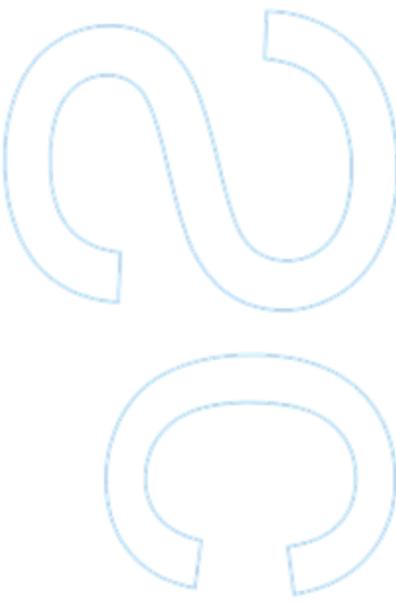
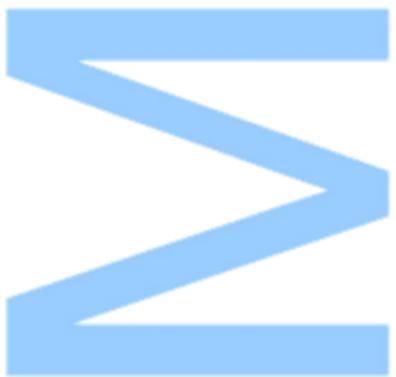


# Novos tensioativos etoxilados derivados de serina: síntese e estudo das propriedades de agregação

Vânia Patrícia Martins Gomes  
Dissertação de Mestrado apresentada à  
Faculdade de Ciências da Universidade do Porto em Química  
2014



# Novos tensioativos etoxilados derivados de serina: síntese e estudo das propriedades de agregação

Vânia Patrícia Martins Gomes

Mestrado em Química

Departamento de Química e Bioquímica

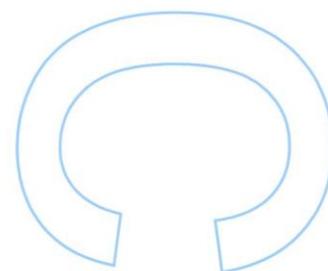
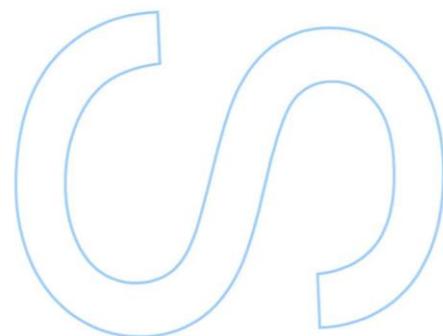
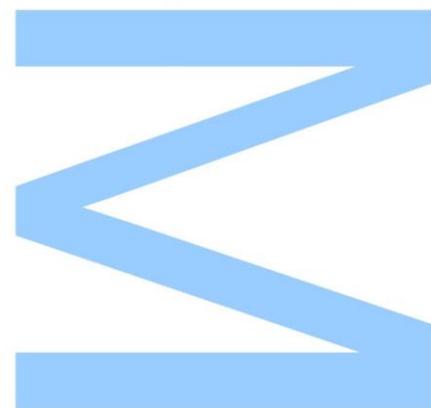
2014

## **Orientador**

Prof. Doutor José Enrique Rodríguez Borges, Faculdade de Ciências da Universidade do Porto

## **Coorientador**

Prof. Doutor Eduardo Figueira Marques, Faculdade de Ciências da Universidade do Porto



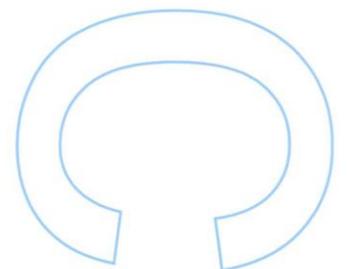
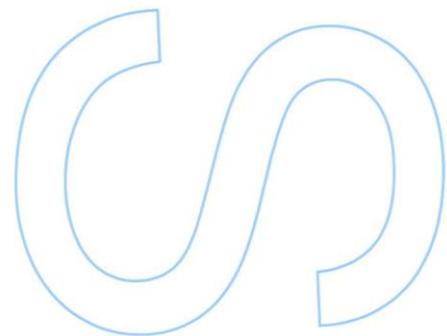
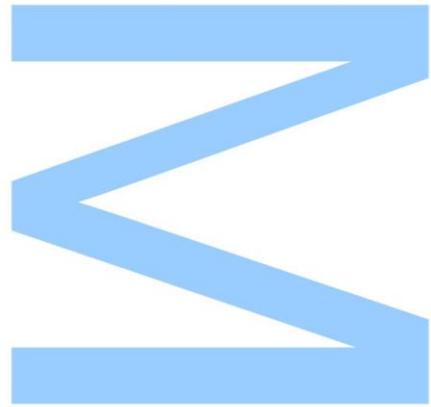




Todas as correções determinadas pelo júri, e só essas, foram efetuadas.

O Presidente do Júri,

Porto, \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_





# Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer ao Prof. Doutor José Enrique Rodríguez Borges por me ter recebido no seu grupo de investigação e pelo acompanhamento durante o meu percurso académico. Obrigada por todos os ensinamentos, boa disposição e pelo esforço constante na reunião de todas as condições para o desenvolvimento do meu trabalho.

Ao Prof. Doutor Eduardo Figueira Marques por me ter recebido no seu grupo de investigação, pela disponibilidade e pela transmissão de conhecimento.

Aos colegas do laboratório 2.24 e 2.28 de síntese orgânica, pela integração e bom ambiente proporcionado, em especial aos Mestres Cidália Pereira e Ivo Dias e ao Doutor Carlos Sousa, por toda a ajuda, interesse e preocupação durante o meu percurso neste laboratório. Ao Mestre Ricardo Fernandes, pela ajuda e transmissão de conhecimentos na última etapa do projeto.

À Rita Fernandes por toda a ajuda mas essencialmente pelo companheirismo, presença e amizade.

Aos meus amigos, especialmente à Margarida Linhares, Fernanda Cerqueira, Teresa Silva e Ana Puga por toda a amizade e confiança transmitida.

Ao Nuno Pamplona por todo o apoio, carinho e cuidado constante.

Aos meus pais pela confiança depositada em mim, por possibilitarem a minha chegada até aqui. À minha irmã e restante família pela constante preocupação.



# Resumo

Os tensoativos etoxilados têm sido amplamente utilizados em várias aplicações técnicas como tensoativos não iônicos, devido à elevada solubilidade em água conferida pelo grupo polar etoxilado, fortemente solvatado em meio aquoso. Além disso, estes tensoativos apresentam uma enorme versatilidade funcional devido à presumível otimização do balanço hidrofílico-lipofílico resultante da sua estrutura molecular. Por outro lado, os tensoativos derivados de aminoácidos têm sido largamente estudados devido à sua biocompatibilidade, biodegradabilidade e baixa citotoxicidade. No entanto, o desenvolvimento de tensoativos etoxilados derivados de aminoácidos tem sido pouco explorado. Desta forma, o objetivo deste trabalho consiste na síntese de novos tensoativos etoxilados derivados de serina e estudo das propriedades de agregação.

A metodologia de síntese de tensoativos etoxilados derivados de serina dividiu-se em duas partes. Primeiramente, efetuou-se a síntese de aminas etoxiladas a partir da funcionalização de dois oligoetileno glicóis (OEGs) diferentes: o éter monoetílico do trietilenoglicol e o tetraetilenoglicol. De seguida, estas aminas foram condensadas com um derivado lipofílico de serina previamente sintetizado, obtendo-se os precursores de tensoativos etoxilados com ligação do tipo amida. A partir destes precursores obtiveram-se com sucesso quatro novos tensoativos etoxilados derivados de serina, dos quais dois são de carácter não-iónico ( $C_{12}SerE_3Et$  e  $C_{12}SerE_4$ ) e os outros dois do tipo catiónico ( $C_{12}SerE_3EtTFA$  e  $C_{12}SerE_4TFA$ ). Este tensoativos foram caracterizados estruturalmente por ressonância magnética nuclear de  $^1H$  e de  $^{13}C$ , DEPT, HSQC e por espectrometria de massa de alta resolução.

Posteriormente, os tensoativos sintetizados foram estudados relativamente às suas propriedades interfaciais e de agregação através das técnicas de condutimetria e tensiometria (método da placa de Wilhelmy). Os tensoativos não-iónicos foram estudados apenas pela técnica de tensiometria, enquanto que os tensoativos catiónicos foram submetidos às duas técnicas. Estudou-se também o comportamento da solução em função da temperatura para os tensoativos etoxilados não-iónicos através da determinação do ponto de turvação, característico deste tipo de tensoativos. Os resultados obtidos pelas técnicas supracitadas demonstram diferenças significativas no comportamento interfacial entre os tensoativos não-iónicos e os catiónicos. Os tensoativos não-iónicos apresentam valores de concentração micelar crítica consideravelmente inferiores aos obtidos para os tensoativos catiónicos.

**Palavras-chave:** Oligoetileno glicóis, serina, síntese, tensoativos, agregação, *cmc*.



# Abstract

Ethoxylated surfactants have been widely used in various applications as nonionic surfactants, due to their higher water solubility conferred by their polar ethoxylated group that is strongly solvated in aqueous media. These surfactants have also an enormous versatility due to the possible optimization of the hydrophilic-lipophilic balance resulting from their molecular structure. Furthermore, surfactants derived from amino acids have been widely studied because of their biocompatibility, biodegradability and low cytotoxicity. However, the development of ethoxylated surfactants derived from amino acids has been little explored. Therefore, the aim of this work consists in the synthesis of new ethoxylated surfactants derived from serine and the study of their aggregation properties.

The synthesis of new serine-based ethoxylated surfactants was divided into two parts. Initially, different ethoxylated amines were synthesized by the functionalization of two different oligoethylene glycols tri(ethylene glycol) monoethyl ether and tetraethylene glycol). Then, these amines were condensed with a previously synthesized lipophilic serine derivative, yielding ethoxylated surfactant precursors with an amide bond. From these precursors, four new ethoxylated serine-based surfactants were successfully obtained, two of which with a non-ionic character ( $C_{12}SerE_3Et$  and  $C_{12}SerE_4$ ) and the other two of the cationic type ( $C_{12}SerE_3EtTFA$  and  $C_{12}SerE_4TFA$ ). The surfactants were structurally characterized by nuclear magnetic resonance  $^1H$  and  $^{13}C$  and by high resolution mass spectrometry.

The interfacial properties and aggregation behavior of the newly synthesized surfactants were then studied by conductimetry and by tensiometry (through the Wilhelmy plate method) techniques. The interfacial measurements for the nonionic surfactants were performed only by tensiometry, while for the cationic surfactants the measurements were done by the two techniques. The temperature-dependence of the nonionic surfactants was also determined by the cloud point, which is characteristic of this type of ethoxylated surfactants. The results obtained by the techniques described above showed significant differences in the interfacial behavior between nonionic and cationic surfactants. The nonionic surfactants present considerably lower values of critical micelle concentration than those obtained for the cationic surfactants.

**Keywords:** Oligoethylene glycols, serine, synthesis, surfactant, aggregation, *cmc*



# Índice Geral

Agradecimentos.....	I
Resumo .....	III
Abstract .....	V
Índice Geral .....	VII
Índice de Figuras .....	XI
Índice de Esquemas .....	XV
Índice de Tabelas .....	XVII
Lista de abreviaturas.....	XIX
<b>Capítulo I - Introdução</b> .....	<b>1</b>
1.1.  Tensioativos: estrutura e propriedades .....	3
1.1.1.  Classificação de tensioativos com base na estrutura.....	4
1.1.2.  Tensioativos e auto-agregação.....	8
1.2.  Tensioativos etoxilados .....	10
1.2.1.  Propriedades gerais.....	13
1.3.  Tensioativos derivados de aminoácidos .....	15
1.3.1.  Metodologias de síntese.....	16
1.3.2.  Propriedades gerais.....	18
1.4.  Tensioativos etoxilados derivados de aminoácidos.....	19
1.5.  Polietileno glicóis (PEGs) e Oligoetileno glicóis (OEGs) .....	24
1.6.  Âmbito do projeto, objetivos e plano de trabalho .....	26
1.6.1.  Âmbito do projeto .....	26
1.6.2.  Objetivos .....	26
1.6.3.  Plano de trabalho .....	27
1.6.4.  Estrutura da dissertação.....	31
<b>Capítulo II – Síntese de tensioativos etoxilados derivados de serina</b> .....	<b>33</b>
2.1.  Síntese de azidas etoxiladas a partir de oligoetilenoglicóis.....	35
2.1.1.  Síntese de 11-azido-3,6,9-trioxa-undecano ( <b>3</b> ).....	37
2.1.2.  Síntese de acetato de 11-azido-3,6,9-trioxa-undecilo ( <b>4</b> ).....	37
2.2.  Síntese de aminas etoxiladas precursoras .....	42

2.2.1.	Síntese de 3,6,9-trioxa-undecanamina (5) .....	42
2.2.2.	Síntese de acetato de 11-amino-3,6,9-trioxa-undecilo (6).....	43
2.3.	Síntese do derivado lipofílico da serina por aminação reductiva.....	46
2.3.1.	Síntese da <i>N</i> -dodecil- <i>O</i> - <i>terc</i> -butilserina (8).....	47
2.3.2.	Síntese da <i>N</i> -dodecil- <i>N</i> -metil- <i>O</i> - <i>terc</i> -butilserina (9).....	49
2.4.	Condensação das aminas etoxiladas com serina lipofílica.....	51
2.4.1.	Síntese de (S)-3-( <i>terc</i> -butoxi)-2-[( <i>N</i> -dodecil- <i>N</i> -metil)amino]- <i>N</i> -(3,6,9-trioxa-undecil)propanamida (10) .....	52
2.4.2.	Síntese de acetato de (S)-11-[[3- <i>terc</i> -butoxi-2-[( <i>N</i> -dodecil- <i>N</i> -metil)amino]]propanoilamino]-3,6,9-trioxa-undecilo (11) .....	53
2.5.	Hidrólise alcalina do grupo acetato .....	61
2.5.1.	Síntese de (S)-3-( <i>terc</i> -butoxi)-2-[( <i>N</i> -dodecil- <i>N</i> -metil)amino]- <i>N</i> -(3,6,9-trioxa-11-hidroxi-undecil)propanamida (12).....	61
2.6.	Síntese de precursores catiónicos derivados de serina por metilação com iodometano .....	63
2.6.1.	Síntese de iodeto de (S)- <i>N</i> -{(2- <i>terc</i> -butoxi)-1-[ <i>N</i> -(3,6,9-trioxa-undecil)carbamoil]etil}- <i>N</i> -dodecil- <i>N,N</i> -dimetilamónio (13) .....	63
2.6.2.	Síntese de iodeto de (S)- <i>N</i> -{(2- <i>terc</i> -butoxi)-1-[ <i>N</i> -(3,6,9-trioxa-11-hidroxi-undecil)carbamoil]etil}- <i>N</i> -dodecil- <i>N,N</i> -dimetilamónio (14) .....	64
2.7.	Remoção do grupo <i>terc</i> -butilo (desproteção).....	66
2.7.1.	Síntese de (S)-2-[( <i>N</i> -dodecil- <i>N</i> -metil)amino]-3-hidroxi- <i>N</i> -(3,6,9-trioxa-undecil)propanamida (15) .....	67
2.7.2.	Síntese (S)-2-[( <i>N</i> -dodecil- <i>N</i> -metil)amino]-3-hidroxi- <i>N</i> -(3,6,9-trioxa-11-hidroxi-undecil)propanamida (16) .....	69
2.7.3.	Síntese de trifluoracetato de (S)- <i>N</i> -{(2-hidroxi)-1-[ <i>N</i> -(3,6,9-trioxa-undecil)carbamoil]etil}- <i>N</i> -dodecil- <i>N,N</i> -dimetilamónio (17) .....	71
2.7.4.	Síntese de trifluoracetato de (S)- <i>N</i> -{(2-hidroxi)-1-[ <i>N</i> -(3,6,9-trioxa-11-hidroxi-undecil)carbamoil]etil}- <i>N</i> -dodecil- <i>N,N</i> -dimetilamónio (18).....	75
<b>Capítulo III – Estudo das propriedades de agregação .....</b>		<b>77</b>
3.1.	Ponto de turvação.....	79
3.2.	Conductimetria .....	82

3.4. Tensiometria.....	85
3.5. Estudo comparativo dos valores de <i>cmc</i> obtidos com valores de referência.	91
<b>Capítulo IV – Considerações Finais e Perspetivas Futuras</b> .....	<b>93</b>
3.3. Considerações Finais .....	95
3.4. Perspetivas Futuras.....	97
<b>Capítulo V - Parte experimental</b> .....	<b>99</b>
Parte I – Síntese orgânica .....	101
5.1. Aspetos Gerais .....	101
5.2. Síntese de azidas etoxiladas a partir de oligoetilenoglicóis.....	105
5.2.1. Síntese de 11-azido-3,6,9-trioxa-undecano ( <b>3</b> ).....	105
5.2.2. Síntese do acetato de 11-azido-3,6,9-trioxa-undecilo ( <b>4</b> ).....	106
5.3. Síntese de aminas etoxiladas precursoras .....	108
5.3.1. Síntese de 3,6,9-trioxa-undecanamina ( <b>5</b> ).....	108
5.3.2. Síntese de acetato de 11-amino-3,6,9-trioxa-undecilo ( <b>6</b> ).....	108
5.4. Síntese do derivado lipofílico da serina por aminação reductiva.....	110
5.4.1. Síntese da <i>N</i> -dodecil- <i>O</i> - <i>terc</i> -butilserina ( <b>8</b> ).....	110
5.4.2. Síntese da <i>N</i> -dodecil- <i>N</i> -metil- <i>O</i> - <i>terc</i> -butilserina ( <b>9</b> ).....	111
5.5. Condensação das aminas etoxiladas com serina lipofílica.....	112
5.5.1. Síntese de ( <i>S</i> )-3-( <i>terc</i> -butoxi)-2-[( <i>N</i> -dodecil- <i>N</i> -metil)amino]- <i>N</i> -(3,6,9-trioxa-undecil)propanamida ( <b>10</b> ) .....	112
5.5.2. Síntese de acetato de acetato de ( <i>S</i> )-11-[[3- <i>terc</i> -butoxi-2-[( <i>N</i> -dodecil- <i>N</i> -metil)amino]]propanoilamino]-3,6,9-trioxa-undecilo ( <b>11</b> ) .....	113
5.6. Hidrólise do grupo acetato .....	115
5.6.1. Síntese de ( <i>S</i> )-3-( <i>terc</i> -butoxi)-2-[( <i>N</i> -dodecil- <i>N</i> -metil)amino]- <i>N</i> -(3,6,9-trioxa-11-hidroxi-undecil)propanamida ( <b>12</b> ).....	115
5.7. Síntese de precursores catiónicos derivados de serina por metilação com iodometano .....	117
5.7.1. Síntese de iodeto de ( <i>S</i> )- <i>N</i> -{(2- <i>terc</i> -butoxi)-1-[ <i>N</i> -(3,6,9-trioxa-undecil)carbamoil]etil}- <i>N</i> -dodecil- <i>N,N</i> -dimetilamónio ( <b>13</b> ) .....	117
5.7.2. Síntese de iodeto de ( <i>S</i> )- <i>N</i> -{(2- <i>terc</i> -butoxi)-1-[ <i>N</i> -(3,6,9-trioxa-11-hidroxi-undecil)carbamoil]etil}- <i>N</i> -dodecil- <i>N,N</i> -dimetilamónio ( <b>14</b> ) .....	118

5.8. Remoção do grupo <i>terc</i> -butilo (desproteção).....	119
5.8.1. Síntese de (S)-2-[( <i>N</i> -dodecil- <i>N</i> -metil)amino]-3-hidroxi- <i>N</i> -(3,6,9-trioxa-undecil)propanamida ( <b>15</b> ) .....	119
5.8.2. Síntese (S)-2-[( <i>N</i> -dodecil- <i>N</i> -metil)amino]-3-hidroxi- <i>N</i> -(3,6,9-trioxa-11-hidroxi-undecil)propanamida ( <b>16</b> ) .....	120
5.8.3. Síntese de trifluoracetato de (S)- <i>N</i> -{(2-hidroxi)-1-[ <i>N</i> -(3,6,9-trioxa-undecil)carbamoil]etil}- <i>N</i> -dodecil- <i>N,N</i> -dimetilamónio ( <b>17</b> ) .....	121
5.8.4. Síntese de trifluoracetato de (S)- <i>N</i> -{(2-hidroxi)-1-[ <i>N</i> -(3,6,9-trioxa-11-hidroxi-undecil)carbamoil]etil}- <i>N</i> -dodecil- <i>N,N</i> -dimetilamónio ( <b>18</b> ).....	122
Parte II – Estudo das propriedades de agregação.....	124
5.9. Ponto de turvação.....	124
5.10. Condutimetria.....	124
5.11. Tensão superficial .....	124
<b>Referências Bibliográficas</b> .....	125
<b>ANEXOS</b> .....	131

# Índice de Figuras

<b>Figura 1.1.</b> Esquema ilustrativo da estrutura de um tensoativo adaptado de <sup>3</sup> .....	3
<b>Figura 1.2.</b> Exemplo de um tensoativo aniónico: SDS (dodecil sulfato de sódio).....	5
<b>Figura 1.3.</b> Exemplo de um tensoativo catiónio: DTAB (brometo de <i>N</i> -dodecil- <i>N,N,N</i> -trimetilamónio) .....	5
<b>Figura 1.4.</b> Exemplo de um tensoativo não-iónico etoxilado: C <sub>12</sub> E <sub>5</sub> (dodecileter pentaetileno glicol).....	6
<b>Figura 1.5.</b> Exemplo de um tensoativo zwitteriónico: DMPC (dimiristoil fosfatidilcolina). .....	6
<b>Figura 1.6.</b> Exemplo de um tensoativo cataniónico: dodecanoato de dodeciltrimeil amónio.....	7
<b>Figura 1.7.</b> Exemplo de tensoativo de dupla cadeia: brometo de <i>N,N</i> -didodecil- <i>N,N</i> -dimetilamónio .....	7
<b>Figura 1.8.</b> Diferentes tipos de estruturas de moléculas com atividade superficial (adaptado de <sup>2</sup> ). .....	8
<b>Figura 1.9.</b> Representação esquemática das diferentes formas de adsorção e auto-agregação de tensoativos em solução aquosa (adaptado de <sup>4</sup> ). .....	9
<b>Figura 1.10.</b> Exemplos de tensoativos gemini com unidades de oxietileno como espaçadores. ....	12
<b>Figura 1.11.</b> Ponto de turvação em função do número de unidades de oxietileno em tensoativos com cadeia hidrofóbica de 12 carbonos. <sup>3</sup> .....	14
<b>Figura 1.12.</b> Estruturas de tensoativos etoxilados derivados de (A) amida oleica <sup>27</sup> e (B) sitosterol <sup>30</sup> .....	19
<b>Figura 1.13.</b> Exemplos de estruturas de tensoativos etoxilados derivados de aminoácidos por Infante <i>et al.</i> (A) Tensoativo etoxilado derivado de lisina. <sup>32</sup> (B) Tensoativo etoxilado derivado de ácido glutâmico. <sup>33</sup> .....	20
<b>Figura 1.14.</b> Diferentes estruturas de tensoativos etoxilados derivados de aminoácidos desenvolvidas por Al-Sabagah <i>et al.</i> Tensoativos derivados de aminácidos do tipo éster (A) e do tipo amida (B).....	22
<b>Figura 1.15.</b> Estrutura de um polietileno glicol com <i>n</i> unidades de óxido de etileno. ..	24
<b>Figura 2.1.</b> Estruturas de halogenetos de alquilo mais usados na síntese de ésteres sulfónicos de alquilo.....	35
<b>Figura 2.2.</b> Espetro de RMN <sup>1</sup> H da amina etoxilada <b>5</b> .....	43
<b>Figura 2.3.</b> Espetro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>21</b> obtido pela reação de hidrogenação catalítica do composto <b>4</b> em MeOH. ....	44

<b>Figura 2.4.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ da amina etoxilada <b>6</b> .	45
<b>Figura 2.5.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ de <b>A</b> ( $R_f = 0,23$ ).	54
<b>Figura 2.6.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ de <b>B</b> ( $R_f = 0,52$ ).	54
<b>Figura 2.7.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ de <b>C</b> ( $R_f = 0,64$ ).	55
<b>Figura 2.8.</b> Espectros de massa de A (em A) e B (em B).	56
<b>Figura 2.9.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ da amina <b>6</b> após armazenamento.	57
<b>Figura 2.10.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da amina <b>6</b> após armazenamento.	57
<b>Figura 2.11.</b> Espectro de HSQC (RMN $^1\text{H}$ -DEPT) do composto <b>13</b> .	64
<b>Figura 2.12.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do tensoativo final não-iônico $\text{C}_{12}\text{SerE}_3\text{Et}$ .	68
<b>Figura 2.13.</b> Espectro de massa (EMAR-ESI) do tensoativo final não-iônico $\text{C}_{12}\text{SerE}_3\text{Et}$ .	69
<b>Figura 2.14.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do tensoativo final não-iônico $\text{C}_{12}\text{SerE}_4$ .	70
<b>Figura 2.15.</b> Espectro de massa (EM-ESI) do tensoativo final não-iônico $\text{C}_{12}\text{SerE}_4$ .	70
<b>Figura 2.16.</b> Espectros de massa (EM-ESI) em modo negativo $[\text{M}]^-$ dos compostos obtidos na síntese de 17. A) composição da mancha <b>D</b> e B) composição da mancha <b>E</b> .	71
<b>Figura 2.17.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do tensoativo final catiónico $\text{C}_{12}\text{SerE}_3\text{EtTFA}$ (com expansão).	73
<b>Figura 2.18.</b> Espectro de DEPT do tensoativo final catiónico $\text{C}_{12}\text{SerE}_3\text{EtTFA}$ (com expansões).	74
<b>Figura 2.19.</b> Espectro de massa (EMAR) do tensoativo final catiónico $\text{C}_{12}\text{SerE}_3\text{EtTFA}$ : A) em modo positivo e B) em modo negativo.	75
<b>Figura 2.20.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do tensoativo final catiónico $\text{C}_{12}\text{SerE}_4\text{TFA}$ .	76
<b>Figura 2.21.</b> Espectro de massa (EMAR) do tensoativo final catiónico $\text{C}_{12}\text{SerE}_4\text{TFA}$ : A) em modo positivo e B) em modo negativo.	76
<b>Figura 3.1.</b> Gráfico da condutividade específica em função da concentração do tensoativo $\text{C}_{12}\text{SerE}_3\text{EtTFA}$ ( $25^\circ\text{C}$ ).	84
<b>Figura 3.2.</b> Ilustração esquemática do processo de medição da tensão superficial através do método da placa de Wilhelmy (adaptada de <sup>57</sup> ).	86
<b>Figura 3.3.</b> Tensão superficial em função do logaritmo neperiano da concentração do $\text{C}_{12}\text{SerE}_3\text{Et}$ .	87
<b>Figura 3.4.</b> Tensão superficial em função do logaritmo neperiano da concentração do $\text{C}_{12}\text{SerE}_4$ .	87
<b>Figura 3.5.</b> Tensão superficial em função do logaritmo neperiano da concentração do $\text{C}_{12}\text{SerE}_3\text{EtTFA}$ .	88
<b>Figura 3.6.</b> Tensão superficial em função do logaritmo neperiano da concentração dos tensoativos etoxilados não-iônicos derivados de serina.	88

<b>Figura 3.7.</b> Tensão superficial em função do logaritmo neperiano da concentração do tensoativo C12SerE3EtTFA. ....	89
<b>Figura 5.1.</b> Numeração adotada para as cadeias etoxiladas. ....	102
<b>Figura 5.2.</b> Numeração adotada para a cadeia alifática do $\alpha$ -aminoácido e da cadeia etoxilada quando condensada com o $\alpha$ -aminoácido. ....	103



# Índice de Esquemas

<b>Esquema 1.1.</b> Reação de etoxilação de um álcool gordo em meio básico. ....	11
<b>Esquema 1.2.</b> Síntese de tensioativos etoxilados derivados de álcoois gordos terminados com um grupo etílico. <sup>3</sup> .....	11
<b>Esquema 1.3.</b> Metodologias de síntese de tensioativos derivados de aminácidos. <sup>15,19</sup> .....	16
<b>Esquema 1.4.</b> Síntese de tensioativos monoméricos catiónicos derivados de serina. <sup>19</sup> .....	17
<b>Esquema 1.5.</b> Metodologia de síntese de ácidos carboxílicos etoxilados por <i>Infante et al.</i> <sup>33</sup> .....	20
<b>Esquema 1.6.</b> Síntese de ácido glutâmico lipofílico por <i>Infante et al.</i> <sup>33</sup> .....	21
<b>Esquema 1.7.</b> Síntese de tensioativos etoxilados derivados de ácido glutâmico por <i>Infante et al.</i> <sup>33</sup> .....	21
<b>Esquema 1.8.</b> Metodologia de síntese de tensioativos etoxilados derivados de aminoácidos da serie amida por <i>Al-Sabagh et al.</i> <sup>34</sup> .....	23
<b>Esquema 1.9.</b> Metodologia de síntese de aminas etoxiladas <b>5</b> e <b>6</b> a partir de oligoetileno glicóis <b>1</b> e <b>2</b> .....	27
<b>Esquema 1.10.</b> Metodologia de síntese de derivado lipofílico do aminoácido serina <b>9</b> . .....	28
<b>Esquema 1.11.</b> Metodologia de síntese de tensioativos etoxilados derivados de serina .....	29
<b>Esquema 2.1.</b> Esquema geral de síntese de sulfonatos de alquilo seguida de substituição nucleófila bimolecular ( $S_N2$ ). <sup>45</sup> .....	35
<b>Esquema 2.2.</b> Mecanismo de síntese para a reação de mesilação de álcoois. ....	36
<b>Esquema 2.3.</b> Mecanismo geral da reação de formação de azida com cadeias etoxiladas. ....	36
<b>Esquema 2.4.</b> Reação de mesilação do éter monoetílico do trietilenoglicol ( <b>1</b> ) seguida da reação de formação de azida. ....	37
<b>Esquema 2.5.</b> Reação de mesilação do tetraetilenoglicol ( <b>2</b> ) seguida da reação de formação de azida. ....	38
<b>Esquema 2.6.</b> Mecanismo geral proposto para a reação de acetilação do grupo hidroxilo. ....	39
<b>Esquema 2.7.</b> Reação de acetilação da mistura reacional com monoazida ( <b>19</b> ) e diazida ( <b>20</b> ). ....	40
<b>Esquema 2.8.</b> Reação de redução da azida por hidrogenação catalítica. ....	42

<b>Esquema 2.9.</b> Reação de hidrogenação catalítica do composto <b>4</b> em MeOH. ....	44
<b>Esquema 2.10.</b> Esquema de reação de hidrogenação catalítica do composto <b>4</b> em AcOEt. ....	44
<b>Esquema 2.11.</b> Esquema de síntese de serina lipofílica <b>9</b> por duas aminações redutivas consecutivas. ....	46
<b>Esquema 2.12.</b> Mecanismo geral da reação de aaminação redutiva de um aldeído com o aminoácido serina. ....	47
<b>Esquema 2.13.</b> Mecanismo geral da reação de condensação de um ácido carboxílico com uma amina. ....	51
<b>Esquema 2.14.</b> Síntese dos precursores etoxilados derivados de serina ( <b>10</b> e <b>11</b> ) por condensação. ....	52
<b>Esquema 2.15.</b> Mecanismo geral proposto para a reação de condensação de um ácido carboxílico com uma amina. ....	58
<b>Esquema 2.16.</b> Esquema de reação de condensação do composto <b>9</b> com a amina <b>6</b> e com os produtos da sua degradação. ....	59
<b>Esquema 2.17.</b> Mecanismo da reação de hidrólise alcalina (com hidróxido de sódio) de um éster. ....	61
<b>Esquema 2.18.</b> Reação de síntese do composto <b>12</b> por hidrólise alcalina. ....	61
<b>Esquema 2.19.</b> Mecanismo de síntese de precursores catiónicos <b>13</b> e <b>14</b> por metilação com o iodometano. ....	63
<b>Esquema 2.20.</b> Mecanismo geral para a remoção do grupo <i>tert</i> -butilo com TFA. ....	66
<b>Esquema 2.21.</b> Reação de remoção do grupo <sup>t</sup> Bu para obtenção de tensoativos finais não iónicos <b>15</b> e <b>16</b> . ....	66
<b>Esquema 2.22.</b> Esquema da reação de remoção do grupo <sup>t</sup> Bu para a obtenção dos tensoativos finais catiónicos <b>17</b> e <b>18</b> . ....	67
<b>Esquema 2.23.</b> Reação de desproteção do grupo <i>tert</i> -butilo do composto <b>13</b> . ....	72

# Índice de Tabelas

<b>Tabela 1.1.</b> Exemplos de tensoativos etoxilados não-iônicos mais comuns.....	10
<b>Tabela 1.2.</b> Exemplos de tensoativos etoxilados iônicos .....	12
<b>Tabela 1.3.</b> Grupos protetores de funções químicas presentes em aminácidos e respectivas condições de desproteção. <sup>22</sup> .....	17
<b>Tabela 1.4.</b> Compostos alvo de síntese e de estudo interfacial neste trabalho. ....	30
<b>Tabela 3.1.</b> Valores de ponto de turvação obtidos experimentalmente para os tensoativos não-iônicos e os valores para os tensoativos convencionais C <sub>12</sub> E <sub>3</sub> e C <sub>12</sub> E <sub>4</sub> encontrados na literatura. <sup>12,11</sup> .....	80
<b>Tabela 3.2.</b> Parâmetros de agregação obtidos por condutimetria do tensoativo C <sub>12</sub> SerE <sub>3</sub> TFA. ....	84
<b>Tabela 3.3.</b> Parâmetros interfaciais determinados para os tensoativos estudados. ...	89
<b>Tabela 3.4.</b> Valores de <i>cmc</i> dos compostos obtidos e de compostos similares descritos na literatura.....	91
<b>Tabela 5.1.</b> Informação química relativa aos reagentes usados nas reações de síntese. ....	104



## Lista de abreviaturas

AcOEt	Acetato de etilo
$a_s$	Área mínima superficial
BOP	Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloitris(dimetilamino)fosfônio
CCF	Cromatografia em camada fina
<i>cmc</i>	Concentração micelar crítica
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	Diclorometano
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DIEA	<i>N</i> -etil- <i>N,N</i> -diisopropilamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilmetanamida
EM	Espectrometria de massa
EMAR	Espectrometria de massa de alta resolução
ESI	<i>Electrospray ionization</i>
Et <sub>2</sub> O	Éter etílico
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
EtOH	Etanol
Hex	Hexano
HLB	Balanco hidrofílico-lipofílico
HOBt	<i>N</i> -hidroxibenzotriazole
HSQC	<i>Heteronuclear single quantum coherence spectroscopy</i>
IMe	Iodometano
$m/z$	Razão massa/carga (espectrometria de massa)
MeOH	Metanol
MM	Massa molar
$R_f$	Fator de retenção
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
Pd-C	Paládio sobre Carbono
Ser	<i>L</i> -Serina

$S_N2$	Substituição nucleófila biomolecular
TBTU	Tetrafluoroborato de <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio
<sup>t</sup> Bu	Grupo <i>terc</i> -butilo
TFA	Ácido trifluoracético
TMS	Tetrametilsilano
TMU	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametilureia
UV	Ultra-violeta
$\gamma$	Tensão superficial
$\eta$	Rendimento
$\Gamma$	Concentração de excesso superficial

# Capítulo I - Introdução

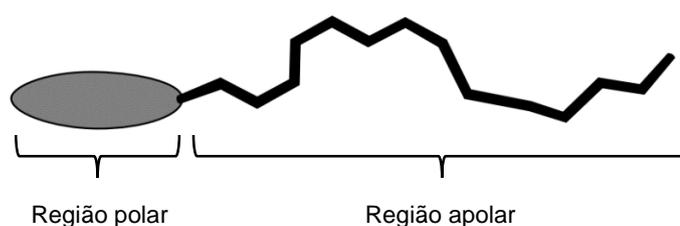
---



## 1.1. Tensioativos: estrutura e propriedades

Os tensioativos são uma classe de moléculas orgânicas muito versáteis e com diversas aplicações na indústria química. Eles estão presentes no nosso dia-a-dia em vários produtos, como em detergentes, produtos de higiene, farmacêuticos e de cosmética, óleos de motores de automóveis, etc. A vasta aplicabilidade deste tipo de moléculas deve-se às suas diversas funções, tais como agentes molhantes, solubilizantes, dispersantes, emulsionantes e de flotação.<sup>1,2</sup> Nas últimas décadas tem-se verificado uma expansão das aplicações dos tensioativos para áreas da alta tecnologia como a impressão eletrônica, gravação magnética, biotecnologia, microeletrônica, etc.<sup>1</sup>

Os tensioativos apresentam uma estrutura anfifílica, ou seja, possuem no mínimo duas regiões distintas, em que uma delas é solúvel num determinado fluido (região liofílica), enquanto que a outra é insolúvel (região liofóbica). Quando o fluido é água, a região solúvel designa-se por hidrofílica (região polar) e a insolúvel por hidrofóbica (região apolar). A região hidrofóbica é, frequentemente, uma cadeia alquílica que pode diferir no número de carbonos e, por isso, é muitas vezes chamada de cauda hidrofóbica (figura 1.1). A região hidrofílica, também designada por cabeça hidrofílica, pode ser muito diversificada, mas é normalmente constituída por um grupo com carga ou então por um grupo não iónico muito polar. Esta região da molécula é a que, na maioria das vezes, determina a classe do tensioativo. A classificação dos tensioativos será abordada na secção 1.1.1.



**Figura 1.1.** Esquema ilustrativo da estrutura de um tensioativo adaptado <sup>3</sup>.

Em inglês, a palavra tensioativo é dada por *surfactant* que resulta da contração de 'surface active agent'. De facto, o carácter anfifílico deste tipo de moléculas confere-lhes a propriedade de adsorver à superfície ou na interface entre duas fases imiscíveis, reduzindo a tensão interfacial (ou superficial).<sup>3</sup> A tensão interfacial é a energia de Gibbs por unidade de área e corresponde à quantidade mínima de trabalho reversível necessário para aumentar a área da interface, a temperatura e pressão constante.<sup>4</sup>

Desta forma, a tensão superficial da água é equivalente à energia de Gibbs por unidade de área da interface água-ar. Quando um tensoativo está dissolvido em água a baixas concentrações, tem tendência a dirigir-se do seio da solução (*bulk*) para a superfície de forma a minimizar o contacto do grupo apolar com a água. Assim, o tensoativo acumula-se na superfície formando uma monocamada, em que os grupos hidrofóbicos estão, predominantemente, orientados para o ar e os grupos polares para a água, ocorrendo assim uma diminuição da tensão superficial.<sup>1</sup> A concentração de tensoativo na interface por unidade de área é designada por excesso superficial.<sup>5</sup> Contudo, há um limite de concentração de moléculas de tensoativo na interface/superfície. Isto acontece quando a interface está “saturada”, havendo um limite do efeito do tensoativo na diminuição da tensão interfacial. Geralmente, esse limite é atingido quando se verifica a formação de agregados de unímeros de tensoativo no seio da solução.<sup>3</sup> Os unímeros de tensoativo podem agregar em micelas (micelização) e, com o aumento da concentração, progredir para estruturas mais complexas. A auto-agregação de tensoativos será discutida na secção 1.1.2.

### 1.1.1. Classificação de tensoativos com base na estrutura

De uma forma geral, os tensoativos podem ser classificados de acordo com a carga do grupo polar, podendo ser aniónicos, catiónicos, não-iónicos, zwitteriónicos e cataniónicos.<sup>4</sup> Seguidamente, serão abordados de forma sucinta todos os tipos de tensoativos de acordo com esta classificação.

#### **Tensoativos aniónicos**

Os tensoativos aniónicos são os tensoativos sintéticos mais comuns, amplamente usados como emulsificantes e em formulação de detergentes. Cerca de 60% dos tensoativos produzidos em todo o mundo são tensoativos aniónicos. A principal razão para seu vasto uso é a sua produção fácil e de baixo custo.<sup>3</sup> Os grupos polares normalmente encontrados nestes tensoativos são carboxilatos, sulfatos (figura 1.2), sulfonatos e fosfatos. Os contra-íões frequentemente usados são o sódio, potássio, amónio, cálcio e vários catiões amónio alquilados. Os contra-íões monovalentes, como o sódio e o potássio, promovem a solubilidade em água, enquanto que os divalentes, como o cálcio, promovem a solubilidade em óleo. Alguns destes tensoativos, nomeadamente os derivados de carboxilatos, apresentam-se muito sensíveis à água

dura, devido à presença de iões divalentes que alteram as suas propriedades, como por exemplo de detergência.<sup>4</sup>

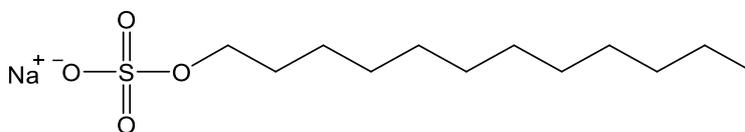


Figura 1.2. Exemplo de um tensoativo aniónico: SDS (dodecil sulfato de sódio).

### Tensoativos catiónicos

Os tensoativos catiónicos são menos utilizados que os aniónicos, em parte devido ao facto de apresentarem frequentemente problemas ambientais, como por exemplo, uma difícil biodegradabilidade.<sup>2</sup> No entanto, são fundamentais em muitas aplicações tecnológicas, nomeadamente para o melhoramento de superfícies.<sup>4</sup> Na maioria dos tensoativos catiónicos, a cabeça hidrofílica baseia-se em grupos amónio. (figura 1.3). Quando se tratam de catiões amónio, os tensoativos apresentam sensibilidade a variações de pH. Por outro lado, quando se tratam de compostos de amónio quaternário, também designados por 'quats', os tensoativos não são sensíveis ao pH.<sup>3</sup>

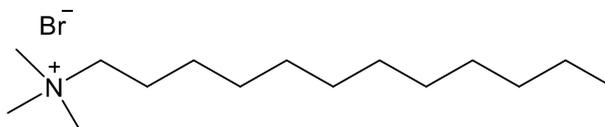


Figura 1.3. Exemplo de um tensoativo catiónico: DTAB (brometo de *N*-dodecil-*N,N,N*-trimetilamónio)

### Tensoativos não-iónicos

Os tensoativos não-iónicos são tensoativos que contêm um grupo polar mas sem carga. Estes tensoativos constituem a segunda maior classe de tensoativos, sendo amplamente usados como detergentes, emulsionantes e em muitas outras aplicações. A ampla utilização destes tensoativos deve-se a um conjunto de vantagens relativamente aos tensoativos iónicos, como a insensibilidade à água dura, grande compatibilidade com todas as outras classes de tensoativos e ainda a sua baixa toxicidade e boa biodegradabilidade.<sup>4</sup>

Os tensoativos não-iónicos mais comuns são do tipo poli(óxido de etileno), também conhecidos como  $C_mE_n$ , onde  $C_m$  representa o número de átomos de carbono na cadeia hidrofóbica, e  $E_n$  representa o número de unidades de óxido de etileno ( $OC_2H_4$ ). Quanto maior o número de unidades de  $E_n$ , maior é a polaridade do tensoativo.

Uma característica importante destes sistemas é o facto de se tornarem menos polares com o aumento da temperatura devido à desidratação das unidades de  $E_n$ .<sup>4,3</sup>

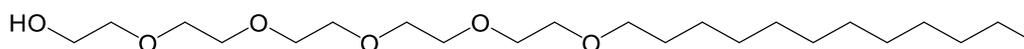


Figura 1.4. Exemplo de um tensoativo não-iónico etoxilado:  $C_{12}E_5$  (dodecileter pentaetilen glicol).

Outra subclasse importante de compostos não-iónicos consiste nos tensoativos derivados de açúcares, que apresentam maior estabilidade a variações de temperatura. Estes tensoativos podem dar origem a estruturas auto-agregadas complexas devido às diversas conformações que o grupo açúcar pode adotar, mas também devido às diferentes possibilidades de ligação entre a região hidrofóbica e o açúcar da região polar.<sup>4</sup>

### Tensoativos zwitteriónicos

Os tensoativos zwitteriónicos têm simultaneamente carga positiva e negativa na região hidrofílica, o que faz com que a carga global seja neutra. Enquanto que a carga positiva é quase invariavelmente de amónio, a origem da carga negativa pode variar, sendo a mais comum proveniente do grupo fosfato (figura 1.5) ou carboxilato.<sup>3</sup> A maioria dos tensoativos zwitteriónicos apresenta baixo efeito de irritação dos olhos e da pele, o que os torna adequados para formulações de produtos de higiene pessoal e de saúde. Tal como os tensoativos não-iónicos, os zwitteriónicos são também compatíveis com a maioria das outras classes de tensoativos e são insensíveis à água dura. No entanto, a maior desvantagem do seu uso é o elevado custo de produção.

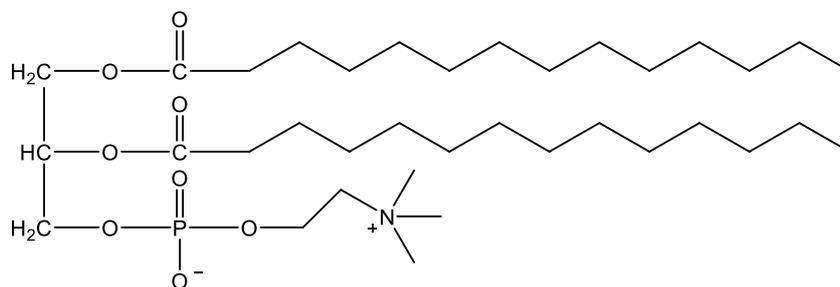
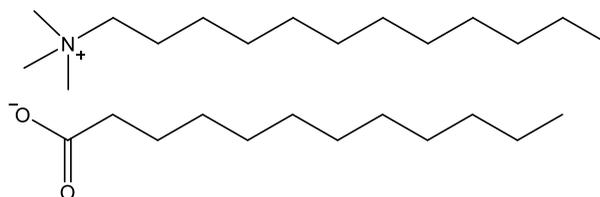


Figura 1.5. Exemplo de um tensoativo zwitteriónico: DMPC (dimiristoil fosfatidilcolina).

### Tensoativos cataniónicos

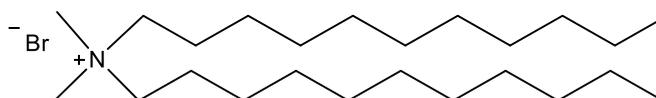
Os tensoativos cataniónicos são constituídos por iões aniónicos e catiónicos anfílicos emparelhados, com cadeias alquílicas com mais de seis átomos de carbono. Desta forma, podem ser vistos como tensoativos anfílicos pseudo-zwitteriónicos, com

a importante diferença de que os dois grupos polares carregados não estão ligados de forma covalente (figura 1.6). Os tensoativos catiónicos têm propriedades de agregação que podem ser muito diferentes dos tensoativos iônicos que lhes dão origem, dependendo do comprimento e do número de cadeias de cada parte iônica.<sup>4</sup>



**Figura 1.6.** Exemplo de um tensoativo catiónico: dodecanoato de dodeciltrimetil amônio.

Para além da classificação de acordo com a carga do grupo polar, existem outras formas de classificar os tensoativos. Podem também ser classificados de acordo com o número de cadeias hidrofóbicas ligadas ao grupo polar, como por exemplo de cadeia simples, dupla, tripla, etc. A figura 1.7 apresenta um exemplo de tensoativo (catiônico) de dupla cadeia.



**Figura 1.7.** Exemplo de tensoativo de dupla cadeia: brometo de *N,N*-didodecil-*N,N*-dimetilamónio

Além das estruturas convencionais já referidas, existem tensoativos com outros tipos de estruturas, como os tensoativos diméricos, triméricos, oligoméricos, etc. Estes tensoativos são constituídos por dois ou mais monómeros de tensoativo ligados covalentemente pelos grupos polares através de um grupo espaçador (figura 1.8). No caso dos tensoativos diméricos, quando as duas unidades de monómeros são iguais são designados por tensoativos gemini. Os tensoativos bolaforme são também dímeros mas neste caso os monómeros estão ligados covalentemente pelas caudas hidrofóbicas (figura 1.8). Os tensoativos poliméricos convencionais são constituídos por apenas um tipo de monómero de tensoativo. Outro tipo de estruturas de tensoativos poliméricos são os co-polímeros de bloco, os quais possuem pelo menos dois monómeros diferentes organizados em blocos (p.ex. co-polímeros de dibloco).<sup>2</sup>

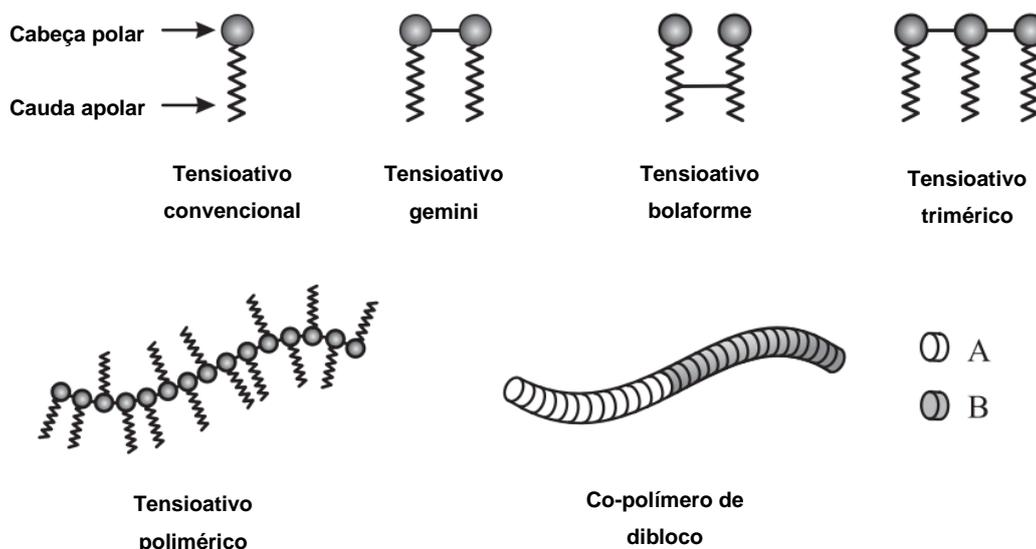
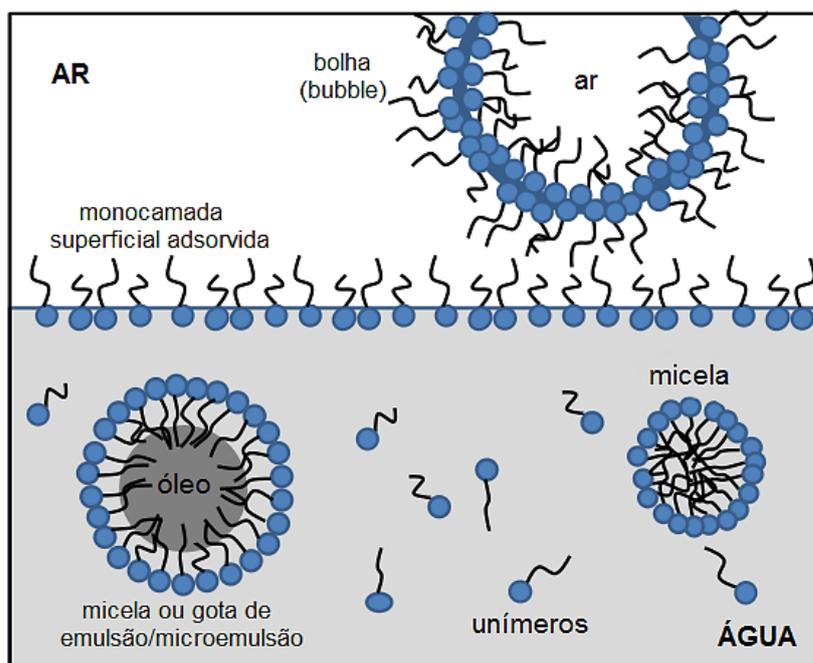


Figura 1.8. Diferentes tipos de estruturas de moléculas com atividade superficial (adaptado de <sup>2</sup>).

### 1.1.2. Tensioativos e auto-agregação

Como já foi referido na secção 1.1., uma característica importante dos tensioativos é a sua tendência em adsorver em interfaces. Outra propriedade fundamental destas moléculas é a tendência para formar agregados bem definidos no seio da solução, como por exemplo micelas esféricas, alongadas, bicamadas, vesículos, etc.<sup>2</sup> Desta forma, as moléculas de tensioativo auto-organizam-se em estruturas de tamanho discreto ou virtualmente ilimitado, num processo designado por auto-agregação (em inglês, *self-assembly*).<sup>4</sup> Os agregados formados a baixas concentrações são, normalmente, agregados simples designados por micelas esféricas. A formação de micelas, ou micelização, pode ser vista como um mecanismo alternativo para a redução da energia de Gibbs do sistema através da remoção dos grupos hidrofóbicos do contacto com a água.<sup>3</sup> Assim, neste tipo de estruturas, as cadeias apolares são acondicionadas no interior dos agregados, enquanto que as cabeças polares se encontram direccionadas para a água.

A micelização acontece quando a concentração de unímeros de tensioativo em solução aquosa atinge um valor crítico (mais exactamente, uma estreita faixa de concentrações), definida como a concentração micelar crítica – *cmc*. A partir deste valor, há uma coexistência entre micelas e unímeros em solução (figura 1.9). A micelização ocorre acima da temperatura de Krafft, que é a temperatura na qual a solubilidade dos unímeros se iguala à *cmc*.<sup>4</sup>



**Figura 1.9.** Representação esquemática das diferentes formas de adsorção e auto-agregação de tensoativos em solução aquosa (adaptado de <sup>4</sup>).

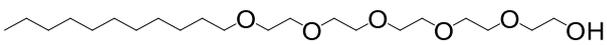
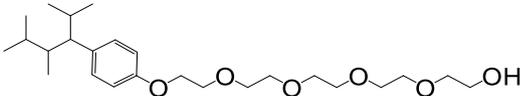
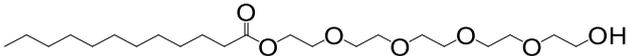
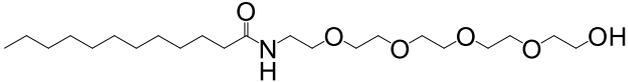
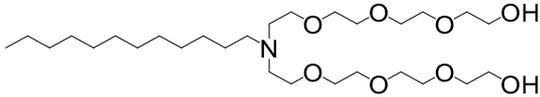
O efeito termodinâmico diretor tanto para a adsorção à superfície como para a auto-agregação em água é o mesmo e é designado, genericamente, por *efeito hidrofóbico*. Este efeito é definido pelo grande decréscimo de energia de Gibbs do sistema tensoativo-água associado à remoção das cadeias hidrofóbicas do contacto com a água. O efeito hidrofóbico é caracterizado por um termo entrópico muito positivo dominante e um termo entálpico cujo sinal é dependente da temperatura. No entanto, o efeito hidrofóbico por si só, não explica o facto dos tensoativos se associarem em certos tipos de agregados. Assim, a natureza química do grupo polar presente e os constrangimentos de empacotamento da cadeia hidrofóbica devem ser também considerados. Um agregado com particular forma e tamanho é sempre o resultado de uma minimização de energia de Gibbs.<sup>4</sup>

## 1.2. Tensioativos etoxilados

Os tensioativos etoxilados são tensioativos que possuem unidades de oxietileno na região polar, formando cadeias que podem ser oligo a polietoxiladas. Estas cadeias etoxiladas possuem elevada solubilidade em água devido à forte solvatação dos grupos etoxilados em meio aquoso. Assim, são utilizadas como cabeça hidrofílica no *design* de muitos tensioativos.

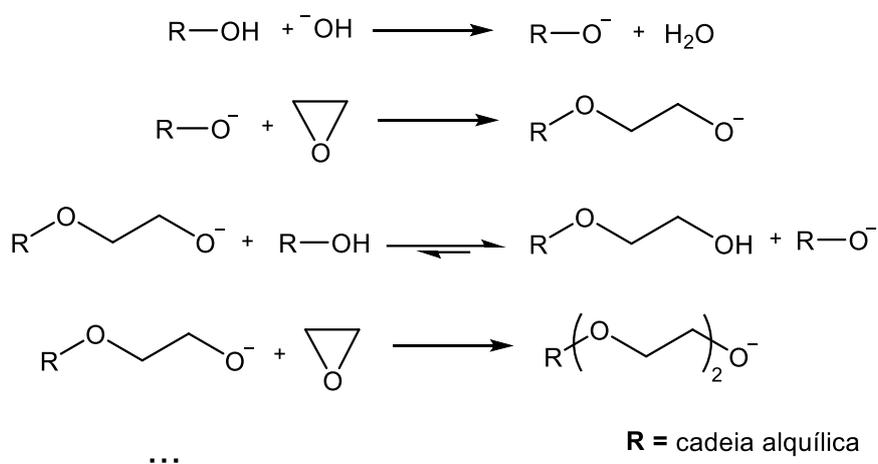
Os tensioativos etoxilados apresentam-se maioritariamente como tensioativos não-iônicos e são amplamente usados como detergentes e emulsionantes em várias aplicações industriais. Os tipos de tensioativos etoxilados não-iônicos mais comuns derivam de álcoois gordos, alquilfenóis, ácidos gordos, aminas gordas e amidas gordas. A tabela 1.1 apresenta exemplos de estruturas destes tipos de tensioativo etoxilados.<sup>3</sup>

**Tabela 1.1.** Exemplos de tensioativos etoxilados não-iônicos mais comuns.

Classe geral	Estrutura (exemplos)
Álcoois gordos etoxilados	
Alquilfenóis etoxilados	
Ácidos gordos etoxilados	
Amidas gordas etoxiladas	
Aminas gordas etoxiladas	

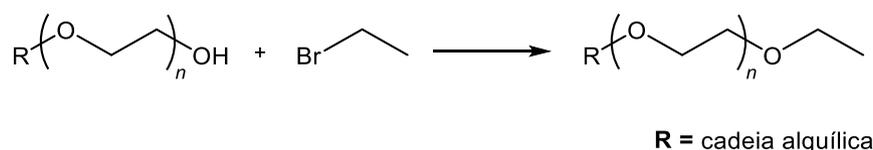
Os tensioativos etoxilados derivados de álcoois gordos constituem a classe mais importante dos tensioativos não-iônicos etoxilados. São utilizados em diversas aplicações na indústria química e são comumente abreviados por  $C_mE_n$ , em que  $m$  se refere ao número de carbonos da cadeia hidrocarbonada e  $n$  ao número de unidades de oxietileno.<sup>4</sup>

Em geral, os tensoativos etoxilados são obtidos por polimerização de óxidos de etileno, num processo designado por etoxilação. A etoxilação é normalmente realizada sob condições alcalinas, uma vez que a presença de hidrogénios ativos no reagente de partida impede a sua etoxilação. O esquema 1.1 apresenta o esquema da reação de etoxilação de um álcool gordo catalisada por base. O etilenoglicol monoalquilado formado possui maior carácter ácido que o álcool de partida e, portanto, a sua desprotonação em meio básico é mais favorecida relativamente ao álcool. Desta forma, existe maior probabilidade de ocorrer etoxilação nas cadeias etoxiladas formadas comparativamente ao álcool de partida.



**Esquema 1.1.** Reação de etoxilação de um álcool gordo em meio básico.

Existem também tensoativos etoxilados com o grupo hidroxilo terminal protegido sob a forma de éter etílico ou metílico. Estes tensoativos não-iónicos são feitos por O-alquilação do etoxilato com cloretos de alquilo. O esquema 1.2 exemplifica a O-alquilação de tensoativos etoxilados derivados de álcoois gordos. Estes tensoativos são mais estáveis a pH alcalino e menos suscetíveis à oxidação, comparativamente aos etoxilados derivados de álcoois gordos.<sup>3</sup>

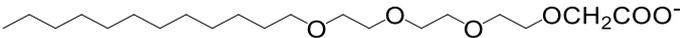
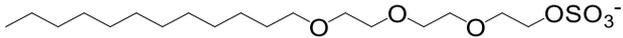
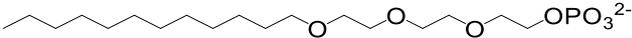
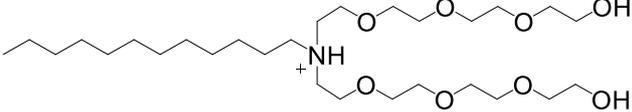
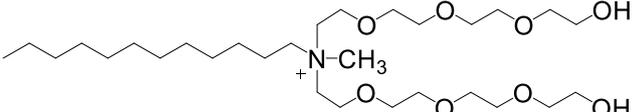


**Esquema 1.2.** Síntese de tensoativos etoxilados derivados de álcoois gordos terminados com um grupo etílico.<sup>3</sup>

Apesar dos tensoativos etoxilados se apresentarem maioritariamente como tensoativos não-iónicos, as unidades de oxietileno são também encontradas em regiões

polares de tensoativos iônicos. A tabela 1.2 apresenta exemplos de estruturas de tensoativos etoxilados iônicos.<sup>1,6</sup>

Tabela 1.2. Exemplos de tensoativos etoxilados iônicos

Classe	Subclasse	Estrutura (exemplos)
Aniônicos	Carboxilatos etoxilados	
	Sulfatos etoxilados	
	Fosfatos etoxilados	
Catiônicos	Catiões amônio etoxilados	
	Amônios Quaternários etoxilados	

Para além das estruturas convencionais apresentadas, as unidades de oxietileno são também encontradas como espaçadores de tensoativos gemini (figura 1.10). Nestes tensoativos, as unidades de oxietileno são usadas como alternativa aos espaçadores metilénicos.<sup>7,8,9</sup>

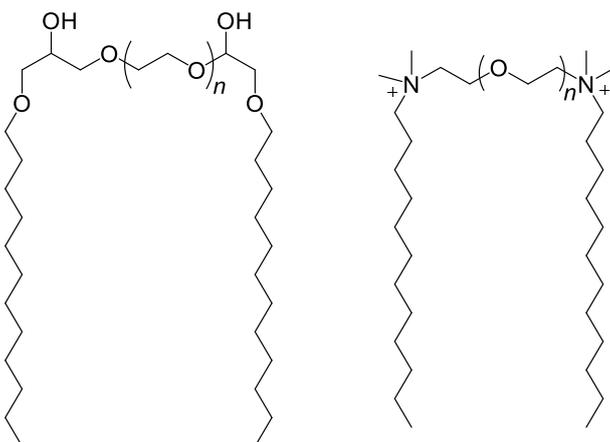


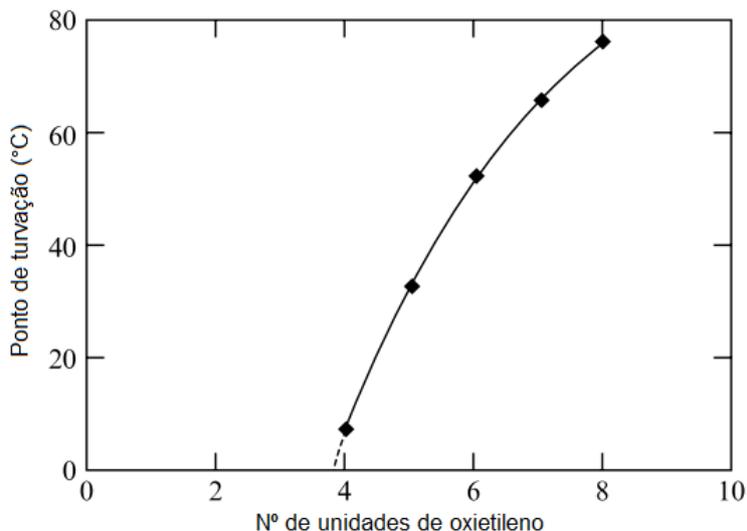
Figura 1.10. Exemplos de tensoativos gemini com unidades de oxietileno como espaçadores.

### 1.2.1. Propriedades gerais

Para se compreender as propriedades gerais dos tensoativos etoxilados, serão usados como objeto de estudo os tensoativos não-iônicos etoxilados derivados de álcoois gordos, que são os mais simples, possibilitando assim um melhor entendimento dos efeitos de ambas as regiões do tensoativo nas suas propriedades físico-químicas.

Ao contrário de outros tensoativos, em que o volume do grupo polar é muito menor que o do grupo apolar, nos tensoativos etoxilados ambos podem possuir volume e tamanho similar. De facto, existem até vários casos em que estes tensoativos possuem uma região polar muito maior que a região apolar, pois possuem cadeias polietoxiladas, com um número de unidades oxietileno superior a 10. Estes últimos são muito utilizados como tensoativos poliméricos, como por exemplo em copolímeros de bloco.<sup>3</sup> Além disso, uma vantagem deste tipo de tensoativos é o facto de apresentarem uma enorme versatilidade funcional devido à possível otimização do balanço hidrofílico-lipofílico (*HLB*) resultante da sua estrutura molecular. Desta forma, através de uma combinação adequada entre o número de unidades de oxietileno e o número de carbonos da cadeia alquílica, a solubilidade em água e o *HLB* podem ser otimizados para uma determinada aplicação.<sup>10</sup>

Outra característica importante destes tensoativos é o facto das propriedades físico-químicas serem altamente dependentes da temperatura. Embora em certas aplicações esta característica possa ser um inconveniente, pode também ser uma vantagem quando o objetivo do sistema é a resposta a diferenças de temperatura. Além disso, e contrariamente a outros tipos de tensoativos, os tensoativos etoxilados exibem um comportamento de solubilidade com o aumento da temperatura contrário ao da maioria dos solutos comuns. Este fenómeno deve-se à desidratação dos grupos de oxietileno como consequência da conformação adotada da cadeia etoxilada com o aumento da temperatura. A partir de uma certa temperatura, a solução torna-se turva e podem eventualmente surgir duas fases. A temperatura à qual se começa a verificar este fenómeno é designada por ponto de turvação (*cloud point*). O ponto de turvação é fortemente dependente do número de unidades de oxietileno e pouco influenciado pela cadeia hidrofóbica.<sup>11,12</sup> A figura 1.11 apresenta o ponto de turvação em função do número de unidades de oxietileno para um tensoativo com cadeia hidrofóbica de 12 carbonos numa solução a 1% m/m.



**Figura 1.11.** Ponto de turvação em função do número de unidades de oxietileno em tensoativos com cadeia hidrofóbica de 12 carbonos.<sup>3</sup>

Pela análise do gráfico apresentado na figura 1.11., verifica-se que a variação da temperatura tem uma maior influência para tensoativos etoxilados com menor número de unidades de óxido de etileno. Para cadeias etoxiladas com um número de unidades de oxietileno inferior a 4, o ponto de turvação é próximo ou abaixo de 0°C.

Relativamente à *cmc* dos tensoativos não-iônicos etoxilados, verifica-se que esta aumenta com o número de unidades de oxietileno da cadeia etoxilada. No entanto, a variação da *cmc* por cada unidade de oxietileno é muito menor do que por cada carbono da cadeia hidrofóbica. A maior variação por unidade de oxietileno verifica-se quando a cadeia etoxilada é curta e a cadeia hidrocarbonada é longa.<sup>1</sup> O crescimento micelar é fundamentalmente determinado pelo comprimento da cadeia etoxilada. Quanto menor for a cadeia etoxilada, maior a tendência para o crescimento, independentemente da temperatura e/ou da concentração. Contudo, a cadeia alquílica também promove o crescimento micelar à medida que o seu comprimento aumenta.<sup>3,13</sup>

Ainda como consequência da sensibilidade à temperatura, estes tensoativos apresentam um comportamento interessante de auto-agregação, podendo evoluir de micelas para bicamadas, e depois para micelas invertidas com o aumento da temperatura.<sup>4</sup>

### 1.3. Tensioativos derivados de aminoácidos

Como foi referido no início deste capítulo, os tensioativos são compostos químicos extremamente versáteis, sendo consumidos em grandes quantidades todos os dias a nível mundial. Contudo, sabe-se que este tipo de compostos pode afetar adversamente o meio ambiente, pelo que sua biodegradabilidade e biocompatibilidade tornam-se quase tão importantes quanto o seu desempenho funcional.<sup>14</sup> Por esta razão, tem-se verificado uma necessidade crescente de desenvolvimento de tensioativos eficazes que sejam simultaneamente biodegradáveis e biocompatíveis.<sup>15,16</sup> Tensioativos derivados de biomoléculas poderão constituir uma excelente resposta para este problema. Este tipo de tensioativos tem como objetivo a mimetização de estruturas anfifílicas naturais, como por exemplo fosfolípidos, glucósidos alquílicos, etc.

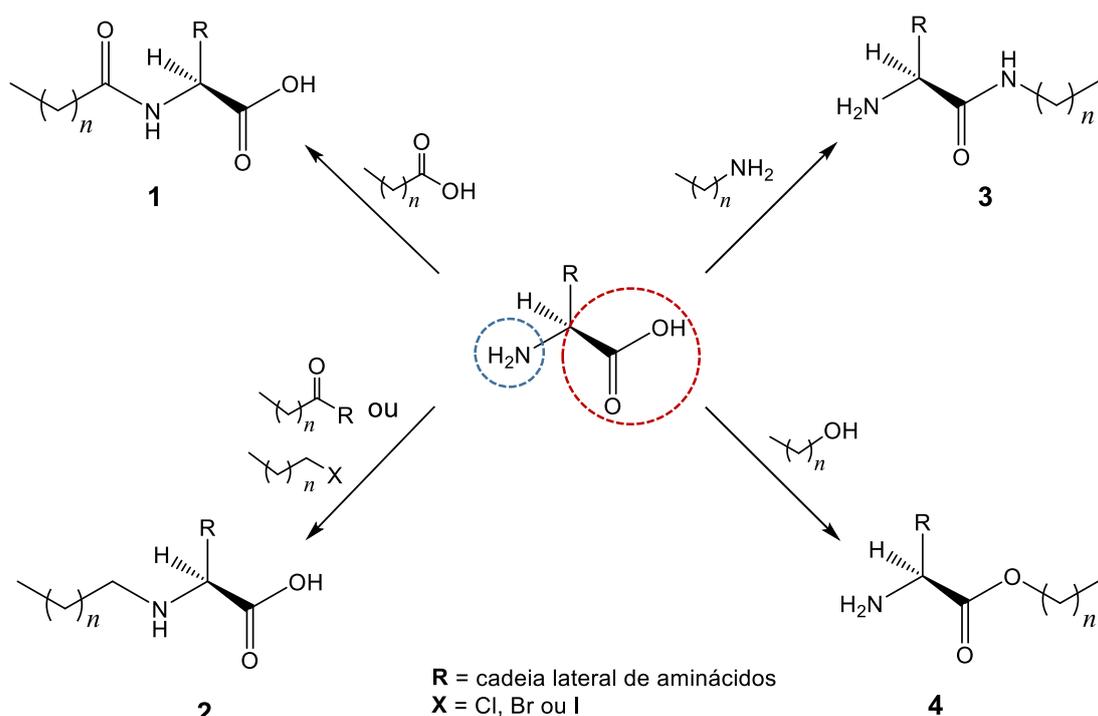
Os tensioativos derivados de aminoácidos têm sido largamente estudados devido à sua estrutura simples e natural, baixa toxicidade e rápida biodegradabilidade. Por outro lado, têm também demonstrado propriedades de superfície melhoradas relativamente aos tensioativos convencionais. Estas características têm conduzido à aplicação destes tensioativos em várias áreas, nomeadamente, à área alimentar, farmacêutica e cosmética. Além disso, os tensioativos derivados de aminoácidos têm também demonstrado excelente atividade antimicrobiana e antifúngica.<sup>17</sup>

A combinação dos vários aminoácidos existentes, que funcionam como cabeça polar, com cadeias apolares (uma ou mais) de comprimento variado, assim como os diferentes tipos de ligação que estas podem estabelecer com o aminoácido, resulta numa diversidade de estruturas com diferentes propriedades físico-químicas e biológicas. Contudo, é essencialmente o aminoácido usado que determina as principais diferenças na adsorção, agregação e atividade biológica dos tensioativos derivados de aminoácidos. Geralmente, os tensioativos derivados de aminoácidos apresentam-se como tensioativos monoméricos, diméricos (gemini) ou monoméricos de dupla cadeia (do tipo glicerolípido).<sup>18</sup>

Os aminoácidos mais usados no estudo de tensioativos derivados de aminoácidos têm sido a arginina, a serina e a lisina. Mais recentemente, o nosso grupo de investigação tem também se dedicado ao estudo de tensioativos derivados dos aminoácidos serina, lisina, treonina, tirosina e 4-hidroxiprolina. Este estudo que tem sido realizado no âmbito da área farmacêutica, nomeadamente para a aplicação destes compostos como vetores para a veiculação de fármacos / material genético.<sup>19,20,21</sup>

## 1.3.1. Metodologias de síntese

Os tensoativos derivados de aminoácidos naturais podem conter uma ou mais cadeias alifáticas ligada ao aminoácido através de diferentes tipos de ligações e em diferentes locais da molécula. As ligações mais usuais da cadeia alifática ao aminoácido são estabelecidas no grupo  $\alpha$ -amino ou no grupo  $\alpha$ -ácido carboxílico. No entanto, também podem ser estabelecidas pela cadeia lateral de cada aminoácido. O esquema 1.3. apresenta algumas metodologias de síntese de tensoativos derivados de aminoácidos a partir dos grupos  $\alpha$ -amino e  $\alpha$ -ácido carboxílico. Assim, ácidos gordos, halogenetos de alquilo e cetonas/aldeídos podem reagir com o grupo  $\alpha$ -amino formando os respetivos derivados de *N*-acilo (**1**) e *N*-alquilo (**2**). Alternativamente, o grupo  $\alpha$ -ácido carboxílico pode ser condensado com aminas e álcoois gordos, dando origem a amidas (**3**) e ésteres (**4**) *N*-alquílicos, respetivamente.<sup>15,19</sup>



**Esquema 1.3.** Metodologias de síntese de tensoativos derivados de aminoácidos.<sup>15,19</sup>

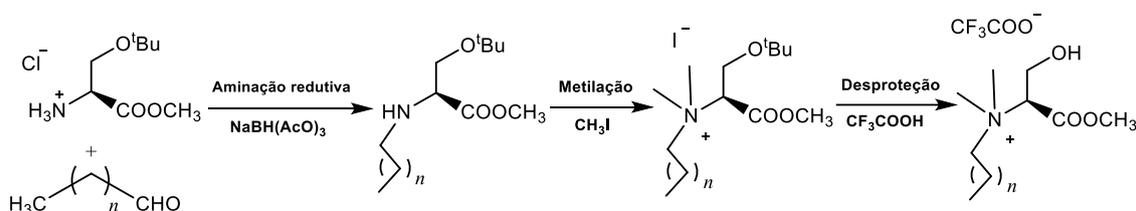
Posteriormente, estas estruturas podem ser convertidas em tensoativos iónicos. Os tensoativos catiónicos podem ser obtidos por metilação do grupo  $\alpha$ -amino (**2,3** e **4**) com um agente alquilante, enquanto que os aniónicos podem ser obtidos a partir da transformação do grupo ácido carboxílico em carboxilatos (**1** e **2**). Além disso, compostos do tipo **2** oferecem a possibilidade de obtenção de tensoativos zwitteriónicos.<sup>22</sup>

A síntese de tensoativos derivados de aminoácidos requer, na maioria dos casos, a proteção de algum grupo funcional existente na molécula para que este não interfira nas reações pretendidas. Existem até alguns aminoácidos comerciais que já possuem grupos protetores em determinadas funções químicas. Desta forma, a síntese de tensoativos derivados de aminoácidos necessita de um ou mais passos reacionais para a remoção destes grupos protetores.<sup>23</sup> A tabela 1.3 apresenta alguns grupos protetores de funções presentes em aminoácidos e as respectivas condições de remoção.<sup>22,23</sup>

**Tabela 1.3.** Grupos protetores de funções químicas presentes em aminoácidos e respectivas condições de desproteção.<sup>22</sup>

Grupo funcional	Grupo protetor	Condições de desproteção
Amino	BOC	25-50% CF <sub>3</sub> COOH/DCM
	CBz	HF ou CF <sub>3</sub> COOH
	Fmoc	Piperidina/DMF
Carboxílico	éster <i>terc</i> -butílico	CF <sub>3</sub> COOH
	éster metílico	Condições básicas
	éster benzílico	H <sub>2</sub> /Ni ou LiAlH <sub>4</sub>
Hidroxilo	éter <i>terc</i> -butílico	CF <sub>3</sub> COOH
	éter TBDPS	Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> F <sup>-</sup>
	éter benzílico	H <sub>2</sub> /Ni ou Na/NH <sub>3</sub>

O nosso grupo de trabalho tem-se dedicado à síntese e ao estudo das propriedades interfaciais de tensoativos derivados de serina tanto na forma monomérica como na forma de gemini.<sup>19,20,21,24,25</sup> O esquema 1.4 apresenta um exemplo de uma metodologia de síntese de tensoativos monoméricos catiónicos derivados de serina.



**Esquema 1.4.** Síntese de tensoativos monoméricos catiónicos derivados de serina.<sup>19</sup>

### 1.3.2. Propriedades gerais

As propriedades dos tensoativos derivados de aminoácidos, tal como a *cmc*, temperatura de Krafft, tensão superficial e o comportamento de fase, têm sido amplamente estudados por vários autores.<sup>15,17</sup> Apesar destas propriedades variarem consoante o aminoácido e o tipo de estrutura adotada, em geral, os tensoativos derivados de aminoácidos têm demonstrado melhor atividade superficial relativamente aos tensoativos convencionais (p. ex. sais de amónio quaternário e de ácidos gordos).<sup>17,18</sup>

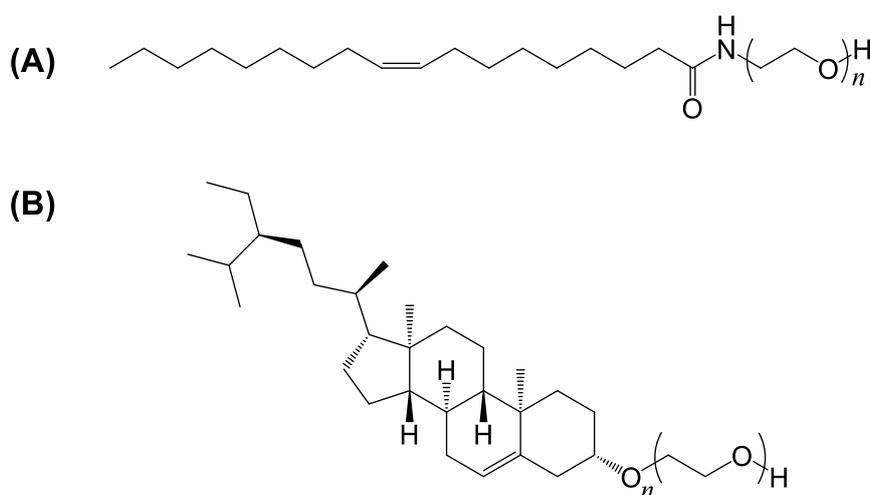
A *cmc* destes tensoativos é normalmente inferior à dos tensoativos convencionais. No entanto, e tal como acontece para os tensoativos convencionais, a *cmc* é fortemente dependente do comprimento da cadeia alifática, diminuindo com o aumento do comprimento da cadeia. A estrutura dos agregados formados por este tipo de tensoativos depende essencialmente da estrutura do grupo polar, da região hidrofóbica, da temperatura do sistema e da ausência/presença de eletrólitos.<sup>17</sup>

Os tensoativos gemini derivados de aminoácidos têm também sido alvo de muitos estudos por vários autores.<sup>15,24</sup> Em comparação com os análogos tensoativos monoméricos correspondentes, os tensoativos gemini exibem uma melhor atividade superficial. A sua *cmc* é geralmente mais baixa em 1 a 2 ordens de grandeza do que a dos monómeros correspondentes e são também mais eficientes na redução da tensão superficial/interfacial. Além disso, dependendo da sua estrutura molecular, formam uma grande variedade de agregados supra-moleculares.<sup>25</sup>

As propriedades de diferentes tensoativos derivados de serina têm sido muito estudadas pelo nosso grupo de investigação. Os tensoativos derivados de serina sintetizados são sais quaternários de amónio, apresentando-se como tensoativos monoméricos e gemini.<sup>19,24</sup> Os tensoativos monoméricos *N<sup>α</sup>*-alquílicos derivados de serina têm sido alvo de estudos do efeito do tamanho da cadeia hidrofóbica, da presença de uma insaturação na cadeia hidrofóbica e do tipo de contra-íão na temperatura de Krafft e na *cmc*.<sup>21</sup>

## 1.4. Tensioativos etoxilados derivados de aminoácidos

As cadeias etoxiladas têm sido usadas no *design* de tensioativos derivados de biomoléculas como tensioativos não-iônicos. As unidades de oxietileno podem servir como região hidrofílica em tensioativos com região hidrofóbica derivada de biomoléculas.<sup>26</sup> Holmberg *et al.* desenvolveram tensioativos etoxilados derivados de amidas gordas (figura 1.12 A) e estudaram as suas propriedades físico-químicas.<sup>27,28</sup> Tensioativos etoxilados derivados de esteróis (figura 1.12 B) também se encontram descritos na literatura.<sup>29,30</sup>

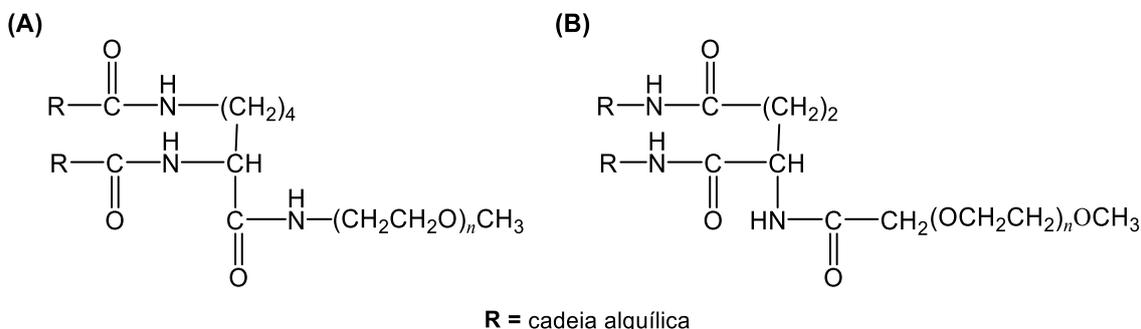


**Figura 1.12.** Estruturas de tensioativos etoxilados derivados de (A) amida oleica<sup>27</sup> e (B) sitosterol<sup>30</sup>.

Os tensioativos etoxilados derivados de aminoácidos diferem das estruturas acima descritas, dado que são tensioativos que para além da existência de um grupo aminoácido na região polar, possuem também unidades de oxietileno, o que lhes confere um aumento do volume da região polar. Embora este tipo de tensioativos não seja muito estudado, apresentam-se maioritariamente sob a forma de tensioativos não-iônicos.

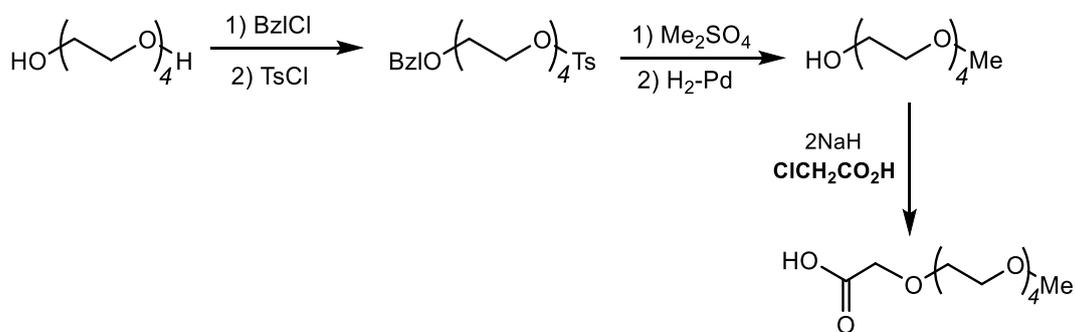
Algumas estruturas de tensioativos etoxilados derivados de aminoácidos como de glicina, alanina, lisina, ácido aspártico e glutâmico encontram-se descritas na literatura.<sup>31</sup> Infante *et. al* estudaram tensioativos etoxilados não-iônicos derivados de lisina, ácido aspártico e ácido glutâmico. O *design* destes tensioativos teve por base a mimetização do fosfolípido lecitina.<sup>32,33</sup> Os derivados de lisina foram obtidos a partir de lisina diacilada com resíduos de ácidos gordos, sendo a parte hidrofílica constituída por uma ou duas cadeias etoxiladas terminadas com o grupo metoxilo (POE-Me) (figura

1.13 A).<sup>32</sup> Os tensoativos derivados de ácido aspártico e glutâmico possuem estrutura similar aos derivados de lisina mas com as posições dos grupos amida invertidas (figura 1.13 B).



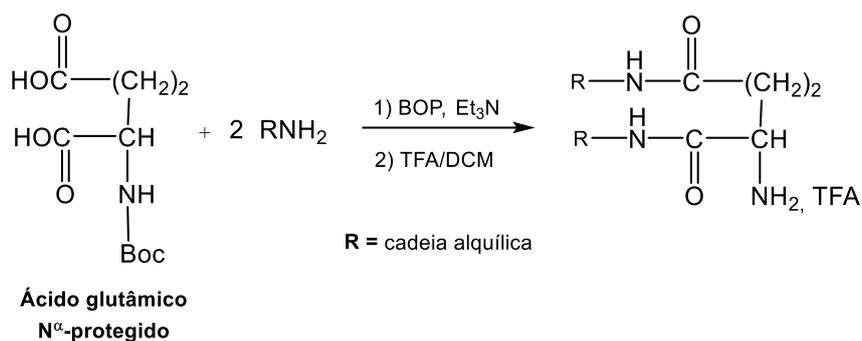
**Figura 1.13.** Exemplos de estruturas de tensoativos etoxilados derivados de aminoácidos por *Infante et al.* (A) Tensioativo etoxilado derivado de lisina.<sup>32</sup> (B) Tensioativo etoxilado derivado de ácido glutâmico.<sup>33</sup>

Este tipo de estruturas foram obtidas pela condensação de ácidos carboxílicos etoxiladas com o aminoácido lipofílico. Para tal, primeiramente funcionalizaram os etilenoglicóis de forma a obter cadeias etoxiladas com um grupo metílico numa extremidade e um grupo ácido carboxílico na outra extremidade. O esquema 1.5. apresenta a metodologia de síntese de ácidos carboxílicos etoxilados.



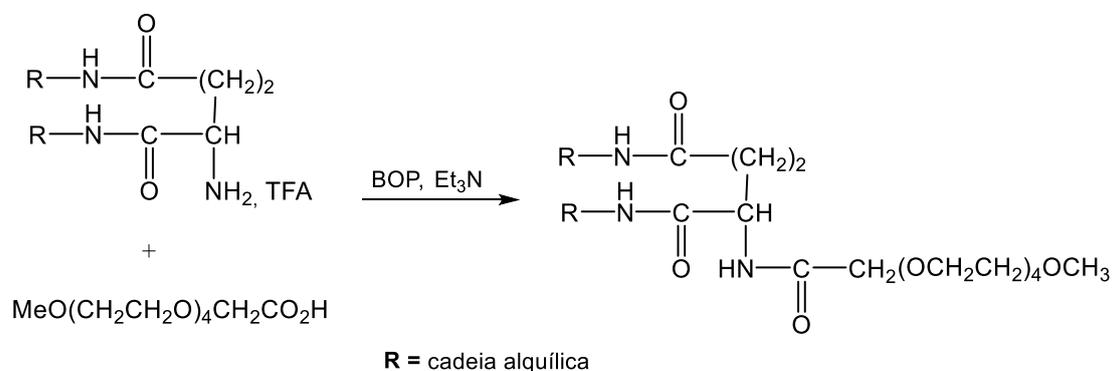
**Esquema 1.5.** Metodologia de síntese de ácidos carboxílicos etoxilados por *Infante et al.*<sup>33</sup>

Posteriormente, sintetizaram aminoácido lipofílico com duas cadeias alifáticas através da condensação de aminas gordas com o aminoácido pretendido. O esquema 1.6 apresenta, como exemplo, a condensação com o agente de acoplamento BOP de duas moles de amina de cadeia alifática R com o ácido glutâmico *N*<sup>o</sup>-protegido e posterior desproteção com ácido trifluoracético (TFA).



**Esquema 1.6.** Síntese de ácido glutâmico lipofílico por Infante *et. al.*<sup>33</sup>

Por fim, o tensoativo etoxilado derivado de ácido glutâmico foi obtido pela condensação entre o ácido carboxílico etoxilado e o grupo amino do aminoácido (esquema 1.7).

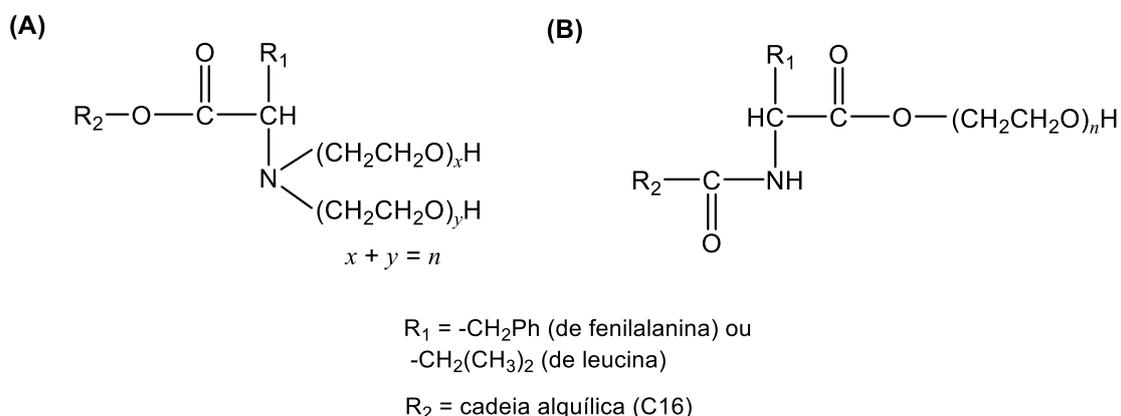


**Esquema 1.7.** Síntese de tensoativos etoxilados derivados de ácido glutâmico por Infante *et al.*<sup>33</sup>

Quando comparados com os tensoativos etoxilados derivados de lisina, os tensoativos etoxilados derivados de ácido glutâmico e aspártico demonstram propriedades físico-químicas mais semelhantes às dos compostos naturais, nomeadamente às de lecitina.<sup>33</sup> Em geral, estes compostos apresentam maior estabilidade química, em comparação com lecitinas devido às ligações do tipo amida que são mais resistentes à hidrólise do que as ligações do tipo éster de lecitinas.<sup>31</sup>

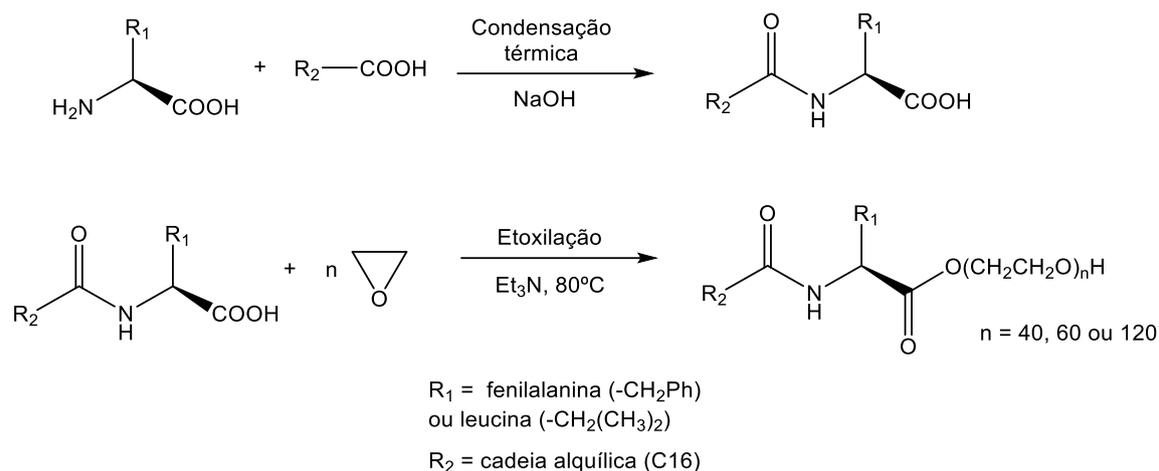
Al-Sabagh *et al.* descreveram também a síntese e o comportamento interfacial de novos tensoativos etoxilados derivados de aminoácidos, nomeadamente, de fenilalanina e de leucina.<sup>34</sup> Este grupo de investigação desenvolveu essencialmente dois tipos de estrutura com diferenças no local e no tipo de ligação das cadeias hidrocarbonada e etoxiladas ao aminoácido (figura 1.14). Ambas as estruturas podem ser derivadas de fenilalanina ou de leucina (grupo R na figura 1.14). O tamanho da

cadeia hidrocarbonada é constante ( $C_{16}$ ), enquanto que o número de unidades de oxietileno é variável. Desta forma, no tipo de estrutura A da figura 1.14, a cadeia hidrocarbonada encontra-se ligada ao aminoácido pelo grupo carboxílico, através de uma ligação do tipo éster, e duas cadeias etoxiladas estão ligadas ao grupo  $\alpha$ -amino, resultando numa amina terciária. Neste caso, o número de unidades de oxietileno de cada cadeia é indefinido, sendo apenas definido o número total na molécula ( $x + y = n$ ,  $n = \text{número de unidades de oxietileno}$ ). No tipo de estrutura B da figura 1.14, a cadeia hidrocarbonada está ligada ao  $N^{\alpha}$  por uma ligação do tipo amida e apenas uma cadeia etoxilada se encontra ligada ao aminoácido pelo grupo carboxílico formando uma ligação do tipo éster. Neste caso, o número de unidades de oxietileno é conhecido.



**Figura 1.14.** Diferentes estruturas de tensoativos etoxilados derivados de aminoácidos desenvolvidas por Al-Sabagah *et al.* Tensoativos derivados de aminoácidos do tipo éster (A) e do tipo amida (B).

Al-Sabagh *et al.* começaram por sintetizar os derivados lipofílicos dos aminoácidos. No caso da estrutura A (figura 1.14), realizaram uma reação de esterificação entre um álcool gordo e o grupo carboxílico do aminoácido, dando origem a uma ligação do tipo éster. No caso da estrutura B (figura 1.14), condensaram um ácido gordo (ácido palmítico) com o grupo amino do aminoácido, resultando numa ligação do tipo amida (esquema 1.18). Para a obtenção dos tensoativos etoxilados derivados dos aminoácidos, realizaram uma reação de etoxilação com óxido de etileno da amina (no caso de A da figura 1.14) e do ácido carboxílico (no caso de B da figura 1.14). Este tensoativos possuem cadeias polietoxiladas, com 40, 60 e 120 unidades de oxietileno. No esquema 1.8., encontra-se representada a metodologia de síntese de tensoativos etoxilados derivados de aminoácidos da serie amida.<sup>34</sup>

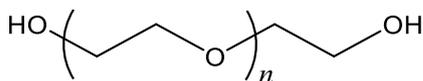


**Esquema 1.8.** Metodologia de síntese de tensoativos etoxilados derivados de aminoácidos da série amida por Al-Sabagh *et. al.*<sup>34</sup>

Em geral, os tensoativos etoxilados derivados de aminoácidos demonstram uma boa solubilidade em água. No entanto, esta propriedade depende essencialmente do número de unidades de oxietileno, mas também da presença de, por exemplo, um grupo metílico na extremidade da cadeia. Por outro lado, as ligações do tipo amida presentes na maioria destes tensoativos proporcionam também uma boa solubilidade. Encontra-se reportado na literatura que a solubilidade conferida pelas ligações amida é equivalente a cinco (ou mais) unidades de oxietileno.<sup>31</sup> As suas propriedades são semelhantes às propriedades dos tensoativos etoxilados convencionais. No entanto, devido à vasta possibilidade de ligação de cadeias alifáticas e etoxiladas a derivados de aminoácidos, estes podem ter propriedades interfaciais e de agregação muito distintas.

## 1.5. Polietileno glicóis (PEGs) e Oligoetileno glicóis (OEGs)

O polietileno glicol, comumente abreviado por PEG, é um polímero sintético formado por várias repetições de unidades de óxido de etileno.<sup>35</sup> A figura 1.15 apresenta a estrutura de um PEG com  $n$  repetições de unidade de oxietileno.



**Figura 1.15.** Estrutura de um polietileno glicol com  $n$  unidades de óxido de etileno.

Este polímero apresenta alta solubilidade em água, mas também em alguns solventes orgânicos em resultado de um certo carácter anfifílico.<sup>36</sup> Além disso, este polímero é biocompatível (biologicamente inerte), não apresentando toxicidade, imunogenicidade nem antigenicidade, pelo que o seu uso em aplicações farmacêuticas (para administração cutânea, oral e intravenosa) tem sido aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*).<sup>35,37</sup>

O uso de PEGs em aplicações farmacêuticas tem vários objetivos: (i) melhorar as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas de moléculas terapêuticas através do melhoramento da sua solubilidade em água; (ii) aumentar a estabilidade contra a degradação enzimática ou reduzir a absorção pelo sistema reticuloendotelial (SRE); (iii) melhorar a entrega em locais específicos de ação no organismo.<sup>36</sup> Consequentemente, os PEGs proporcionam a estas moléculas terapêuticas um prolongamento do tempo de circulação na corrente sanguínea e uma diminuição dos efeitos secundários.<sup>38</sup> Desta forma, os PEGs têm tido um papel fundamental no desenvolvimento de sistemas de veiculação de fármacos e de material terapêutico, em geral.

Os oligoetileno glicóis (OEG) são polímeros com um menor número de unidades de oxietileno e são frequentemente usados como espaçadores ou ligantes em sistemas de veiculação de fármacos.<sup>38</sup>

Os sistemas de veiculação de moléculas terapêuticas através de PEGs/OEGs recorrem à ligação covalente entre estes polímeros e as moléculas de interesse, segundo uma estratégia designada por PEGuilação. A PEGuilação pode ser feita em pequenas moléculas de fármacos, em enzimas e proteínas, mas também se encontra descrito na literatura a sua aplicação em outros sistemas de veiculação, tais como em micropartículas, hidrogéis, micelas, lipossomas e nanopartículas, de forma a melhorar o seu desempenho.<sup>39,40,41</sup>

A conjugação de uma unidade de PEG com uma molécula terapêutica depende da estrutura química, do peso molecular, do impedimento estérico e da reatividade da molécula, bem como do polímero. Para a síntese do conjugado, ambas as entidades químicas devem possuir um grupo reativo ou funcional, tal como grupo ácido carboxílico (-COOH), grupo hidroxilo (-OH) ou grupo amino (-NH<sub>2</sub>). Estes grupos funcionais podem formar ligações estáveis do tipo amida ou éster entre o PEG e a molécula de interesse farmacológico. Nestes casos, é importante que a ligação entre estas duas moléculas seja relativamente estável para impedir a libertação do fármaco durante o transporte até se atingir o local-alvo. As ligações covalentes do tipo éster e amida são ligações estáveis que podem levar a molécula terapêutica até ao local-alvo. Contudo, em alguns casos, também podem dificultar a libertação do fármaco no local-alvo. A resolução deste problema pode passar, por exemplo, pelo desenho de conjugados que libertem o fármaco através da ativação por enzimas extra- ou intracelulares ou pela alteração do pH.<sup>36</sup>

Num sistema de veiculação, o ligando/espaçador (PEG ou OEG) requer frequentemente duas extremidades reativas distintas, em que uma delas se liga ao material terapêutico de interesse e a outra é usada para a fixação de um ligando-alvo (por exemplo, péptidos, proteínas, ou anticorpos).<sup>38</sup> Para tal, é necessária uma heterofuncionalização dos PEGs ou OEGs. Esta heterofuncionalização é um processo difícil devido à reatividade equivalente dos dois grupos hidroxilo das extremidades. Bently *et al.* patenteou em 2002 algumas metodologias de heterofuncionalização.<sup>42</sup> Recentemente, outros autores descreveram outros métodos para a obtenção de PEGs e OEGs bifuncionais.<sup>38,43,44</sup>

## 1.6. Âmbito do projeto, objetivos e plano de trabalho

### 1.6.1. Âmbito do projeto

O presente trabalho foi realizado no âmbito do Mestrado em Química da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, segundo um projeto de investigação na área de síntese orgânica e de caracterização físico-química. A investigação foi desenvolvida no Departamento de Química e Bioquímica da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, na linha de Síntese Orgânica de Compostos Bioativos (linha 1), sob orientação do Professor Doutor José Enrique Rodriguez Borges, e na linha de Energética, colóides e bio-interfaces (linha 5), sob a orientação do Professor Doutor Eduardo F. Marques, do Centro de Investigação em Química da Universidade do Porto (CIQ-UP). Este trabalho insere-se num projeto de desenvolvimento e estudo interfacial e microestrutural de tensoativos derivados de aminoácidos.

### 1.6.2. Objetivos

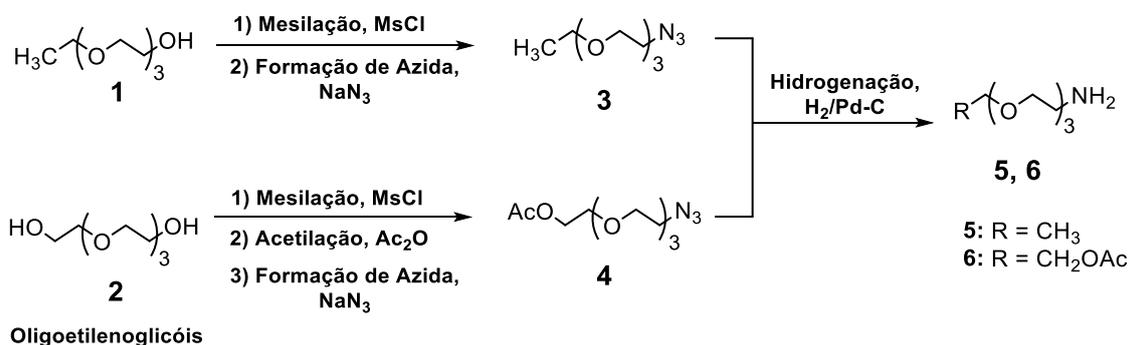
De acordo com a revisão bibliográfica exposta neste capítulo, os tensoativos derivados de aminoácidos têm sido alvo de muitos estudos devido à sua biocompatibilidade e biodegradabilidade. O nosso grupo de investigação têm-se dedicado ao estudo de tensoativos iónicos derivados de serina, lisina, tirosina, treonina e 4-hidroxiprolina, como potenciais veiculadores de fármacos e material genético.

No entanto, o desenvolvimento de tensoativos etoxilados derivados de aminoácidos tem sido pouco explorado. Neste sentido, e de forma a dar continuidade ao trabalho já desenvolvido, este trabalho consiste no desenvolvimento de tensoativos etoxilados derivados do aminoácido serina.

Para tal, propuseram-se três objetivos principais: **1)** síntese de aminas etoxiladas a partir de oligoetileno glicóis; **2)** síntese de tensoativos etoxilados não-iónicos e catiónicos derivados de serina por condensação de aminas etoxiladas com derivados lipofílicos de serina; **3)** estudo das propriedades de agregação através das técnicas de tensiometria e condutimetria.

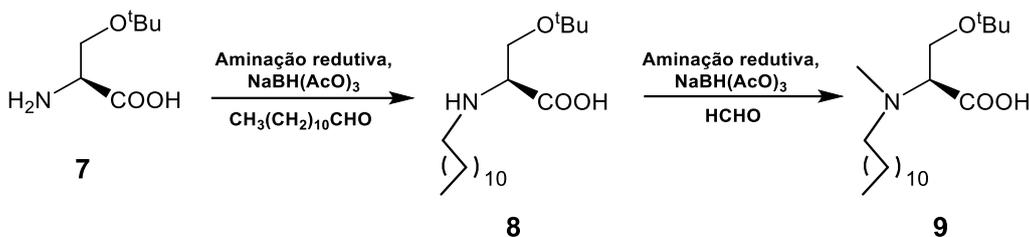
### 1.6.3. Plano de trabalho

De forma a cumprir o *primeiro objetivo* proposto, elaborou-se um plano de síntese de aminas etoxiladas a partir de dois oligoetileno glicóis diferentes: éter monoetílico do trietilenoglicol (**1**) e tetraetilenoglicol (**2**) (esquema 1.9.). Primeiramente, estes oligoetileno glicóis serão funcionalizados através da substituição da função hidroxilo pelo grupo azido. A síntese das azidas etoxiladas será feita por uma reação de mesilação (com cloreto de mesilo) seguida de uma reação de formação de azida (com azida sódica), segundo uma metodologia adaptada da literatura.<sup>38</sup> No caso do tetraetilenoglicol, pretender-se-á realizar uma heterofuncionalização, uma vez que esta molécula apresenta um grupo hidroxilo em cada uma das extremidades. Para tal, será necessária a introdução de mais um passo reacional no plano de síntese da amina a partir do tetraetilenoglicol. Neste caso, realizar-se-á uma reação de acetilação com o objetivo de proteger o grupo hidroxilo existente na outra extremidade. Para a obtenção das aminas etoxiladas precursoras, submeter-se-ão as azidas **3** e **4** a uma reação de hidrogenação catalítica com paládio sob carbono (Pd-C).



**Esquema 1.9.** Metodologia de síntese de aminas etoxiladas **5** e **6** a partir de oligoetileno glicóis **1** e **2**.

Para o cumprimento do *segundo objetivo* proposto, será primeiramente necessária a síntese do derivado lipofílico de serina. Esta síntese tem sido largamente estudada pelo grupo de investigação, pelo que se irá seguir o método de síntese já estabelecido. Assim, o derivado lipofílico de serina será sintetizado através de duas aminações redutivas para a introdução de uma cadeia alifática e um grupo metilo em  $N^{\alpha}$  do derivado *O*-protegido (com o grupo *tert*-butílico) de serina comercial (esquema 1.10.). Para as aminações redutivas utilizar-se-ão dois aldeídos diferentes: o dodecanal para a primeira reação e o formaldeído para a segunda. Em ambas as reações será utilizado o triacetoxiborohidreto de sódio como agente redutor.



**Esquema 1.10.** Metodologia de síntese de derivado lipofílico do aminoácido serina **9**.

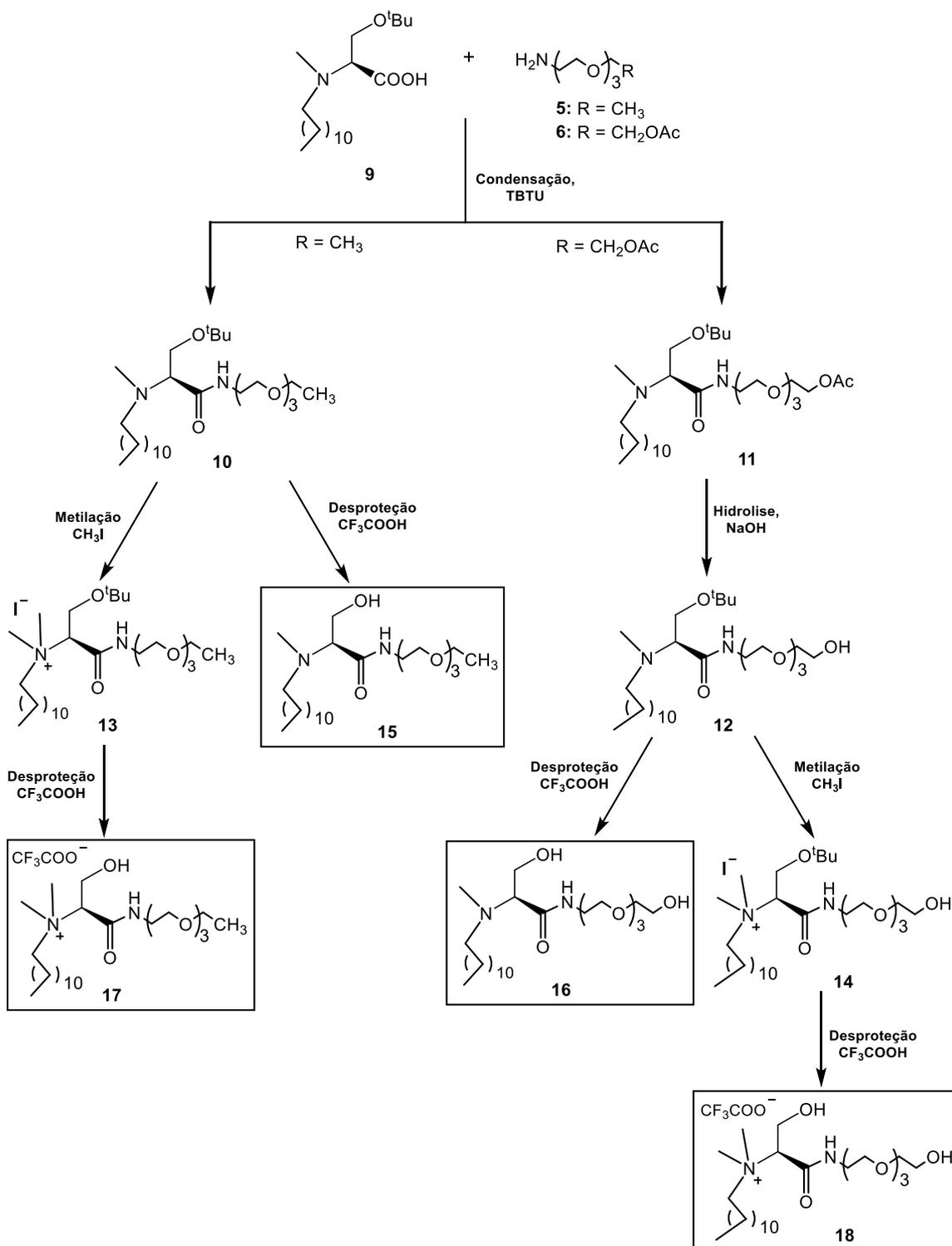
Posteriormente, as aminas etoxiladas serão condensadas com o derivado lipofílico de serina por uma reação de condensação. Esta reação dá-se entre a função ácido carboxílico e amino das respetivas entidades químicas, originando o produto condensado com a função amida. Esta reação ocorrerá com o auxílio do agente de acoplamento TBTU. De seguida, os produtos resultantes da condensação serão submetidos a reações de remoção dos grupos protetores para a obtenção de tensoativos finais não-iónicos, ou transformados em espécies iónicas precursoras para a obtenção de tensoativos catiónicos. No caso do composto **11**, o grupo acetato será removido por hidrólise básica com hidróxido de sódio dando origem ao composto **12**.

Os precursores catiónicos serão sintetizados através da reação de metilação em  $N^a$  com iodometano, dando origem aos correspondentes sais (iodetos) de amónio quaternários (**13** e **14**).

Para a obtenção dos tensoativos finais, tanto os precursores não-iónicos (**10** e **12**), como os catiónicos (**13** e **14**) serão sujeitos à reação de remoção do grupo *O-terc*-butilo. Este grupo, protetor da função hidroxilo do derivado de serina, será removido através de uma acidólise com ácido trifluoroacético.

Desta forma, o *segundo objetivo* será cumprido pela síntese de quatro tensoativos etoxilados derivados do aminoácido serina diferentes, dos quais dois são não-iónicos designados por  $C_{12}\text{SerE}_3\text{Et}$  (**15**) e  $C_{12}\text{SerE}_4$  (**16**); os outros dois são catiónicos e designam-se por  $C_{12}\text{SerE}_3\text{EtTFA}$  (**17**) e  $C_{12}\text{SerE}_4\text{TFA}$  (**18**).

A metodologia de síntese destes tensoativos etoxilados derivados de serina encontra-se representada no esquema 1.11.



Esquema 1.11. Metodologia de síntese de tensoativos etoxilados derivados de serina

Por fim, e de forma a cumprir o *terceiro objetivo*, serão estudadas as propriedades interfaciais e de agregação dos tensoativos sintetizados. O estudo realizar-se-á através das técnicas de tensiometria e de condutimetria. A tensiometria será aplicada na

caraterização quer dos tensoativos não-iónicos quer dos catiónicos, enquanto que a condutimetria será usada para o estudo apenas dos tensoativos catiónicos.

Em suma, tem-se por objetivo a síntese de quatro novas estruturas de tensoativos etoxilados derivados de serina e a sua caraterização a nível de propriedades interfaciais e de agregação. A tabela 1.4. apresenta as novas estruturas pretendidas, assim como o seu nome (segundo a nomenclatura IUPAC) e respetivos acrónimos.

**Tabela 1.4.** Compostos alvo de síntese e de estudo interfacial neste trabalho.

Tensioativo		Estrutura Molecular	Nº
Acrónimo	Nome		
Não-iónicos	C <sub>12</sub> SerE <sub>3</sub> Et (S)-2-[(N-dodecil-N-metil)amino]-3-hidroxi-N-(3,6,9-trioxaundecil)propanamida		15
	C <sub>12</sub> SerE <sub>4</sub> (S)-2-[(N-dodecil-N-metil)amino]-3-hidroxi-N-(3,6,9-trioxa-11-hidroxi-undecil)propanamida		16
Catiónicos	C <sub>12</sub> SerE <sub>3</sub> EtTFA Trifluoracetato de (S)-N-[(2-hidroxi)-1-[N-(3,6,9-trioxaundecil)carbamoil]etil]-N-dodecil-N,N-dimetilamónio		17
	C <sub>12</sub> SerE <sub>4</sub> TFA Trifluoracetato de (S)-N-[(2-hidroxi)-1-[N-(3,6,9-trioxa-11-hidroxi-undecil)carbamoil]etil]-N-dodecil-N,N-dimetilamónio		18

#### 1.6.4. Estrutura da dissertação

O presente capítulo – capítulo I – apresenta uma abordagem geral sobre as propriedades dos tensoativos e em particular sobre tensoativos etoxilados e derivados de aminoácidos. Aborda também os polímeros PEG e OEG e as suas aplicações em formulações farmacêuticas.

Em consequência dos objetivos e plano de trabalho propostos, os resultados obtidos e a sua discussão dividem-se em dois capítulos: capítulo II e III. O capítulo II apresenta os resultados e a discussão sobre a síntese de tensoativos etoxilados derivados de serina. No capítulo III, encontram-se os resultados e consequente discussão sobre o estudo das propriedades de agregação.

O capítulo IV – considerações finais e perspectivas futuras – consiste numa breve conclusão sobre ambos os estudos realizados nesta dissertação e algumas propostas de trabalho futuro de forma a dar continuidade ao trabalho realizado.

Todo o trabalho experimental realizado no âmbito desta dissertação encontra-se reunido no capítulo V – parte experimental. Em *anexo* encontra-se ainda a caracterização estrutural de todos os compostos sintetizados referidos no capítulo V.



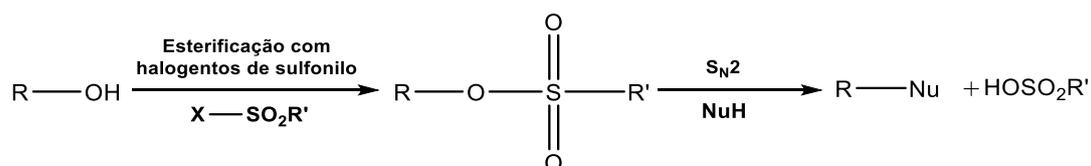
## Capítulo II – Síntese de tensioativos etoxilados derivados de serina

---



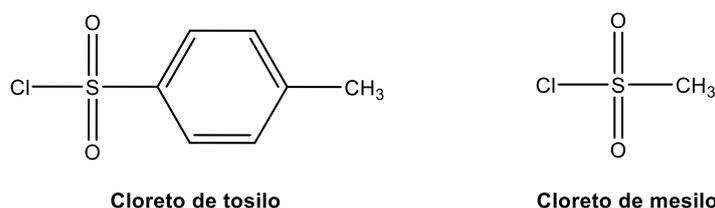
## 2.1. Síntese de azidas etoxiladas a partir de oligoetilenoglicóis

A funcionalização de oligoetilenoglicóis foi feita com base na metodologia de transformação de álcoois primários em amins primárias. Como se sabe, o grupo hidroxilo de álcoois é um fraco grupo de saída e apresenta, normalmente, características nucleofílicas. Desta forma, é necessário primeiramente convertê-lo num bom grupo de saída, transformando o átomo de carbono ligado à função hidroxilo num centro eletrófilo. Neste contexto, a síntese de ésteres sulfônicos de alquilo, a partir de álcoois e de halogenetos de sulfonilo com o auxílio de uma base (p.ex. amina terciária), é um método muito utilizado. Estes ésteres contêm o anião sulfonato que é um excelente grupo de saída e, portanto, apresentam-se como eletrófilos favoráveis à substituição. Posteriormente, estes ésteres sulfônicos de alquilo (alcanossulfonatos de alquilo) podem ser usados para uma variedade de reações de substituição nucleófila bimolecular ( $S_N2$ ) (esquema 2.1).<sup>45</sup>



**Esquema 2.1.** Esquema geral de síntese de sulfonatos de alquilo seguida de substituição nucleófila bimolecular ( $S_N2$ ).<sup>45</sup>

Os halogenetos de sulfonilo mais usados para este fim são o cloreto de *p*-toluenossulfonilo (cloreto de tosilo) e o cloreto de metanossulfonilo (cloreto de mesilo). (figura 2.1)

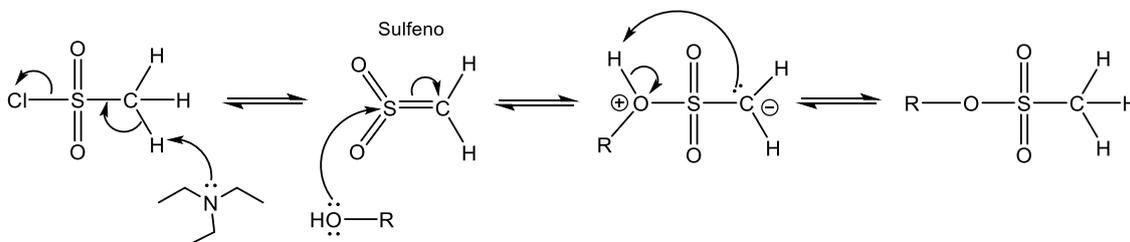


**Figura 2.1.** Estruturas de halogenetos de alquilo mais usados na síntese de ésteres sulfônicos de alquilo.

A síntese dos ésteres sulfônicos a partir dos oligoetileno glicóis utilizados neste trabalho foi feita pela utilização de cloreto de mesilo.

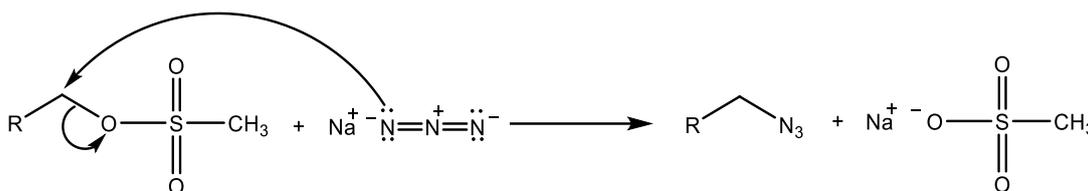
Comparativamente ao mecanismo da tosilação, que ocorre por substituição direta com eliminação do halogeneto, encontra-se descrito na literatura um mecanismo

diferente para a reação de mesilação na presença de uma amina terciária (p. ex. trietilamina).<sup>46,47</sup> Nesta última reação, a trietilamina remove um próton do cloreto de mesilo promovendo uma consequente eliminação do cloreto, dando origem ao intermediário sulfeno. Assim, o ataque nucleófilo por parte do oxigênio da função álcool é feito ao enxofre do sulfeno, originando o mesilato pretendido (esquema 2.2).<sup>48</sup>



**Esquema 2.2.** Mecanismo de síntese para a reação de mesilação de álcoois.

Os mesilatos obtidos após o tratamento foram usados na reação seguinte sem purificação pelo facto de serem muito reativos e instáveis. Assim, os produtos mesilados foram colocados a reagir com azida sódica ( $\text{NaN}_3$ ) para a formação das azidas etoxiladas. A formação de azida segue um mecanismo de substituição bimolecular ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ) descrito no esquema 2.3.<sup>49</sup> Esta reação foi realizada utilizando um solvente polar, a *N,N*-dimetilformamida (DMF), a  $65^\circ\text{C}$  e com um excesso estequiométrico de azida sódica (2,5 ou 5,0 eq.).



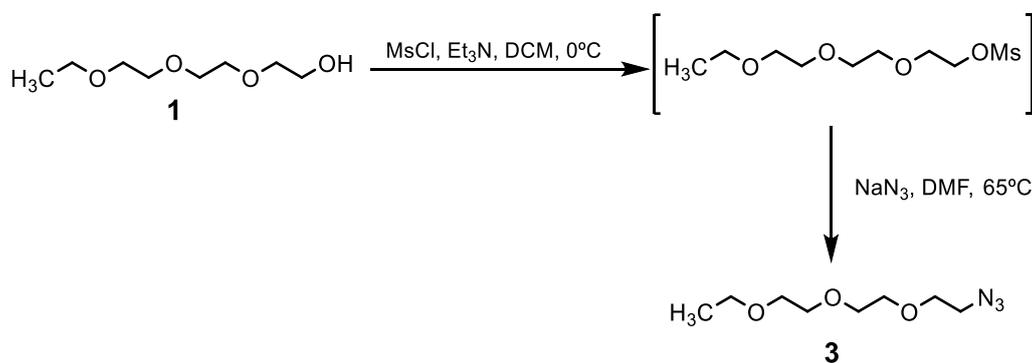
**Esquema 2.3.** Mecanismo geral da reação de formação de azida com cadeias etoxiladas.

Desta forma, obtiveram-se as azidas dos respetivos oligoetileno glicóis utilizados como reagentes de partida: o éter monoetílico do trietilenoglicol (**1**) e o tetraetilenoglicol (**2**). No entanto esta sequência reacional difere em parte para os dois oligoetileno glicóis utilizados, uma vez que estes possuem diferentes estruturas químicas nas extremidades. No caso do tetraetilenoglicol (**2**) foi, ainda, feita uma reação de acetilação entre os dois passos reacionais. As suas sínteses serão discutidas nas secções 2.2.1 e 2.2.2.

### 2.1.1. Síntese de 11-azido-3,6,9-trioxa-undecano (**3**)

A azida etoxilada **3** foi obtida pela reação de mesilação do éter monoetilico do trietilenoglicol (**1**) seguida da reação com azida sódica (esquema 2.4).

No final da reação de mesilação, verificou-se por CCF o desaparecimento do glicol de partida, pelo que se considerou que todo o composto **1** se transformou no produto mesilado. Assim, seguiu-se para a reação de formação da respetiva azida utilizando-se 2,5 equivalentes de  $\text{NaN}_3$  em relação ao número de moles do composto de partida (**1**).



**Esquema 2.4.** Reação de mesilação do éter monoetilico do trietilenoglicol (**1**) seguida da reação de formação de azida.

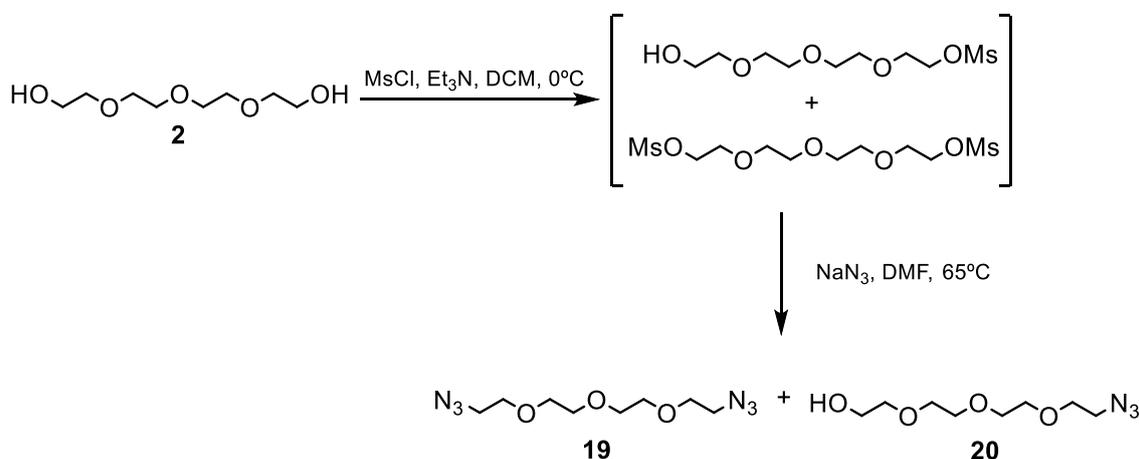
No final da reação, e após o tratamento, obteve-se a azida pretendida (**3**) como único produto com um rendimento de 90% e sem necessidade de purificação adicional. A sua caracterização estrutural foi feita por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e DEPT (ANEXO 1).

Pela análise do espectro de RMN  $^1\text{H}$ , é possível observar-se o sinal a  $\delta = 3,37$  ppm correspondente aos dois prótons do carbono ligado ao grupo azido (C1). Este sinal apresenta um valor de desvio químico ligeiramente mais baixo que os restantes prótons dos grupos etoxilo devido à influência sentida pela ligação com o azoto.

### 2.1.2. Síntese de acetato de 11-azido-3,6,9-trioxa-undecilo (**4**)

Para a síntese da monoazida a partir do tetraetilenoglicol (**2**), seguiu-se inicialmente a sequência reacional descrita na secção 2.1. O tetraetilenoglicol (**2**) foi submetido a uma reação de mesilação, mas ao contrário da síntese do composto **3**, esta reação resulta em dois produtos (esquema 2.5). Este reagente de partida possui grupos hidroxilo nas duas extremidades pelo que é inevitável a formação do produto dimesilado. De forma a tentar aumentar a formação do produto monomesilado, usou-se uma

proporção estequiométrica entre **2** e MsCl de 1 para 0,9 equivalentes, a reação foi realizada a baixas temperaturas (0°C) e recorreu-se a uma adição lenta de MsCl em solução de DCM. Assim, esta reação constitui o passo determinante para a reação de formação da azida pretendida. No final desta reação, realizaram-se extrações líquido-líquido de forma a remover reagente de partida que não reagiu, uma vez que este é solúvel em água. No entanto, o ligeiro carácter hidrofílico do produto monomesilado dificultou este processo, pois levou à passagem de parte deste composto para a fase aquosa. Foram necessárias várias extrações à fase aquosa com diclorometano (DCM) para uma menor perda do composto pretendido. De seguida, procedeu-se à formação das correspondentes azidas utilizando 5 equivalentes de NaN<sub>3</sub>, em relação ao composto de partida **2**. Nesta reação, obtiveram-se também dois produtos: a diazida (**19**) e a monoazida (**20**) (esquema 2.5).

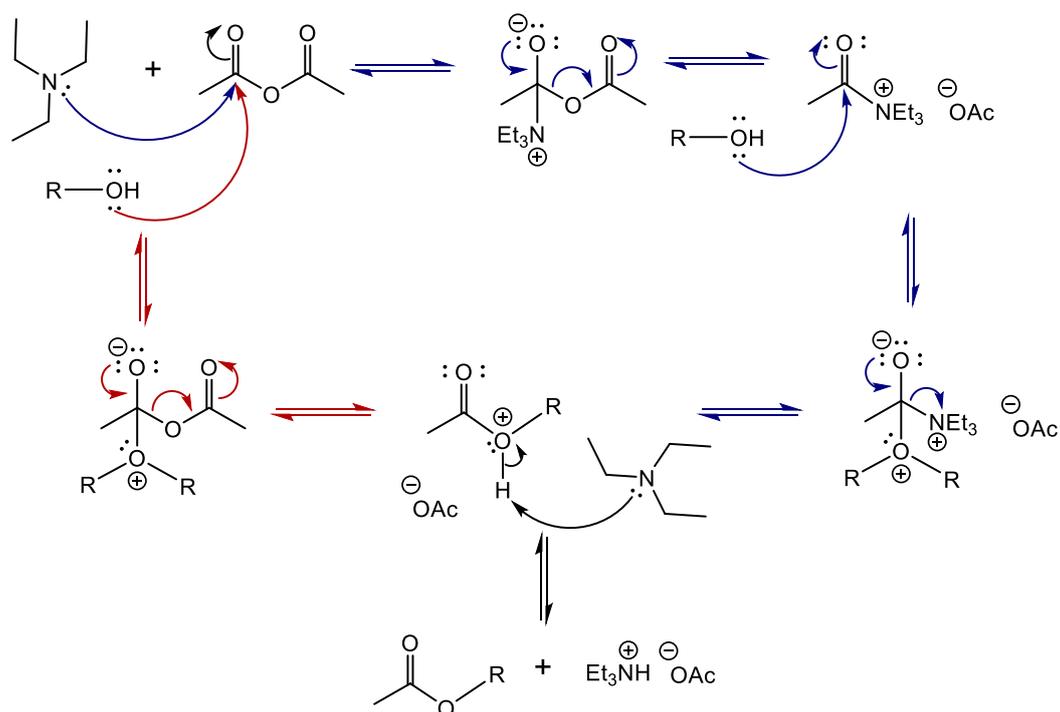


**Esquema 2.5.** Reação de mesilação do tetraetilenoglicol (**2**) seguida da reação de formação de azida.

Após esta reação foi necessário separar os dois produtos obtidos. Segundo o procedimento experimental descrito na literatura<sup>38</sup>, a mistura reacional deveria ser concentrada até à secura de forma a remover a DMF, o crude resultante filtrado por celite para remover o excesso de NaN<sub>3</sub> e, por fim, deveria proceder-se à purificação por cromatografia de adsorção em coluna de gel de SiO<sub>2</sub>. No entanto, nesta etapa surgiu um problema a nível experimental devido à dificuldade de eliminação da DMF da mistura reacional, em consequência do seu elevado ponto de ebulição de 153°C. A forma mais eficiente de remover a DMF seria a realização de extrações líquido-líquido. Contudo, este procedimento não seria viável porque a monoazida pretendida apresentava bastante solubilidade em água devido aos dois grupos polares das extremidades (-OH e -N<sub>3</sub>) e aos grupos etoxilo da cadeia, o que levaria à sua passagem para a fase aquosa. Ainda assim, filtrou-se a mistura reacional diluída em DMF por celite e tentou-se

proceder à sua purificação por cromatografia de adsorção em coluna de gel de  $\text{SiO}_2$ , mas sem sucesso devido à sua diluição que impossibilitou a análise das frações recolhidas por CCF. De forma a resolver este problema, decidiu-se transformar a azida pretendida num composto menos hidrofílico através da proteção do grupo hidroxilo livre por acetilação.

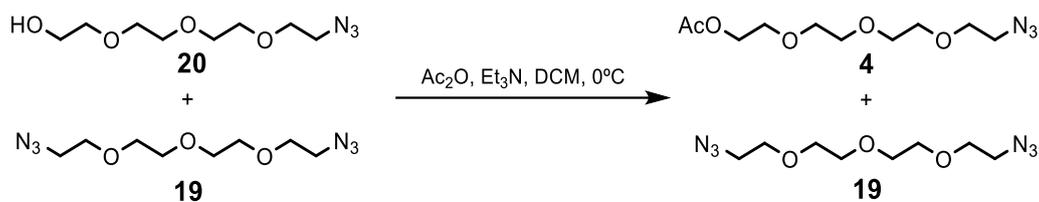
A reação de acetilação é uma reação de formação de um grupo éster com anidrido acético e o auxílio de uma base (p. ex. trietilamina). Esta reação consiste numa reação de adição seguida de eliminação e desprotonação, segundo o mecanismo apresentado no esquema 2.6.



**Esquema 2.6.** Mecanismo geral proposto para a reação de acetilação do grupo hidroxilo.

No mecanismo representado a vermelho, o oxigénio do grupo hidroxilo ataca um dos carbonilos do anidrido acético, dando-se a adição seguida de eliminação. Por outro lado, se o ataque nucleofílico for feito pela amina terciária presente ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) dá origem a uma espécie com maior carácter eletrófilo (acetato de acetilamónio) e, portanto, mais suscetível ao ataque nucleofílico por parte do álcool (mecanismo a azul). Por fim, dá-se a desprotonação da molécula pela  $\text{Et}_3\text{N}$ .

A reação de acetilação foi feita na mistura de monoazida e diazida (e ainda com o solvente DMF usado na reação anterior), ocorrendo apenas no grupo hidroxilo livre da monoazida. No final, obtiveram-se a monoazida acetilada (**4**) e a diazida (**19**) (esquema 2.7).



Esquema 2.7. Reação de acetilação da mistura reacional com monoazida (19) e diazida (20).

A monoazida acetilada formada tornou possível a realização de extrações líquido-líquido para remoção da DMF e também dos produtos secundários da reação de acetilação, sem que o composto oligoetoxilado passasse para a fase aquosa. Além disso, a proteção do grupo hidroxilo livre seria uma necessidade para as reações seguintes, nomeadamente, para a reação de condensação entre a amina obtida a partir da redução da azida e o derivado lipofílico de serina.

No final dos três passos reacionais, recorreu-se a cromatografia de adsorção em coluna de gel de SiO<sub>2</sub> para o isolamento dos dois produtos obtidos. Através de testes de eluentes, verificou-se que a mistura Hex/AcOEt (1:1) seria o melhor sistema para uma separação eficiente. No final do processo cromatográfico, obteve-se o composto **4** e o composto **19** com um rendimento global de 20% e 22%, respetivamente.

Os compostos **4** e **19** foram caracterizados estruturalmente por RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e DEPT (ANEXO 2 e 3). Comparando o espectro do composto pretendido (**4**) com o espectro da diazida (**19**), verifica-se que este último possui apenas dois sinais devido à simetria da molécula. O espectro de **4** possui um sinal a  $\delta = 2,05$  ppm correspondente aos prótons metílicos do grupo acetilo e um desvio químico mais alto ( $\delta = 4,20$  ppm) para os prótons do carbono ligado ao grupo acetato.

No intuito de melhorar a eficiência desta metodologia para a obtenção da monoazida protegida (**4**), repetiu-se a síntese mas com uma alteração na sequência reacional. Nesse sentido, a reação de acetilação foi realizada logo após a mesilação para que esta não contivesse DMF na mistura, como aconteceu anteriormente. Através desta sequência obteve-se o composto **4** com um rendimento de 24% e o composto **19** com 29%. Apesar do rendimento obtido ser apenas ligeiramente superior, este método apresenta vantagens de manuseamento a nível experimental. Em ambos os métodos, o composto **4** é obtido com um rendimento abaixo do esperado, no entanto, é um rendimento que correspondente a três passos reacionais. Verifica-se também que há formação dos dois compostos em equivalente percentagem, quando o interesse seria a formação em maior percentagem do composto **4**. Na literatura encontra-se descrita a síntese da monoazida desprotegida (**20**) pelo processo de mesilação seguida de formação de azida com um rendimento de 36%.<sup>38</sup> Portanto, o rendimento obtido para o

composto **4** encontra-se próximo do descrito na literatura mas com a vantagem de ter a função álcool protegida através de um método rápido e eficiente.

Também se encontra descrito na literatura um método alternativo para a reação de mesilação que, como já foi dito acima, consiste no passo determinante para a quantidade de azida formada posteriormente. Neste caso, a reação de mesilação é feita através da adição da solução de cloreto de mesilo com uma seringa de adição automática ( $0,333 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ) e com óxido de prata ( $\text{Ag}_2\text{O}$ ), obtendo no final a monoazida (**20**) com um rendimento de 69%.<sup>38</sup> Apesar deste método ter um maior custo económico, seria de interesse testar este método ou investigar outro que seja mais eficiente para a reação de monomesilação.



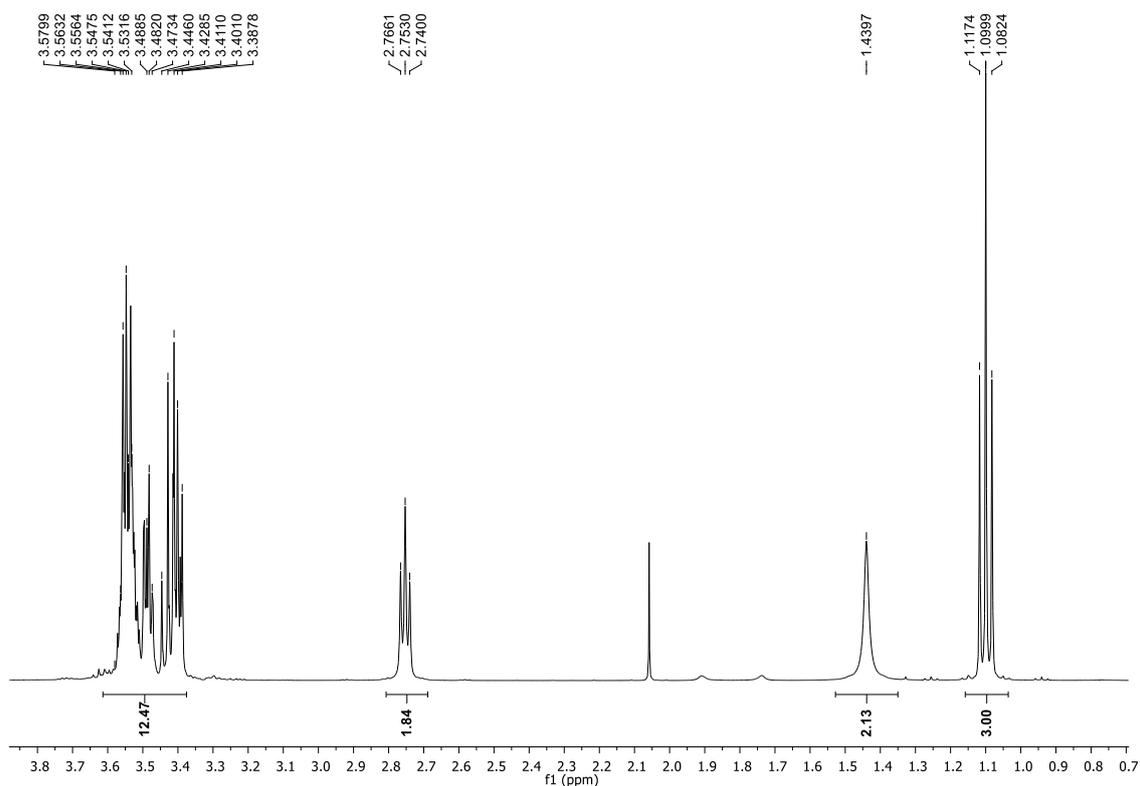
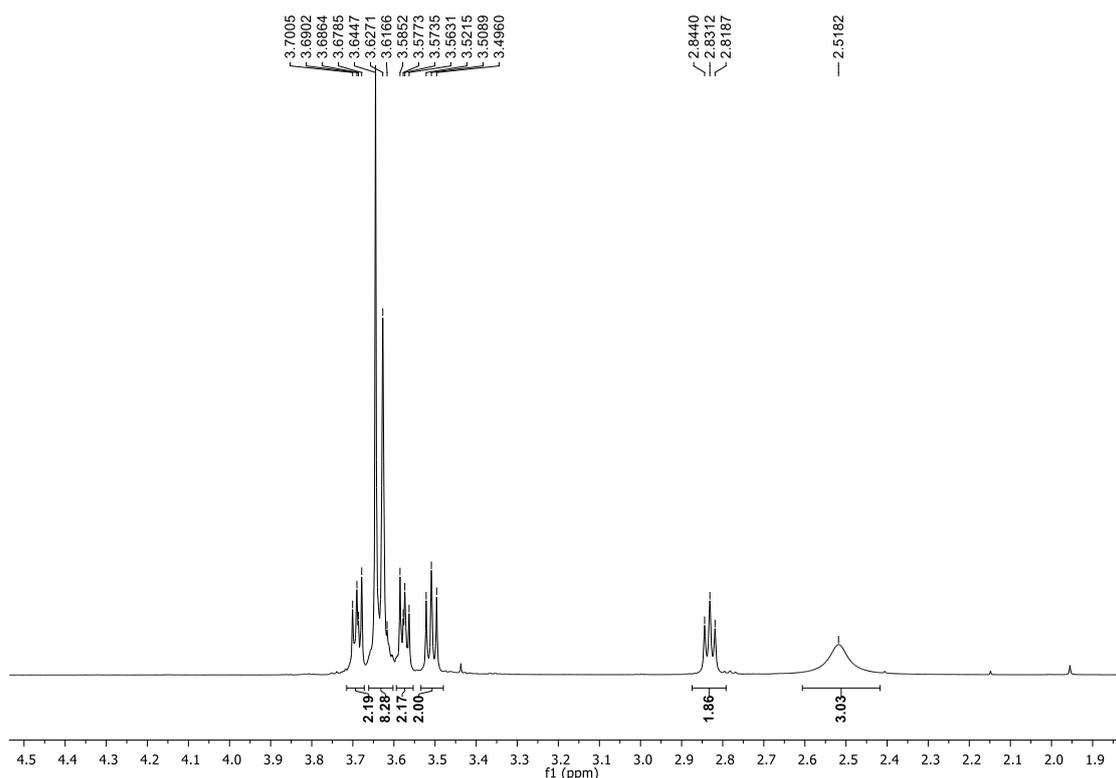


Figura 2.2. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da amina etoxilada **5**.

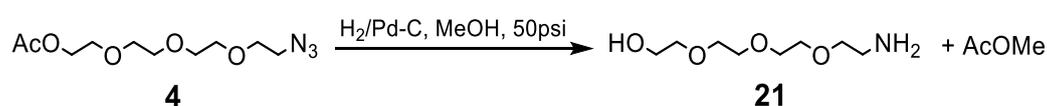
Esta amina apresentou propriedades higroscópicas, pelo que se tomou as devidas precauções no seu armazenamento. Nesse sentido, a amina etoxilada **5** foi armazenada sob atmosfera inerte e a baixas temperaturas.

### 2.2.2. Síntese de acetato de 11-amino-3,6,9-trioxa-undecilo (**6**)

Inicialmente, a síntese da amina etoxilada **6** por hidrogenação catalítica foi realizada em metanol. Desta síntese obteve-se um único produto, mas verificou-se por RMN  $^1\text{H}$  que não correspondia à amina etoxilada pretendida. Pela análise deste espectro (figura 2.3) verificou-se a perda do sinal (singleto a  $\delta = 2,05$  ppm) correspondente ao metilo do grupo acetilo, o que sugere que o composto **4** possa ter sofrido também metanólise do grupo éster nestas condições reacionais (esquema 2.9).

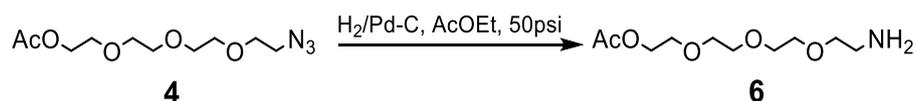


**Figura 2.3.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **21** obtido pela reação de hidrogenação catalítica do composto **4** em MeOH.



**Esquema 2.9.** Reação de hidrogenação catalítica do composto **4** em MeOH.

Conseqüentemente, o procedimento foi repetido mas desta vez com o solvente acetato de etilo, obtendo-se com sucesso a amina etoxilada pretendida **6**. Por ser um solvente mais inerte que o metanol e por também apresentar similaridade com o grupo acetilo, esta reação ocorreu eficazmente sem que se desse a perda do grupo acetato (esquema 2.10)



**Esquema 2.10.** Esquema de reação de hidrogenação catalítica do composto **4** em AcOEt.

O composto **6** foi obtido com um rendimento de 98% e caracterizado por RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e DEPT (ANEXO 5). A análise do espectro de RMN  $^1\text{H}$  (figura 2.4) confirma a formação do grupo amino pela presença do singlete largo correspondente a dois prótons

com um desvio químico  $\delta = 1,85$  ppm. Este espectro confirma também a conservação do grupo acetato pelo singlete a  $\delta = 2,06$  ppm correspondente aos prótons metílicos deste grupo.

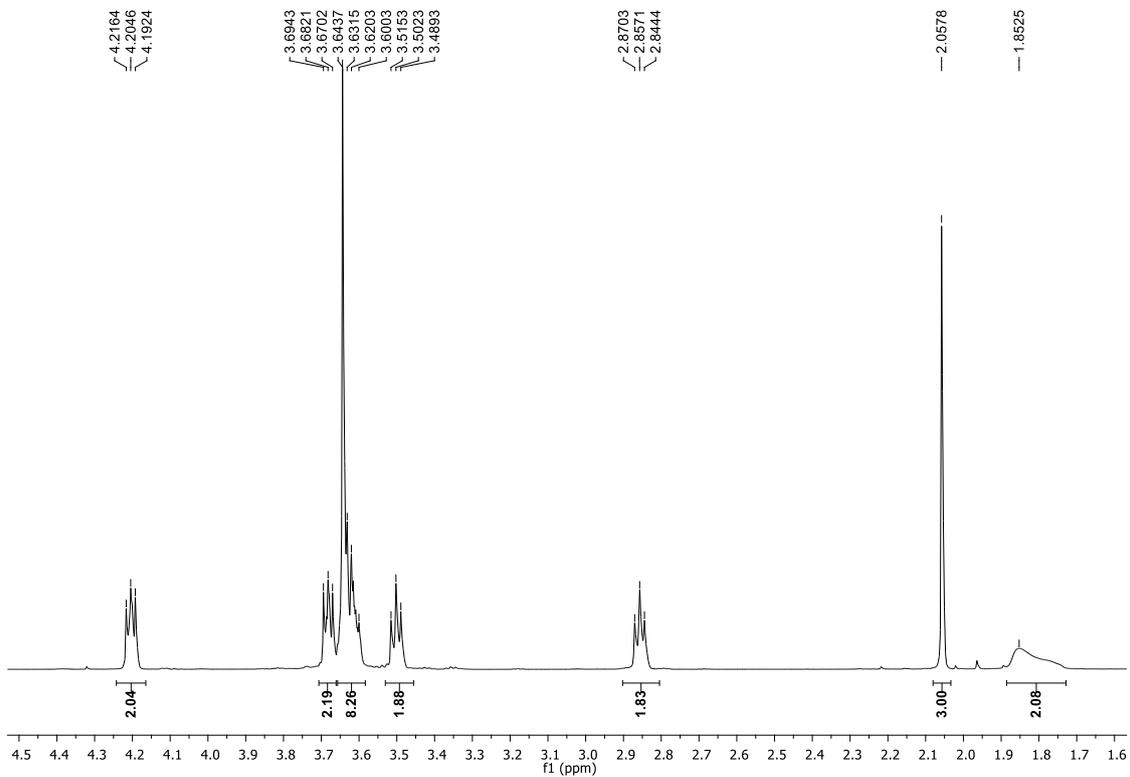


Figura 2.4. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da amina etoxilada 6.

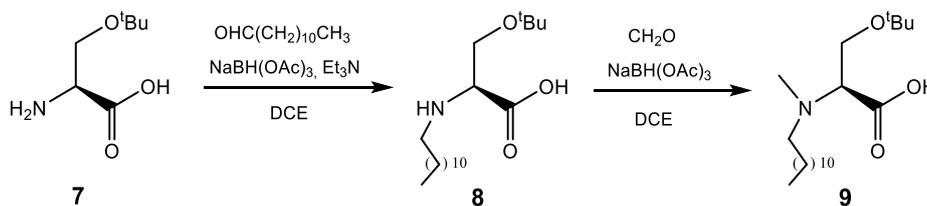
### 2.3. Síntese do derivado lipofílico da serina por aminação redutiva

A síntese do derivado lipofílico de serina (**9**), para posterior funcionalização com as aminas etoxiladas, foi feita através de duas reações de aminação redutiva consecutivas, seguindo o procedimento já descrito pelo grupo de investigação.<sup>19</sup>

A aminação redutiva envolve a condensação de um aldeído (ou de uma cetona) e uma amina primária ou secundária formando o hemiaminal, que sofre desidratação, dando origem aos intermediários catião imínio ou à imina correspondente. De seguida, dá-se a redução *in situ* destes intermediários, originando a amina pretendida (secundária ou terciária). A aminação redutiva é feita num único reator (*one-pot*) e necessita da presença de um agente redutor, normalmente hidretos de boro, para a transferência de hidretos aos intermediários imínicos.<sup>51</sup> Esta reação é também utilizada para a obtenção de aminas primárias através da aminação redutiva de aldeídos ou cetonas e amoníaco (NH<sub>3</sub>).

O agente redutor utilizado neste tipo de reações tem um papel fundamental, uma vez que a reação ocorre num único reator, pelo que é necessário que este possua alguma seletividade relativamente ao substrato. Neste caso, é necessário que o agente redutor seja seletivo para os intermediários imínicos e pouco para os aldeídos ou cetonas que se encontram no meio reacional. O agente redutor triacetoxiborohidreto de sódio (NaBH(OAc)<sub>3</sub>) tem sido amplamente usado em aminações redutivas devido à sua eficiência, seletividade e pelo facto dos seus produtos não apresentarem toxicidade em comparação com outros agentes redutores à base de hidretos de boro (p.e. NaBH<sub>3</sub>CN). Este agente redutor não é seletivo para cetonas (salvo algumas exceções), mas apresenta alguma seletividade para aldeídos. No entanto, este problema pode ser minimizado através das condições reacionais adotadas.<sup>51,52</sup>

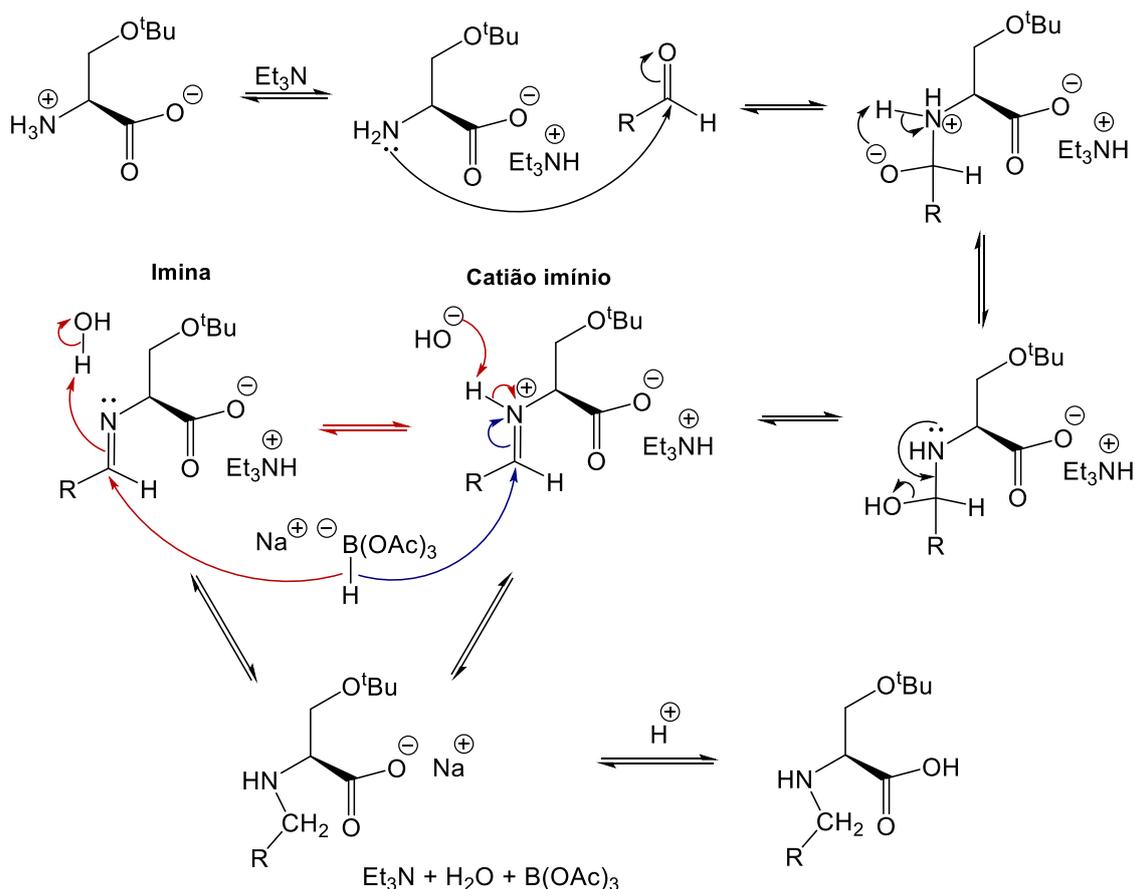
Neste trabalho, a primeira aminação redutiva teve como objetivo a introdução de uma cadeia alquílica (C12) em N<sup>o</sup>, concedendo-lhe um forte carácter hidrofóbico. A segunda aminação redutiva teve como objetivo a introdução de um grupo metilo também em N<sup>o</sup>, originando uma amina terciária, de forma a impedir que este grupo esteja disponível para reagir em reações posteriores (esquema 2.11).



**Esquema 2.11.** Esquema de síntese de serina lipofílica **9** por duas aminações redutivas consecutivas.

2.3.1. Síntese da *N*-dodecil-*O*-*tert*-butilserina (**8**)

Como referido acima, o composto **8** foi obtido por uma reação de aminação reductiva do aldeído dodecanal pelo grupo amino da serina *O*-protegida com  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  como agente redutor. O mecanismo proposto desta reação encontra-se representado no esquema 2.12.



**Esquema 2.12.** Mecanismo geral da reação de aminação reductiva de um aldeído com o aminoácido serina.

Neste caso, como a serina *O*-protegida se encontra na forma zwitteriônica, é necessária a adição de uma amina terciária, como a trietilamina, para promover a desprotonação do azoto do grupo amino, aumentando assim o seu carácter nucleófilo. Para a introdução de uma cadeia hidrocarbonada no aminoácido utilizou-se um aldeído gordo de 12 carbonos (dodecanal). Desta forma, a amina primária da serina reage com o grupo carbonilo do aldeído gordo, formando o hemiaminal e, seguidamente, o cátion imínio que por sua vez pode dar origem à imina correspondente. A formação do cátion imínio intermediário é suficiente para promover a adição nucleófila do hidreto. Assim, o agente redutor,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , reduz o cátion imínio intermediário (mecanismo a azul)

como também a imina formada a partir deste (mecanismo a vermelho), obtendo-se uma amina secundária em  $N^{\text{R}}$ . No final desta reação, parte do composto pode estar sob a forma de carboxilato de sódio, pelo que se torna necessária a realização de um tratamento com uma solução ácida (HCl 1M) para promover a sua protonação de forma a obter o ácido carboxílico correspondente. Sob a forma de carboxilato, o composto pode passar indesejavelmente para a fase aquosa durante este procedimento.

Após a reação, verificou-se por CCF a existência do composto pretendido mas também de outros produtos secundários. A partir de estudos realizados no nosso grupo de investigação acerca deste tipo de reação, constatou-se que um desses produtos secundários era o composto resultante de duas aminações redutivas com a introdução de duas cadeias alquílicas ligadas ao azoto. O outro produto secundário, em menor proporção, seria o correspondente álcool como resultado da redução direta da função carbonílica do aldeído gordo. Para o isolamento do composto pretendido, procedeu-se ao tratamento da mistura reacional através de extrações líquido-líquido, seguidas de purificação por cromatografia de adsorção em coluna. O tratamento deste composto demonstrou ser um processo moroso devido à formação de emulsões, mesmo usando o mínimo de água possível. Além disso, o processo de purificação foi também um processo complicado. O composto **8** precipita parcialmente em vários solventes orgânicos e, portanto, tentou-se purificar este composto por precipitação com éter etílico ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) e também com uma mistura de  $\text{Et}_2\text{O}/\text{AcOEt}$  (1:1). No entanto, este processo de purificação demonstrou-se pouco eficiente levando a rendimentos muito baixos devido à existência de muitas impurezas. Por outro lado, a purificação por cromatografia de adsorção em coluna foi também um processo difícil devido ao facto deste composto ser parcialmente insolúvel em vários solventes orgânicos o que limita a descoberta de um bom sistema de eluentes. A mistura de eluentes usada para a tentativa de purificação deste composto por cromatografia de adsorção em coluna foi  $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{AcOEt}$  (20:1,5:1,5) seguido de  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  (5:1), já desenvolvida pelo grupo de trabalho. Por este método conseguiu-se um melhor rendimento, no entanto, verificou-se a existência de muitas frações impuras. Decidiu-se, então, repetir a purificação por precipitação em  $\text{Et}_2\text{O}/\text{AcOEt}$  (1:1) destas frações que continham, maioritariamente, o composto pretendido. Esta purificação por precipitação apresentou-se mais eficiente que a primeira, devido à existência de uma menor quantidade de impurezas que impediam a formação do precipitado. Assim, a realização de cromatografia de adsorção em coluna com o eluente  $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{AcOEt}$  (20:1,5:1,5) e  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  (5:1), seguida da precipitação em  $\text{Et}_2\text{O}/\text{AcOEt}$  (1:1) das frações impuras resultantes da cromatografia, constitui o melhor método de purificação do composto **8**.

No final obteve-se um sólido branco com um rendimento de 46%. O composto foi analisado apenas por RMN  $^1\text{H}$  (ANEXO 6), uma vez que a sua caracterização já foi realizada pelo grupo de trabalho.

Pela análise do espectro de RMN  $^1\text{H}$ , verifica-se a introdução da cadeia alquílica pelos sinais a  $\delta = \pm 0,94$  ppm ( $\text{CH}_3$ , tripleto),  $\delta = 1,34$  ppm ( $\text{CH}_2$ , singleto largo),  $\delta = 1,41$  ppm ( $\text{CH}_2$ , singleto largo) e  $\delta = \pm 3,08$  ppm ( $\text{CH}_2$ , múltiplo) correspondentes aos 22 prótons dos carbonos da cadeia. Verifica-se também a existência de prótons diastereotópicos, nomeadamente, dos dois prótons do carbono da cadeia lateral da serina. Devido ao facto destes prótons serem diferentes em consequência do diferente ambiente químico sentido por cada um, eles acoplam um com o outro e também com o próton do carbono- $\alpha$ , resultando num sistema ABC visível no espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta = 3,64$  a  $3,91$  ppm).

### 2.3.2. Síntese da *N*-dodecil-*N*-metil-*O*-*terc*-butilserina (**9**)

A síntese do composto **9** seguiu também a reacção de aminação redutiva com o agente redutor  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ . Para adicionar um grupo metilo ao azoto da amina secundária do derivado de serina sintetizado anteriormente, utilizou-se formaldeído em solução aquosa 37%. Contudo, a presença de água proveniente da solução de formaldeído leva à decomposição do agente redutor. Este problema pode ser superado pelo uso de agente redutor em excesso estequiométrico (3 eq. relativamente à amina).<sup>51</sup> Esta reacção segue um mecanismo semelhante ao apresentado no esquema 2.12., no entanto, neste caso não é necessária a base trietilamina pois o grupo amino já possui carácter nucleófilo suficiente para atacar o grupo carbonilo do formaldeído. Além disso, após a formação do hemiaminal, apenas se forma o catião imínio como intermediário, não evoluindo para imina, uma vez que o produto final é uma amina terciária. Além da amina terciária pretendida e dos produtos secundários normais do agente redutor, uma grande quantidade de ácido acético é formada devido à decomposição do agente redutor pela água existente no meio reacional.

No final da reacção, verificou-se por CCF que esta foi completa, obtendo-se o produto pretendido, pelo que foi necessária apenas a realização de extracções líquido-líquido. Apesar de não ser visível por CCF, o ácido acético formado é removido através de várias lavagens à fase orgânica.

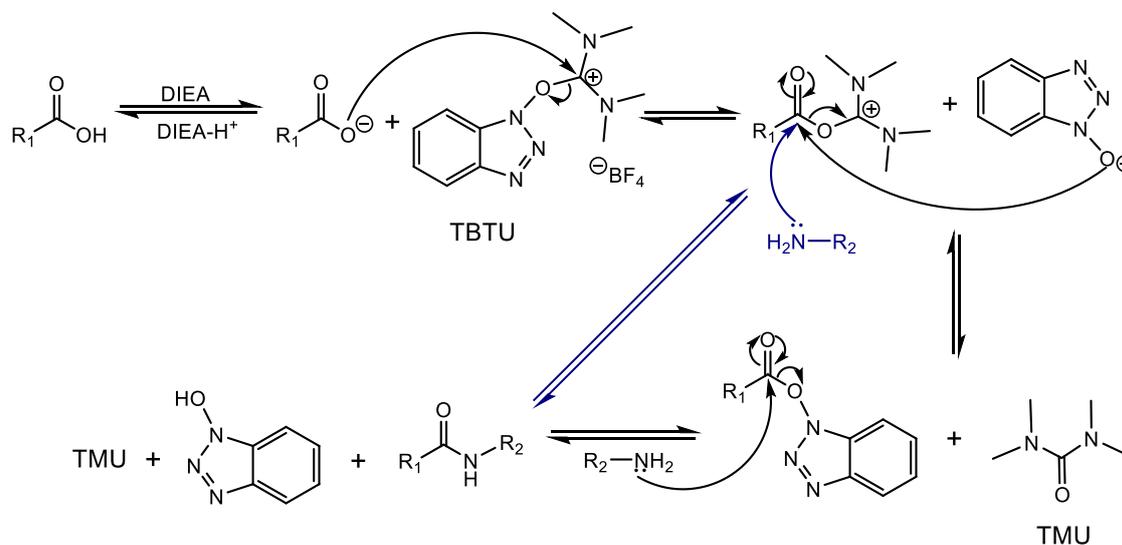
No final obteve-se o composto **9** com um rendimento de 97%, que foi analisado apenas por RMN <sup>1</sup>H (ANEXO 7), uma vez que sua caracterização já foi feita pelo grupo de trabalho.

A análise do espectro de RMN <sup>1</sup>H confirmou a formação do composto pretendido pelo aparecimento de um singlete a  $\delta = 2,93$  ppm corresponde aos prótons do grupo metilo ligado ao azoto da amina terciária.

## 2.4. Condensação das aminas etoxiladas com serina lipofílica

A condensação das aminas etoxiladas com o derivado lipofílico de serina é feita pela adaptação do procedimento de condensação realizado pelo grupo de trabalho.<sup>24</sup>

Esta reação caracteriza-se pela condensação de ácidos carboxílicos e grupos amina ou álcool dando origem a ligações do tipo amida ou éster, respetivamente. Este tipo de reações são muito utilizadas em síntese peptídica e requerem o uso de agentes de acoplamento, que têm como função a ativação do grupo carboxílico. O TBTU (tetrafluorborato de *O*-benzotriazoliltetrametilurônio) é um sal de urônio muito usado como agente de acoplamento capaz de ativar o grupo carboxílico *in situ*. Contudo, este tipo de agentes de acoplamento não reagem diretamente com ácidos carboxílicos, mas sim com os correspondentes carboxilatos. Desta forma, é necessária a presença de uma amina terciária como a *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina (DIEA) capaz de remover o próton lábil do ácido carboxílico. Depois de formado o carboxilato, a reação segue o mecanismo representado na esquema 2.13, neste caso, para a formação da ligação do tipo amida a partir de um ácido carboxílico e de uma amina.<sup>23,53</sup>

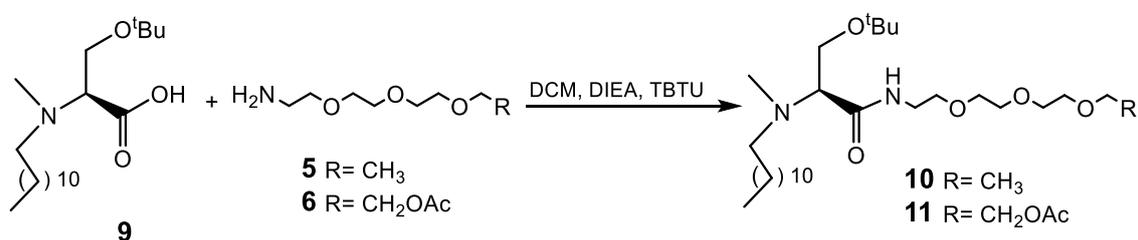


**Esquema 2.13.** Mecanismo geral da reação de condensação de um ácido carboxílico com uma amina.

Uma vez formado o carboxilato por remoção do próton lábil do ácido carboxílico pela amina terciária, este ataca o reagente de acoplamento, originando os intermediários aciloxycarbênio e óxido de benzotriazolilo. O intermediário aciloxycarbênio por si só já é suficientemente eletrófilo pelo que pode sofrer aminólise (adição seguida de eliminação), formando a ligação amida pretendida. No entanto, dado que o óxido de benzotriazolilo é melhor nucleófilo que a amina, grande parte do intermediário

aciloxicarbênio é atacado por este óxido (adição seguida de eliminação), dando origem ao intermediário éster de benzotriazolilo que é altamente eletrófilo. Desta forma, a amina ataca eficientemente este produto intermediário segundo um mecanismo de adição seguida de eliminação, resultando na amida pretendida. Para além desta, são obtidos como produtos secundários a tetrametilureia (TMU) e o *N*<sup>1</sup>-hidroxi-benzotriazol (HOBt).

A reação de condensação do derivado lipofílico de serina com as aminas etoxiladas ocorreu segundo o mecanismo descrito acima, originando os produtos lipofílicos etoxilados derivados de serina com função amida, como representa o esquema 2.14.



**Esquema 2.14.** Síntese dos precursores etoxilados derivados de serina (**10** e **11**) por condensação.

#### 2.4.1. Síntese de (S)-3-(*tert*-butoxi)-2-[(*N*-dodecil-*N*-metil)amino]-*N*-(3,6,9-trioxa-undecil)propanamida (**10**)

A síntese do composto **10** foi feita segundo a reação de condensação descrita acima. No final da síntese, e após o tratamento, foi necessário proceder à purificação do composto pretendido. Através de testes de eluentes verificou-se que a mistura AcOEt/MeOH (10:1) seria a melhor opção para a realização da cromatografia de adsorção em coluna. Em CCF e com este sistema de eluentes, o composto pretendido tinha um  $R_f$  de 0,63 (AcOEt/MeOH 10:1), existindo uma impureza acima (não identificada) e outra abaixo do composto (tetrametilureia). No final da purificação, verificou-se que foi possível separar o composto da tetrametilureia, no entanto, grande parte do composto estava contaminado com a outra impureza. Visto isto, foi necessário voltar a fazer testes de eluentes da mistura resultante da primeira coluna e o sistema Hex/AcOEt (1:1) demonstrou-se um bom eluente. Desta forma, para um isolamento eficiente do composto **10** foi necessária a realização de duas cromatografias de adsorção em coluna consecutivas. No final, obteve-se o produto pretendido com um rendimento de 90%. O composto obtido foi caracterizado estruturalmente por RMN <sup>1</sup>H e

$^{13}\text{C}$ , DEPT e HSQC (ANEXO 8). Pela análise dos espectros obtidos, observa-se com nitidez a presença do sinal correspondente ao próton do grupo amida a  $\delta = 7,68$  ppm ( $^1\text{H}$ -RMN) e do carbonilo a  $\delta = 172,51$  ppm (RMN  $^{13}\text{C}$ ). Pelo espectro de HSQC, verifica-se a presença de prótons diastereotópicos correspondentes aos dois prótons do carbono ligado ao carbono- $\alpha$ , como já se tinha sido observado em 2.3.1.

#### 2.4.2. Síntese de acetato de (S)-11-[[3-*terc*-butoxi-2-[(*N*-dodecil-*N*-metil)amino]]propanoilamino]-3,6,9-trioxa-undecilo (**11**)

A síntese do composto **11** seguiu o processo de condensação descrito na secção 2.4. No final da reação e após o tratamento (extrações líquido-líquido), verificou-se por CCF a existência de três manchas com fatores de retenção ( $R_f$ ) diferentes (0,23, 0,52 e 0,64 em AcOEt/MeOH 10:1), para além das impurezas já conhecidas resultantes desta reação. De forma a facilitar o estudo da composição de cada mancha em CCF, estas serão designadas por **A** ( $R_f = 0,23$ ), **B** ( $R_f = 0,52$ ) e **C** ( $R_f = 0,64$ ). Por cromatografia de adsorção em coluna, tentou-se separar os produtos formados com o eluente AcOEt/MeOH (10:1) previamente testado. No entanto, a separação foi pouco eficiente, uma vez que nenhuma das frações recolhidas se encontrava totalmente pura. Contudo, e como não era compreensível a formação de tantos produtos efetuou-se análise estrutural por RMN  $^1\text{H}$  das frações enriquecidas de **A**, **B** e **C**. As figuras 2.5, 2.6 e 2.7 apresentam os espectros obtidos pela análise de RMN  $^1\text{H}$  de **A**, **B** e **C**, respetivamente.

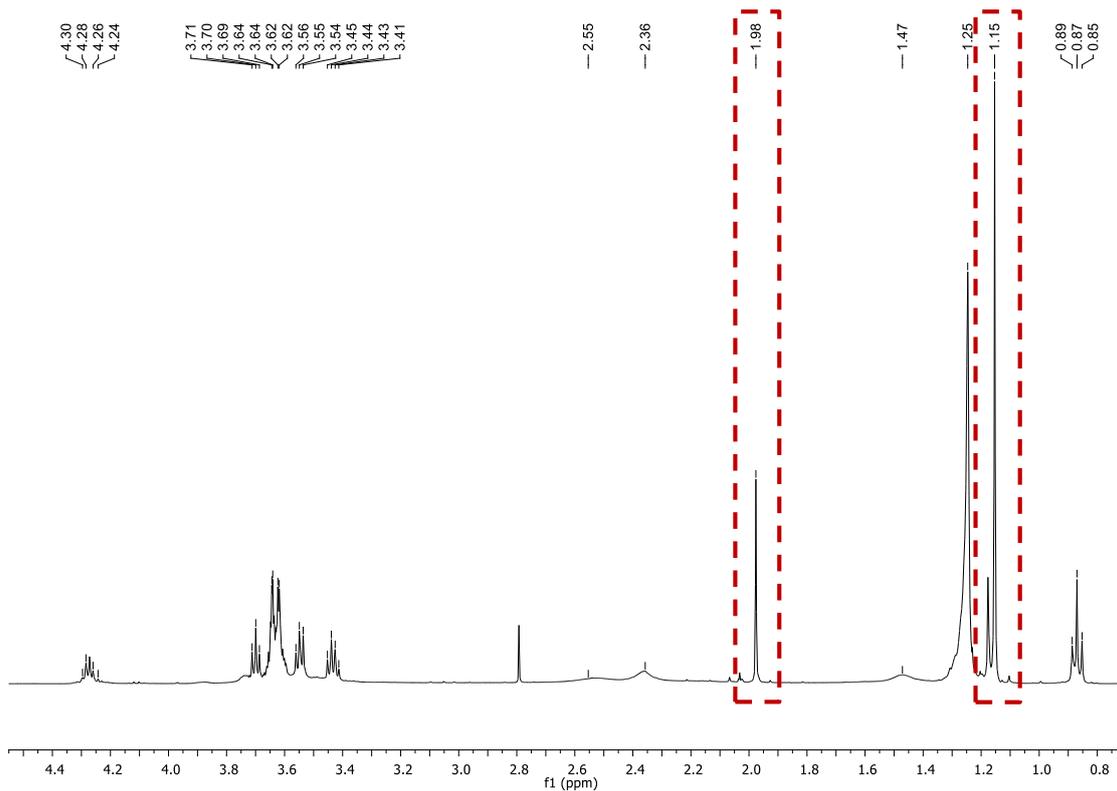


Figura 2.5. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **A** ( $R_f = 0,23$ ).

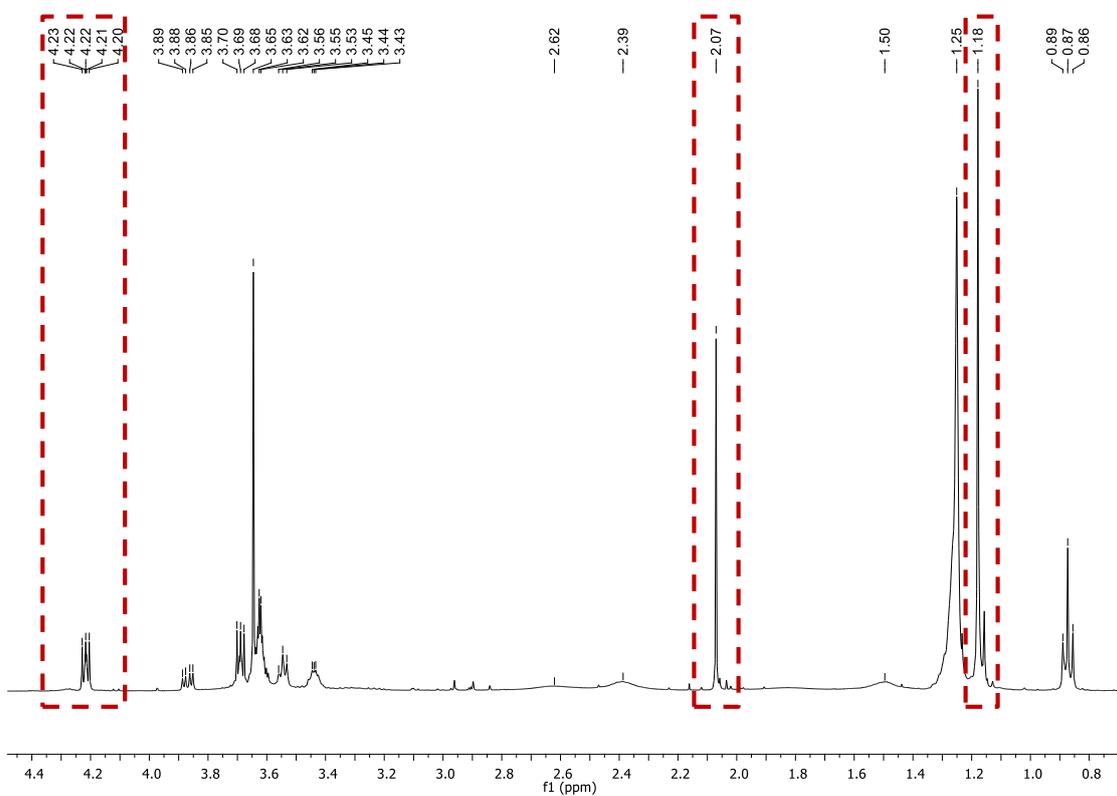


Figura 2.6. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **B** ( $R_f = 0,52$ ).

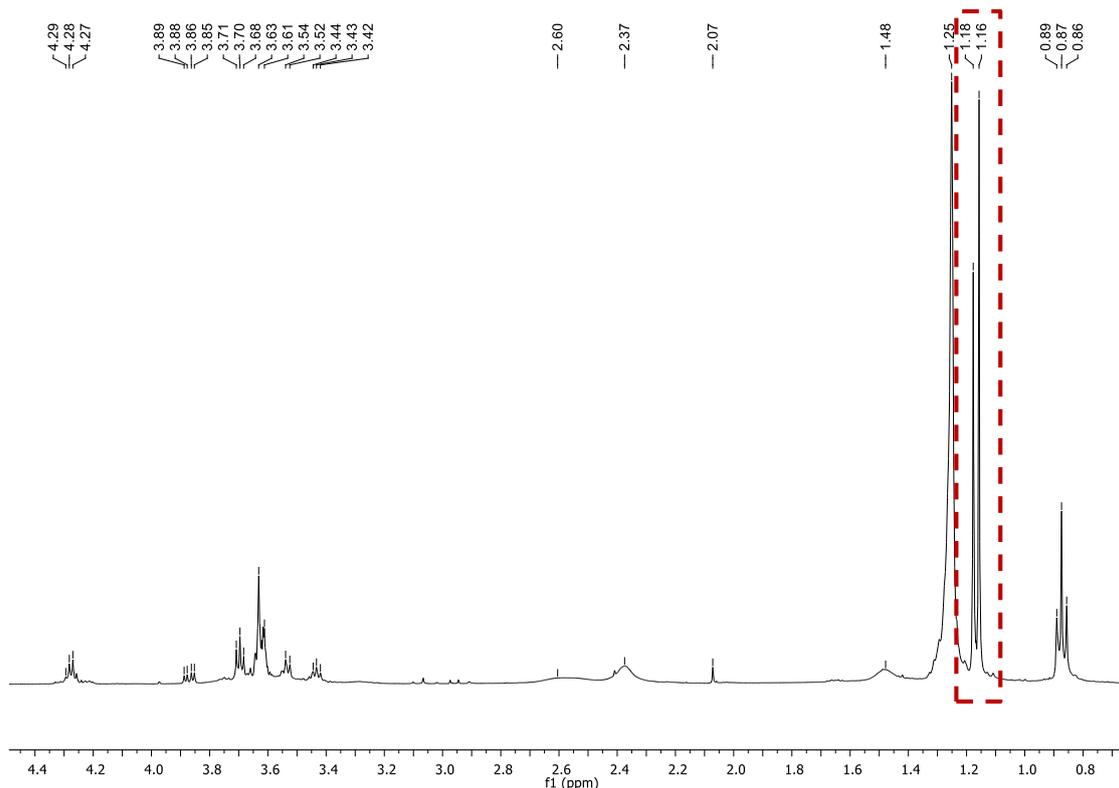


Figura 2.7. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **C** ( $R_f = 0,64$ ).

Numa primeira análise destes espectros, verifica-se que de facto as frações analisadas não se encontram totalmente puras. Contudo, é possível observar diferenças de desvios químicos entre eles em determinados sinais. Comparando os espectros referentes a **A** e **B**, verifica-se que ambos possuem o singlete correspondente aos prótons metílicos do grupo acetilo, mas com um desvio químico ligeiramente diferente ( $\delta = 1,98$  ppm em **A** e  $\delta = 2,07$  ppm em **B**). O singlete dos prótons metílicos do grupo *tert*-butilo ( $^t\text{Bu}$ ) também aparece com um desvio químico ligeiramente diferente ( $\delta = 1,15$  ppm em **A** e  $\delta = 1,18$  ppm em **B**). Pela análise do espectro de **C**, verifica-se uma inexistência do sinal correspondente aos prótons metílicos do grupo acetilo. Por outro lado, observa-se que o singlete correspondente aos prótons metílicos do grupo *tert*-butilo aparece com dois desvios ligeiramente diferentes. Um deles tem o valor de  $\delta = 1,16$  ppm, que é muito próximo do valor que aparece no espectro de **A**, e o outro tem o valor de  $\delta = 1,18$  ppm, que é comum ao do espectro de **B**. Isto leva-nos a deduzir que o espectro de **C** corresponde a uma mistura de essencialmente dois compostos e ambos não possuem o grupo acetilo.

Após a análise destes espectros, pode-se concluir que apenas **A** e **B** podem corresponder ao composto pretendido, uma vez que o espectro de **C** corresponde a dois compostos e nenhum deles possui o grupo acetilo. Desta forma, decidiu-se efetuar uma

análise de espectrometria de massa (ESI) de **A** e **B** para tentar identificar qual dos dois corresponde ao composto **11**. A figura 2.7 apresenta os espectros de massa de **A** e **B**.

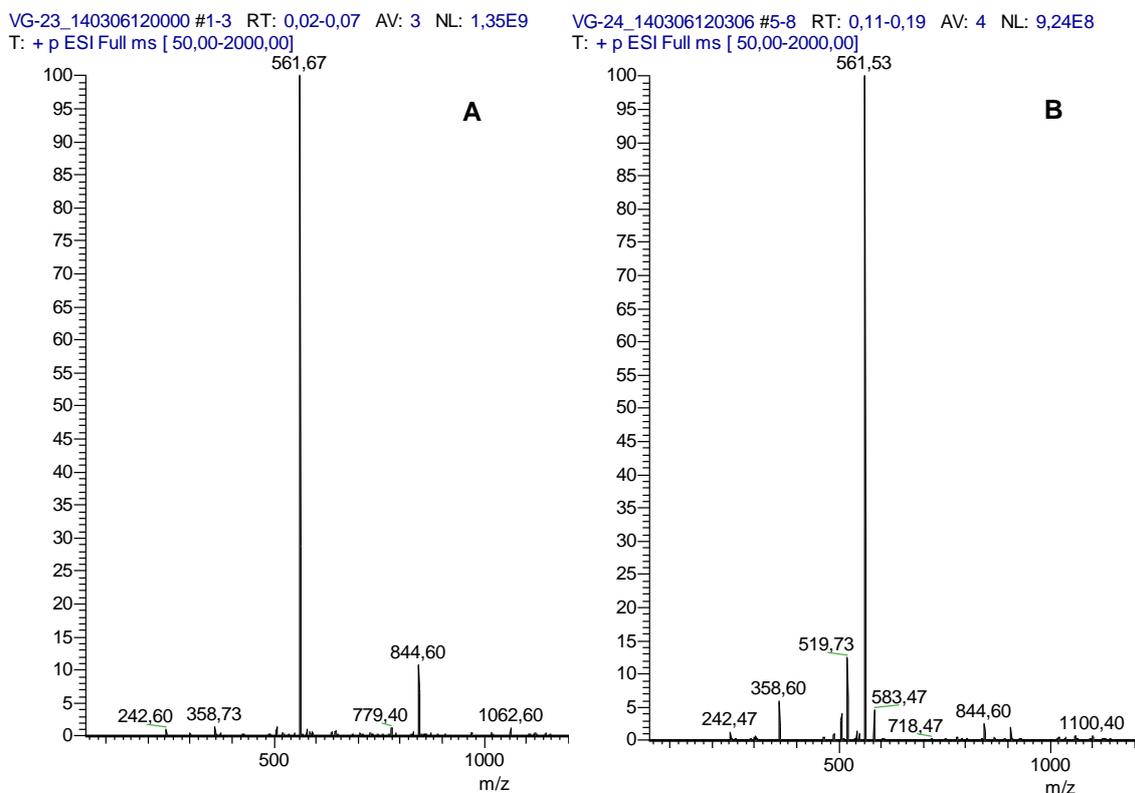


Figura 2.8. Espectros de massa de **A** (em A) e **B** (em B).

As análises de massa de **A** e **B** demonstram que ambos possuem o mesmo valor de  $m/z$   $[MH]^+$ . E este valor é o valor de massa esperado para o composto pretendido **11**. Portanto, esta análise não foi elucidativa na tentativa de descoberta do composto pretendido. No entanto, o facto de estas duas moléculas apresentarem a mesma massa e fatores de retenção diferentes, levou-nos a tentar compreender o que realmente aconteceu nesta reação de condensação.

Para exclusão de partes, averiguou-se o estado da amina utilizada nesta reação uma vez que as aminas são moléculas muito reativas. De facto, verificou-se por CCF a presença de outros produtos, para além da amina. Isto levou-nos a deduzir que esta amina se degradou durante o tempo que ficou armazenada mesmo com os devidos cuidados no seu armazenamento. Para tentar compreender de que forma é que esta amina se degradou, realizou-se novamente RMN  $^1H$  e de  $^{13}C$ . As figuras 2.9 e 2.10 apresentam os espectros de RMN  $^1H$  e  $^{13}C$ , respetivamente, do composto **6** após o seu armazenamento.

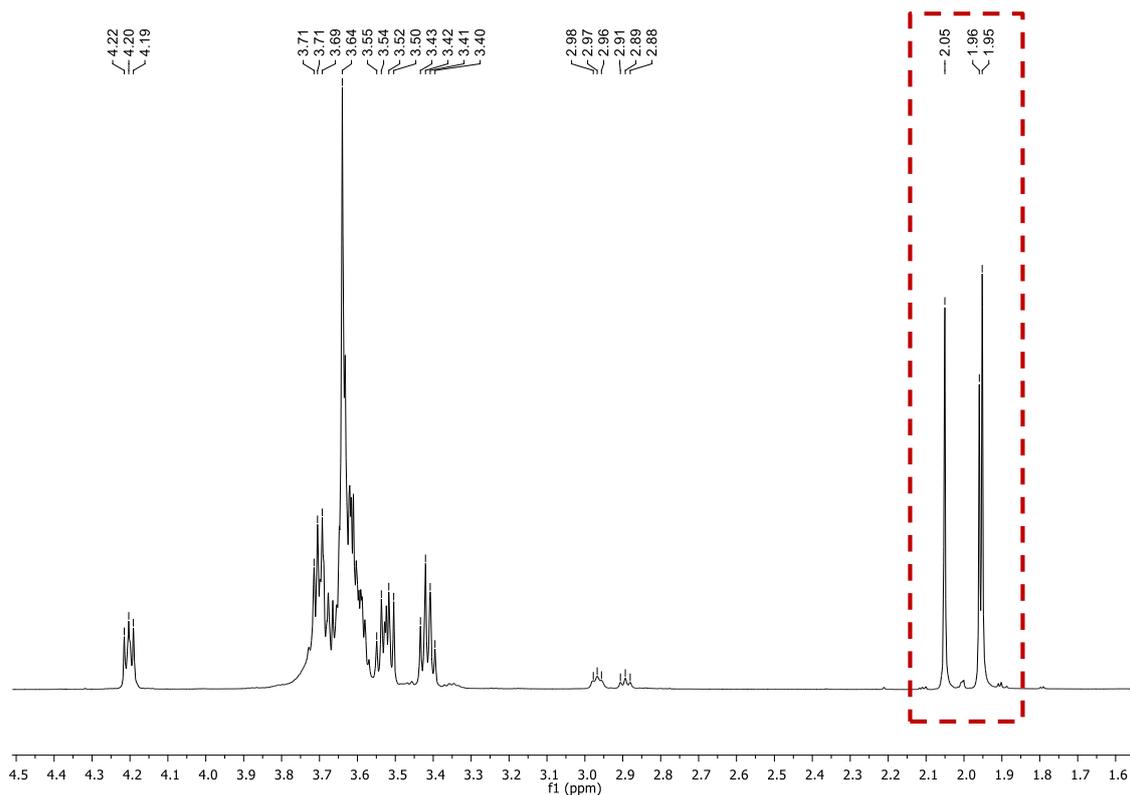


Figura 2.9. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da amina **6** após armazenamento.

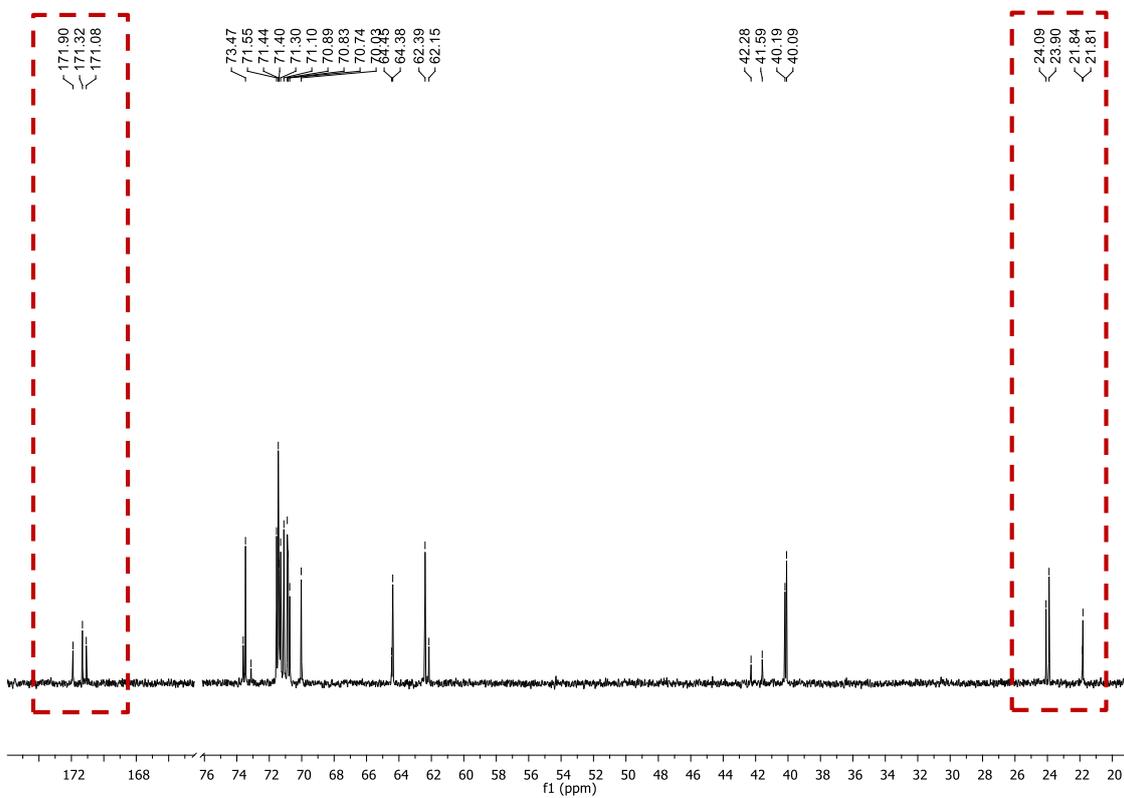
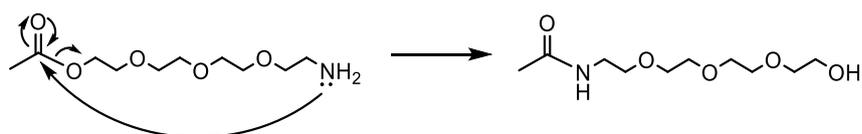


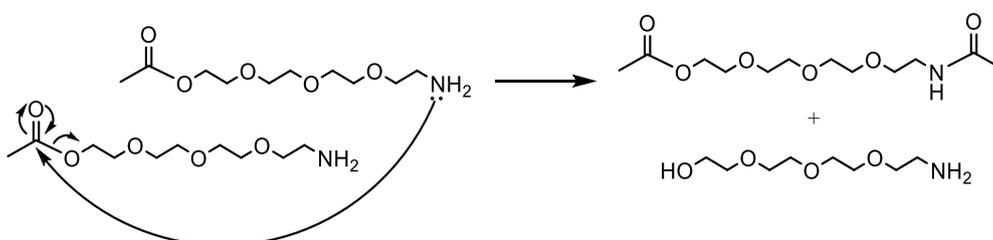
Figura 2.10. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da amina **6** após armazenamento.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  apresenta alguma similaridade com o espectro inicial da amina **6** (anexo 4), mas percebe-se que outros produtos se formaram a partir desta. O sinal que melhor confirma este acontecimento é o singlete dos prótons metílicos do grupo acetilo que aparece neste espectro com 3 desvios químicos diferentes. Por sua vez, o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  apresenta também 3 sinais diferentes de grupos carbonilo. Posto isto, propôs-se um mecanismo para a degradação da amina **6**. Este mecanismo envolve a formação do derivado *N*-acetilado (acetamida), considerando a hipótese de reação de *N*-acilação entre o grupo amino e o grupo éster da mesma molécula (intramolecular) ou entre moléculas diferentes (intermolecular). Devido ao tamanho da cadeia etoxilada e à existência de uma amina primária numa extremidade e de um carbonilo suscetível ao ataque nucleófilo na outra extremidade, o composto pode reagir consigo próprio e também com uma molécula vizinha. O mecanismo de degradação da amina **6** encontra-se representado no esquema 2.15.

**A) Reação intramolecular**



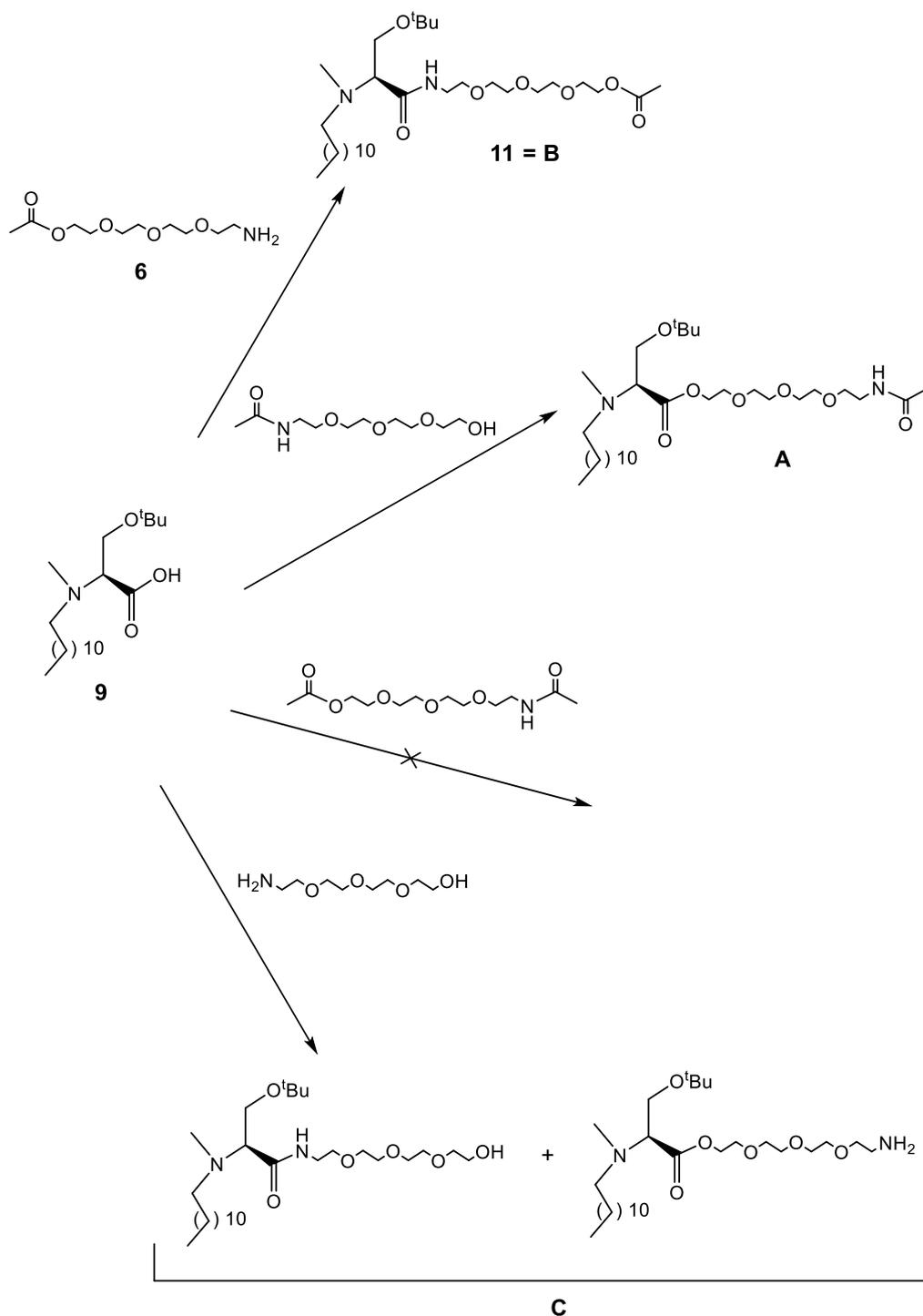
**B) Reação intermolecular**



**Esquema 2.15.** Mecanismo geral proposto para a reação de condensação de um ácido carboxílico com uma amina.

As reações de *N*-acetilação dos compostos presentes podem continuar enquanto houver amina livre e função éster suscetível ao ataque nucleófilo. A ligação amida é pouco suscetível à degradação porque apresenta uma maior estabilidade relativamente à ligação do tipo éster.

Desta forma, a degradação da amina **6** explica a obtenção de mais que um produto na reação de condensação. Os produtos obtidos pela degradação sofreram também condensação, com exceção do composto com a função amida e éster em cada uma das extremidades. O esquema 2.16 ilustra as reações de condensação de serina lipofílica **9** com a amina **6** e com os produtos obtidos pela sua degradação.



**Esquema 2.16.** Esquema de reação de condensação do composto **9** com a amina **6** e com os produtos da sua degradação.

Desta forma, compreende-se a formação dos diferentes produtos da reação de condensação. A pequena diferença estrutural entre a amida pretendida **11 (B)** e o éster **(A)**, apenas com as posições destas funções invertidas, explica a obtenção de dois produtos com a mesma massa mas com diferentes fatores de retenção.

Analisando novamente os espectros de RMN  $^1\text{H}$  de **A** e **B**, podemos prever que o espectro que apresenta um desvio químico maior para o sinal dos prótons metílicos do grupo acetilo corresponde ao composto pretendido. Esta previsão pode ser explicada pelo facto de o grupo acetilo desta molécula estar ligado a um oxigénio que é mais eletronegativo que o azoto levando a um valor do desvio químico do singlete ligeiramente mais alto. Assim, e como já se encontra indicado no esquema 2.16, **B** corresponderá ao composto **11**.

Uma resolução para este problema poderia ser o uso de outro grupo protetor para o grupo hidroxilo, como por exemplo, o uso de organosilanos. No entanto, neste trabalho, a resolução passou pela tentativa de utilização da amina **6** na reação de condensação logo após a sua obtenção, para que não houvesse tempo para a sua degradação. Esta tentativa foi bem-sucedida no sentido em que se obteve apenas o composto pretendido e os produtos secundários normais da reação de condensação. A purificação foi feita através de duas cromatografias de adsorção em coluna de gel de  $\text{SiO}_2$  consecutivas, com os sistemas de eluentes usados na purificação do composto **10**. No final obteve-se o composto pretendido **11** com um rendimento muito satisfatório de 78 %. Este composto foi caracterizado estruturalmente por RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT e HSQC (ANEXO 9).

A análise do RMN  $^1\text{H}$  confirmou a previsão de que o composto pretendido era o composto inicialmente designado por **B**, uma vez que os desvios químicos dos sinais deste espectro coincidem com os do espectro de **B**. Assim, o desvio químico dos prótons metílicos do grupo acetilo é de  $\delta = 2,07$  ppm e dos prótons do grupo *terc*-butilo é de  $\delta = 2,18$  ppm. Neste espectro de RMN  $^1\text{H}$ , verifica-se também que o sinal dos dois prótons correspondentes ao carbono C20 ( $\text{CH}_2\text{OAc}$ ) aparecem com um desvio químico relativamente alto ( $\delta = \pm 4,21$  ppm) em resultado da influência eletronegativa do grupo acetato. Este sinal apresenta uma multiplicidade e um valor de desvio químico muito semelhante ao do mesmo sinal no RMN  $^1\text{H}$  da amina de partida **6** (ANEXO 5), confirmando que o composto obtido nesta reação contém a ligação do tipo éster no local pretendido, formando o grupo acetato no final da cadeia etoxilada.

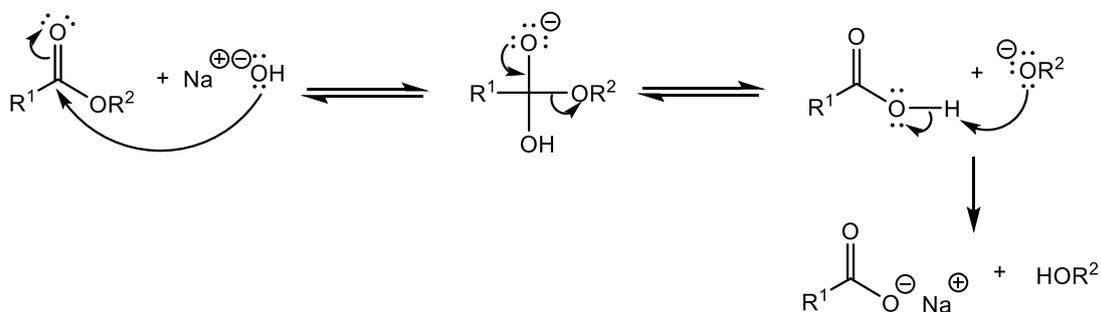
Pelo espectro de HSQC, verifica-se a presença de prótons diastereotópicos correspondentes aos dois prótons do carbono ligado ao carbono- $\alpha$ , como já tinha sido observado em 2.3.1.

## 2.5. Hidrólise alcalina do grupo acetato

### 2.5.1. Síntese de (S)-3-(*tert*-butoxi)-2-[(*N*-dodecil-*N*-metil)amino]-*N*-(3,6,9-trioxa-11-hidroxi-undecil)propanamida (**12**)

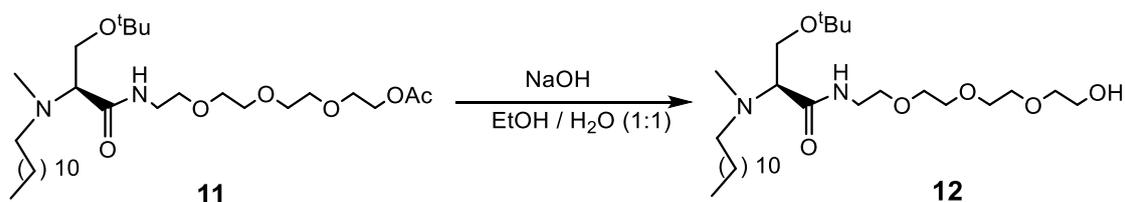
Para a obtenção dos tensoativos finais foi necessário proceder à remoção dos grupos protetores. O composto **11**, para além do grupo protetor *tert*-butilo, continha também o grupo acetilo como protetor do grupo hidroxilo da cadeia etoxilada. Iniciou-se, então, a desproteção deste composto por hidrólise alcalina do grupo acetato.

A hidrólise de ésteres em meio básico, também conhecida por saponificação, caracteriza-se pela reação com uma base forte (p.ex. NaOH, KOH) e divide-se essencialmente em dois passos. No primeiro passo ocorre uma adição seguida de eliminação e no segundo dá-se a desprotonação do ácido carboxílico, dando origem ao ião carboxilato e ao álcool. O mecanismo geral deste tipo de reações encontra-se representado no esquema (2.17).<sup>45</sup> Neste caso, o esquema representa uma hidrólise com hidróxido de sódio, formando-se no final um carboxilato de sódio com R<sup>1</sup> e um álcool com R<sup>2</sup>.



Esquema 2.17. Mecanismo da reação de hidrólise alcalina (com hidróxido de sódio) de um éster.

A hidrólise do composto **11** foi feita com hidróxido de sódio (NaOH), numa mistura de água e etanol (1:1) de forma a dissolver ambos os reagentes presentes na mistura reacional (esquema 2.18).



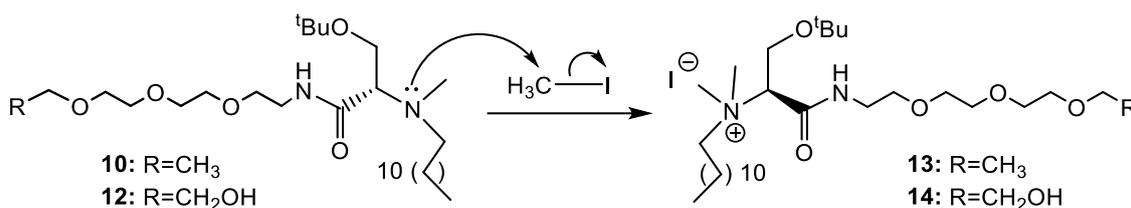
Esquema 2.18. Reação de síntese do composto **12** por hidrólise alcalina.

Desta reação resultaram o produto pretendido e o sal acetato de sódio que facilmente foi removido através de extrações líquido-líquido. Após purificação, obteve-se o composto **12** com um rendimento bastante razoável de 80%. A sua caracterização estrutural foi feita por RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e DEPT (ANEXO 10).

Pela análise do espectro obtido por RMN  $^1\text{H}$ , verifica-se que o pico característico dos prótons metílicos do grupo acetilo (desvio químico a  $\delta = 2,07$  ppm) desapareceu. Consequentemente, o sinal dos prótons do carbono que anteriormente se encontrava ligado ao grupo acetato (C20), deslocou-se para valores de desvio químicos mais baixos.

## 2.6. Síntese de precursores catiónicos derivados de serina por metilação com iodometano

A síntese de tensoativos catiónicos foi feita por metilação do azoto do grupo amino com iodometano.<sup>19</sup> Esta reação segue um mecanismo de substituição nucleófila bimolecular (S<sub>N</sub>2), em que o azoto ataca o iodometano, deslocando o anião iodeto. O mecanismo de metilação dos compostos **10** e **12** encontra-se descrito no esquema 2.19.



Esquema 2.19. Mecanismo de síntese de precursores catiónicos **13** e **14** por metilação com o iodometano.

### 2.6.1. Síntese de iodeto de (S)-N-((2-*terc*-butoxi)-1-[N-(3,6,9-trioxaundecil)carbamoil]etil)-N-dodecil-N,N-dimetilamónio (**13**)

A metilação do composto **10** ocorreu conforme o esperado, obtendo-se ao final de 4h o produto pretendido. Após a execução de extrações líquido-líquido, verificou-se por CCF a inexistência de impurezas, pelo que não foi necessário realizar cromatografia de adsorção em coluna. No final, obteve-se o composto com um rendimento de 97%.

O composto **13** foi analisado por RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, DEPT e HSQC (ANEXO 11). Pelo espectro de RMN <sup>1</sup>H verificou-se a presença do singlete correspondente ao recente grupo metílico adicionado na molécula. Os singletos dos dois grupos metílicos do amónio quaternário aparecem com desvios químicos muito próximos ( $\delta = 3,31$  ppm e  $\delta = 3,36$  ppm). Comparativamente com o valor do desvio químico do grupo metílico da amina do composto **10**, verifica-se que os prótons dos dois grupos metílicos do composto **13** aparecem com desvios químicos mais elevados devido à presença da carga positiva no azoto que os torna mais desprotegidos. Além disso, o desvio químico do próton do carbono quiral sofre também um deslocamento significativo com a presença da carga positiva de N<sup>+</sup>, passando de  $\delta = 3,24$  ppm para  $\delta = \pm 5,20$  ppm. Pela análise do espectro de HSQC (<sup>1</sup>H – DEPT), é possível encontrar prótons diastereotópicos em três carbonos diferentes (figura 2.11). Dois dos prótons correspondem ao carbono adjacente ao carbono- $\alpha$  do aminoácido, como já foi referido

anteriormente. Nesta molécula, mais dois pares de prótons se evidenciam como diastereotópicos devido à carga positiva presente no  $N^{\oplus}$ . A presença deste centro carregado positivamente evidenciou a diferença entre os prótons ligados ao mesmo carbono, nomeadamente, nos carbonos C1 ( $-N^{\oplus}(\text{CH}_3)_3\text{CH}_2-$ ) e C13 ( $-\text{CONHCH}_2-$ ). Assim, é possível observar no espectro diferentes desvios químicos para os dois prótons dos carbonos C1 e C13.

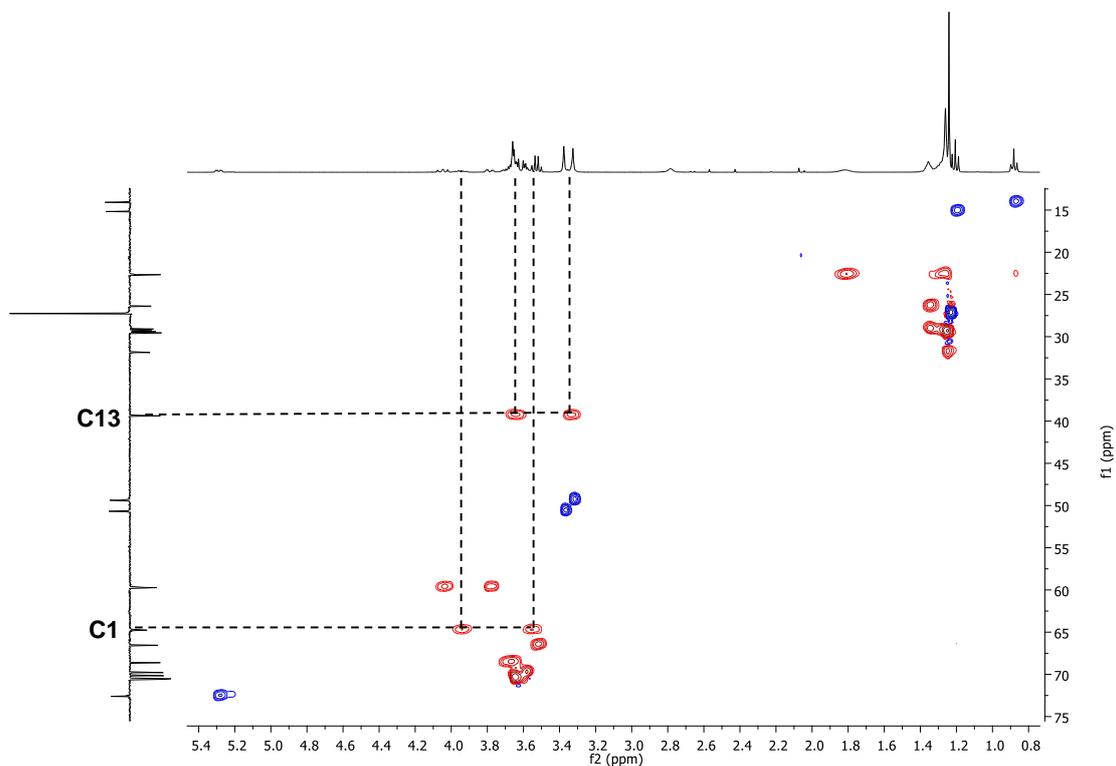


Figura 2.11. Espectro de HSQC (RMN  $^1\text{H}$ -DEPT) do composto **13**.

### 2.6.2. Síntese de iodeto de (*S*)-*N*-{(2-*terc*-butoxi)-1-[*N*-(3,6,9-trioxa-11-hidroxi-undecil)carbamoil]etil}-*N*-dodecil-*N,N*-dimetilamónio (**14**)

A metilação do composto **12** suscitou inicialmente algumas dúvidas devido à existência do grupo hidroxilo livre no final da cadeia etoxilada. No trabalho desenvolvido pelo grupo de investigação, a metilação para formação de tensoativos catiónicos derivados de serina foi na maioria das vezes acautelada pelo uso de serina protegida no grupo hidroxilo com o grupo *terc*-butilo, para que somente o azoto estivesse disponível para atacar o iodometano. Neste caso, decidiu-se efetuar primeiro a hidrólise do grupo acetato e só depois tentar a reação de metilação mesmo sem certeza de que a reação iria ocorrer apenas no azoto. O contrário, ou seja, a hidrólise após a metilação

poderia originar ainda mais problemas devido à existência de um local carregado positivamente. Contudo, a reação ocorreu apenas no azoto e ao fim de 4 horas obteve-se o composto pretendido com um rendimento de 97%. O composto **14** foi caracterizado estruturalmente por RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT e HSQC (ANEXO 12).

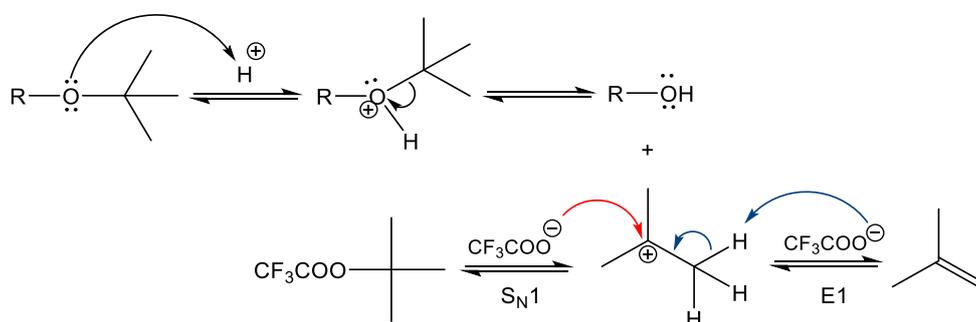
Os espectros obtidos de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT e HSQC demonstram-se semelhantes aos do composto **13**. Verifica-se a presença dos dois grupos metílicos ligados ao amónio quarternário por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ . O sinal do protão do carbono quiral sofre também um deslocamento significativo relativamente ao mesmo sinal no espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto anterior **12**. Por HSQC ( $^1\text{H} - \text{DEPT}$ ), observa-se também os três pares de protões diastereotópicos referidos anteriormente para o composto **13**.

## 2.7. Remoção do grupo *tert*-butilo (desproteção)

O grupo *tert*-butilo é um grupo protetor muito usado na proteção dos grupos hidroxilo e ácido carboxílico em síntese peptídica. A sua clivagem é normalmente realizada por acidólise.<sup>23</sup> Neste caso, este grupo tem como objetivo a proteção do grupo hidroxilo da cadeia lateral do aminoácido serina, formando um éter *tert*-butílico.

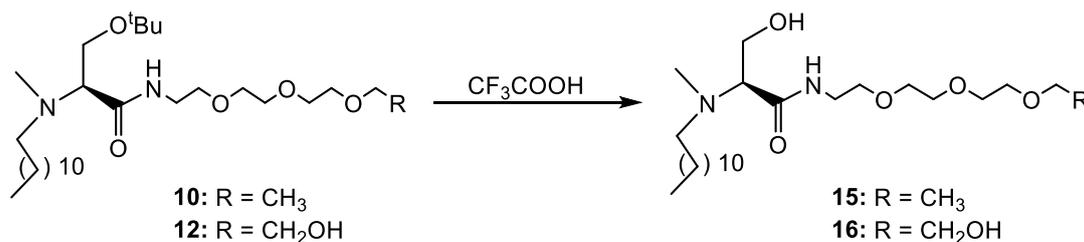
A remoção do grupo *tert*-butilo seguiu o procedimento já utilizado no nosso laboratório<sup>19</sup>, sendo realizada com um excesso de ácido trifluoracético (10 eq.) tanto para a obtenção de tensoativos não-iônicos como de catiónicos.

A remoção acidolítica do grupo *tert*-butílico segue o mecanismo geral apresentado no esquema 2.20.<sup>54</sup> Em meio ácido, dá-se a protonação do oxigénio do grupo éter. De seguida, ocorre a formação do carbocatião e do álcool pretendido. O carbocatião pode seguir uma reação de substituição nucleófila unimolecular (S<sub>N</sub>1), originando o 2,2,2-trifluoracetato de *tert*-butilo, ou sofrer uma reação de eliminação (E1), formando-se o isobutileno. No entanto, uma vez que o isobutileno é um gás à temperatura ambiente, este pode sair facilmente do meio reacional o que direciona a reação do 2,2,2-trifluoraceto de *tert*-butilo no sentido da formação do isobutileno.



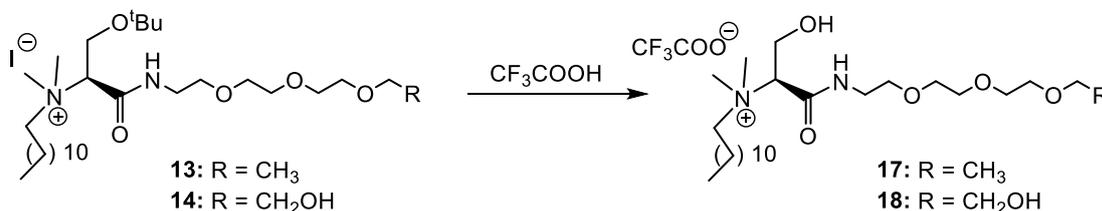
**Esquema 2.20.** Mecanismo geral para a remoção do grupo *tert*-butilo com TFA.

No caso dos tensoativos não-iônicos, esta reação tinha como objetivo apenas a remoção deste grupo, como representa o esquema 2.21.



**Esquema 2.21.** Reação de remoção do grupo <sup>t</sup>Bu para obtenção de tensoativos finais não iônicos **15** e **16**.

No caso dos tensoativos catiónicos, para além da desproteção, esta reação resulta também na troca do contra-íon iodeto para o trifluoracetato (esquema 2.22).



**Esquema 2.22.** Esquema da reação de remoção do grupo <sup>t</sup>Bu para a obtenção dos tensoativos finais catiónicos **17** e **18**.

No final da reação de remoção deste grupo protetor, a eliminação do excesso de ácido trifluoracético e de parte dos produtos secundários da reação foi feita de forma diferente para os tensoativos não-iónicos e catiónicos. Para os tensoativos não-iónicos, a mistura reacional foi dissolvida em DCM e realizaram-se extrações líquido-líquido para um tratamento eficiente. No caso dos tensoativos catiónicos, o azoto *N*<sup>o</sup> carregado positivamente, um ou dois grupos hidroxilo livre e a cadeia etoxilada resulta em moléculas com forte caráter hidrofílico que impossibilita a realização de extrações líquido-líquido. Assim, o tratamento destes tensoativos é feito através de sucessivas diluições da mistura reacional em Et<sub>2</sub>O/AcOEt (1:1) seguidas de evaporação no evaporador rotativo. Uma vez que o ácido trifluoracético tem um ponto de ebulição de 72,4°C, este pode ser eliminado por evaporação através da ajuda de solventes orgânicos. Por outro lado, um dos produtos secundários é o isobutileno que se apresenta em forma de gás à temperatura ambiente. A sua saída da mistura reacional também com ajuda de evaporações vai direcionar a reação do 2,2,2-trifluoraceto de *tert*-butilo no sentido da formação do isobutileno, levando à sua eliminação. Além disso, o uso de uma mistura de Et<sub>2</sub>O/AcOEt (1:1) ajuda à eliminação de grande parte de iodeto livre existente na mistura reacional, facilitando posteriormente o processo de purificação. A purificação dos tensoativos é feita por cromatografia de adsorção em gel de sílica com o eluente escolhido mediante a realização de testes de eluentes.

### 2.7.1. Síntese de (S)-2-[(*N*-dodecil-*N*-metil)amino]-3-hidroxi-*N*-(3,6,9-trioxa-undecil)propanamida (**15**)

Para a síntese do composto **15**, procedeu-se à desproteção pela remoção do grupo *tert*-butilo com TFA. Após a síntese, efetuaram-se extrações líquido-líquido para

remover o excesso de ácido presente no meio reacional. De seguida, foram feitos testes de eluentes de forma a encontrar o melhor sistema para a realização de cromatografia de adsorção em coluna. A purificação foi, então, realizada por cromatografia de adsorção em coluna com a mistura de AcOEt/MeOH (10:1). Obteve-se o produto pretendido com um rendimento de 46%. Este rendimento é considerado abaixo do esperado, pelo que será de interesse uma posterior otimização desta reação. O composto obtido foi analisado por RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT, HSQC e EMAR (ESI) (ANEXO 13). Estas análises confirmam a obtenção do tensoativo não-iónico **15** designado por  $\text{C}_{12}\text{SerE}_3\text{Et}$ .

Pela análise dos espectros de RMN verifica-se a remoção do grupo *tert*-butilo pelo desaparecimento do singlete a  $\delta = 1,16$  ppm no espectro RMN de  $^1\text{H}$  (figura 2.12) e do sinal a  $\delta = 27,60$  ppm no espectro de RMN  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ . Pela análise do espectro obtido por HSQC ( $^1\text{H}$  - DEPT), verifica-se a presença de dois pares de protões diastereotópicos. Um deles é perfeitamente identificável no espectro de RMN  $^1\text{H}$  e corresponde aos protões do carbono adjacente ao carbono quiral, como já se tinha verificado anteriormente. A remoção do grupo *tert*-butilo evidencia outro par de protões diastereotópicos referente aos protões do carbono C13 ( $-\text{CONHCH}_2-$ ).

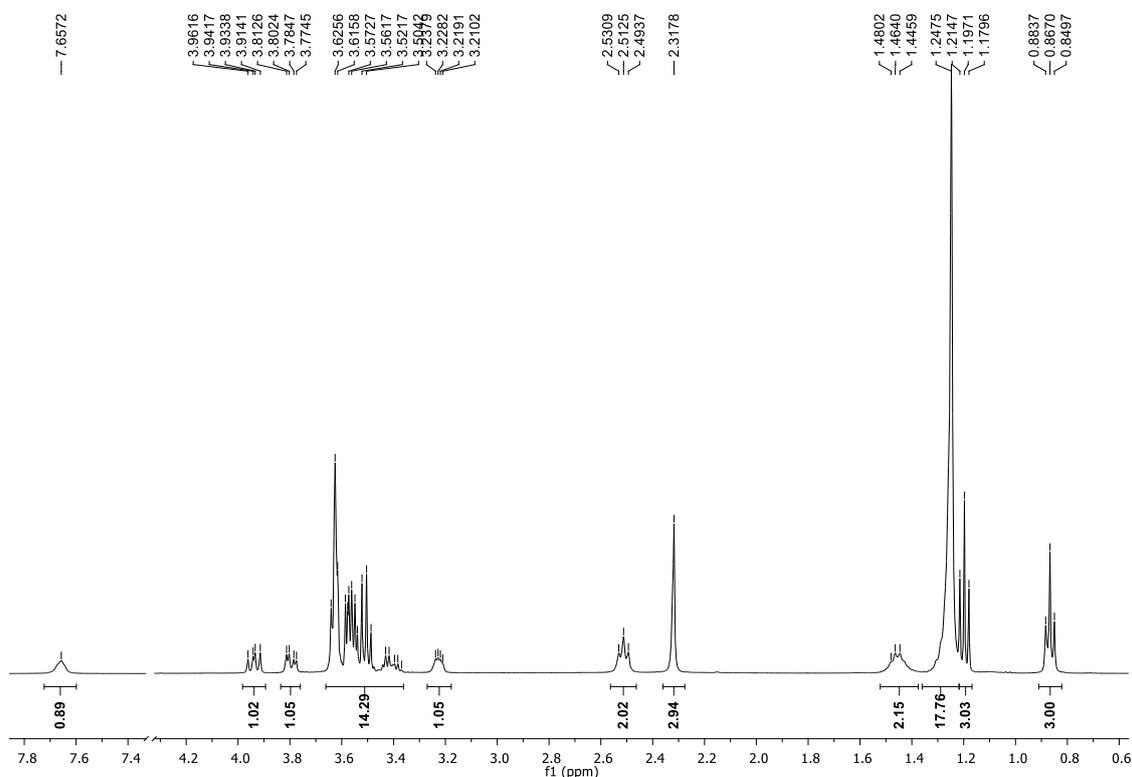


Figura 2.12. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do tensoativo final não-iónico  $\text{C}_{12}\text{SerE}_3\text{Et}$ .

A análise de EMAR (ESI) (figura 2.13) indica o valor de massa exata que corresponde ao valor calculado para  $[MH^+]$  de 447,3780.

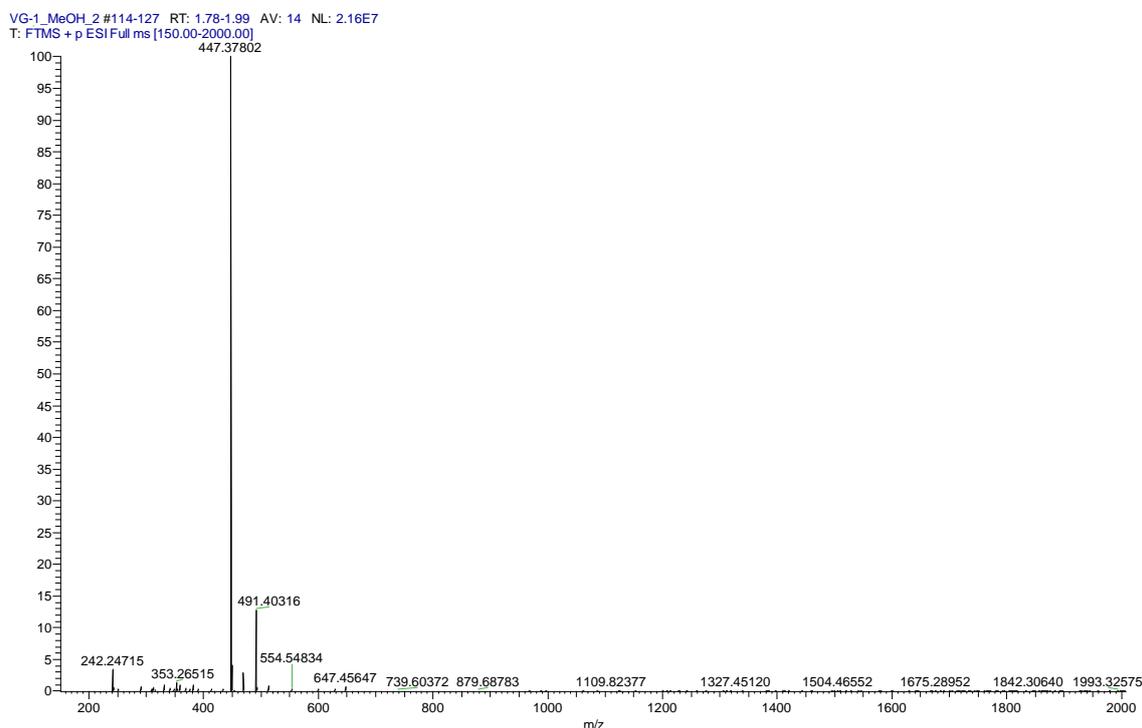


Figura 2.13. Espectro de massa (EMAR-ESI) do tensioativo final não-iônico  $C_{12}SerE_3Et$ .

### 2.7.2. Síntese (S)-2-[(N-dodecil-N-metil)amino]-3-hidroxi-N-(3,6,9-trioxa-11-hidroxi-undecil)propanamida (**16**)

A síntese do composto **16** seguiu o mesmo processo de remoção do grupo *terc*-butilo com TFA. Após o tratamento, efetuou-se a purificação do composto pretendido por cromatografia de adsorção em coluna com a mistura DCM/MeOH (10:1), previamente testada por CCF. No final obteve-se o composto pretendido com um rendimento satisfatório de 77 %. O composto obtido foi analisado por RMN  $^1H$ ,  $^{13}C$ , DEPT, HSQC e EMAR (ESI) (ANEXO 14). Estas análises confirmam a obtenção do tensioativo não-iônico **16** designado por  $C_{12}SerE_4$ .

Pela análise dos espectros de RMN verifica-se a remoção do grupo *terc*-butilo pelo desaparecimento do singlete a  $\delta = 1,16$  ppm no espectro RMN de  $^1H$  (figura 2.14) e do sinal a  $\delta = 27,60$  ppm no espectro de RMN  $^{13}C$ /DEPT. Tal como se verificou na análise de RMN do tensioativo final **15**, este também apresenta prótons diastereotópicos correspondentes ao carbono adjacente ao C- $\alpha$  (cadeia lateral da serina) e ao carbono C13 (-CONHCH $_2$ ).

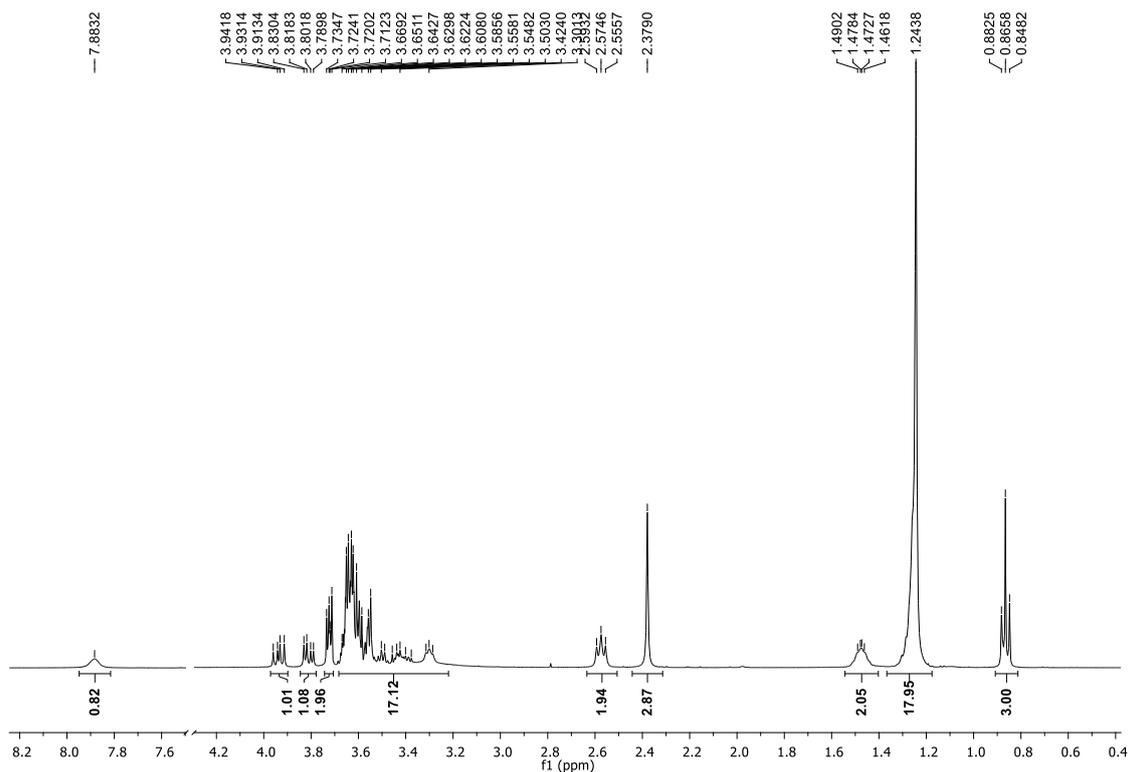


Figura 2.14. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do tensoativo final não-iônico  $\text{C}_{12}\text{SerE}_4$ .

A análise de EMAR (figura 2.15) indica o valor de massa exata que corresponde ao valor esperado para  $[\text{MH}]^+$ .

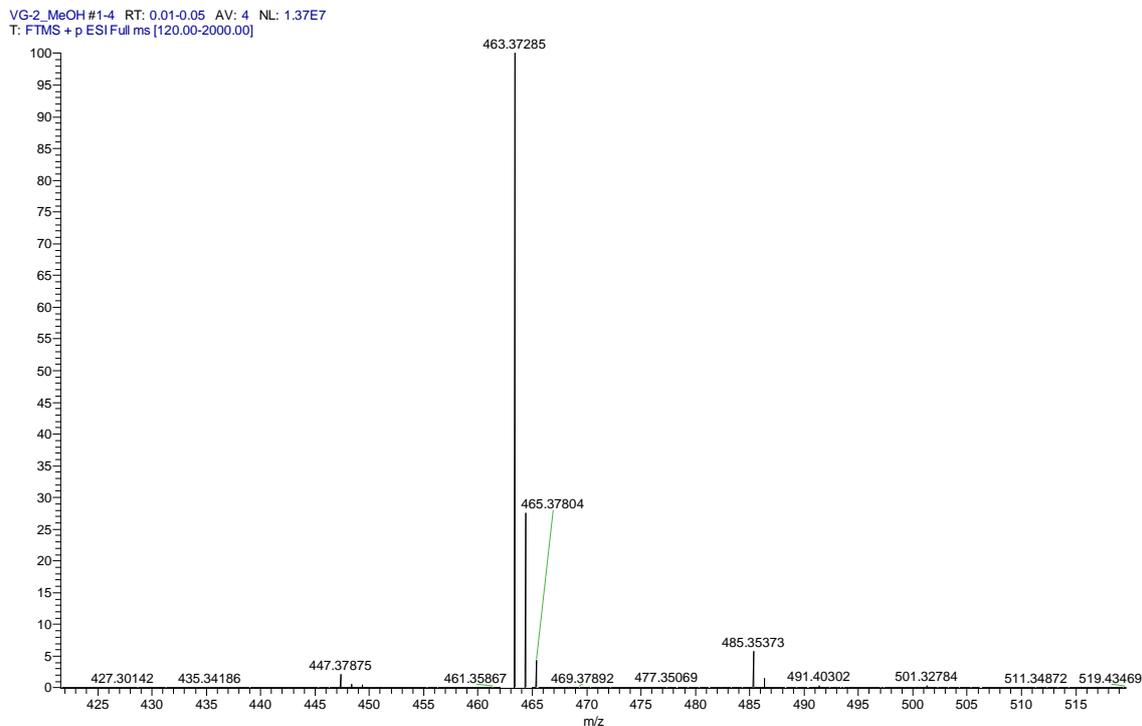
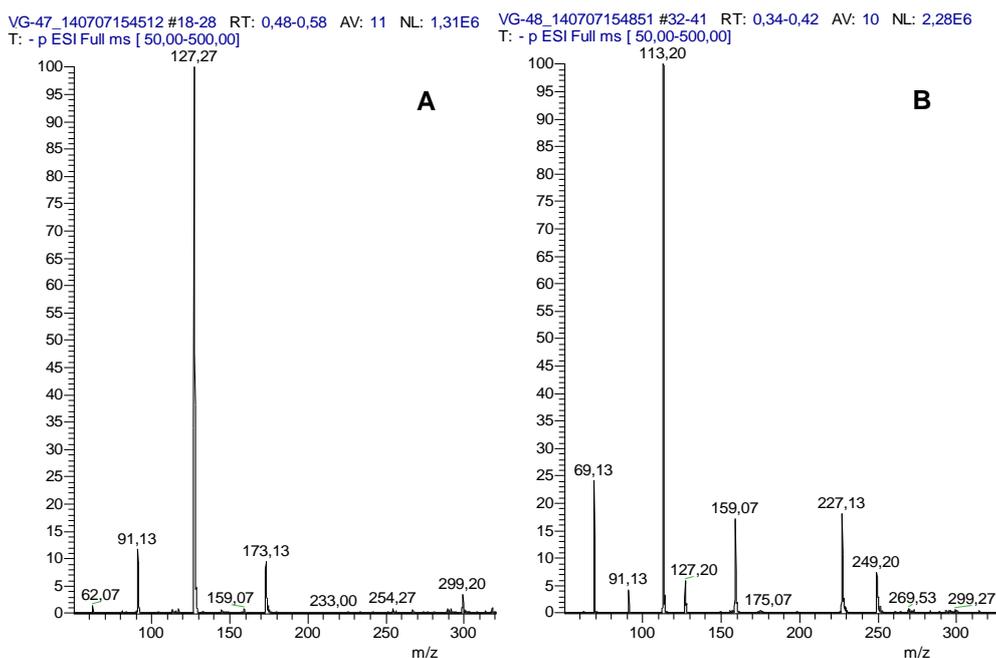


Figura 2.15. Espectro de massa (EM-ESI) do tensoativo final não-iônico  $\text{C}_{12}\text{SerE}_4$ .

### 2.7.3. Síntese de trifluoracetato de (S)-N-[(2-hidroxi)-1-[N-(3,6,9-trioxaundecil)carbamoil]etil]-N-dodecil-N,N-dimetilamônio (17)

Para a síntese do composto **17**, procedeu-se à desproteção pela remoção do grupo *tert*-butilo com TFA. Além da remoção do grupo protetor, esta reação resulta na troca de contra-íão de iodeto para trifluoracetato, como já tinha sido referido acima.

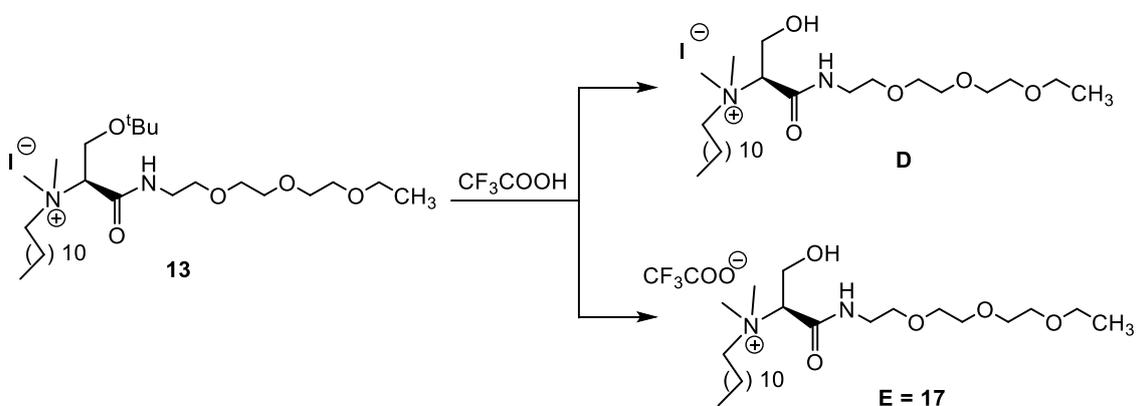
Após o tratamento, verificou-se por CCF a existência de duas manchas com  $R_f$  muito próximos (**D** = 0,55 e **E** = 0,47 em DCM/MeOH 10:1) e com intensidades equivalentes. Efetuaram-se testes de eluentes de forma a encontrar o melhor sistema para a separação destas manchas por cromatografia de adsorção em coluna. A mistura de DCM/MeOH (10:1) demonstrou-se o melhor sistema, no entanto, a separação destas manchas não foi muito eficiente. As frações que, por CCF, pareceram conter apenas **D** e **E** foram reunidas e analisadas por RMN  $^1\text{H}$ . Os dois espectros de RMN  $^1\text{H}$  (não apresentados aqui) eram muito semelhantes e indicavam a presença do composto pretendido. Contudo, foi possível verificar uma coloração amarelada de **D** em solução de DCM, enquanto que **E** se apresentava incolor em solução. Tendo em conta que o que poderia dar cor amarelada seria a presença de iodo, deduziu-se que a diferença entre as moléculas seria o contra-íão. Ou seja, **E** seria o resultado da troca do contra-íão e no caso de **D**, o contra-íão iodeto manteve-se. Para a verificação desta dedução realizou análise de espectrometria de massa (EM-ESI) em modo positivo e negativo (figura 2.16) para ambas.



**Figura 2.16.** Espectros de massa (EM-ESI) em modo negativo  $[M]^-$  dos compostos obtidos na síntese de **17**. A) composição da mancha **D** e B) composição da mancha **E**.

O valor de  $m/z$  obtido para  $[M^+]$  (modo positivo) foi igual em ambas as amostras e corresponde ao valor esperado para  $C_{25}H_{53}N_2O_5^+$  de  $m/z = 461,4$  (o espectro obtido não é a apresentado aqui, mas o espectro de EMAR será apresentado adiante). A análise dos espectros de EM (ESI) em modo negativo (figura 2.16) corrobora a dedução inicial, uma vez que o valor de  $m/z = 127,27$  no espectro A corresponde ao contra-íon iodeto e o valor de  $m/z = 113,20$  em B corresponde ao contra-íon trifluoracetato.

Desta forma, nesta reação obtiveram-se dois compostos de igual catião, mas com diferentes contra-íões (esquema 2.23). O composto pretendido com o contra-íon trifluoracetato foi obtido nesta reação com um rendimento de 54% e o composto com o contra-íon iodeto foi obtido com um rendimento de 40%.



Esquema 2.23. Reação de desproteção do grupo *tert*-butilo do composto **13**.

Uma vez que o objetivo desta síntese consistia na remoção do grupo protetor mas também na troca de contra-íon, tentou-se otimizar esta reação para melhorar o rendimento do produto pretendido. Para tal, aumentou-se o tempo inicial de reação de 72 para 120 horas. Ao fim das 120 horas, e após o tratamento e purificação, obteve-se o produto pretendido com um rendimento de 77%. Verifica-se, assim, que para que haja uma eficiente troca de contra-íon é necessário um maior tempo de reação. O composto obtido foi analisado por RMN  $^1H$ ,  $^{13}C$ , DEPT, HSQC e EMAR (ESI) (ANEXO 15). Estas análises confirmam a obtenção do tensoativo catiónico **17** designado por  $C_{12}SerE_3EtTFA$ .

Pela análise dos espectros de RMN verifica-se a remoção do grupo *tert*-butilo pelo desaparecimento do singlete a  $\delta = 1,22$  ppm no espectro RMN de  $^1H$  (figura 2.17) e do sinal a  $\delta = 27,37$  ppm no espectro de RMN  $^{13}C/DEPT$  (figura 2.18). Além disso, a análise destes espectros demonstra a existência de confórmeros. Pela análise do espectro de RMN  $^1H$  (figura 2.17), verifica-se um duplicado com menor intensidade do tripleto correspondente ao grupo metílico do final da cadeia etoxilada. A existência de

isomerismo conformacional nesta molécula é também evidenciada pela análise do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  e DEPT. Na análise de DEPT (que não possui interferência da acetona deuterada), verifica-se um duplicado com menor intensidade de todos os sinais correspondentes a carbonos da cadeia etoxilada (figura 2.18, expansão 1), incluindo o do carbonilo da função amida (não mostrado aqui), mas também do carbono da cadeia lateral da serina ( $\text{C}\text{H}_2\text{OH}$ ) (figura 2.18, expansão 2). Pelo contrário, os restantes carbonos da molécula apresentam apenas um sinal cada um (figura 2.18, expansão 3). Isto leva-nos a concluir que a cadeia etoxilada e a cadeia lateral da serina apresentam pelo menos duas conformações distintas estáveis o suficiente para serem distinguidas no intervalo de tempo de análise de RMN. Este fenómeno pode ser o resultado de possíveis pontes de hidrogénio estabelecidas entre o grupo hidroxilo da serina e os oxigénios da cadeia etoxilada e/ou à conformação *cis-trans* da ligação amida.

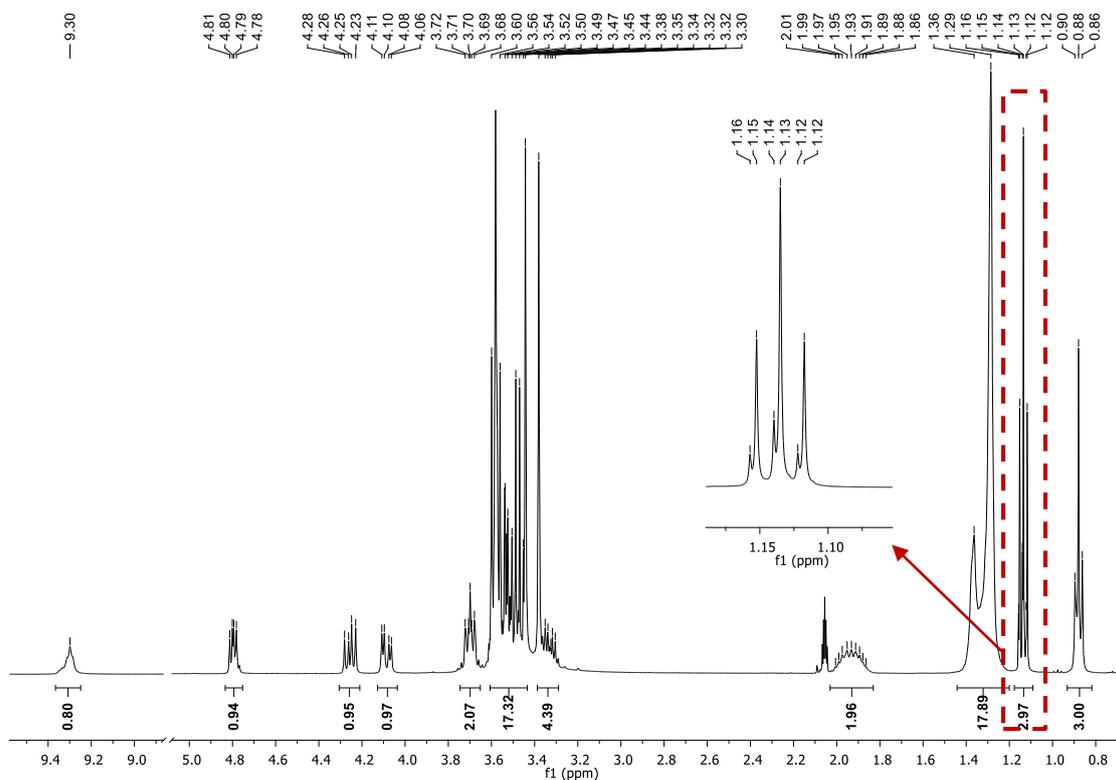
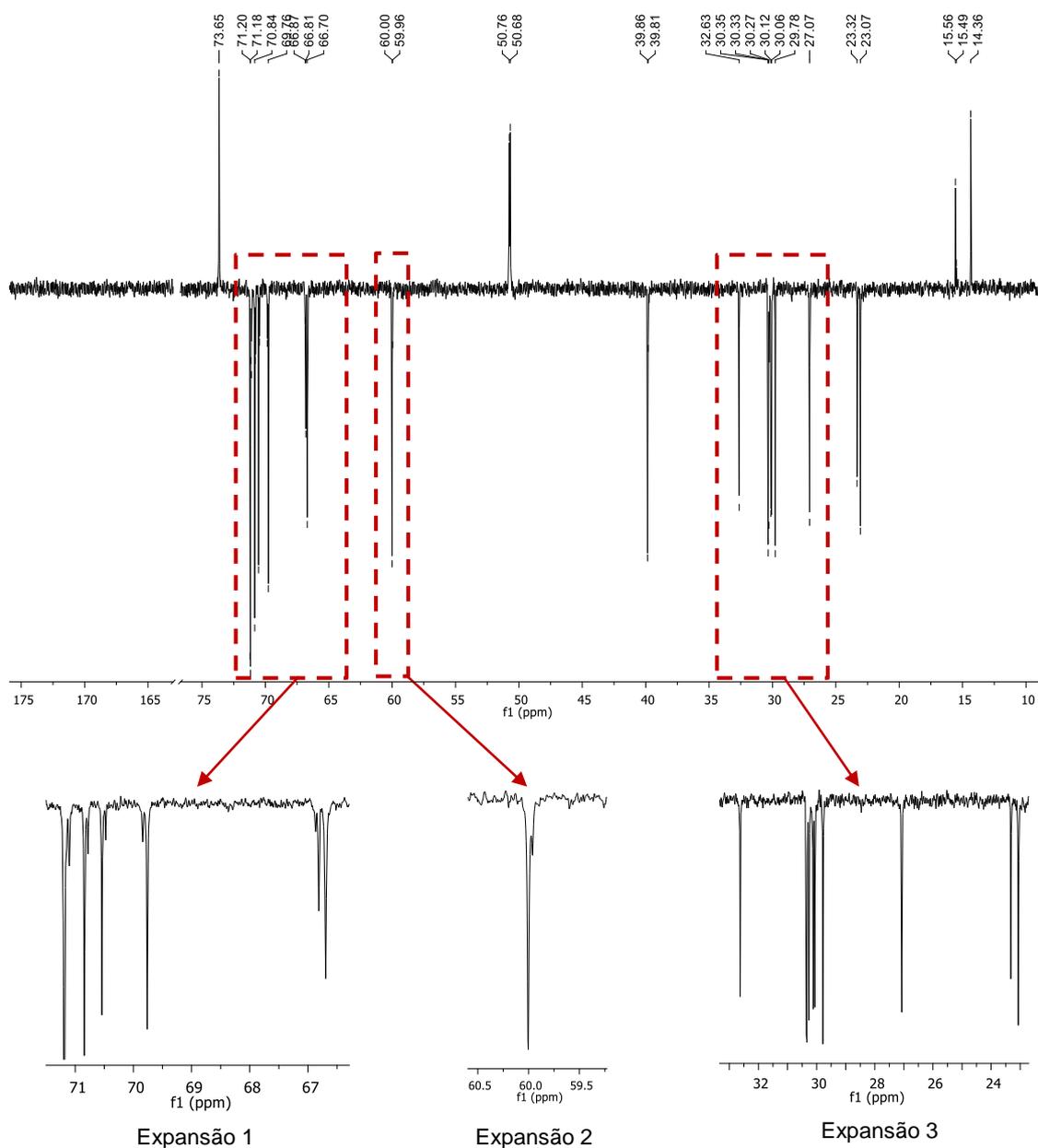


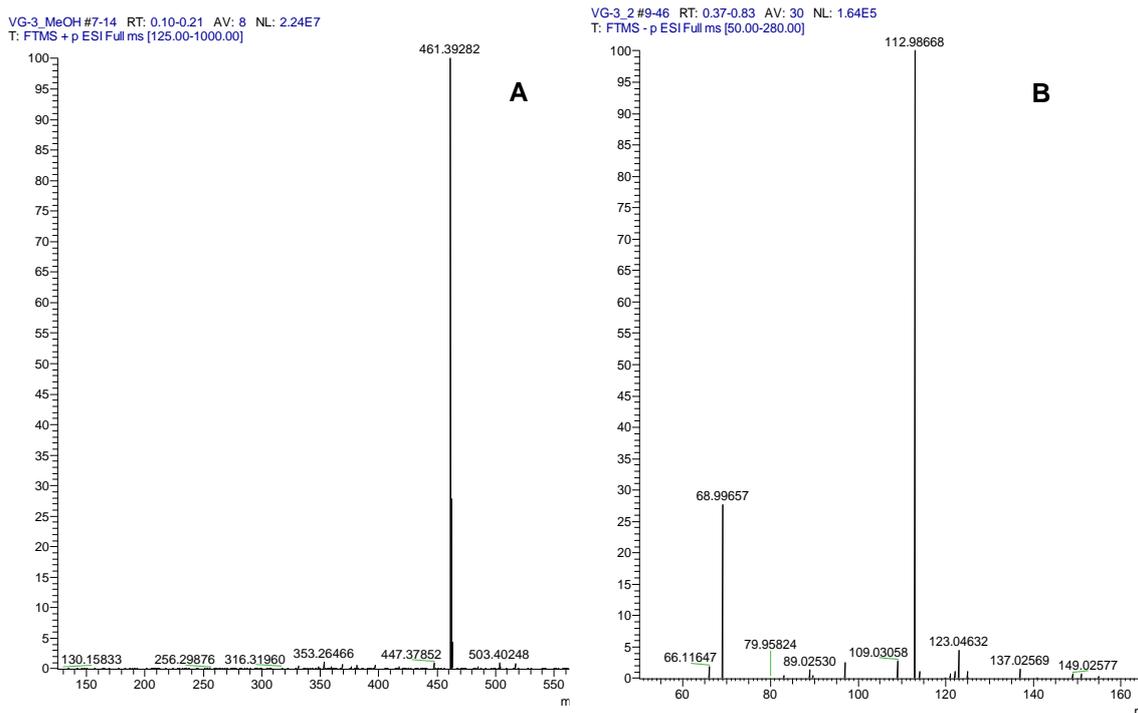
Figura 2.17. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do tensoativo final catiónico  $\text{C}_{12}\text{SerE}_3\text{EtTFA}$  (com expansão).



**Figura 2.18.** Espectro de DEPT do tensoativo final catiónico  $C_{12}SerE_3EtTFA$  (com expansões).

Pela análise do espectro obtido por HSQC ( $^1H$  - DEPT), verifica-se a presença dos três pares de prótons diastereotópicos, referentes ao carbono da cadeia lateral da serina, C1 e C13, tal como se verificou no espectro do precursor deste tensoativo **13**.

A análise de EMAR (ESI) (figura 2.19) indica o valor de massa exata que corresponde ao valor calculado para  $[M]^+$  em modo positivo e para  $[M]^-$  em modo negativo.



**Figura 2.19.** Espectro de massa (EMAR) do tensoativo final catiónico  $C_{12}SerE_3ETFA$ : A) em modo positivo e B) em modo negativo.

#### 2.7.4. Síntese de trifluoracetato de (S)-N-[(2-hidroxi)-1-[N-(3,6,9-trioxa-11-hidroxi-undecil)carbamoil]etil]-N-dodecil-N,N-dimetilamónio (**18**)

A síntese do composto **18** foi feita pela remoção do grupo *terc*-butilo com TFA com conseqüente troca de contra-íão de iodeto para trifluoracetato. Pela experiência da síntese do composto **17**, deixou-se a reagir durante 120 horas para uma eficiente troca de contra-íão. Após o tratamento, procedeu-se à purificação do composto pretendido através de cromatografia de adsorção em coluna de gel de sílica com o eluente DCM/MeOH (10:1) testado previamente. No final obteve-se o composto pretendido **18** com um rendimento bastante satisfatório de 88%. O composto obtido foi analisado por RMN  $^1H$ ,  $^{13}C$ , DEPT, HSQC e EMAR (ESI) (ANEXO 16). Estas análises confirmam a obtenção do tensoativo não-iónico **18** designado por  $C_{12}SerE_4TFA$ .

Pela análise dos espectros de RMN verifica-se a remoção do grupo *terc*-butilo pelo desaparecimento do singleto a  $\delta = 1,22$  ppm no espectro RMN de  $^1H$  (figura 2.20) e do sinal a  $\delta = 27,37$  ppm no espectro de RMN  $^{13}C/DEPT$ . No entanto, contrariamente ao verificado nos espectros de RMN de **17**, estes espectros não mostram a presença de rotâmeros.

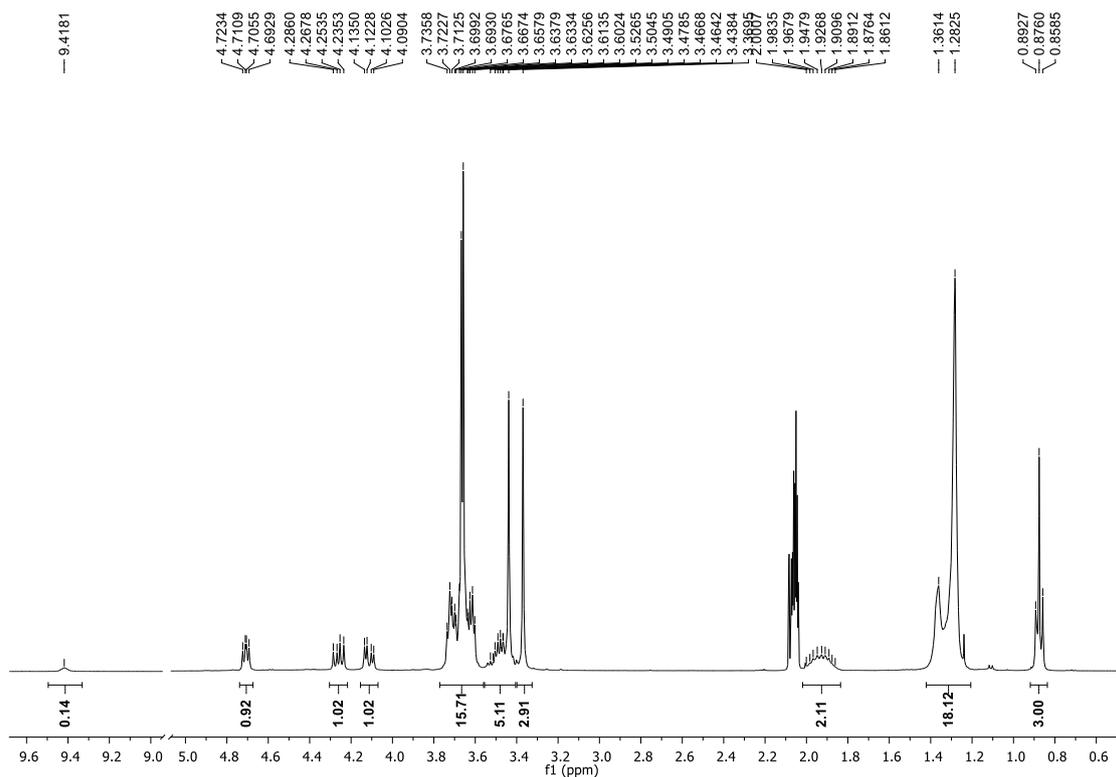


Figura 2.20. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do tensoativo final catiônico  $\text{C}_{12}\text{SerE}_4\text{TFA}$ .

A análise de EMAR (ESI) (figura 2.21) indica o valor de massa exata que corresponde ao valor calculado para  $[\text{M}^+]$  em modo positivo e para  $[\text{M}^-]$  em modo negativo.

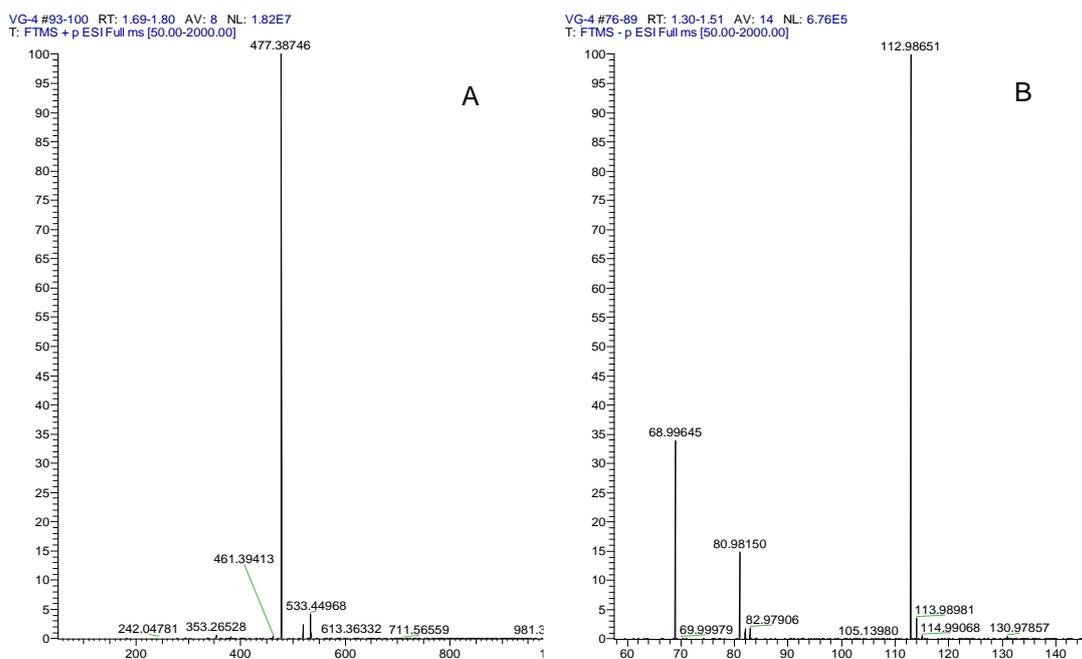


Figura 2.21. Espectro de massa (EMAR) do tensoativo final catiônico  $\text{C}_{12}\text{SerE}_4\text{TFA}$ : A) em modo positivo e B) em modo negativo.

## Capítulo III – Estudo das propriedades de agregação

---



# Estudo das propriedades de agregação

O estudo das propriedades de agregação dos tensoativos obtidos pelo trabalho de síntese orgânica foi realizado por tensiometria e condutimetria. A técnica de tensiometria foi usada para estudar as propriedades das duas classes de tensoativos sintetizados (não-iónicos e catiónicos). A condutimetria foi usada para estudar apenas as propriedades dos tensoativos catiónicos. Além disso, dado que os tensoativos etoxilados não-iónicos apresentam geralmente um comportamento sensível à temperatura, determinou-se o ponto de turvação destes tensoativos.

Dos quatro compostos sintetizados, o composto C<sub>12</sub>SerE<sub>4</sub>TFA demonstrou problemas de solubilização tanto para uma gama de baixas temperaturas (-10°C a temperatura ambiente) como para altas temperaturas (temperatura ambiente a 80°C), muito provavelmente devido à presença de alguma impureza não identificada, pelo que não foi sujeito ao estudo das propriedades de agregação.

## 3.1. Ponto de turvação

Como já foi referido na secção 1.2.1., o ponto de turvação é uma propriedade importante dos tensoativos etoxilados. Os grupos etoxilados que constituem a cabeça polar destes tensoativos são normalmente sensíveis à temperatura devido à ocorrência de desidratação com o aumento da temperatura. Dito de outra forma, o carácter hidrofílico destes tensoativos, resultante da solvatação dos grupos de oxietileno em água, pode ser fortemente diminuído com o aumento da temperatura. A determinada temperatura, designada por ponto de turvação, o carácter hidrofílico dos tensoativos é tão baixo que estes deixam de ter um comportamento anfifílico, o que acarreta a sua separação de fase. O ponto de turvação é, assim, marcado pelo aparecimento de turbidez na solução, podendo progredir para uma separação de fase macroscópica com o aumento da temperatura. A separação de fase é do tipo líquido-líquido, em que um dos líquidos é fortemente concentrado em tensoativo e o outro é uma solução altamente diluída.

O ponto de turvação é influenciado pelo balanço hidrofílico-lipofílico (HLB) destes tensoativos, mas é essencialmente o número de unidades de oxietileno que determina este valor. O ponto de turvação de tensoativos com uma cadeia alquílica de determinado comprimento aumenta com o número de unidades de oxietileno que possui na região hidrofílica. Isto significa que quantas mais unidades de oxietileno o tensoativo

possuir, maior terá de ser o valor da temperatura para conduzir à desidratação de todos estes grupos.

Esta propriedade é fundamentalmente referente a tensioativos não-iônicos etoxilados. Em tensioativos iônicos etoxilados, a manifestação desta propriedade depende também em grande medida do número de unidades de oxietileno. Assim, para tensioativos iônicos com cadeias etoxiladas pequenas, as características predominantes são as dos tensioativos iônicos. Para tensioativos iônicos com cadeias polietoxiladas (unidades de oxietileno superior a 10), são as características dos tensioativos etoxilados não-iônicos que predominam.<sup>3</sup> Os tensioativos sintetizados neste trabalho, e que foram alvo dos estudos de agregação, possuem cadeias oligoetoxiladas. Desta forma, apenas os tensioativos não-iônicos etoxilados derivados de serina apresentarão sensibilidade à temperatura.

O ponto de turvação é normalmente determinado por variação da temperatura de uma solução de tensioativo a 1% m/m (por convenção), para efeito comparativo de uma série de tensioativos. No entanto, o ponto de turvação neste trabalho foi determinado para soluções a 0,1% m/m devido à inexistência de quantidade suficiente para a preparação de soluções a 1% m/m. Assim, o valor determinado será, em princípio, superior ao valor que seria obtido a 1% m/m.

As soluções preparadas dos tensioativos C<sub>12</sub>SerE<sub>3</sub>Et e C<sub>12</sub>SerE<sub>4</sub> foram colocadas num banho termostatizado a 15°C, visto que a esta temperatura se encontravam transparentes e homogêneas. A temperatura do banho foi aumentada gradualmente levando a um aumento da temperatura também lento da solução. A medição da temperatura foi feita por um termómetro digital diretamente na solução de tensioativo. O aumento da temperatura foi feito até à observação de turbidez na solução. Os resultados obtidos, assim como os valores de ponto de turvação de tensioativos convencionais similares encontram-se na tabela 3.1.

**Tabela 3.1.** Valores de ponto de turvação obtidos experimentalmente para os tensioativos não-iônicos e os valores para os tensioativos convencionais C<sub>12</sub>E<sub>3</sub> e C<sub>12</sub>E<sub>4</sub> encontrados na literatura.<sup>12,11</sup>

<b>Tensioativo</b>	<b>Ponto de turvação (°C)</b>
C <sub>12</sub> SerE <sub>3</sub> Et	22,4
C <sub>12</sub> SerE <sub>4</sub>	> 75
C <sub>12</sub> E <sub>3</sub>	< 0 <sup>a</sup>
C <sub>12</sub> E <sub>4</sub>	5 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> valores obtidos para soluções 1% m/m

Pela análise dos valores de ponto de turvação obtidos observa-se uma diferença significativa entre estes dois tensioativos. Apesar de possuírem estruturas muito semelhantes, o grupo final da cadeia tem uma influência significativa na solubilidade deste tipo de tensioativos. Estruturalmente, estes dois tensioativos possuem o mesmo número de carbonos na cadeia etoxilada. No entanto, o  $C_{12}SerE_4$  tem mais um grupo hidroxilo, o que faz com que possua 4 unidades de oxietileno. O  $C_{12}SerE_3Et$  é um tensioativo com 3 unidades de oxietileno com um grupo etílico terminal no grupo polar. O carácter hidrofílico deste tensioativo é conferido pela presença do resíduo do aminoácido serina e pela solvatação dos grupos etoxilados. Se compararmos o ponto de turvação deste tensioativo com do  $C_{12}E_3$  (inferior a  $0^\circ C$ , a 1% m/m), verifica-se, como seria de esperar, um aumento significativo deste valor. Mas se por um lado, a presença do aminoácido lhe concede mais hidroflicidade, aumentando o valor do ponto de turvação, por outro, a existência do grupo etílico na extremidade da cadeia retira-lhe carácter hidrofílico. Assim, pode-se afirmar que neste caso a presença do resíduo de aminoácido não é suficiente para assegurar a solubilização deste tensioativo a partir de uma certa temperatura ( $22,4^\circ C$  a 0,1% m/m).

No caso do tensioativo  $C_{12}SerE_4$ , não foi possível determinar o valor de ponto de turvação com banho termostático utilizado, uma vez que apenas foi possível atingir a temperatura de  $75^\circ C$ , pelo que a única informação obtida é que até este valor o tensioativo não apresenta ponto de turvação. Se compararmos este tensioativo com o convencional  $C_{12}E_4$ , em que o valor de ponto de turvação é da ordem dos  $5^\circ C$  (a 1% m/m), verifica-se um aumento muito significativo. Neste caso, podemos afirmar que a presença do resíduo de serina na cabeça polar assegura a solubilização deste tensioativo a altas temperaturas, sobrepondo-se claramente este efeito ao efeito dos grupos etoxilados.

Assim, podemos concluir que apesar de possuírem estrutura muito semelhante, este dois tensioativos apresentam uma sensibilidade distinta à temperatura: o  $C_{12}SerE_3Et$  é muito sensível à temperatura, deixando de ser solúvel à temperatura de  $22,4^\circ C$ , enquanto que o  $C_{12}SerE_4$  é totalmente solúvel até pelo menos aos  $75^\circ C$ .

### 3.2. Condutimetria

A condutimetria é amplamente usada para estudos de micelização de tensoativos iónicos.<sup>55</sup> A dissolução de tensoativos iónicos em água aumenta a sua condutividade eléctrica devido ao aumento de iões anfífilos livres e dos respetivos contra-iões em solução. Quando os monómeros de tensoativos iniciam o processo de micelização, há uma fração de contra-iões que passa a fazer parte dos agregados micelares, diminuindo assim a carga eléctrica efetiva das micelas em solução aquosa. Consequentemente, o número de contra-iões livres disponíveis para a condução de corrente eléctrica diminui. Isto é traduzido pelo valor de condutividade específica ( $k$ ), que apesar de continuar a aumentar com a concentração, aumenta de forma menos significativa após a  $cmc$  do que antes da  $cmc$ . Através dos valores de condutividade da solução é possível construir um gráfico de condutividade específica em função da concentração molar de tensoativo. O gráfico obtido apresenta uma variação de declive na dependência linear antes e após a  $cmc$ . Desta forma, a  $cmc$  pode ser determinada pela interseção das retas ajustadas correspondentes aos dois declives obtidos.<sup>55,56</sup>

Para além do valor de  $cmc$ , esta técnica permite também a determinação do grau de ionização micelar ( $\alpha$ ). Considerando-se uma solução aquosa de tensoativo iónico, a condutividade específica total ( $k$ ) desta solução é essencialmente determinada pela contribuição dos contra-iões livres em solução.<sup>55</sup>

Assim, e assumindo a condutividade proveniente dos iões de tensoativo e das micelas desprezável,  $k$  é proporcional à concentração do contra-ião ( $c_{contra-ião}$ ). Quando a concentração do tensoativo ( $c_{tens}$ ) em solução é inferior à  $cmc$ , os unímeros estão totalmente ionizados e, portanto, considera-se que  $c_{contra-ião} = c_{tens}$ , logo:

$$k = A c_{tens} \quad (1)$$

em que  $A$  é uma constante de proporcionalidade.

Quando a concentração de tensoativo em solução é superior à  $cmc$ , a concentração de contra-ião é dada por:

$$c_{contra-ião} = cmc + \alpha(c_{tens} - cmc) \quad (2)$$

onde  $\alpha$  é o grau de ionização micelar, assumindo como independente da concentração. Assim, acima da  $cmc$ , a condutividade específica é da por:

$$k = A[cmc + \alpha(c_{tens} - cmc)] \quad (3)$$

A partir das equações (1) e (3) é possível calcular o declive do gráfico de  $\kappa$  vs.  $c_{tens}$  após a  $cmc$ ,  $m$ , e o declive antes da  $cmc$ ,  $m'$ :

$$m = \frac{d\kappa}{dc} = \alpha A \quad (4)$$

$$m' = \frac{d\kappa}{dc} = A \quad (5)$$

Sendo a  $cmc$  igual ao ponto de interseção das retas ajustadas, o grau de ionização micelar é dado pela razão entre os declives:

$$\alpha = \frac{m}{m'} \quad (6)$$

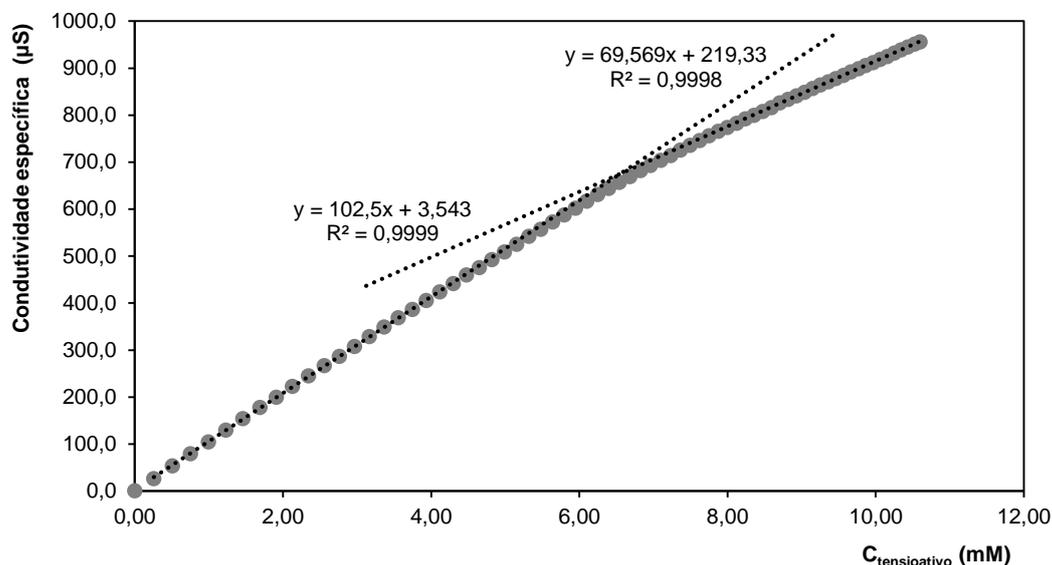
Com base no modelo termodinâmico de ação de massas (ou modelo de equilíbrio) para a micelização, é possível determinar-se a energia de Gibbs molar de micelização padrão:

$$\Delta_{mic} G_m^o = (2 - \alpha)RT \ln(x_{cmc}) \quad (7)$$

onde  $x_{cmc}$  é a  $cmc$  expressa em fração molar de tensioativo na solução aquosa.<sup>55</sup>

Esta técnica foi usada neste trabalho para determinar a  $cmc$  e outros parâmetros de agregação dos tensioativos catiónicos e para posterior comparação com os valores obtidos por tensiometria. No entanto, devido ao facto do tensioativo C<sub>12</sub>SerE<sub>4</sub>TFA apresentar problemas de solubilidade, a condutimetria foi usada para estudar apenas o tensioativo C<sub>12</sub>SerE<sub>3</sub>EtTFA. A medição da condutividade específica foi efetuada à temperatura de 25°C. O gráfico apresentado na figura 3.1 corresponde à curva de condutividade específica em função da concentração do tensioativo C<sub>12</sub>SerE<sub>3</sub>EtTFA.

Para a determinação da *cmc* deste tensoativo por condutimetria foi necessário identificar o ponto de inflexão para, posteriormente, traçar as retas correspondentes aos declives antes e após a *cmc*.



**Figura 3.1.** Gráfico da condutividade específica em função da concentração do tensoativo  $C_{12}SerE_3EtTFA$  (25°C).

O valor de *cmc* obtido, assim como outros parâmetros de agregação calculados a partir do gráfico de condutividade específica em função da concentração do tensoativo  $C_{12}SerE_3EtTFA$ , encontram-se na tabela 3.2.

**Tabela 3.2.** Parâmetros de agregação obtidos por condutimetria do tensoativo  $C_{12}SerE_3TFA$ .

Tensoativo	<i>cmc</i> / mmol.kg <sup>-1</sup>	$\alpha$	$\Delta_{mic}G_m^o$ / kJ.mol <sup>-1</sup>
$C_{12}SerE_3TFA$	6,55 ± 0,06	0,68	-29,6

Pelos resultados obtidos por condutimetria, considera-se que aproximadamente 30% dos contra-íões em solução encontram-se associados aos agregados micelares. A formação de micelas é um processo espontâneo que resulta, portanto, num valor de energia de Gibbs molar de micelização padrão ( $\Delta_{mic}G_m^o$ ) negativo.

### 3.4. Tensiometria

A concentração micelar crítica (*cmc*) pode ser determinada pela medição da tensão superficial ( $\gamma$ ) da solução com o aumento da concentração de tensioativo. Antes da *cmc*, a adição de tensioativo aumenta a quantidade de unímeros de tensioativo em solução. Como as moléculas de tensioativo têm tendência para se acumularem na superfície, a tensão superficial diminui até uma certa concentração, ou seja, até à *cmc*. A partir desta concentração, não se verifica alteração significativa do valor da tensão superficial atingindo-se um *plateau*. Através dos valores de tensão superficial é possível construir um gráfico de tensão superficial em função de logaritmo neperiano da concentração ( $\ln(c)$ ). A *cmc* pode ser determinada pela interseção das retas obtidas por ajuste linear correspondentes aos dois declives das curvas de tensão superficial, antes e depois da *cmc*, respetivamente.<sup>2</sup>

Para além da *cmc*, outros parâmetros interfaciais podem ser calculados a partir dos valores de tensão superficial, como a concentração superficial de excesso máxima ( $\Gamma_{m\acute{a}x.}$ ) e a área mínima superficial por molécula de tensioativo ( $a_s$ ). A concentração superficial de excesso máxima ( $\Gamma_{m\acute{a}x.}$ ) pode ser calculado pela eq. 8.

$$\Gamma_{m\acute{a}x.} = -\frac{1}{nRT} \left( \frac{\partial \gamma}{\partial \ln(c)} \right)_{p,T} \quad (8)$$

onde  $R$  é constante dos gases ideais,  $T$  é a temperatura absoluta,  $c$  é a concentração molar ( $\text{mol.kg}^{-1}$ ) e  $n$  é o número de espécies químicas na interface.

A área superficial mínima por molécula pode ser obtida através do valor da concentração de excesso máxima pela eq. 9.

$$a_s = \frac{1}{N_A \Gamma_{m\acute{a}x}} \quad (9)$$

onde  $N_A$  é o número de Avogadro.

#### Método de Wilhelmy

Quando se mergulha parcialmente um corpo sólido numa superfície líquida, a tensão superficial atua em todo o perímetro,  $L$ , do sólido molhado. A força resultante obtida pode ser calculada através da expressão:

$$R = \int_L \gamma dL \quad (10)$$

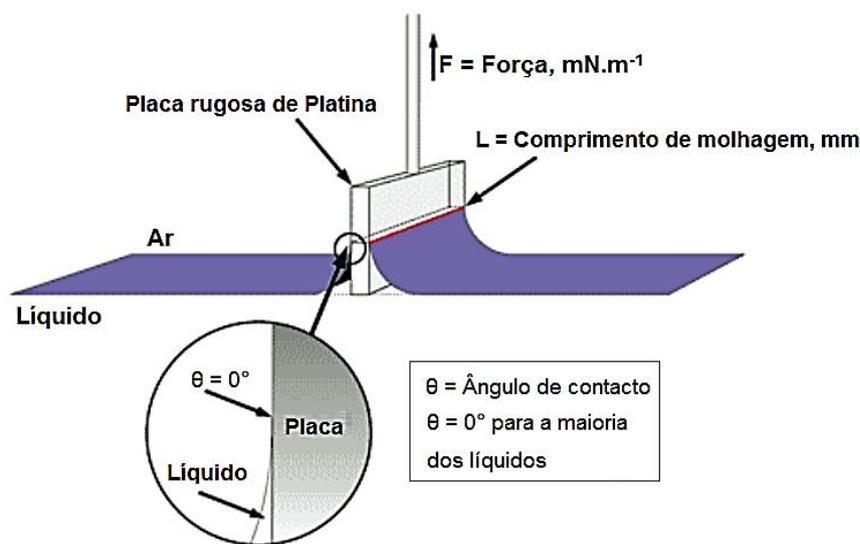
O método de Wilhelmy utiliza uma placa com superfície rugosa, constituída por platina ou por uma liga de platina-irídio, acoplada a uma balança. A placa de Wilhelmy apresenta uma elevada resistência a ataques químicos e possui boa estabilidade mecânica e térmica. A tensão superficial manifesta-se no menisco formado à volta da placa. O peso do menisco sentido pela balança é equivalente à força vertical proveniente da superfície. Esta força é igual à componente vertical da tensão superficial ( $\gamma \cos\theta$ , onde  $\theta$  é o ângulo de contacto) vezes o perímetro  $L$  da placa.<sup>2</sup> Considerando o ângulo de contacto igual a zero, tem-se que a tensão superficial (força por unidade de comprimento) é dada por:

$$\gamma = \frac{m_{men.} g}{L} \quad (11)$$

onde  $m_{men.}$  representa a massa do menisco medida,  $g$  a aceleração da gravidade e  $L$  (comprimento da placa molhada) dado por:

$$L = 2(l + b) \quad (12)$$

A figura 3.2 apresenta uma ilustração esquemática do processo de medição da tensão superficial através do método da placa de Wilhelmy.



**Figura 3.2.** Ilustração esquemática do processo de medição da tensão superficial através do método da placa de Wilhelmy (adaptada de <sup>57</sup>)

Neste trabalho, a tensão superficial das soluções aquosas dos tensoativos  $C_{12}SerE_3Et$ ,  $C_{12}SerE_4$  e  $C_{12}SerE_3EtTFA$  foi medida através do método da placa de Wilhelmy. Todas as medições foram realizadas à temperatura de 22°C. A esta temperatura, todos os compostos estudados demonstraram solubilidade em água, inclusive o  $C_{12}SerE_3Et$ , uma vez que a concentração da solução usada foi abaixo de 0,1% m/m. Seguidamente, apresentam-se os gráficos da tensão superficial em função do logaritmo neperiano da concentração de tensoativo (figura 3.3 - 3.5).

### 1) $C_{12}SerE_3Et$

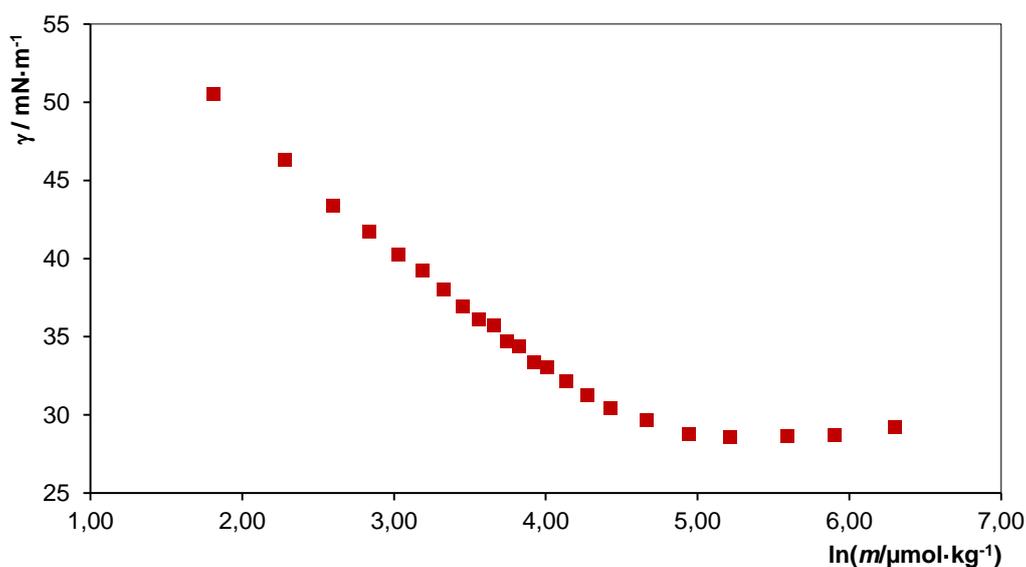


Figura 3.3. Tensão superficial em função do logaritmo neperiano da concentração do  $C_{12}SerE_3Et$ .

### 2) $C_{12}SerE_4$

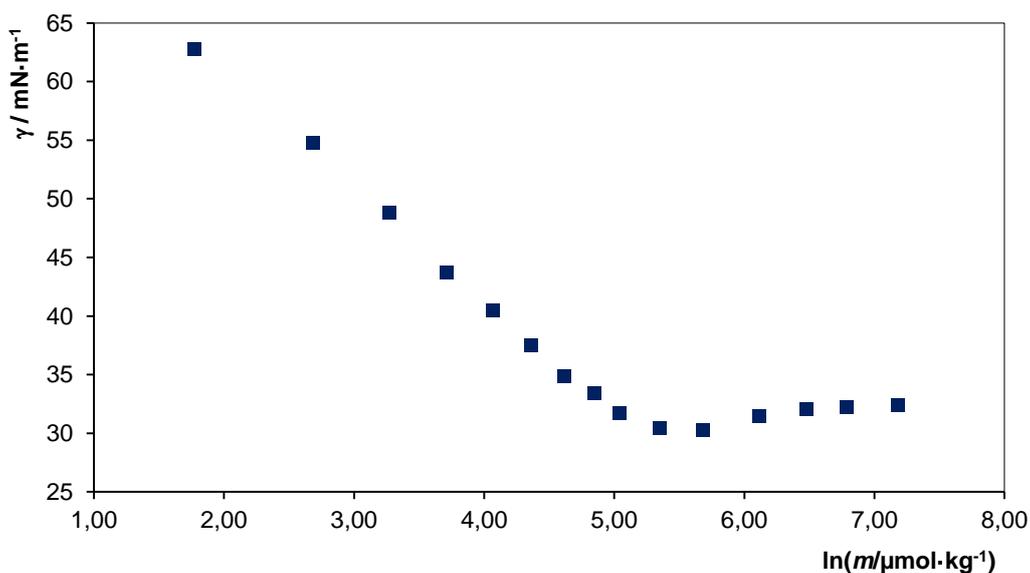
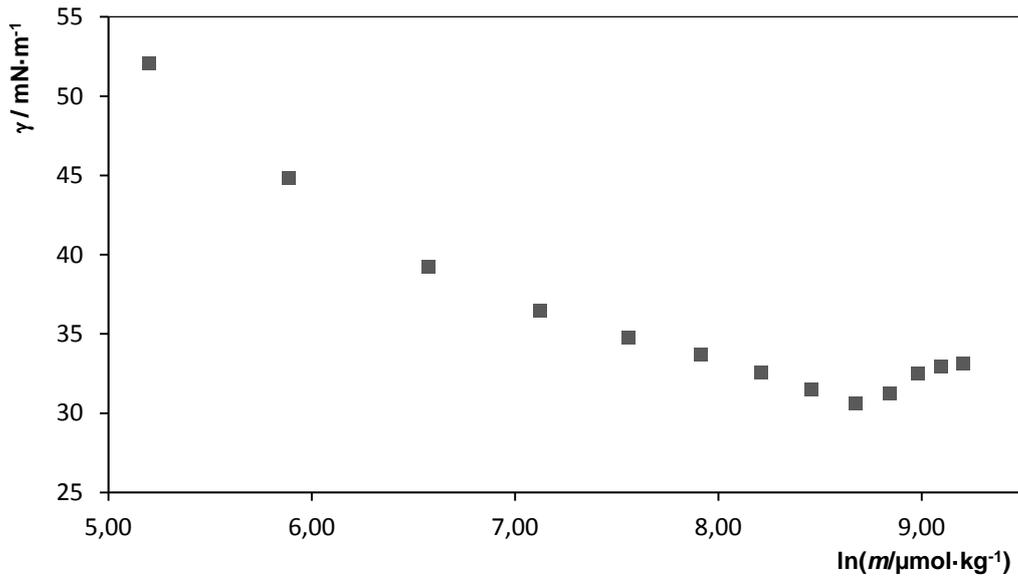
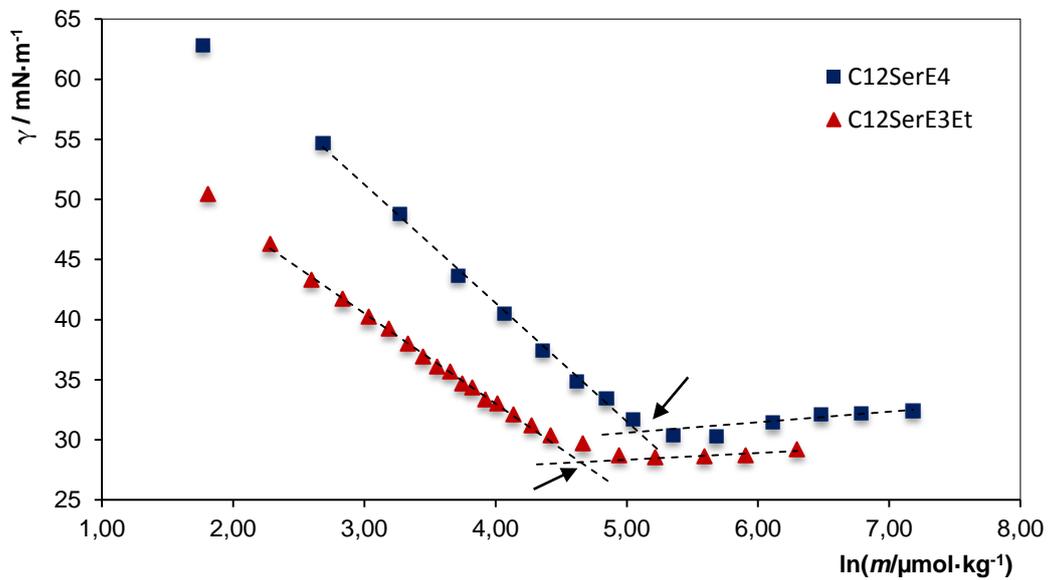


Figura 3.4. Tensão superficial em função do logaritmo neperiano da concentração do  $C_{12}SerE_4$ .

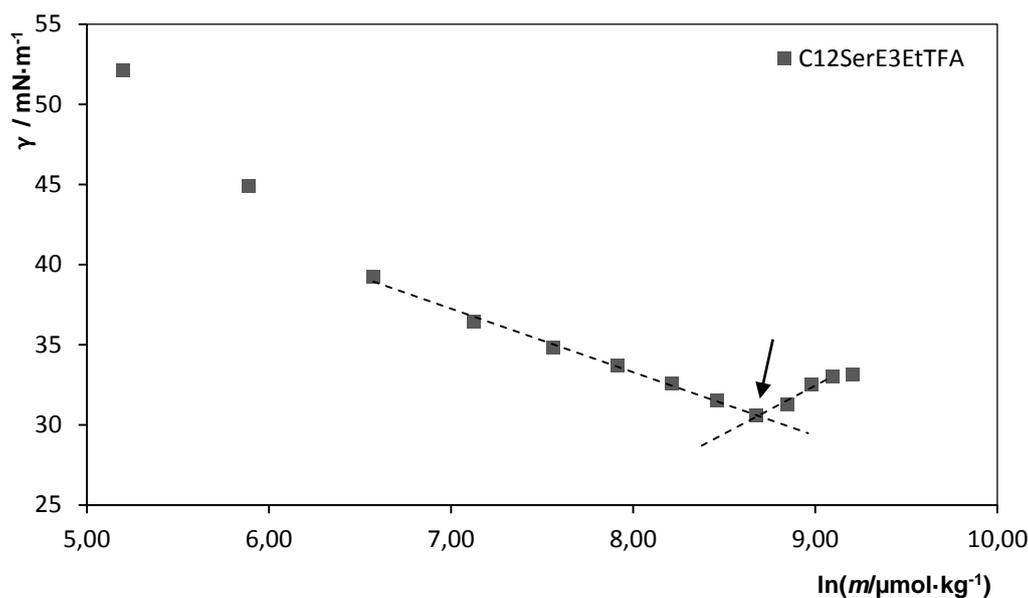


**Figura 3.5.** Tensão superficial em função do logaritmo neperiano da concentração do C<sub>12</sub>SerE<sub>3</sub>EtTFA.

O valor de *cmc* destes tensoativos é obtido pela interseção das retas de diferentes declives antes e após a *cmc* (figura 3.6 e 3.7). De forma a estudar a relação entre os tensoativos não-iônicos, as curvas de tensão superficial em função de  $\ln(c)$  encontram-se agrupadas num só gráfico (figura 3.6).



**Figura 3.6.** Tensão superficial em função do logaritmo neperiano da concentração dos tensoativos etoxilados não-iônicos derivados de serina.



**Figura 3.7.** Tensão superficial em função do logaritmo neperiano da concentração do tensoativo C12SerE3EtTFA.

O valor de  $cmc$  obtido, assim como outros parâmetros interfaciais calculados a partir dos gráficos de tensão superficial em função do logaritmo neperiano da concentração dos tensoativos estudados, encontram-se na tabela 3.3.

**Tabela 3.3.** Parâmetros interfaciais determinados para os tensoativos estudados.

	Tensoativo	$cmc / \text{mmol}\cdot\text{kg}^{-1}$	$\gamma_{cmc} / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	$10^6 \Gamma / \text{mol}\cdot\text{m}^{-2}$	$A_m / \text{nm}^2$
<b>Não-iônico</b>	C <sub>12</sub> SerE <sub>3</sub> Et	0,104 ± 0,021	28,2	3,06	0,543
	C <sub>12</sub> SerE <sub>4</sub>	0,162 ± 0,036	30,7	4,02	0,413
<b>Catiônico</b>	C <sub>12</sub> SerE <sub>3</sub> TFA	6,2 ± 1,4	30,6	1,47	1,13

Numa primeira análise das representações gráficas atrás apresentadas, verifica-se que os compostos não-iônicos se encontram puros e apresentam curvas de tensão superficial com um perfil bastante regular. Contrariamente, o composto C<sub>12</sub>SerE<sub>3</sub>EtTFA parece conter algum tipo de impureza devido à existência de um mínimo (vulgarmente designado como “poço”) na zona de inflexão da curva de tensão superficial. A tensiometria é uma técnica muito sensível à presença de impurezas superficialmente ativas funcionando inclusivamente como um teste à pureza dos tensoativos. Segundo

a literatura, a contaminação de um tensoativo com 0,01% de uma impureza superficialmente ativa pode originar curvas de tensão superficial do tipo da curva apresentada na figura 3.7 (o exemplo usado na literatura incide no tensoativo SDS).<sup>58</sup> Além disso, a presença de impurezas superficialmente ativas induz à formação de agregados a concentrações mais baixas de tensoativo, levando a uma diminuição do valor de *cmc*.<sup>58</sup> Isto pode ser corroborado pela comparação com o valor de *cmc* obtido para este tensoativo pela técnica de condutimetria, que é ligeiramente superior ao obtido através da tensiometria.

Analisando os parâmetros interfaciais e de agregação dos tensoativos etoxilados não-iónicos, verifica-se, como seria de esperar, um valor de *cmc* do C<sub>12</sub>SerE<sub>4</sub> superior ao do C<sub>12</sub>SerE<sub>3</sub>Et. Esta diferença deve-se ao facto do C<sub>12</sub>SerE<sub>4</sub> possuir um carácter mais hidrofílico conferido pela existência de mais uma unidade de oxietileno e pela presença de um grupo hidroxilo na extremidade da cadeia. Por outro lado, a área superficial mínima do C<sub>12</sub>SerE<sub>3</sub>Et é maior que a do tensoativo C<sub>12</sub>SerE<sub>4</sub>. Isto pode ser explicado pelo facto da cadeia etoxilada do tensoativo C<sub>12</sub>SerE<sub>4</sub> ser totalmente hidrofílica e, portanto, tender a ficar orientada para o seio da solução. No caso do C<sub>12</sub>SerE<sub>3</sub>Et, a presença do grupo etílico no final da cadeia etoxilada pode dar origem a uma conformação espacial em que a orientação deste grupo esteja direccionada para a interface, aumentando assim a área mínima na superfície. Consequentemente, o valor da concentração superficial de excesso máxima diminui com um valor superior de área superficial por molécula.

O valor de *cmc* do tensoativo catiónico estudado é um valor subestimado e afetado de uma incerteza significativa devido à presumível presença de impurezas superficialmente ativas não identificadas. No entanto, este valor apresenta-se muito superior ao valor da *cmc* dos tensoativos não-iónicos. Este aumento do valor de *cmc* do tensoativo catiónico relativamente aos valores dos não-iónicos era expectável, uma vez que o grupo amónio quaternário lhe confere uma maior solubilidade em água, levando a que estes tensoativos permaneçam no seio da solução na forma de unímeros até concentrações mais elevadas. Por outro lado, as repulsões eletrostáticas entre os grupos polares carregados acarretam uma forte penalização para a formação de micelas.

### 3.5. Estudo comparativo dos valores de *cmc* obtidos com valores de referência

A tabela 3.4 apresenta os valores de *cmc* dos compostos estudados neste trabalho e de compostos similares descritos na literatura.

**Tabela 3.4.** Valores de *cmc* dos compostos obtidos e de compostos similares descritos na literatura.

	Tensioativo	<i>cmc</i> / mmol.kg <sup>-1</sup>	$\theta$ / °C
<b>Não-iônicos</b>	C <sub>12</sub> SerE <sub>3</sub> Et	0,104	22,0
	C <sub>12</sub> SerE <sub>4</sub>	0,162	22,0
	C <sub>12</sub> E <sub>3</sub>	0,052 <sup>a</sup>	25,0
	C <sub>12</sub> E <sub>4</sub>	0,064 <sup>a</sup>	25,0
<b>Catiônicos</b>	C <sub>12</sub> SerE <sub>3</sub> EtTFA	6,55 <sup>b</sup>	22,0
	C <sub>12</sub> SerTFA	1,87 <sup>c</sup>	25,0
	DTAB	13,6 <sup>c</sup>	25,0

<sup>a</sup> Concentração em mM, valores de <sup>59</sup>;

<sup>b</sup> Valor obtido por condutimetria;

<sup>c</sup> Valores de <sup>19</sup>.

Pela análise dos valores de *cmc* dos compostos não-iônicos, verifica-se que os valores de *cmc* dos tensioativos desenvolvidos neste trabalho é ligeiramente superior aos dos tensioativos convencionais C<sub>12</sub>E<sub>3</sub> e C<sub>12</sub>E<sub>4</sub>, tal como seria de esperar, devido à presença do resíduo de serina, mas principalmente pela ligação do tipo amida estabelecida entre este aminoácido e a cadeia etoxilada.

Comparando os valores de *cmc* dos tensioativos não-iônicos com os valores dos catiónicos, nomeadamente, a diferença entre os tensioativos C<sub>12</sub>SerE<sub>3</sub>Et e C<sub>12</sub>SerE<sub>3</sub>EtTFA, verifica-se que o tensioativo de carácter catiónico apresenta um valor de *cmc* superior. O grupo polar carregado positivamente no tensioativo catiónico resulta numa maior hidrofílicidade deste e, ainda, em repulsões eletrostáticas entre estes grupos, o que explica o valor mais elevado da *cmc*.

As propriedades interfaciais e de agregação de tensioativos monoméricos derivados de serina têm sido amplamente estudadas no nosso grupo de trabalho. Assim,

é possível compreender a influência da cadeia etoxilada neste tipo de tensioativos. Comparando o valor de *cmc* do tensioativo C12SerTFA com o do C<sub>12</sub>SerE<sub>3</sub>EtTFA, verifica-se que este último apresenta um valor bastante superior. Este aumento será o resultado da presença da cadeia etoxilada, mas também em grande parte da ligação do tipo amida inexistente no C12SerTFA. Ainda assim, o valor da *cmc* do C<sub>12</sub>SerE<sub>3</sub>EtTFA apresenta-se inferior ao valor de *cmc* do tensioativo convencional DTAB, também com um amónio quaternário na região polar.

Para o tensioativo C<sub>12</sub>SerE<sub>4</sub>TFA, apesar de não ter sido estudado, presume-se que a *cmc* será ligeiramente superior ao valor da *cmc* do C<sub>12</sub>SerE<sub>3</sub>EtTFA devido ao aumento do carácter hidrofílico resultante de mais uma unidade de óxido de etileno e à presença de um grupo terminal hidroxilo.

## Capítulo IV - Considerações Finais e Perspetivas Futuras

---



## 4.1. Considerações Finais

O desenvolvimento de novos tensioativos derivados de biomoléculas com propriedades melhoradas relativamente aos tensioativos convencionais tem vindo a ser muito explorado no âmbito de várias aplicações, como por exemplo, em aplicações farmacêuticas. O trabalho realizado neste projeto contribuiu para o desenvolvimento de novas estruturas de tensioativos derivadas de biomoléculas, nomeadamente do aminoácido serina.

Neste trabalho, sintetizaram-se com sucesso quatro novas estruturas de tensioativos etoxilados derivados de serina, dos quais dois são de carácter não-iónico e os outros dois são de carácter catiónico.

Relativamente ao trabalho de síntese, o *primeiro objetivo* foi cumprido, tendo-se obtido duas cadeias etoxiladas com a função amina pretendida a partir de dois oligoetileno glicóis diferentes: o éter monoetílico do trietilenoglicol e o tetraetilenoglicol. A amina etoxilada **5** foi obtida com excelentes rendimentos em todos os passos reacionais. No caso da amina **6**, a sua síntese é limitada pelo primeiro passo reacional, ou seja, pela monomesilação do tetraetilenoglicol. No entanto, os passos seguintes ocorreram com bons rendimentos.

Ainda no trabalho de síntese, os precursores dos tensioativos foram obtidos pela condensação das aminas etoxiladas com o derivado lipofílico de serina **9** com rendimentos na ordem dos 80%. Para a obtenção dos tensioativos finais não-iónicos, os produtos condensados sofreram de seguida reações de remoção dos grupos protetores. Para a obtenção dos tensioativos finais catiónicos foi ainda necessário um passo reacional para a transformação dos precursores condensados em espécies catiónicas e posterior remoção do grupo protetor. Tanto a transformação em espécies catiónicas como as reações de remoção dos grupos protetores ocorreram, em geral, de forma eficiente. Assim, o *segundo objetivo* proposto foi cumprido também com sucesso.

Após a síntese dos compostos, procedeu-se ao estudo das suas propriedades de agregação de forma a cumprir o *terceiro objetivo* proposto. Dos quatro tensioativos sintetizados, o tensioativo catiónico C<sub>12</sub>SerE<sub>4</sub>TFA demonstrou alguns problemas de solubilidade em água, o que impossibilitou o seu estudo. No entanto, todos os outros foram alvo de estudo e os resultados permitiram retirar algumas conclusões acerca das propriedades de agregação destes tensioativos. Verificou-se que os tensioativos não-iónicos apresentam valores de *cmc* próximos entre si em consequência da sua similaridade estrutural, mas superiores aos valores dos tensioativos convencionais

(C<sub>12</sub>E<sub>3</sub> e C<sub>12</sub>E<sub>4</sub>) como resultado da presença do resíduo do aminoácido serina e da ligação do tipo amida entre este e a cadeia etoxilada.

O tensioativo etoxilado catiónico C<sub>12</sub>SerE<sub>3</sub>EtTFA possui uma *cmc* bastante superior à dos tensioativos não-iónicos, em consequência da carga positiva do grupo polar proveniente do amónio quaternário em N<sup>o</sup> da serina. Este valor também se encontra acima do valor do tensioativo C<sub>12</sub>SerTFA, anteriormente estudado no grupo de investigação, o que se justifica pela presença da cadeia etoxilada e da ligação do tipo amida. No entanto, é um valor abaixo da *cmc* do tensioativo convencional DTAB, o que reforça o facto dos tensioativos derivados de aminoácidos possuírem melhor desempenho interfacial do que os tensioativos convencionais.

## 4.2. Perspetivas Futuras

No sentido de dar continuidade ao trabalho desenvolvido neste projeto, seria de interesse repetir o estudo do tensioativo C<sub>12</sub>SerE<sub>3</sub>EtTFA por tensiometria de forma a obter resultados mais consistentes. Seria também importante realizar o estudo interfacial do tensioativo C<sub>12</sub>SerE<sub>4</sub>TFA para cumprir na íntegra o *terceiro objetivo* proposto.

Após o estudo interfacial de todos os tensioativos sintetizados, o estudo de formação de agregados mais complexos através de uma caracterização microestrutural detalhada seria também interessante, completando-se assim o estudo de caracterização físico-química.

Posteriormente, seriam necessários estudos de citotoxicidade de forma a avaliar a viabilidade destes produtos em aplicações farmacêuticas, entre outras.

Para a realização destes estudos será, obviamente, necessária uma contínua síntese dos tensioativos pelo que também será de interesse uma otimização de alguns passos reacionais, nomeadamente, da monomesilação do tretaetilenoglicol.



## Capítulo V - Parte experimental

---

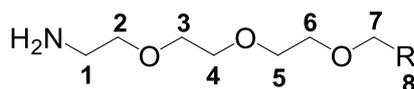


## Parte I – Síntese orgânica

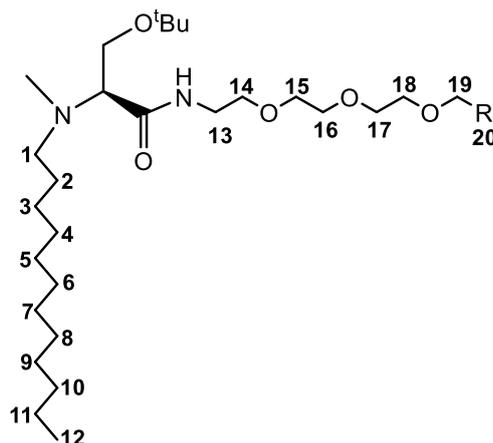
### 5.1. Aspetos Gerais

1. Os reagentes comerciais (*Aldrich Chemical Company* e *BACHEM*) foram usados sem purificação prévia.
2. Os solventes utilizados nas reações foram de qualidade pró-análise. Quando necessário foram purificados e secos por destilação sobre um agente secante, em atmosfera inerte de árgon. Os agentes secantes usados foram os seguintes:  $P_2O_5$  para DCM e  $CaH_2$  para  $Et_3N$  e DMF.
3. Para acompanhamento da evolução das reações e para uma análise prévia da pureza dos compostos obtidos recorreu-se à técnica de cromatografia em camada fina (CCF), utilizando-se placas de alumínio pré-revestidas com gel de sílica (*Merck*) tipo 60 F<sub>254</sub> sensíveis à radiação ultravioleta no comprimento de onda de 254 nm. Os cromatogramas foram revelados por irradiação por UV (lâmpada UV: VOO 7752 da *Vilben Lourmat*); por uma solução etanólica de ácido fosfomolídico (5%) posteriormente queimada; ou expostos a uma atmosfera de cloro (solução de ácido clorídrico, HCl, a 10%, e permanganato de potássio,  $KMnO_4$  0,1M, na proporção 1:1), seguido de pulverização com uma solução diluída de dicarboxidina. As manchas reveladas por estes métodos apresentam diferentes colorações, contudo existe proporcionalidade direta entre a concentração do composto presente detetado e a intensidade das mesmas.
4. Os compostos obtidos foram purificados, quando necessário, através da técnica de cromatografia de adsorção em coluna de vidro. A fase estacionária utilizada foi uma matriz de gel de sílica 60 Å da Scharlau (granulometria 0.04 – 0.06, pH = 7, superfície mássica 550 m<sup>2</sup>/g), que foi previamente suspensa no eluente a utilizar. A eluição e recolha das frações de eluato foram realizadas manualmente. As fases móveis utilizadas serão indicadas caso-a-caso.
5. Os solventes foram eliminados sob pressão reduzida num evaporador rotativo modelo Büchi Heating Bath B-490. Os produtos foram ainda submetidos a uma bomba de alto vácuo de modo a eliminar qualquer vestígio de solvente.
6. As reações de hidrogenação foram realizadas através de um aparelho de hidrogenação da serie 3911 da Parr Instrument Company, num recipiente de hidrogenação com capacidade de 500 mL.

7. Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e DEPT) foram obtidos num aparelho Bruker Avance III 400 do Centro de Materiais da Universidade do Porto (CEMUP), à temperatura ambiente, a partir de soluções em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) metanol deuterado (MeOD) ou acetona deuterada ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ), com grau de deuturação superior a 99,0%. Como referência interna usou-se tetrametilsilano (TMS). Os espectros de ressonância magnética nuclear de próton (RMN  $^1\text{H}$ ) e de carbono (RMN  $^{13}\text{C}$ ) foram registados a 400,15 MHz e 100,62 MHz, respetivamente. A concentração necessária da amostra decorreu da abundância isotópica do núcleo de interesse para investigação. O volume típico das amostras utilizadas foi de cerca de 500  $\mu\text{L}$  e as amostras foram analisadas encapsuladas em tubos de quartzo (4 mm diâmetro por 140 mm comprimento).
8. Os dados referentes aos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de próton encontram-se especificados do seguinte modo: RMN  $^1\text{H}$  (solvente deuterado utilizado, intensidade do campo magnético, em MHz) –  $\delta$  H (desvio-químico em ppm), multiplicidade do sinal (s: singleto, sl: singleto largo, d: duplete, t: tripleto, q: quarteto, p: penteto, dd: duplo duplete, dt: duplo tripleto, dq: duplo quarteto, m: multiplete), área relativa do sinal ( $n\text{H}$ , onde  $n$  = número de protões), constante de acoplamento ( $J$ , em Hertz), localização do próton na molécula.
9. Os dados referentes aos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de carbono-13 (RMN  $^{13}\text{C}$ ) encontram-se especificados do seguinte modo: RMN  $^{13}\text{C}$  (solvente deuterado utilizado, intensidade do campo magnético, em MHz) –  $\delta$  C (desvio químico em ppm), localização do átomo de carbono na molécula e indicando os carbonos quaternários como Cq. Os dados de DEPT estão incluídos nos valores de RMN  $^{13}\text{C}$ .
10. Note-se que, para as análises de RMN, a atribuição dos átomos de carbonos das cadeias etoxiladas e alifáticas foi efetuada de acordo com a numeração representada na figura 5.1. e 5.2.



**Figura 5.1.** Numeração adotada para as cadeias etoxiladas.



**Figura 5.2.** Numeração adotada para a cadeia alifática do  $\alpha$ -aminoácido e da cadeia etoxilada quando condensada com o  $\alpha$ -aminoácido.

11. Quando necessário, foram feitas análise de espectrometria de massa (EM). Os espectros foram obtidos num equipamento de cromatografia líquida da série *Finnigan Surveyor*, equipado com um detetor de massa *Finnigan LCQ DECA XP MX* (*Finnigan Corp. San José, Calif. USA*) e com *API (Atmospheric Pressure Ionization)* usando um interface *ESI (Electrospray Ionization)*.
12. Os compostos finais foram submetidos a análise de espectrometria de massa de alta resolução (EMAR). Os espectros foram obtidos por um espectrómetro de massa *LTQ Orbitrap XL* (*Thermo Fischer Scientific, Bremen, Germany*) controlado por *LTQ Tune Plus 2.5.5* e *Xcalibur 2.1.0*. A voltagem do capilar de ionização electrospray (ESI) foi definida para 3000V e a temperatura do capilar foi de 275°C. A taxa de fluxo do gas de arraste (azoto) foi definida para 5 (unidade arbitraria fornecida pelas configurações do *software*). A voltagem do capilar e da lente do tupo foi de 36 V e de 110 V, respetivamente.
13. Os valores de massa molar e de densidade dos reagentes comerciais necessários para os cálculos estequiométricos nas reações de síntese encontram-se descritos na tabela 5.1.

**Tabela 5.1.** Informação química relativa aos reagentes usados nas reações de síntese.

Reagente	Formula química	Massa Molar (g.mol <sup>-1</sup> )	Densidade (g.mL <sup>-1</sup> )	Abreviatura
Ácido trifluoroacético	CF <sub>3</sub> COOH	114,02	1,49	TFA
Anidrido acético	(CH <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O	102,09	1,08	Ac <sub>2</sub> O
Azida sódica	NaN <sub>3</sub>	65,01	-	-
Cloreto de mesilo (metanosulfunilo)	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Cl	114,56	1,48	MsCl
Dodecanal	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CHO	184,32	0,831	-
Formaldeído (solução aquosa 37%)	HCHO	30,03	1,08	-
Hidróxido de sódio	NaOH	39,40	-	-
Iodometano	CH <sub>3</sub> I	141,94	2,28	Mel
<i>N</i> -etil- <i>N,N</i> - diisopropilamina	[(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH] <sub>2</sub> NC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	129,25	0,755	DIEA
<i>O</i> -( <i>terc</i> -butil)- <i>L</i> -serina	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>	161,20	-	-
Paládio (sob carbono)	Pd	106,42	-	Pd-C
Tetraetilenoglicol	C <sub>8</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub>	194,23	1,13	-
Tetrafluoroborato de <i>O</i> - (benzotriazol-1-il)-1,1,3,3- tetrametilurónio	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>5</sub> O · BF <sub>4</sub>	321,08	-	TBTU
Triacetoxiborohidreto de sódio	NaBH(CH <sub>3</sub> COO) <sub>3</sub>	211,87	-	NaBH(OAc) <sub>3</sub>
Éter monoetílico do triétilenoglicol	C <sub>8</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub>	178,23	1,02	-
Trietilamina	(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> N	101,19	0,726	Et <sub>3</sub> N

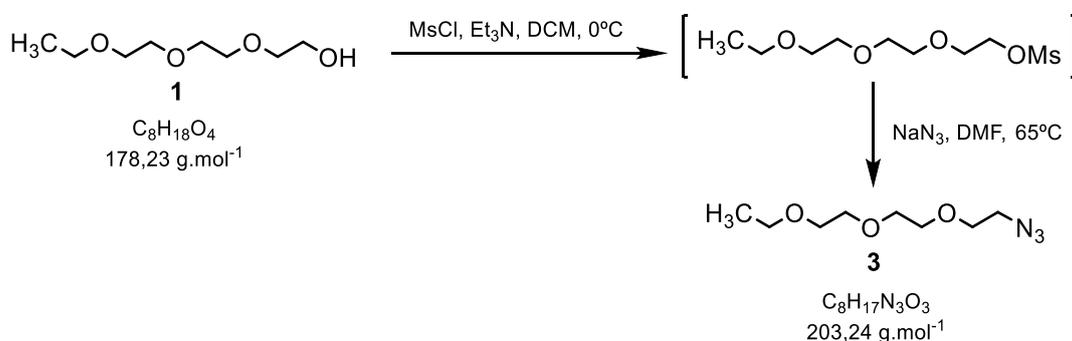
## 5.2. Síntese de azidas etoxiladas a partir de oligoetilenoglicóis

### Procedimento geral de síntese dos mesilatos e das azidas:

Num tubo schlenck dissolveu-se o oligoetilenoglicol **1** ou **2** em 40 mL DCM anidro em atmosfera inerte (árgon). Adicionou-se Et<sub>3</sub>N anidra (1,5 eq.) e deixou-se em agitação magnética a 0°C (banho de gelo). Com o auxílio de um funil de adição, adicionou-se lentamente (aproximadamente durante 1h30min) uma solução de cloreto de mesilo (1,2 ou 0,9 eq.) em 40 mL de DCM anidro. Deixou-se a reagir em agitação durante 1h a 0°C e cerca de 15h à temperatura ambiente. Num funil de decantação procedeu-se à lavagem da mistura reacional com solução aquosa de HCl (3%) (50 mL) e solução aquosa de NaCl (50 mL), seguindo-se a extração da fase aquosa com DCM (50 mL). O processo de lavagem da fase orgânica com solução aquosa de HCl (3%) e solução aquosa de NaCl e a posterior extração da fase aquosa obtida com DCM foi repetida 3 vezes. A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada sob vácuo e concentrada até à secura.

A mistura resultante da reação anterior foi dissolvida em DMF (40 mL) num tubo schlenck e colocada a reagir com NaN<sub>3</sub> (2,5 ou 5 eq.) a 65°C durante aproximadamente 15h. No final da reação, a mistura reacional foi lavada com água (3 x 30 mL) e com solução aquosa de NaCl (40 mL) e a fase aquosa obtida foi extraída com AcOEt (2 x 50 mL). Este processo foi repetido cerca de 4 vezes de forma a remover a DMF da mistura e evitando a perda dos produtos pretendidos pela fase aquosa. As fases orgânicas reunidas foram secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas sob vácuo e concentradas até à secura.

### 5.2.1. Síntese de 11-azido-3,6,9-trioxa-undecano (**3**)



Como descrito em 5.2., dissolveu-se éter monoetílico do trietilenoglicol (**1**) (9,80 mL, 56,1 mmol, 1 eq.) em DCM (40 mL), adicionou-se a Et<sub>3</sub>N (11,7 mL, 84,2 mmol, 1,5 eq.), e a solução de MsCl (5,21 mL, 67,3 mmol, 1,2 eq.). De seguida, o produto

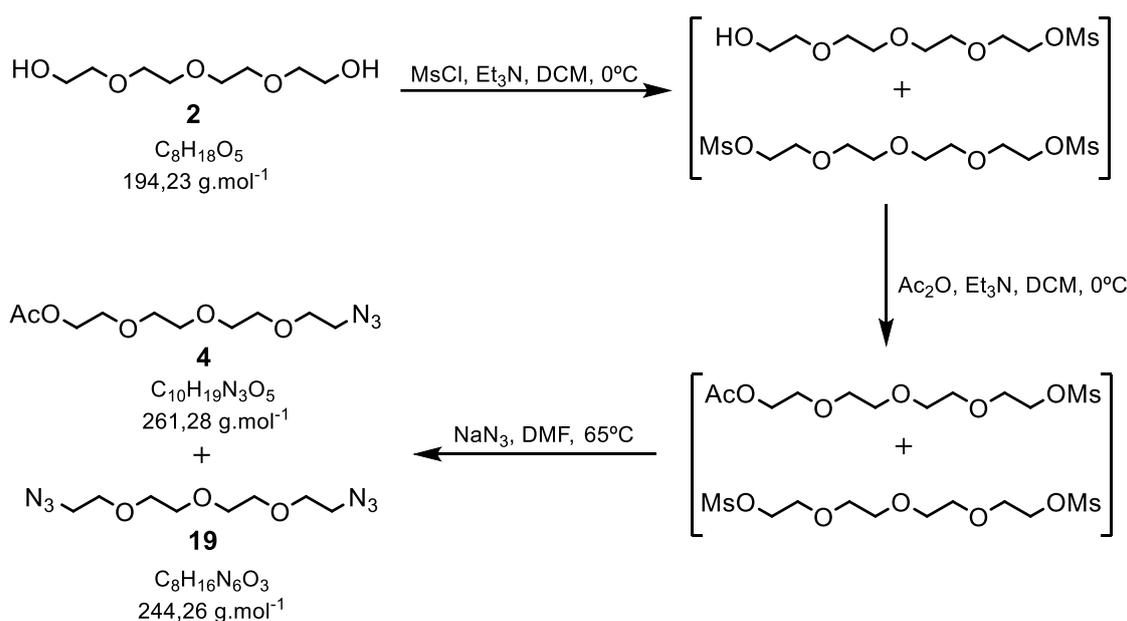
resultante foi dissolvido em DMF (40 mL) e colocado a reagir com  $\text{NaN}_3$  (9,12 g, 140 mmol, 2,5 eq.), obtendo-se 10,2 g (50,2 mmol) de um óleo amarelo pálido (**3**). Rendimento de 90%.

$R_f$ : 0,77 em DCM/MeOH (10:1)

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 3,68 – 3,62 (m, 8H,  $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}-$ ); 3,59 – 3,55 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$ ); 3,51 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,37 (t,  $J = 5,1$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$ ); 1,19 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: [70,87; 70,83; 70,76; 70,14; 69,93 ( $\text{CH}_2$ , C3-7)]; 66,74 ( $\text{CH}_2$ , C2); 50,81 ( $\text{CH}_2$ , C1); 15,25 ( $\text{CH}_3$ ).

### 5.2.2. Síntese do acetato de 11-azido-3,6,9-trioxa-undecilo (**4**)



De acordo com o procedimento descrito em 5.2., dissolveu-se o tetraetilenoglicol (**2**) (4,44 mL, 25,7 mmol, 1 eq.) em DCM (40 mL), adicionou-se a  $\text{Et}_3\text{N}$  (5,39 mL, 38,6 mmol, 1,5 eq.) e a solução de  $\text{MsCl}$  (1,79 mL, 23,1 mmol 0,9 eq.). Por CCF observou-se a existência de dois produtos correspondentes aos produtos mono- e di-mesilado.

Com o objetivo de acetilar o produto mono-mesilado, dissolveu-se a mistura resultante da reação anterior (4,74 g) em DCM anidro (50 mL) num tubo schlenck sob sistema de atmosfera inerte. Colocou-se num banho de gelo para manter a temperatura a  $0^\circ\text{C}$  e adicionou-se  $\text{Et}_3\text{N}$  anidra (7,18 mL, 51,5 mmol, 2 eq.). Adicionou-se anidrido acético (4,87 mL, 51,5 mmol, 2 eq.) através de um funil de adição durante,

aproximadamente, 15 min. (a 0°C) e deixou-se a reagir durante 15h à temperatura ambiente. No final da reação, a mistura reacional foi lavada com uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 30 mL) e água (4 x 40 mL) e as fases aquosas obtidas foram reunidas e extraídas com DCM (2 x 40 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa de NaCl (40 mL), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada à secura no evaporador rotativo. Verificou-se por CCF a obtenção de dois produtos correspondentes ao composto di-mesilado e ao composto mono-mesilado acetilado.

Seguindo o procedimento de formação de azida descrito em 5.2., a mistura com os dois compostos (5,04 g) foi dissolvida em DMF (40 mL) e adicionou-se NaN<sub>3</sub> (8,35 g, 128,44 mmol, 5 eq.) Verificou-se por CCF a existência de dois produtos correspondentes à di-azida (**19**) e à mono-azida acetilada (**4**). Os compostos **4** e **19** foram isolados por cromatografia de adsorção em coluna de gel de SiO<sub>2</sub>, com o eluente Hex/AcOEt (1:1). Obteve-se 1,62 g (6,20 mmol) de composto **4** e 1,82 g (7,45 mmol) do composto **19**, ambos com aspeto de óleo de cor amarelo-pálido. Rendimento de 24% para o **4** e de 29% para o **19**.

#### Acetato de 11-azido-3,6,9-trioxa-undecilo (**4**)

R<sub>f</sub>: 0,42 em Hex/AcOEt (1:1)

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 4.25 – 4.15 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>), 3.76 – 3.58 (m, 12H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.36 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 2.06 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) δ ppm: 171.12 (C, -COOCH<sub>3</sub>), [70.80, 70.76, 70.68, 70.14, 69.22 (CH<sub>2</sub>, C3-8)], 63.69 (CH<sub>2</sub>, C2), 50.78 (CH<sub>2</sub>, C1), 21.02 (CH<sub>3</sub>).

#### 1,11-diazido-3,6,9-trioxa-undecano (**19**)

R<sub>f</sub>: 0,62 em Hex/AcOEt (1:1)

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 3,70 – 3,63 (m, 12H, CH<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>); 3,41 – 3,33 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>).

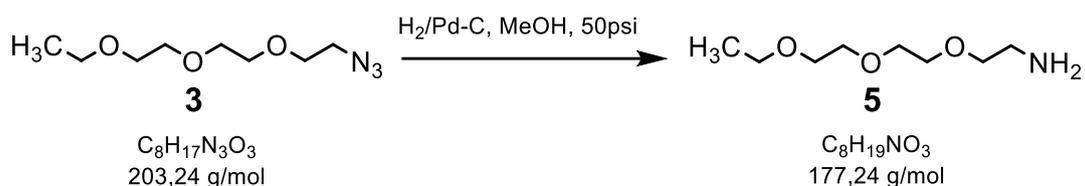
**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) δ ppm: 70,82 (CH<sub>2</sub>, C3-6); 70,14 (CH<sub>2</sub>, C2 e C7); 50,81 (CH<sub>2</sub>, C1 e C8).

### 5.3. Síntese de aminas etoxiladas precursoras

#### Procedimento geral

Num recipiente apropriado para a hidrogenação dissolveu-se a azida (**3** ou **4**) no solvente adequado (especificado nas secções 5.3.1. e 5.3.2.) e adicionou-se Pd-C 10% m/m (1% da massa de reagente). O reator foi colocado no equipamento de hidrogenação a uma pressão de 50 psi (3 bar), deixando-se a reagir com agitação mecânica permanente. Finalizada a reação, a mistura foi filtrada através de uma camada de celite e lavada com o mesmo solvente utilizado anteriormente (com aproximadamente o dobro do volume utilizado na reação). Concentrou-se o composto obtido à secura pela evaporação do solvente num evaporador rotativo.

#### 5.3.1. Síntese de 3,6,9-trioxa-undecanamina (**5**)

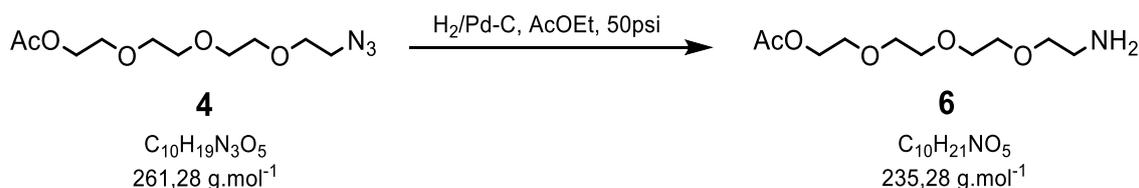


Conforme o procedimento geral descrito em 5.3., dissolveu-se o composto **3** (2,02 g, 9,94 mmol) em 40 mL de MeOH, adicionou-se 0,02 g de Pd-C e deixou-se a reagir durante aproximadamente 24 h. Após o tratamento, obteve-se 1,68 g (9,48 mmol) do composto **5** com aspeto de óleo amarelo pouco viscoso. Rendimento de 97%.

**R<sub>f</sub>**: 0,12 em DCM/MeOH (5:1)

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 3,61 – 3,38 (m, 12H, -CH<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-); 2,75 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>); 1,44 (sl, 2H, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>); 1,10 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>).

#### 5.3.2. Síntese de acetato de 11-amino-3,6,9-trioxa-undecilo (**6**)



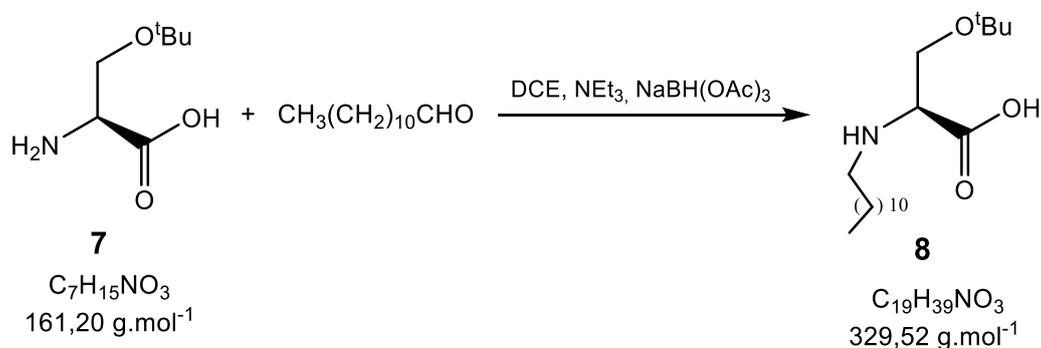
De acordo com o procedimento descrito em 5.3., dissolveu-se composto **4** (0,994 g, 3,80 mmol) em 20 mL de AcOEt e adicionou-se 0,01 g de Pd-C, deixando-se a reagir durante aproximadamente 4 h. Obteve-se 0,876 g (3,72 mmol) de um óleo amarelo (**6**). Rendimento de 98%.

**R<sub>f</sub>**: 0,05 em DCM/MeOH (5:1)

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 4,24 – 4,16 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>OAc); 3,71 – 3,66 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OAc); 3,66 – 3,59 (m, 8H, -O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-); 3,50 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>); 2,86 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>); 2,06 (s, 3H, -OCOCH<sub>3</sub>); 1,85 (sl, 2H, -NH<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) δ ppm: 171,92 (C, COOCH<sub>3</sub>); 74,09 (CH<sub>2</sub>, C8); [71,51; 71,47; 71,17; 70,04 (CH<sub>2</sub>, C3-7)]; 64,47 (CH<sub>2</sub>, C2); 42,61 (CH<sub>2</sub>, C1); 21,85 (CH<sub>3</sub>).

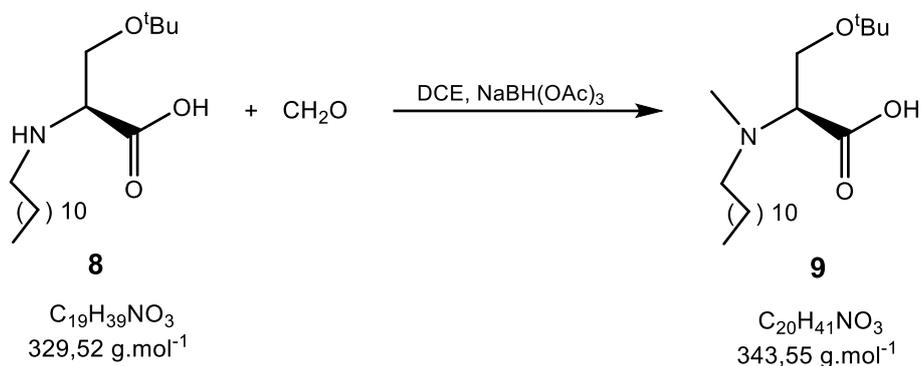
## 5.4. Síntese do derivado lipofílico da serina por aminação redutiva

5.4.1. Síntese da *N*-dodecil-*O*-*tert*-butilserina (**8**)

Num balão de fundo redondo, dissolveu-se o derivado de serina *O*-protegida (**7**) (1,50 g, 9,31 mmol, 1 eq.) em cerca de 20 mL de DCE, adicionou-se Et<sub>3</sub>N (1,95 mL, 14,0 mmol, 1,5 eq.), e deixou-se em agitação magnética e à temperatura ambiente durante cerca de 15min. Adicionou-se em seguida dodecanal (2,06 g, 11,2 mmol, 1,2 eq.) e 30 minutos depois juntou-se NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2,97 g, 14,0 mmol, 1,5 eq.). A mistura permaneceu em agitação à temperatura ambiente durante cerca de 15h. Após este tempo, transferiu-se a mistura para um funil de separação, onde se efetuou a lavagem da fase orgânica com uma solução de aquosa de HCl (10%) (20 mL) e H<sub>2</sub>O (10 mL); a fase aquosa resultante foi extraída com DCM (30 mL). Este processo de lavagem da fase orgânica seguida de extração à fase aquosa foi repetido três vezes, sempre com agitações suaves para evitar a formação de emulsões. As fases orgânicas foram reunidas e secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se sob pressão reduzida e evaporou-se o solvente, obtendo-se uma mistura sólida de tonalidade branca-amarelada. O produto **8** foi isolado por dois métodos consecutivos: cromatografia de adsorção em coluna de gel de SiO<sub>2</sub> (usando os eluentes DCM/AcOEt/MeOH (20:1,5:1,5) e DCM/MeOH (10:1)), e precipitação das frações impuras em Et<sub>2</sub>O /AcOEt (1:1). Obteve-se 1,42 g (4,31 mmol) de composto **8** que se apresentou como um sólido branco. Rendimento de 46%.

R<sub>f</sub>: 0,61 (DCM/MeOH 5:1)

**RMN <sup>1</sup>H** (MeOD, 400 MHz) δ ppm: 3,90 (dd, *J* = 10,2, 3,6 Hz, 1H, -CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-O<sup>t</sup>Bu); 3,81 (dd, *J* = 10,2, 6,4 Hz, 1H, -CH-); 3,65 (dd, *J* = 6,4, 3,6 Hz, 1H, -CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-O<sup>t</sup>Bu); 3,11 – 3,04 (m, 2H, -NHCH<sub>2</sub>-); 1,83 – 1,70 (m, 2H, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1,48 – 1,31 (m, 18H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-); 1,27 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0,94 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>).

5.4.2. Síntese da *N*-dodecil-*N*-metil-*O*-*tert*-butilserina (**9**)

Num balão de fundo redondo, dissolveu-se o composto **8** (0,899 g, 2,73 mmol, 1 eq.) em cerca de 20 mL de DCE, adicionou-se uma solução aquosa de formaldeído a 37% (0,31 mL, 4,10 mmol, 1,5 eq.) e, 30 minutos depois, o  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (1,74 g, 8,19 mmol, 3 eq.). A mistura permaneceu em agitação à temperatura ambiente durante cerca de 15h. De seguida, procedeu-se ao tratamento da mistura reacional, lavando-se com  $\text{H}_2\text{O}$  (15 x 20 mL). As fases aquosas resultantes das lavagens foram extraídas com DCM (2 x 40mL). As fases orgânicas foram reunidas e secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrou-se sob pressão reduzida e evaporou-se o solvente. Obteve-se 0,907 g (2,64 mmol) de um sólido esbranquiçado correspondente ao composto **9**. Rendimento de 97%.

**R<sub>f</sub>**: 0,77 (DCM/MeOH 5:1)

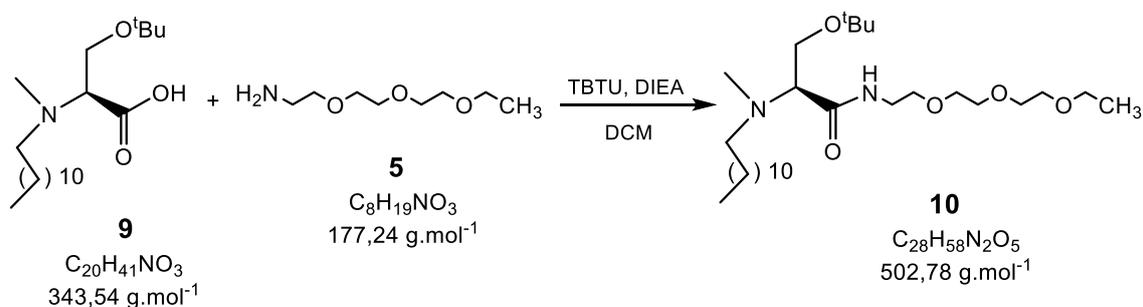
**RMN <sup>1</sup>H** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4,20 – 4,10 (m, 1H,  $-\text{CH}_a\text{H}_b\text{O}^t\text{Bu}$ ); 3,90 – 3,78 (m, 2H,  $-\text{CH}_a\text{H}_b\text{O}^t\text{Bu} + -\text{CH}-$ ); 3,30 – 3,13 (m, 2H,  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ ); 2,93 (s, 3H,  $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ ); 1,85 – 1,69 (m, 2H,  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ); 1,37 – 1,23 (m, 18H,  $-(\text{CH}_2)_9-$ ); 1,20 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 0,87 (t,  $J = 6,9 \text{ Hz}$ , 3H,  $-\text{CH}_3$ ).

## 5.5. Condensação das aminas etoxiladas com serina lipofílica

### Procedimento geral:

Num balão de fundo redondo, dissolveu-se o composto **9** (1 eq.) em 30 mL de DCM, adicionou-se a DIEA (2 eq.) e deixou-se em agitação magnética durante 15 minutos. Ao fim dos 15 minutos adicionou-se o TBTU (1,2 eq.) e 30 minutos depois adicionou-se a amina **5** ou **6** (1,2 eq.). Deixou-se a reagir com agitação magnética e à temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas. Evaporou-se o solvente da mistura reacional até à secura e adicionou-se AcOEt (50 mL), procedendo-se de seguida à lavagem da fase orgânica com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 30 mL) e solução aquosa de NaCl (2 x 40 mL); a fase aquosa resultante foi extraída com AcOEt (2 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada com recurso a pressão reduzida e o solvente foi eliminado até à secura. A purificação dos produtos pretendidos foi feita por duas cromatografias de adsorção em coluna de gel de SiO<sub>2</sub> consecutivas, a primeira com o eluente AcOEt/MeOH (10:1) e a segunda com Hex/AcOEt (1:1). Evaporou-se o solvente através do evaporador rotativo até à secura.

### 5.5.1. Síntese de (S)-3-(*tert*-butoxi)-2-[(*N*-dodecil-*N*-metil)amino]-*N*-(3,6,9-trioxa-undecil)propanamida (**10**)



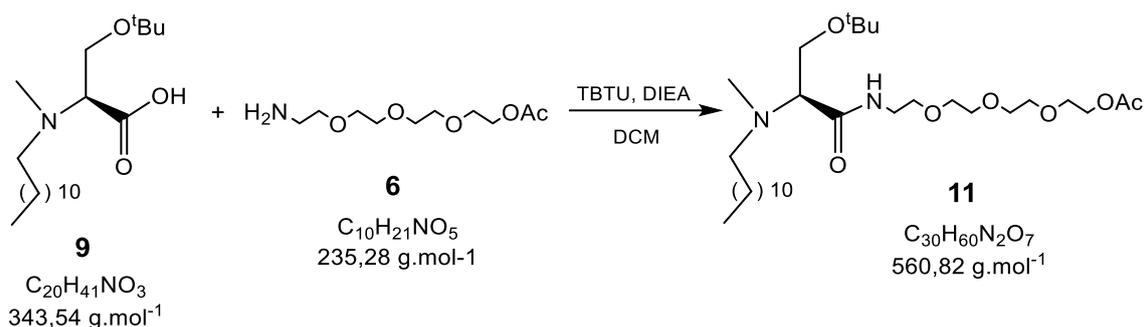
Segundo o procedimento descrito na secção 5.5, dissolveu-se o composto **9** (1,41 g, 4,10 mmol, 1 eq.) em DCM (30 mL), adicionou-se a DIEA (1,40 mL, 8,21 mmol, 2 eq.), o TBTU (1,58 g, 4,92 mmol, 1,2 eq.) e, por fim, a amina **5** (0,873 g, 4,92 mmol, 1,2 eq.). Após tratamento e purificação, obteve-se 1,89 g (3,71 mmol) de um óleo amarelo correspondente ao composto **10**. Rendimento de 90%.

**R<sub>f</sub>**: 0,63 (AcOEt/MeOH 10:1)

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,68 (s, 1H, -CONH-); 3,86 (dd, *J* = 9,8; 4,2 Hz, 1H, -CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>O<sup>t</sup>Bu); 3,69 – 3,34 (m, 15H, -CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>O<sup>t</sup>Bu + -CONH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,24 (sl, 1H, -CH-); 2,64 – 2,48 (m, 2H, -N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-); 2,33 (s, 3H, -N(CH<sub>3</sub>)-); 1,50 – 1,38 (m, 2H, -N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-); 1,24 (sl, 18H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>3</sub>); 1,19 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,16 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0,86 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) δ ppm: 172,51 (C, CONH); 73,15 (Cq, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); [70,86; 70,71; 70,48; 70,20; 69,97 (CH<sub>2</sub>, C14-18); 67,83 (CH); 66,78 (CH<sub>2</sub>, C19); 59,66 (CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>O<sup>t</sup>Bu); 55,74 (CH<sub>2</sub>, C1); 38,90 (CH<sub>2</sub>, C13); 38,51 (CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)); [32,04; 29,80; 29,78; 29,72; 29,48; 28,15 (CH<sub>2</sub>, C3-10)]; 27,60 (CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 27,44 (CH<sub>2</sub>, C2); 22,81 (CH<sub>2</sub>, C11); 15,28 (CH<sub>3</sub>, C20); 14,23 (CH<sub>3</sub>, C12).

### 5.5.2. Síntese de acetato de acetato de (S)-11-[[3-*tert*-butoxi-2-[(*N*-dodecil-*N*-metil)amino]]propanoilamino]-3,6,9-trioxa-undecilo (**11**)



Segundo o procedimento descrito na secção 5.5, dissolveu-se o composto **9** (1,03 g, 2,99 mmol, 1 eq.) em DCM (30 mL), adicionou-se a DIEA (1,02 mL, 5,98 mmol, 2 eq.), o TBTU (1,15 g, 3,59 mmol, 1,2 eq.) e, por fim, o composto **6** (0,844 g, 3,59 mmol). Após tratamento e purificação, obteve-se 1,31 g (2,34 mmol) de um óleo amarelo correspondente ao composto **11**. Rendimento de 78%.

**R<sub>f</sub>**: 0,62 (AcOEt/MeOH 10:1)

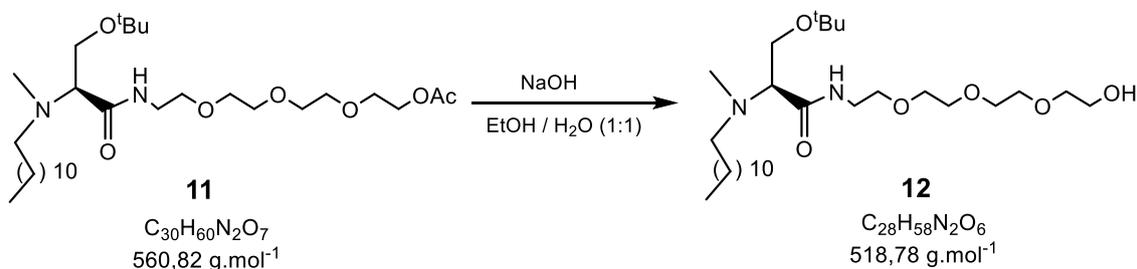
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,67 (sl, 1H, -CONH-); 4,25 – 4,18 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OAc); 3,87 (dd, *J* = 9,9; 4,2 Hz, 1H, -CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>O<sup>t</sup>Bu); 3,71 – 3,67 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OAc); 3,67 – 3,58 (m, 9H, -CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>O<sup>t</sup>Bu + -O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>-); 3,57 – 3,51 (m, 2H, -

CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-); 3,48 – 3,38 (m, 2H, -CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-); 3,24 (sl, 1H, -CH-); 2,57 (sl, 2H, -N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-); 2,33 (sl, 3H, -N(CH<sub>3</sub>)-); 2,07 (s, 3H, -OCOCH<sub>3</sub>); 1,46 (sl, 2H, -N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-); 1,25 (sl, 18H, (CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>); 1,17 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0,87 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) δ ppm: 172,55 (C, -CONH-); 171,13 (C, -COO-); 73,10 (Cq, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); [70,75; 70,73; 70,45; 70,18 (CH<sub>2</sub>, C14-18); 69,31 (CH<sub>2</sub>, C19); 67,83 (CH); 63,70 (CH<sub>2</sub>, C20); 59,63 (CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>O<sup>t</sup>Bu); 55,73 (CH<sub>2</sub>, C1); 38,90 (CH<sub>2</sub>, C13); 38,54 (CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)); [32,04; 29,80; 29,78; 29,71; 29,48; 28,19 (CH<sub>2</sub>, C3-10)]; 27,60 (CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 27,42 (CH<sub>2</sub>, C2); 22,81 (CH<sub>2</sub>, C11); 21,08 (CH<sub>3</sub>, -COCH<sub>3</sub>); 14,24 (CH<sub>3</sub>, C12).

## 5.6. Hidrólise do grupo acetato

### 5.6.1. Síntese de (S)-3-(*tert*-butoxi)-2-[(*N*-dodecil-*N*-metil)amino]-*N*-(3,6,9-trioxa-11-hidroxi-undecil)propanamida (**12**)



Num balão, dissolveu-se o composto **11** (1,10 g, 1,96 mmol, 1 eq.) em 20 mL de uma solução de EtOH/H<sub>2</sub>O (1:1) e adicionou-se NaOH (0,385 g, 9,78 mmol, 5 eq.). Deixou-se a reagir com agitação magnética e à temperatura ambiente durante 15h. De seguida, adicionou-se 20 mL de AcOEt à mistura reacional e fez-se o tratamento com lavagens à fase orgânica com H<sub>2</sub>O (3 x 30 mL). As fases aquosas foram extraídas com AcOEt (50 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa de NaCl (40 mL), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, seguida de filtração com recurso a pressão reduzida e eliminação do solvente à secura. Purificou-se o composto pretendido por cromatografia de adsorção em coluna de gel de SiO<sub>2</sub>, com o eluente AcOEt/MeOH (10:1). Obteve-se 0,797 (1,53 mmol) g de composto com aspeto de um óleo amarelo. Rendimento de 78%.

**R<sub>f</sub>**: 0,53 (DCM/MeOH 10:1)

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,78 (sl, 1H, -CONH-); 3,86 (dd, *J* = 9,8; 4,3 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-O<sup>t</sup>Bu); 3,75 – 3,70 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 3,70 – 3,56 (m, 11H, -CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-O<sup>t</sup>Bu + -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 3,55 – 3,50 (m, 2H, -CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-); 3,47 – 3,39 (m, 2H, -CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 3,31 (sl, 1H, -CH-); 2,74 – 2,30 (m, 6H, -N(CH<sub>3</sub>)- + -N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-); 1,48 (sl, 2H, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-); 1,24 (sl, 18H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>3</sub>); 1,17 (s, 9H, TER); 0,87 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>).

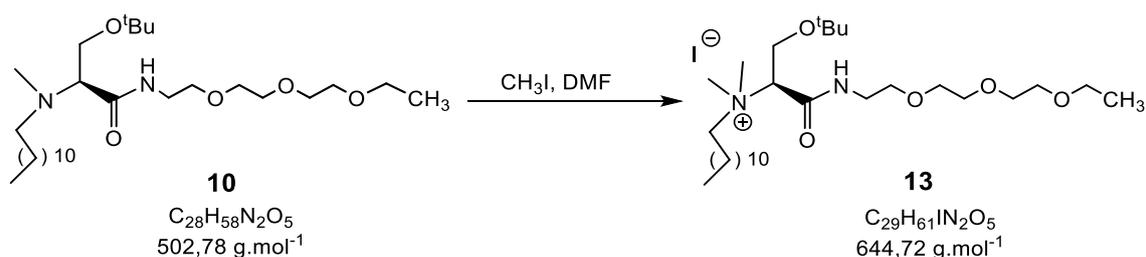
**RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 172,22 (C, -CONH-), 73,35 (C<sub>q</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); [72,70; 70,78; 70,67; 70,40; 70,37 (CH<sub>2</sub>, C14-18)]; 70,19 (CH<sub>2</sub>, C19)]; 67,66 (CH); 61,74 (CH<sub>2</sub>, C20); 59,72 (CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>O<sup>t</sup>Bu); 55,59 (CH<sub>2</sub>, C1); 38,95 (CH<sub>2</sub>, C13); 38,52 (CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)); [32,03; 29,78; 29,68; 29,47 (CH<sub>2</sub>, C3-10)]; 27,57 (CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 27,42 (CH<sub>2</sub>, C2); 22,80 (CH<sub>2</sub>, C11); 14,23 (CH<sub>3</sub>, C12).

## 5.7. Síntese de precursores catiónicos derivados de serina por metilação com iodometano

### Procedimento geral

Num balão de fundo redondo, dissolveu-se o composto **10** ou **12** (1 eq.) numa quantidade mínima possível de DMF (3-4 gotas) e adicionou-se o iodometano (4 eq.). Deixou-se a mistura a reagir com agitação magnética, à temperatura ambiente durante 4 horas. De seguida, diluiu-se a mistura reacional em AcOEt (10 mL) e lavou-se com Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 mL) e H<sub>2</sub>O (3 x 20 mL). As fases aquosas foram reunidas e extraídas com AcOEt (20 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, posteriormente filtrou-se sob pressão reduzida e evaporou-se o solvente até à secura.

### 5.7.1. Síntese de iodeto de (S)-N-((2-*tert*-butoxi)-1-[N-(3,6,9-trioxaundecil)carbamoil]etil)-N-dodecil-N,N-dimetilamónio (**13**)



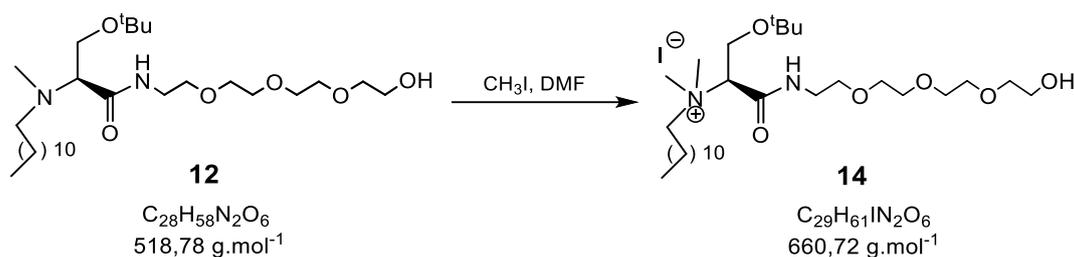
De acordo com o procedimento descrito em 5.7, dissolveu-se o composto **10** (0,622 g, 1,24 mmol, 1 eq.) em DMF e adicionou-se o iodometano (0,31 mL, 4,95 mmol, 4 eq.). Obteve-se 0,771 g (1,20 mmol) do produto **13** com aspeto de um óleo de cor castanha. Rendimento de 96%.

R<sub>f</sub>: 0,60 (DCM/MeOH 10:1)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,98 (sl, 1H, -CONH-); 5,26 (dd, *J* = 9,8; 3,5 Hz, 1H, -CH-); 4,02 (dd, *J* = 12,3; 9,9 Hz, 1H, -CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>O<sup>t</sup>Bu); 3,98 – 3,88 (m, 1H, -N<sup>+</sup>CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-); 3,77 (dd, *J* = 12,4; 3,4 Hz, 1H, -CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>O<sup>t</sup>Bu); 3,71 – 3,53 (m, 12H, -CH<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- + -N<sup>+</sup>CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>- + -CONHCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-); 3,50 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,37 – 3,29 (m, 7H, -N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> + -CONHCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-); 1,87 – 1,71 (m, 2H, -N<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-); 1,33 (sl, 4H, -N<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-); 1,24 (sl, 14H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-); 1,22 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1,18 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 0,86 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 164,74 (C,  $\text{CONH}$ ); 75,63 (Cq,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 72,72 (CH); [70,69; 70,63; 70,27; 69,90; 68,73 ( $\text{CH}_2$ , C14-18)]; 66,66 ( $\text{CH}_2$ , C19); 64,88 ( $\text{CH}_2$ , C13); 59,83 ( $\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}^t\text{Bu}$ ); [50,79; 49,49 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_2$ )]; 39,50 ( $\text{CH}_2$ , C1); [31,98; 29,66; 29,53; 29,49; 29,40; 29,21 ( $\text{CH}_2$ , C4-10)]; 27,37 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 26,50 ( $\text{CH}_2$ , C3); 22,81 ( $\text{CH}_2$ , C11); 22,76 ( $\text{CH}_2$ , C2); 15,28 ( $\text{CH}_3$ , C20); 14,20 ( $\text{CH}_3$ , C12).

### 5.7.2. Síntese de iodeto de (S)-N-[(2-*terc*-butoxi)-1-[N-(3,6,9-trioxa-11-hidroxi-undecil)carbamoil]etil]-N-dodecil-N,N-dimetilamônio (**14**)



De acordo com o procedimento descrito em 5.7., dissolveu-se o composto **12** (0,773 g, 1,49 mmol, 1 eq.) em DMF e adicionou-se o iodometano (0,37 mL, 5,96 mmol, 4 eq.). Obteve-se 0,950 g (1,44 mmol) do produto **14** com aspecto de um óleo de cor castanha. Rendimento de 97%.

**R<sub>f</sub>**: 0,53 (DCM/MeOH 10:1)

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 9,11 – 9,00 (m, 1H,  $-\text{CONH}$ ); 5,08 (dd,  $J = 9,5$ ; 3,5 Hz, 1H,  $-\text{CH}$ ); 4,02 (dd,  $J = 12,3$ ; 9,6 Hz, 1H,  $-\text{CH}_a\text{H}_b-\text{O}^t\text{Bu}$ ); 3,97 – 3,87 (m, 1H,  $-\text{N}^+\text{CH}_a\text{H}_b-$ ); 3,79 (dd,  $J = 12,3$ ; 3,5 Hz, 1H,  $-\text{CH}_a\text{H}_b-\text{O}^t\text{Bu}$ ); 3,75 – 3,71 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3,68 – 3,50 (m, 14H,  $-\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2-$  +  $-\text{CONHCH}_a\text{H}_b-$  +  $-\text{N}^+\text{CH}_a\text{H}_b-$ ); 3,40 – 3,30 (m, 7H,  $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_2$  +  $-\text{CONHCH}_a\text{H}_b-$ ); 1,88 – 1,74 (m, 2H,  $-\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ); 1,34 (sl, 4H,  $-\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ); 1,24 (sl, 14H,  $-(\text{CH}_2)_7-$ ); 1,22 (sl, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 0,86 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H,  $-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  ppm: 164,70 (C,  $\text{CONH}$ ); 75,60 (Cq,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 72,66 (CH); [72,61; 70,64; 70,61; 70,24; 70,21; 68,77 ( $\text{CH}_2$ , C14-19)]; 65,02 ( $\text{CH}_2$ , C1); 61,63 ( $\text{CH}_2$ , C20); 59,80 ( $\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}^t\text{Bu}$ ); [50,92; 49,87 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_2$ )]; 39,57 ( $\text{CH}_2$ , C13); [31,98; 29,67; 29,67; 29,54; 29,50; 29,40; 29,22 ( $\text{CH}_2$ , C4-10)]; 27,37 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 26,48 ( $\text{CH}_2$ , C3); 22,84 ( $\text{CH}_2$ , C11); 22,76 ( $\text{CH}_2$ , C2); 14,20 ( $\text{CH}_3$ , C12).

## 5.8. Remoção do grupo *tert*-butilo (desproteção)

### Procedimento geral

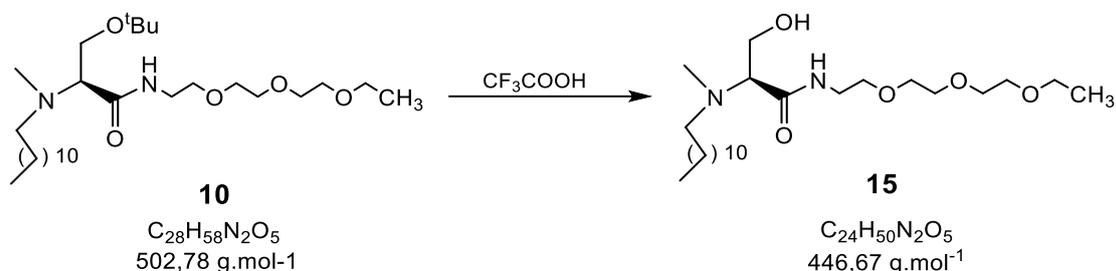
Num balão de fundo redondo, dissolveu-se o composto **10**, **12**, **13** ou **14** (1 eq.) em TFA (10 eq.) e deixou-se a reagir durante aproximadamente 120 horas com agitação magnética e à temperatura ambiente. O tratamento foi feito de forma diferente para os compostos não-iônicos e para os compostos catiónicos:

**A)** No caso dos compostos não-iônicos obtidos (**15** e **16**), procedeu-se a extrações líquido-líquido adicionando DCM (40 mL) e H<sub>2</sub>O (30 mL) à mistura reacional. A fase orgânica foi lavada com NaHCO<sub>3</sub> (2 x 30 mL) e H<sub>2</sub>O (4 x 30 mL); as fases aquosas obtidas foram reunidas e extraídas com DCM (40 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada à *secura*.

**B)** No caso dos compostos catiónicos (**17** e **18**), o tratamento consistiu na realização de 15 evaporações sucessivas de porções 20 mL de Et<sub>2</sub>O/AcOEt (1:1) adicionadas à mistura reacional.

A purificação dos compostos obtidos será indicada nas secções 5.8.1 a 5.8.4.

### 5.8.1. Síntese de (S)-2-[(N-dodecil-N-metil)amino]-3-hidroxi-N-(3,6,9-trioxa-undecil)propanamida (**15**)



Segundo o procedimento descrito na secção 5.8., dissolveu-se o composto **10** (0,491 g, 0,976 mmol, 1 eq.) em TFA (0,75 mL, 9,76 mmol, 10 eq.). Após o tratamento, a purificação por cromatografia de adsorção em coluna de gel de SiO<sub>2</sub> foi feita com o eluente AcOEt/MeOH (10:1). Obteve-se um óleo amarelo (0,201 g, 0,450 mmol) correspondente ao composto pretendido **15**. Rendimento de 46%.

R<sub>f</sub>: 0,63 (DCM/MeOH 10:1)

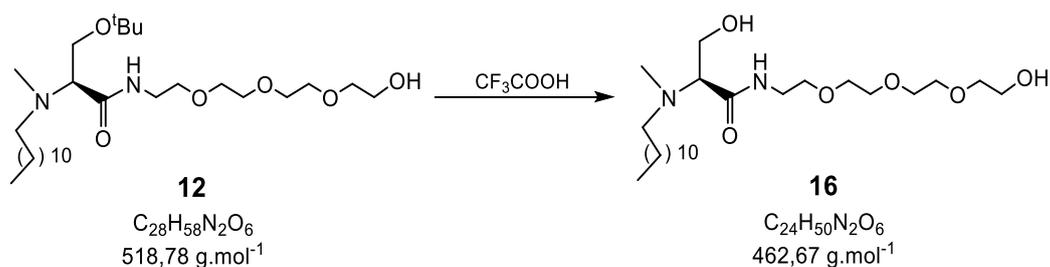
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,66 (s, 1H, -CONH-); 3,94 (dd, *J* = 11,1; 7,9 Hz, 1H, -CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>OH); 3,79 (dd, *J* = 11,2; 4,1 Hz, 1H, -CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>OH); 3,66 – 3,36 (m, 14H, -

(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,27 – 3,18 (m, 1H, CH); 2,51 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, -N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-); 2,32 (s, 3H, -N(CH<sub>3</sub>)-); 1,54 – 1,38 (m, 2H, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-); 1,25 (sl, 18H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>3</sub>); 1,20 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 0,87 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) δ ppm: 173,49 (C, CONH); [70,80; 70,69; 70,46; 69,92; 69,88 (CH<sub>2</sub>, C14-18)]; 67,04 (CH); 66,89 (CH<sub>2</sub>, C19); 58,43 (CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH); 54,86 (CH<sub>2</sub>, C1); 38,87 (CH<sub>2</sub>, C13); 38,59 (N(CH<sub>3</sub>)); [32,03; 29,78; 29,76; 29,64; 29,47 (CH<sub>2</sub>, C3-9)]; 28,00 (CH<sub>2</sub>, C2); 27,27 (CH<sub>2</sub>, C10); 22,80 (CH<sub>2</sub>, C11); 15,24 (CH<sub>3</sub>, C20); 14,23 (CH<sub>3</sub>, C12).

**EMAR** (ESI, MeOH): massa exata calcd. 447,3720 [M+H]<sup>+</sup>, obtida 447,3780.

### 5.8.2. Síntese (S)-2-[(N-dodecil-N-metil)amino]-3-hidroxi-N-(3,6,9-trioxa-11-hidroxi-undecil)propanamida (**16**)



Conforme o procedimento descrito na secção 5.8., dissolveu-se o composto **12** (0,576 g, 1,11 mmol, 1 eq.) em TFA (0,85 mL, 11,1 mmol, 10 eq.). Após o tratamento, a purificação por cromatografia de adsorção em coluna de gel de SiO<sub>2</sub> foi feita com o eluente DCM/MeOH (10:1). Obteve-se 0,395 g (0,854 mmol) de produto **16** com aspeto de óleo amarelo. Rendimento de 77%.

**R<sub>f</sub>**: 0,47 (DCM/MeOH 10:1)

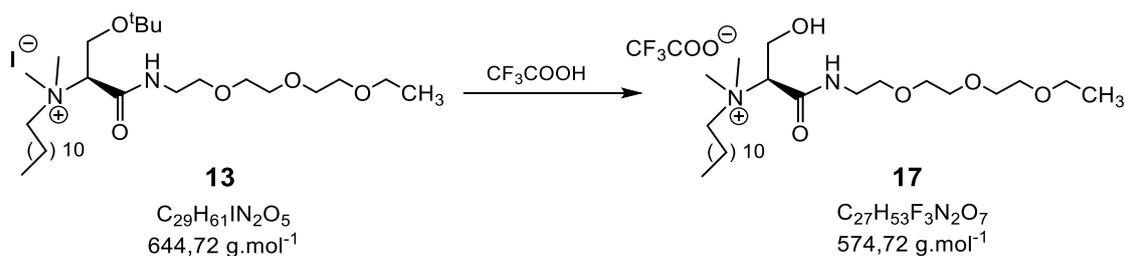
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88 (sl, 1H, -CONH-); 3,94 (dd, *J* = 11,4; 7,2 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>OH); 3,81 (dd, *J* = 11,4; 4,8 Hz, 1H, -CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>OH); 3,74 – 3,71 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 3,68 – 3,16 (m, 17H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH + -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 2,57 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, -N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-); 2,38 (s, 3H, -N(CH<sub>3</sub>)-); 1,54 – 1,40 (m, 2H, -N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-); 1,24 (sl, 18H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>3</sub>); 0,87 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 173,11 (C, -CONH-); [72,63, 70,65; 70,57; 70,27; 70,21; 70,04 (CH<sub>2</sub>, C14-19)]; 67,35 (CH); 61,60 (CH<sub>2</sub>, C20); 58,63 (CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH); 54,82

(CH<sub>2</sub>, C1); 38,91 (CH<sub>2</sub>, C13); 38,46 (CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)); [32,03; 29,77; 29,75; 29,62; 29,46 (CH<sub>2</sub>, C3-9); 27,77 (CH<sub>2</sub>, C2); 27,28 (CH<sub>2</sub>, C10); 22,80 (CH<sub>2</sub>, C11); 14,23 (CH<sub>3</sub>, C12).

**EMAR** (ESI, MeOH): massa exata calcd. 463,3669 [M+H]<sup>+</sup>, obtida 446,3729.

### 5.8.3. Síntese de trifluoracetato de (S)-N-[(2-hidroxi)-1-[N-(3,6,9-trioxaundecil)carbamoil]etil]-N-dodecil-N,N-dimetilamônio (**17**)



De acordo com o procedimento descrito em 5.8., dissolveu-se o composto **13** (0,759 g, 1,16 mmol, 1 eq.) em TFA (0,89 mL, 11,6 mmol, 10 eq.). Após o tratamento, a purificação por cromatografia de adsorção em coluna de gel de SiO<sub>2</sub> foi feita com o eluente DCM/MeOH (10:1). Obteve-se 0,549 g (0,955 mmol) de produto **17** com aspecto de óleo amarelo. Rendimento de 82%.

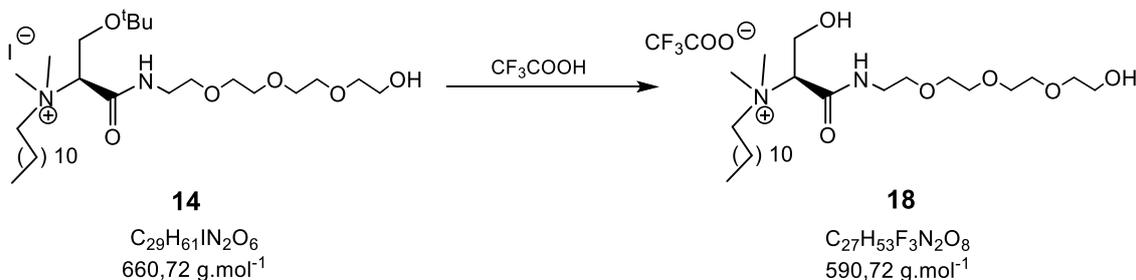
**Rf**: 0,47 (DCM/MeOH 10:1)

**RMN <sup>1</sup>H** ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 400 MHz) δ ppm (verifica-se a presença de rotâmeros): 9,30 (s, 1H, -CONH-); 4,80 (dd, *J* = 7,5; 4,8 Hz, 1H, -CH-); 4,26 (dd, *J* = 13,1; 7,5 Hz, 1H, -CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>OH); 4,09 (dd, *J* = 13,1; 4,6 Hz, 1H, -CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>OH); 3,74 – 3,65 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,61 – 3,43 (m, 17H, -CONHCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- + -N<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- + -N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)- + -CH<sub>2</sub>OH); 3,39 – 3,29 (m, 4H, -N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)- + -CONHCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH<sub>2</sub>); 2,03 – 1,82 (m, 2H, -N<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-); 1,44 – 1,20 (m, 18H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-); {1,13 (t, *J* = 7,0 Hz); 1,14 (t, *J* = 7,0 Hz), 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>}; 0,88 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 101 MHz) δ ppm (verifica-se a presença de rotâmeros): {166,50; 166,45} (C, CONH); 73,65 (CH); [{71,20; 71,15}; {71,18; 71,10}; {70,84; 70,78}; {70,54; 70,48}; {69,84; 69,76} (CH<sub>2</sub>, C14-18)]; {66,81; 66,87} (CH<sub>2</sub>, C19); 66,70 (CH<sub>2</sub>, C1), {60,01; 59,96} (CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH), [50,76; 50,68 (CH<sub>3</sub>, -N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)]; {39,86; 39,81} (CH<sub>2</sub>, C13); 32,63 (CH<sub>2</sub>, C10); [30,34; 30,32; 30,26; 30,11; 30,06; 29,76 (CH<sub>2</sub>, C4-9)]; 27,07 (CH<sub>2</sub>, C3); 23,32 (CH<sub>2</sub>, C11); 23,07 (CH<sub>2</sub>, C2); {15,56; 15,50} (CH<sub>3</sub>, C20); 14,36 (CH<sub>3</sub>, C12).

**EMAR** (ESI, MeOH): massa exata calculada para  $C_{25}H_{53}N_2O_5^+ = 461,3949 [M^+]$ , obtida 461,3928; massa exata calculada para  $C_2F_3O_2^- = 112,9856 [M^-]$ , obtida 112,9865.

#### 5.8.4. Síntese de trifluoracetato de (S)-N-((2-hidroxi-1-[N-(3,6,9-trioxa-11-hidroxi-undecil)carbamoil]etil)-N-dodecil-N,N-dimetilamônio) (18)



De acordo com o procedimento descrito em 5.8., dissolveu-se o composto **14** (0,951 g, 1,44 mmol, 1 eq.) em TFA (1,10 mL, 14,4 mmol, 10 eq.). Após o tratamento, a purificação por cromatografia de adsorção em coluna de gel de  $SiO_2$  foi feita com o eluente DCM/MeOH (10:1). Obteve-se 0,776 g (1,31 mmol) de produto **18** com aspeto de óleo amarelo escuro. Rendimento de 88%.

**R<sub>f</sub>**: 0,40 (DCM/MeOH 10:1)

**RMN <sup>1</sup>H** (( $CD_3$ )<sub>2</sub>CO, 400 MHz)  $\delta$  ppm: 9,42 (s, 1H, -CONH-); 4,71 (dd,  $J = 7,2; 5,0$  Hz, 1H, -CH-); 4,26 (dd,  $J = 13,0; 7,3$  Hz, 1H, -CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>OH); 4,11 (dd,  $J = 13,0; 4,9$  Hz, 1H, -CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>OH); 3,77 – 3,56 (m, 16H, -CH<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH + -N<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>); 3,55 – 3,41 (m, 5H, -N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>) + -CONHCH<sub>2</sub>-); 3,37 (s, 3H, -N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)); 2,02 – 1,84 (m, 2H, -N<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-); 1,42 – 1,21 (m, 18H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-); 0,88 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (( $CD_3$ )<sub>2</sub>CO, 101 MHz)  $\delta$  ppm: 166,58 (C, CONH); 73,49 (CH); [72,88; 70,76; 70,74; 70,59; 70,51; 70,31; 66,73 (CH<sub>2</sub>, C14-20)]; 61,45 (CH<sub>2</sub>, C1); 59,74 (CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH); [50,86; 50,62 (CH<sub>3</sub>, -N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)]; 39,65 (CH<sub>2</sub>, C13); [32,63; 30,34; 30,32; 30,26; 30,11; 30,06; 29,76; 27,06 (CH<sub>2</sub>, C3-10)]; 23,32 (CH<sub>2</sub>, C11); 23,06 (CH<sub>2</sub>, C2); 14,34 (CH<sub>3</sub>, C12).

**EMAR** (ESI, MeOH): massa exata calculada para  $C_{25}H_{53}N_2O_6^+ = 447,3898 [M^+]$ , obtida 447,3875; massa exata calculada para  $C_2F_3O_2^- = 112,9856 [M^-]$ , obtida 112,9867.

## Parte II – Estudo das propriedades de agregação

### 5.9. Ponto de turvação

#### **Procedimento**

O ponto de turvação foi determinado pelo aumento da temperatura da solução de tensoativo 0,1% (m/m). O aumento da temperatura foi feito através de um banho num vaso termostatizado desde os 15°C até à observação de turvação na solução. A temperatura foi medida por um termómetro digital. A água usada na preparação das amostras foi água ultra-pura milipore obtida pelo sistema Mili-Q.

### 5.10. Condutimetria

#### **Procedimento e equipamento**

A condutividade específica,  $k$ , foi medida através de um condutímetro comercial WTM Inolab 740 calibrado com uma solução aquosa de KCl  $1,00 \times 10^{-2} \text{ mol.Kg}^{-1}$ . A constante de célula medida foi de  $0,473 \text{ cm}^{-1}$ . Antes de cada experiência, o vaso e o eléctrodo foram lavados cuidadosamente. Para as medições, alíquotas sucessivas de uma solução concentrada de tensoativo foram adicionadas ao vaso termostatizado com um volume inicial de 30 mL. As soluções de tensoativo usadas foram sempre preparadas no dia da realização da experiência. A água usada tanto na preparação das amostras como no vaso termostatizado foi água ultra-pura milipore obtida pelo sistema Mili-Q.

### 5.11. Tensão superficial

#### **Procedimento e equipamento:**

As medições da tensão superficial foram feitas através de um tensiómetro comercial Dataphysics modelo DCAT11, com o *software* SCAT11, e a temperatura foi mantida constante a um certo valor ( $\pm 0,1^\circ\text{C}$ ) com um banho de água termostatizado Julabo. A placa de Wilhelmy é constituída por uma liga de platina-irídio com as seguintes dimensões: 10 mm de comprimento, 19,9 mm de largura e 0,2 mm de espessura. Antes de cada experiência, a placa foi cuidadosamente lavada e queimada. Para as medições,

alíquotas sucessivas de uma solução concentrada de tensoativo foram adicionadas ao vaso do tensioómetro com um volume inicial de 25 mL. As soluções de tensoativo usadas para a caracterização interfacial foram preparadas no mesmo dia da realização da experiência. A água usada tanto na preparação das amostras como no vaso do tensioómetro foi água ultra-pura milipore obtida pelo sistema Mili-Q.



## Referências Bibliográficas

---



- (1) J. Rosen, M. Surfactants and Interfacial Phenomena; 3rd ed.; 2004.
- (2) Butt, H.; Graf, K.; Kappl, M. Physics and Chemistry of Interfaces; 2003.
- (3) Holmberg, K.; Bo, J.; Kronberg, B. Surfactants and Polymers in Aqueous Solution; 2nd ed.; 2002.
- (4) Marques, E. F.; Silva, B. F. B. In Encyclopedia of Colloid and Interface Science; 2013.
- (5) Goodwin, J. W. In Colloids and Interface with Surfactants and Polymers; John Wiley & Sons, Ltd, 2004; Vol. 7, pp. 1–26.
- (6) Schwuger, M. J.; Wiley, J. Handbook of Applied Surface and Colloid Chemistry; 2002; Vol. 1.
- (7) Dreja, M.; Gramberg, S.; Bernd, T. Chem. Commun. 1998, 1371.
- (8) De, S.; Aswal, V. K.; Goyal, P. S.; Bhattacharya, S. J. Phys. Chem. B 1998, 102, 6152.
- (9) Wettig, S. D.; Li, X.; Verrall, R. E. Langmuir 2003, 19, 3666.
- (10) Sharma, R.; Nandni, D.; Mahajan, R. K. Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp. 2014, 451, 107.
- (11) Mitchell, D. J.; Tiddy, G. J. T.; Waring, L.; Bostock, T.; McDonald, M. P. J. Am. Chem. Soc. 1983, 79, 975.
- (12) Berthod, A.; Tomer, S.; Dorsey, J. G. Talanta 2001, 55, 69.
- (13) Padia, F. N.; Yaseen, M.; Gore, B.; Rogers, S.; Bell, G.; Lu, J. R. J. Phys. Chem. B 2014, 118, 179.
- (14) Scott, M. J.; Jones, M. N. Biochim. Biophys. Acta 2000, 1508, 235.
- (15) Infante, M. R.; Pérez, L.; Pinazo, A.; Clapés, P.; Morán, M. C.; Angelet, M.; García, M. T.; Vinardell, M. P. Comptes Rendus Chim. 2004, 7, 583.
- (16) Morán, M. C.; Pinazo, A.; Pérez, L.; Clapés, P.; Angelet, M. Green Chem. 2004, 233.
- (17) Chandra, N.; Tyagi, V. K. J. Dispers. Sci. Technol. 2013, 34, 800.
- (18) Clapés, P.; Infante, M. R. Biocatal. Biotransformation 2002, 20, 215.
- (19) Silva, S. G.; Rodríguez-Borges, J. E.; Marques, E. F.; do Vale, M. L. C. Tetrahedron 2009, 65, 4156.
- (20) Brito, R. O.; Marques, E. F.; Silva, S. G.; do Vale, M. L.; Gomes, P.; Araújo, M. J.; Rodríguez-Borges, J. E.; Infante, M. R.; García, M. T.; Ribosa, I.; Vinardell, M. P.; Mitjans, M. Colloids Surf. B. Biointerfaces 2009, 72, 80.

- (21) Brito, R. O.; Silva, S. G.; Fernandes, R. M. F.; Marques, E. F.; Enrique-Borges, J.; do Vale, M. L. C. *Colloids Surf. B. Biointerfaces* 2011, 86, 65.
- (22) Silva, S. G. *Serine-based surfactants: design, synthesis and self-assembly*, Faculdade de Ciências da Universidade de Porto, 2014.
- (23) Benoiton, N. L. *Chemistry of Peptide Synthesis*; Taylor and Francis Group, 2005.
- (24) Silva, S. G.; Alves, C.; Cardoso, A. M. S.; Jurado, A. S.; Pedroso de Lima, M. C.; Vale, M. L. C.; Marques, E. F. *European J. Org. Chem.* 2013, 2013, 1758.
- (25) Silva, S. G.; Fernandes, R. F.; Marques, E. F.; do Vale, M. L. C. *European J. Org. Chem.* 2012, 2012, 345.
- (26) Holmberg, K. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 2001, 6, 148.
- (27) Folmer, B. M.; Holmberg, K.; Gottberg, E.; Bergström, K. J. *Surfactants Deterg.* 2001, 4, 175.
- (28) Folmer, B. M.; Nydén, M.; Holmberg, K. J. *Colloid Interface Sci.* 2001, 242, 404.
- (29) Folmer, B. M. *Adv. Colloid Interface Sci.* 2003, 103, 99.
- (30) Folmer, B.; Svensson, M.; Holmberg, K.; Brown, W. J. *Colloid Interface Sci.* 1999, 213, 112.
- (31) Infante, M.; Pinazo, A.; Seguer, J. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* 1997, 123-124, 49.
- (32) Seguer, J.; Selve, C.; Aiiouch, M.; Infante, M. R. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 1996, 73, 79.
- (33) Allouch, M.; Infante, M. R.; Seguer, J. *Am. Oil Chem. Soc.* 1996, 73, 87.
- (34) Al-Sabagh, A. M.; Harding, D. R. K.; Kandile, N. G.; Badawi, A. M.; El-Tabey, A. *J. Dispers. Sci. Technol.* 2009, 30, 427.
- (35) Li, W.; Zhan, P.; De Clercq, E.; Lou, H.; Liu, X. *Prog. Polym. Sci.* 2013, 38, 421.
- (36) Banerjee, S. S.; Aher, N.; Patil, R.; Khandare, J. J. *Drug Deliv.* 2012, 2012, 103973.
- (37) Alconcel, S. N. S.; Baas, A. S.; Maynard, H. D. *Polym. Chem.* 2011, 2, 1442.
- (38) Goswami, L. N.; Houston, Z. H.; Sarma, S. J.; Jalisatgi, S. S.; Hawthorne, M. F. *Org. Biomol. Chem.* 2013, 11, 1116.
- (39) Kolate, A.; Baradia, D.; Patil, S.; Vhora, I.; Kore, G.; Misra, A. *J. Control. Release* 2014, 192, 67.
- (40) Drummond, D. C.; Meyer, O.; Hong, K.; Kirpotin, D. B.; Papahadjopoulos, D. *Pharmacol. Rev.* 1999, 51, 691.

- (41) Silvander, M.; Bergstrand, N.; Edwards, K. *Chem. Phys. Lipids* 2003, 126, 77.
- (42) Bentley, M. D.; Harris, J. M.; Kozlowski, A. Heterobifunctional poly(ethylene glycol) derivatives and methods for their preparation. US 6,448,369 B1, 2002.
- (43) Levy, D. E.; Frederick, B.; Luo, B.; Zalipsky, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, 20, 6823.
- (44) Thompson, M. S.; Vadala, T. P.; Vadala, M. L.; Lin, Y.; Riffle, J. S. *Polymer (Guildf)*. 2008, 49, 345.
- (45) Vollhardt, K.; Schore, N. *Organic chemistry: structure and function*; 6th ed.; W. H. Freeman and Company, 2009.
- (46) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*; 1st ed.; 2003.
- (47) Morita, J.; Nakatsuji, H.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Green Chem.* 2005, 7, 711.
- (48) Crossland, R. K.; Servis, K. L. *J. Org. Chem.* 1970, 35, 3195.
- (49) Scriven, E. F. V.; Turnbull, K. *Chem. Rev.* 1988, 88, 297.
- (50) Corey, E. J.; Link, J. O. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 1906.
- (51) Abdel-Magid, A. F.; Mehrman, S. *J. Org. Process Res. Dev.* 2006, 10, 971.
- (52) Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. a.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3849.
- (53) Balalaie, S.; Mahdidoust, M.; Chemistry, P.; Box, P. O. *Iran. Chem. Soc.* 2007, 4, 364.
- (54) Lundt, B. F.; Johansen, N. L.; Vølund, A.; Markussen, J. *Int. J. Pept. Protein Res.* 1978, 12, 258.
- (55) Marques, E. F. *Manual de Trabalhos Práticos (Interfaces e Colóides Q424)*; Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, 2012; pp. 1–26.
- (56) Domínguez, A.; Fernández, A.; González, N.; Iglesias, E.; Montenegro, L. J. *Chem. Educ.* 1997, 74, 1227.
- (57) Marques, E. F. *Interfaces e Colóides Q424*; Faculdade de Ciências da Universidade do Porto.
- (58) Evans, D. F.; Wennerström, H. *The Colloidal Domain: Where Physics, Chemistry, Biology, and Technology Meet*; 2nd ed.; WILEY-VCH, 1999.
- (59) Rosen, M. J.; Cohen, A. W.; Dahanayake, M.; Hua, X. Y. *J. Phys. Chem.* 1982, 86, 541.



ANEXOS

---



# 1. Caracterização estrutural de 11-azido-3,6,9-trioxa-undecano (3)

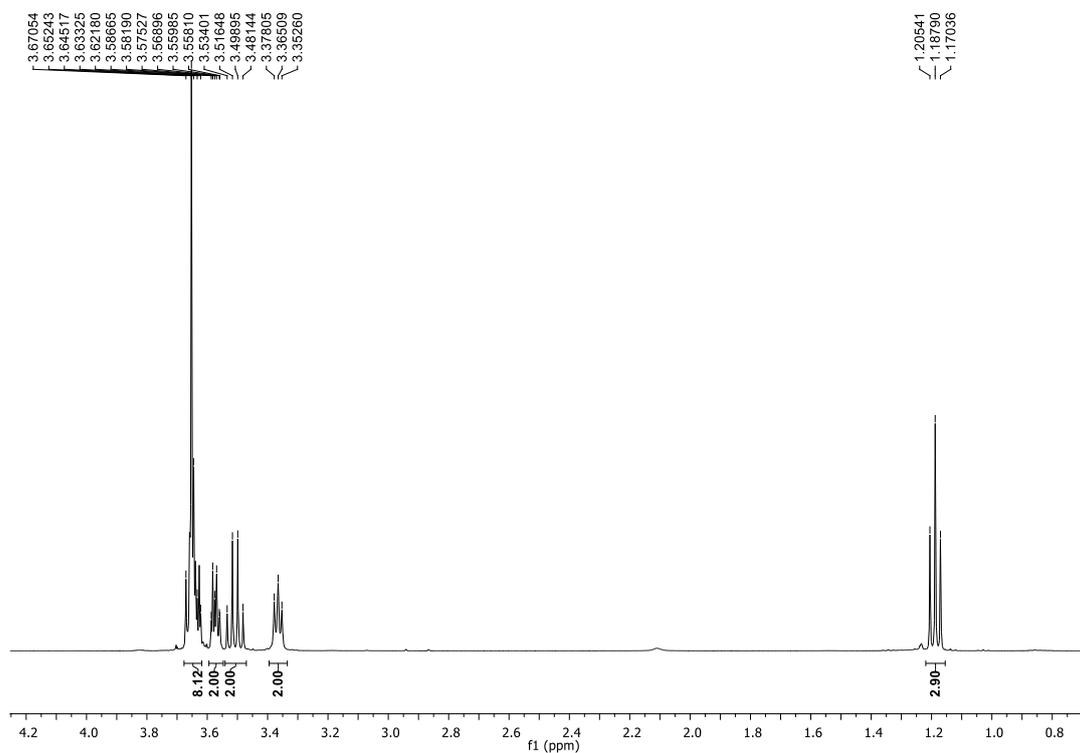


Figura 1. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 3 ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

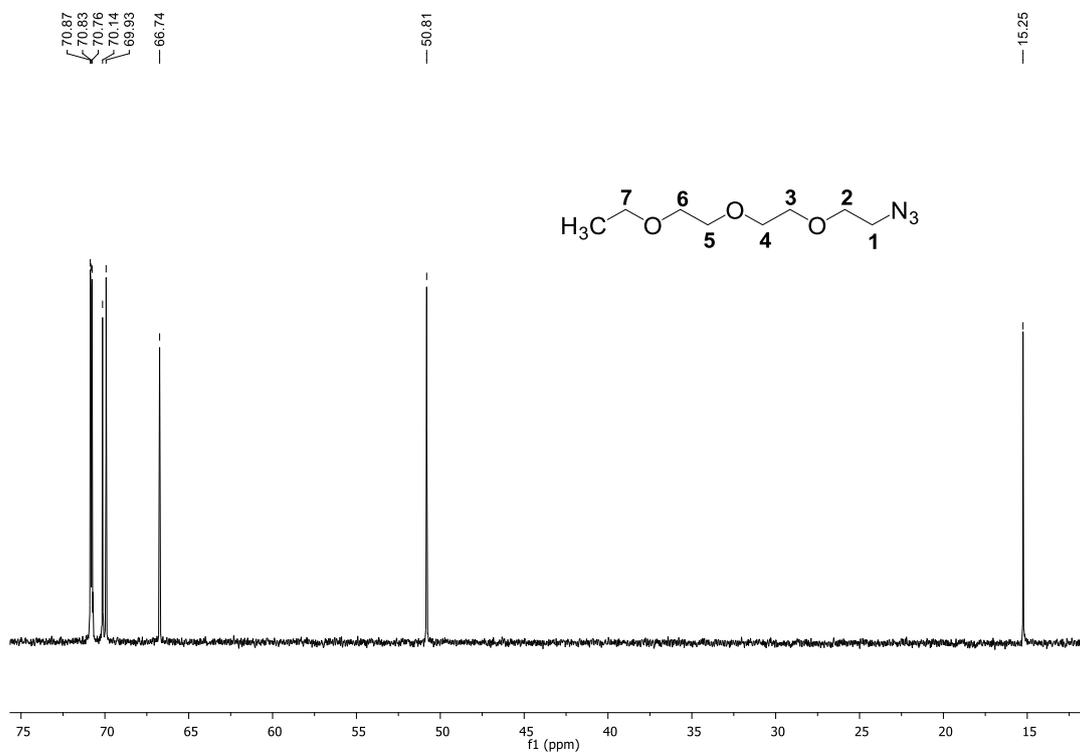


Figura 2. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 3 ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz).

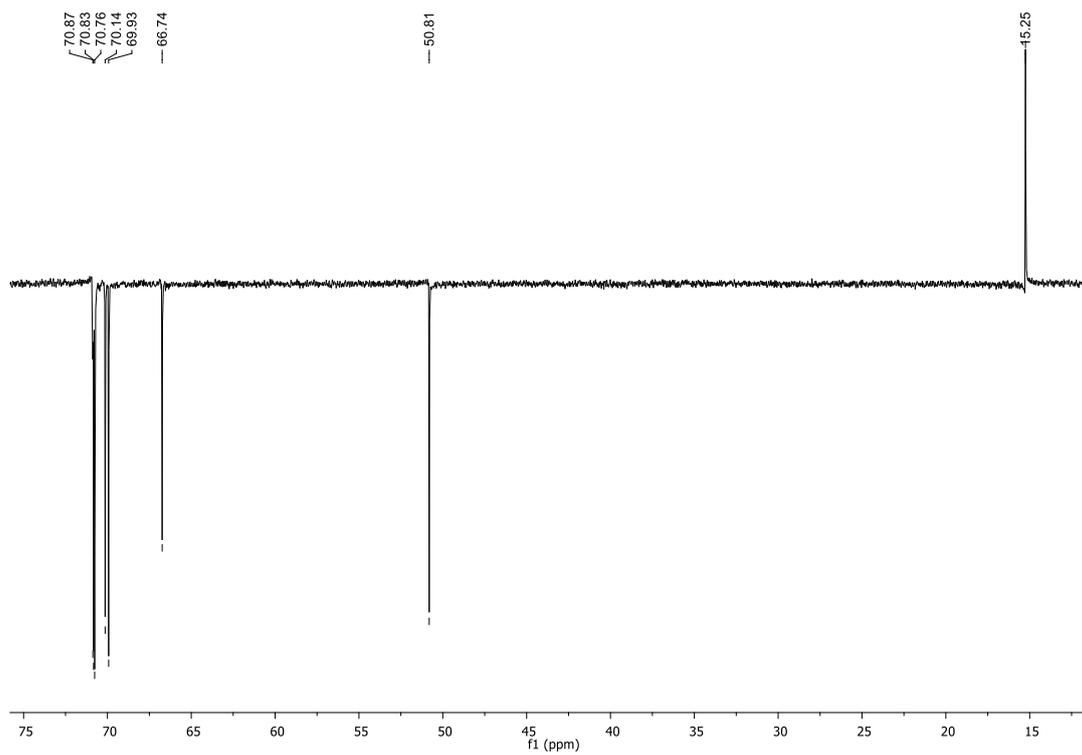


Figura 3. Espectro de DEPT do composto 3 (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz).

## 2. Caracterização estrutural de acetato de 11-azido-3,6,9-trioxa-undecilo (4)

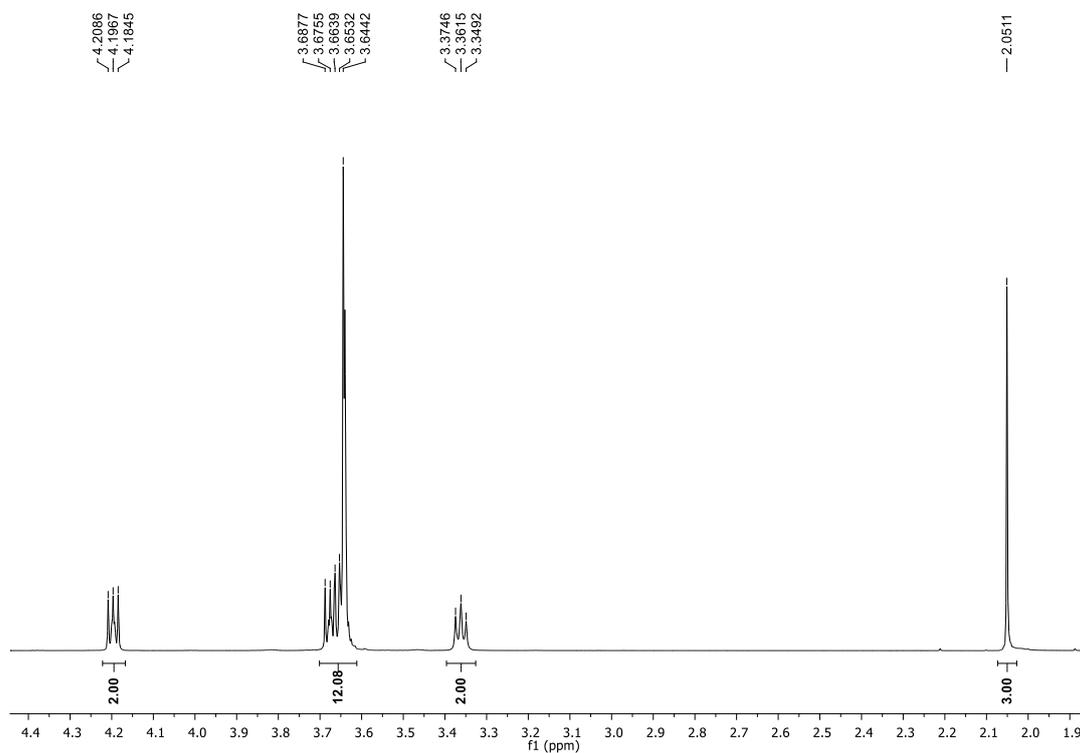


Figura 4. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 4 ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

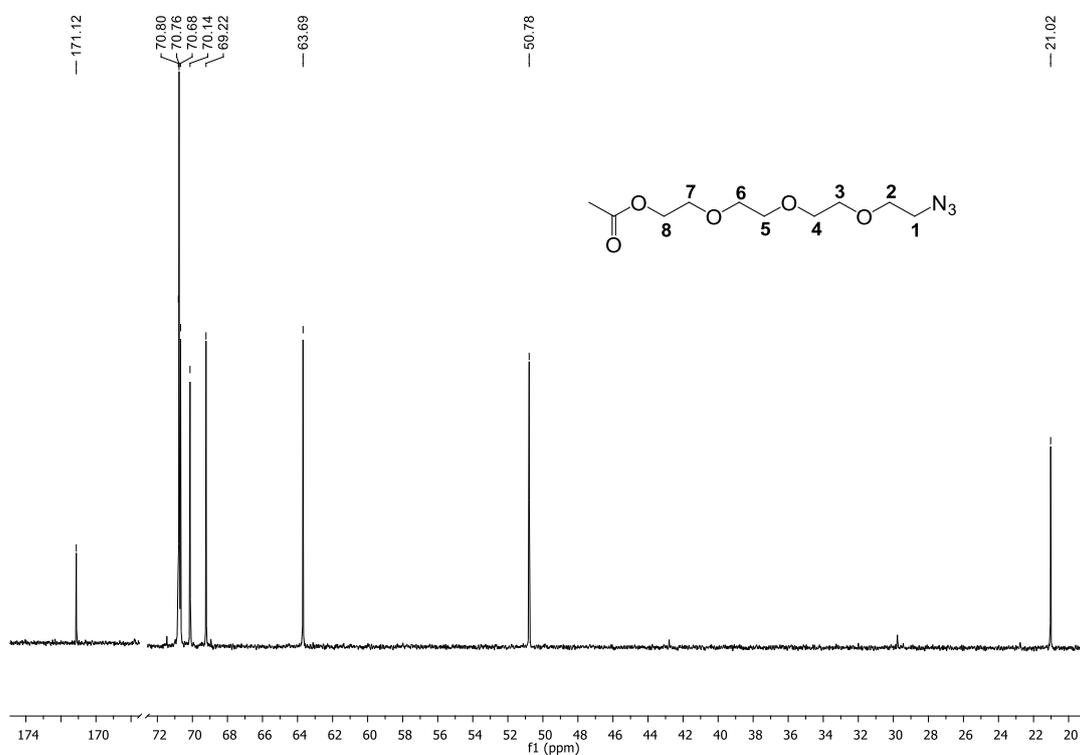


Figura 5. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 4 ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz).

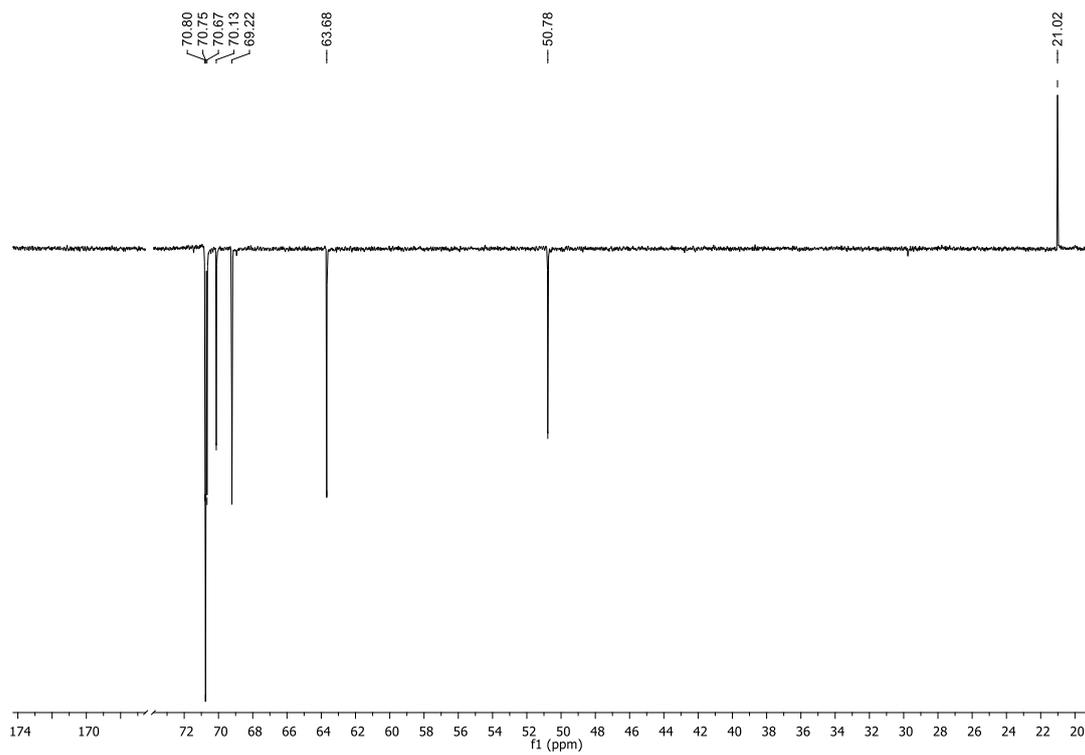


Figura 6. Espectro de DEPT do composto 4 (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz).

### 3. Caracterização estrutural de 1,11-diazido-3,6,9-trioxa-undecano (**19**)

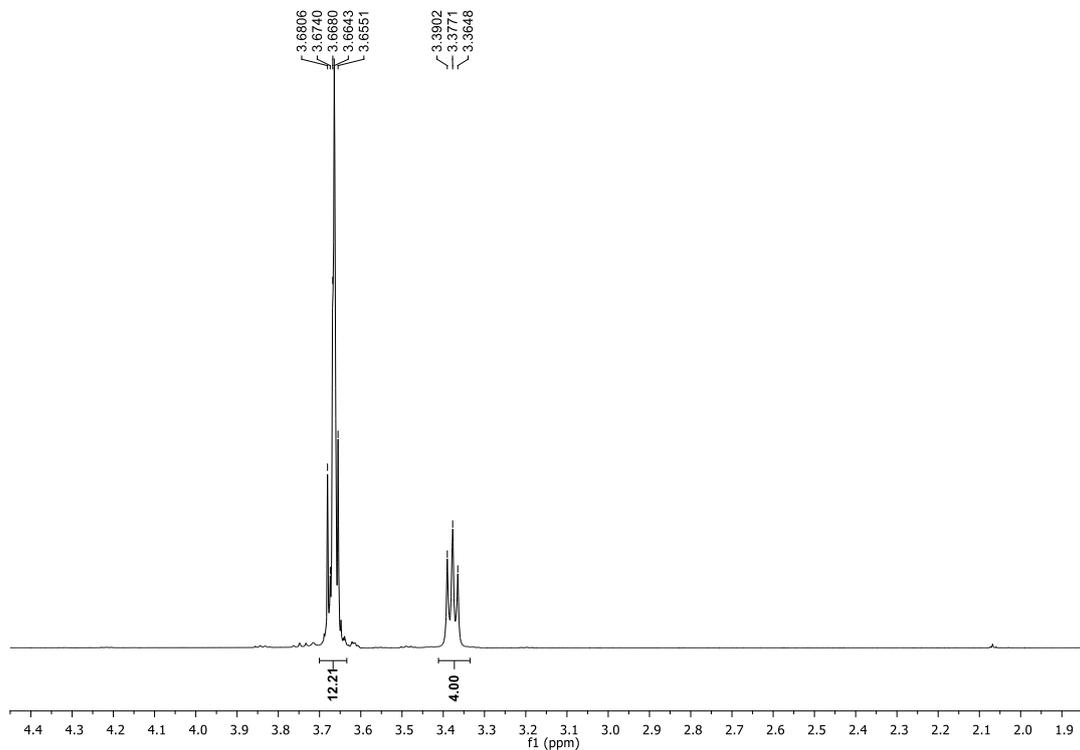


Figura 7. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **19** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

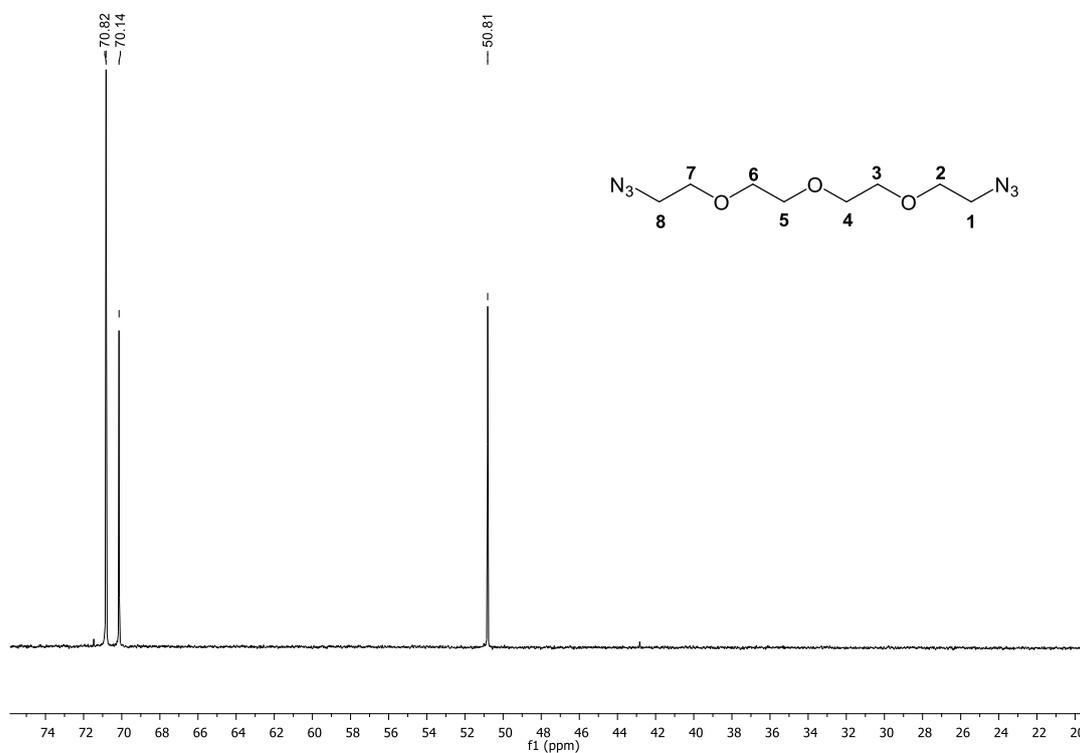
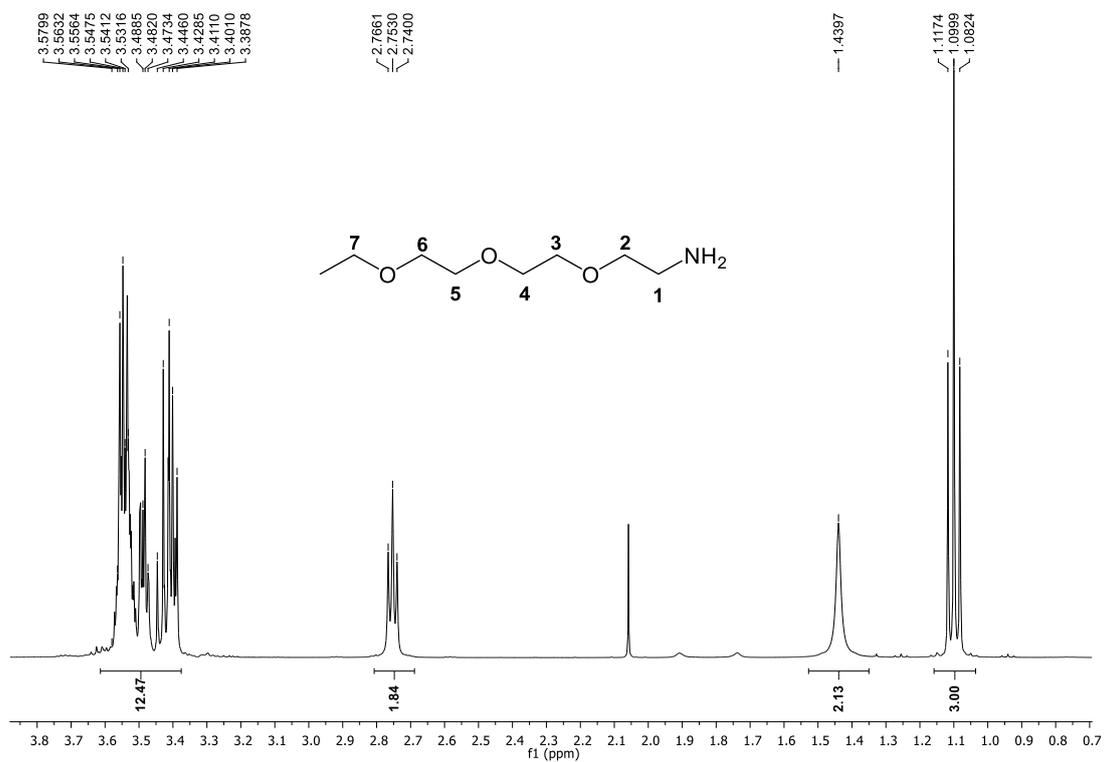


Figura 8. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **19** ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz).

## 4. Caracterização estrutural de 3,6,9-trioxa-undecanamina (5)

Figura 9. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 5 ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

## 5. Caracterização estrutural de acetato de 11-amino-3,6,9-trioxa-undecilo (6)

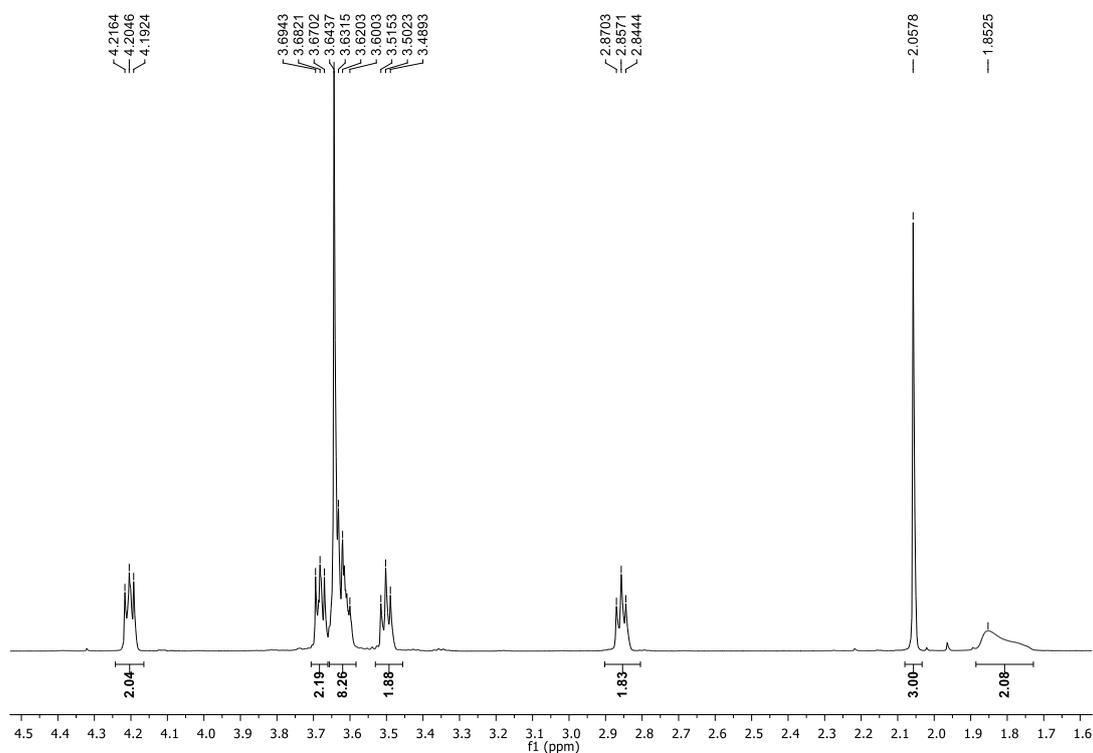


Figura 10. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 6 ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

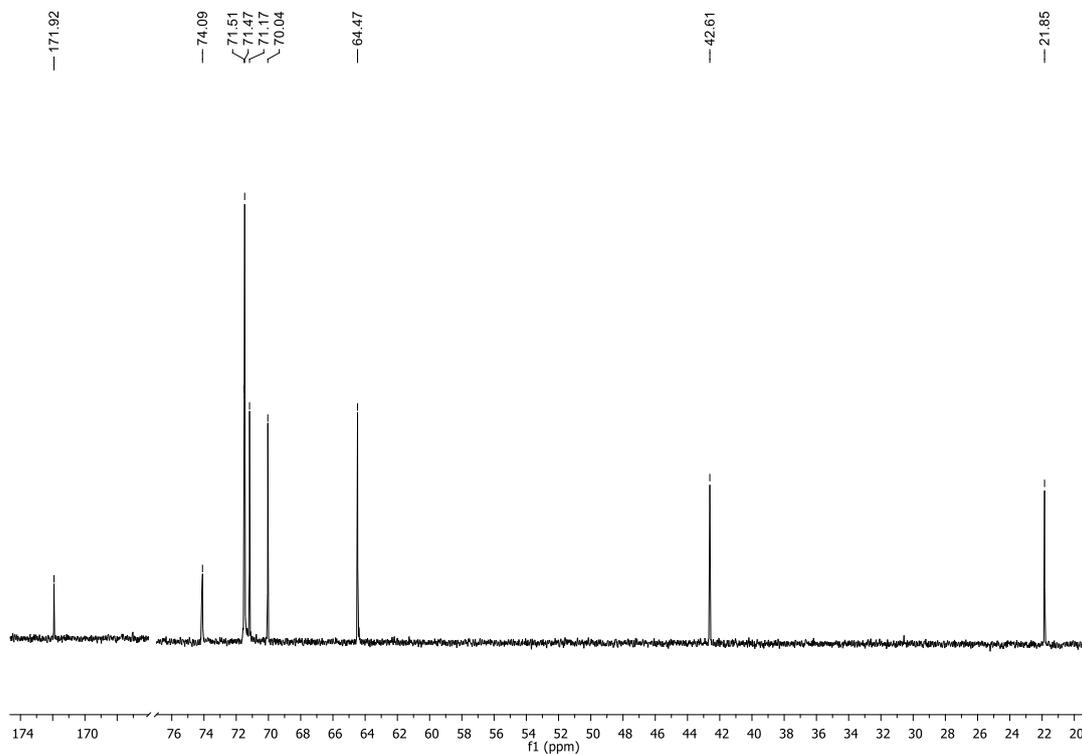


Figura 11. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 6 ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz).

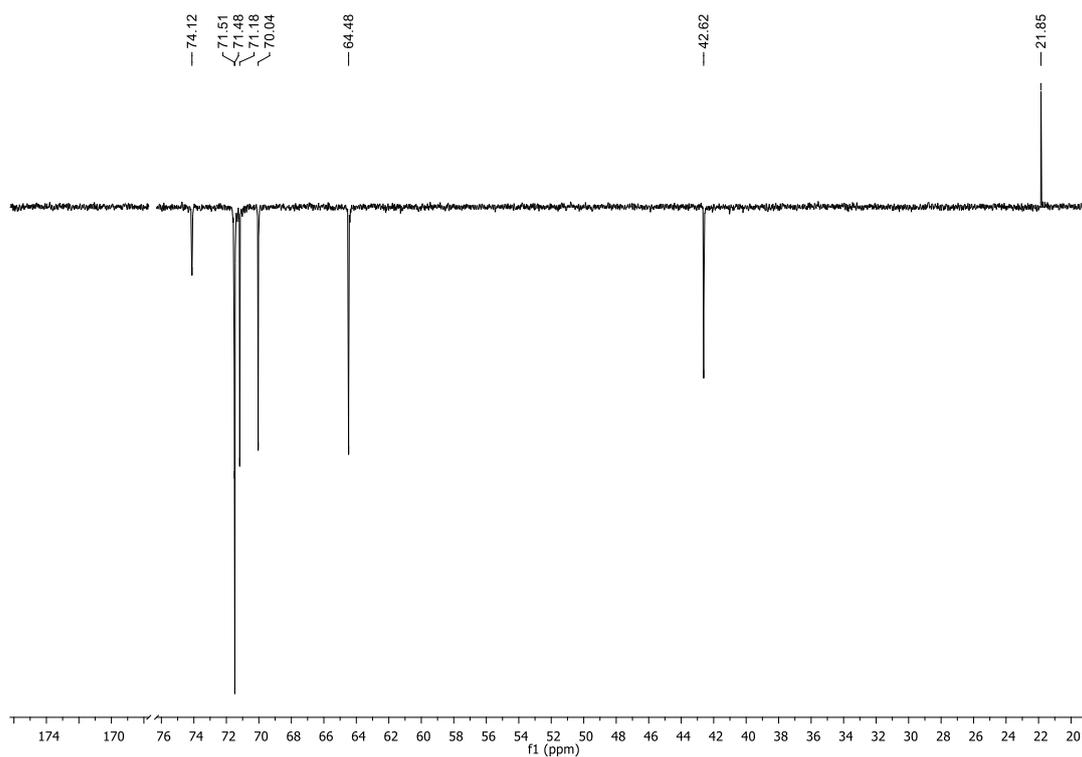


Figura 12. Espectro de DEPT do composto 6 ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz).

## 6. Caracterização estrutural da *N*-dodecil-*O*-*tert*-butilserina (8)

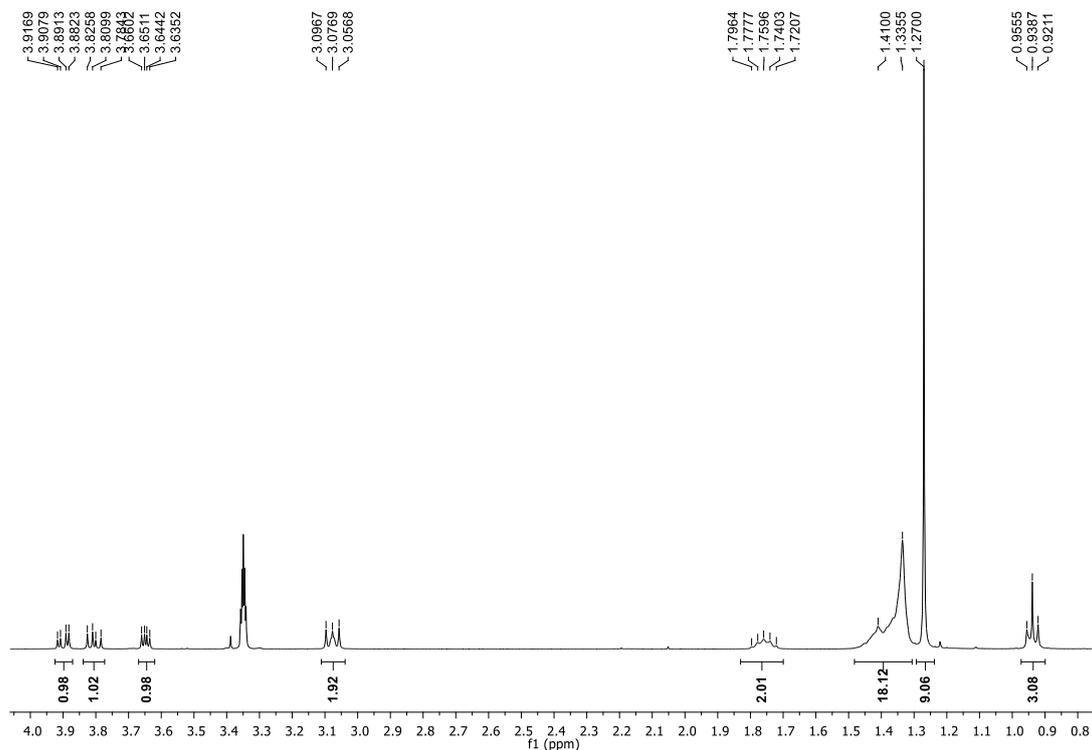


Figura 13. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 8 ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

## 7. Caracterização estrutural da *N*-dodecil-*N*-metil-*O*-*tert*-butilserina (9)

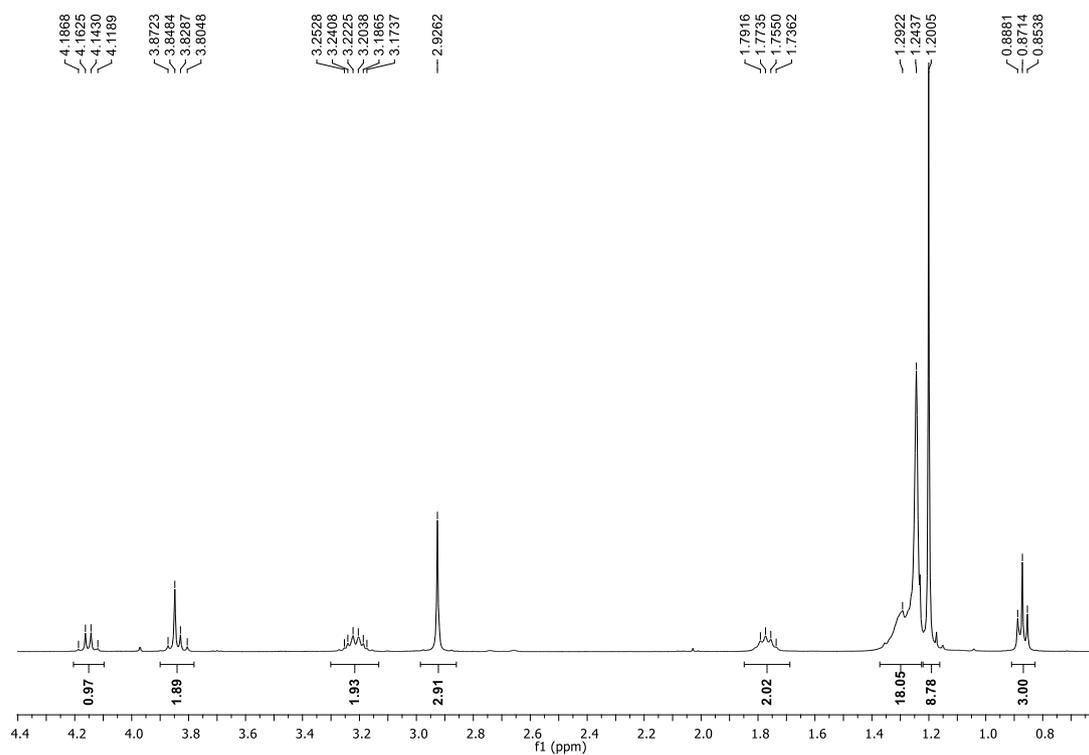


Figura 14. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 9 ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

## 8. Caracterização estrutural de (S)-3-(*tert*-butoxi)-2-[(*N*-dodecil-*N*-metil)amino]-*N*-(3,6,9-trioxa-undecil)propanamida (**10**)

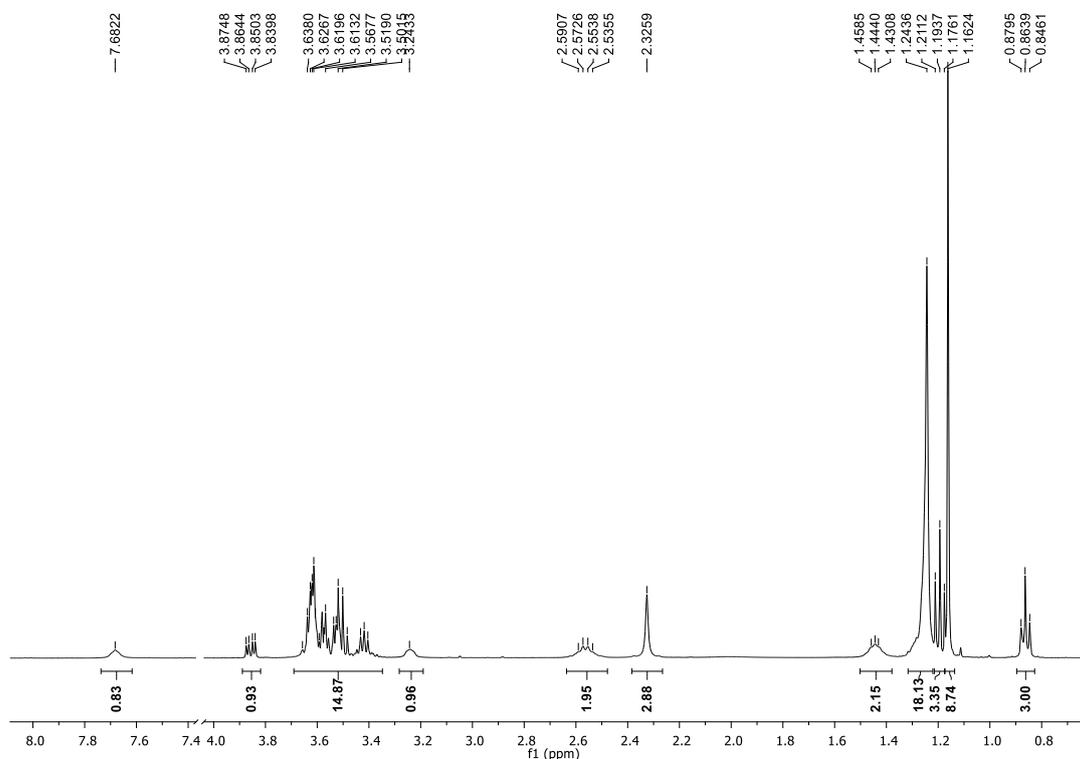


Figura 15. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **10** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

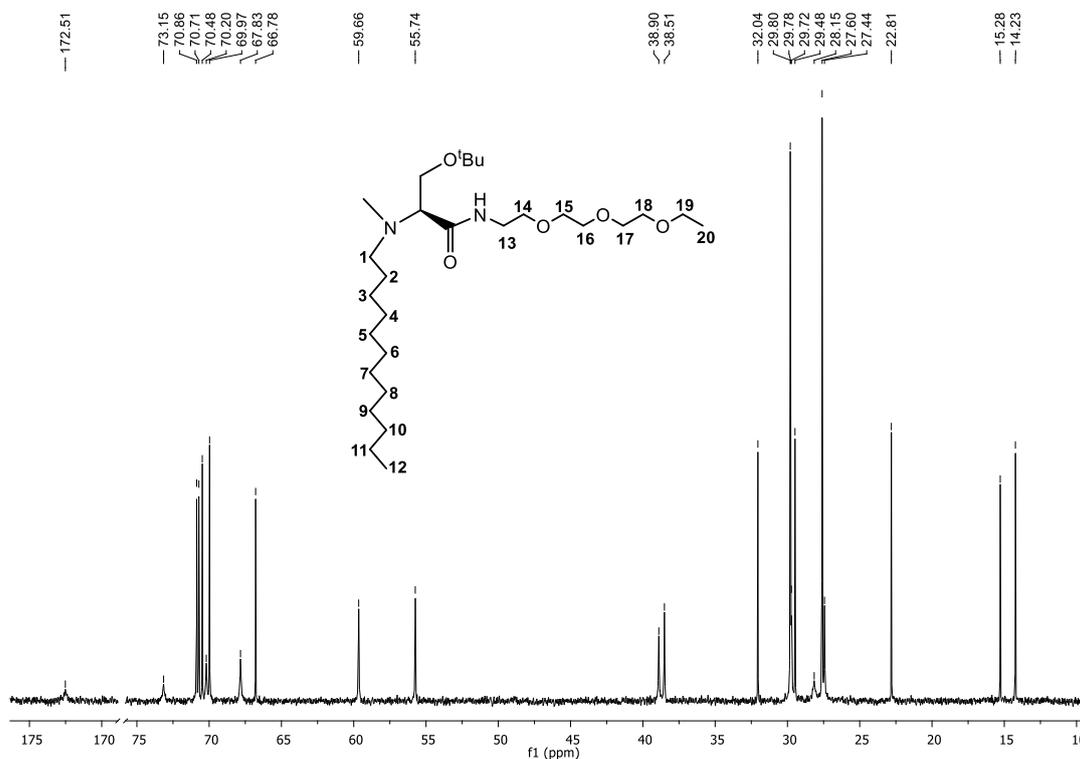


Figura 16. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **10** ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz).

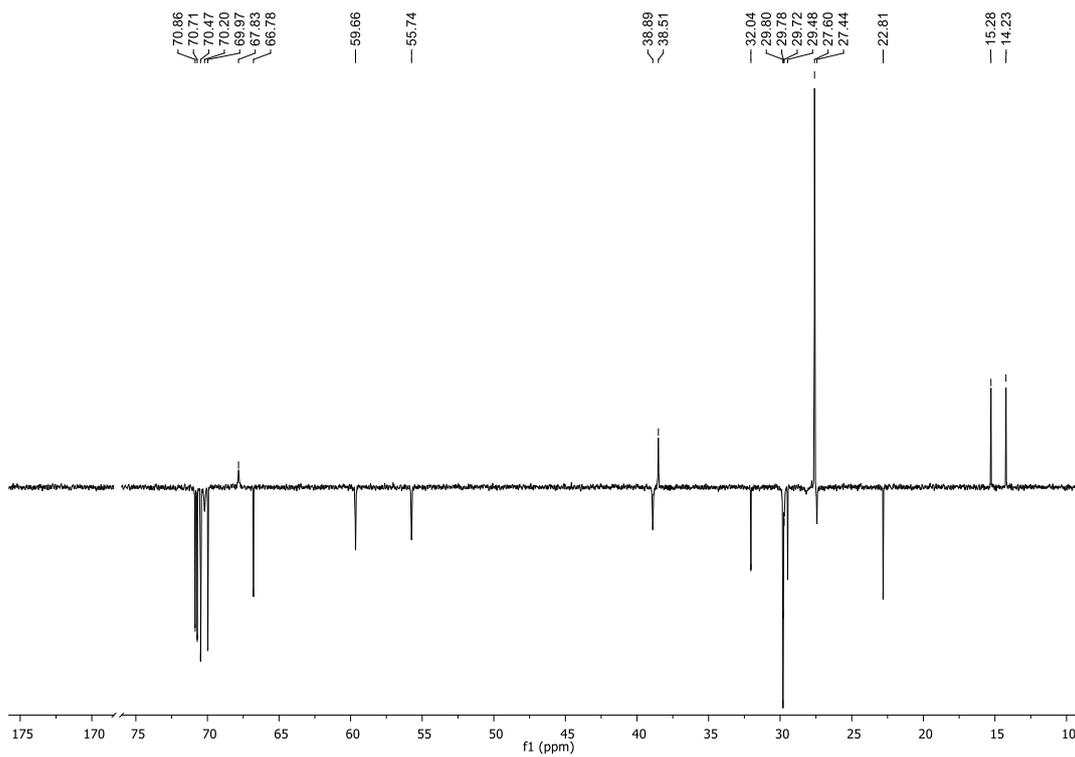


Figura 17. Espectro de DEPT do composto **10** ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz).

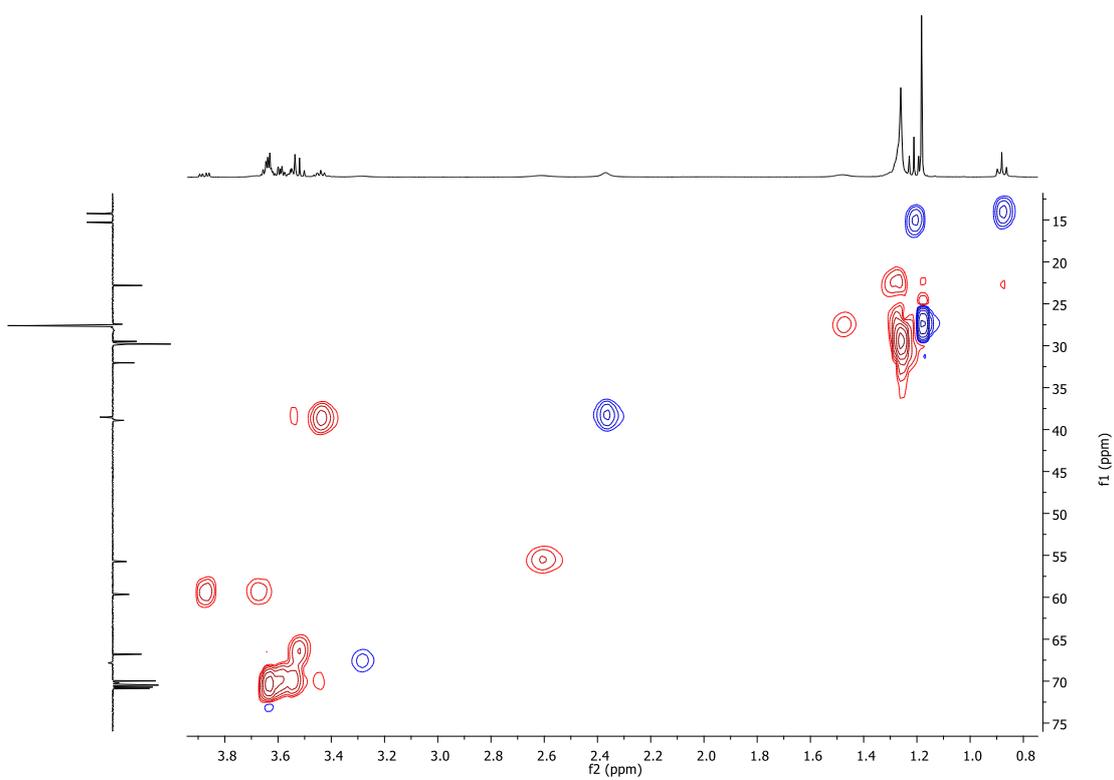


Figura 18. Espectro de HSQC ( $^1\text{H}$ -DEPT) do composto **10**.

### 9. Caracterização estrutural de acetato de (S)-11-[(3-*tert*-butoxi-2-[(*N*-dodecil-*N*-metil)amino]]propanoilamino]-3,6,9-trioxa-undecilo (**11**)

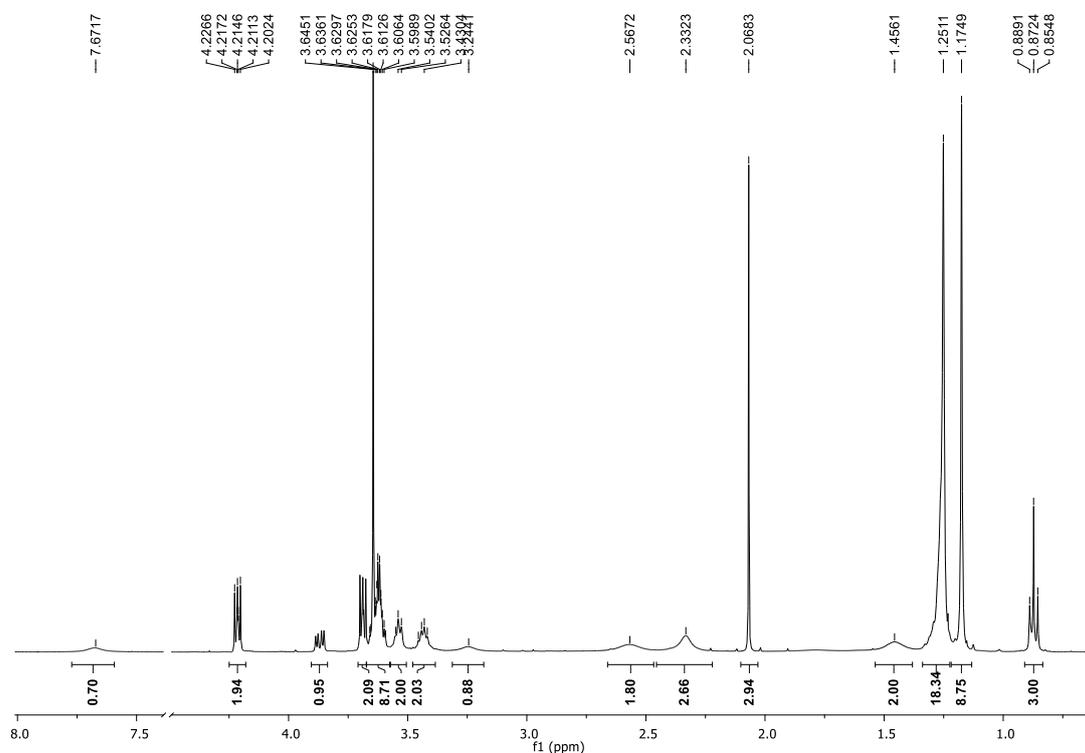


Figura 19. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **11** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

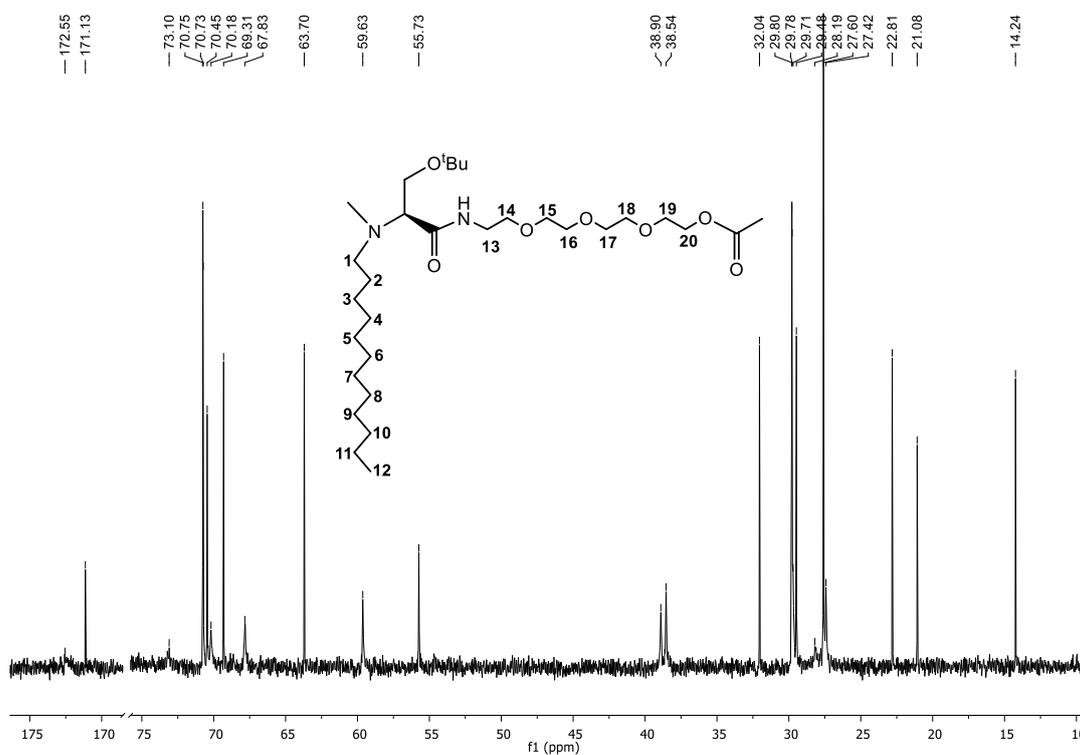


Figura 20. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **11** ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz).

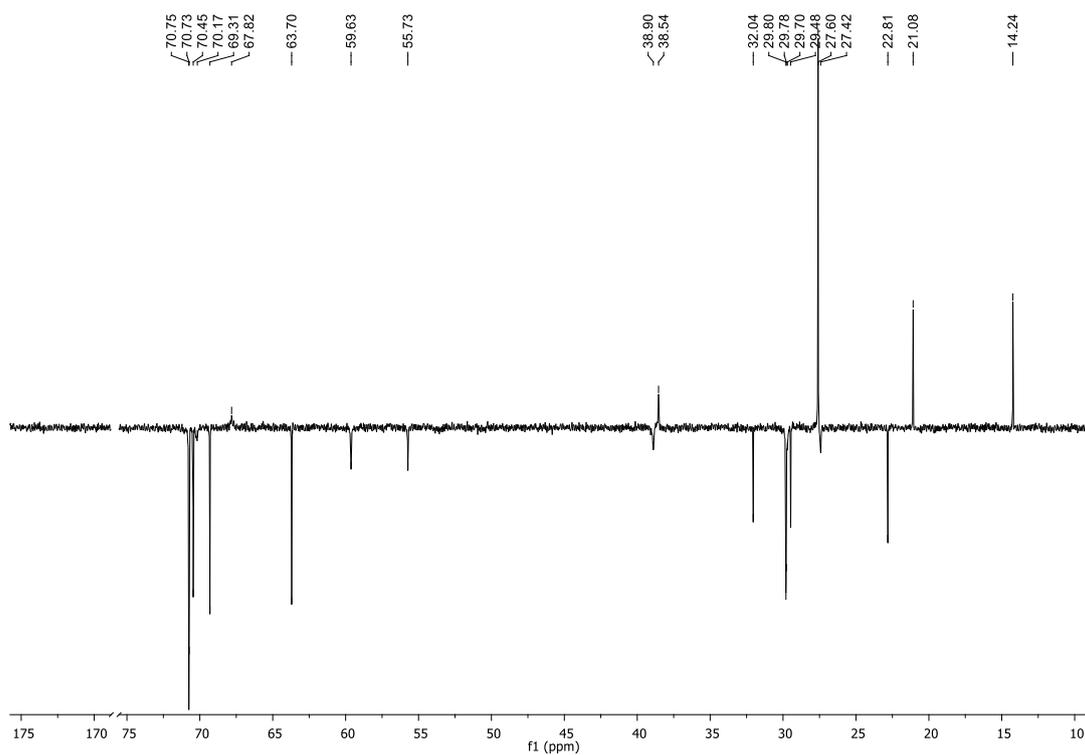


Figura 21. Espectro de DEPT do composto 11 ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz).

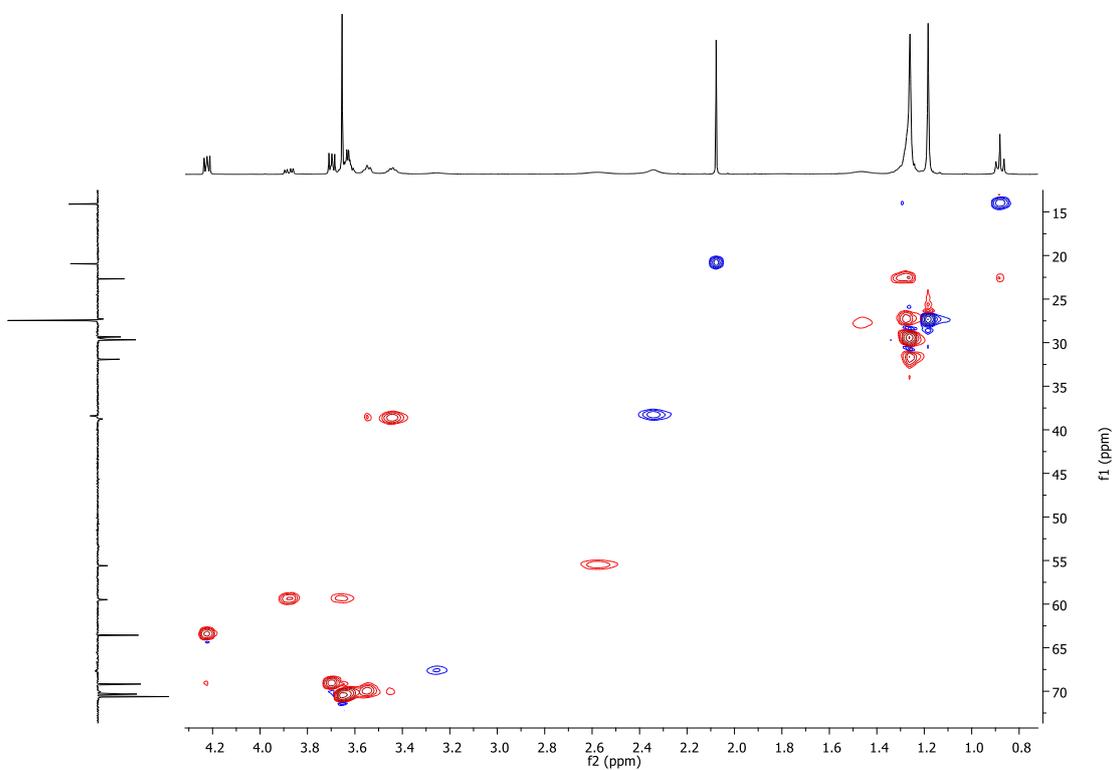


Figura 22. Espectro de HSQC ( $^1\text{H}$ -DEPT) do composto 11.

## 10. Caracterização estrutural de (S)-3-(*tert*-butoxi)-2-[(*N*-dodecil-*N*-metil)amino]-*N*-(3,6,9-trioxa-11-hidroxi-undecil)propanamida (**12**)

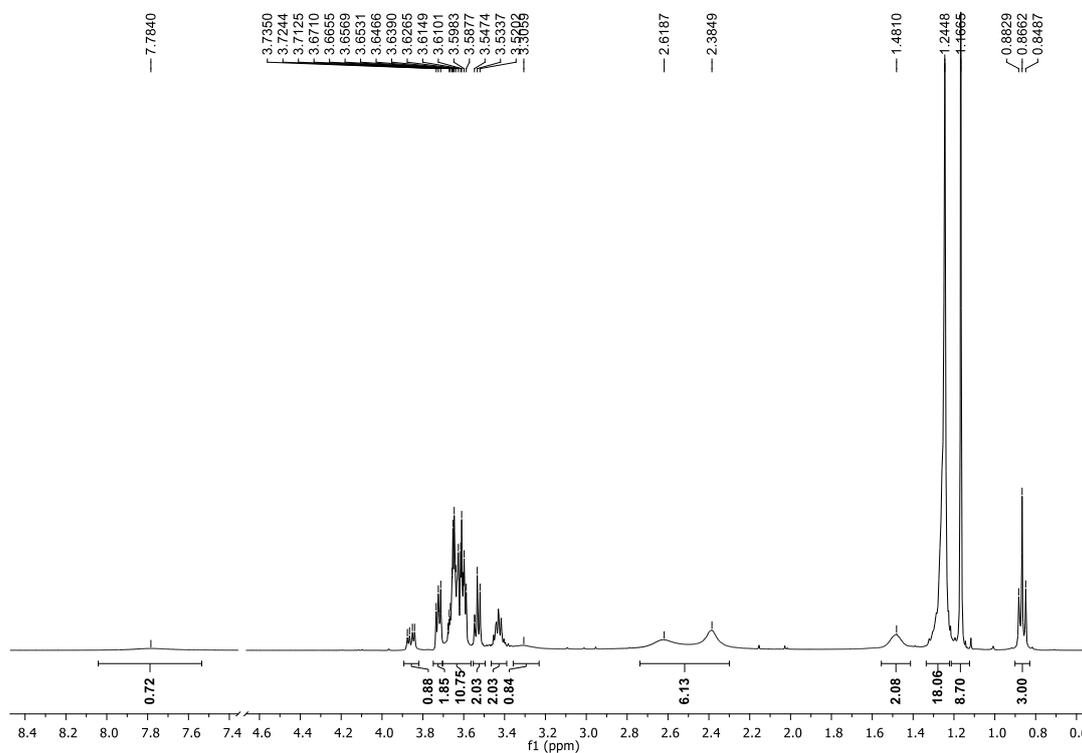


Figura 23. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **12** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

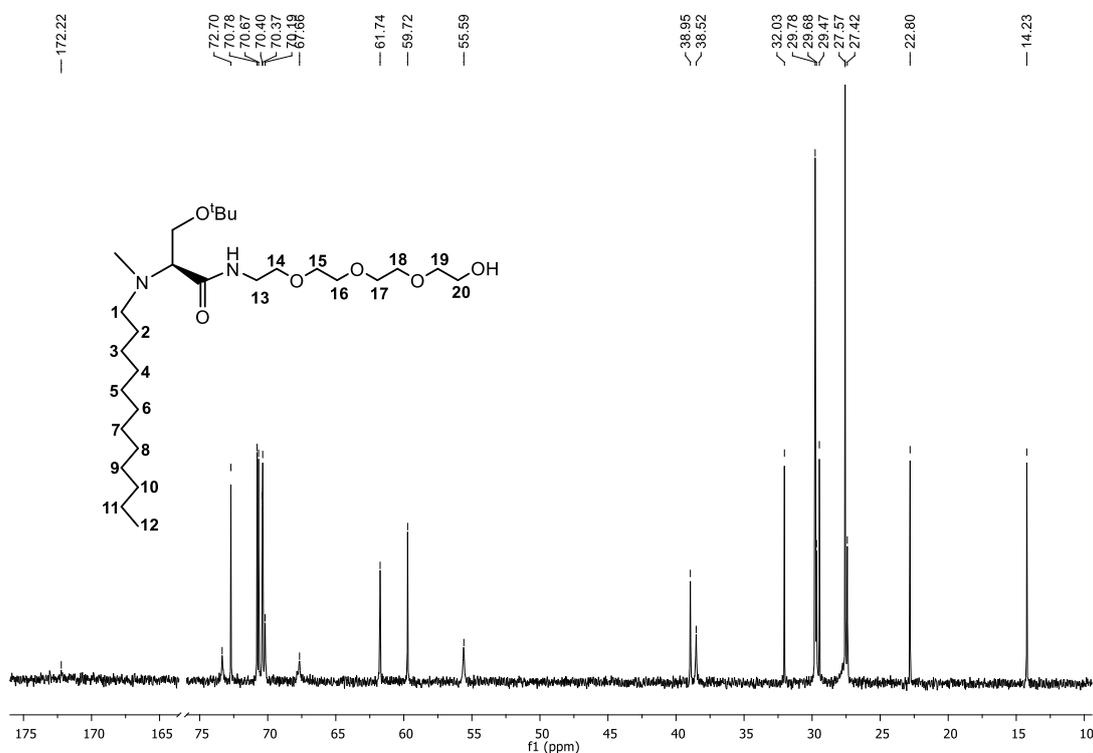


Figura 24. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **12** ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz).

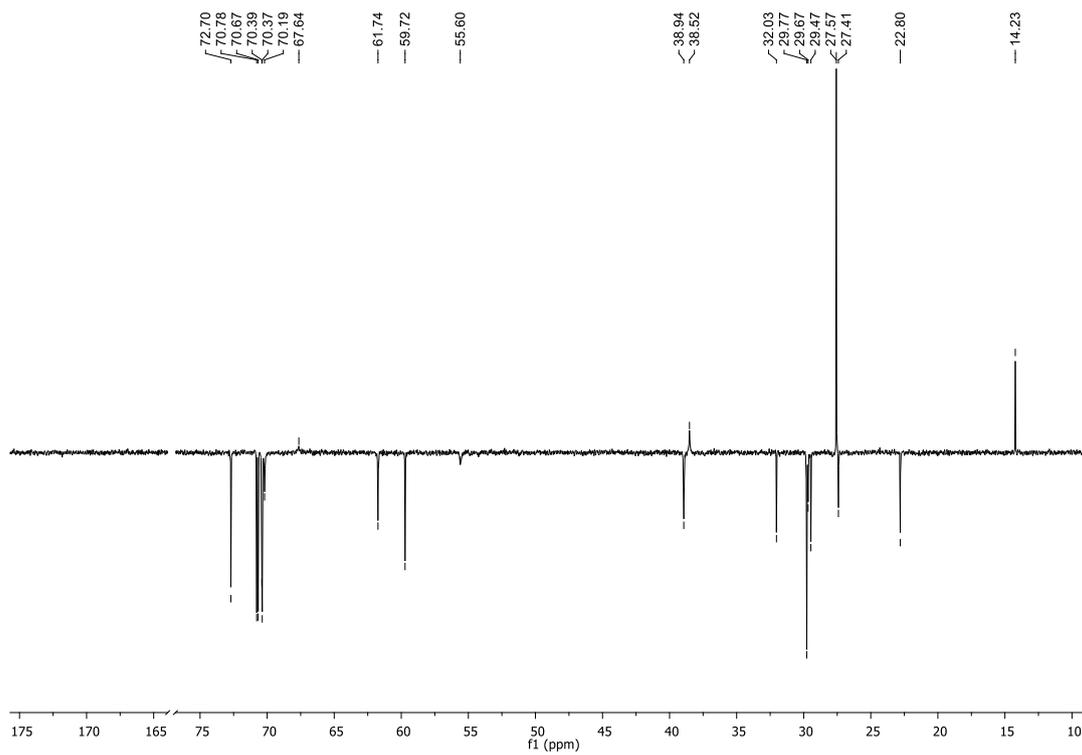


Figura 25. Espectro de DEPT do composto 12 ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz).

## 11. Caracterização estrutural de iodeto de (S)-N-{(2-*terc*-butoxi)-1-[N-(3,6,9-trioxa-undecil)carbamoi]etil}-N-dodecil-N,N-dimetilamônio (13)

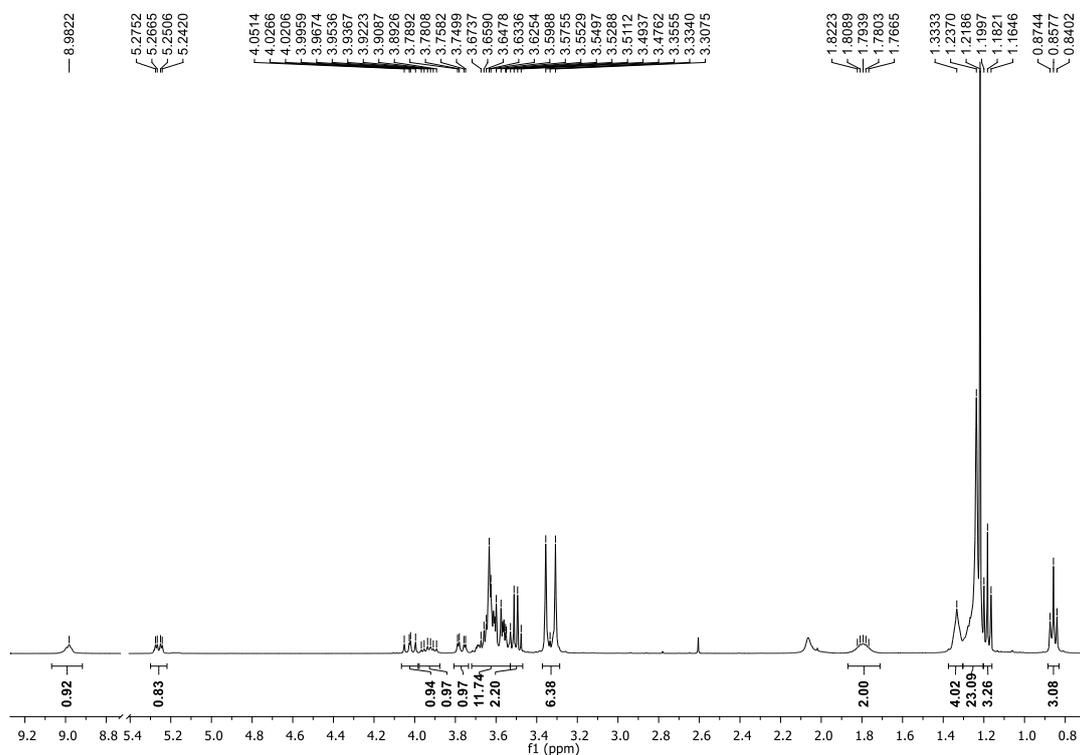


Figura 26. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 13 ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

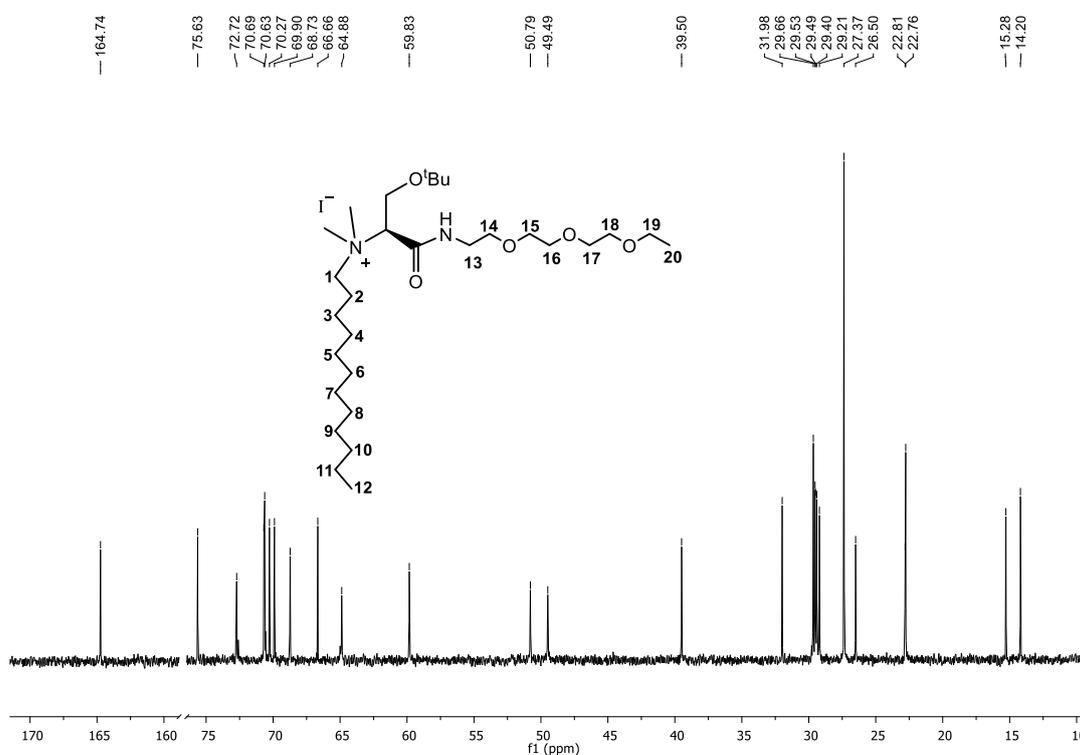


Figura 27. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 13 ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz).

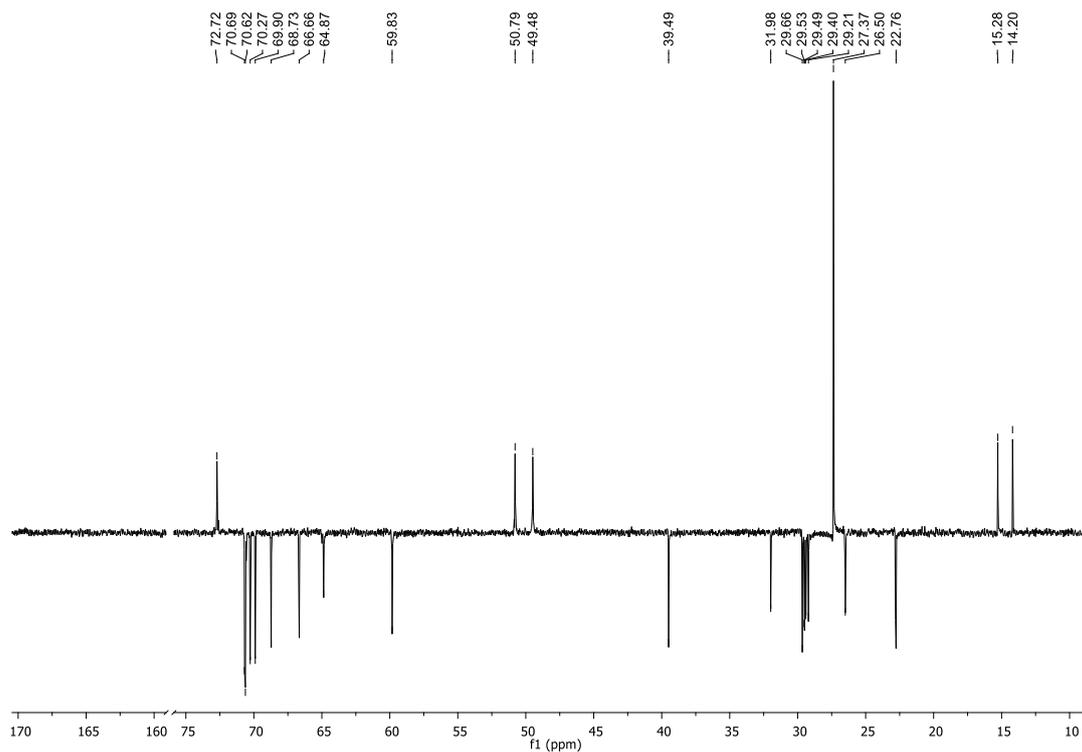


Figura 28. Espectro de DEPT do composto 13 ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz).

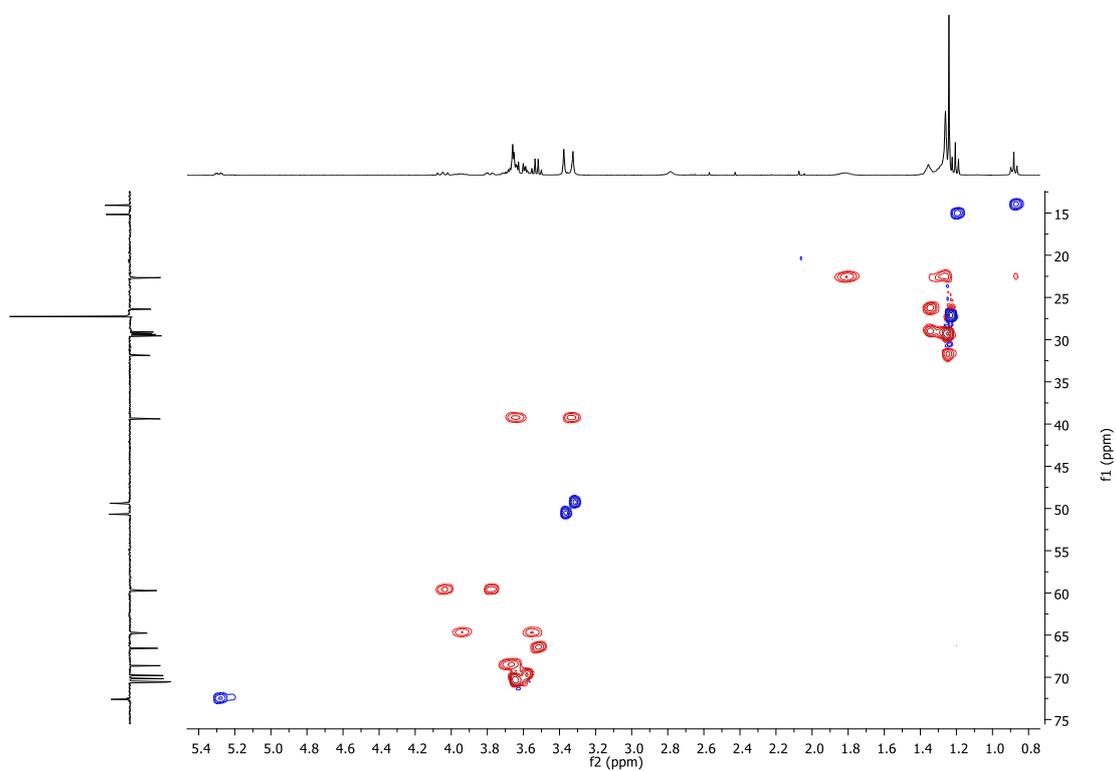


Figura 29. Espectro de HSQC ( $^1\text{H}$ -DEPT) do composto 13.

## 12. Caracterização estrutural de iodeto de (S)-N-((2-*terc*-butoxi)-1-[N-(3,6,9-trioxa-11-hidroxi-undecil)carbamoil]etil)-N-dodecil-N,N-dimetilamônio (14)

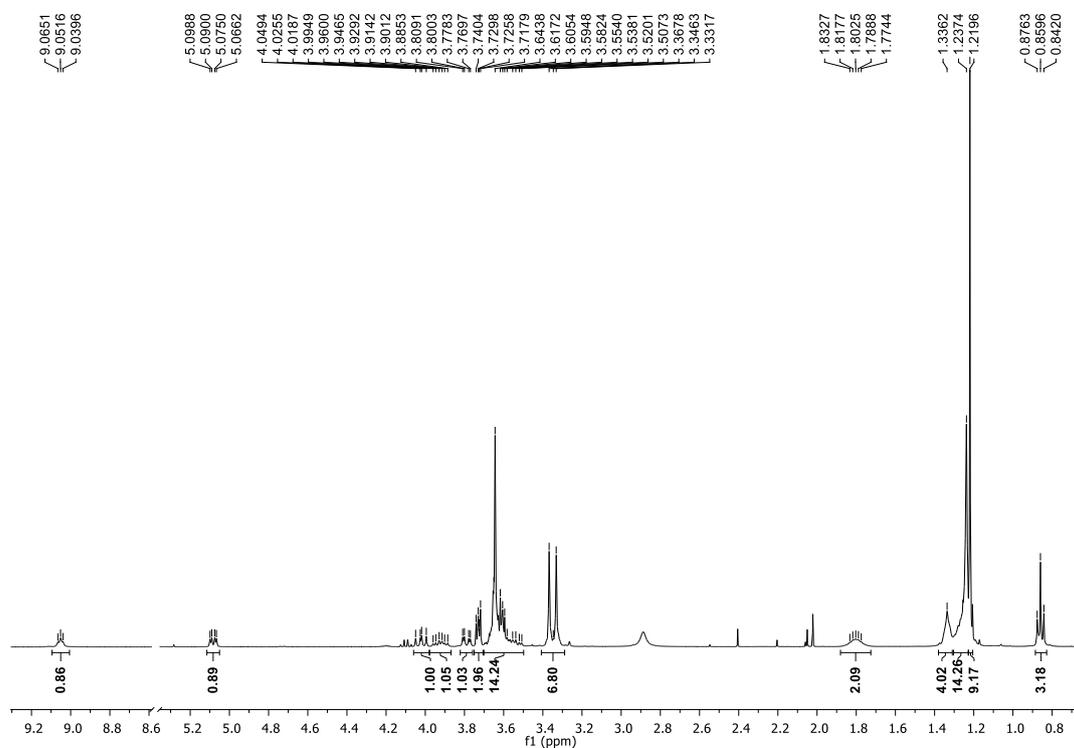


Figura 30. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 14 ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

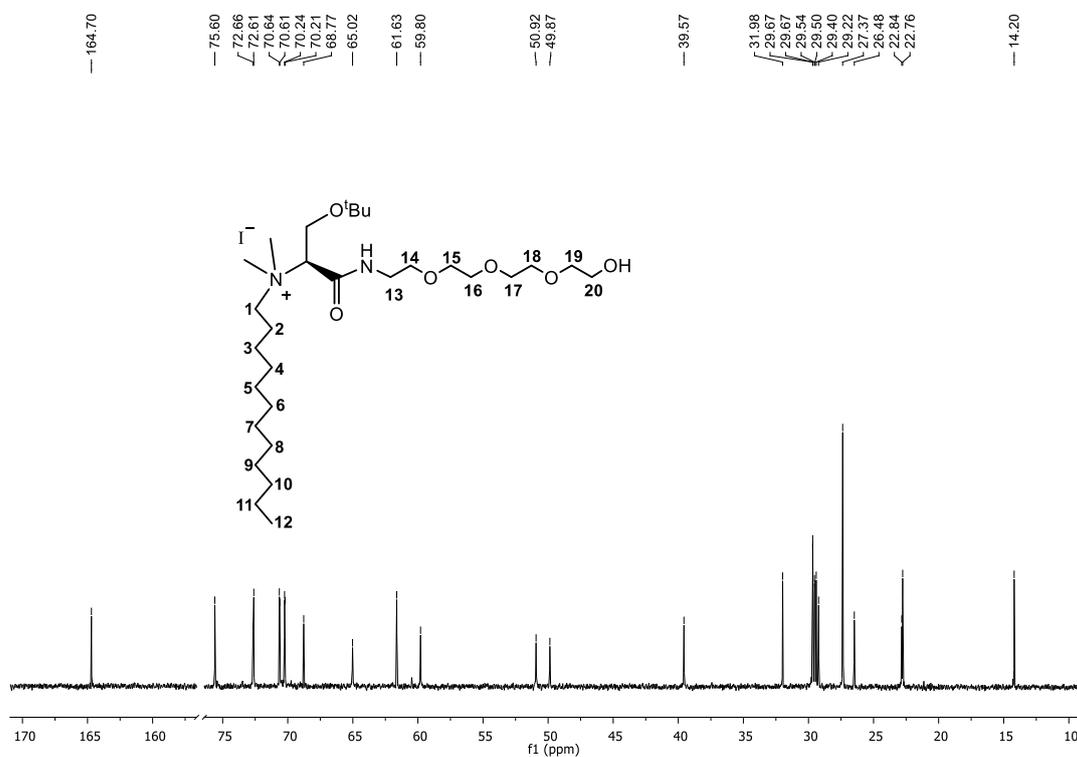


Figura 31. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 14 ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz).

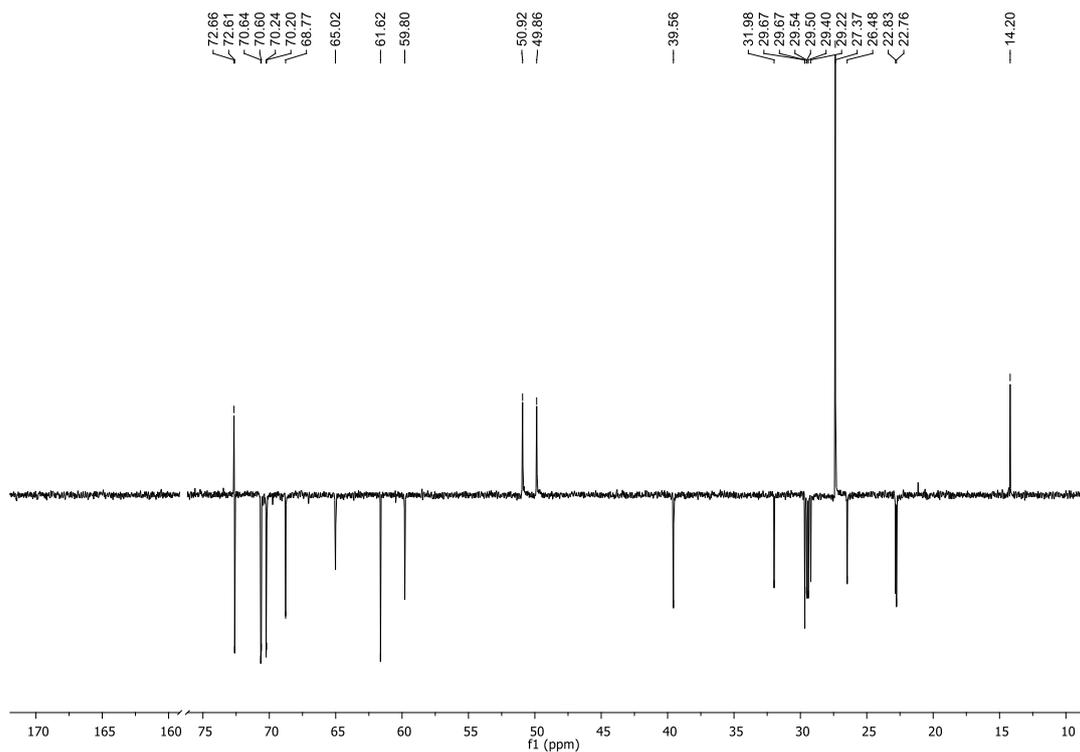


Figura 32. Espectro de DEPT do composto 14 ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz).

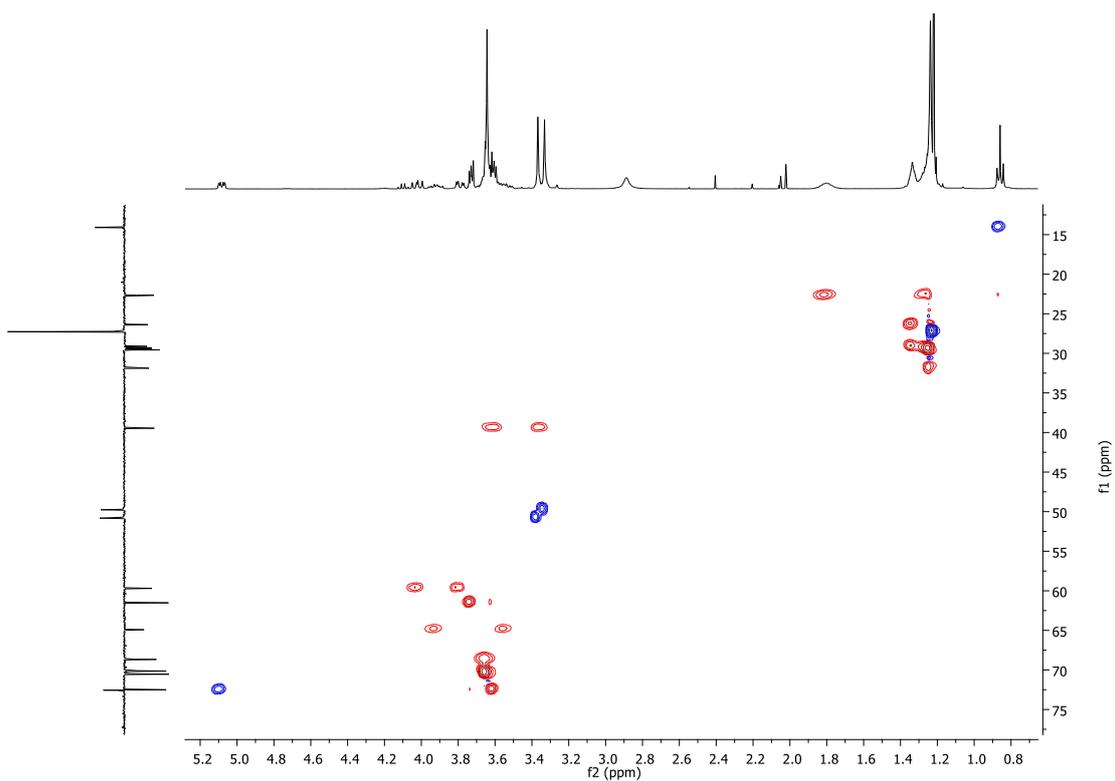


Figura 33. Espectro de HSQC ( $^1\text{H}$ -DEPT) do composto 14.

### 13. Caracterização estrutural de (S)-2-[(N-dodecil-N-metil)amino]-3-hidroxi-N-(3,6,9-trioxa-undecil)propanamida (15)

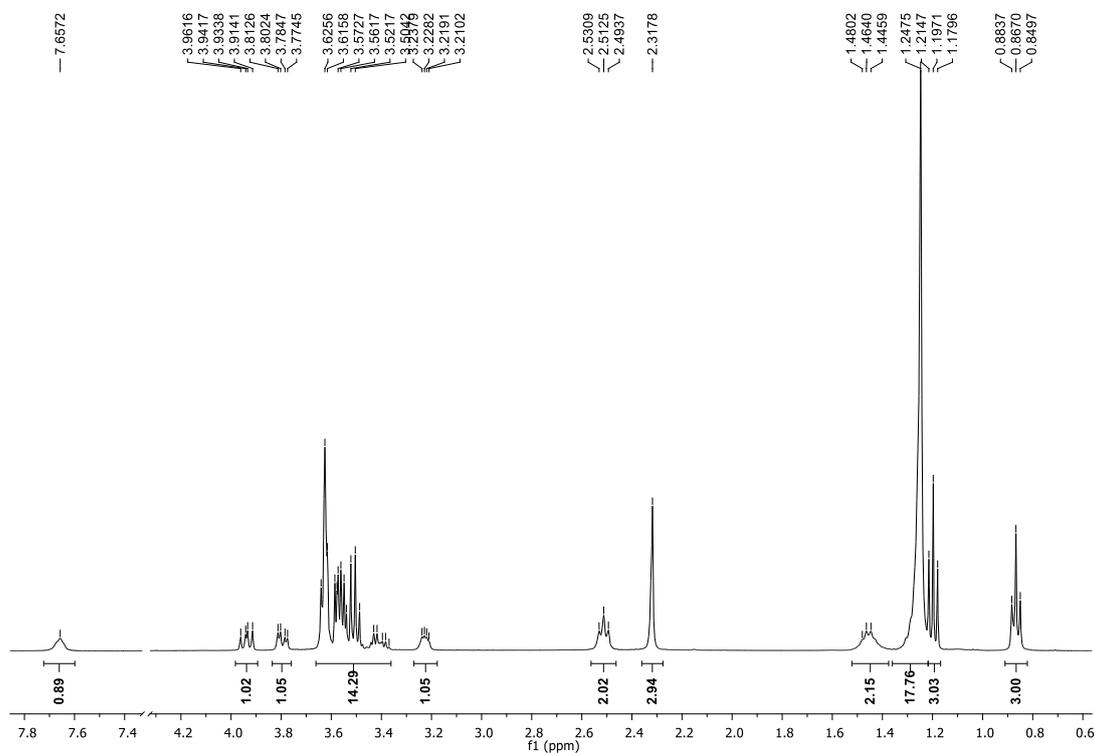


Figura 34. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 15 ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

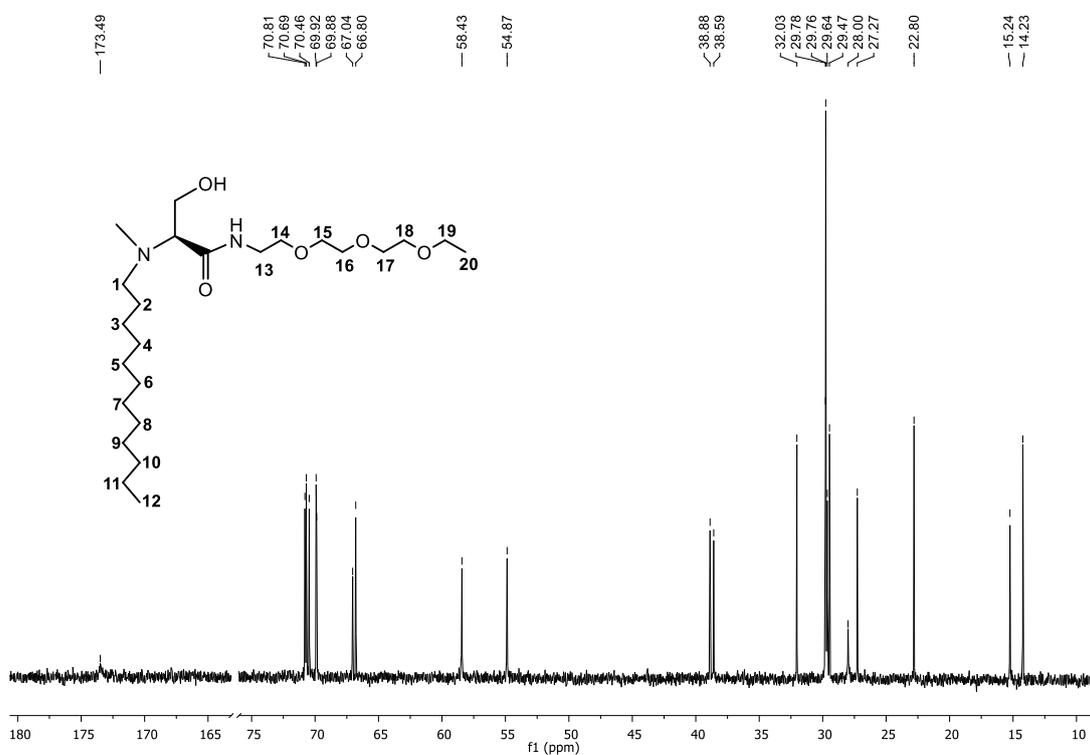


Figura 35. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 15 ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz).

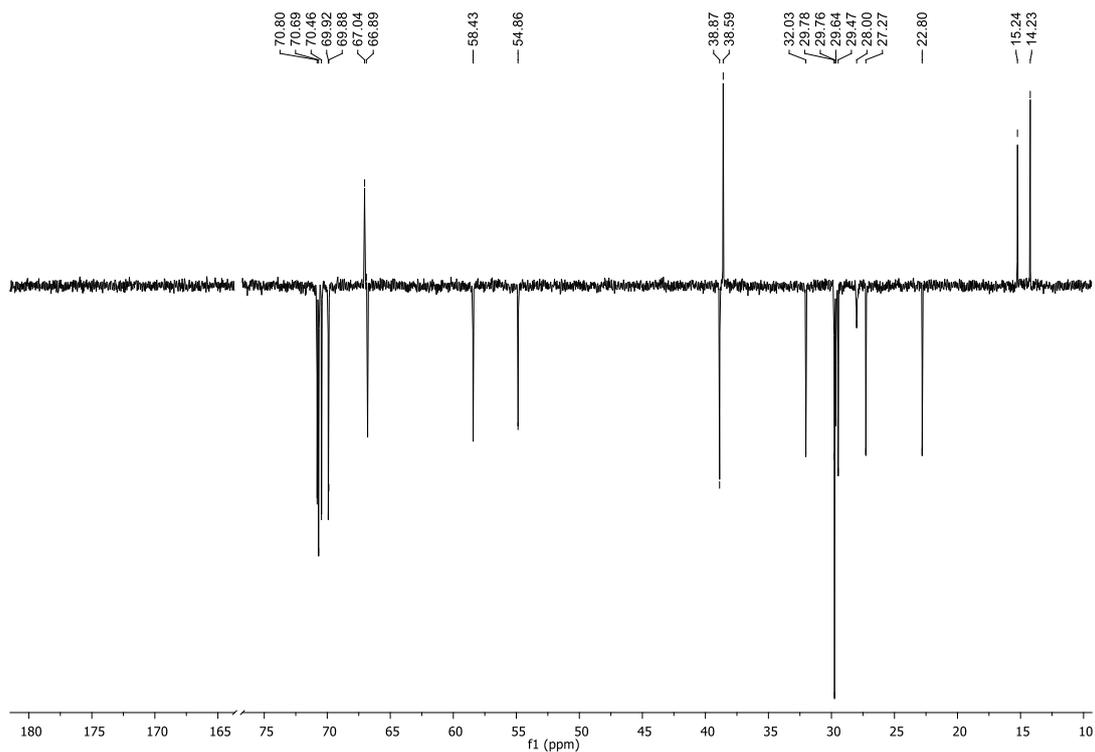


Figura 36. Espectro de DEPT do composto 15 ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz).

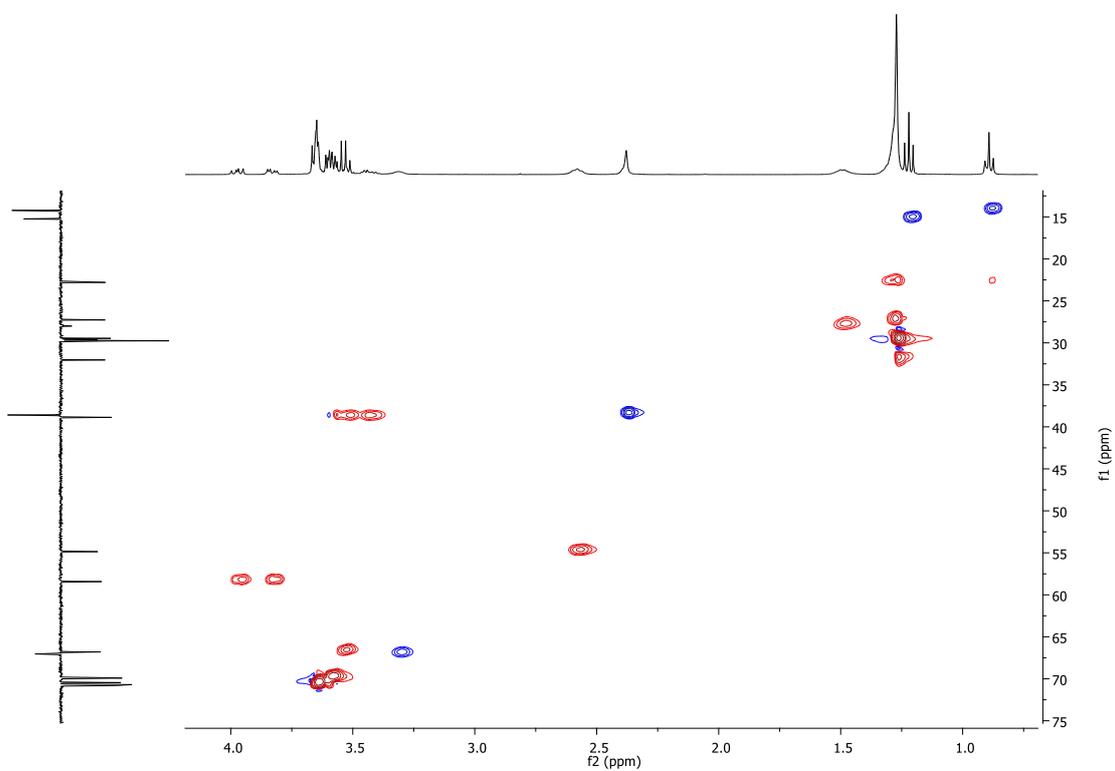
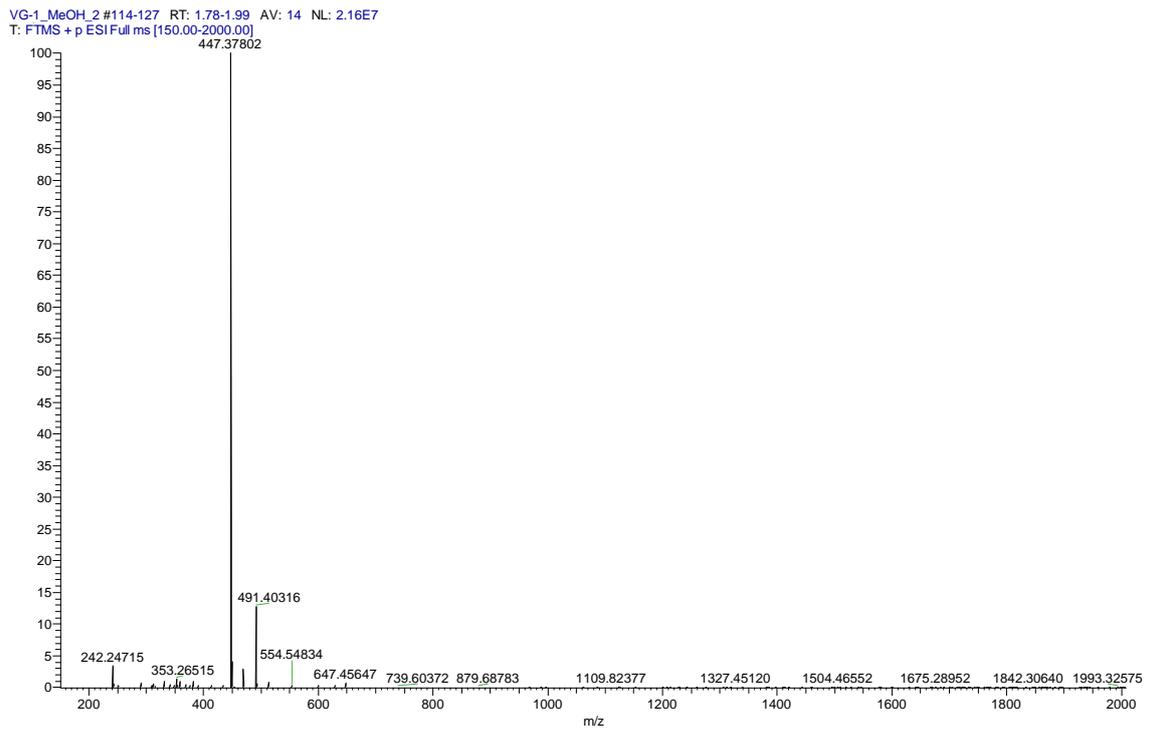


Figura 37. Espectro de HSQC ( $^1\text{H-DEPT}$ ) do composto 15.



**Figura 38.** Espectro de EMAR (ESI, MeOH) em modo positivo [ $M^+$ ] do composto **15**.

### 14. Caracterização estrutural de (S)-2-[(N-dodecil-N-metil)amino]-3-hidroxi-N-(3,6,9-trioxa-11-hidroxi-undecil)propanamida (**16**)

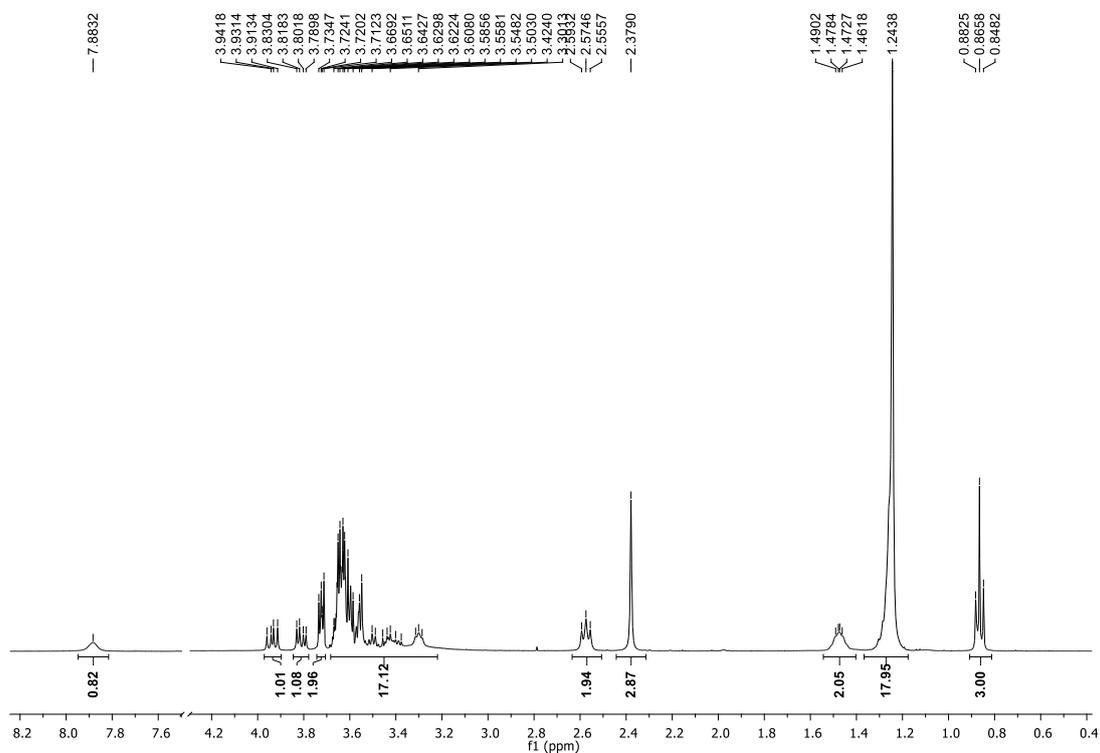


Figura 39. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **16** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

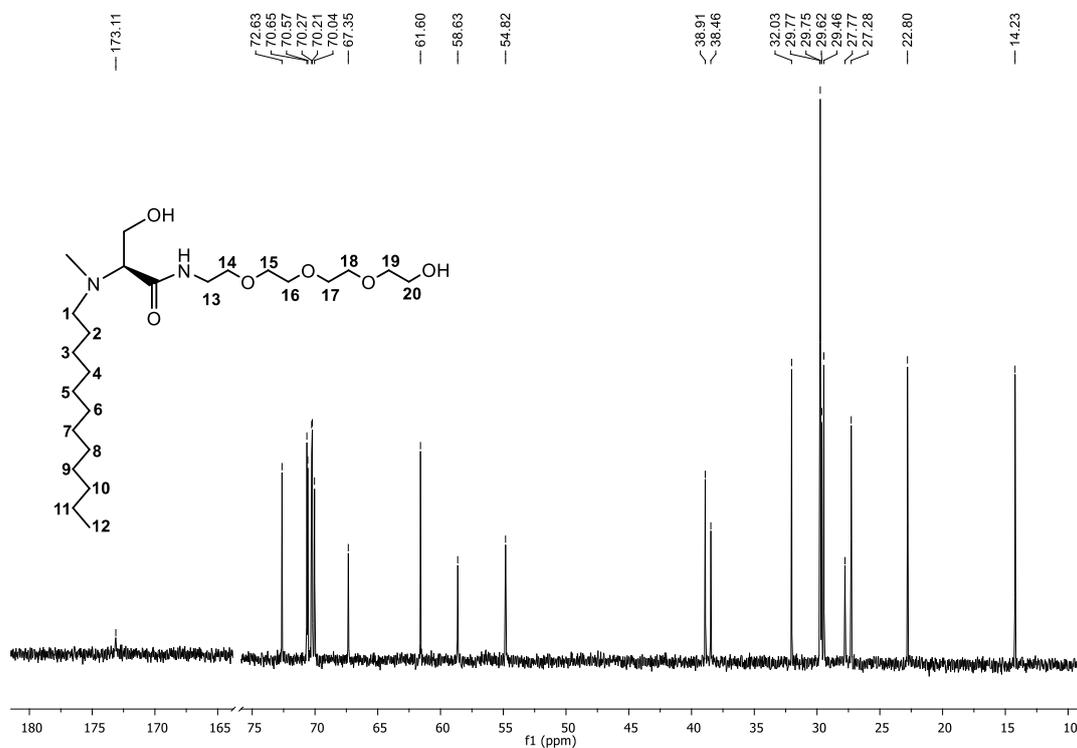


Figura 40. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **16** ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz).

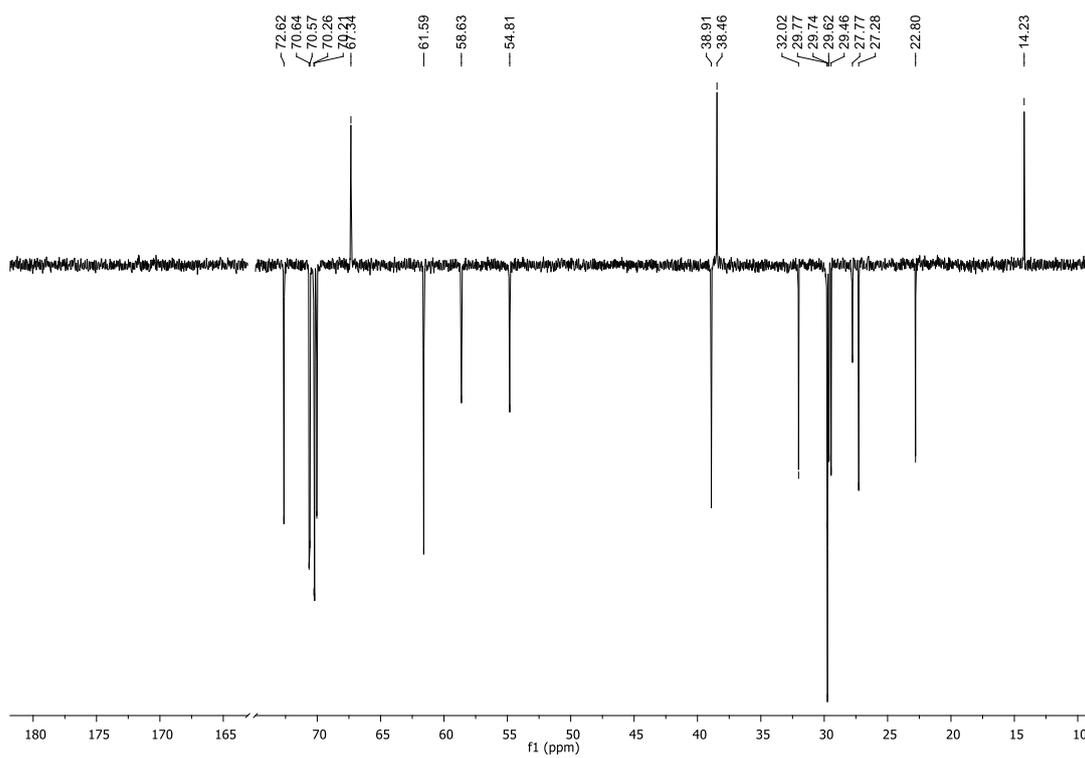


Figura 41. Espectro de DEPT do composto 16 ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz).

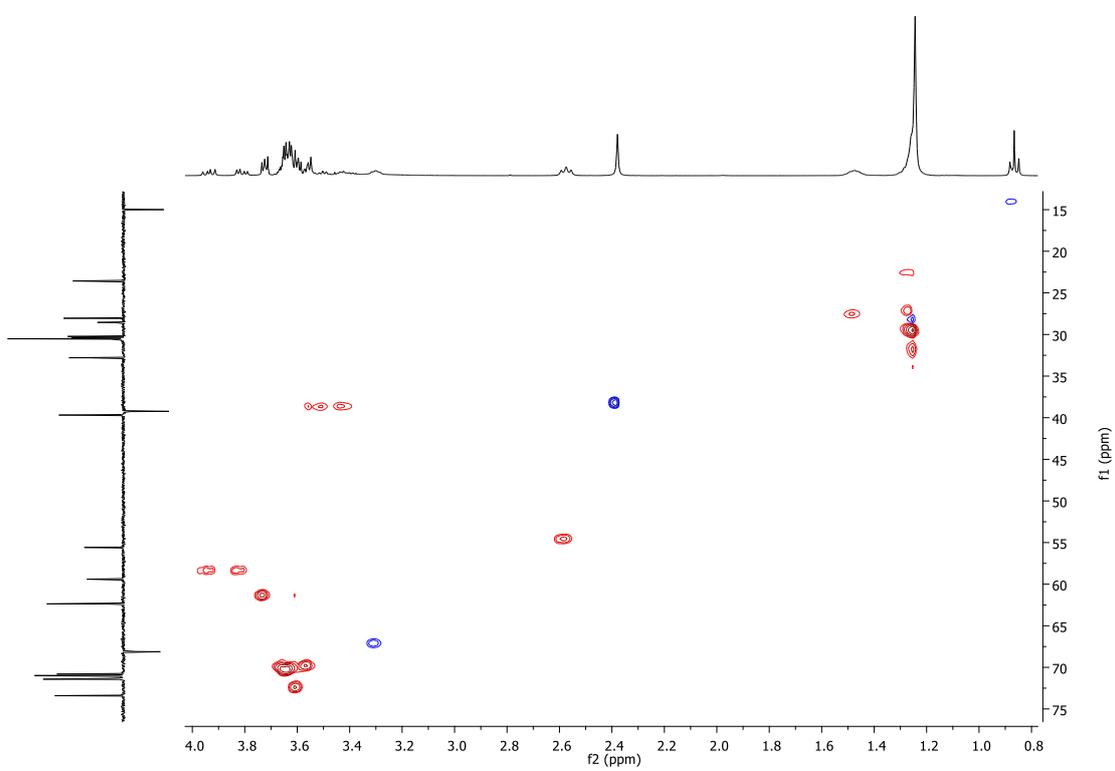
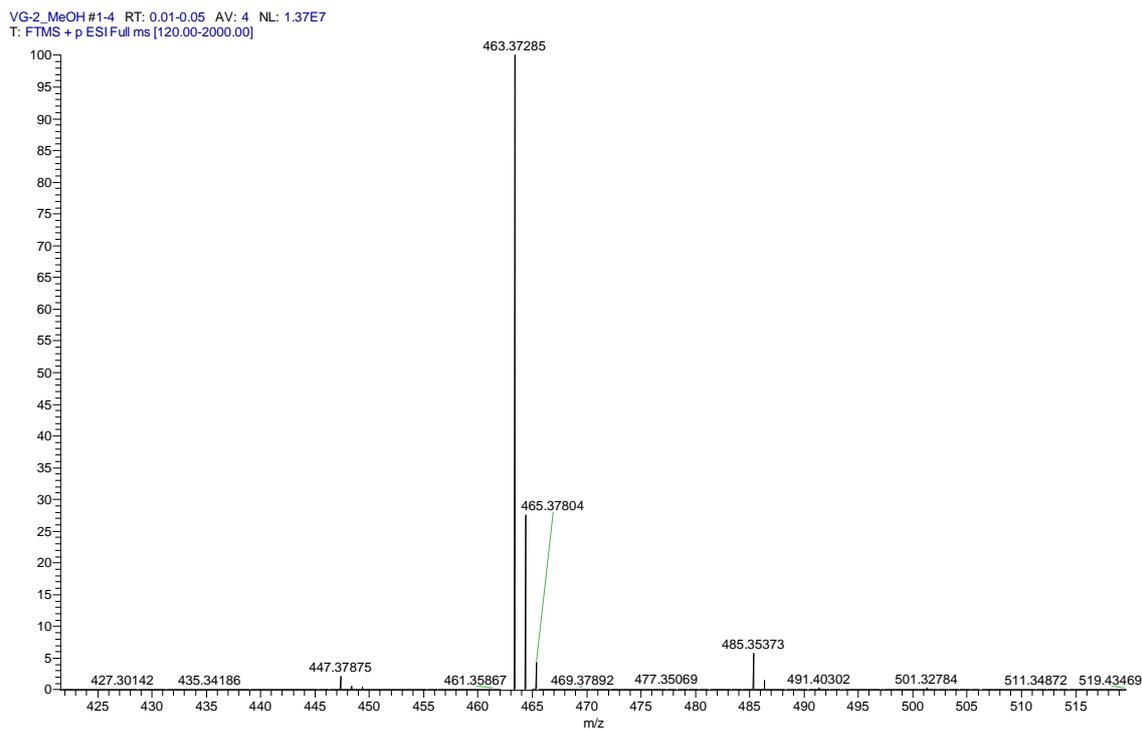


Figura 42. Espectro de HSQC ( $^1\text{H}$ -DEPT) do composto 16.



**Figura 43.** Espectro de EMAR (ESI, MeOH) em modo positivo [ $M^+$ ] do composto **16**.

### 15. Caracterização estrutural de trifluoracetato de (S)-N-((2-hidroxi)-1-[N-(3,6,9-trioxa-undecil)carbamoil]etil)-N-dodecil-N,N-dimetilamônio (17)

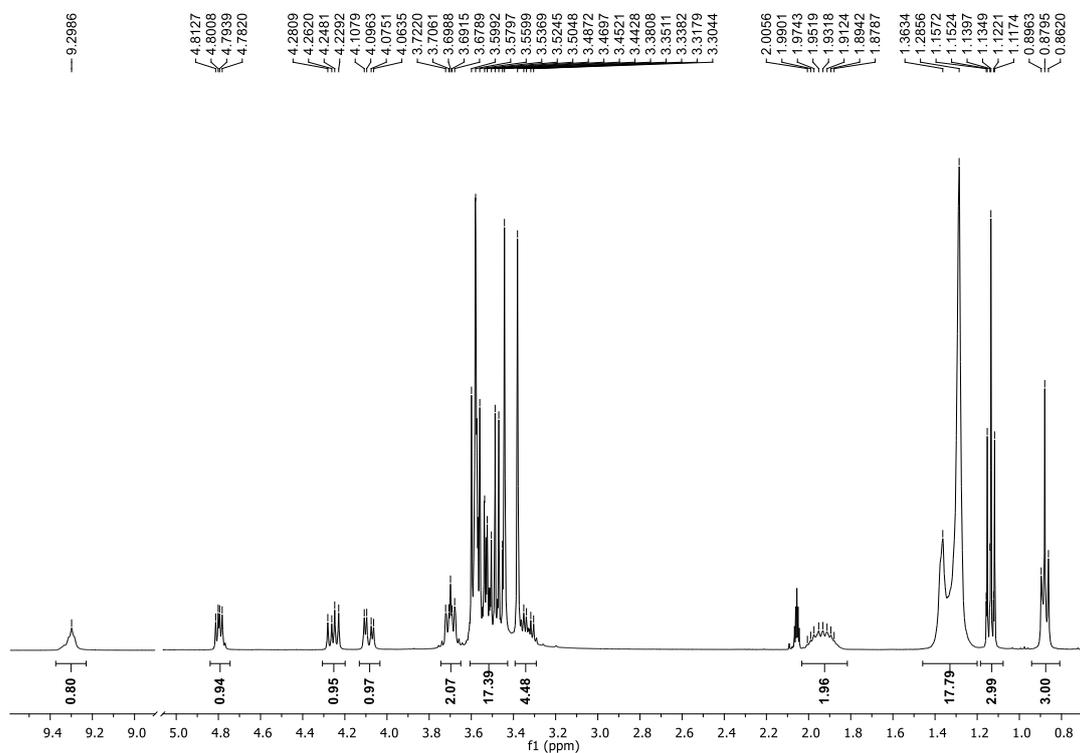


Figura 44. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 17 ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ , 400 MHz).

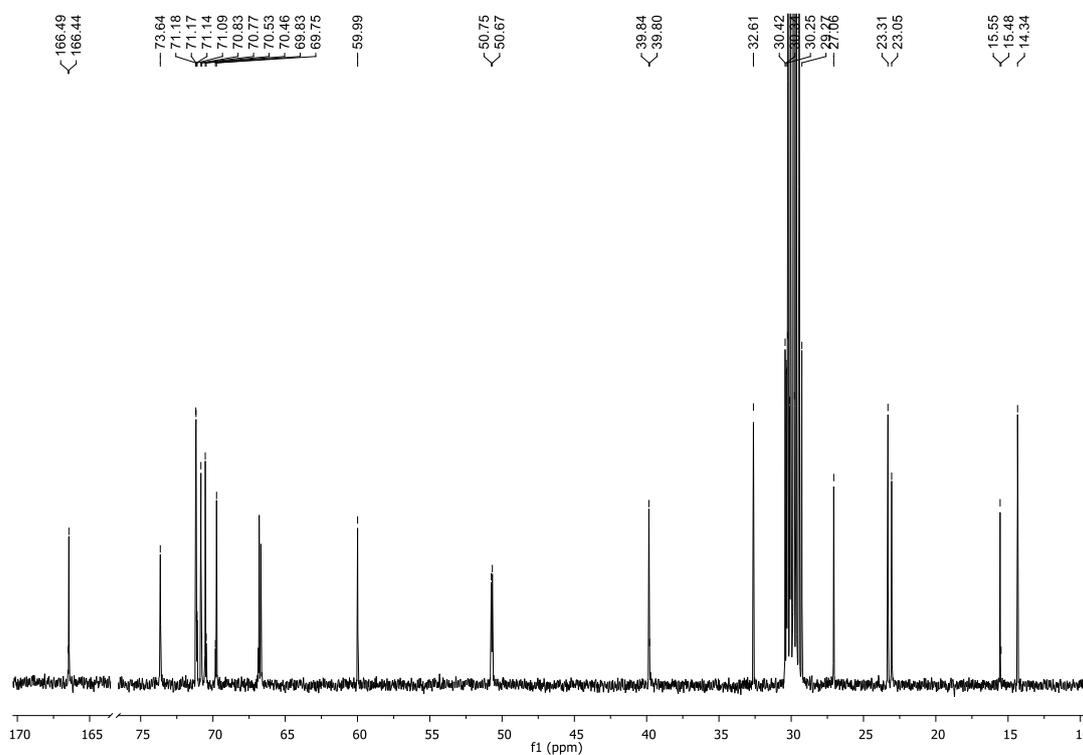


Figura 45. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 17 ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ , 101 MHz).

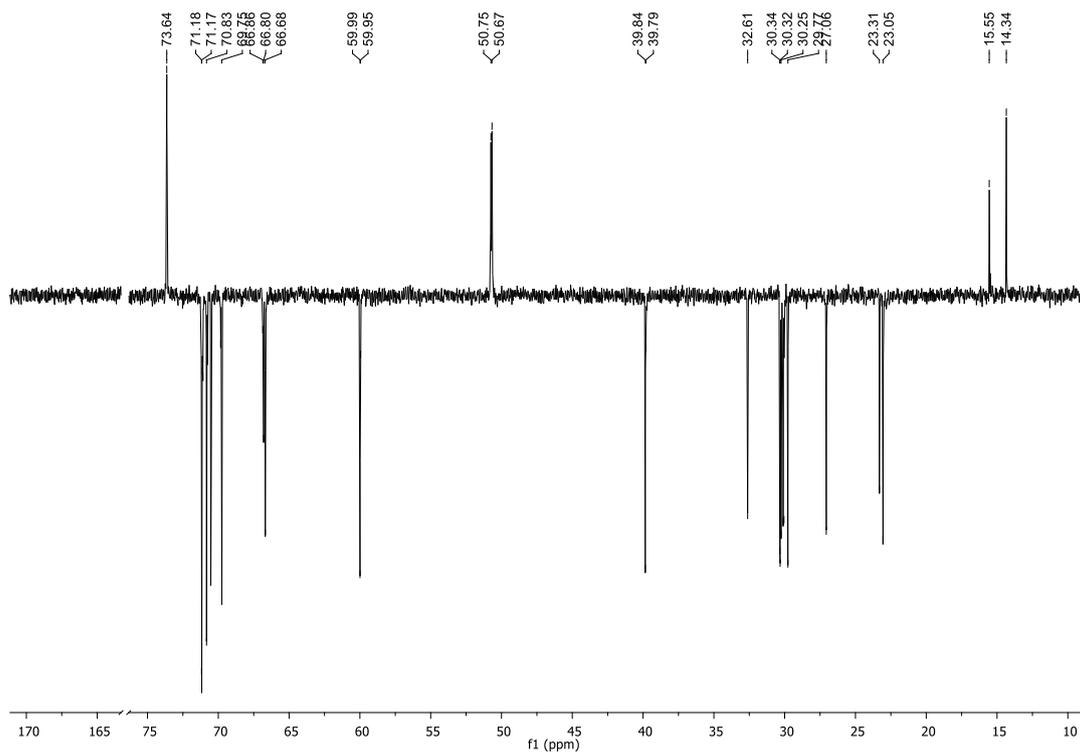


Figura 46. Espectro de DEPT do composto 17 ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ , 101 MHz).

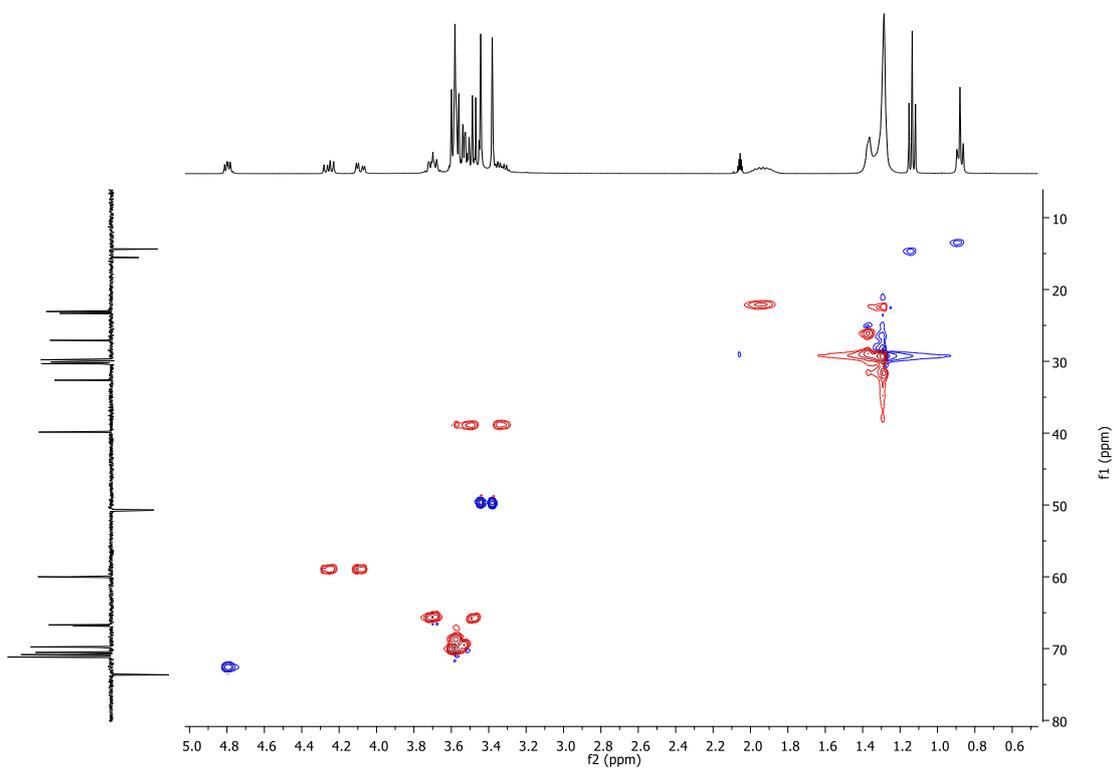


Figura 47. Espectro de HSQC ( $^1\text{H-DEPT}$ ) do composto 17.

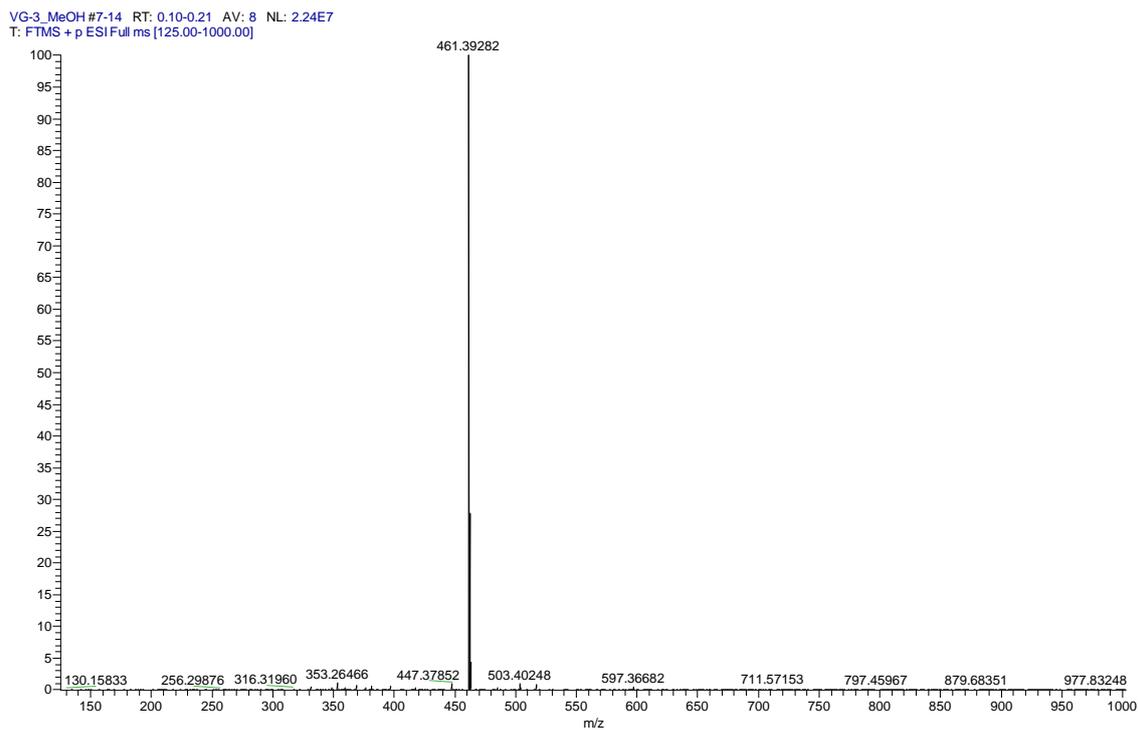


Figura 48. Espectro de EMAR (ESI, MeOH) em modo positivo [M<sup>+</sup>] do composto 17.

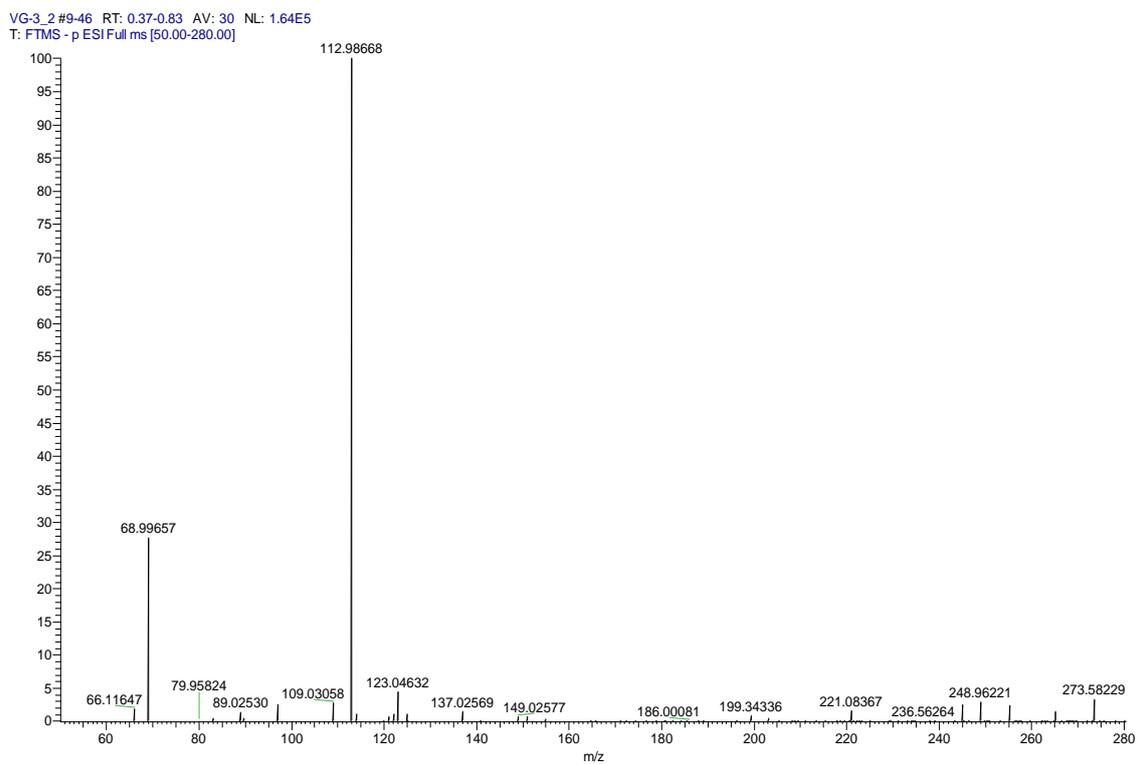


Figura 49. Espectro de EMAR (ESI, MeOH) em modo negativo [M<sup>-</sup>] do composto 17.

**16. Caracterização estrutural de trifluoracetato de (S)-N-((2-hidroxi)-1-[N-(3,6,9-trioxa-11-hidroxi-undecil)carbamoil]etil)-N-dodecil-N,N-dimetilamônio (18)**

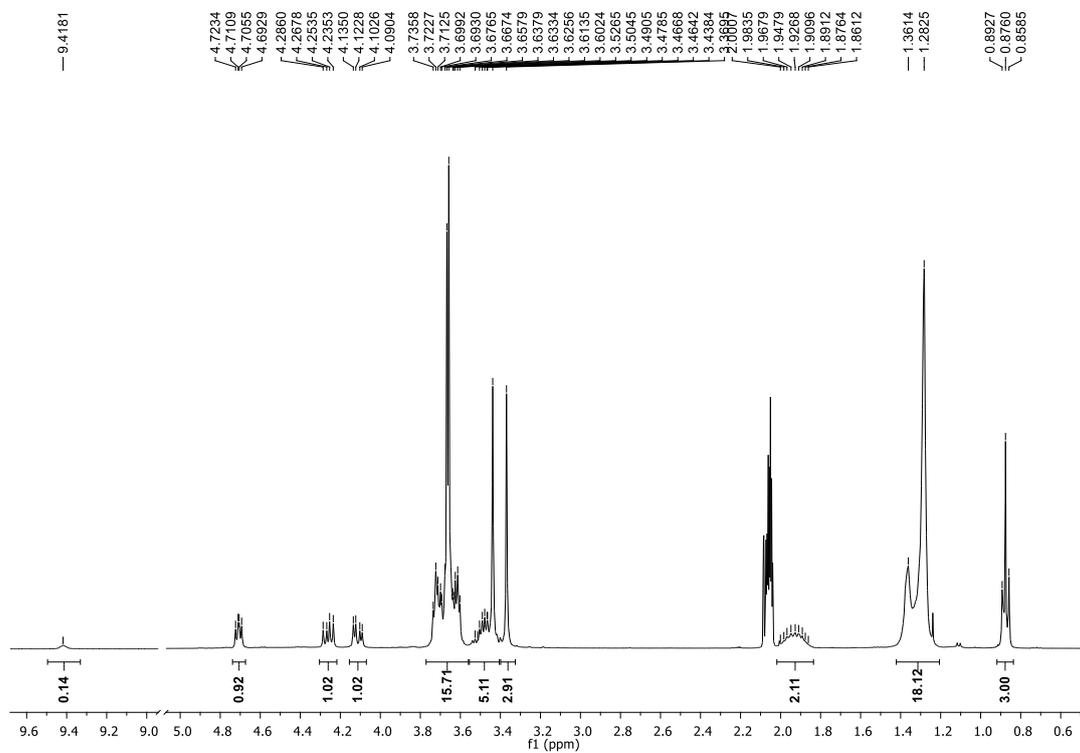


Figura 50. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **18** ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ , 400 MHz).

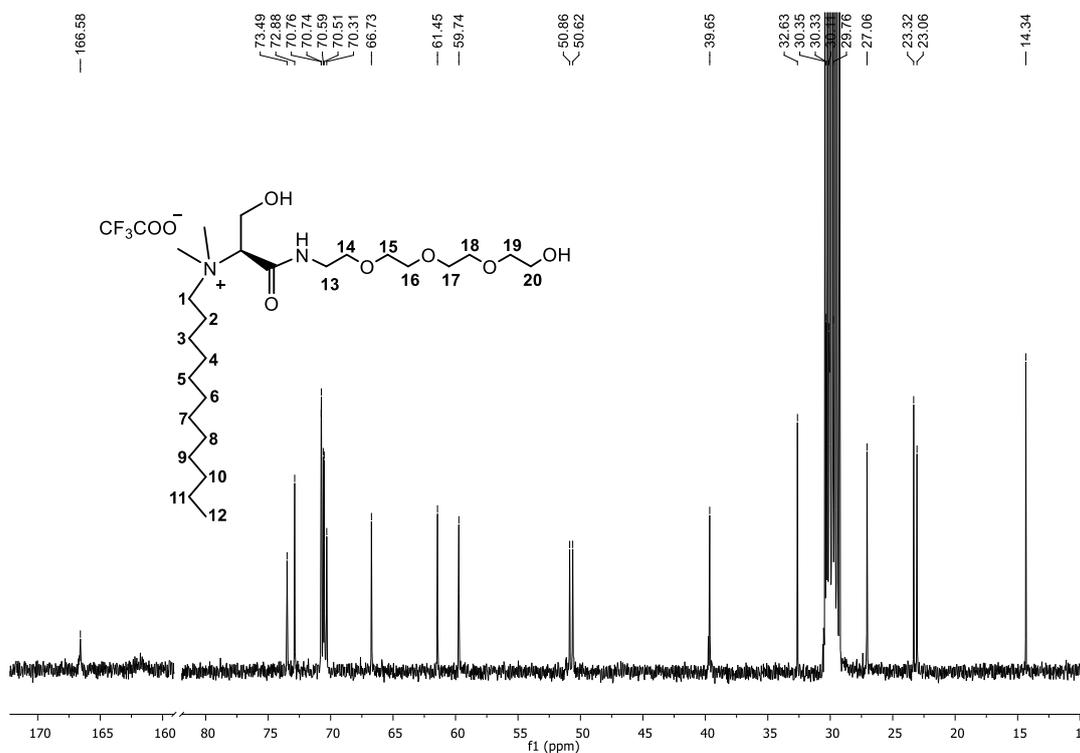


Figura 51. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **18** ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ , 101 MHz).

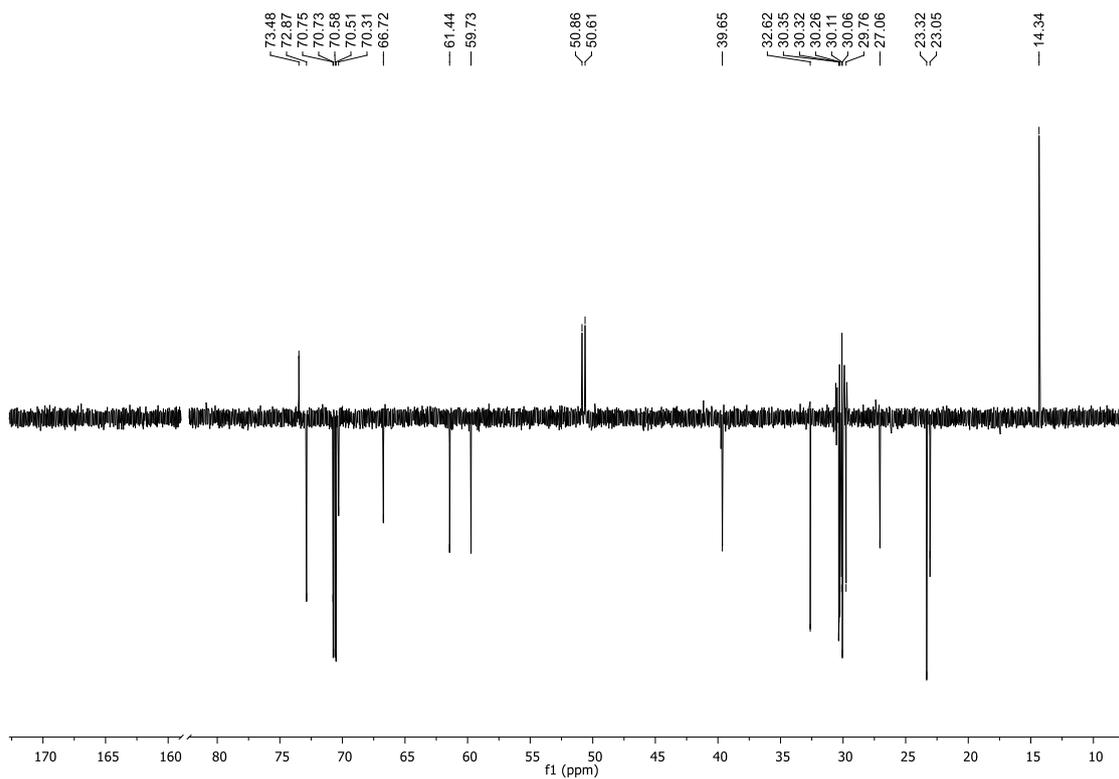


Figura 52. Espectro de DEPT do composto **18** ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 101 MHz).

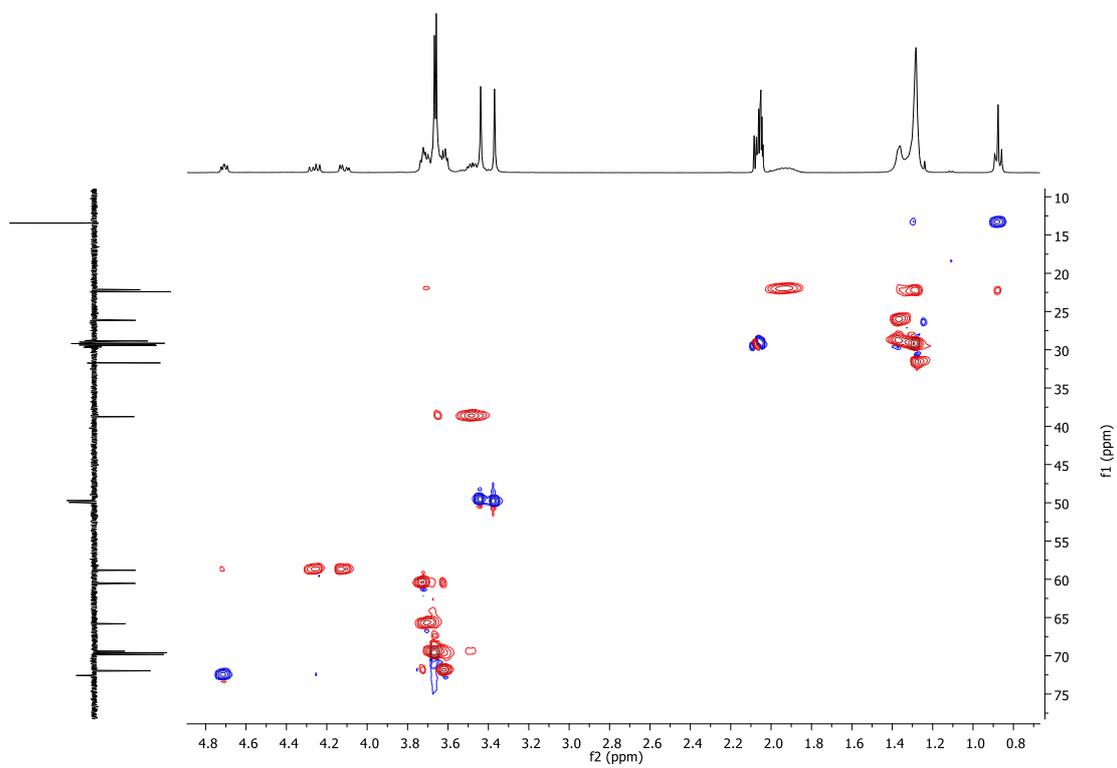


Figura 53. Espectro de HSQC (<sup>1</sup>H-DEPT) do composto **18**.

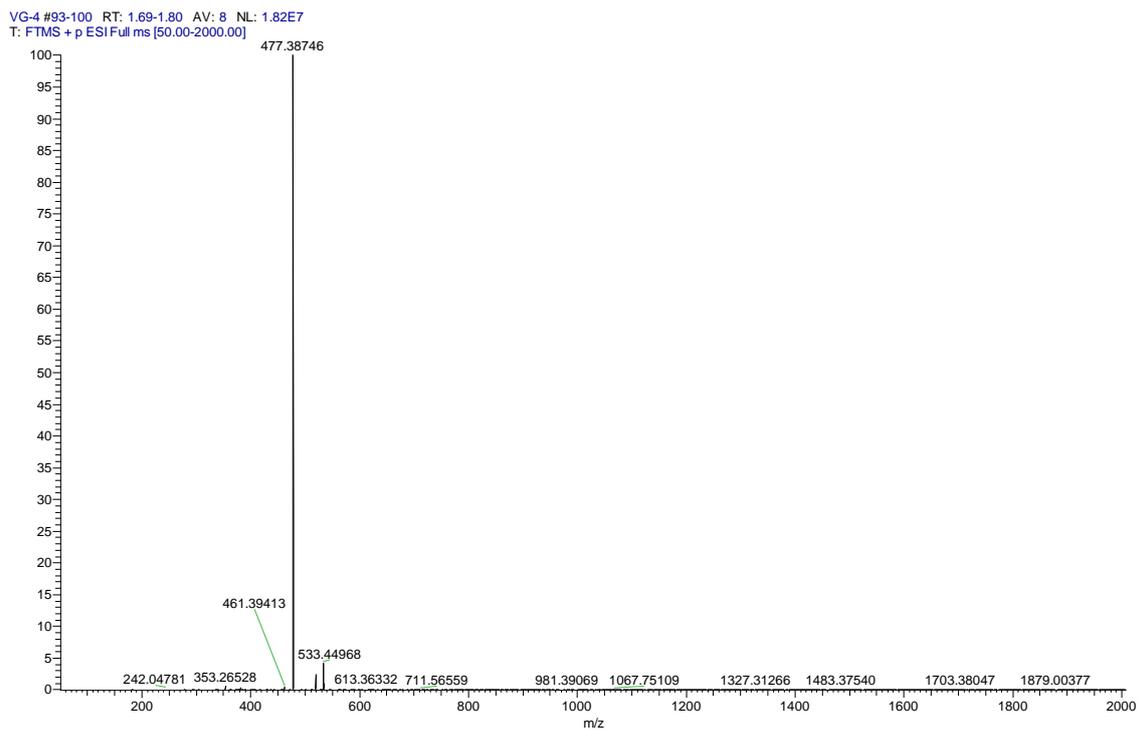


Figura 54. Espectro de EMAR (ESI, MeOH) em modo positivo [M<sup>+</sup>] do composto 18.

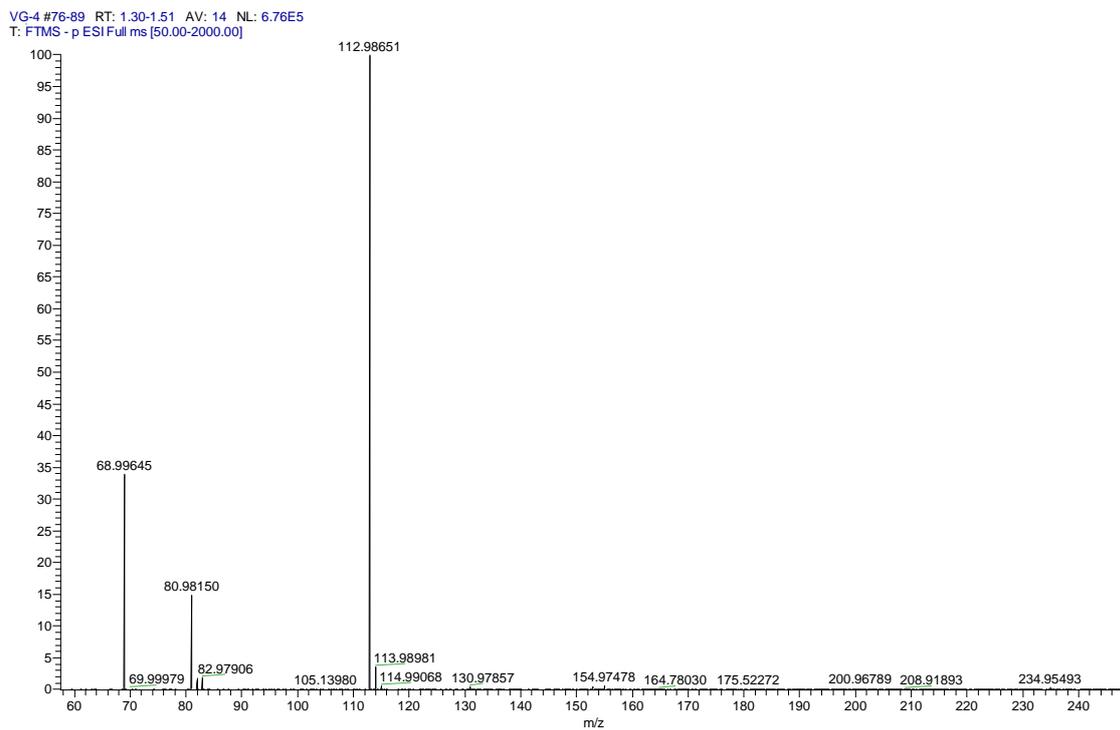


Figura 55. Espectro de EMAR (ESI, MeOH) em modo negativo [M<sup>-</sup>] do composto 18.