 (2H; dd; **H**_{4,4'}; J_{3,4} ~ 9 Hz; J_{4,4'} ~ 2,8 Hz).

RMN ¹³C δ(ppm DMSO/CDCl₃): 30,6 (**C**₆); 55,4 (**C**₇); 131,3 (**C**₂); 114,0 (**C**_{4,4'}); 131,2 (**C**_{3,3'}); 164,0 (**C**₅) e 189,8 (**C**₁);

I.V. (KBr) ν_{C=O} 1685 cm⁻¹

4.3.5.- Brometo de *p*-nitrofenacila (IVc)^[67]

Inicialmente, preparou-se uma mistura contendo 49,6 g (0,3 mol) de *p*-nitroacetofenona em 300 mL de éter seco e 150 mL de dioxano. Sob agitação, à temperatura ambiente, foram adicionados lentamente 15,4 mL (47,9 g; 0,3 mol) de Br₂, e, após a reação, 300 mL de água e 70 mL de éter. Num funil de decantação, foi separada a fase etérea da aquosa. Observou-se que uma parte do produto precipitou na fração aquosa, por isso, foi filtrada e lavada com 100 mL de éter. As frações etéreas foram combinadas, lavadas com água, secas com sulfato de magnésio, filtradas e finalmente evaporadas. Os sólidos combinados (da filtração e da evaporação do éter) foram recristalizados em etanol, produzindo 44,3 g do brometo de *p*-nitrofenacila (61,3%) p.f.: 97-99 °C (lit.^[12]: p.f.:97-98 °C).

RMN ^1H δ (ppm DMSO/ CDCl_3): 4,86 (2H; s; H_6); 8,24 (2H; dd; $\text{H}_{4,4'}$; $J_{4,5} = 8,8$ Hz; $J_{3,4'} = 2,4$ Hz) e 8,35 (2H; dd; $\text{H}_{3,3'}$; $J_{3,4} = 8,8$ Hz; $J_{3,4} = 2,4$ Hz).

RMN ^{13}C δ (ppm DMSO/ CDCl_3): 33,0 (C_6); 123,7 ($\text{C}_{4,4'}$); 130,1 ($\text{C}_{3,3'}$); 138,7 (C_2); 150,2 (C_5) e 190,5 (C_1).

I.V. (KBr) $\nu_{\text{C=O}}$ 1710 cm^{-1}

4.3.6.- Brometo de *N*-acetonil-*N,N*-dimetil-*N*-fenacilamônio (Va)^[12]

A uma solução de 2,5 g (25,1 mmol) de dimetilaminoacetona em 65 mL de éter seco, a 0 °C , sob agitação, foi adicionada gota a gota a uma solução contendo 5,0 g (25 mmol) de brometo de fenacila em 25mL de éter seco, durante aproximadamente 15 minutos. A mistura reacional foi agitada por 7 horas e a seguir deixou-se em repouso, à temperatura ambiente (21-25° C), por 3 dias. O produto obtido, de aspecto pastoso, foi decantado da solução etérea e cristalizado usando mistura de solventes: dissolvido em metanol quente (40 ml) e precipitado com éter quente (70 ml).

Obteve-se 5,4 g (17,8 mmol) do produto desejado como cristais cor creme e p.f. 157-160°C. (lit^[12] p.f. 155°C) com rendimento de 71,0%.

RMN ^1H δ (ppm/ DMSO: CDCl_3): 2,26 (3H; s; H_1); 3,67 (6H; s; $\text{H}_{4,4'}$); 5,36 (2H; s; H_3); 5,81 (2H; s; H_5); 7,54 (2H; t; $\text{H}_{9,9'}$; $J_{8,9} = 7,56$ Hz; $J_{9,10} = 7,84$ Hz); 7,67 (1H; tt; H_{10} ; $J_{9,10} = 7,41$ Hz; $J_{8,10} \sim 1,5$ Hz) e 8,03 (2H; dd; $\text{H}_{8,8'}$; $J_{8,9} = 7,26$ Hz; $J_{8,10} \sim 1,5$ Hz).

RMN ^{13}C δ (ppm/DMSO: CDCl_3): 28,6 (C_1); 52,2 ($\text{C}_{4,4'}$); 66,0 (C_5); 68,4 (C_3); 128,9 ($\text{C}_{8,8'}$); 128,2 ($\text{C}_{9,9'}$); 134,1(C_{10}); 134,8 (C_7); 191,1 (C_6) e 200,0 (C_2).

I.V. (KBr): $\nu_{\text{C=O}}$ (alq.) 1737 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=O}}$ (arom.) 1673 cm^{-1} .

4.3.7.- Brometo de *N*-acetonil-*N,N*-dimetil-*N*-(*p*-metóxi)-fenacilamônio (Vb)^[12]

Seguiu-se o procedimento do *item* 4.3.6, mas com o sistema protegido da luz durante todo o processo. A partir de 7,7 g (33,6 mmol) de brometo de *p*-metoxifenacila e 3,4 g (33,7 mmol) de dimetilaminoacetona, obteve-se 9,2g (27,9 mmol; 83,0 %) do produto desejado. Uma parte foi recristalizada em etanol e éter p.f. 147 (lit.^[12] p.f. 145-146°C).

RMN ¹H: δ(ppm/ DMSO:CDCl₃): 2,35 (3H; s; H₁); 3,78 (6H; s; H_{4,4'}); 3,87 (3H; s; H₁₁); 5,56 (2H; s; H₃); 5,82 (2H; s; H₅); 6,95 (2H; d; H_{9,9'}, J_{8,9} ~ 7,0 Hz) e 8,01 (2H; d; H_{8,8'}; J_{8,9} ~ 7,1 Hz).

RMN ¹³C δ(ppm/ DMSO:CDCl₃): 28,9 (C₁); 52,5 (C_{4,4'}); 55,8 (C₁₁); 65,7 (C₅); 69,0 (C₃); 114,4 (C_{9,9'}); 127,0 (C₇); 131,0 (C_{8,8'}); 165,1 (C₁₀); 189,5 (C₆); 200,2 (C₂).

I.V. (KBr): ν_{C=O} (alq.) 1740 cm⁻¹; ν_{C=O} (arom) 1678 cm⁻¹.

4.3.8.- Brometo de *N*-acetonil-*N,N*-dimetil-*N*-(*p*-nitro)fenacilamônio(Vc)

O procedimento corresponde ao descrito no *item* 4.3.6. No entanto, utilizou-se uma mistura (2:1) de éter etílico e dioxano para solubilizar o brometo de *p*-nitrofenacila. Obteve-se 12,1 (35,1 mmol) do produto desejado como cristais de p.f. 160°C, em 86 % de rendimento (lit.^[12] p.f. 163-165 °C).

RMN ¹H δ(ppm/ DMSO:CDCl₃): 2,27 (3H; s; H₁); 3,67 (6H; s; H_{4,4'}); 5,28 (2H,s; H₃); 5,95 (2H; s; H₅); 8,32 (2H; dd; H_{9,9'}; J_{8,9} = 9,16 Hz; J_{8',9} = 2,01 Hz) e 8,35 (2H, dd, H_{8,8'}; J_{8,9} = 9,16 Hz; J_{8',9} = 2,01 Hz);

RMN ^{13}C δ (ppm/ DMSO- CDCl_3): 28,6 (C_1); 52,3 ($\text{C}_{4,4'}$); 66,6 (C_5); 68,1 (C_3); 123,9 ($\text{C}_{9,9'}$); 129,8 ($\text{C}_{8,8'}$); 138,7 (C_7); 150,9 (C_{10}); 190,3 (C_6) e 199,9 (C_2);

I.V. (KBr): $\nu_{\text{C=O}}$ (alq.) 1738 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=O}}$ (arom) 1699 cm^{-1} .

4.3.9 2,6-diidro-5-fenil-1,1-dimetil-3-óxidopiridínio (VIa)^[13]

Em um balão de 50 mL foram adicionados 0,6 g (2,0 mmol) de brometo de *N*-acetoni-*N,N*-dimetil-*N*-fenacilamônio e 1,5 mL de uma solução aquosa de NaOH (2N) a 0°C. Agitou-se até o aparecimento de uma coloração azul (após aproximadamente 2 horas). Evaporou-se o solvente a 30 mmHg e deixou-se em repouso, a -10°C, durante 3 dias. A seguir, obteve-se um resíduo branco que foi recristalizado em mistura de solventes metanol e éter seco (3:1). Após dois dias de repouso à temperatura ambiente, obtiveram-se 0,3 g (1,5 mmol) de um pó creme amorfo de p.f. 255 °C em rendimento de 75,7% (*ver também item 3.7*).

IV (KBr): $\nu_{(\text{max})}$ 3412; 1641, 1451, 701 e 676 cm^{-1}

UV λ_{max} (H_2O): 592 (log ϵ 3,59) e 314 (log ϵ 4,78)

4.3.10.- Brometo de 5-fenil-1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxopiridínio (VIIa)^[13]

Em um balão de 25 mL, equipado com banho de gelo, 0° a 10°C, foram adicionados 1,5 g (5,0 mmol) de brometo de *N*-acetoni-*N,N*-dimetil-*N*-fenacilamônio e 3 mL de NaOH (2N) em solução aquosa. Agitou-se por 2 horas, até o aparecimento da cor azul e, em seguida, deixou-se atingir a temperatura ambiente. Neutralizou-se, sob resfriamento entre 0° e 10°C, com HBr (48%); o ponto de neutralização correspondeu à cor laranja escuro. Deixou-se em repouso por 2 dias, a 0°C, até o aparecimento de

cristais cúbicos. Recristalizou-se com metanol e éter seco, obtendo-se 1,1 g (3,8 mmol) de cristais alaranjados de p.f. 202-207°C (lit.^[13] p.f. 199-200°C) e rendimento 76,1%.

RMN ¹H δ(ppm/ DMSO:CDCl₃): 3,51 (6H,s, H_{11,11'}); 4,57 (2H; s; H₂); 5,27 (H₆); 6,77 (1H; s; H₄); 7,53 (3H, m, H_{9,9',10}; J_{8,9} = 7,57 Hz; J_{9,10} = 6,84; J_{8,10} = 1,46 Hz); 7,78 (2H; dd; H_{8,8'}; J_{8,9} = 7,57 Hz; J_{8,10} = 1,46 Hz);

RMN ¹³C δ(ppm/ DMSO:CDCl₃): 52,5 (C_{11,11'}); 60,1 (C₆); 65,8 (C₂); 122,0 (C₄); 127,1 (C_{9,9'}); 129,4 (C_{8,8'}); 132,0 (C₁₀); 134,0 (C₇); 151,5 (C₅) e 188,0 (C₃).

IV (KBr): ν_{α-β insat c=O} 1659cm⁻¹; ν_{C=C} 1602, 1593 e 1571cm⁻¹.

4.3.11 Brometo de 5-(*p*-metóxi)-fenil-1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxopiridínio (VIIb)^[13]

Em um balão de 25 mL, foram adicionados 3,1 g (9,2 mmol) de *N*-acetoniil-*N,N*-dimetil-*N*-(*p*-metóxi)fenacilamônio e 9mL de NaOH (2N, aq.), a uma temperatura de 15° a 20° C, agitou-se constantemente durante 5 horas controlando a temperatura. Ao precipitado formado adicionou-se HBr (48%) até neutralização (t.a). Após repouso, formou-se um precipitado que foi cristalizado em etanol. Obteve-se 2,5 g (7,92 mmol) do composto desejado, p.f. 198-200°C (lit.^[12]: 199-200°C) e em rendimento de 85,9% .

RMN ¹H δ(ppm/ DMSO:CDCl₃): 3,51 (6H; s; H_{11,11'}); 3,87 (3H; s; H₁₂); 4,50 (2H; s; H₂); 5,20 (2H; s; H₆); 6,73 (1H; s; H₄); 7,05 (2H; dd; H_{9,9'}; J_{8,9} ~ 8,0 Hz; J_{8',9} ~ 2Hz) e 7,78 (2H, dd, H_{8,8'}; J_{8,9} ~ 8 Hz, J_{8,9'} ~ 2 Hz);

RMN ¹³C δ(ppm/ DMSO:CDCl₃): 55,5 (C_{11,11'}); 56,6 (C₁₂); 60,1 (C₆); 65,6 (C₂); 114,6 (C_{9,9'}); 119,2 (C₄); 125,5 (C₇); 128,9 (C_{8,8'}); 150,8 (C₅); 162,4 (C₁₀) e 187,5 (C₃).

I.V. (KBr): ν_{α-β insat c=O} 1669cm⁻¹.

4.3.12.- Brometo de 5-(*p*-nitro)fenil-1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxopiridínio (VIIc)^[13]

Num balão de 25 mL, foram misturados 2,0 g (5,8 mmol) de brometo de *N*-acetoni-*N,N*-dimetil-*N*-(*p*-nitro)fenacilamônio e 10mL (5,8 mmol) de NaOH (2N, em etanol), a uma temperatura de -10°C. Agitou-se durante 3 horas com controle da temperatura, -10°C a 15°C. Adicionou-se HBr (48%) até neutralização (t.a). Após repouso, formou-se uma massa pastosa que foi seca em vácuo e cristalizado em etanol. Obtiveram-se 1,7 g (5,1 mmol) do composto com p.f. 210°C (lit. ^[13] 195-197°C) e em rendimento de 87,9%.

RMN ¹H δ(ppm/ DMSO:CDCl₃): 3,51 (6H; s; **H**_{11,11'}); 4,65 (2H; s; **H**₂); 5,39 (2H; s; **H**₆); 6,92 (1H; s; **H**₄); 8,09 (2H; d; **H**_{9,9'}; J_{8,9} = 8,79 Hz) e 8,33 (2H; d; **H**_{8,8'}; J_{8,9} = 8,79 Hz);

RMN ¹³C δ(ppm/ DMSO:CDCl₃): 53,1 (**C**_{11,11'}); 60,8 (**C**₆); 66,4 (**C**₂); 124,9 (**C**₄); 129,1 (**C**_{9,9'}); 125,5 (**C**_{8,8'}); 140,6 (**C**₇); 125,0 (**C**₅); 149,5 (**C**₁₀) e 188,3 (**C**₃);

I.V. (KBr): ν_{α-β insat c=O} 1684 cm⁻¹.

4.3.13.- Perbrometo de piridínio^[61]

Em um balão de duas bocas, de 125 mL, equipado com funil de adição, condensador, banho de gelo e agitação, foram adicionados 16 mL (15,7 g; 0,2 mol) de piridina (Nuclear Co.) e 30 mL HBr (48%). Em seguida, adicionaram-se, gota a gota, 8mL (24,9 g; 0,2 mol) de Br₂, quando se observou a formação de um precipitado de cor vermelha intensa. Deixou-se em repouso por 24 horas a temperatura ambiente. Recristalizou-se o precipitado formado, com metanol e éter seco, obtendo-se 27,3 g (0,1

mol) como cristais vermelhos do composto com p.f.: 134 °C e em rendimento de 50,0% (lit.^[68] p.f. 132-135°C)

RMN ¹H δ (ppm/DMSO/CDCl₃): 2,63 (1H; s; **H**₁); 8,16 (2H; dd; **H**_{3,5}; J_{3,2} = 7,10 Hz; J_{3,4} = 8,00 Hz); 8,67 (1H; tt; **H**₄; J_{3,4} = 8,00 Hz; J_{2,4} = 1,67 Hz) e 9,00 (2H; dd; **H**_{2,6}; J_{2,3} = 7,10 Hz; J_{2,4} = 1,67 Hz).

RMN ¹³C δ (ppm/DMSO/CDCl₃): 127,5 (C_{3,5}); 141,8 (C₄) e 146,6 (C_{2,6})

IV.: ν_(max) (KBr) ν_(NH) 3116, 3058, ν_(C=C) 1628, 1594, ν_(C=N) 1475 e 736, 669 cm⁻¹

4.3.14- Brometo de 5-fenil-3-hidróxi-1-metil-piridínio (VIIIa)^[13]

Em um balão de 50 mL contendo uma solução de 0,7g (2,5 mmol) de brometo de 5-fenil-1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxo-piridínio e 0,4g (1,2mmol) de perbrometo de piridínio em 20 mL de metanol, adicionou-se, gota a gota, 1 mL (3,1g; 19,4 mmol) de Br₂ com agitação constante. O solvente foi destilado e o resíduo aquecido entre 200-205 °C, por 15 min. Após resfriar o sistema, adicionaram-se 20 mL de metanol e a mistura foi refluxada por 2 horas até dissolução do resíduo. O produto pastoso foi dissolvido em água e extraiu-se com éter (2x10mL) onde cristalizou lentamente. A solução em repouso produziu 0,13 g (0,5 mmol) de um pó creme amorfo higroscópico, p.f. 222-224 °C, e rendimento de 20 % (lit.^[13]: p.f. 229-230°C).

RMN ¹H δ (ppm/DMSO/CDCl₃): 4,41 (1H; s; **H**₁₁); 7,84 (2H; dd; **H**_{8,8'}; J_{8,9} = 7,65 Hz; J_{8,10} ~ 1,50 Hz); 7,58 (3H; m; **H**_{9,9',10}); 8,23 (1H; s; **H**₄); 8,56 (1H; s; **H**₂); 9,01 (1H; s; **H**₆).

RMN ^{13}C δ (ppm/DMSO/ CDCl_3): 47,91 (C_{11}); 126,9 ($\text{C}_{8,8'}$); 127,5 (C_4) 129,1 ($\text{C}_{9,9'}$); 129,7 (C_{10}); 131,7 (C_2); 132,9 (C_7); 134,7 (C_6) 139,5 (C_5); 156,13 (C_3).

IV.: $\nu_{(\text{max})}$ (KBr) $\nu_{(\text{N-H})}$ 3257, $\nu_{(\text{C=C})}$ 1609, 1524, 1490, 384; 762, 694; $\nu_{(\text{O-H})}$ 2851 cm^{-1}

4.3.15.- Brometo de 5-(*p*-metóxi)fenil-3-hidróxi-1-metilpiridínio (VIIIb)^[13]

Num balão de 25 mL, foi adicionado uma solução de 0,5 g (1,6 mmol) de brometo de 5-(*p*-metóxi)fenil-1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxo-piridínio em 2mL de metanol e 1,0 g (3,1 mmol) de perbrometo de piridínio em 3 mL de metanol. A esta solução foram gotejados lentamente 0,2 mL (0,6 g; 4,0 mmol) de Br_2 . Após agitação e aquecimento de 200-210 °C, durante 15 min, obteve-se um óleo escuro que após repouso de três dias não cristalizou. O produto foi secado sob vácuo (2 mmHg) e submetido à separação cromatográfica, em camada fina e coluna, com metanol e éter, em diversas proporções de onde pode-se obter pequenos cristais amarelos, em rendimento de 30%. A determinação do p.f. foi dificultada, pois o composto é altamente higroscópico e devido à quantidade obtida preferiu-se obter os espectros de RMN. Entretanto, os espectros de ressonância mostram sinais do composto esperado, mas ainda com impurezas.

4.3.16.- Brometo de 5-(*p*-nitro)fenil-3-hidróxi-1-metilpiridínio (VIIIc)^[13]

Realizou-se o mesmo procedimento do *item* 4.5.14. Num balão de 25 mL, foram dissolvidos 0,5g (1,5mmol) de brometo de 5-(*p*-nitro)fenil-1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxo-piridínio em 7,2 mL de MeOH e 0,5 g (1,5 mmol) de perbrometo de piridínio em 10mL de metanol. Adicionaram-se a esta mistura, cuidadosamente, 0,7 mL (0,2 g; 1,5 mmol) de Br_2 com agitação constante. Destilaram-se 7 mL de metanol e o resíduo foi

aquecido a 200-230 °C por 20 min. Após resfriar o sistema, adicionou-se 10 mL de metanol e a mistura foi refluxada. Obteve-se um produto pastoso. Após três dias de repouso sem cristalização, secou-se sob vácuo e tentou-se a separação por cromatografia em coluna, usando como solventes metanol e éter. Obtiveram-se prismas brancos com p.f. entre 253-254 °C, em rendimento de 43%. Os espectros de ressonância das frações obtidas mostram sinais do composto esperado, mas ainda com impurezas.

4.4 MONITORAMENTOS POR UV-VIS PARA A CARACTERIZAÇÃO DE VIa

Os espectros de absorção na região do Vis-UV foram obtidos no espectrofotômetro UV/VIS Perkin-Elmer Lambda 3B com *diode array*, numa faixa de 190 a 280 nm, entre 25 °C e temperatura ambiente, em cubetas de quartzo de caminho óptico igual a 1 cm, utilizando cada um dos nove solventes antes indicados.

Em todos os casos o coeficiente de absorptividade molar ϵ foi determinado através da regressão linear dos dados entre a concentração e a absorbância, obedecendo a lei de Beer.

A determinação da constante de hiperpolarizabilidade pelo método solvatocrômico foi realizado segundo descrito nos *itens* 2.4.2 e 3.81, fazendo uso de dois solventes: DMSO e CHCl_3 , devidamente tratados.

4.4.1 Monitoração da formação do 5-fenil-2,6-diidro-1,1-dimetil-3-oxidopiridínio (VIa).

Num béquer pesaram-se 0,4 g do brometo de *N*-acetonil-*N,N*-dimetil-*N*-fenacilamônio (**Va**) e, a uma temperatura de – 40°, foi adicionado 1 mL de NaOH (2N) frio. Sob agitação, protegido da luz, deixou-se atingir a temperatura ambiente, e quando

a mistura formou uma solução homogênea, pipetaram-se 192 μL e diluíram-se a 5 mL com água bidestilada fria (5×10^{-5} M). Resfriou-se a -5°C e iniciou-se a obtenção das medidas de UV deixando atingir a temperatura ambiente (21°C). Considerou-se como branco água bidestilada fria (-5°C). Os espectros foram obtidos numa faixa de 190 a 820 nm, a cada 5 minutos durante 3 horas, até atingir a temperatura ambiente.

4.4.2 Monitoração do Brometo de 5-fenil-1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxopiridínio (**VIIa**)

Nesta etapa, foi observada, em forma qualitativa, o comportamento do brometo **VIIa**. Para isto foram realizados dois ensaios: Experimento 1 e Experimento 2. Em ambos os casos, os solventes utilizados foram DMSO, NaOH (2N, aq.), MeOH, AcCN e água bidestilada. Não foi realizada pesagem do brometo **VIIa**.

As amostras foram o brometo **VIIa** e o brometo **VIIa** mais $t\text{-BuO}^-\text{K}^+$, solubilizados nos solventes antes indicados, como se detalha a seguir:

Amostra 1: **VIIa**+solvente = Uma quantidade pequena ($< 5\text{mg}$) foi colocada em um balão volumétrico de 5ml, adicionou-se o solvente, agitou-se até solubilizar e mediu-se a absorbância.

Amostra 2: **VIIa**+ $t\text{-BuO}^-$ +solvente = Uma quantidade pequena ($< 5\text{mg}$) foi colocada em um balão volumétrico de 5ml, adicionou-se um pouco do solvente, agitou-se até solubilização, adicionou-se uma pequena quantidade de $t\text{-BuO}^-\text{K}^+$, agitou-se, adicionou-se mais solvente e mediu-se a absorção.

Experimento 1: Considerou-se como branco o solvente, foram medidas as absorções das amostras **VIIa**+solvente e **VIIa**+ $t\text{-BuO}^-$ +solvente, em dois tempos: tempo zero e tempo 8 (após 8hrs).

Experimento 2: Considerou-se como branco a solução: **VIIa**+solvente, foram medidas as absorções (**VIIa**+BuO+solvente) em dois tempos (tempo zero e tempo 8).

4.5 MONITORAMENTOS POR RMN PARA A CARACTERIZAÇÃO DE VIa

As amostras foram preparadas na sala anexa à dos equipamentos de RMN, permitindo rapidez na aquisição de espectros. Quando necessário, foram utilizados tubos de inserção contendo CDCl₃.

4.5.1 Monitoração da formação do 2,6-diidro-5-fenil-1,1-dimetil-3-oxidopiridínio (VIa).

Num tubo volumétrico de 1ml com tampa, pesaram-se 30-45 mg do composto **Va**, adicionou-se o solvente, agitou-se até solubilizar e filtrou-se para um tubo de RMN. Imediatamente, adquiriu-se um primeiro espectro de ¹H, e a seguir foram observadas as mudanças, quando presentes. Logo, obteve-se o espectro de ¹³C e também foram acompanhadas as mudanças até o final da aquisição.

As variações detalhadas deste procedimento e que tiveram bom sucesso estão resumidas na Tabela 24 da discussão dos resultados.

4.5.2 Solvatocromismo em RMN.

Foram utilizadas concentrações < 10 mg/ml dos compostos **V** e **VII**. Nos casos de saturação, as amostras foram solubilizadas com ajuda de ultra-som, e a seguir, foram novamente filtradas, sobretudo para obter os espectros de RMN de ¹³C.

4.6 CÁLCULO TEÓRICO

Os resultados apresentados correspondem àqueles obtidos no programa de cálculo Gaussian 98^[7]. Um modelo de input é apresentado no Apêndice E.

As geometrias foram construídas considerando as interações estereo-espaciais e estereo-eletrônicas presentes na estrutura de cada molécula.^[28] Em todos os casos, o contraion brometo não foi considerado. Foram utilizados três procedimentos para obter as geometrias otimizadas através de métodos semi-empíricos, MM e *ab-initio*. No Capítulo 3, referente à discussão dos resultados, são considerados unicamente os resultados obtidos a partir do método *ab initio* HF/6-31G** devido ao nível do cálculo, e a concordância dos resultados obtidos nos três métodos.

Procedimento 1: Construção “aleatória” de geometrias

No programa Spartan 94^[58] foram construídas as geometrias dos compostos tipo V (Figura 35), exportadas ao programa Molden^[69] e otimizadas no Gaussian 98^[7] utilizando a teoria Hartree-Fock (HF) com a base 6-31G**. A geometria de menor energia foi considerada a mais estável do *método 1*. Um procedimento semelhante foi realizado para os brometos VI e VII.

Procedimento 2: Procura Conformacional por Mecânica Molecular-Monte Carlo (MM-MC)

Utilizou-se o Programa Spartan-94, o qual permite liberdade rotacional de 360°, simultânea de todas as ligações simples nos brometos V e nos compostos VI e VII, permitindo-se rotação através dos ângulos diedros entre ambos anéis.

Para cada composto, a geometria de início considerada (*input*), foi a mais estável do *Método 1*. Finalmente, as geometrias de output, obtidas por MM-MC, foram otimizadas por AM1 e comparadas entre si. A geometria de menor energia foi considerada a mais estável do método 2.

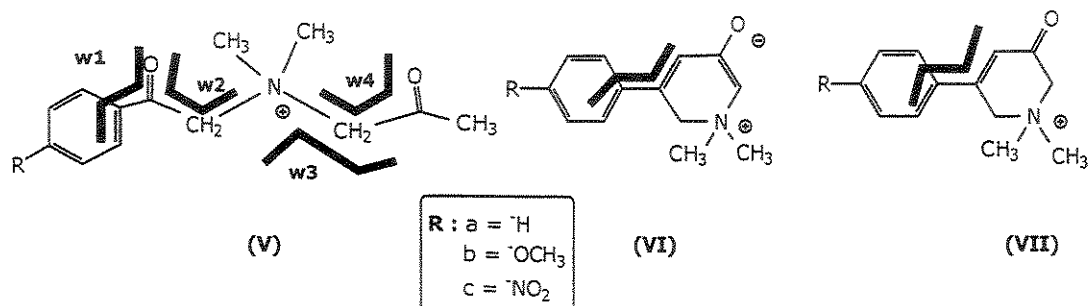


Figura 40. Ângulos diedros das rotações durante a otimização das geometrias.

Procedimento 3: Construção da Superfície de Energia Potencial

Os dados para as geometrias de início corresponderam às mais estáveis das encontradas pelo *Método 1*. O programa utilizado foi o Gaussian 98.^[7]

Para os brometos **V**, os ângulos de torção $w_1, w_2, w_3 \dots w_n$ foram girados um após o outro, a partir dos respectivos mínimos (Figura 40). Cada rotação ($R=0,1,2,3,\dots,m$) tinha 36 etapas de $10,0^\circ$ cada uma, constituindo um giro de 360° , e cada etapa foi otimizada por autoconvergência estabelecida no programa Gaussian 98^[7]. Os mínimos foram escolhidos com um critério de convergência de energia gradiente $0,000159$ hartrees ($0,1$ kcal/mol), otimizados e editados para a seguinte rotação, e assim sucessivamente até o giro do último ângulo diedro w_n . O mínimo global correspondeu à geometria que apresentou a menor de todas as energias.

Para otimizar os brometos **VI** e **VII**, foi girado o ângulo diedro, entre ambos anéis, em 36 etapas de 10,0 ° cada uma, fazendo um total de 360°. A autoconvergência foi a estabelecida no Programa Gaussian 98^[7]. O mínimo global correspondeu à geometria que apresentou a menor energia. Utilizou-se o método HF/6-31G**.

As geometrias encontradas como mínimos globais foram comparadas entre si e com aquelas obtidas pelas outras duas metodologias.

CONCLUSÕES

Foram sintetizados e caracterizados os brometos de *N*-acetoniil-*N,N*-dimetil-*N*-fenacilamônio (**Va**), brometo de 5-fenil-1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxopiridínio (**VIIa**), e seus respectivos derivados *p*-metóxi (**Vb** e **VIIb**) e *p*-nitro (**Vc** e **VIIc**). Também foi obtido o brometo de 5-fenil-3-hidróxi-1-metilpiridínio (**VIIIa**), seus derivados *p*-metóxi (**VIIIb**) e *p*-nitro (**VIIIc**), sendo que estes últimos apresentaram impurezas.

Obteve-se o intermediário azul em solução. Devido às mudanças estruturais que ocorrem com o tempo, a informação contida nos espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e RMN-2D obtidos, não foi suficiente para definir se a estrutura do composto é de cadeia aberta ou cíclica.

Na obtenção dos espectros dos brometos **V** deve ser considerado o tipo de solvente usado, uma vez que em D_2O , DMSO-d_6 e MeOD podem ciclizar e fornecer espectros de RMN com sinais indicando a presença dos compostos **VII**, que poderiam sugerir impurezas ou a não presença de **V**.

Foram obtidos os espectros de absorção no UV-Vis dos compostos **V** e **VII**, e as bandas observadas correspondem a transições $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$. Também, foi estudado o comportamento solvatocrômico dos compostos **V** e **VII**. Nos últimos, observou-se a influência do tipo de substituinte. O uso do Método Solvatocrômico mostrou que os compostos não satisfizeram a equação de McRae.

Obtiveram-se os espectros de absorção no UV-Vis em outros solventes próticos e apróticos, e efetuou-se a correlação dos mesmos com as propriedades solvatocrômicas dos compostos. Observou-se que os brometos **V** e **VIIc** têm

deslocamentos batocrômicos, e os brometos **VIIa** e **VIIb** têm deslocamento hipsocrômico.

Utilizando diversos solventes e a escala $E_T(30)$, observou-se que os brometos **Va**, **Vc** e **VIIc** apresentaram solvatocromismo negativo, enquanto que os brometos **Vb**, **VIIa** e **VIIb** apresentaram solvatocromismo positivo.

O estudo com variação de substituinte mostrou que na cadeia lateral dos brometos **V**, os centros que mais sofrem o efeito do substituinte são o hidrogênio **H-1** (Tabela 5) e o carbono **C-6** (Tabela 12). Já nos brometos **VII** são os carbonos **C-4** e **C-5** (Tabela 13).

Através do efeito de solvente por RMN, observou-se que, a região mais afetada nos três casos (**Va**, **Vb** e **Vc**) fica em torno do átomo de nitrogênio carregado positivamente (Tabela 20). O mesmo pode ser aplicado para os brometos **VII**. Os hidrogênios aromáticos diminuem a intensidade da interação ou a aumentam com o tipo de substituinte (*p*-metóxi ou *p*-nitro, respectivamente).

É difícil generalizar a conduta dos brometos **VII** devido à variação do solvente. No brometo **VIIa**, os hidrogênios mais afetados são **H-6** e **H-2**. No brometo **VIIb** são **H-9,9'** e **H-10**. Nos brometos **VIIc** os hidrogênios **H-6** e hidrogênios aromáticos, e ainda, **H-2**, **H-4** e **H-12**, apresentam valores negativos e provavelmente interagem com acetonitrila.

Podemos dizer que quando o brometo **Va** é dissolvido em D_2O ocorrem transformações estruturais: troca de H com D e abstração de **H-6** para ciclização e formação de **VIIa**, sem a observação da cor azul. Em meio básico, as mudanças estruturais que ocorrem parecem semelhantes, mas com a formação da cor azul.

Através de cálculos teóricos *ab initio* (HF/6-31g**) obtiveram-se as geometrias otimizadas e as densidades de carga dos compostos sintetizados.

Os compostos **V** adotam uma geometria semelhante ao anel de seis membros. Os brometos **VI** mantêm ambos anéis com um ângulo diedro $\sim 314^\circ$. Os brometos **VII** têm o mesmo ângulo entorno a -47° , e o anel de piridínio assemelha-se com a meia cadeira da cicloexenona.

As densidades de carga de **V** mostram que, nos brometos **V**, o carbono **C-1** tem cargas opostas a **C-6**, o que concorda com o processo de ciclização.

Ao analisar conjuntamente as cargas de Mülliken e o efeito de solvente, não se observa correlação entre os valores absolutos, nem entre os sinais. O mesmo acontece com os brometos **VII**. Isto se deve, provavelmente, ao fato de o cálculo teórico realizado supor uma molécula isolada, sem a presença de solventes.

Existem correlações entre as densidades de carga e os efeitos de substituinte, em **V** e **VII**, sobretudo para as regiões aromáticas.

Tem-se em mãos informação espectroscópica de UV, IV, RMN e cálculos teóricos para o estudo das transições relacionadas com a cor azul, que deve ser mais analisada.

Uma análise mais profunda da informação obtida permitirá não só entender melhor o comportamento desses compostos, mas também avaliar e compreender os efeitos dos substituintes nas propriedades físico-químicas e biológicas dos derivados piridostigmínicos e seus intermediários.

BIBLIOGRAFIA

1. RECONTINI, M., CAVALLI, A., HANSCH, C., A comparative QSAR analysis of acetylcholinesterase inhibitors currently studied for the treatment of Alzheimer's disease. *Chemico-Biological Interactions*, 1997. 105(3): p. 199-228.
2. YEHIA, A.I., ABDEL-AAL, The role of hydrophobic and electron donor properties in acetylcholinesterase inhibition by carbamates. *Biochem. Pharmacol.*, 1977. 26: p. 2187-2189.
3. CARDOZO, M.G., KAWAI, T., IIMURA, Y., SUGIMOTO, H., YAMANASHI, Y., HOPFINGER, A.J, Conformational analysis and molecular-shape comparisons of a series of indanone-benzylpiperidine inhibitors of acetylcholinesterase. *J. Med. Chem.*, 1992. 35(3): p. 590-601.
4. WENDISCH, D.A., Nuclear Magnetic Resonance in Industry. *Appl. Spectr. Rev.*, 1993. 28(3): p. 165-229.
5. MILLER, J., Why NMR is attracting drug designers. *Today's Chemist at work*, 2000: p. 44-49.
6. SUPPAN, P., GHONEIM, N., Solvatochromism. 1997, London: The Royal Society of Chemistry. 272.
7. FRISCH, M.J.T., G. W.; SCHLEGEL, H. B.; CHEESEMAN, J. R.; GILL, P. M. W.; WONG, M. W.; FORESMAN, J. B.; JOHNSON, B. G.; ROBB, M. A.; REPLOGLE, E. S.; GOMPERTS, R.; ANDRES, J. L.; RAGHAVACHARI, K.; BLINKLEY, J. S.; GONZALEZ, C.; MARTIN, R. L.; FOX, D. J.; DEFREES, D. J.; BAKER, J.; STEWART, J. P.; KEITH, T.; PETERSON, G. A.; MONTGOMERY, J. A.; AL-LAHAM, M. A.; ZAKRZEWSKI, V. G.; ORTIZ, J. V.; CIOŚŁOWSKI, J.; STEFANOV, B. B.; NANAYAKKARA, A.; CHALLACOMBE, M.; PENG, C. Y.; AYALA, P. Y.; CHEN, W.; HEAD-GORDON, M.; POPLE, J. A., Gaussian 98. 1998, Gaussian. Inc.: Pittsburgh PA.
8. BARBARINI, J.E., Síntese e RMN de ^{13}C de derivados do metilsulfato de neostigmina. Doutorado, Campinas: Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, 1993.
9. SANTOS, C.D., Síntese e R.M.N. de carbono-13 de haletos de 1,1-dimetil-2,6-diidro-3-ceto-piridínios-5-substituídos. Mestrado, Campinas: Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, 1995.
10. ABOU-DONIA, M., WILMARTH, K., ABDEL-RAHMAN, A., JENSEN, K., OEHME, F., KURT, T., Neurotoxicity resulting from coexposure to pyridostigmine bromide, DEET, and permethrin: implications of Gulf War chemical exposures. *J. Toxicol. Environ. Health.*, 1996. 48: p. 35-56.
11. LOTTI, M., MORETTO, A., Cholinergic symptoms and Gulf War syndrome. *Nature Medicine*, 1995. 1(12): p. 1225-1226.
12. FREIRE, A., Ressonância Magnética Nuclear de carbono-13 de sais heterocíclicos e de seus precursores. Doutorado, São Paulo: Instituto de Química, Universidade de São Paulo, 1982.
13. DENNIS, N., KATRITZKY, A. R., RITTNER, R., 1,3-Dipolar character of six-membered aromatic rings. Part XXV. 5-Aryl-1-methyl-3-oxidopyridiniums. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.*, 1976: p. 2329-2334.

14. TAYLOR, P., Anticholinesterase agents, in *Pharmacological Basis of Therapeutics*, McGraw-Hill, Editor. 1996, Molinoff, P.B., Ruddon, R.W.: New York. p. 161-176.
15. SUSSMAN, J.L., HAREL, M. FROLOW, F., OEFNER, C., GOLDMAN, A., TOKER, L., SILMAN, I., Atomic structure of acetylcholinesterase from *Torpedo californica*: A prototypic acetylcholine-binding protein. *Science*, 1991. 253: p. 872-879.
16. LINDSTROM, J.M., Acetylcholine receptors and myasthenia. *Muscle & Nerve*, 2000. 23(4): p. 453-477.
17. KAUR, J., ZHANG, M. Q., Molecular modelling and QSAR of reversible acetylcholinesterase inhibitors. *Current Med. Chem.*, 2000. 7(3): p. 273-294.
18. KOVARIK, Z., RADIC, Z., GRGAS, B., SKRINJARIC-SPOLJAR, M., REINER, E., SIMEON-RUDOLF, V., Amino acid residues involved in the interaction of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase with the carbamates Ro 02-0683 and bambuterol, and with terbutaline. *Biochim. Biophys. Acta*, 1999(1433): p. 261-271.
19. TUOVINEN, K., KALISTE-KORHONEN, E., RAUSHEL, F. M., HÄNNINEN, O., Success of pyridostigmine, physostigmine, eptastigmine and phosphotriesterase treatments in acute sarine intoxication. *Toxicology*, 1999. 134: p. 169-178.
20. FRANCIS, P.T., PALMER, A. M., SNAPE, M.M WILCOCK, G. K., The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: A review of progress. *J. Neurol. Neurosurgery Psychiatry*, 1999. 66(2): p. 137-147.
21. SERVATIUS, R.J., OTTENWELLER, J. E., GUO. W., BELDOWICZ, D., ZHU, G., NATELSON, H. Effects of inescapable stress and treatment with pyridostigmine bromine on plasma butyrylcholinesterase and the acoustic startle response in rats. *Physiol. Behavior*, 2000. 69(3): p. 239-246.
22. GREENLEE, W., CLADER, J., ASBEROM, T., McCOMBIE, S., FORD, J., GUZIK, H., KOZLOWSKI, J., LI, S., SIU, C., LOWE, D., VICE, S., ZHAO, H., e col., Muscarinic agonist and antagonist in the treatment of Alzheimer's disease. *Il Farmaco*, 2001. 56: p. 247-250.
23. RITTNER, R., BARBARINI, J.E., HÖEHR, N., A Carbon-13 nmr study of 2-substituted-5-N'-N'-Dimethylaminophenyl-N,N-dimethylcarbamates: correlations of substituent-induced chemical shifts with substituent parameters. *Canadian J. Anal. Sci. Spect.*, 1999. 44(6): p. 181-186.
24. RITTNER, R., BARBARINI, J. E., HÖEHR, N. F., Novos carbamatos com potencial de atividade anticolinesterásica. *An. Acad. Bras. Ciênc.*, 1993. 65(1): p. 107-108.
25. GRAUER, E., ALKALAI, D., KAPON, J., COHEN, G., RAVEH, L., Stress does not enable pyridostigmine to inhibit brain cholinesterase after parenteral administration. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000. 164(3): p. 301-304.
26. KATRITZKY, A.R.e.c., *Heterocyclic Chemistry*. 2 ed. 1991. 32.
27. GILCHRIST, T.L., *Heterocyclic Chemistry*, ed. 3. 1997, London: Longman. 414.
28. MARCH, *Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure*. 1992. p. 330-332.
29. FRESH, A.R., JENCHS, W. P., *J. Am. Chem. Soc.*, 1970(92): p. 5432.

30. ACHESON, R.M., Cap. V: Heterocyclic analogues of benzene with one heteroatom, in *An introduction to the chemistry of heterocyclic compounds*, Wiley, Editor. 1976: New York. p. 228-297.
31. BEAK, P., *Acc. Chem. Res.*, 1977(10): p. 186.
32. HOMANS, S.W., *A dictionary of concepts in nuclear magnetic resonance*. 1995, Oxford: Clarendon Press. 372.
33. NORWOOD, T.J., BOYD, J., HERITAGE, J. E., SOFFE, N., CAMPBELL, I. D., *J. Magn. Reson.*, 1990. 87: p. 488.
34. FRIEBOLIN, H., *Basic one- and two-dimensional NMR spectroscopy*. 2 ed. 1993, Weinheim: VCH.
35. SILVERSTEIN, R.M., BASSLER, G. C., MORRIL, T. C., *Identificação espectrométrica de compostos orgânicos*. 5 ed. 1994, G: Guanabara. 387.
36. GIL, V.M.S., GERALDES C. F. G.C., *Ressonância Magnética Nuclear: Fundamentos, métodos e aplicações*. 1987, Coimbra: Fundação Calouste Gulbenkian. 1012.
37. KESSLER, H., BERMEL, W., GRIESINGER, C., Recognition of NMR proton spin systems of Cyclosporin A via Heteronuclear proton-carbon Long-Range Couplings. *J. Am. Chem Soc.*, 1985. 107: p. 1083-1084.
38. MOREAU, S., VEIGNIE, E., Use of Long-Range ^1H , ^{13}C Correlation experiments (COLOC) for assignment of the ^{13}C NMR Spectrum of cloroquine and related 4-aminoquinoline compounds. *Magnet. Reson. Chem.*, 1990. 28(4): p. 377-379.
39. BAX, A., SUMMERS, M. F., ^1H and ^{13}C Assignments from Sensitivity-enhanced Detection of Heteronuclear Multiple-Bond Connectivity by 2D Multiple Quantum NMR. *J. Am. Chem Soc.*, 1986. 108: p. 2093-2094.
40. RAHMAN, A.-U., CHOUDHARY, M. I., *Solving problems with NMR spectroscopy*. 1996, London: Academic Press. 230.
41. KAYSER, F., BIESEMANS, M., GIELEN, M., WILLEM, R., Caracterização of the dibutylstannylene derivative of pyridoxine by proton detected 2D heteronuclear correlation NMR. *Magnet. Reson. Chem.*, 1994. 32: p. 358-360.
42. REICHARDT, C., Solvatochromism, thermochromism, piezochromism, halochromism, and chiro-solvatochromism of pyridinium N-phenoxide betaine dyes. *Chem. Soc. Review*, 1992: p. 147-153.
43. MACHADO, V.G., MACHADO, C., NASCIMENTO, MdaG., REZENDE, M.C., Solvatochromism and preferential solvation of aryliminometilpyridinium iodides in binary mixtures. *J. Phys. Org. Chem*, 1997. 10: p. 731-736.
44. GORMAN, A.A., HUTCHINGS, M.G., WODD, P.D., Solvatochromism of an aminobenzodifuranone: an unprecedented positive wavelength shift. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996. 118: p. 8497-8498.
45. REICHARDT, C., *Chem. Rev.*, 1994. 94: p. 2319.
46. REICHARDT, C., Empirical parameters of the polarity of solvents. *Angew. Chem. Internat. Edit.*, 1965. 4(1): p. 29-40.
47. FABIAN, J., ZAHRADNIK, R., *Angew. Chem. Int. Engl.*, 1989. 28: p. 677.

48. MACHADO, V.G., MACHADO, C., NASCIMENTO, MdaG., REZENDE, M.C., Compostos Halocrômicos e cromóforos. Quím. Nova, 1996. 19(5): p. 523-528.
49. DIMROTH, K., RICHARDT, C., SIEPMANN, T., BOLHMANN, F., Liebigs Ann. Chem., 1963. 661: p. 1.
50. BURAWOY, L., Tetrahedron, 1963. 19: p. 419.
51. EFFENBERGER, F., WÜRTHNER, F. STYBE, F., J. Org. Chem, 1995. 60.
52. CARONNA, T., MEILLE, S. V., MESSINA, M. T., METRANGOLO, P., RESNATI, G., CORRADI, E., Photophysical properties of some newly synthesised N-perfluoroacetylpyridiniumaminides. J. Photochem. Photobiol. A: Chemistry, 1999. 127: p. 39-44.
53. MISHRA, B.K., KUANAR, M., MISHRA, A., BEHERA, G.B., Reversal in solvatochromism: an ET(30) switch for a new class of cyanine dyes. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1996. 69: p. 2581-2584.
54. DAWBER, J., G., WILLIAMS, R. A., A nuclear magnetic resonance study of the solvatochromism of a pyridinium betaine. J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1, 1986. 82: p. 3097-3112.
55. PENN, B.G., CARDELINO, B.H., MOORE, C.E., SHIELDS, A.W., FRAZIER, D.O., Prog. Crystal Growth and Charact., 1991. 22.
56. LOOSER, H., BAURMET, J.C., BJORKLUND, G.C., JUNDT, D., TWIEG, R.J., J. Org. Chem., 1989. 54: p. 3774-3778.
57. McRAE, E.G., J. Phys. Chem., 1957. 61: p. 562-572.
58. HEHRE, W.J.B., L. D.; SHUSTERMAN, A. J., Spartan. 1995.: Irvine.
59. ALLINGER, N.L., Química Orgânica. 2 ed. 1978, Guanabara Dois:RJ.
60. CAREY, F.A., Organic Chemistry. 3 ed, ed. McGraw-Hill. 1996, N.Y. 730-733.
61. FIESER, L., FIESER, M., Reagents for Organic Synthesis. 1967, Wiley: New York. p. 967.
62. SADTLER, SADTLER STANDARD SPECTRA. 1972, Philadelphia: Sadtler Research Laboratories INC.
63. RAO, Ultraviolet Spectroscopy. 1978, Wiley: New York.
64. FURNIS, B.S., HANFORD, A.J., ROGERS, V., SMITH, P. W. G., TATCHELL, A. R., Vogel's textbook of practical organic chemistry. 4 ed. 1978, London: Longman. 735.
65. ZAUGG, H.E., HORROM, B. W., Basic esters and amides of (-substitued)diphenylacetic acids. J. Am. Chem. Soc., 1950. 72: p. 3004.
66. RITTNER, R., Comunicações pessoais não publicadas. 1998.
67. SCHEVCHUK, M.I., DOMBOVSKII, A. V., The preparation of α -monobromomethyl aryl ketones by bromination of methyl aryl ketones in dioxane. J. Gen. Chem. URSS, 1963. 33(4): p. 1135-1136.
68. PAQUETTE, L.A., Encyclopedia of reagents for organic synthesis. Vol. 6. 1997, Chichester: Wiley. 4370-7373.
69. Schaftenaar, G. e Noordik, J.H., Molden: a pre- and post-processing program for molecular and electronic structures, J. Comput.-Aided Mol. Design, 14 (2000) 123-134.

APÊNDICE A

Dados espectroscópicos de UV

Tabela A1. Brometo de *N*-acetoniil-*N,N*-dimetil-*N*-fenacilamônio (V) e seus derivados *p*-metóxi (Vb) e *p*-nitro (Vc)

	Solvente	A ^a	ε ^b	log ε	$\lambda_{\max}$ ^c	$\nu_{\max}$ ^d	$\bar{\gamma}$ ^e
Va	água	0,74323	14864,6	4,17	252	3,968	3,97
	acetonitrila	0,12024	2404,8	3,38	288	3,472	3,47
	clorofórmio	0,91763	18352,6	4,26	256	3,906	3,91
	metanol	0,00864	172,8	2,24	292	3,425	3,42
	DMSO	0,08363	1672,6	3,22	330	3,030	3,03
	etanol	0,30693	6138,6	3,79	336	2,976	2,98
	DMAC	0,18526	3705,2	3,57	320	3,125	3,13
	DMF	0,23477	4695,4	3,67	268	3,731	3,73
	ISOPROP	0,15653	3130,6	3,50	334	2,994	2,99
Vb	água	0,46465	9293,0	3,97	290	3,448	3,45
	acetonitrila	0,80612	16122,4	4,21	288	3,472	3,47
	clorofórmio	0,13423	2684,6	3,43	296	3,378	3,38
	metanol	0,10144	2028,8	3,31	288	3,472	3,47
	DMSO	0,11486	2297,2	3,36	318	3,145	3,14
	Etanol	0,76841	15368,2	4,19	329	3,040	3,04
	DMAC	0,25074	5014,8	3,70	276	3,623	3,62
	DMF	0,95653	19130,6	4,28	288	3,472	3,47
	ISOPROP	0,51035	10207,0	4,01	336	2,976	2,98
Vc	água	0,53357	10671,4	4,03	266	3,759	3,76
	acetonitrila	0,49390	9878,0	3,99	262	3,817	3,82
	clorofórmio	0,17521	3504,2	3,55	264	3,788	3,79
	metanol	0,00551	110,2	2,04	260	3,846	3,85
	DMSO	0,05682	1136,4	3,06	371	2,695	2,70
	etanol	0,29066	5813,2	3,76	286	3,497	3,50
	DMA	0,15845	3169,0	3,50	275	3,636	3,64
	DMF	0,02962	592,4	2,77	432	2,315	2,31
	ISOPROP	0,07376	1475,2	3,17	376	2,660	2,66

^a A=absorbância; ^b ε = absorvidade; ^c comprimento de onda máximo (nm); ^d frequência $\times 10^4$ (seg⁻¹); ^e $\bar{\gamma}$ = número de onda $\times 10^9$ (cm⁻¹).

Tabela A2. Brometo de 1,2,4,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxo-5-fenilpiridínio (VII) e seus derivados

	Solvente	A ^a	ϵ ^b	log ϵ	$\lambda_{\max}$ ^c	$\nu_{\max}$ ^d	$\bar{\nu}$ ^e
VIIa	água	0,10948	2189,6	3,34	298	3,356	3,36
	acetonitrila	0,00530	106,0	2,03	297	3,367	3,37
	clorofórmio	0,22214	4442,8	3,65	308	3,247	3,25
	metanol	0,00389	77,8	1,89	292	3,425	3,42
	DMSO	0,08397	1679,4	3,23	297	3,367	3,37
	etanol	0,25291	5058,2	3,70	276	3,623	3,62
	DMAC	0,00863	172,6	2,24	393	2,545	2,54
	DMF	0,25795	5159,0	3,71	294	3,401	3,40
	ISOPROP	0,03557	711,4	2,85	300	3,333	3,33
VIIb	água	0,79738	15947,6	4,20	338	2,959	2,96
	acetonitrila	0,52060	10412,0	4,02	332	3,012	3,01
	clorofórmio	0,89375	17875,0	4,25	350	2,857	2,86
	metanol	0,05112	1022,4	3,01	332	3,012	3,01
	DMSO	0,15496	3099,2	3,49	329	3,040	3,04
	Etanol	0,63567	12713,4	4,10	318	3,145	3,14
	DMAC	0,20780	4156,0	3,62	329	3,040	3,04
	DMF	1,09940	21988,0	4,34	332	3,012	3,01
	ISOPROP	0,73592	14718,4	4,17	334	2,994	2,99
VIIc	Água	0,56923	11384,6	4,06	300	3,333	3,33
	acetonitrila	0,60928	12185,6	4,09	294	3,401	3,40
	clorofórmio	0,07800	1560,0	3,19	286	3,497	3,50
	metanol	0,06752	1350,4	3,13	294	3,401	3,40
	DMSO	0,46552	9310,4	3,97	308	3,247	3,25
	etanol	0,20299	4059,8	3,61	286	3,497	3,50
	DMAC	0,03518	703,6	2,85	478	2,092	2,09
	DMF	0,53445	10689,0	4,03	300	3,333	3,33
	ISOPROP	0,30898	6179,6	3,79	300	3,333	3,33

^a A=absorbância; ^b ϵ = absortividade; ^c comprimento de onda máximo (nm); ^d frequência (seg⁻¹); ^e $\bar{\nu}$ = número de onda (cm⁻¹).

APÊNDICE B

Dados espectroscópicos de IV e rendimentos nas sínteses

TABELA B1. Brometos de *N*-acetoniil-*N,N*-dimetil-*N*-fenacilamônio 5-substituído (Va, Vb e Vc) em pastilhas de KBr.

Composto	Neste trabalho			Literatura				
	ν/cm^{-1}			Freire ^a		Dennis ^a		
	C=O Alifático	C=O Aromático	Outros	C=O Alifático	C=O Aromático	C=O Alifático	C=O Aromático	Outros
Va	1727	1693	1596,1581,1454, 1233,1176 ^b	1715	1665	1725	1690	1600,1570,1510, 1260, 1010 ^b
Vb	1740	1678	1603,1574,1514, 1262 ^b	1729	1665	1740	1675	1600,1510, 1260,1020 ^b
Vc	1738	1699	1512 ^c	1724	1662	1735	1690	1600;1520;1345 ^c

^a Nujol (ν , cm^{-1}); ^b Estiramento $\nu_{\text{C-O}}$; ^c Estiramento $\nu_{\text{C=N}}$

TABELA B2. Brometo de 1,2,3,6-tetraidro-1,1-dimetil-3-oxopiridínio 5-fenilpiridínio e seus derivados *p*-metóxi e *p*-nitro (VIIa, VIIb e VIIc).

Composto	Experimental			Literatura				
	ν/cm^{-1} (Pastilhas de KBr).			Freire ^a		Dennis ^a		
	C=C α,β -insat	C=O	Outro	C=C α,β -insat	C=O	C=C α,β -insat	C=O	Outro
VIIa	1602,1593,1571	1659	1449	1601,1590,1570	1660	1610,1600,1570; 1515	1665	-
VIIb	-	1669	^b	1620,1590,1570	1670	1610,1600,1570; 1515	1665	1245, 1020 ^b
VIIc	-	1689	^c	1610,1600;1520 ^c	1670	1610,1595,1580	1680	1515 ^c

^a Nujol (ν , cm^{-1}); ^b Estiramento $\nu_{\text{C-O}}$; ^c Estiramento $\nu_{\text{N=C}}$

2,6-diidro-1,1-dimetil-3-óxido-5-fenilpiridínio (VIa)

I.V. (KBr) ν_{max} 3412(OH); 1641, 1451, 701 e 676 cm^{-1} .

UV. λ_{max} 592 nm (log ϵ 3,59) e 314 nm (log ϵ 4,78).

Tabela B3. Rendimento, ponto de fusão e frequências no I.V. dos brometos VIII e seus derivados *p*-metóxi e *p*-nitro.

R	Experimental			Literatura			Frequências de absorção no I.V /cm ⁻¹					
							Experimental			Literatura		
	Rend. %	Aspecto físico	P.f. °C	Aspecto físico	Rend. %	P.f. °C	ν O-H	ν C=C	ν N-H ^a	ν C=C	ν O-H	ν C-C
VIIIa	20	Agulhas cinza	222-224	Agulhas crema	44	222-224	2851	1609, 1524, 1490, 1384; 762, 694	3257	^b	2610	1610, 1595, 1575, 760, 690
VIIIb	30	prismas amarelos	-	Prismas	27	197-198	2852	1615, 1400	3432	1589, 1508, 1400, 1277	2700	1610; 1585, 1570, 1270
VIIIc	43	Prismas brancos	253-254	Placas amarelo claro	^b	266-268	2029	1638, 1610, 1489, 1401, 1098	3426	1636, 1610; 1348	2700	1600, 1585, 1520; 1345

^a Estiramento ν_{NH} do perbrometo de piridínio, presente como impureza / cm⁻¹; ^b Não definido.

TABELA B4. Valores de ponto de fusão e rendimentos dos compostos sintetizados

Composto	p.f. (°C)	Rendimento (%)	Item da Parte Experimental	Pg.
III	-	74,3	4.3.2	120
IV a	48-53	66,7	4.3.3	121
IV b	68-69	86,6	4.3.4	121
IV c	97-99	61,3	4.3.5	122
Va	157-160	71,0	4.3.6	123
Vb	147	83,0	4.3.7	124
Vc	160	86,0	4.3.8	124
VI a	255	75,7	4.3.9	125
VIIa	202-207	76,1	4.3.10	125
VIIb	198-200	85,9	4.3.11	126
VIIc	210	87,9	4.3.12	127
PyHBr₃	134	50,0	4.3.13	127
VIIIa	222-224	20,0	4.3.14	128
VIIIb	-	30,0	4.3.15	129
VIIIc	253-254	43,0	4.3.16	129

APÊNDICE C

Espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e 2D

BFASSP 1h/dms0-d6 c/cdc13 dez23c1oh5

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO

Ambient temperature

File: dez23c1oh5

INNOVA-500 "mrsun"

PULSE SEQUENCE

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 4.000 sec

Width 9517.0 Hz

32 repetitions

OBSERVE H1, 499.8850911 MHz

DATA PROCESSING

line broadening 0.5 Hz

FT size 131072

Total time 2 min, 8 sec

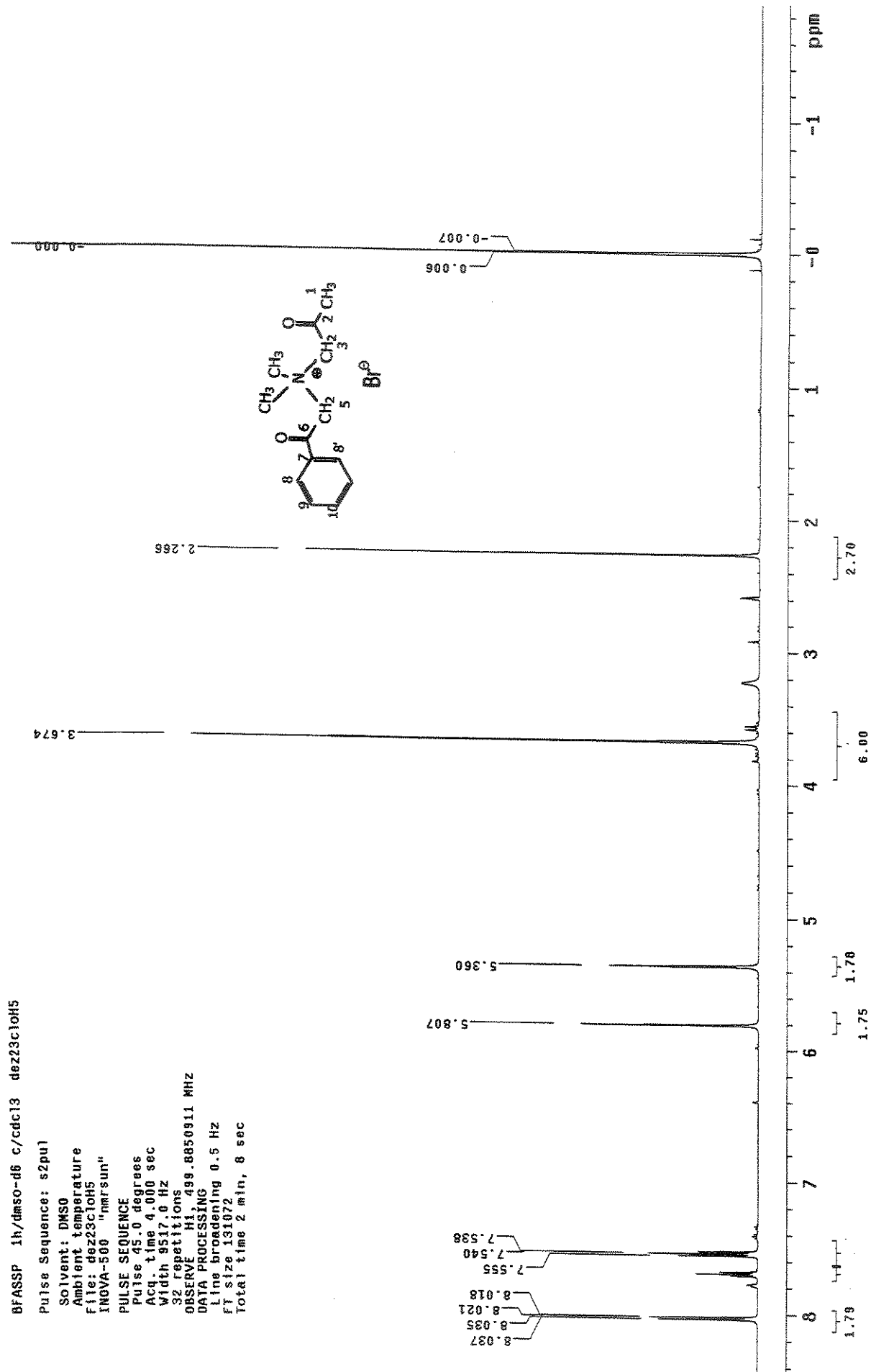


FIGURA C1. ESPECTRO DE RMN ¹H (500MHZ) DO BROMETO DE N-ACETONIL-N,N-DIMETIL-N-FENACILAMÔNIO (Va)

Celina BFASPP dez27cloC
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 User: 1-14-87
 File: dez27cloC
 INOVA-500 "nmrsun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.500 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.024 sec
 Width 32051.3 Hz
 3000 repetitions
 OBSERVE C13, 125.6955852 MHz
 DECOUPLE H1, 499.8852557 MHz
 Power 30 dB
 Continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 FT size 131072
 Total time 2 hr, 6 min, 39 sec

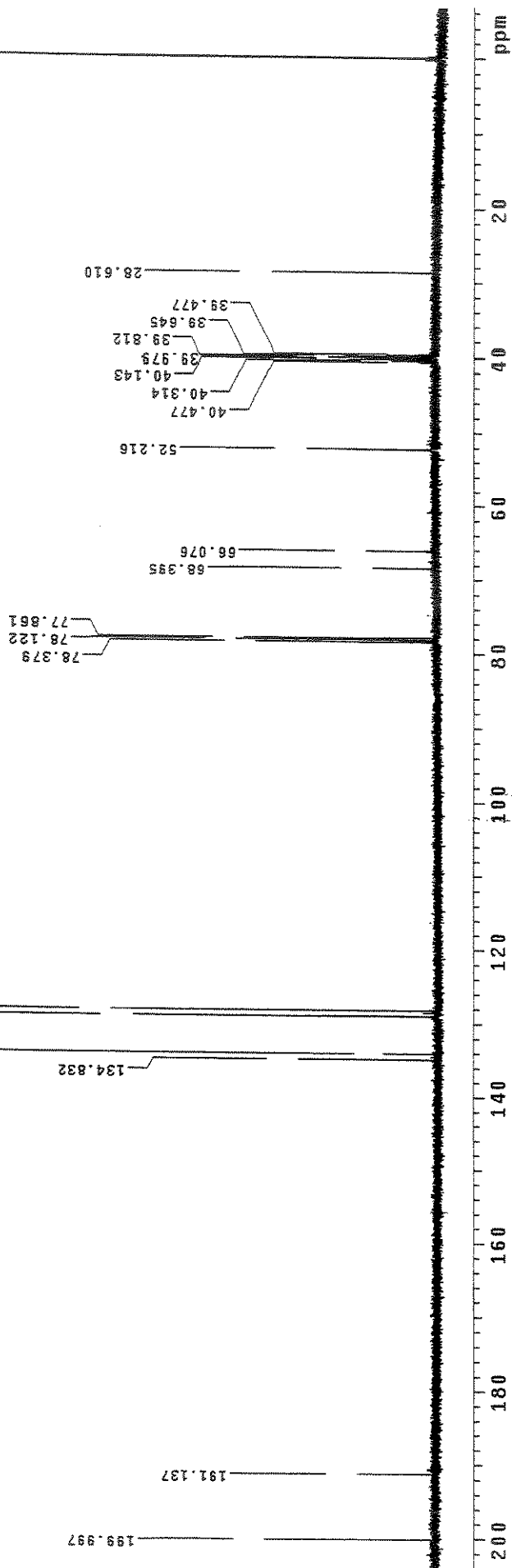
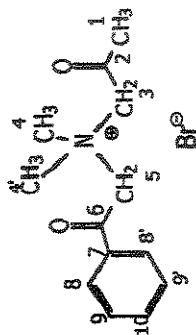


FIGURA C2. Espectro de RMN ¹³C (125MHz) com desacoplamento de hidrogênio. BROMETO DE N-ACETONIL-N,N-DIMETIL-N-FENACILAMÔNIO (Va)

Cell: na BFASSP dez27clogHMBC
Pulse Sequence: gHMBC

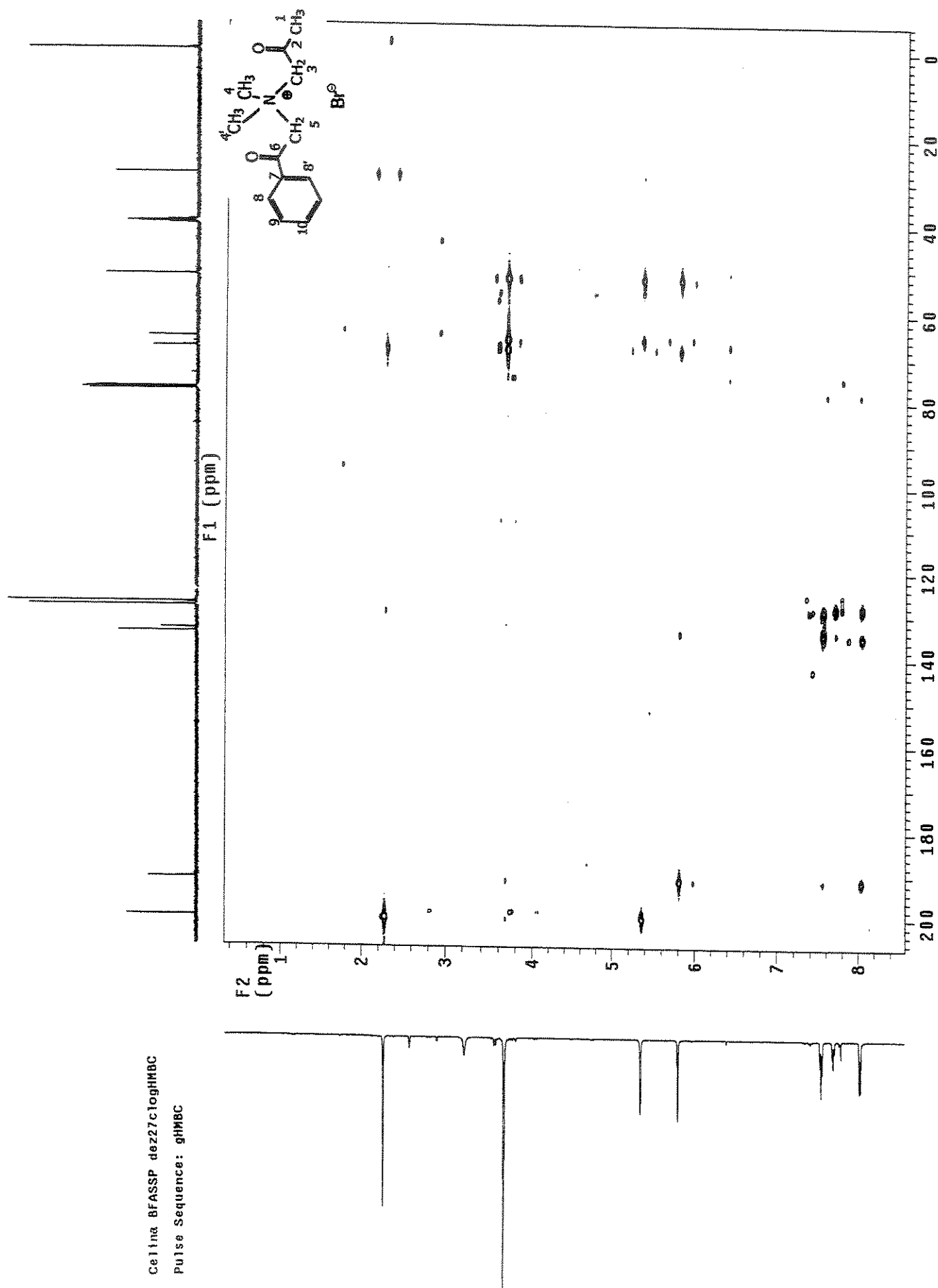


FIGURA C3. Mapa de contornos HMBC. BROMETO DE N-ACETONIL-N,N-DIMETIL-N-FENACILAMÔNIO (Va)

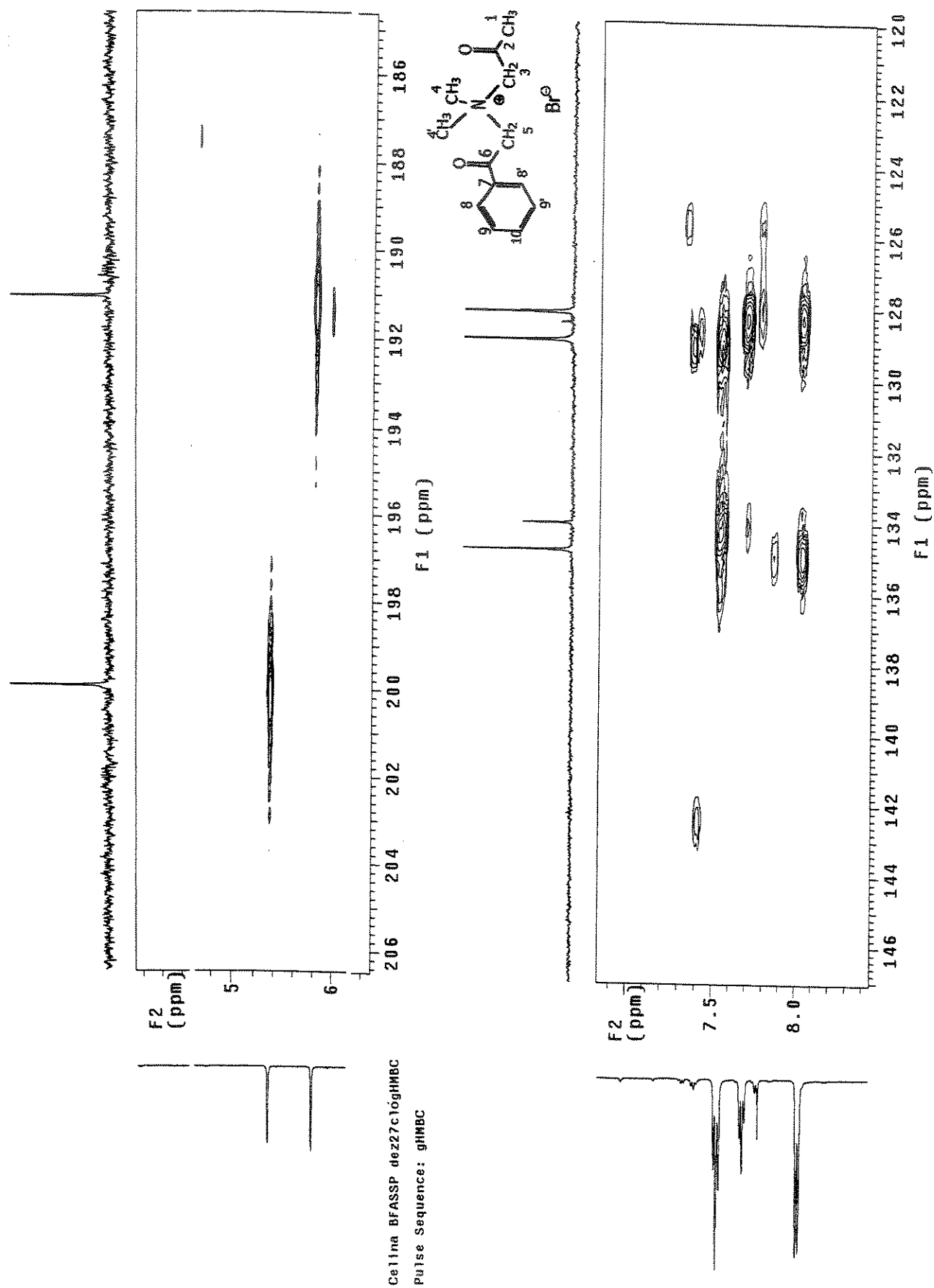


FIGURA C4. Expansões do HMBC. Parte superior: Acoplamentos dos carbonos carbonílicos. Inferior: Região aromática. BROMETO DE N-ACETONIL-N,N-DIMETIL-N-FENACILAMÔNIO (Va).

Cellina BNETFA2I 1h/cdc13 dez23cioh1

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: dez23cioh1

INOVA-500 "hmr'sun"

PULSE SEQUENCE

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 4.000 sec

Width 9788.5 Hz

32 repetitions

OBSERVE H1, 499.8827456 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.5 Hz

FT size 131072

Total time 2 min, 8 sec

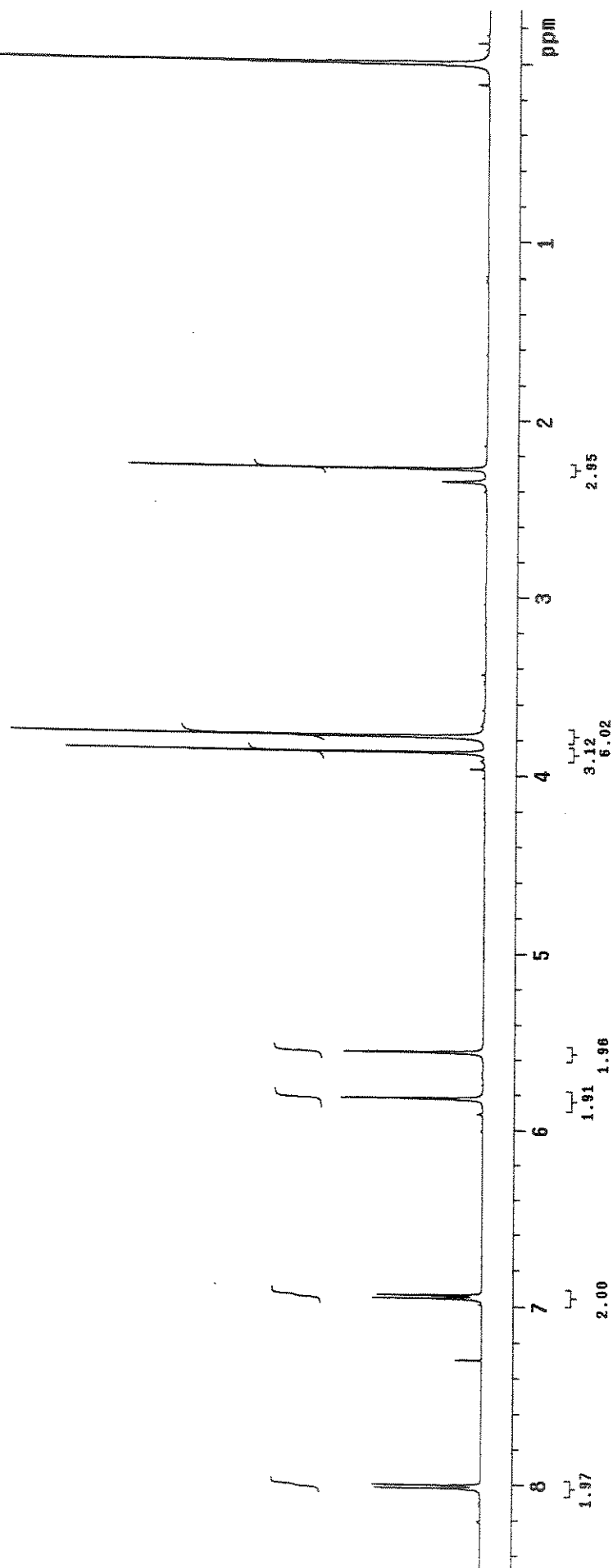
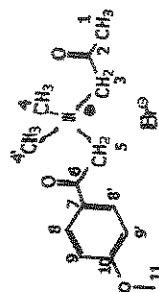


FIGURA C7. Espectro de RMN ¹H (500MHz). BROMETO DE N-ACETONIL-N,N-DIMETIL-N-(p-METÓXI) FENACILAMÔNIO (Vb)

Celina L Obregon BMEIFA2I jan15c1oC

Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 User: 1-14-87
 File: jan15c1oC
 INOVA-500 "narsun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.500 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.024 sec
 Width 32051.3 Hz
 2048 repetitions
 OBSERVE C13, 125.6956150 MHz
 DECOUPLE H1, 499.8852557 MHz
 Power 30 dB,
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 131072
 Total time 1 hr, 26 min, 28 sec

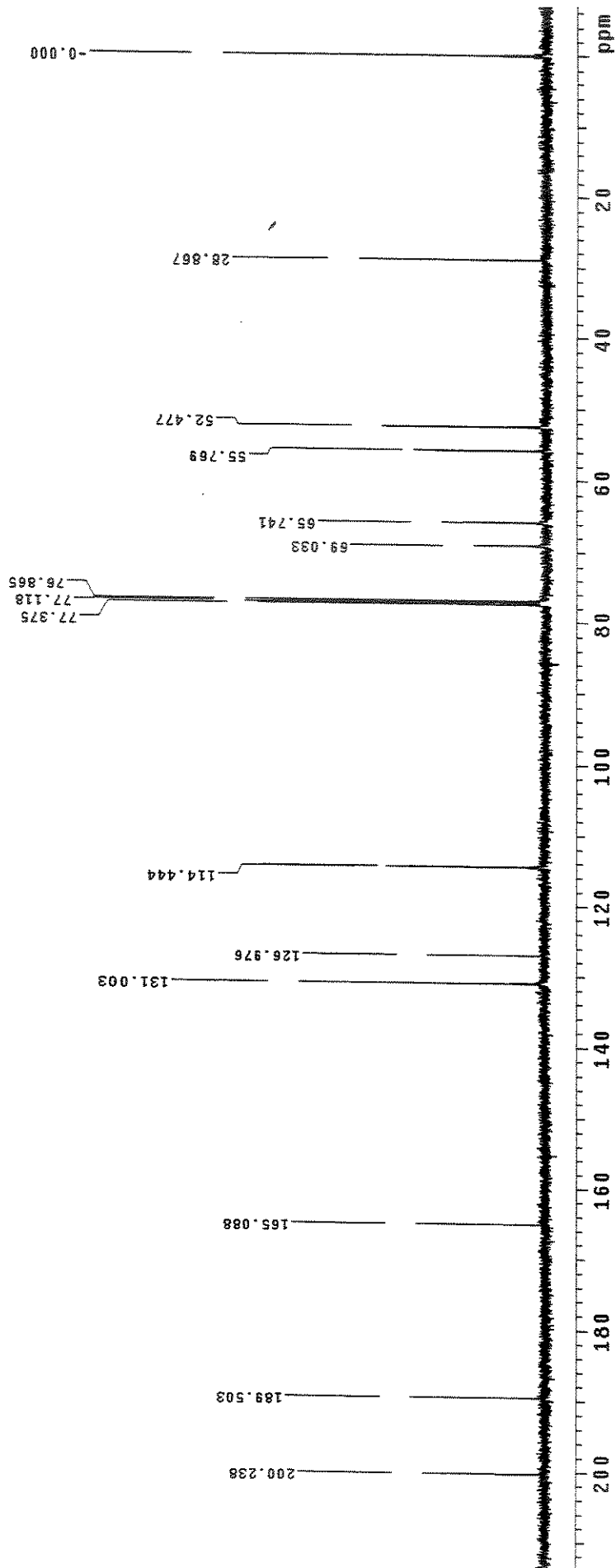
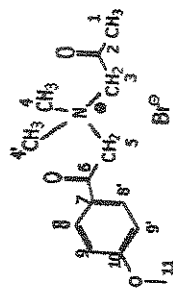


FIGURA C8. Espectro de RMN ^{13}C (125MHz) com desacoplamento de hidrogênio. BROMETO DE N-ACETONIL-N,N-DIMETIL-N-(p-METÓXI)FENACILAMÔNIO (Vb)

Cellina L Obregon BMEFA2I Jan15c1oHSQC

Pulse Sequence: HSQC

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

User: i-14-87

File: Jan15c1oHSQC

INNOVA-500 "inova500"

PULSE SEQUENCE: HSQC

Relax. delay 1.500 sec

Acq. time 0.218 sec

Width 4686.6 Hz

2D Width 18340.2 Hz

64 repetitions

2 x 128 increments

OBSERVE H1, 499.8827427 MHz

DECOUPLE C13, 125.7036690 MHz

Power 50 dB

on during acquisition

off during delay

GARP-1 modulated

DATA PROCESSING

Gauss apodization 0.101 sec

F1 DATA PROCESSING

Gauss apodization 0.007 sec

F1 size 2048 x 1024

Total time 8 hr, 2 min, 25 sec

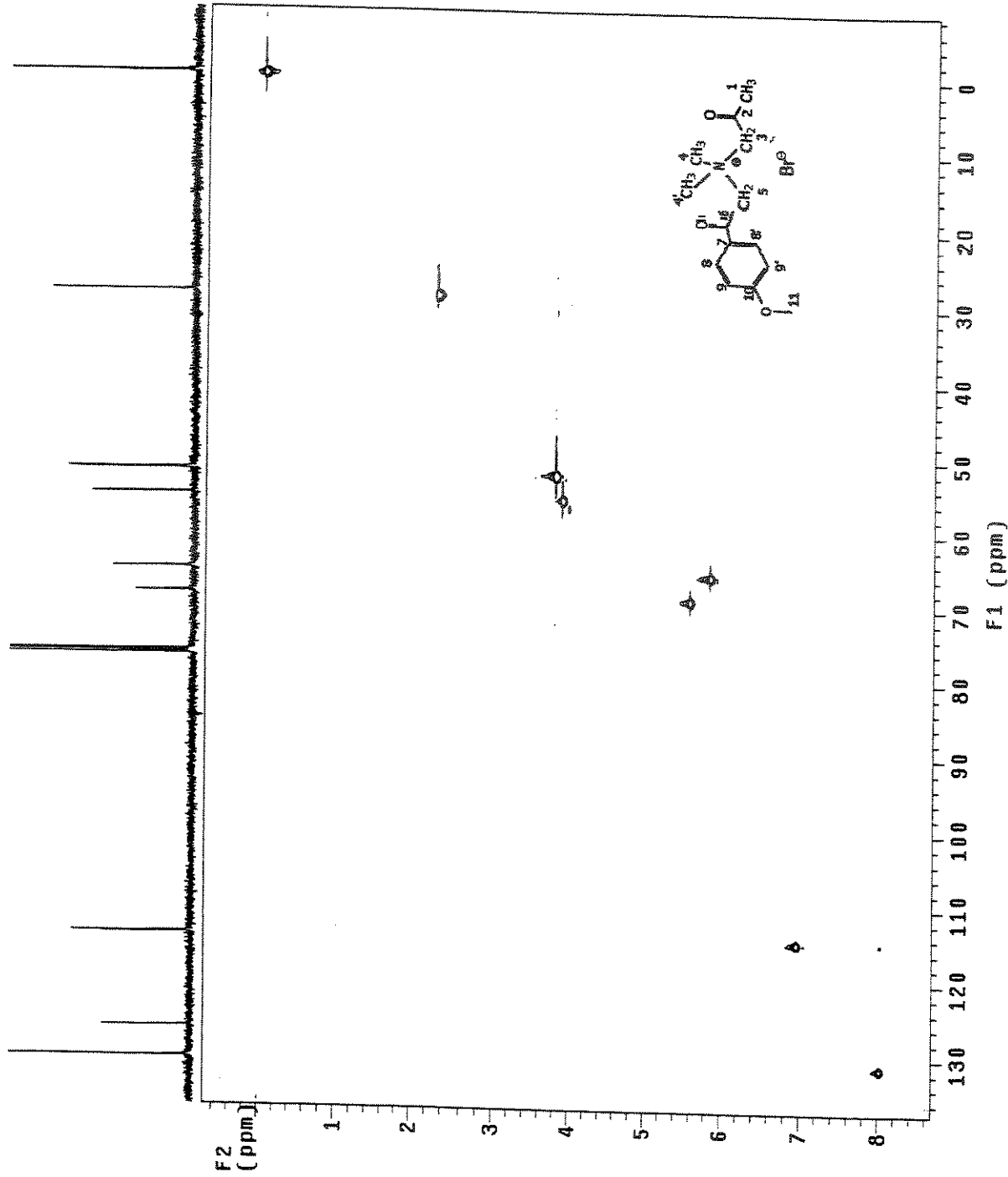


FIGURA C9. Mapa de contornos HSQC. BROMETO DE N-ACETONIL-N,N-DIMETIL-N-(p-METÓXI)FENACILAMÔNIO (Vb)

Celina L Obregon BMETFA2I jan15cioHMBC

Pulse Sequence: HMBC

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: jan15cioHMBC

INOVA-500 "Inova500"

PULSE SEQUENCE: HMBC

Relax. delay 1.000 sec

Acq. time 0.218 sec

Width 4666.6 Hz

20 Width 26566.9 Hz

64 repetitions

2 x 128 increments

OBSERVE H1, 499.8827427 MHz

DATA PROCESSING

Sine bell 0.109 sec

F1 DATA PROCESSING

Gauss apodization 0.005 sec

F1 size 2048 x 1024

Total time 5 hr, 55 min, 58 sec

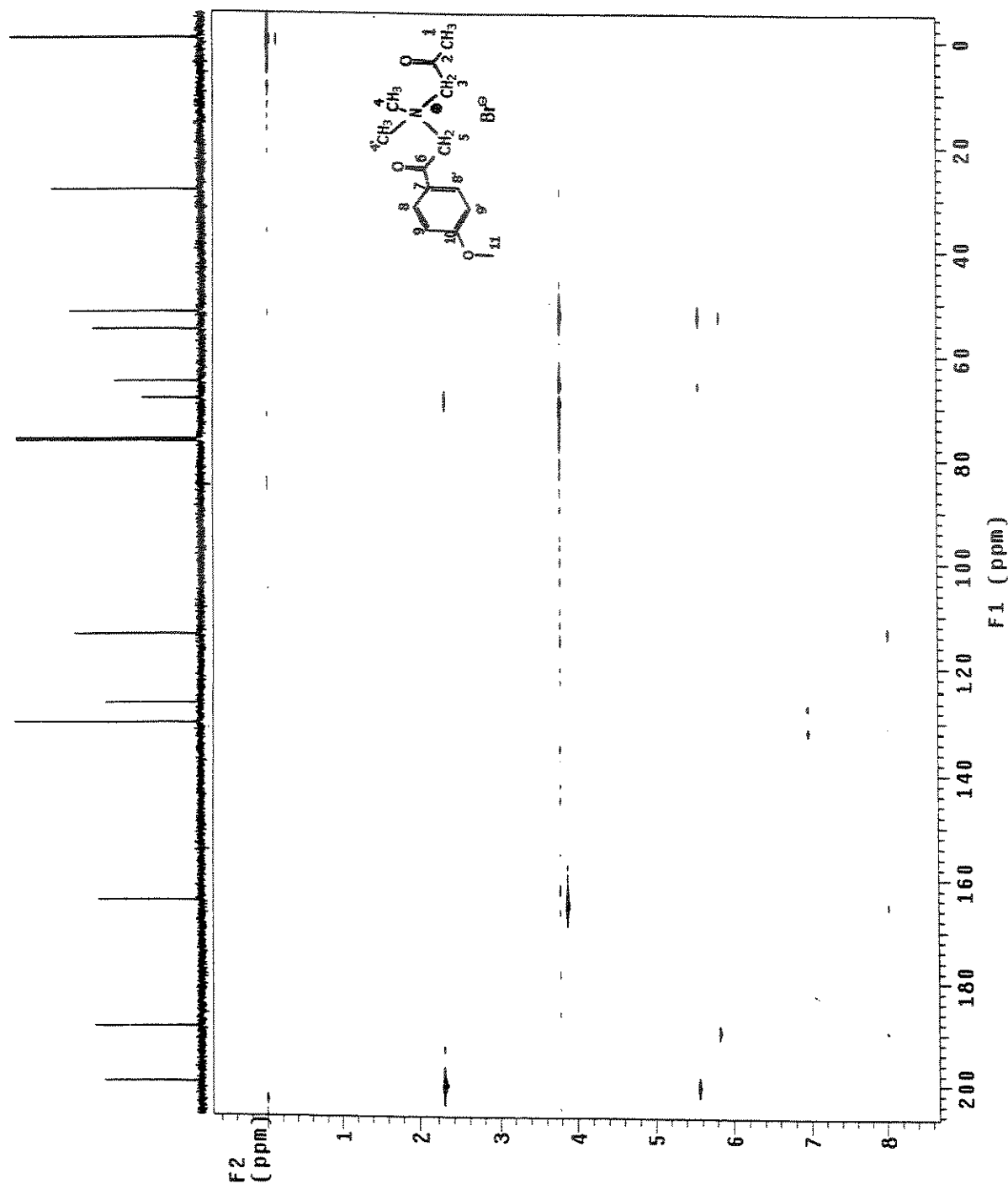


FIGURA C10. Mapa de contornos HMBC. BROMETO DE N-ACETONIL-N,N-DIMETIL-N-(p-METÓXI)FENACILAMÔNIO (Vb)

Cellina BN1FA1 CDCL3 nov26cloh1

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCL3

Ambient temperature

File: nov26cloh1

INOVA-500 "nmrsun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 40.3 degrees

Acq. time 2.667 sec

Width 6000.0 Hz

64 repetitions

OBSERVE H1, 300.0671940 MHz

DATA PROCESSING

FI size 32768

Total time 3 min, 4 sec

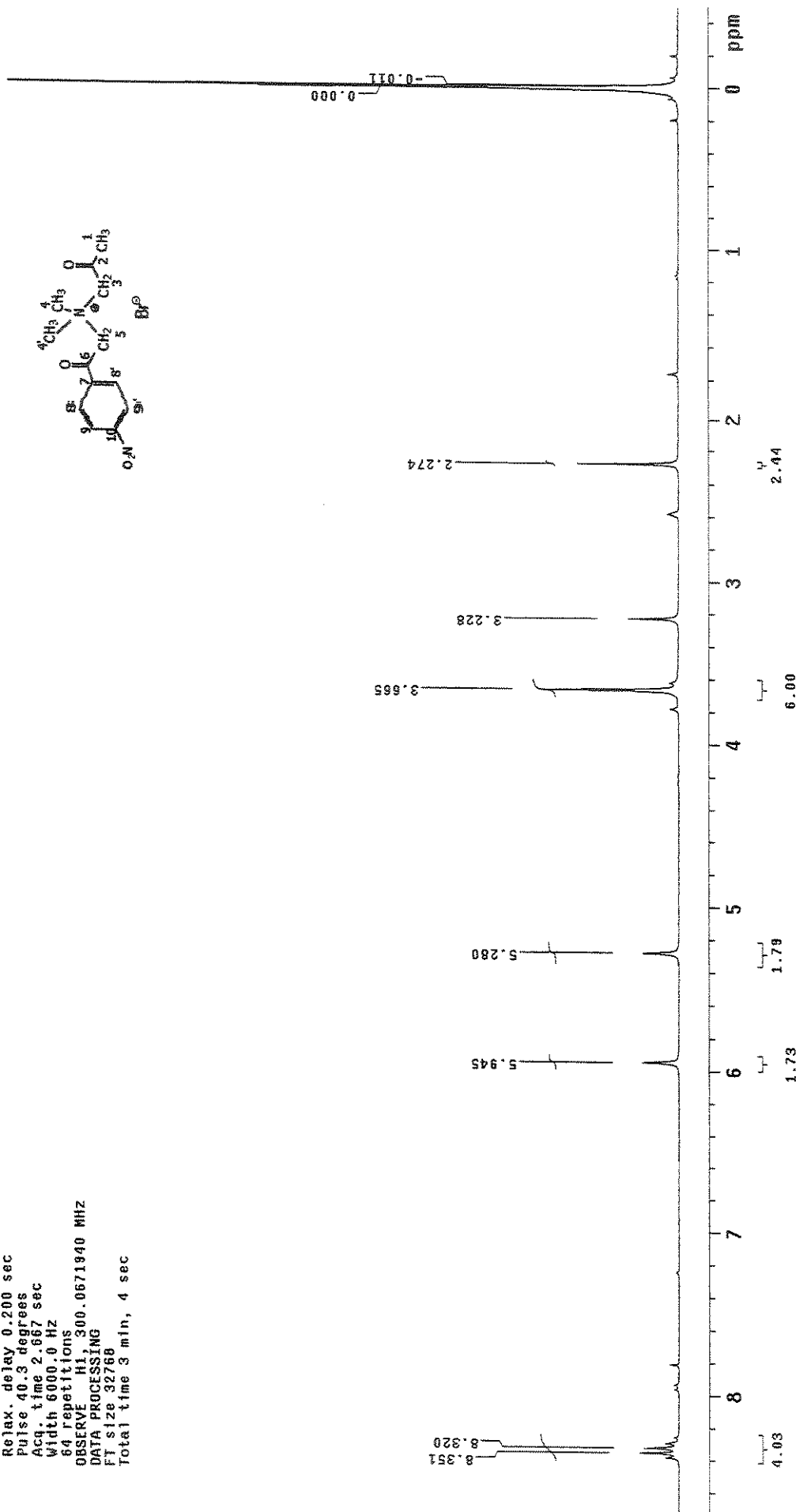


FIGURA C11. Espectro de RMN ¹H (300MHz). BROMETO DE N-ACETONIL-N,N-DIMETIL-N-(p-NITRO)FENACILAMÔNIO (VC)

Cellina BN1FA1 CDC13 nov26c1oc1

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDC13

Ambient temperature

File: nov26c1oc1

INNOVA-500 "nmr-sun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 45.4 degrees

Acq. time 0.800 sec

Width 20000.0 Hz

360 repetitions

OBSERVE G13, 75.4519725 MHz

DECOUPLE H1, 300.0688576 MHz

Power 41 dB

continuously on

WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

Total time 1 hr, 33 min, 37 sec

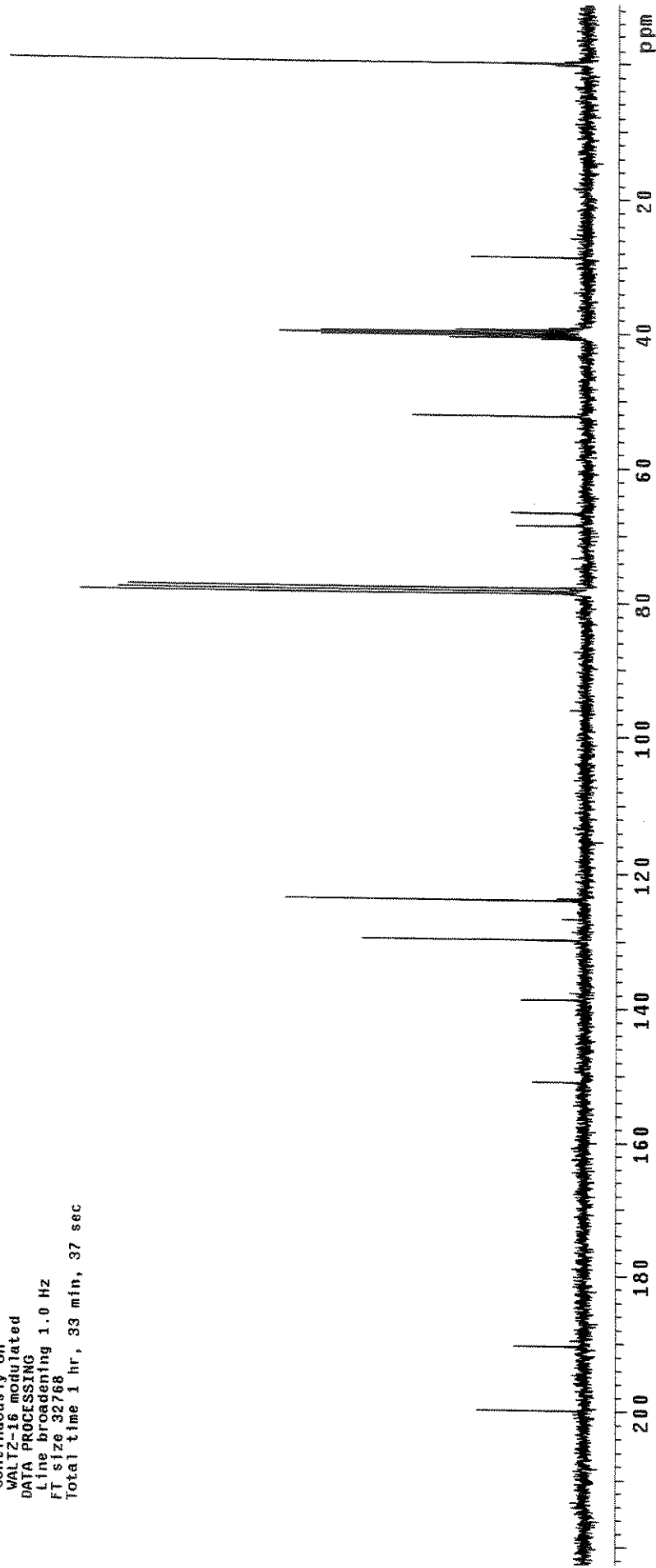
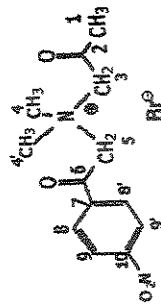


FIGURA C12. Espectro de RMN ^{13}C (75MHz) com desacoplamento de hidrogênio. BROMETO DE N-ACETONIL-N,N-DIMETIL-N-(p-NITRO)FENACILAMÔNIO (Vc)

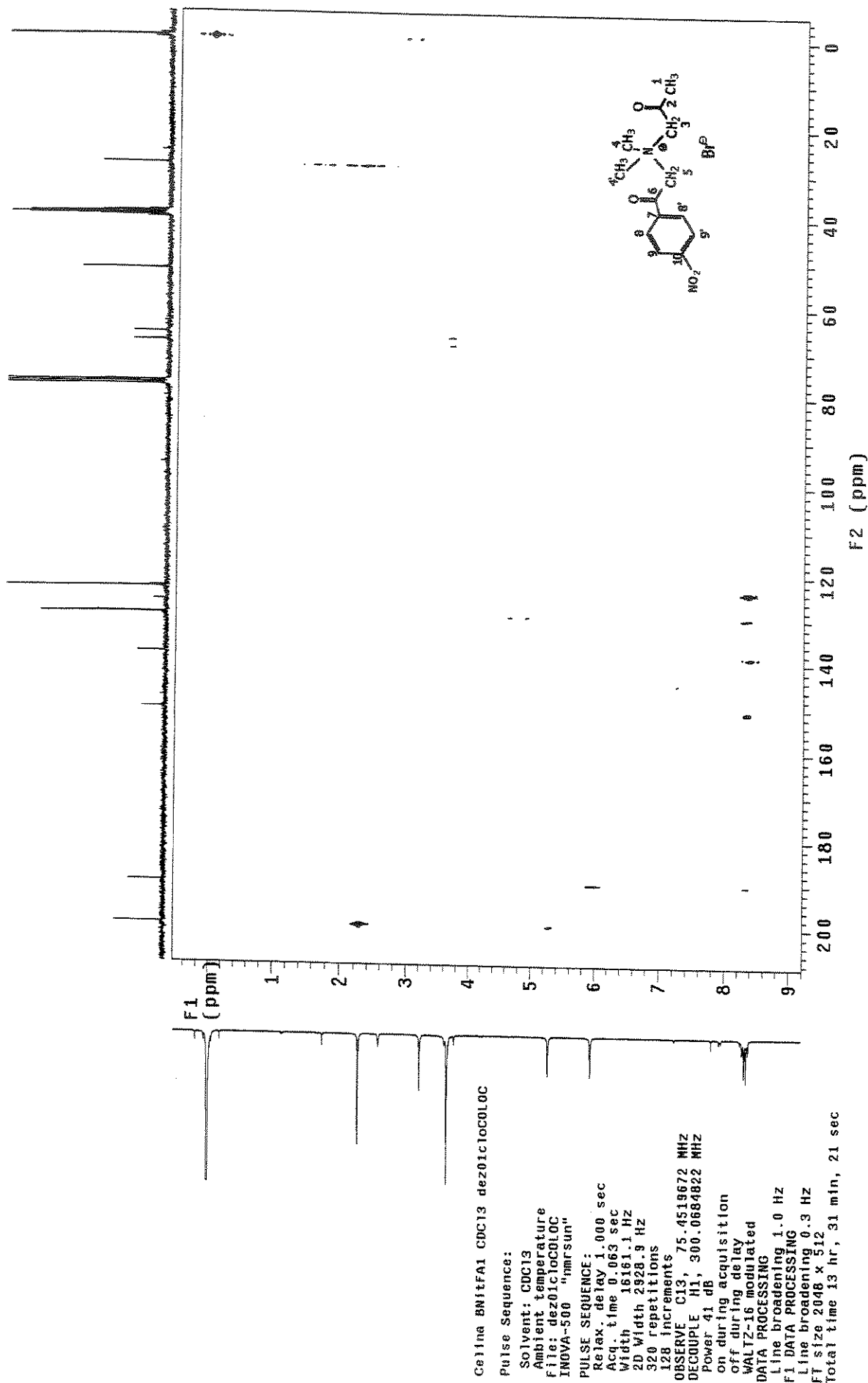


FIGURA C13. Mapa de contornos COLOC. BROMETO DE N-ACETONIL-N,N-DIMETIL-N-(p-NITRO)FENACILAMÔNIO (Vc)

Celina BN1tFA1 CDC13 dez01clocLOC

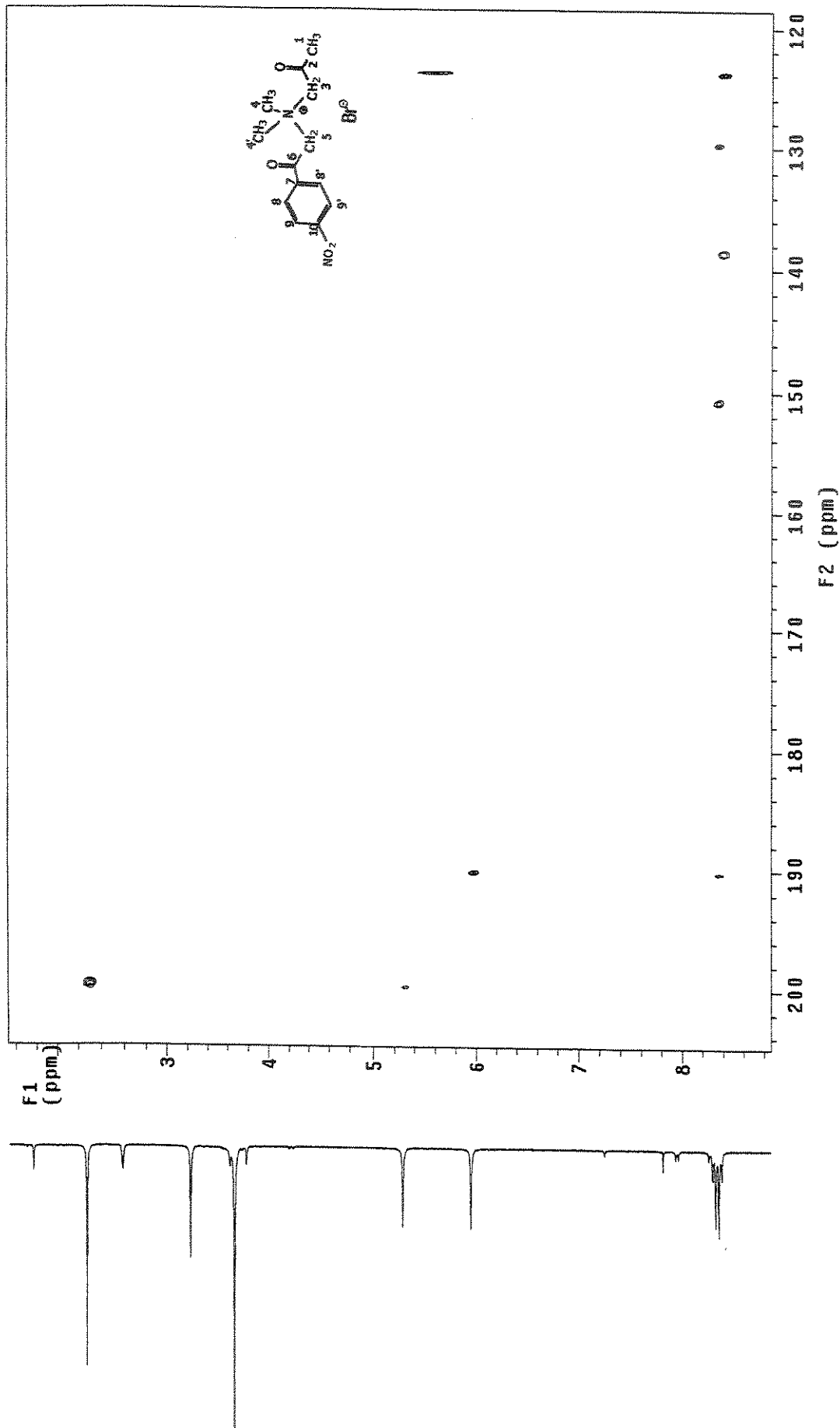


FIGURA C14. Mapa de contornos COLOC, expansão com acoplamentos dos carbonos carbonílicos e da região aromática.
BROMETO DE N-ACETONIL-N,N-DIMETIL-N-(p-NITRO)FENACILAMÔNIO (Vc)

Cellina AM1308 cdc13/dmsd set20c10H

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO

Ambient temperature

File: sat20c10H

INOVA-500 "nmrsun"

PULSE SEQUENCE

Pulse 25.5 degrees

Acq. time 4.000 sec

Width 8000.0 Hz

16 repetitions

OBSERVE H1, 499.8851073 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.5 Hz

FT size 65536

Total time 1 min, 4 sec

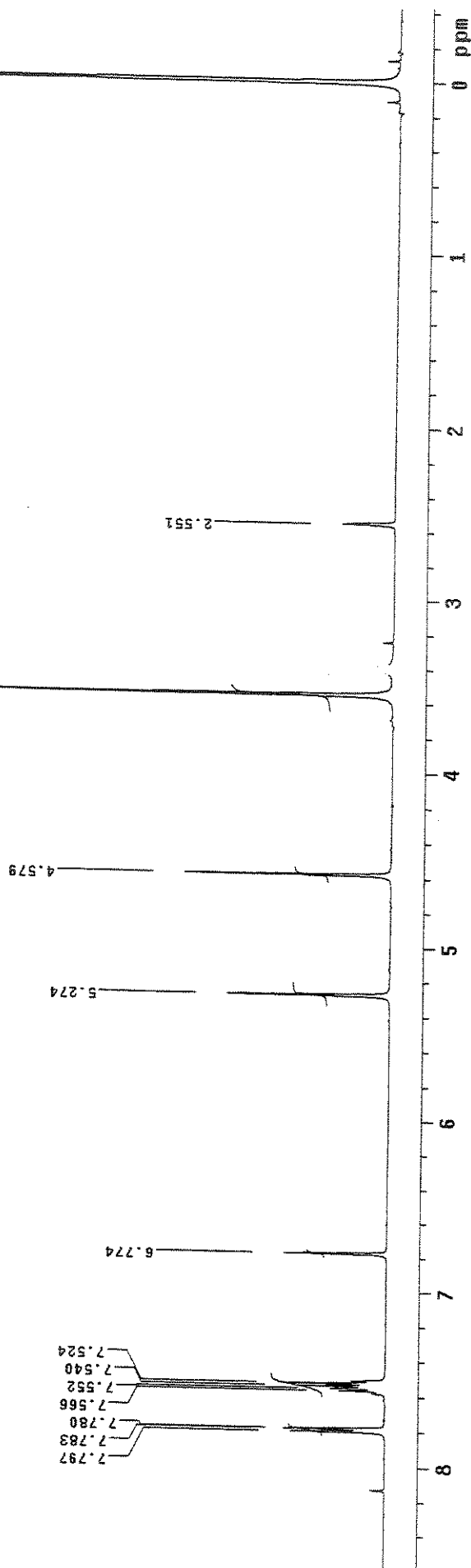
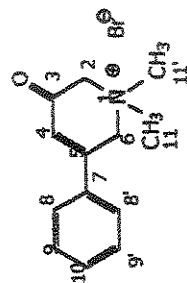


FIGURA C15. Espectro de RMN ^1H (500MHz). BROMETO DE 1,2,3,6-TETRAIDRO-1,1 -DIMETIL-3-OKO-FENILPIRIDINIO

(VIIa)

160

Celina AM1308 cdc13/dmsd set20c10C

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: DMSO

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: set20c10C

INNOVA-500 "nmrsun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.024 sec

1000 32051.3 Hz

1500 32051.3 Hz

OBSERVE CH1 125.682595 MHz

DECOUPLE H1 400.6876302 MHz

Power 30 dB

continuously on

WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

File size 131072

Total time 3 hr, 31 min, 6 sec

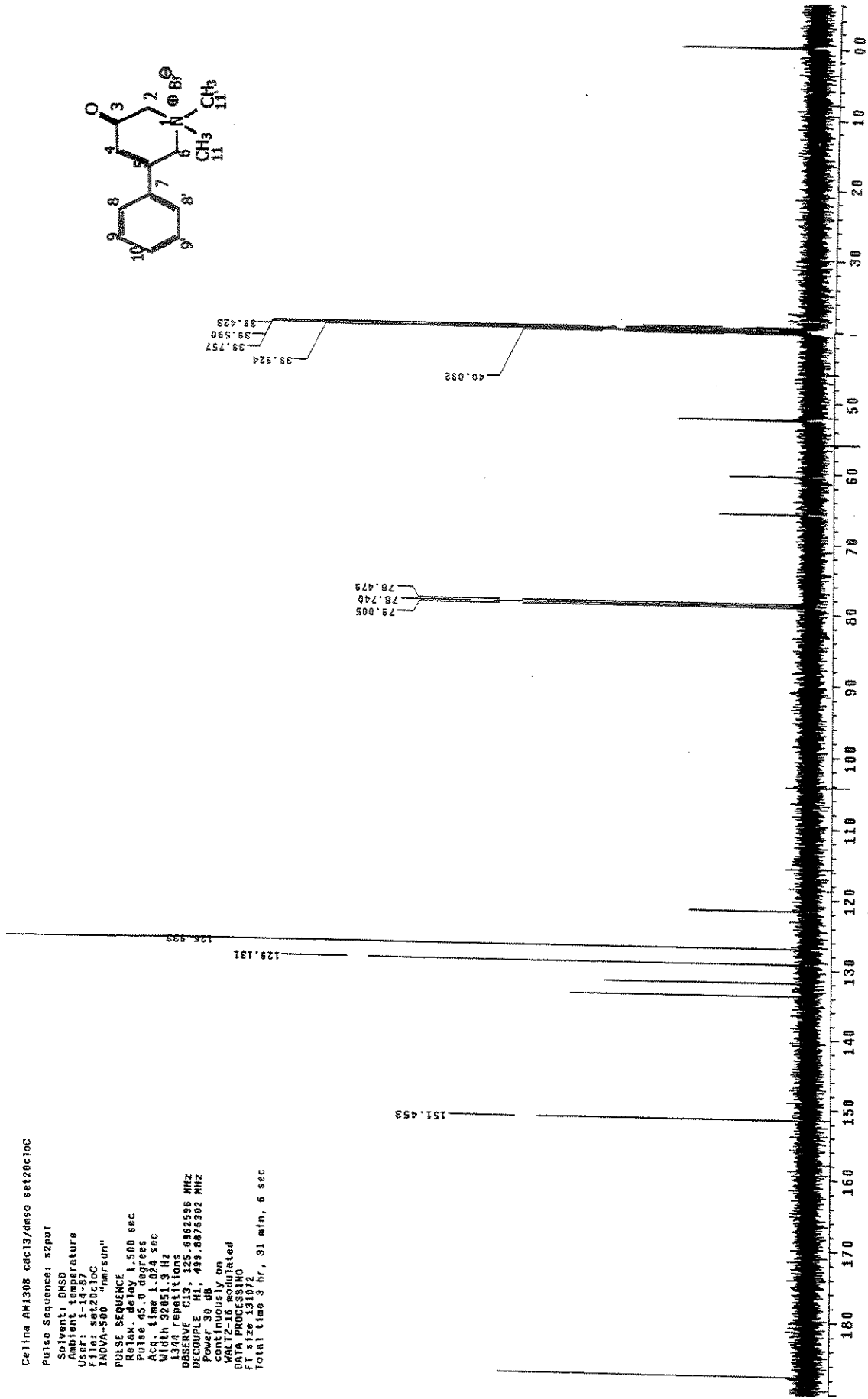


FIGURA C16. Espectro de RMN ^{13}C (125MHz) com desacoplamento de hidrogênio. BROMETO DE 1,2,3,6-TETRAIDRO-1,1 - DIMETIL-3-OXO-FENILPIRIDÍNIO (VIIa)

Celina AM1308 cdc13/dmso set20c1oHSQC
Pulse Sequence: HSQC

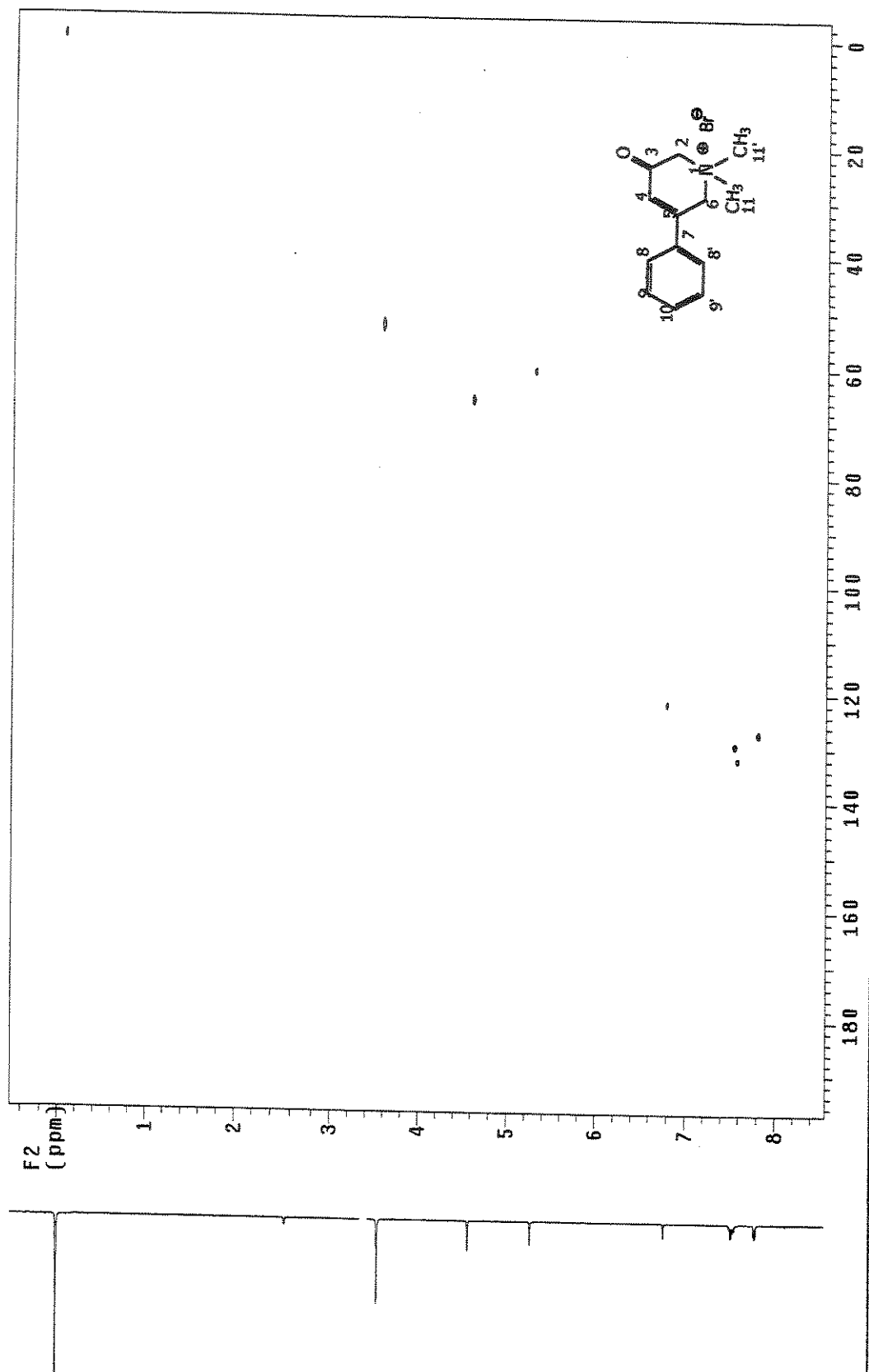


FIGURA C17. Mapa de contornos HSQC. BROMETO DE 1,2,3,6-TETRAIDRO-1,1 -DIMETIL-3-OXO-FENILPIRIDÍNIO (VIIa)

Celina AM1308 cdc13/dmso set20ctoiHMB
Pulse Sequence: gHMBC

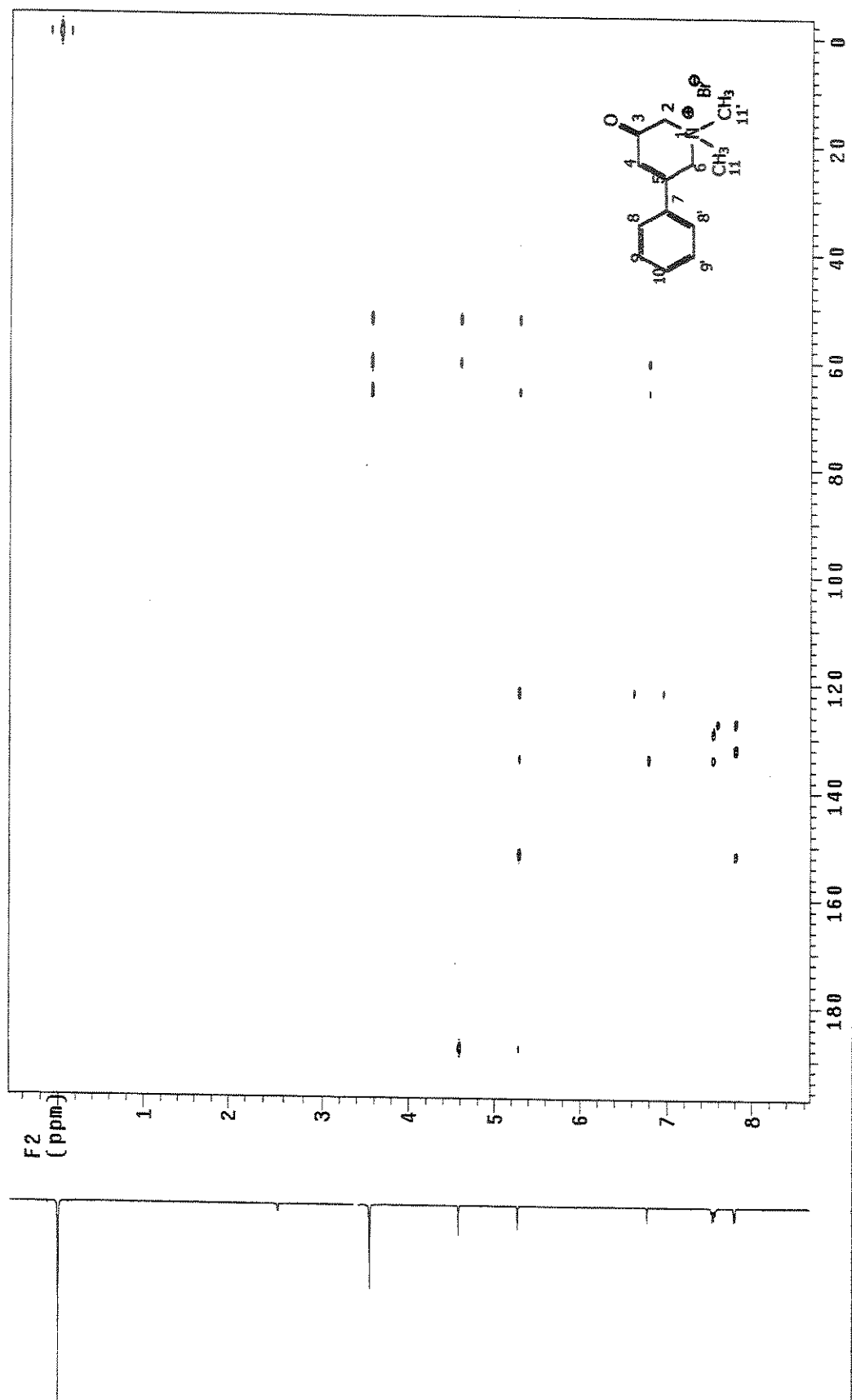


FIGURA C18. Mapa de contornos HMBC. BROMETO DE 1,2,3,6-TETRAIDRO-1,1 -DIMETIL-3-OXO-FENILPIRIDÍNIO (VIIa).

Cellina OMET1501 mar16c1oh

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO

Ambient temperature

File: mar16c1oh

INNOVA-500 "nmrsun"

PULSE SEQUENCE

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 3.27 sec

Width 10000.0 Hz

16 repetitions

OBSERVE H1, 499.8851001 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.2 Hz

FT size 65536

Total time 0 min, 52 sec

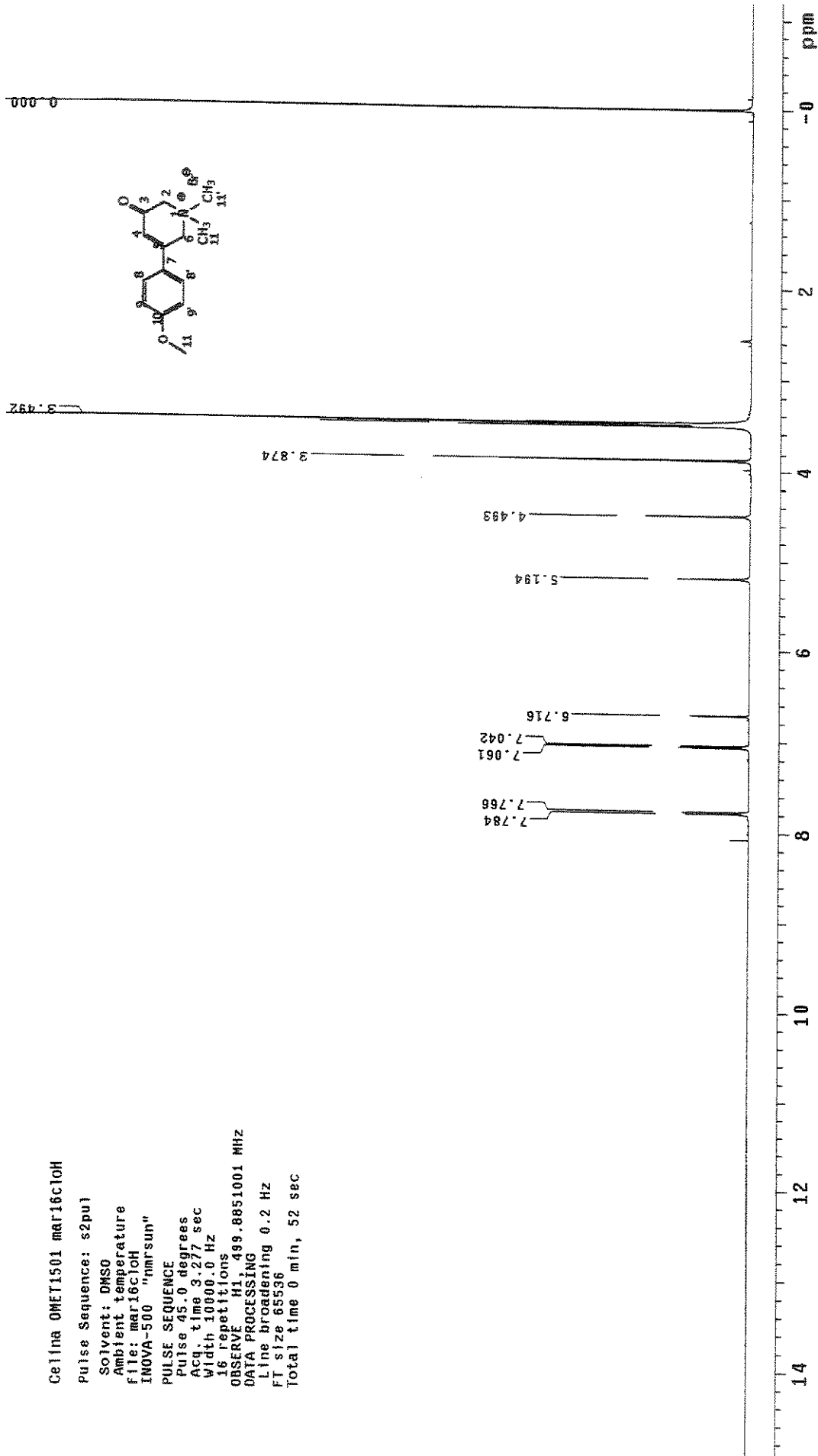


FIGURA C19. Espectro de RMN ^1H (500MHz). BROMETO DE 1,2,3,6-TETRAIDRO-1,1 -DIMETIL-3-OKO-(p-METÓXI)FENILPIRIDÍNIO (VIIb)

Celina OXOMET1, cdc13/dmso, jan31c1oc

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO
Ambient temperature
User: 1-14-87
File: jan31c1oc
INOVA-500 "nmrsum"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.500 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.024 sec
Width 32051.3 Hz
3000 repetitions
OBSERVE C13, 125.6962620 MHz
DECOUPLE H1, 499.8876302 MHz
Power 30 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 131072
Total time 2 hr, 6 min, 39 sec

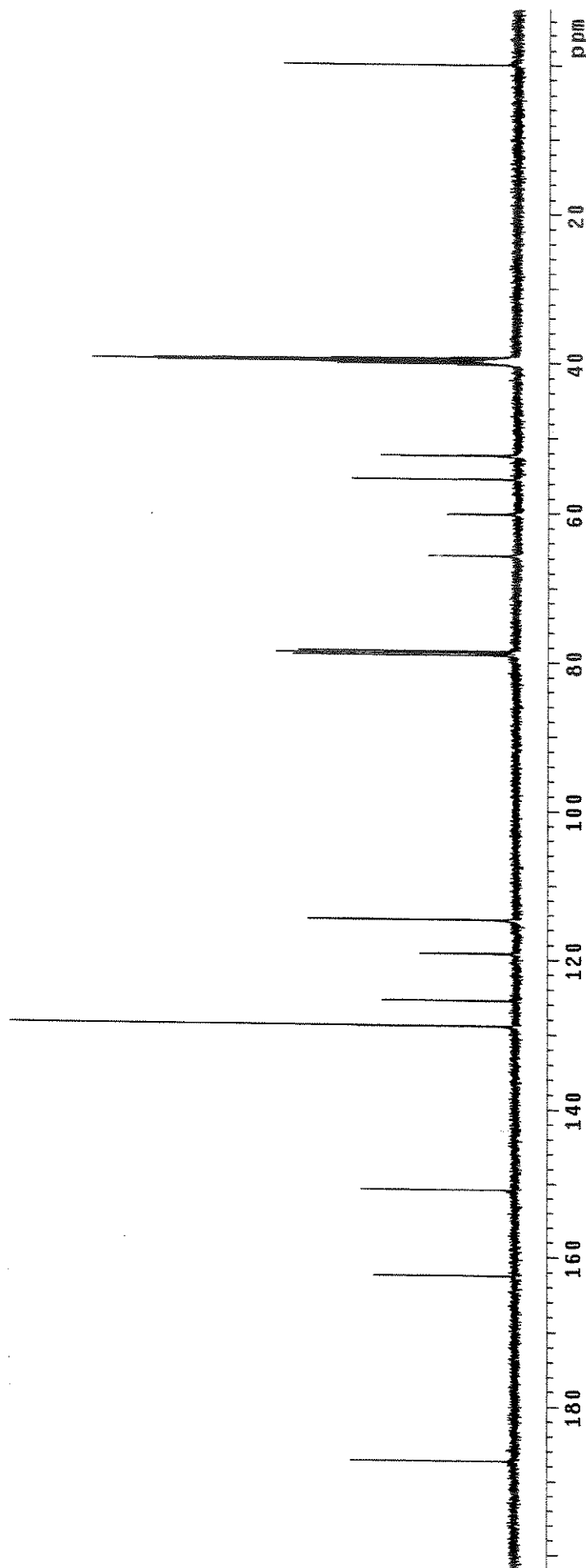
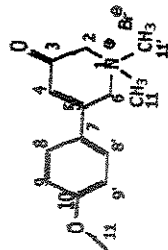


FIGURA C20. Espectro de RMN ^{13}C (125MHz) com desacoplamento de hidrogênio.BROMETO DE 1,2,3,6-TETRAIDRO-1,1 - DIMETIL-3-OXO-(*p*-METÓXI)FENILPIRIDÍNIO (VIib).

Cellina OMET1501 mar16c1oHSQC
Pulse Sequence: HSQC

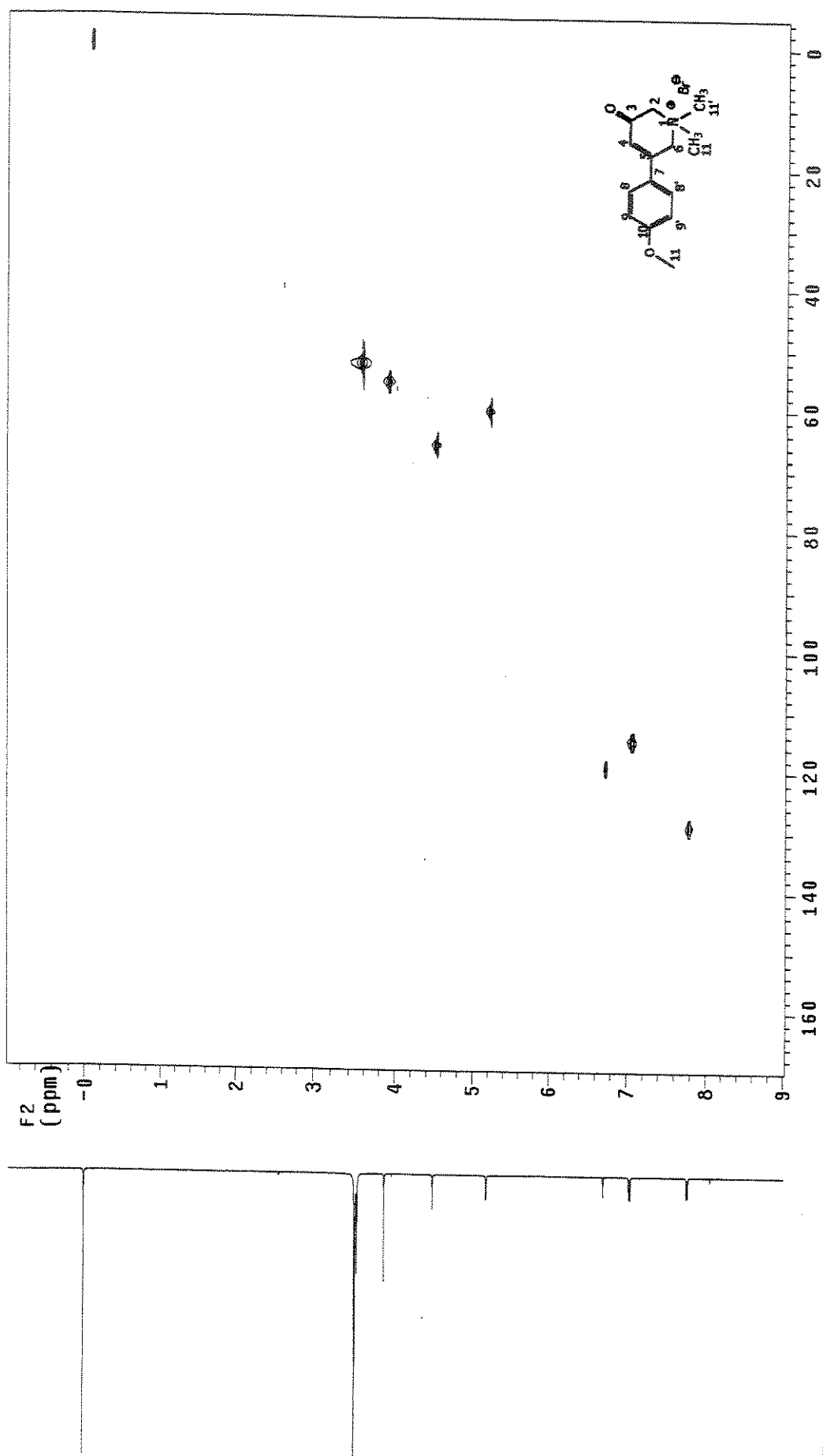


FIGURA C21. Mapa de contornos HSQC. BROMETO DE 1,2,3,6-TETRAIDRO-1,1 -DIMETIL-3-OXO-(p-METÓXI) FENILPIRIDÍNIO (VIIb)

Celina OXOMET1, cdcl3/dms0 jan31c1oHMBC

Pulse Sequence: gHMBC

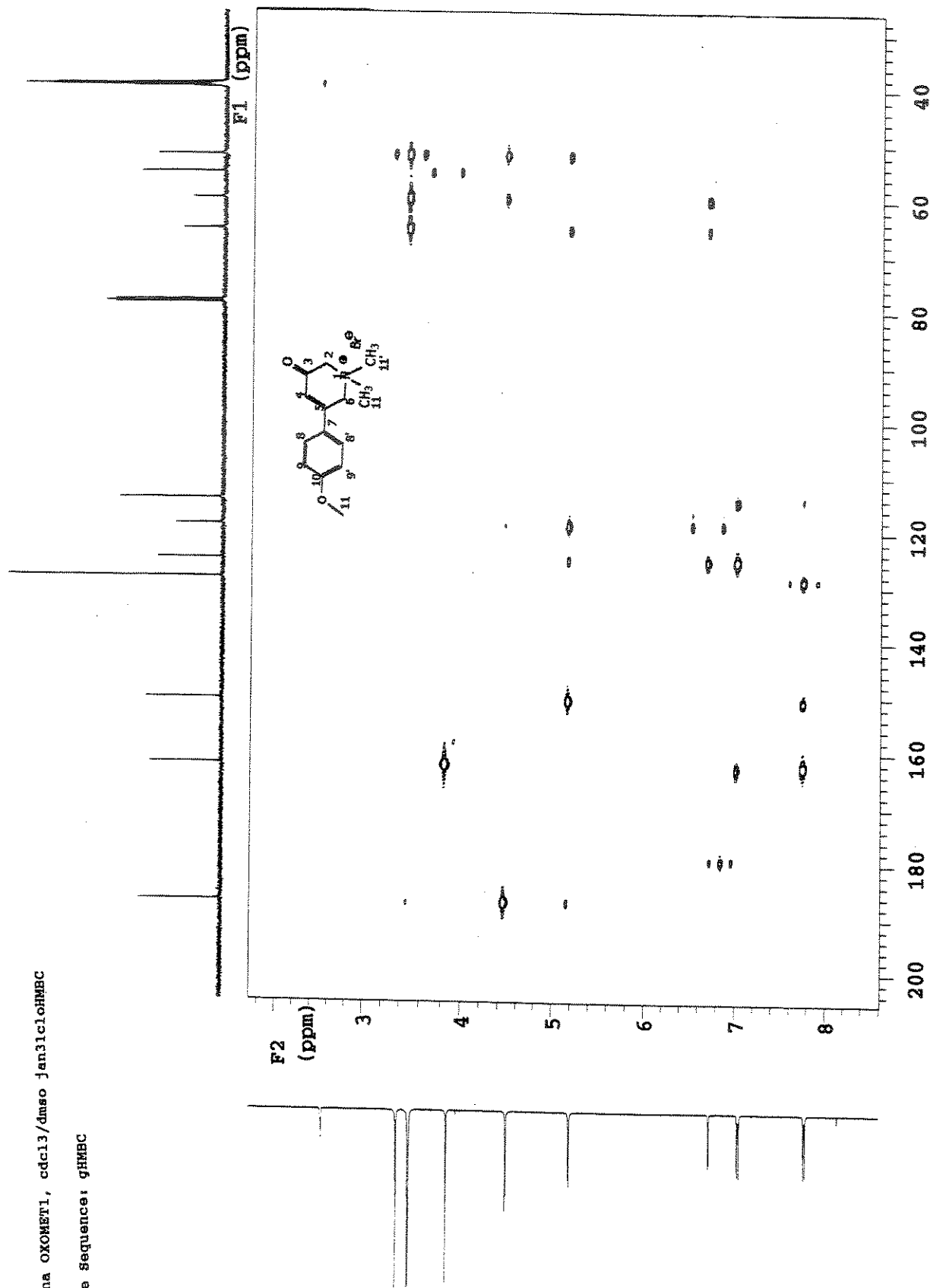


FIGURA C22. Mapa de contornos HMBC. BROMETO DE 1,2,3,6-TETRAIDRO-1,1 -DIMETIL-3-OKO-(p-

METÓXI)FENILPIRIDÍNIO (VIib).

Cellina OXONIR03 Jan28c10H4

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO

Ambient temperature

File: Jan28c10H4

INQVA-500 "nmrsuh"

PULSE SEQUENCE

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 4.000 sec

Width 8000.0 Hz

16 repetitions

ORSERVE H1, 499.8850992 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.5 Hz

FI size 65536

Total time 1 min, 4 sec

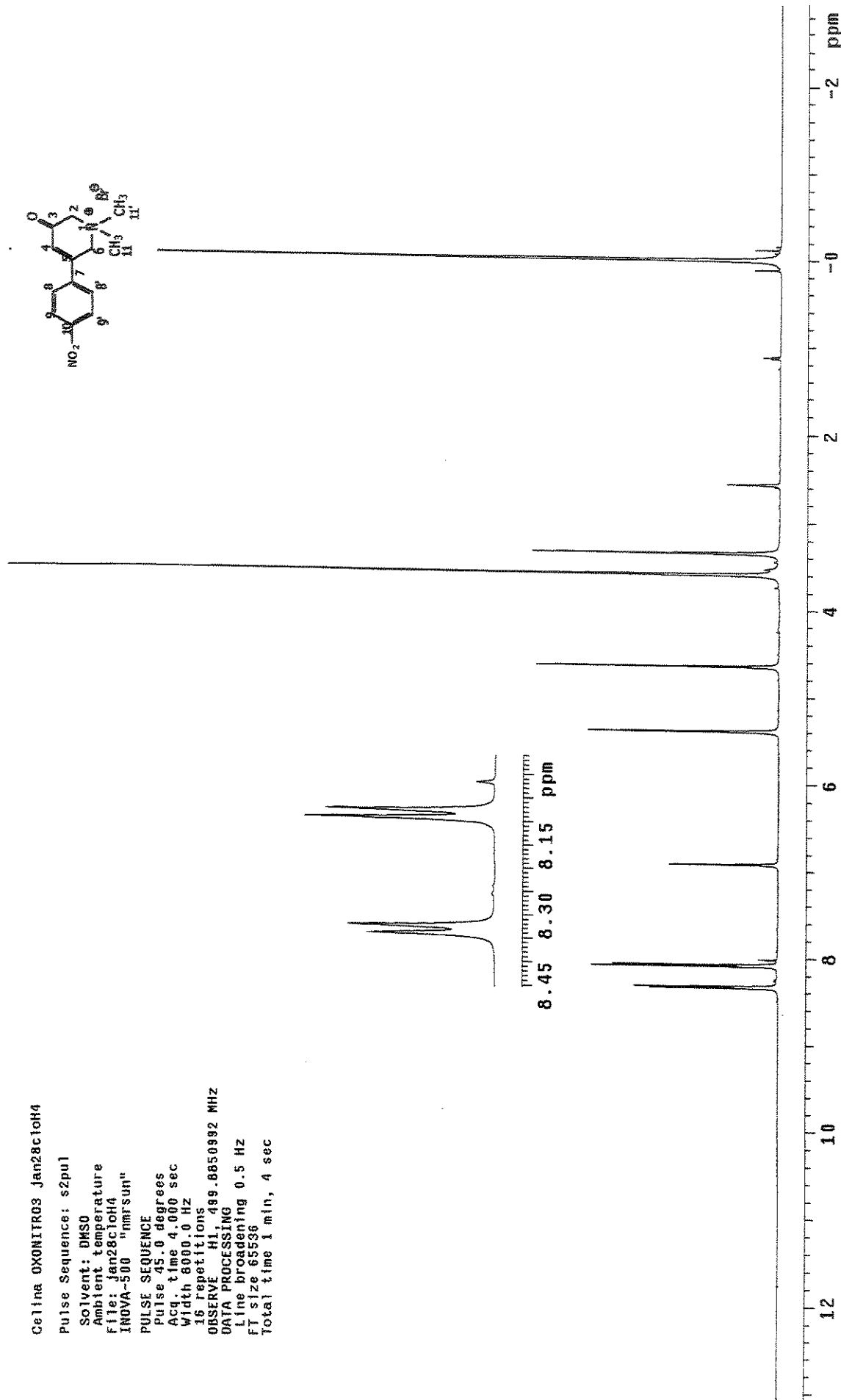


FIGURA C23. Espectro de RMN ¹H (500MHz). BROMETO DE 1,2,3,6-TETRAIDRO-1,1 -DIMETIL-3-OXO-(p-NITRO)

FENILPIRIDÍNIO (VIIC).

Celina OXONIT3 dms0/cdc13 fev02c10c

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO

Ambient temperature

User: I-14-87

File: fev02c10c

INOVA-500 "nmrsun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.024 sec

Width 32051.3 Hz

2560 repetitions

OBSERVE C13, 125.6961861 MHz

DECOUPLE H1, 499.8876302 MHz

Power 30 dB

continuously on

WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 131072

Total time 1 hr, 48 min, 5 sec

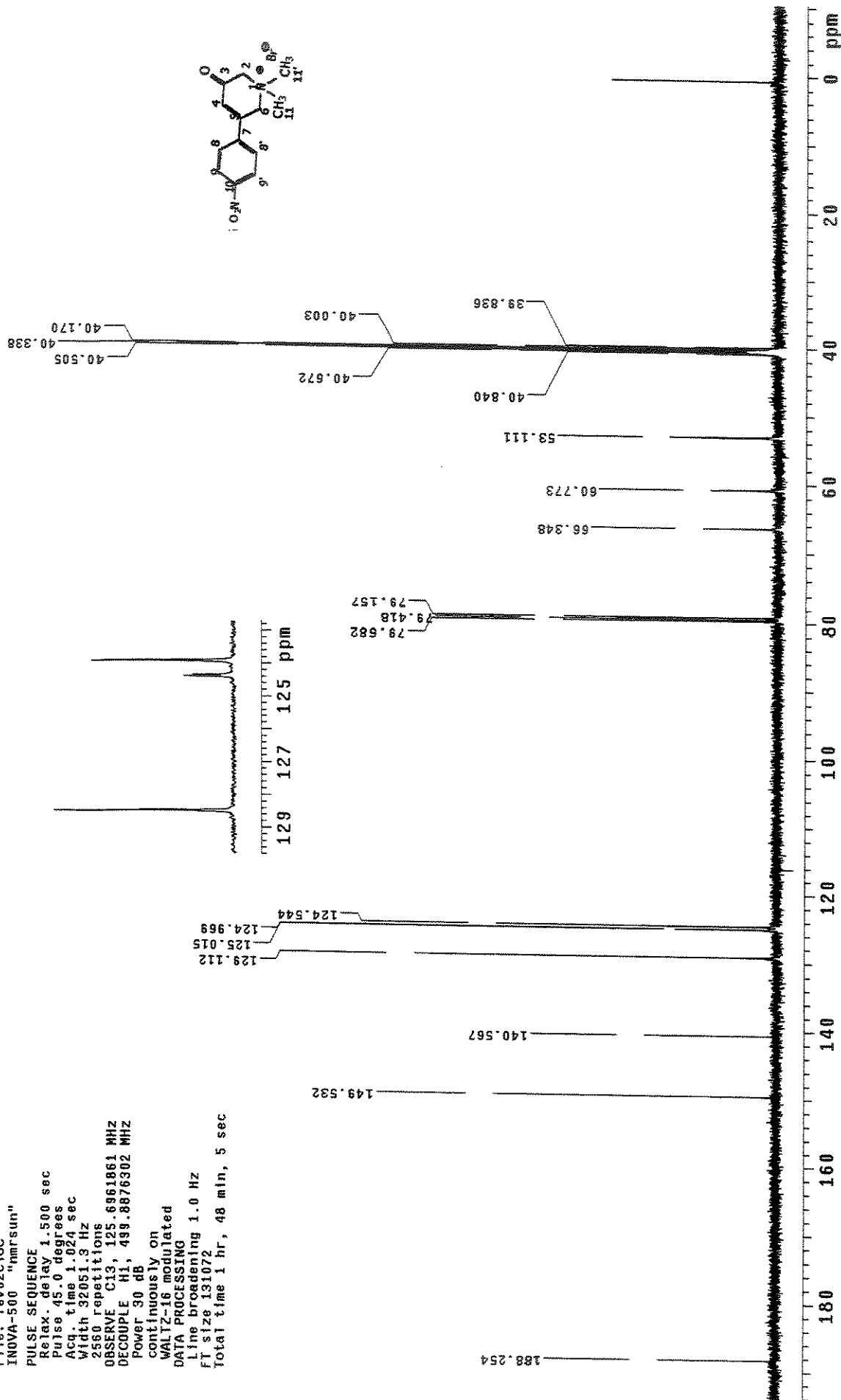


FIGURA C24. Espectro de RMN ¹³C (125MHz) com desacoplamento de hidrogênio. BROMETO DE 1,2,3,6-TETRAIDRO-1,1-DIMETIL-3-OXO-(p-NITRO)FENILPIRIDÍNIO (VIIC).

Celina OXONIT3 fev02c10HSQC

Pulse Sequence: HSQC

Solvent: DMSO

Ambient temperature

User: 1-14-87

INOVA-500 "Inova500"

PULSE SEQUENCE: HSQC

Relax. delay 1.500 sec

Acq. time 0.224 sec

Width 4573.5 Hz

2D width 21019.4 Hz

28 repetitions

2 x 128 increments

DECOUPLE C13, 125.7063383 MHz

Power 30 dB

on during acquisition

off during delay

GARP-1 modulated

DATA PROCESSING

Gauss apodization 0.103 sec

F1 DATA PROCESSING

Gauss apodization 0.012

F1 size 2048 x 2048

Total time 3 hr, 32

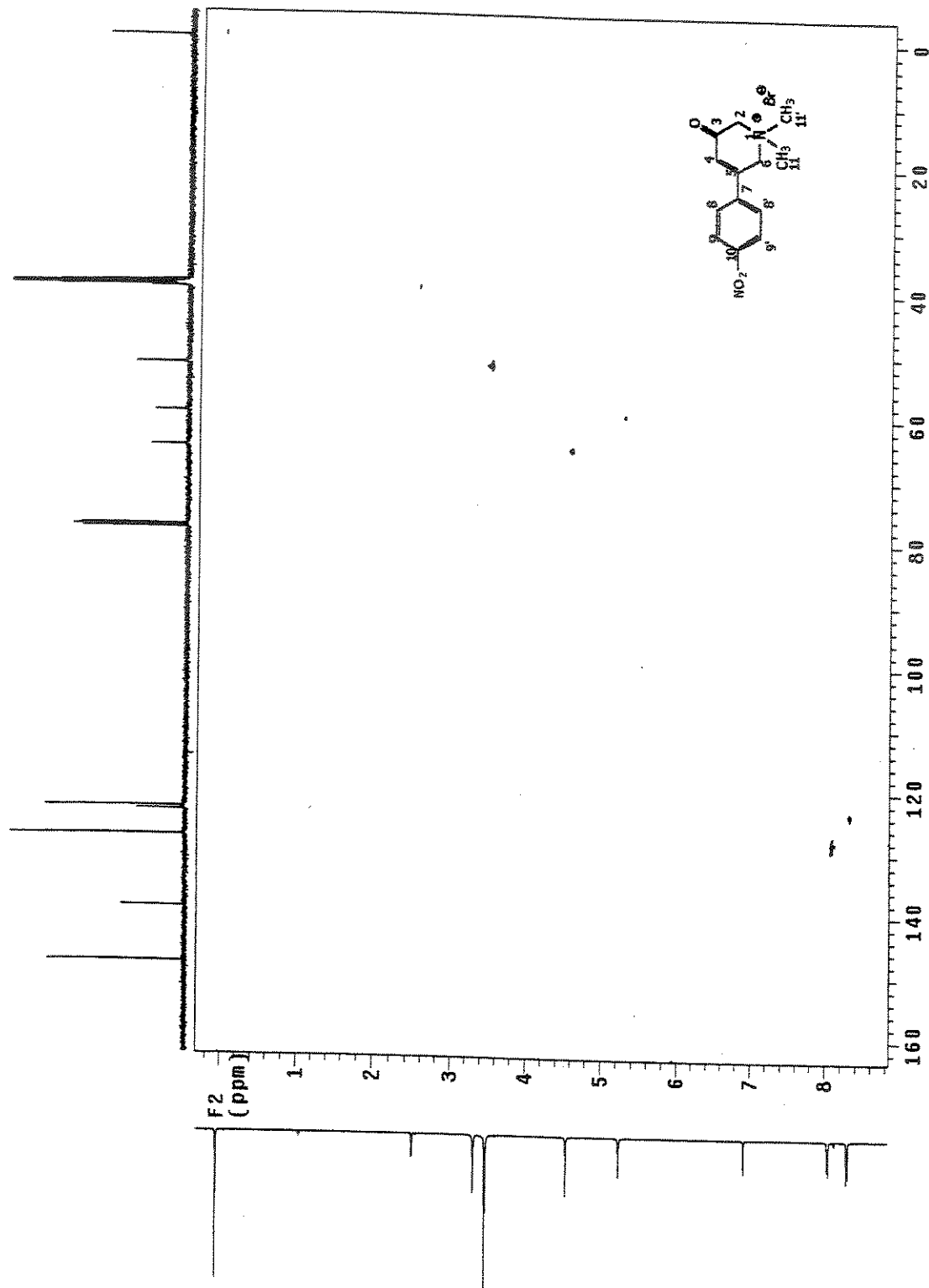


FIGURA C25. Mapa de contornos HSQC. BROMETO DE 1,2,3,6-TETRAIDRO-1,1 -DIMETIL-3-OXO-(p-NITRO)FENILPIRIDÍNIO (VIIC).

Celina OXONIT3 fev02c1ohsqc

Pulse Sequence: HSQC

Solvent: DMSO

Ambient temperature

User: 1-14-87

INOVA-500 "inova500"

PULSE SEQUENCE: HSQC

Relax. delay 1.500 sec

Acq. time 0.224 sec

Width 4573.5 Hz

2D Width 21019.4 Hz

20 repetitions

2 x 128 increments

OBSERVE H1, 493.8851280 MHz

DECOUPLE C13, 125.7063383 MHz

Power 50 dB

on during acquisition

off during delay

GARP-1 modulated

DATA PROCESSING

Gauss apodization 0.103 sec

F1 DATA PROCESSING

Gauss apodization 0.012 sec

F1 size 2048 x 2048

Total time 3 hr, 32 min, 10 sec

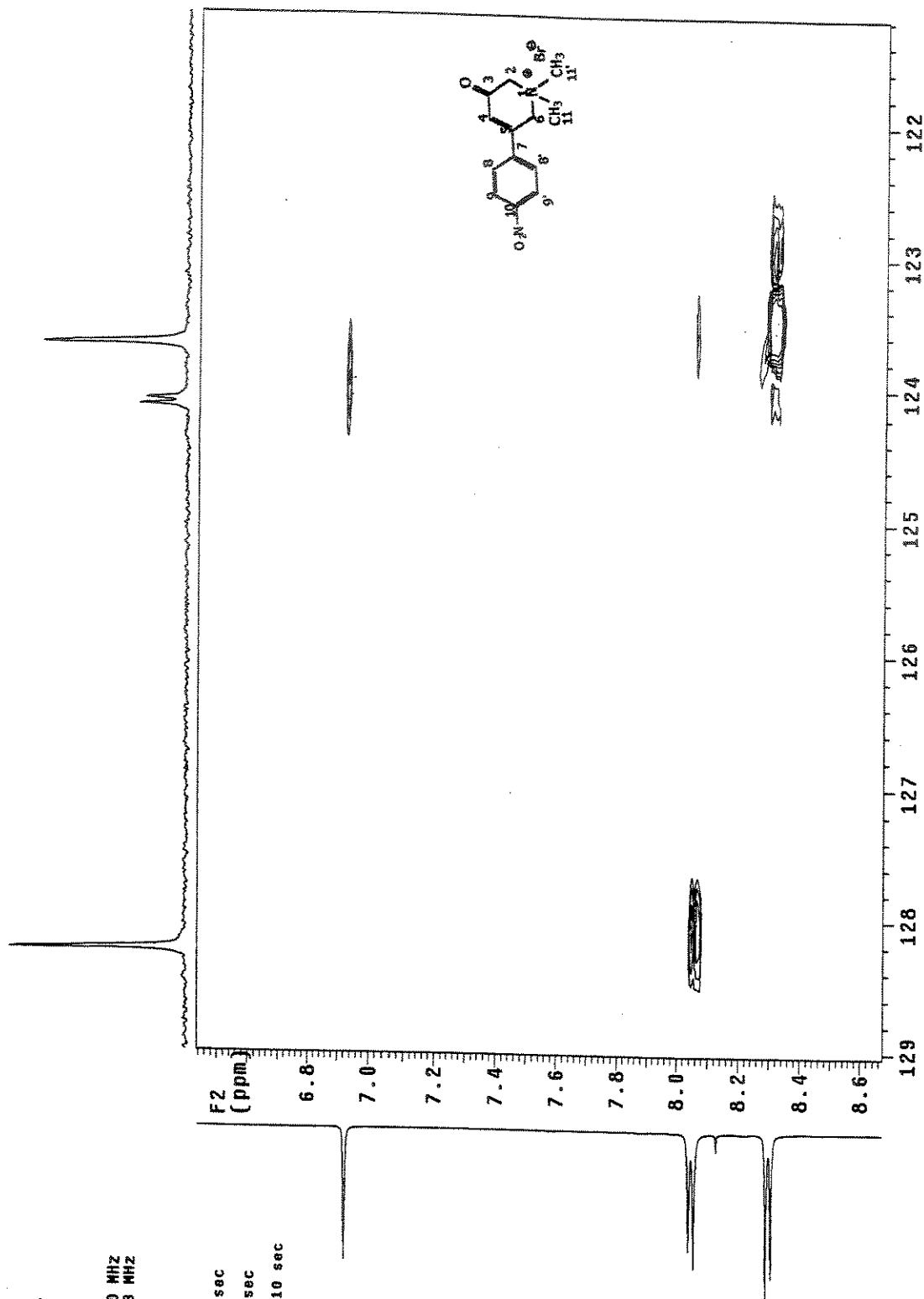


FIGURA C26. Expansão do HSQC na região aromática. BROMETO DE 1,2,3,6-TETRAIDRO-1,1-DIMETIL-3-OXO-(p-NITRO)FENILPIRIDÍNIO (VIIC).

000000 OXONIT3 fev02c1oHMB

Pulse Sequence: gHMB

Solvent: DMSO

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: fev02c1oHMB

INOVA-500 "nmrsun"

PULSE SEQUENCE: gHMB

Relax. delay 1.000 sec

Acq. time 0.229 sec

Width 4482.5 Hz

2D Width 25764.9 Hz

212 repetitions

128 increments

OBSERVE H1, 499.8851008 MHz

DATA PROCESSING

Sine bell 0.115 sec

F1 DATA PROCESSING

Sine bell 0.005 sec

F1 size 2048 x 1024

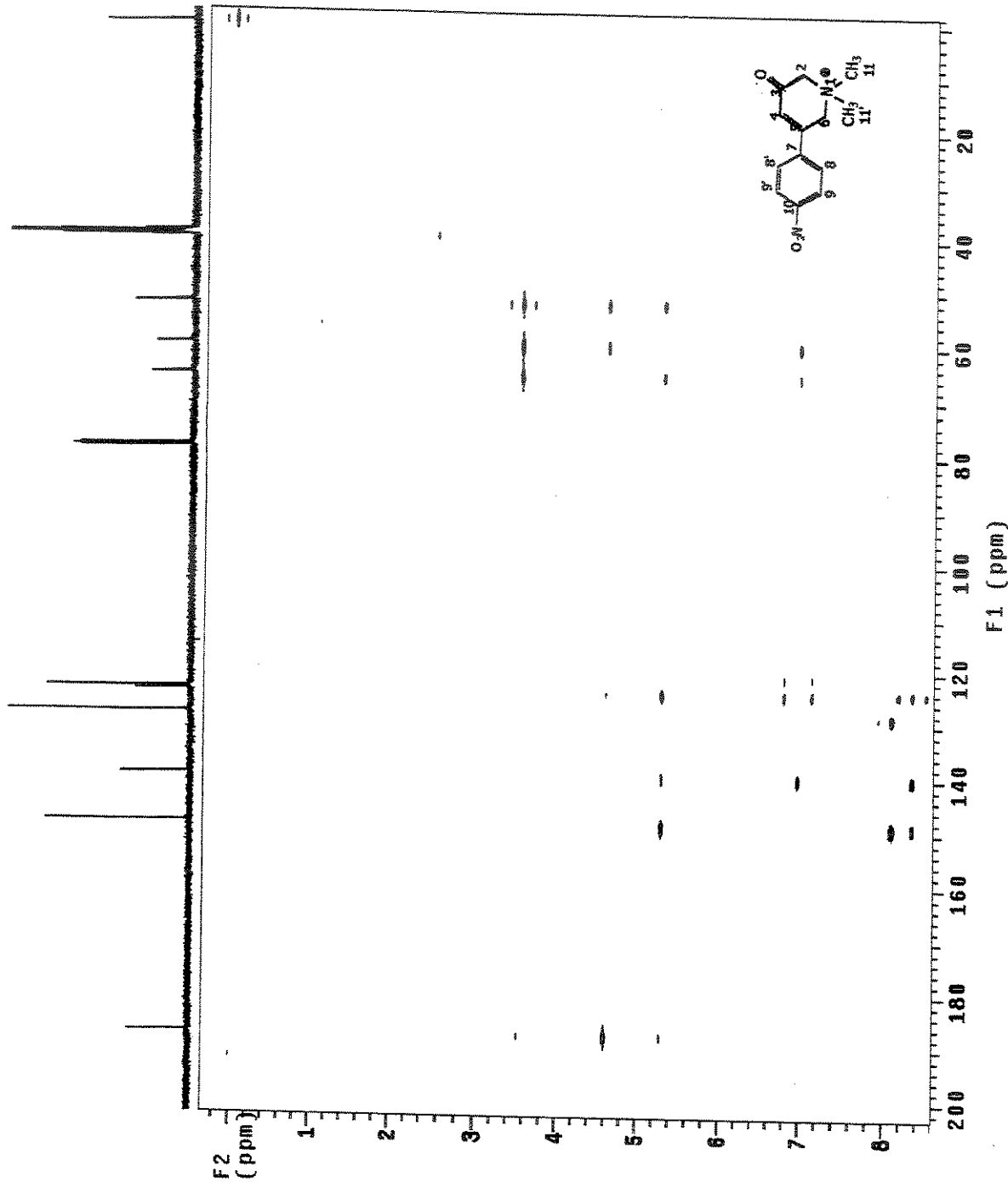


FIGURA C27. Mapa de contornos HMB. BROMETO DE 1,2,3,6-TETRAIDRO-1,1-DIMETIL-3-OKO-(p-NITRO) FENILPIRIDÍNIO (VIIC).

Cellina OXONIT3 rev02c10HMC

Pulse Sequence: gHMBC

Solvent: DMSO

Ambient temperature

User: 1-14-87

INOVA-500 "Inova500"

PULSE SEQUENCE: gHMBC

Relax. delay 1.000 sec

Acq. time 0.229 sec

Width 4462.5 Hz

2D Width 25764.9 Hz

212 repetitions

128 increments

OBSERVE N1, 499.8851310 MHz

DATA PROCESSING

Sine bell 0.115 sec

F1 DATA PROCESSING

Sine bell 0.007 sec

FT size 2048 x 2048

Total time 9 hr, 51 min, 36 sec

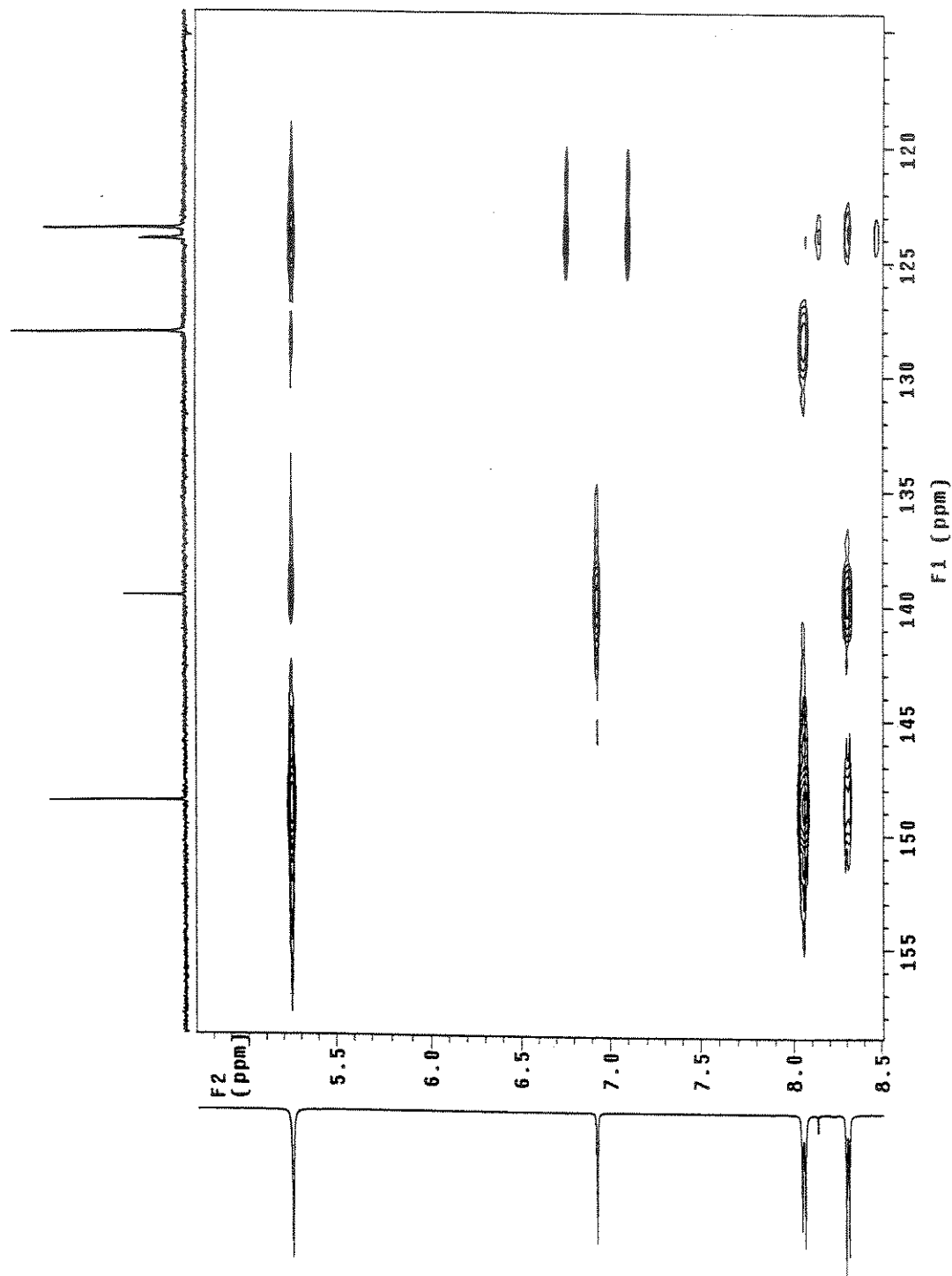
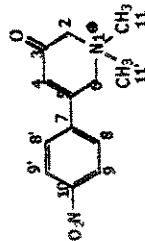


FIGURA C28. Expansão do HMBC na região aromática. BROMETO DE 1,2,3,6-TETRAIDRO-1,1 -DIMETIL-3-OXO-(p-NITRO)FENILPIRIDÍNIO (VIIC).

Celina HS DMSO dez14c1oh

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: DMSO

Ambient temperature

File: dez14c1oh

INOVA-500 "nmrsun"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 31.3 degrees

Acq. time 2.567 sec

Width 6000.0 Hz

16 repetitions

OBSERVE H1, 300.068721 MHz

DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 0 min, 46 sec

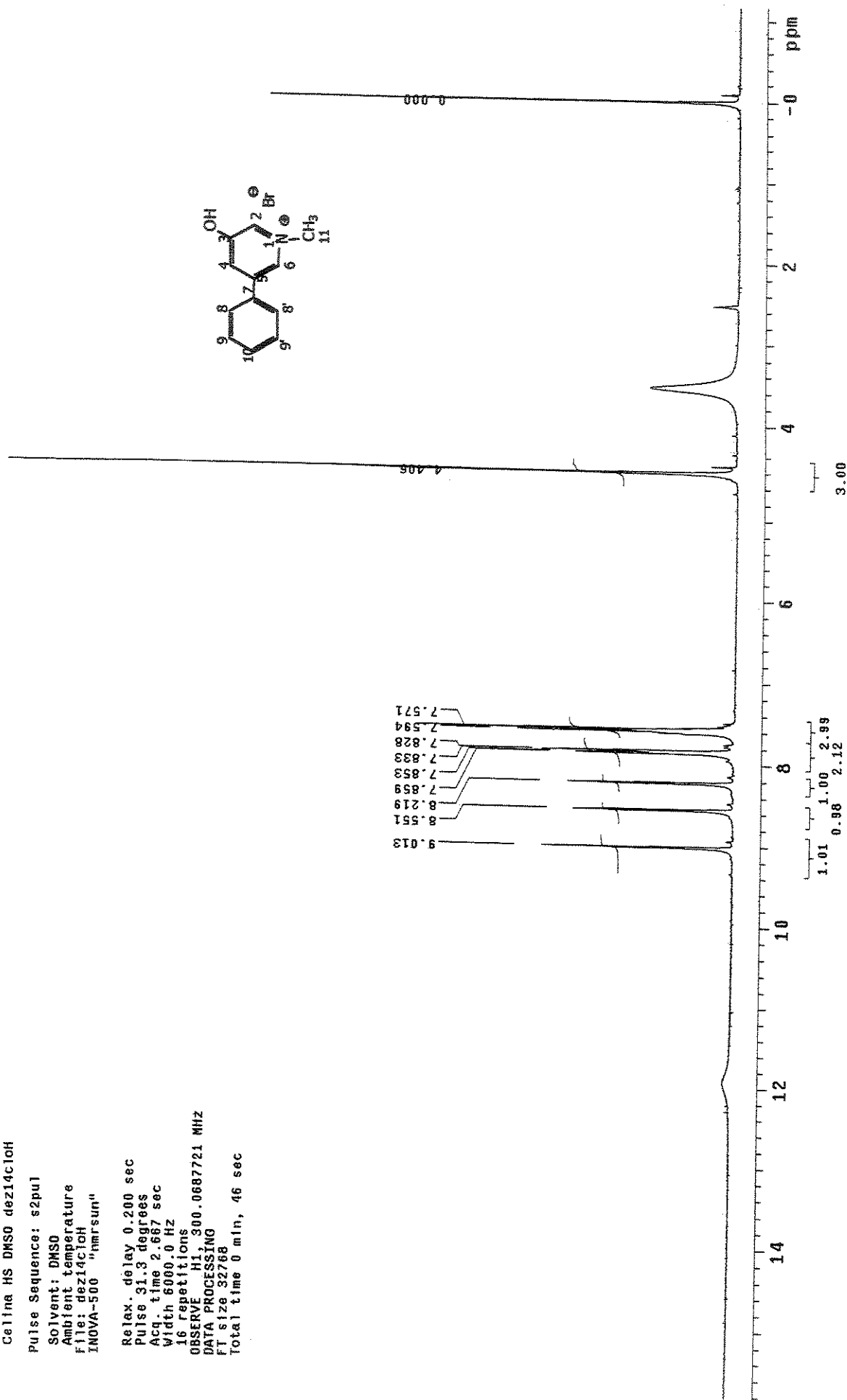


FIGURA C29. Espectro de RMN ¹H (300MHz). BROMETO DE 5-FENIL-3-HIDRÓXI-1-METILPIRIDÍNIO (VIIIa)

Celina HS DMSO dez14c10C

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO

Ambient temperature

File: dez14c10C

INOVA-500 "nmr'sun"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 44.6 degrees

Acq. time 0.800 sec

Width 20000.0 Hz

256 Repetitions

OBSERVE C13, 75.4524139 MHz

DECOUPLE H1, 300.0702829 MHz

Power 41 dB

continuously on

WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FI size 32768

Total time 3 hr, 54 min, 4 sec

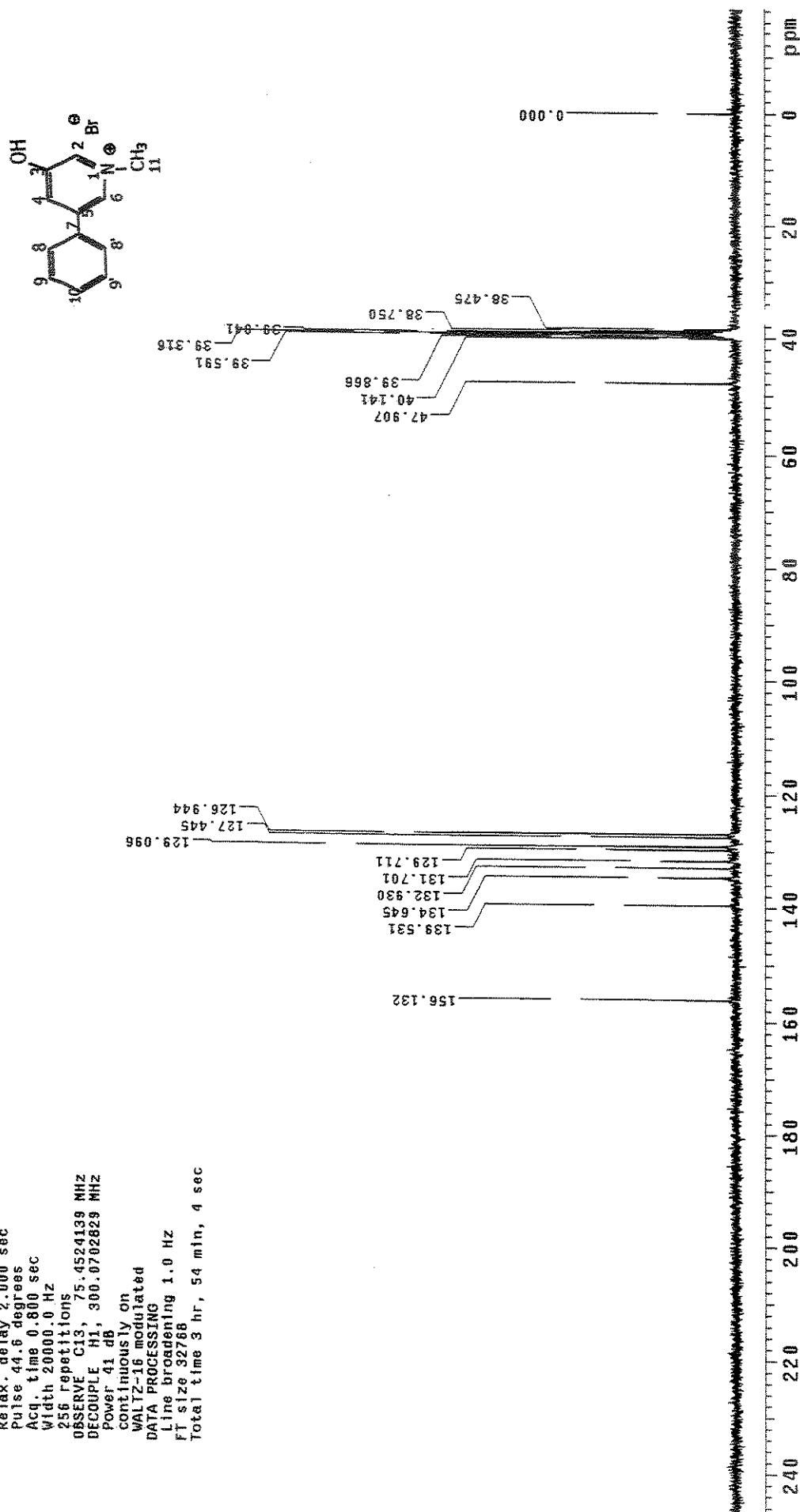


FIGURA C30. Espectro de RMN ¹³C (75MHz) com desacoplamento de hidrogênio. BROMETO DE 5-FENIL-3-HIDRÓXI-1-METILPIRIDÍNIO (VIIIa).

Cellina HS DMSO d214c10HETCOR

Pulse Sequence: hetcor

Solvent: DMSO

Ambient temperature

File: d214c10HETCOR

INNOVA-500 "nmrSun"

Relax. delay 1.000 sec

Acq. time 0.029 sec

Width 19559.7 Hz

2D Width 4420.6 Hz

32 repetitions

128 increments

OBSERVE C13: 75.4524028 MHz

DECOUPLE H1: 300.076254 MHz

Power 41 dB

on during acquisition

off during delay

WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Resol. enhancement -0.0 Hz

Gauss apodization 0.037 sec

F1 DATA PROCESSING 0.029 sec

Gauss apodization 0.029 sec

F1 size 2048 X 1024

Total time 1 hr, 16 min, 2 sec

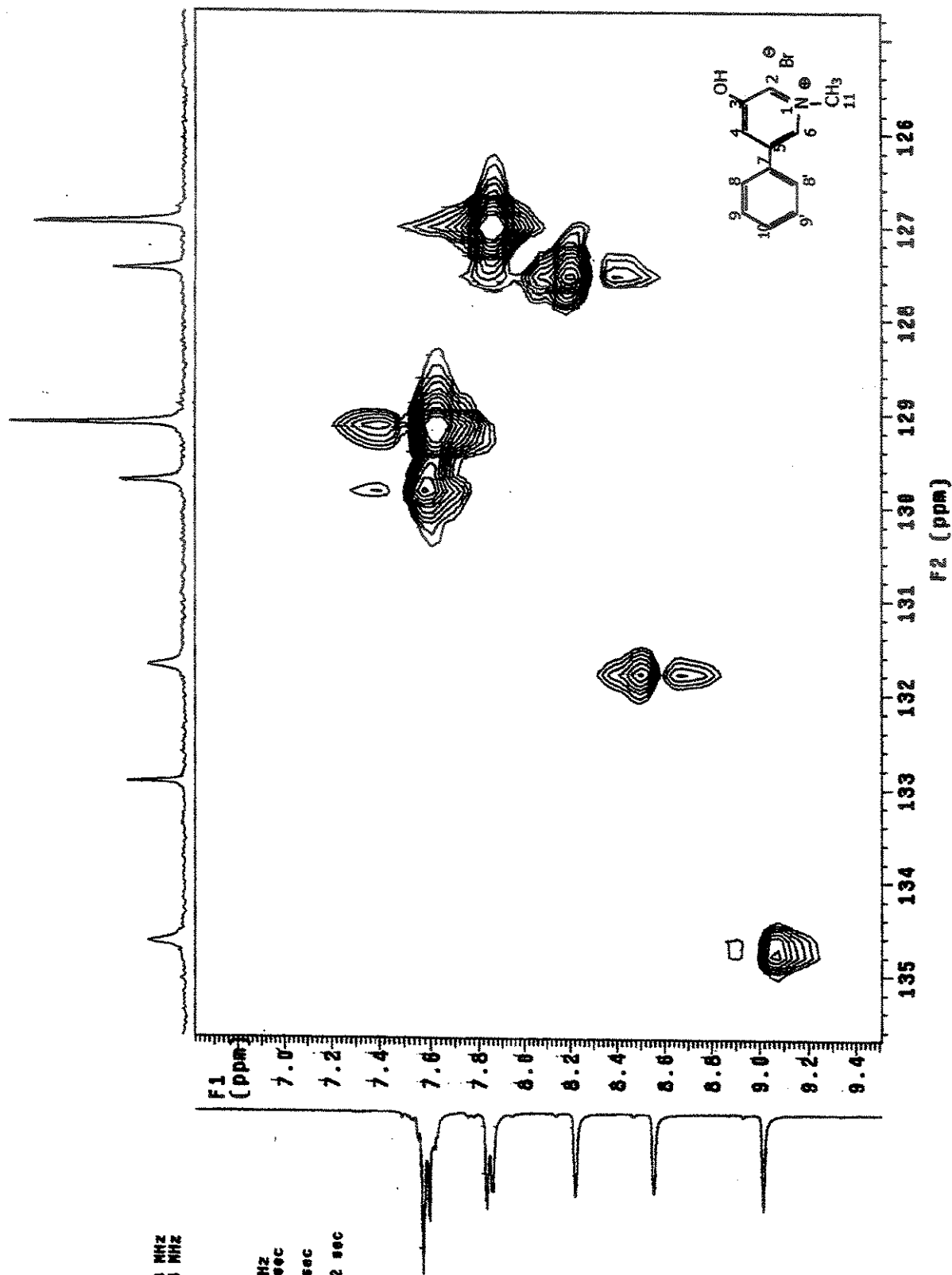


FIGURA C31. Mapa de contornos HSQC, expansão na região aromática. BROMETO DE 5-FENIL-3-HIDRÓXI-1-METIL

PIRIDÍNIO (VIIIa).

Total time 1 min, 31 sec

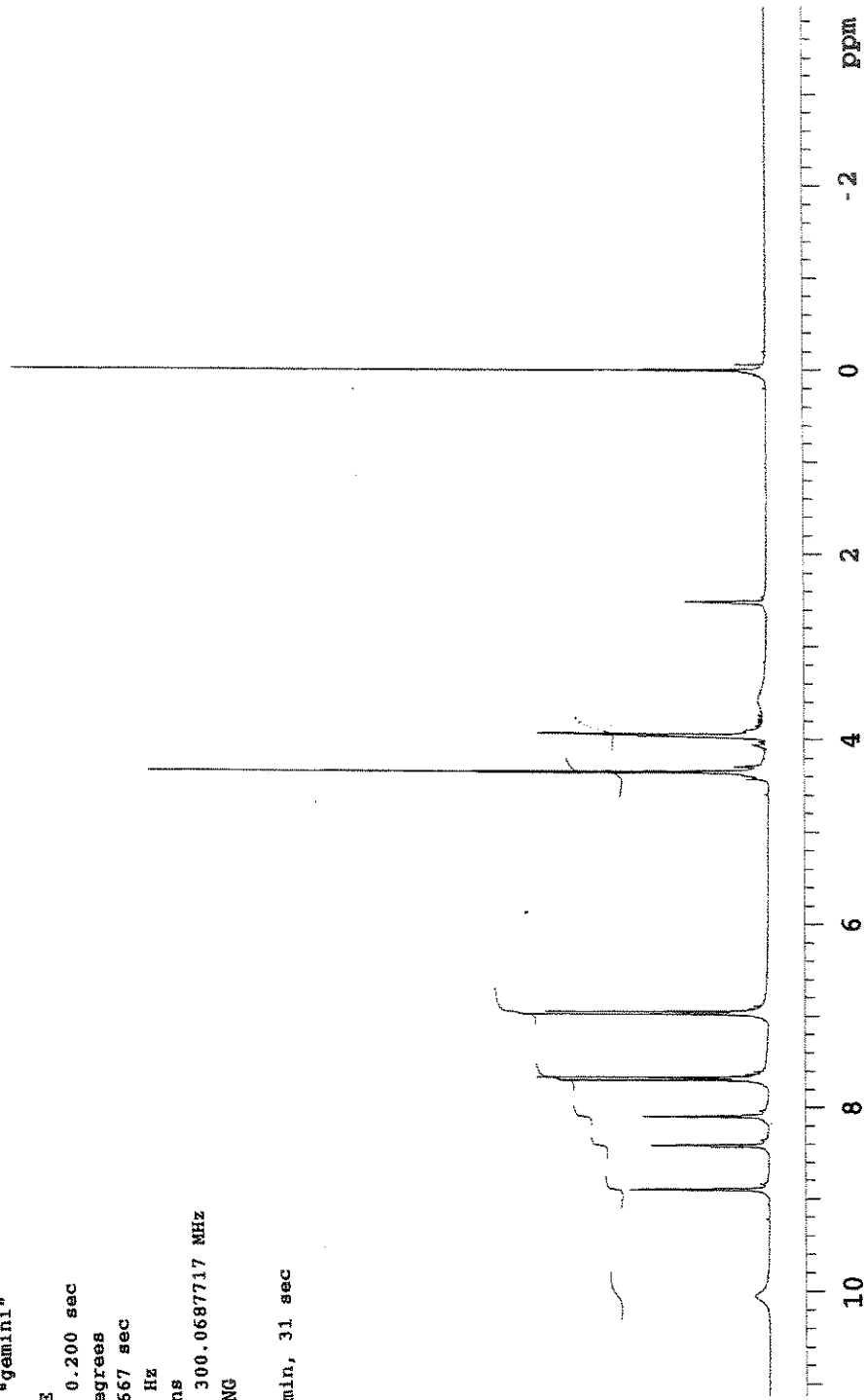
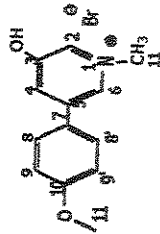


FIGURA C33. Espectro de RMN ^1H (500MHz). BROMETO DE 5-FENIL-3-HIDRÓXI-1-METIL-(*p*-METÓXI)PIRIDÍNIO (VIIb)

Celina HIDNIT2 DMSO/CDCl3 set22c1oH

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO

Ambient temperature

GEMINI-300BB "gemini"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 31.3 degrees

Acq. time 2.667 sec

Width 6000.0 Hz

32 repetitions

OBSERVE H1, 300.0687691 MHz

DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 1 min, 31 sec

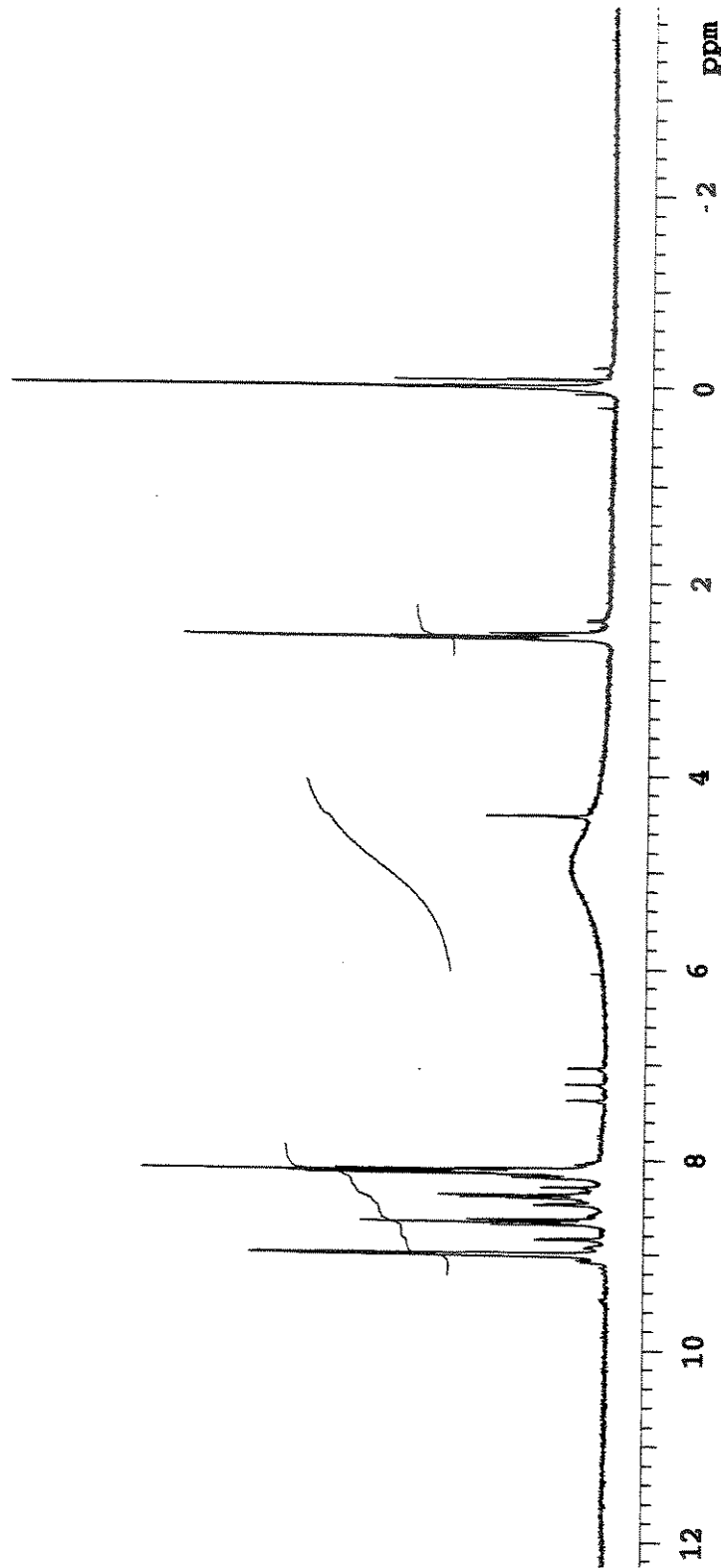
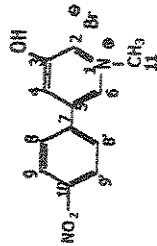


FIGURA C34. Espectro de RMN ^1H (300MHz). BROMETO DE 5-FENIL-3-HIDRÓXI-1-METIL-(p-NITRO)PIRIDÍNIO (VIIC)

cas 8, ulm 7 am 17 1930

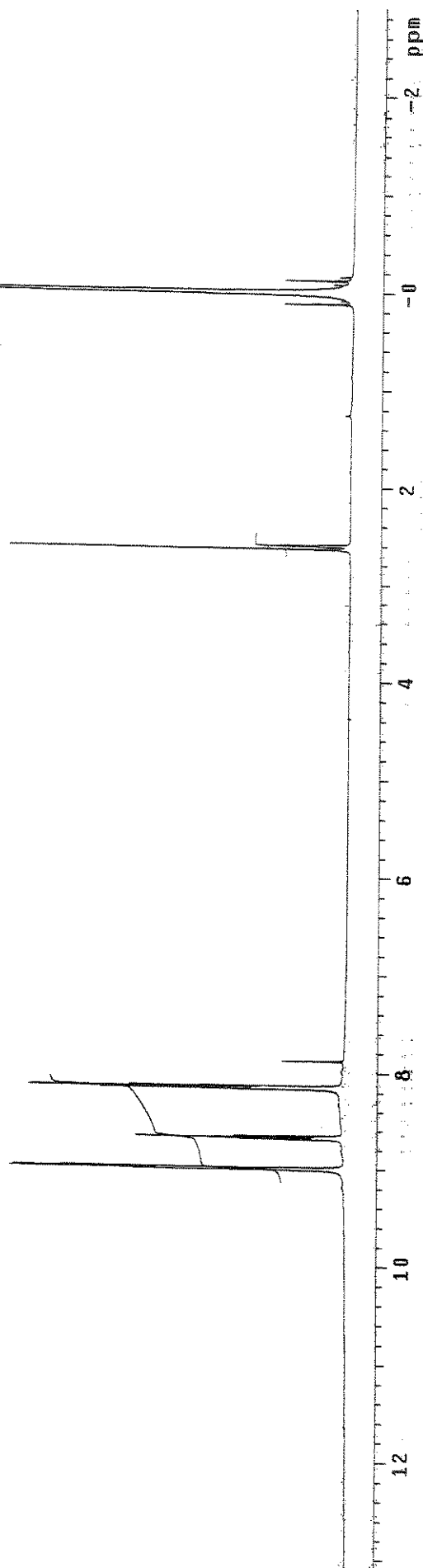
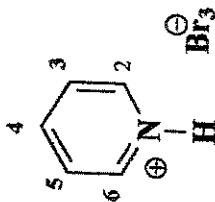


FIGURA C35. ESPECTRO DE RMN ^1H (300MHZ) DO PERBROMETO DE PIRIDÍNIO.

Celina HBP5 DMSO ago05c1oc1

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO

Ambient temperature

User: 1-14-87

INOVA-500 "inova500"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.024 sec

Width 32051.3 Hz

512 repetitions

OBSERVE C13, 125.6962424 MHz

DECOUPLE H1, 499.8876302 MHz

Power 30 dB

continuously on

WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 131072

Total time 1 hr, 24 min, 26 sec

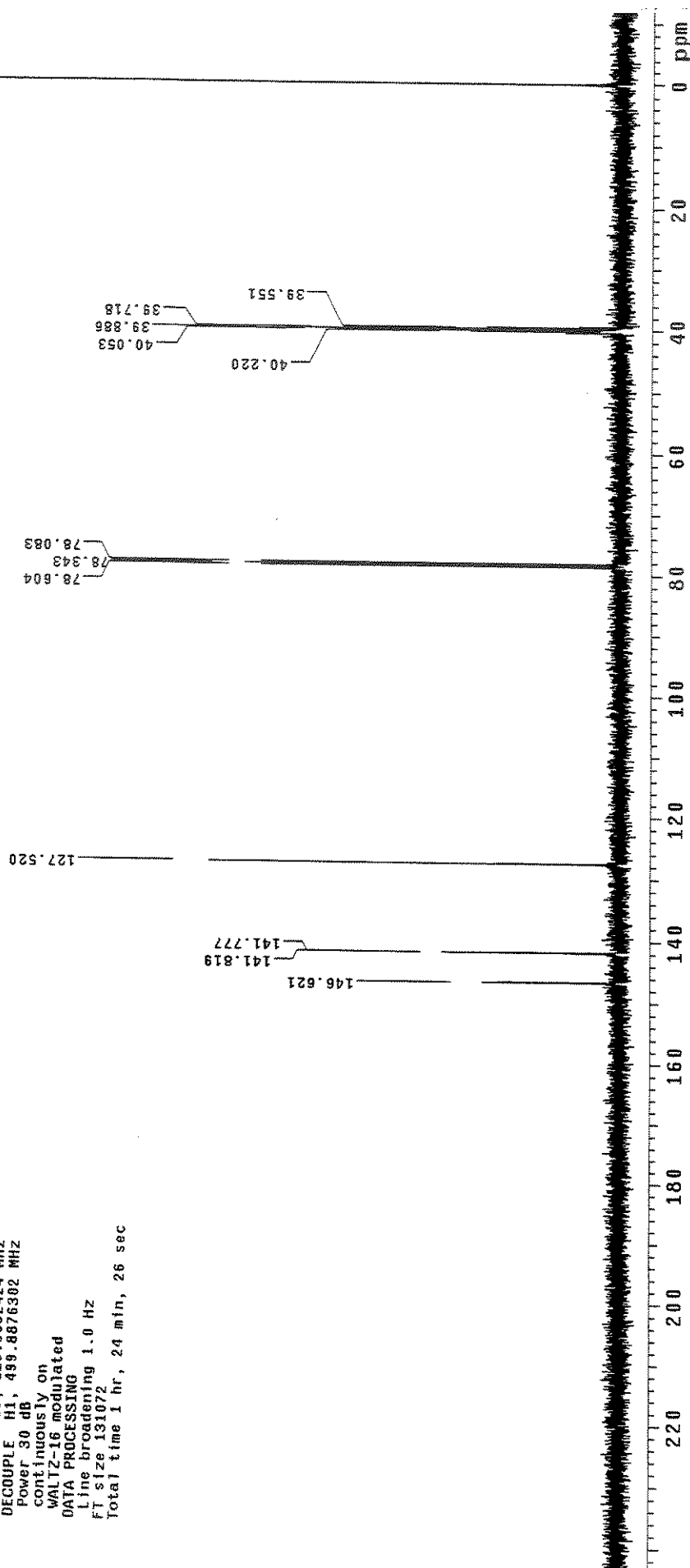
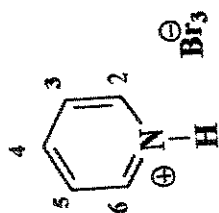


FIGURA C36. ESPECTRO DE RMN ¹³C (125MHZ) COM DESACOPAMENTO DE HIDROGÊNIO DO PERBROMETO DE

PIRIDÍNIO

APÊNDICE D

Modelo de *input* para cálculo teórico

%chk=am631g**.chk

RHF/6-31G* Opt

otimizando geometria de Va

```

1 1
c
c 1 cc2
c 2 cc3 1 ccc3
c 3 cc4 2 ccc4 1 di4
c 4 cc5 3 ccc5 2 di5
c 1 cc6 2 ccc6 3 di6
c 4 cc7 3 ccc7 2 di7
c 7 cc8 4 ccc8 3 di8
n 8 nc9 7 ncc9 4 di9
c 9 cn10 8 cnc10 7 di10
o 1 oc11 2 occ11 3 di11
c 11 co12 1 coc12 2 di12
o 7 oc13 4 occ13 3 di13
c 9 cn14 8 cnc14 7 di14
c 9 cn15 8 cnc15 7 di15
c 15 cc16 9 ccn16 8 di16
o 16 oc17 15 occ17 9 di17
c 16 cc18 15 ccc18 9 di18
h 15 hc19 9 hcn19 8 di19
h 15 hc20 9 hcn20 8 di20
h 8 hc21 7 hcc21 4 di21
h 8 hc22 7 hcc22 4 di22
h 18 hc23 16 hcc23 15 di23
h 18 hc24 16 hcc24 15 di24
h 18 hc25 16 hcc25 15 di25
h 14 hc26 9 hcn26 8 di26
h 14 hc27 9 hcn27 8 di27
h 14 hc26 9 hcn26 8 di26
h 14 hc27 9 hcn27 8 di27
h 14 hc28 9 hcn28 8 di28
h 10 hc29 9 hcn29 8 di29
h 10 hc30 9 hcn30 8 di30
h 10 hc31 9 hcn31 8 di31
h 5 hc32 4 hcc32 3 di32
h 3 hc33 2 hcc33 1 di33
h 2 hc34 1 hcc34 6 di34
h 6 hc35 1 hcc35 2 di35
h 12 hc36 11 hco36 1 di36
h 12 hc37 11 hco37 1 di37
h 12 hc38 11 hco38 1 di38

cc2 1.403675
cc3 1.389021
ccc3 119.346
cc4 1.406911
ccc4 120.957
di4 -0.213
cc5 1.408208
ccc5 119.056

di5 .377
cc6 1.415628
ccc6 120.330
di6 -.062
cc7 1.456843
ccc7 117.964
di7 -179.960
cc8 1.526622
ccc8 115.282
di8 175.236
nc9 1.503927
ncc9 116.956
di9 -176.224
cn10 1.497112
cnc10 110.000
di10 59.992
oc11 1.366647
occ11 124.838
di11 179.962
co12 1.429217
coc12 116.970
di12 .378
oc13 1.239186
occ13 123.993
di13 -4.717
cn14 1.497091
cnc14 108.255
di14 178.305
cn15 1.502204
cnc15 111.814
di15 -60.454
cc16 1.522447
ccn16 117.300
di16 -58.697
oc17 1.232058
occ17 122.426
di17 -2.679
cc18 1.487856
ccc18 113.192
di18 176.734
hc19 1.133905
hcn19 107.754
hcn19 107.754
di19 63.120
hc20 1.129458
hcn20 107.413
di20 179.799
hc21 1.129159
hcc21 107.950
di21 -55.404

hc22 1.132514
hcc22 108.076
di22 62.373
hc23 1.120898
hcc23 109.086
di23 -86.037
hc24 1.120080
hcc24 110.075
di24 155.437
hc25 1.116829
hcc25 111.586
di25 34.098
hc26 1.122069
hcn26 109.238
di26 -61.829
hc27 1.121849
hcn27 109.149
di27 178.471
hc28 1.124706
hcn28 109.622
di28 58.300
hc29 1.121878
hcn29 109.227
di29 175.683
hc30 1.121899
hcn30 109.093

```