

Universidade Federal de Juiz de Fora
Pós-Graduação em Química
Doutorado em Química

Gustavo Senra G. de Carvalho

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO
BIOLÓGICA DE CICLONUCLEOSÍDEOS, BIOISÓSTEROS
DO RESVERATROL E HETEROCICLOS
NITROGENADOS.

Juiz de Fora
2011

Gustavo Senra G. de Carvalho

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO
BIOLÓGICA DE CICLONUCLEOSÍDEOS, BIOISÓSTEROS
DO RESVERATROL E HETEROCICLOS
NITROGENADOS.

Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Química da Universidade
Federal de Juiz de Fora como requisito
parcial para obtenção do Título de
Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Adilson David da Silva.

Juiz de Fora
2011

Carvalho, Gustavo Senra Gonçalves de.

Síntese, caracterização e avaliação biológica de
ciclonucleosídeos, bioisómeros do resveratrol e heterociclos
nitrogenados / Gustavo Senra G. de Carvalho. – 2011
258 f. : il.

Tese (Doutorado em Química)–Universidade Federal de Juiz
de Fora, Juiz de Fora, 2011.

1. Síntese química. 2. Carboidratos. 3. I. Título.

CDU 542.057

Dedico esta Tese a minha esposa, Roberta, companheira de todos os momentos, tanto nas vitórias quanto nas derrotas. Obrigado meu amor por me acompanhar não só nessa caminhada profissional, mas também por estar sempre pronta a ficar ao meu lado com seu carinho, atenção e inteligência, qualidades admiráveis para uma dama que você sempre foi e será. Te amo!

AGRADECIMENTOS

À minha família, meus irmãos Diego e Maria Alice, pelo companheirismo amizade e afeto demonstrado cada qual à sua bela maneira. E aos meus sobrinhos lindos Emanuel, Sophia, Ana Clara e Júlia pelos momentos divertidos sempre quando estamos juntos. Mas por último, mas não menos importante à minha mãe, Júlia, obrigado pelo exemplo de caráter, dedicação à família e ao trabalho, dignos de admiração e que faz que com seus filhos tenham sempre um alicerce em suas condutas como cidadãos.

À minha esposa Roberta e sua família por me apoiarem nos momentos mais difíceis, e por me tornarem parte integrante de suas vidas.

Ao Professor Adilson David da Silva pela paciência, dedicação, amizade e principalmente pelas acaloradas discussões que proporcionaram a realização deste trabalho.

Aos professores do Departamento de Química pelos importantes momentos de formação profissional e pessoal. Em especial ao professor Mauro Vieira de Almeida pelos ensinamentos, conselhos e por me despertar o interesse pela pesquisa em Síntese Orgânica, ao Professor Richard, pelas discussões a cerca dos trabalhos, ao professor Alexandre Leitão grande incentivador desde a graduação e também aos professores Alexandre Cuin, Flávia Cavalieri e Bárbara Almeida, pois através de suas colaborações acrescentaram um número ainda maior de possibilidades a este trabalho.

Aos velhos companheiros do laboratório 3, Arturene companheira de pós-graduação desde a época do mestrado e agora minha prima também. Rafael Carvalhaes sempre muito divertido com seu jeito matuto e mineirão e um excelente amigo e companheiro de trabalho. Ao meu grande amigo Rafael Mafra sempre muito prestativo, esse menino é praticamente um gentleman. A minha filha científica Juliana um dos caracteres mais corretos que conheço, minha pupila tem se mostrado sempre muito prestativa, educada e eficiente. À minha primeira colega de bancada, Roberta minha eterna “irmã científica” fizemos nossa primeira reação no NUPEQ juntos e estendemos nossa amizade até hoje. Ao “Don” meu grande amigo Marcos Vianelli sempre a postos para me ajudar não só no laboratório, mas também na vida pessoal. E também a nova geração, Pedro, Isabela e Larissa que apesar da pouca convivência já

demonstram grande potencial não só profissional, mas também como amigos na continuação de nossas jornadas nas estradas da pesquisa.

Aos amigos Fábio, João Vítor e Maurício Frota (agora professor Maurício) que foram grandes companheiros de laboratório em nossas jornadas no NUPEQ.

Aos meus primeiros amigos nesses 10 anos de UFJF Fernando e Vanessa, obrigado por tantos momentos de ensino e aprendizagem.

Aos amigos de outros laboratórios Lippy, Vinícius e Guilherme que além da amizade nos deram à alegria de serem colaboradores deste presente trabalho.

Aos amigos de pós Ary, Juninho, Arthur, Deise, Mateus, Douglas, Charlane, Camila, Danilo, Tati, Carol, Cristiane, João Vítor, Vanda, Celso, Harlem, Taís, Luciano, Betinho, partes integrantes desses quatro anos de doutorado. Obrigado pelo companheirismo e momentos de descontração que amenizavam a tensão do trabalho, tornando o ambiente agradável e produtivo.

Aos companheiros da época de república que aturaram minhas manias durante 9 anos. Obrigado Jhonatam pela amizade de anos, Élder pela amizade, companheirismo e assistência técnica no PC, Heder por estar sempre disposto a me ajudar e pela amizade que sempre me serviu de apoio (além de ser meu padrinho de casamento).

Aos funcionários do Departamento de Química prontos a me ajudarem. Em especial a Simone sempre eficiente e atenciosa em meus pedidos.

Aos meus grandes amigos e incentivadores acadêmicos Eloe Luis Gabriel e Fábio José, meus primeiros mestres.

Aos colaboradores da área biológica, Professores Cláudio Diniz, Vânia Silva, Elaine Soares Coimbra, Nádia Raposo, Clarice Leite, Fernando Pavan por tornarem possíveis os ensaios biológicos cruciais para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Jean-Louis Furrey do Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS – França, pela constante ajuda oferecida a este trabalho, principalmente na parte dos nucleosídeos.

A professora Dra. Pascale Clivio do CNRS/Université de Reims Champagne Ardenne – França, pela aquisição dos espectros de massas.

A todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a realização deste projeto.

À CAPES pela bolsa concedida.

A Universidade Federal de Juiz de Fora por proporcionar a realização deste trabalho.

RESUMO

Este trabalho tratou da pesquisa para a descoberta de potenciais fármacos contra doenças negligenciadas e foi dividido em três partes.

A primeira parte apresenta uma nova metodologia para síntese de ciclo-nucleosídeos, a partir de carboidratos (D-glicose e D-xilose), mais especificamente análogos N³,2'-ciclo-nucleosídeos até então inéditos na literatura. Essa metodologia desenvolvida foi aplicada na obtenção de um análogo da 5'-metil-tioadenosina (MTA), um importante regulador metabólico, controlador da 5'-metil-tioadenosina/S-adenosilhomocisteína (MTA/SAH) nucleosidase.

A segunda parte deste trabalho trata, da síntese de bioisómeros do resveratrol, um importante metabólito encontrado em plantas superiores. Desde a descoberta de seus efeitos como cardioprotetor e antioxidantes, várias pesquisas associam este composto a novas potencialidades medicinais. Desta forma utilizando-se da ferramenta do isosterismo clássico, onde a ligação C=C entre os anéis foi substituída por uma ligação C=N, sintetizou-se uma série de análogos do resveratrol.

O terceiro e último assunto tratado neste trabalho foi a preparação e avaliação biológica de compostos heterocíclicos contendo o nitrogênio como heteroátomo. Realizou-se a síntese de três séries distintas de heterociclos nitrogenados, mais especificamente imidazolidinas, hexahidropirimidinas e benzimidazóis que foram obtidos através de sínteses rápidas e eficientes.

Os compostos obtidos foram caracterizados por diferentes técnicas espectroscópicas, a saber, infravermelho, RMN 1D e 2D, espectrometria de massas de alta resolução e análise elementar e foram submetidos a ensaios biológicos com o intuito de se testar seus potenciais como leishmanicida, antibacteriano, antituberculoso, antioxidante, antimalárico e antichagásico.

Palavras-chaves: síntese, carboidrato, nucleosídeo, avaliação biológica, doenças negligenciadas, resveratrol, heterociclos.

ABSTRACT

This work deals with the research for discovery of potential drugs against neglected diseases and has been divided into three parts.

The first part presents a new methodology for synthesis of cyclo-nucleosides from carbohydrate (D-glucose and D-xylose) analogues specifically N³, 2'-cyclo-nucleosides until then unpublished in literature. This methodology was applied to obtain an analogue of 5'-methyl-tioadenosina (MTA), an important metabolite regulator, controller of 5'-methyl-tioadenosine/S-adenosylhomocysteine (MTA / SAH) nucleosidase.

The second part of this work concerns the synthesis of resveratrol bioisosters, a major metabolite found in higher plants. Since the discovery of its cardioprotective and antioxidants effects and several research associates this compound for new potential medicines. Thus, using the tool of classical isosteric, where C=C bond between the rings is replaced by a C=N bond, summed up a series of analogues of resveratrol.

The third and final issues addressed in this work were the preparation and biological evaluation of heterocyclic compounds containing nitrogen as heteroatom. We carried out the synthesis of three distinct series of nitrogen heterocycles, specifically imidazolidines, hexahydropyrimidines and benzimidazole were obtained through rapid and efficient syntheses.

The compounds were characterized by different spectroscopic techniques, namely infrared, 1D and 2D NMR, high resolution mass spectrometry and elemental analysis and were bioassayed in order to test their potential as antileishmanial, antibacterial, antitubercular, antioxidant, antimalarial and anti-Chagas agents.

Word-keys: synthesis, carbohydrate, nucleoside, biological evaluation, neglected disease, resveratrol, heterocyclic.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Classificação das doenças e a respectiva fatia no mercado mundial.....	22
Figura 2. Mapa da malária no mundo.....	24
Figura 3. Antimaláricos mais utilizados.....	24
Figura 4. Distribuição geográfica das Tripanossomíases.....	25
Figura 5. Compostos leishmanicidas mais utilizados.....	26
Figura 6. Compostos anti-Chagas existentes no mercado.....	28
Figura 7. Distribuição geográfica da Tuberculose.....	29
Figura 8. Fármacos mais comuns no tratamento da tuberculose.....	29
Figura 9. Via metabólica da S-adenosil-metionina (SAM) nos mamíferos (hachurado) e parasitas.....	32
Figura 10. 5'-metil-tioadenosina e análogos inibidores da MTA/SAH nucleosidase.....	33
Figura 11. Análogos nucleosídeos antivirais licenciados.....	34
Figura 12. Principais modificações estruturais em nucleosídeos.....	35
Figura 13. Exemplos de ciclonucleosídeos.....	36
Figura 14. Estruturas dos análogos almeçados.....	37
Figura 15. Esquema com rota sintética para a obtenção do N ³ ,2'-ciclonucleosídeo, composto 5a	38
Figura 16. Esquema com a rota sintética para a obtenção do ciclonucleosídeo 14	39
Figura 17. Esquema de síntese do composto.....	40
Figura 18. Espectro no I.V. do composto 1	41
Figura 19. Espectro de RMN de ¹ H do composto 1 (CDCl ₃ , 300 MHz).....	42
Figura 20. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 1 (CDCl ₃ , 75 MHz).....	43
Figura 21. Esquema de síntese do composto 2	44
Figura 22. Espectro no I.V. do composto 2	45
Figura 23. Espectro de RMN de ¹ H do composto 2 (CDCl ₃ , 300 MHz).....	46
Figura 24. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 2 (CDCl ₃ , 75 MHz).....	47
Figura 25. Esquema de síntese do composto 3	47
Figura 26. Espectro no I.V. do composto 3	48
Figura 27. Espectro de RMN de ¹ H do composto 3 (CDCl ₃ , 300 MHz).....	49

Figura 28. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3 (CDCl_3 , 75 MHz).....	50
Figura 29. Esquema de síntese do composto 4	50
Figura 30. Ilustração do intermediário aciloxônio, na reação de acoplamento, que favorece a formação do produto com conformação β	51
Figura 31. Espectro de massas do precursor nucleosídico 4	51
Figura 32. Espectro no I.V. do composto 4	52
Figura 33. Espectro de RMN de ^1H do composto 4 (CDCl_3 , 300 MHz).....	53
Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4 (CDCl_3 , 75 MHz).....	54
Figura 35. Esquema de síntese do composto 5a e 5b	55
Figura 36. Proposta de mecanismo para formação dos ciclonucleosídeos.....	56
Figura 37. Espectro de RMN de ^1H do composto 5a (CDCl_3 , 500 MHz).....	57
Figura 38. Mapa de contornos COSY do composto 5a (CDCl_3 , 500 MHz) expansão de δ 3,10 a 7,30 ppm.....	58
Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5a (CDCl_3 , 75 MHz).....	59
Figura 40. Espectro de massas do composto 5a	60
Figura 41. Espectro de massas de alta resolução do composto 5a	60
Figura 42. Espectro de RMN de ^1H do composto 5b (CDCl_3 , 300 MHz).....	61
Figura 43. Mapa de contornos COSY do composto 5b (CDCl_3 , 300 MHz) expansão de δ 3,50 a 6,50 ppm.....	62
Figura 44. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5b (CDCl_3 , 75 MHz).....	63
Figura 45. Esquema de síntese do composto 6	64
Figura 46. Espectro no I.V. do composto 6	65
Figura 47. Espectro de RMN de ^1H do composto 6 (D_2O , 300 MHz).....	66
Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 6 (D_2O , 75 MHz).....	67
Figura 49. Esquema de síntese do composto 8	67
Figura 50. Espectro no I.V. do composto 8	68
Figura 51. Espectro de RMN de ^1H do composto 8 (CDCl_3 , 300 MHz).....	69
Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 8 (CDCl_3 , 75 MHz).....	70
Figura 53. Esquema de síntese do composto 9	70
Figura 54. Espectro no I.V. do composto 9	71
Figura 55. Espectro de RMN de ^1H do composto 9 (CDCl_3 , 300 MHz).....	72
Figura 56. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 9 (CDCl_3 , 75 MHz).....	73
Figura 57. Esquema de síntese do composto 10	73

Figura 58. Espectro no I.V. do composto 10	74
Figura 59. Espectro de RMN de ^1H do composto 10 (CDCl_3 , 300 MHz).....	75
Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 10 (CDCl_3 , 75 MHz).....	76
Figura 61. Esquema de síntese do composto 11	76
Figura 62. Espectro no I.V. do composto 11	77
Figura 63. Espectro de RMN de ^1H do composto 11 (CDCl_3 , 300 MHz).....	78
Figura 64. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 11 (CDCl_3 , 75 MHz).....	79
Figura 65. Esquema de síntese do composto 12	80
Figura 66. Espectro no I.V. do composto 12	81
Figura 67. Espectro de RMN de ^1H do composto 12 (CDCl_3 , 300 MHz).....	82
Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 12 (CDCl_3 , 75 MHz).....	83
Figura 69. Esquema de síntese do composto 13	83
Figura 70. Espectro de massas do intermediário 13	84
Figura 71. Espectro no I.V. do composto 13	85
Figura 72. Espectro de RMN de ^1H do composto 13 (CDCl_3 , 300 MHz).....	86
Figura 73. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13 (CDCl_3 , 75 MHz).....	87
Figura 74. Esquema de síntese do composto 14	87
Figura 75. Espectro no I.V. do composto 14	88
Figura 76. Espectro de RMN de ^1H do composto 14 (CDCl_3 , 500 MHz).....	89
Figura 77. Mapa de contornos NOESY do composto 14 (CDCl_3 , 500 MHz)....	90
Figura 78. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 14 (CDCl_3 , 100 MHz).....	91
Figura 79. Mapa de contornos HMBC do composto 14 (CDCl_3 , 500 MHz).....	92
Figura 80. Espectro de massas do composto 14	93
Figura 81. Espectro de massas de alta resolução do composto 14	93
Figura 82. Estruturas dos estilbenóides naturais de maior ocorrência em plantas. Gli = β -D-glicopiranosídeo.....	95
Figura 83. Gama de males e doenças combatidas pelo resveratrol.....	96
Figura 84. Estruturas de alguns análogos sintéticos de estilbenóides.....	97
Figura 85. Aproximação bioisostérica clássica.....	97
Figura 86. Exemplo de análogos construídos através do bioisosterismo.....	98
Figura 87. Estruturas gerais de análogos aza-estilbenóides almejados.....	99
Figura 88. Esquema das rotas sintéticas utilizadas para síntese dos aza-estilbenóides.....	100
Figura 89. Esquema de síntese dos aza-estilbenóides 15a-h	101

Figura 90. Espectro no I.V. do composto 15b	103
Figura 91. Ilustração da ligação de hidrogênio entre o grupo hidroxila e o nitrogênio imínico.....	104
Figura 92. Espectros de RMN de ^1H dos compostos 15a-h (DMSO- d_6 , 300 MHz).....	105
Figura 93. Espectros de RMN de ^{13}C dos compostos 15a-h (DMSO- d_6 , 75 MHz).....	106
Figura 94. Esquema de síntese dos aza-estilbenóides 16a-h	107
Figura 95. Espectro no I.V. do composto 16d	109
Figura 96. Espectros de RMN de ^1H dos compostos 16a-h (DMSO- d_6 , 300 MHz).....	110
Figura 97. Espectros de RMN de ^{13}C dos compostos 16a-h (DMSO- d_6 , 75 MHz).....	111
Figura 98. Esquema de síntese dos aza-estilbenóides 17a-f	112
Figura 99. Espectro no I.V. do composto 17b	114
Figura 100. Espectros de RMN de ^1H dos compostos 17a-f (DMSO- d_6 , 300 MHz).....	115
Figura 101. Espectros de RMN de ^{13}C dos compostos 17a-f (DMSO- d_6 , 75 MHz).....	116
Figura 102. Esquema de síntese dos aza-estilbenóides 18a-f	117
Figura 103. Raio-x evidenciando a ciclização dos derivados da 1,2-fenilenodiamina.....	118
Figura 104. Proposta de mecanismo de formação do anel benzimidazólico segundo Perumal et al.....	119
Figura 105. Espectro no I.V. do composto 18c	120
Figura 106. Espectros de RMN de ^1H dos compostos 18a-c e 18e (DMSO- d_6 , 300 MHz), 18d (CDCl_3 , 300 MHz).....	121
Figura 107. Espectros de RMN de ^{13}C dos compostos 18a-c e 18e (DMSO- d_6 , 75 MHz), 18d (CDCl_3 , 75 MHz).....	122
Figura 108. Compostos com anéis de cinco e seis membros usados na medicina atual.....	131
Figura 109. Compostos naturais com anéis heterocíclicos nitrogenados.....	132
Figura 110. Fármacos utilizados contra doenças negligenciadas (em itálico) e que contenham um núcleo heterocíclico nitrogenado.....	133

Figura 111. Estruturas gerais dos análogos heterociclos desejados.....	134
Figura 112. Esquema para obtenção dos derivados imidazolidínicos 21a-g , pirimidazolidínicos 22a-i e benzimidazólicos 23a-h	135
Figura 113. Esquema de síntese dos compostos 19a-b	136
Figura 114. Espectros no I.V. dos compostos 19a e 19b	137
Figura 115. Espectros de RMN de ^1H dos compostos 19a e 19b (CDCl_3 , 300 MHz).....	138
Figura 116. Espectros de RMN de ^{13}C do composto 19a e 19b (CDCl_3 , 75 MHz).....	139
Figura 117. Esquema de síntese dos compostos 20a-b	141
Figura 118. Espectros no I.V. dos compostos 20a e 20b	142
Figura 119. Espectros de RMN de ^1H dos compostos 20a e 20b (CDCl_3 , 300 MHz).....	142
Figura 120. Espectro de RMN de ^{13}C dos compostos 20a e 20b (CDCl_3 , 75 MHz).....	143
Figura 121. Esquema de síntese dos compostos 21a-g	143
Figura 122. Espectro no I.V. do composto 21d	145
Figura 123. Espectros de RMN de ^1H dos compostos 21a-g (CDCl_3 , 300 MHz).....	146
Figura 124. Espectros de RMN de ^{13}C dos compostos 21a-g (CDCl_3 , 75 MHz).....	147
Figura 125. Esquema de síntese dos compostos 22a-i	147
Figura 126. Espectro no I.V. do composto 22e	149
Figura 127. Espectros de RMN de ^1H dos compostos 22a-i (CDCl_3 , 300 MHz).....	150
Figura 128. Espectros de RMN de ^{13}C dos compostos 22a-i (CDCl_3 , 75 MHz).....	151
Figura 129. Espectro de massas do composto 22a	152
Figura 130. Espectro de massas de alta resolução do composto 22a	152
Figura 131. Espectro de massas do composto 22d	153
Figura 132. Espectro de massas de alta resolução do composto 22d	153
Figura 133. Espectro de massas do composto 22i	154
Figura 134. Espectro de massas de alta resolução do composto 22i	154
Figura 135. Esquema de síntese dos compostos 23a-h	155

Figura 136. Objetivo inicial de formação de bis-iminas.....	156
Figura 137. Espectro no I.V. do composto <u>23e</u>	157
Figura 138. Espectros de RMN de ^1H dos compostos <u>23a-h</u> (DMSO- d_6 e CDCl_3 para <u>23a</u> , <u>23d</u> e <u>23g</u> , 75 MHz).....	158
Figura 139. Espectro de RMN de ^{13}C dos compostos <u>23a-h</u> (DMSO- d_6 e CDCl_3 para <u>23a</u> , <u>23d</u> e <u>23g</u> , 75 MHz).....	159

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais dados de RMN de ^1H , ^{13}C , I.V. e Faixa de Fusão dos aza-estilbenóides derivados da anilina.....	105
Tabela 2. Principais dados de RMN de ^1H , ^{13}C , I.V. e Faixa de Fusão dos aza-estilbenóides derivados da 4-hidroxi-anilina.....	111
Tabela 3. Principais dados de RMN de ^1H , ^{13}C , I.V. e Faixa de Fusão dos aza-estilbenóides derivados ácido 4-amino-salicílico.....	116
Tabela 4. Principais dados de RMN de ^1H , ^{13}C , I.V. e Faixa de Fusão dos aza-estilbenóides derivados da 1,2-fenilenodiamina.....	122
Tabela 5. Atividade inibitória a 5 mg/mL contra duas espécies de bactérias..	126
Tabela 6. Análise quantitativa <i>in vitro</i> da atividade antibacteriana dos aza-estilbenóides.....	127
Tabela 7. Atividade <i>in vitro</i> antiproliferativa dos compostos 16a-h contra <i>M. tuberculosis</i>	129
Tabela 8. Atividade <i>in vitro</i> dos compostos 16a-h , 17a-c , 18c e 18e contra formas promastigotas de <i>L. major</i>	130
Tabela 9. Atividade <i>in vitro</i> dos compostos 15b , 15d , 15g , 15h , 16a-h , 17a-c e 18a-e como antioxidantes.....	132
Tabela 10. Dados relevantes dos derivados imidazolidínicos.....	147
Tabela 11. Principais dados dos análogos hexaidropirimidínicos.....	151
Tabela 12. Resultados dos espectros de massas ESI e HRMS dos derivados pirimidazolidinos 22a , 22d e 22i	154
Tabela 13. Dados de RMN 1D e faixa de fusão dos análogos benzimidazólicos.....	159
Tabela 14. Atividade inibitória a 5 mg/mL contra duas espécies de bactérias (<i>Escherichia coli</i> ATCC 11229 and <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923).....	164
Tabela 15. Análise quantitativa <i>in vitro</i> da atividade antibacteriana dos heterociclos.....	165
Tabela 16. Atividade <i>in vitro</i> antiproliferativa dos compostos 21a-g e 22a-i contra <i>M. tuberculosis</i>	167
Tabela 17. Atividade <i>in vitro</i> em formas promastigotas de <i>L. major</i>	169
Tabela 18. Atividade <i>in vitro</i> dos derivados heterocíclicos como antioxidantes.....	170

LISTAS DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Ac: Grupo Acetila

Ac₂O: Anidrido acético

AcOEt: Acetato de etila

AcOH: Ácido acético

Bz: Grupo benzoila

CCDS: Cromatografia em Camada Delgada de Sílica

CCS: Cromatografia em Coluna de Sílica

COSY: homonuclear COrrrelation SpectroscopY

cm⁻¹: centímetros recíprocos

DMAP: 4-dimetilaminopiridina

DMF: N,N'-dimetilformamida

Et: Grupo Etila

EtOH: etanol

Eq.: equivalente molar

FF: faixa de fusão

FM: fórmula molecular

h: horas

HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Coherence

HMDS: hexametildisilano

Hz: hertz

Ip: Grupo isopropila

I.V.: infravermelho

J: constante de acoplamento

M: Molaridade

m: multiplete

Me: Grupo Metila

MeOH: metanol

mg: miligrama

MHz: Mega hertz

mL: mililitros

MM: Massa Molar

mmol: milimol

M.S.: Mass Spectrometer
MTA: 5'-metil-tioadenosina
m/z: razão massa-carga
N: Normalidade
NOESY: Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
Ph: grupo fenila
P.F.: Ponto de fusão
Rf: relação de frente
RMN ¹³C: Ressonância Magnética Nuclear de Carbono treze
RMN ¹H: Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s: simpleto
SAH: S-adenosilhomocisteína
SIBA: 5'-*iso*-butil-tioadenosina
t: tripleto
t.a.: temperatura ambiente
THF: Tetrahidrofurano
TMSCl: Cloreto de trimetilsilila
TMSOTf: triflato de trimetilsilila
TOF: Time Of Flight
Ts: Grupo tosila
U.V.: Ultravioleta
δ: deslocamento químico
°C: graus Celsius
 $\bar{\nu}$: número de ondas
μg: Micrograma

Sumário

1 INTRODUÇÃO GERAL	22
1.1 OBJETIVOS GERAIS	30
2 SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE CICLONUCLEOSÍDEOS	31
2.1 INTRODUÇÃO/JUSTIFICATIVA	31
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
2.3.1 – Validação da síntese dos análogos cíclicos $N^3,2'$ -ciclo	38
2.3.2 – Obtenção do análogo rígido da MTA	39
2.4 RESULTADOS E DISCUSSÕES	40
2.4.1 – Síntese e caracterização de 1,2;5,6-di- <i>O</i> -isopropilideno- α -D-glicofuranose 1 ...	40
2.4.2 – Síntese e caracterização de 1,2;5,6-di- <i>O</i> -isopropilideno-3- <i>O</i> -tosil- α -D-glicofuranose 2	44
2.4.3 – Síntese de 1,2,5,6-tetra- <i>O</i> -acetil-3- <i>O</i> -tosil-D-glicofuranose 3	47
2.4.4 – Síntese e caracterização de N^6 -benzoil-9-[2',5',6'-tri- <i>O</i> -acetil-3'- <i>O</i> -tosil- β -D-glicofuranosil]-adenina 4	50
2.4.5 – Síntese e caracterização de $N^3,2'$ -ciclo-9-[3',5',6'-tri- <i>O</i> -acetil- β -D-altrofuranosil]-adenina 5a e $N^3,3'$ -ciclo-[2',5',6'-tri- <i>O</i> -acetil- β -D-glicofuranose]-adenina 5b	54
2.4.6 – Síntese e caracterização de 1,2- <i>O</i> -isopropilideno- α -D-glicofuranose 6	64
2.4.7 – Síntese e caracterização de 1,2- <i>O</i> -isopropilideno- α -D-xilofuranose 8	67
2.4.8 - Síntese e caracterização de 1,2;3,5-di- <i>O</i> -isopropilideno- α -D-xilofuranose 9	70
2.4.9 - Síntese e caracterização de 1,2- <i>O</i> -isopropilideno-3,5-di- <i>O</i> -tosil- α -D-xilofuranose 10	73
2.4.10 - Síntese e caracterização de 1,2- <i>O</i> -isopropilideno-5-desoxi-5- <i>S</i> -metil-3- <i>O</i> -tosil- α -D-xilofuranose 11	76
2.4.11 – Síntese e caracterização de 1,2-di- <i>O</i> -acetil-5-desoxi-5- <i>S</i> -metil-3- <i>O</i> -tosil-D-xilofuranose 12	80
2.4.12 - Síntese e caracterização de N^6 -benzoil-9-[2'- <i>O</i> -acetil-5'-desoxi-5'- <i>S</i> -metil-3'- <i>O</i> -tosil- β -D-xilofuranosil]-adenina 13	83
2.4.13 - Síntese e caracterização de $N^3,2'$ -ciclo-9-[5'-desoxi-5'- <i>S</i> -metil- β -D-arabinofuranosil]-adenina 14	87
2.5 AVALIAÇÕES BIOLÓGICAS	94
2.5.1 – Testes anti-Leshmania.	94
2.5.2 – Testes de atividade antibacteriana.	94
2.5.3 – Análise de citotoxicidade.	94
3 SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE BIOISÓSTEROS DO RESVERATROL	95
3.1 INTRODUÇÃO/JUSTIFICATIVA	95
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	99
3.3 METODOLOGIA	100
3.3.1 – Rotas sintéticas utilizadas para a síntese dos análogos bioisostéricos do resveratrol.....	100
3.4 RESULTADOS E DISCUSSÕES	101
3.4.1 – Síntese e caracterização dos aza-estilbenóides derivados da anilina 15a-h	101
3.4.2 – Síntese e caracterização dos aza-estilbenóides derivados da 4-hidroxi-anilina 16a-h	107
3.4.3 – Síntese e caracterização dos aza-estilbenóides derivados do ácido 4-amino-salicílico 17a-f	112

3.4.4 – Síntese e caracterização dos aza-estilbenóides derivados da 1,2-fenilenodiamina 18a-e	117
3.5 AVALIAÇÕES BIOLÓGICAS.....	123
3.5.1 – Resultados dos ensaios antibacterianos	123
3.5.2 – Resultados dos ensaios antimicobacterianos	125
3.5.3 – Resultados dos ensaios antileishmania	127
3.5.4 – Resultados dos ensaios antioxidantes.....	128
4 SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE HETEROCICLOS NITROGENADOS	131
4.1 INTRODUÇÃO/JUSTIFICATIVA	131
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	134
4.3 METODOLOGIA	135
4.3.1 – Rotas sintéticas utilizadas para a síntese dos derivados heterociclos.....	135
4.4 RESULTADOS E DISCUSSÕES	136
4.4.1 - Síntese e caracterização de 1,2- <i>N,N'</i> -Bis(<i>p</i> -metoxibenzilideno)etilenodiamina 19a e 1,3- <i>N,N'</i> -Bis(<i>p</i> -metoxibenzilideno)propanodiamina 19b	136
4.4.2 - Síntese e caracterização de 1,2- <i>N,N'</i> -Bis(<i>p</i> -metoxibenzil)etilenodiamina 20a e 1,3- <i>N,N'</i> -Bis(<i>p</i> -metoxibenzil)propanodiamina 20b	140
4.4.3 - Síntese e caracterização dos derivados imidazolidínicos 21a-g	143
4.4.4 - Síntese e caracterização dos derivados hexaidropirimidínicos 22a-i	147
4.4.5 – Síntese e caracterização dos derivados benzimidazólicos 23a-h	155
4.5 AVALIAÇÕES BIOLÓGICAS.....	160
4.5.1 - Resultados dos ensaios antibacterianos.....	160
4.5.2 – Resultados dos ensaios antimicobacterianos	163
4.5.4 - Resultados dos ensaios antioxidantes	167
5 PARTE EXPERIMENTAL	169
5.1 - MÉTODOS GERAIS.....	169
5.2 - SÍNTESES.....	170
5.2.1 – Síntese de 1,2;5,6-di- <i>O</i> -isopropilideno- α -D-glicofuranose 1	170
5.2.2 – Síntese de 1,2;5,6-di- <i>O</i> -isopropilideno-3- <i>O</i> -tosil- α -D-glicofuranose 2	171
5.2.3 – Síntese de 1,2,5,6-tetra- <i>O</i> -acetil-3- <i>O</i> -tosil-D-glicofuranose 3	172
5.2.4 – Síntese de <i>N</i> ⁶ -benzoil-9-[2,5,6-tri- <i>O</i> -acetil-3- <i>O</i> -tosil- β -D-glicofuranosil]-adenina 4	174
5.2.5 – <i>N</i> ³ ,2'-ciclo -9-[3',5',6'-tri- <i>O</i> -acetil- β -D-glicofuranosil]-adenina 5a e <i>N</i> ³ ,3'-ciclo -9-[2',5',6'-tri- <i>O</i> -acetil- β -D-altrofuranosil]-adenina 5b	175
5.2.6 – Síntese de 1,2- <i>O</i> -isopropilideno- α -D-glicofuranose 6	178
5.2.7 – Síntese de 1,2- <i>O</i> -isopropilideno- α -D-xilofuranose 8	179
5.2.8 – Síntese de 1,2;3,5-di- <i>O</i> -isopropilideno- α -D-xilofuranose 9	180
5.2.9 – Síntese de 1,2- <i>O</i> -isopropilideno-3,5-di- <i>O</i> -tosil- α -D-xilofuranose 10	181
5.2.10 – Síntese de 1,2- <i>O</i> -isopropilideno-5- <i>S</i> -metil-3- <i>O</i> -tosil- α -D-xilofuranose 11	183
5.2.11 – Síntese de 1,2-di- <i>O</i> -acetil-5- <i>S</i> -metil-3- <i>O</i> -tosil-D-xilofuranose 12	184
5.2.12 – Síntese de <i>N</i> ⁶ -benzoil-9-[2'- <i>O</i> -acetil-5'- <i>S</i> -metil-3'- <i>O</i> -tosil- β -D-xilofuranosil]-adenina 13	185
5.2.13 – Síntese de <i>N</i> ³ ,2'-ciclo-9-[5'- <i>S</i> -metil- β -D-arabinofuranosil]-adenina 14	187
5.2.14 - Síntese dos aza-estibenóides derivados da anilina 15a-h	189
5.2.15 – Síntese dos aza-estibenóides derivados da 4-hidroxi-anilina 16a-h	196
5.2.16 - Síntese dos aza-estibenóides derivados do ácido 4-amino-salicílico 17a-f	204
5.2.17 - Síntese dos aza-estibenóides derivados da 1,2-fenilenodiamina 18a-e	210
5.2.18 - 1,2- <i>N,N'</i> -Bis(<i>p</i> -metoxi-benzilideno)etilenodiamina 19a e 1,3- <i>N,N'</i> -Bis(<i>p</i> -metoxi-benzilideno)propanodiamina 19b	215

5.2.19 – 1,2- <i>N,N'</i> -Bis(<i>p</i> -metoxi-benzil)etilenodiamina 20a e 1,3- <i>N,N'</i> -Bis(<i>p</i> -metoxi-benzil)propanodiamina 20b	217
5.2.20 – Síntese e caracterização dos derivados imidazolidínicos 21a-g	220
5.2.21 – Síntese e caracterização dos derivados hexaidropirimidínicos 22a-i	228
5.2.22 - Síntese dos derivados benzimidazólicos 23a-h	238
6 CONCLUSÕES	246
REFERÊNCIAS	247
APÊNDICES	255

1 INTRODUÇÃO GERAL

Dados da Organização das Nações Unidas (ONU) e de outras fontes (OMS, DNDI) mostram que a pesquisa e desenvolvimento da indústria farmacêutica chegam à ordem dos bilhões de dólares, sendo um dos mais lucrativos do mundo. Porém, todo o arsenal de fármacos possui um foco muito restrito, direcionado as doenças, tais como, câncer, obesidade, doenças cardíacas, depressão e calvície que afetam a população dos países desenvolvidos.¹ Essa falta de diversificação da indústria farmacêutica causa uma grande carência na pesquisa e desenvolvimento de fármacos para outras enfermidades.

Doenças parasitárias e infecciosas são muito comuns em países tropicais e afetam as populações pobres, muitas vezes abaixo da linha da pobreza. Por essa razão, não atraem o interesse do mercado farmacêutico, excluindo a população carente. O setor público também possui seu papel neste descaso, pois essas populações são, em sua enorme maioria, de países em desenvolvimento, em que as condições precárias da administração pública geram barreiras no controle de várias doenças.²⁻⁴

Recentemente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) propôs a classificação das doenças como *globais* (exemplos: doenças cardiovasculares, câncer e doenças mentais), *negligenciadas* (exemplos: tuberculose, malária) e *extremamente negligenciadas* (exemplos: Leishmaniose e doença de Chagas). As duas últimas classes são responsáveis por 11% das enfermidades mundiais, porém os investimentos não chegam nem perto desta soma, conforme ilustram os gráficos da Figura 1.⁵⁻⁷

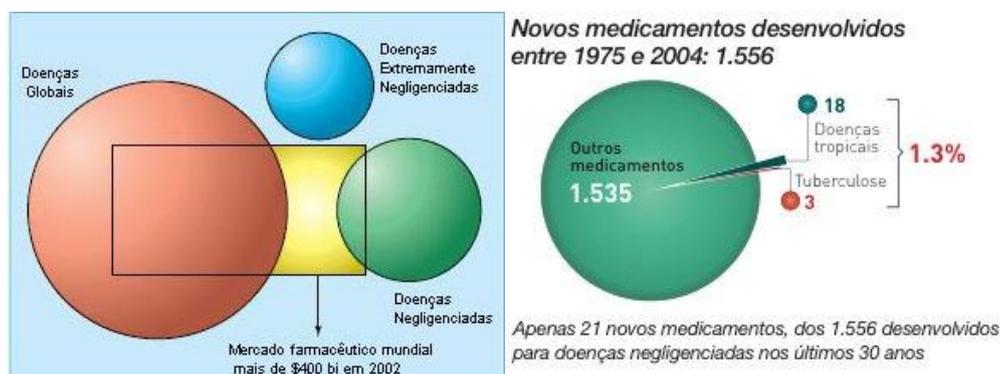


Figura 1. Classificação das doenças e a respectiva fatia no mercado mundial.

Segundo dados da OMS, as doenças negligenciadas são a causa de morte de mais de 14 milhões de pessoas por ano, afetando mais de um bilhão, o que representa cerca de 1/6 da população mundial.^{2,7}

Além da falta de investimento para o desenvolvimento de novos fármacos (somente 10% das doenças recebem pesquisas de novos fármacos),⁸ os existentes para o tratamento das doenças negligenciadas (isso quando há um tratamento) são medicamentos poucos eficazes, sendo muitas vezes tóxicos. Sem falar no crescente aumento da resistência das doenças frente a estes medicamentos.⁹

Dentre as doenças negligenciadas e extremamente negligenciadas, as de maior número de mortes, morbidez e que causam maior impacto sócio-econômico para os países em desenvolvimento são a **malária, leishmaniose, doença de Chagas e tuberculose**.¹⁻³

A **malária** é uma doença que acomete o homem desde a pré-história. Em recente trabalho, Liu e colaboradores indicam que o parasita da doença pode ter evoluído de um parasita de gorilas africanos.¹⁰ No entanto, somente na Roma antiga é que a doença foi associada às estações do ano e locais frequentados pelos doentes, além de detalhar o quadro clínico da malária e algumas de suas complicações. No final do século XIX, através de uma série de estudos relacionados a doenças infecciosas e seus modos de transmissão, os quadros completos dos ciclos de desenvolvimento do parasita da malária, no homem e no seu vetor de transmissão (o mosquito fêmea do gênero *Anopheles*) foram elucidados.¹¹

A malária é causada por protozoários do gênero *Plasmodium*. Das quatro formas do parasito que causam a doença - *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* e *Plasmodium malariae* -, o *P. falciparum* é o mais virulento, sendo responsável por 80% dos casos e 90% das mortes.

A malária está presente em mais de 100 países, ameaçando cerca de 40% da população mundial (Figura 2). A taxa de infecção anual é de 243 milhões de pessoas, sendo que 863 mil morrem anualmente (dados de 2009), principalmente na África subsaariana, onde há 90% dos casos e das mortes. O Brasil possui o maior número de casos de toda as Américas.^{1,3}

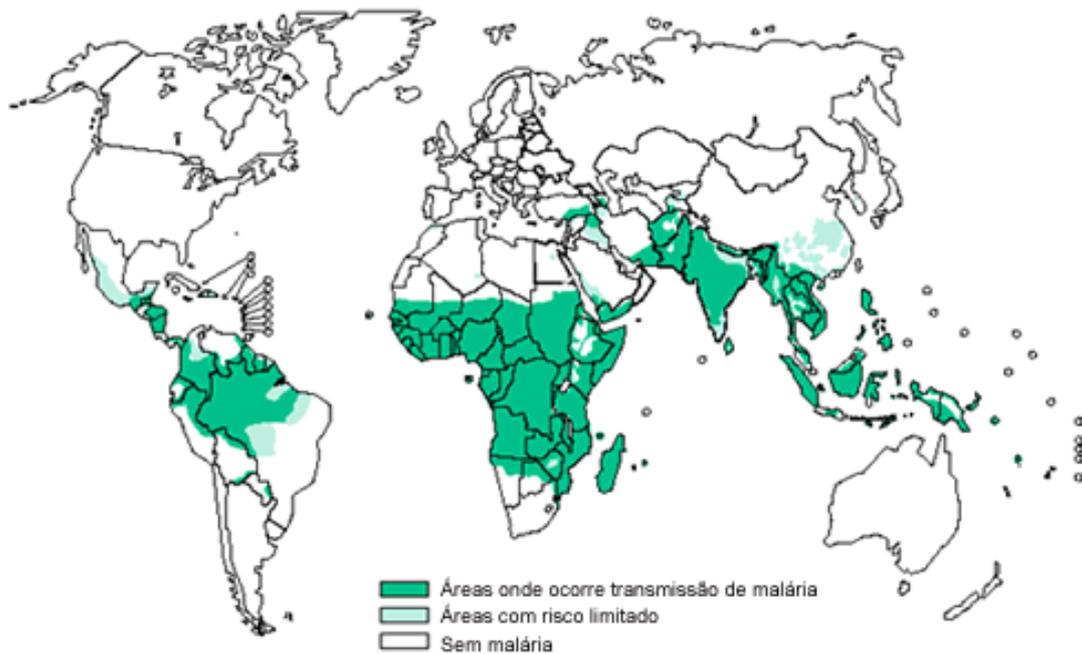


Figura 2. Mapa da malária no mundo.

Muitos são os fármacos utilizados no combate à malária, dentre os mais utilizados tem-se a quinina (primeiro fármaco utilizado, é um alcalóide extraído da planta *Cinchona*), os derivados quinolônicos (como a cloroquina, mefloquina, primaquina e a amodiaquina), artemisina, pirimetamina, sulfadoxina, etc (Figura 3). Porém, esse aparente arsenal contra a malária encontra-se ameaçado, devido ao aparecimento de cepas resistentes a estes fármacos.¹²

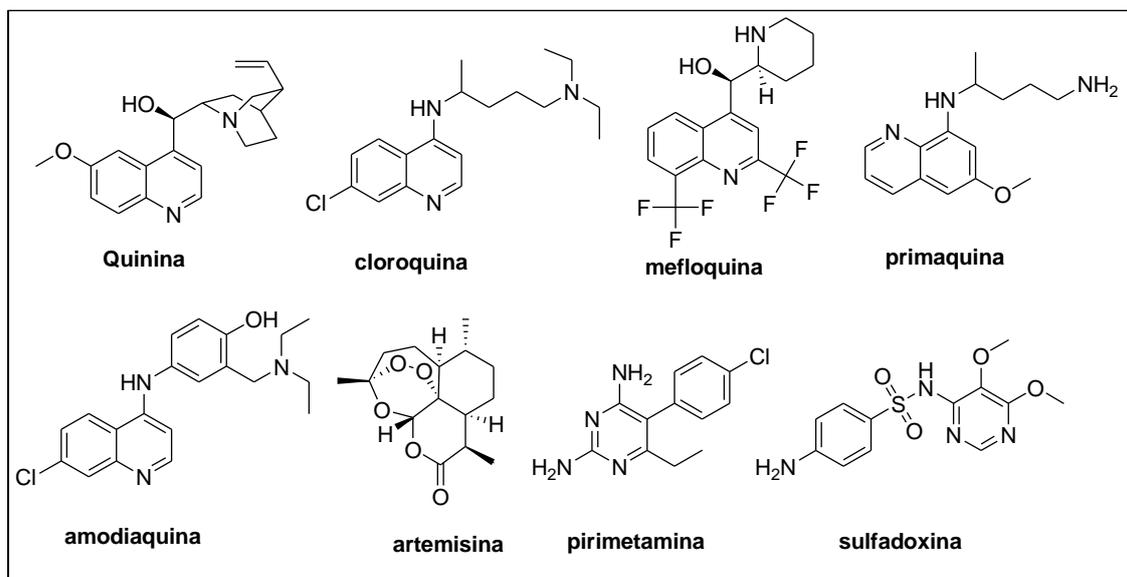


Figura 3. Antimaláricos mais utilizados.

Dentre as doenças negligenciadas, pode-se destacar o grupo das tripanossomíases, mais especificamente a **leishmaniose**, **doença de Chagas** e **doença do sono** (doença que afeta o continente africano, mas que não faz parte de nosso foco de pesquisa). Elas são responsáveis pela infecção de locais pobres, principalmente localidades rurais. Tal grupo é considerado integrante das doenças extremamente negligenciadas e está presente na maior parte do globo conforme ilustra a Figura 4.¹³

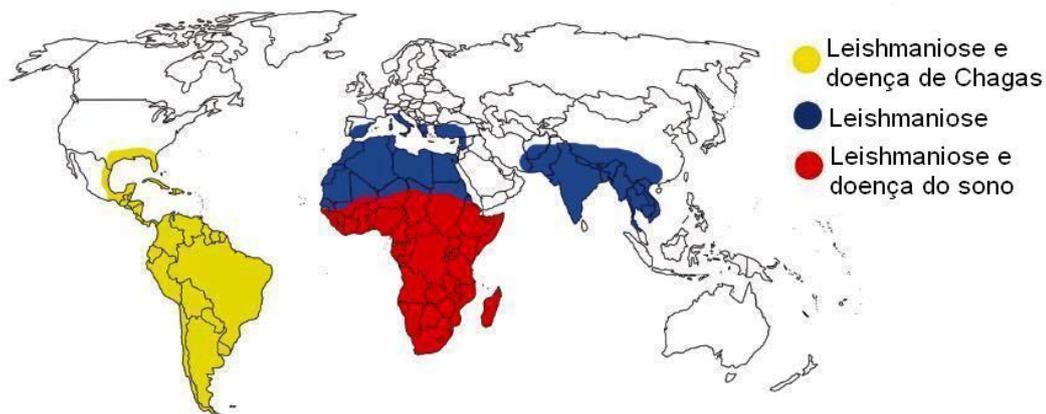


Figura 4. Distribuição geográfica das Tripanossomíases.

A **leishmaniose** é uma doença crônica e pode ser dividida de acordo como tipo de manifestação visceral ou cutânea. A cutânea é a forma mais comum e ataca a pele, podendo ser fatal se evoluir para o ataque das mucosas (leishmaniose mucocutânea). Ela produz lesões destrutivas, desfigurando a face. A Bolívia, o Brasil e o Peru contabilizam 90% de todos os casos mundiais. A forma mais perigosa, no entanto, é a leishmaniose visceral ou Calazar, se não for tratada, é fatal e os sintomas incluem febre, perda de peso e crescimento anormal do baço e do fígado.^{2,3}

A doença é endêmica em 88 países, onde 350 milhões de pessoas estão sob risco de infecção e cerca de 60 mil morrem anualmente. Sem o tratamento devido, a estimativa de morte é de 100%.^{2,3}

As leishmanioses são causadas por várias espécies de *Leishmania*, um parasito protozoário transmitido pela picada de mosquitos flebotomíneos, que compreendem o gênero *Lutzomyia* (chamados de "mosquito palha" ou birigui

transmissores do novo mundo) e *Phlebotomus* (denominados “sand flies”, transmissores no velho mundo).

No início do século XX, o médico Gaspar Viana começou suas pesquisas sobre a Leishmaniose, acarretando na descoberta do uso de antimoniais trivalentes contra a doença, mais especificamente os Tártaro emético (Figura 5).¹⁴ Os medicamentos baseados em compostos antimoniais tornaram-se então os mais utilizados contra as leishmanioses, principalmente os pentavalentes (estibogluconato de sódio e antimoniato de meglumina), e têm papel fundamental na terapia mundial há mais de 70 anos. Porém, são tóxicos e atualmente apresentam forte resistência, principalmente na Índia. A Anfotericina B, um medicamento de segunda escolha, possui rápido efeito, porém extremamente cara. Na Índia, utiliza-se um medicamento oncológico, a miltefosina. Seu uso é restrito, pois excluem gestantes e crianças do tratamento devido aos efeitos colaterais. O cão e a raposa são considerados portadores naturais da doença, assim como os humanos, e são tratados da mesma maneira.^{7,8,15}

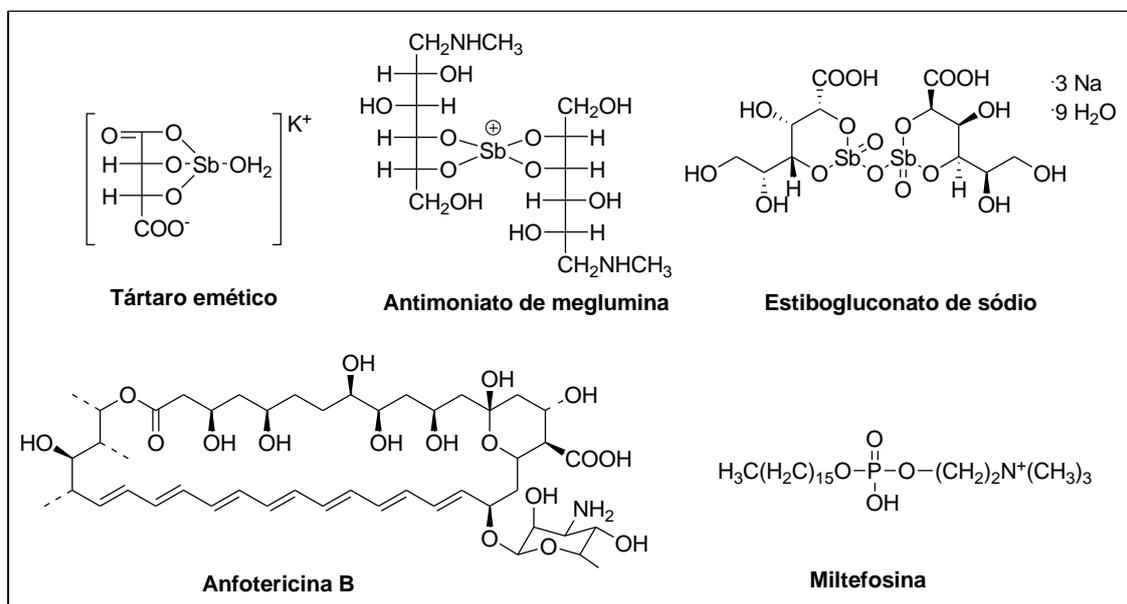


Figura 5. Compostos leishmanicidas mais utilizados.

A **doença de Chagas**, ou tripanossomíase americana ocorre em todos os países da América Latina e ameaça um quarto da sua população. Porém, devido à intensa imigração deflagrada pela globalização, há casos dessa

doença em países não endêmicos como Estados Unidos, Europa, Japão e Austrália.¹⁶ Estima-se que 18 milhões de pessoas estejam vivendo com o parasito no sangue e cerca de 100 milhões vivam sob risco de infecção em 21 países das Américas Latina e Central. No Brasil, principalmente em Minas Gerais, a doença é considerada endêmica. Ela mata cerca de 50 mil infectados todos os anos no continente americano e é a terceira enfermidade tropical mais prevalente.^{2,3,7,9,12,17}

A doença de Chagas é causada pelo *Trypanosoma cruzi*, um parasito transmitido aos humanos e a outros mamíferos por insetos hematófagos (triatomíneos), conhecido popularmente como barbeiro. Mas há também casos de infecção por transfusão de sangue, transplante de órgão e via placentária.¹⁸

A doença é dividida em duas fases, a aguda e a crônica. Durante a fase aguda, a sintomatologia é mais evidente em crianças podendo ocorrer febre, inchaço do rosto ao redor da picada, aumento das glândulas linfáticas, que ficam doloridas, e aumento do fígado e baço. Na fase crônica, sintomas como problemas cardíacos e/ou megaesôfago podem ocorrer. Entretanto, a grande maioria é assintomática. Na população adulta permanece assintomática e apenas cerca de 1% dos casos agudos são diagnosticados. Desta forma, a falta de informação leva ao desenvolvimento do parasito no paciente, que lhe causa uma diminuição da expectativa de vida em nove anos e o desenvolvimento de problemas cardíacos e do esôfago.^{2,3,7,9,12,17}

O tratamento usual é com Nifurtimox, Benzonidazol e Alopurinol (Figura 6), únicos medicamentos existentes para o tratamento da doença de Chagas. Nenhum deles é considerado ideal, devido à baixa eficácia na fase crônica, surgimento de resistência do *T. cruzi*, alta taxa de efeitos colaterais e longo período de tratamento (30 a 60 dias). Há pouquíssima pesquisa sendo desenvolvida para encontrar medicamentos menos tóxicos e mais eficazes que possibilitem o tratamento de pacientes com doença de Chagas de todas as idades.^{2,3,7,9,12,17}

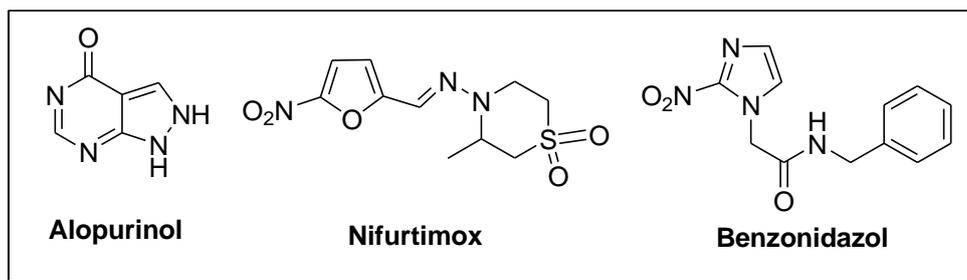


Figura 6. Compostos anti-Chagas existentes no mercado.

A **tuberculose**, também conhecida em português como tísica ou "doença do peito", é uma das doenças infecciosas documentadas de mais longa data e que continua a afligir a humanidade nos dias atuais. É causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecido por Bacilo de Koch, por ter sido descoberto pelo cientista alemão Robert Koch no ano de 1882.

Todos os anos, 60 milhões de pessoas contraem a tuberculose que, apesar de atualmente ser tratável, ainda mata anualmente 2,5 milhões de pessoas. Sem um controle mais eficaz, cerca de 1,5 bilhão de pessoas serão infectadas e 3,5 milhões morrerão de tuberculose até 2020. O Brasil está entre os países que possuem o maior número de casos da doença. A taxa do aparecimento de novos casos é crescente, principalmente em países desenvolvidos – o que foi agravado principalmente com o aparecimento da Síndrome da Imuno Deficiência Adquirida (SIDA).¹⁹

O bacilo da tuberculose se dissemina através de gotículas no ar que são expelidas quando pessoas com a doença infecciosa tosem, espirram ou falam. Dificuldade na respiração, eliminação de sangue e acúmulo de pus na pleura pulmonar são sintomas característicos dos casos mais graves. Apesar da existência de vacina contra a tuberculose, a Bacilo Calmette Guerin (BCG), sua eficácia em países tropicais ainda é bem menor, porque a incidência do patógeno é elevada e 80% dos casos da doença estão concentrados nos países assinalados de escuro e indicados na Figura 7.

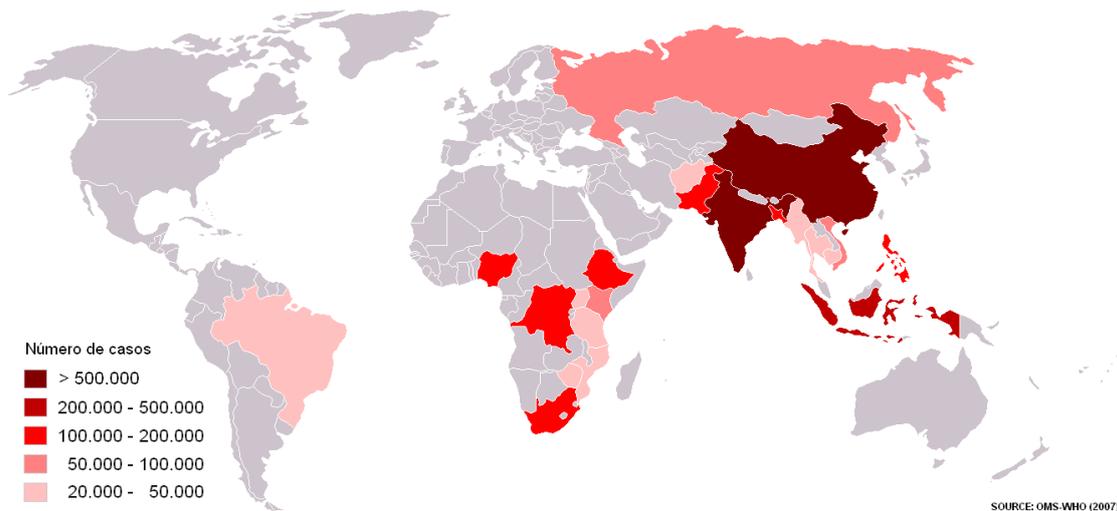


Figura 7. Distribuição geográfica da Tuberculose. Fonte: OMS 2007.

Esta doença é tratada com antibióticos, tais como, penicilina G, estreptomicina, isoniazida, etambutol e rifampicina (Fig. 8). Porém esses medicamentos envolvem um tratamento longo e doloroso, e também já existem cepas resistentes aos mesmos.^{2,3,7,12}

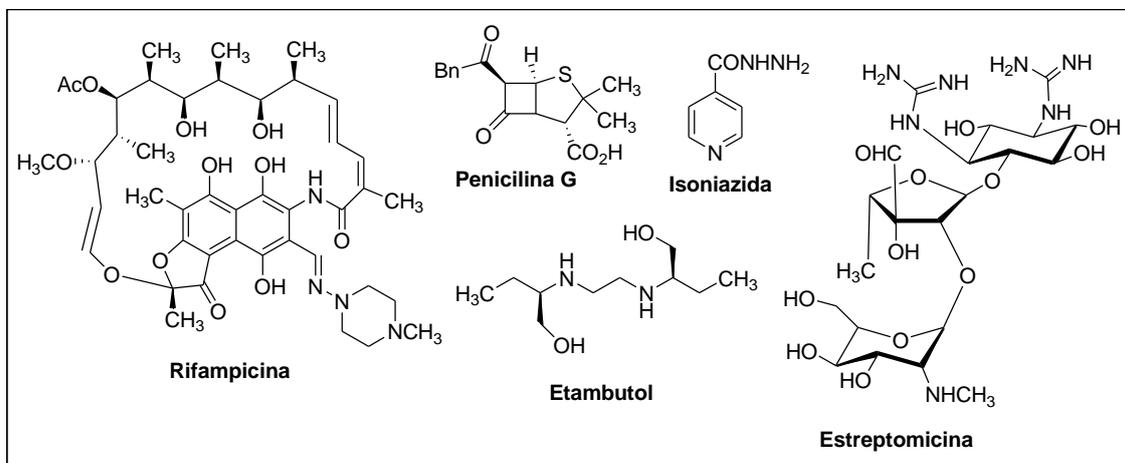


Figura 8. Fármacos mais comuns no tratamento da tuberculose.

A partir dos dados apresentados, fica clara a necessidade de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos contra essas doenças.

1.1 OBJETIVOS GERAIS

Os objetivos desta pesquisa foram sintetizar fármacos candidatos ao tratamento de doenças negligenciadas. Por razões didáticas, o trabalho foi dividido em três capítulos.

O primeiro, intitulado “Síntese, Caracterização e Avaliação Biológica de Ciclonucleosídeos”, objetiva a implementação de uma nova metodologia de síntese para ciclonucleosídeos em um segundo momento, sintetizar um ciclonucleosídeo análogo da 5'-Metil-tioadenosina (MTA) e verificar sua eficácia como inibidor da enzima MTA/SAH nucleosidase através de ensaios biológicos em bactérias e parasitas.

No segundo capítulo, denominado “Síntese, Caracterização e Avaliação Biológica de Bioisósteros do Resveratrol”, objetivou-se a síntese e avaliação biológica de vários bioisósteros do resveratrol, este último é um composto natural que apresenta propriedades terapêuticas comprovadas em um largo espectro de doenças.

No terceiro capítulo, intitulado “Síntese, Caracterização e Avaliação Biológica de Heterociclos Nitrogenados”, objetivou-se a síntese e avaliação biológica de três tipos de heterociclos contendo nitrogênio como heteroátomo, mais especificamente derivados imidazolidínicos, hexaidropirimidinas e benzimidazólicos.

Por fim, objetivou-se também, submeter os compostos obtidos neste trabalho a testes biológicos em bactérias e parasitas causadores de doenças negligenciadas.

2 SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE CICLONUCLEOSÍDEOS

2.1 INTRODUÇÃO/JUSTIFICATIVA

A busca por compostos que possam eliminar o organismo invasor, mas que não causem danos ao paciente sempre foi um dos objetivos da comunidade científica.²⁰ Muitas são as alternativas que podem levar a síntese de compostos com tal grau de especificidade. De uma maneira objetiva com conhecimento do mecanismo da doença e do seu causador, há a possibilidade de racionalizar a síntese de moléculas que possam agir como inibidores específicos de etapas cruciais no desenvolvimento de patógenos. Nas últimas décadas, pesquisas detalham a biologia, a imunologia e a genética de diferentes parasitas causadores de doenças negligenciadas. Porém, todo esse conhecimento não está sendo, ainda, aplicado de uma maneira eficiente, pois as doenças negligenciadas continuam a crescer em número de casos.²¹⁻²⁵

Uma das alternativas mais utilizadas no desenvolvimento de inibidores específicos é a inibição dos caminhos metabólicos dos patógenos como, por exemplo, a via de glicólise²⁶, a de recuperação de purinas²⁷ e a regulação das reações redox de suas células²⁸. Há anos se tem o conhecimento da importância da via da S-adenosil-metionina,²⁹ é sabido que esta via proporciona a mamíferos, e também a vários microorganismos, a recuperação de metionina (aminoácido essencial cuja síntese *de novo* requer muita energia), bem como, a síntese de poliaminas e metilação de macromoléculas.³⁰ Na década de 1980, pesquisas demonstraram que a via metabólica dos mamíferos diferencia da existente em microorganismos, tais como *E. coli*, *P. falciparum*, entre outros.^{31,32} Conforme pode ser visto na figura, a seguir a enzima 5'-metil-tioadenosina/S-adenosilhomocisteína (MTA/SAH) nucleosidase é uma enzima específica de microorganismos, mas que não está presente nos mamíferos (hachurado).

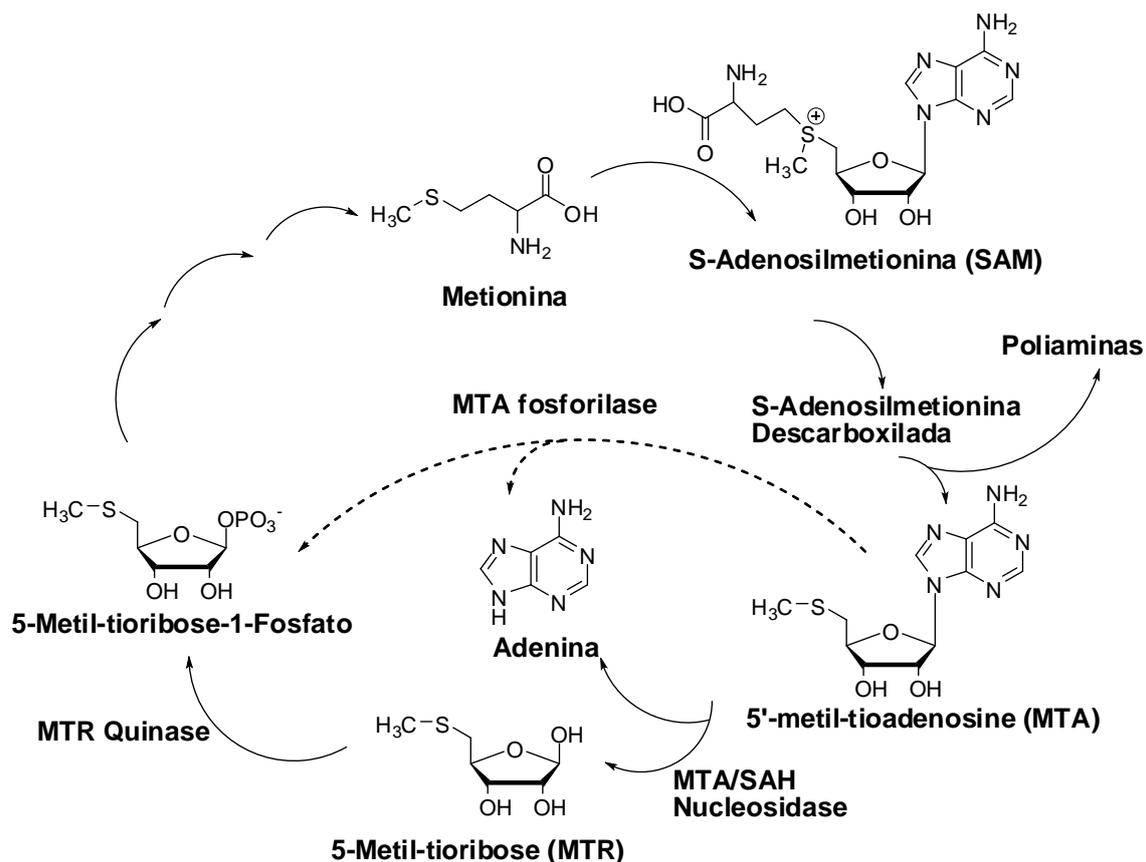


Figura 9. Via metabólica da S-adenosil-metionina (SAM) nos mamíferos (hachurado) e parasitas.

Tendo como base dados apresentados por estudos biológicos, os químicos sintéticos constantemente elaboram síntese de novas moléculas e modificações estruturais de moléculas conhecidas que possam ser inibidoras desta enzima.³³⁻³⁷ A Figura 10 mostra uma série de inibidores enzimáticos da MTA/SAH nucleosidase, sendo importante observar que a maioria dos compostos (Formicina A, SIBA, Immucilin A e 5'-metil-tiotubercidina) possuem estruturas semelhantes a 5'-Metil-tioadenosina (MTA).

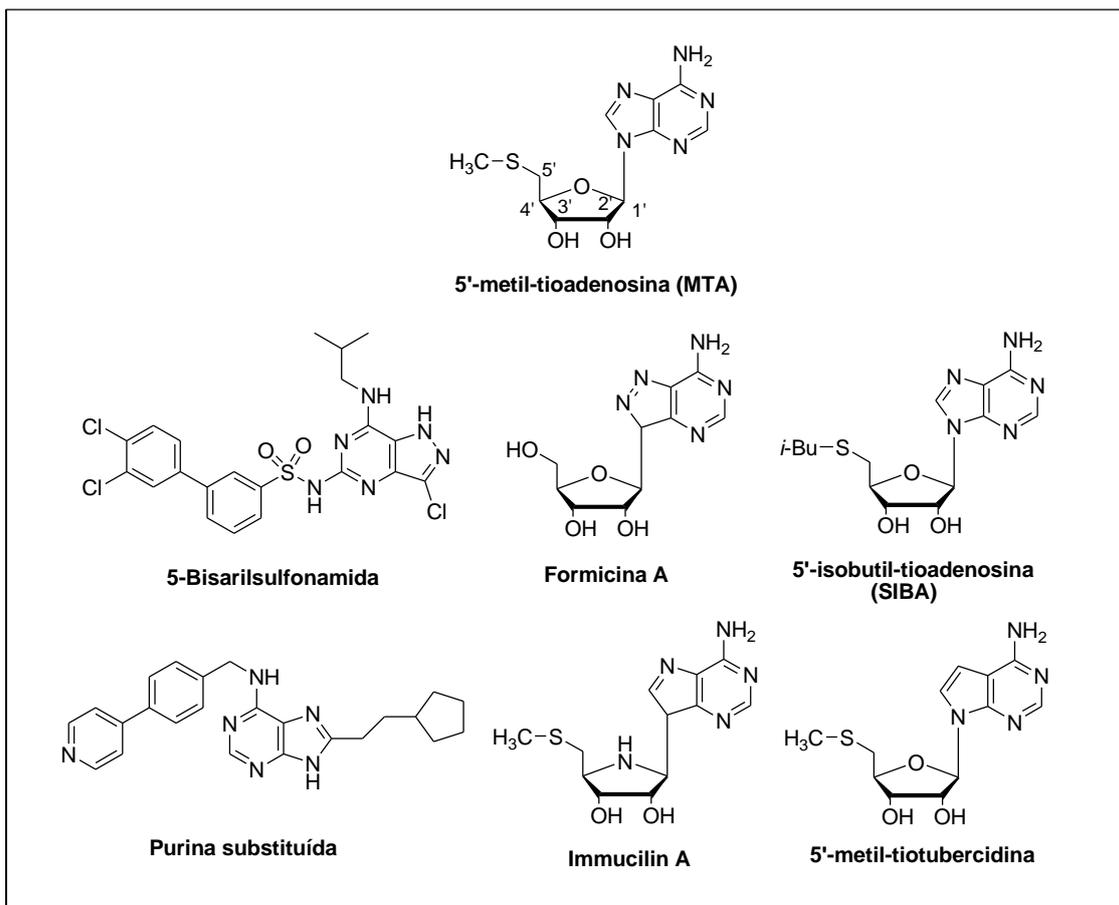


Figura 10. 5'-metil-tioadenosina e análogos inibidores da MTA/SAH nucleosidase.

A MTA é um composto natural, isolado primeiramente em 1912³⁸ e é um análogo da adenosina, em que o grupo hidroxila da posição 5 do anel furanosídico é substituído por um grupo metil sulfeto.

Os derivados nucleosídicos, assim como a 5'-metil-tioadenosina e seus análogos, frequentemente substituem os nucleosídeos naturais em uma série de processos biológicos como, por exemplo, a inibição da transcrição gênica, mecanismo de grande importância que permite a aplicação destes análogos no combate a células neoplásicas e doenças virais. Como pode ser visto na Figura 11, dos fármacos antivirais mais utilizados, sete são análogos nucleosídicos.^{39,40}

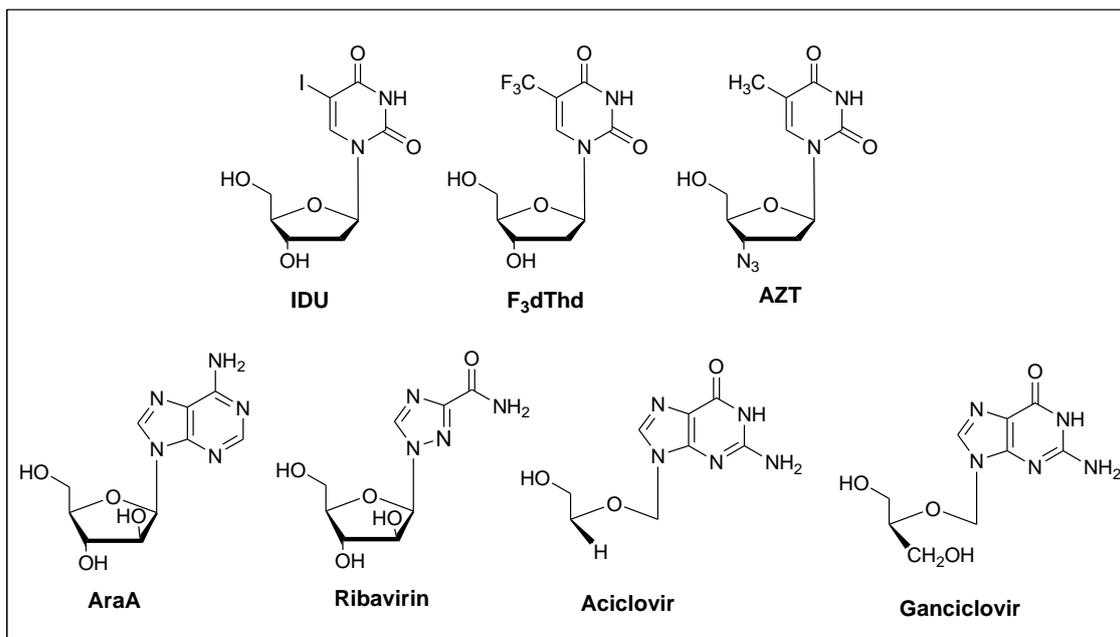


Figura 11. Análogos nucleosídeos antivirais licenciados.

O termo nucleosídeo, introduzido por Levine e Jacobs em 1909, é originalmente associado com ácidos nucleicos.²¹ O estudo da atividade biológica de nucleosídeos foi um campo fundamental e fecundo de investigação desde 1940 e 1950, época em que o papel dos ácidos nucleicos em células resultou na identificação da estrutura em dupla-hélice do DNA.

Desta maneira, a intensa busca por derivados nucleosídeos clinicamente úteis resultou em uma riqueza de novas abordagens para a sua síntese. Conforme apresentado na Figura 12, a partir de modificações na estrutura de nucleosídeos naturais, pode-se fornecer uma gama de novos análogos.

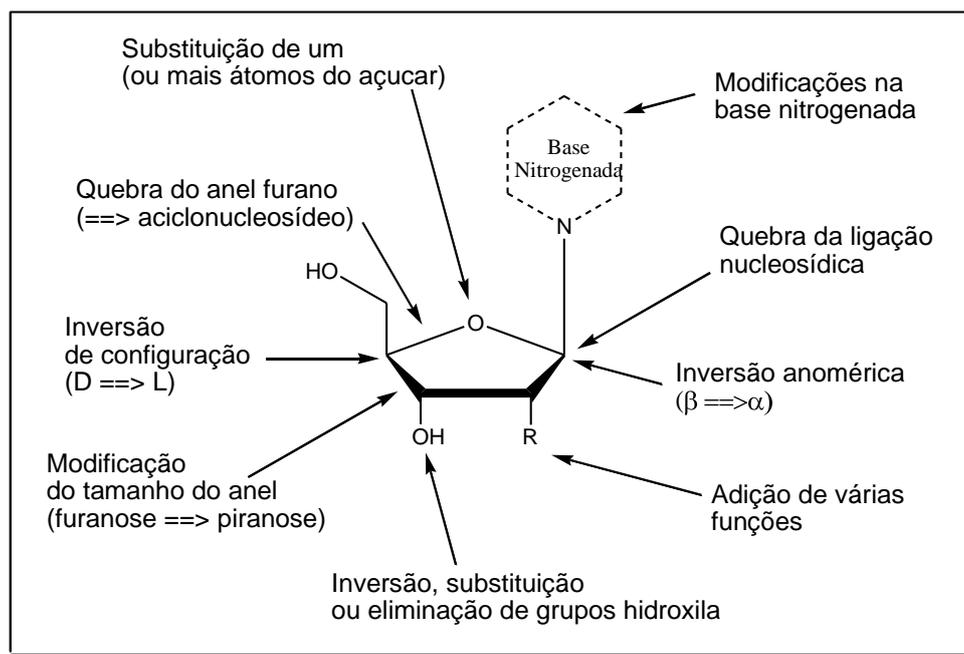


Figura 12. Principais modificações estruturais em nucleosídeos.

Tais modificações forneceram ampla resposta de atividade biológica e, conseqüentemente, receberam a atenção dos cientistas. Dentre as mais utilizadas incluem nucleosídeos acíclicos, possuindo cadeias acíclicas ao invés de um anel de ribose,⁴¹ L-derivados em contrapartida aos D-nucleosídeos naturais,⁴² e nucleosídeos carbocíclicos os quais possuem um carbociclo no lugar da ribose.⁴³

Outras modificações utilizadas incluem a introdução de átomo(s) de flúor,⁴⁴ mudança do anel ribosídico por um anel heterocíclico contendo enxofre ou nitrogênio,⁴⁵ troca da ligação glicosídica C-N por uma ligação C-C (análogos denominados C-nucleosídeos).⁴⁶ Outra interessante transformação é a adição de uma ligação extra entre a base nitrogenada e porção do açúcar, que resulta na obtenção de ciclonucleosídeos.

Embora os ciclonucleosídeos tenham sido alvo de estudos químicos conformacionais na década de 50 com o trabalho pioneiro de Todd et al.⁴⁷ e mais tarde por Ikehara,⁴⁸ a literatura científica sobre a sua aplicação contra alvos biológicos é escassa. Alguns ciclonucleosídeos possuem atividades antivirais⁴⁹ ou antitumorais.⁵⁰ A Figura 13 apresenta alguns ciclonucleosídeos, inclusive o primeiro ciclonucleosídeo natural descoberto, a *N*³,5'-cicloxantossina.⁵¹

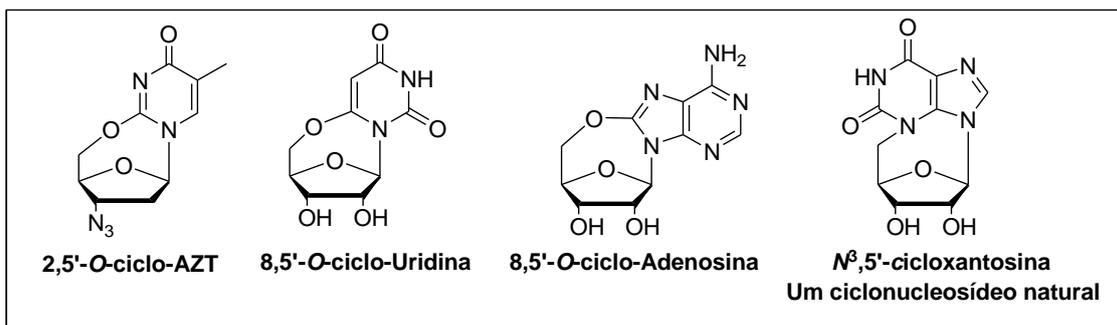


Figura 13. Exemplos de ciclonucleosídeos.

Tendo em vista os dados apresentados, justifica-se a necessidade de se sintetizar compostos que possam ser menos tóxicos ao hospedeiro e eficazes contra os patógenos. Também justifica-se que a síntese de inibidores enzimáticos possa exibir excelente resposta contra os patógenos de doenças negligenciadas. Pode-se dizer que os análogos nucleosídicos podem atuar como uma importante ferramenta no combate dessas doenças. Escolheu-se os ciclonucleosídeos como alvo da pesquisa por terem sido pouco explorados e por possuírem poucas referências na literatura.

Mais especificamente, a pesquisa focou os estudos em análogos $N^{\beta},2'$ -ciclonucleosídeos, compostos estes ainda não explorados na síntese de nucleosídeos, já que na literatura são apresentados apenas ciclonucleosídeos $N^{\beta},3'$ -ciclo.^{52,53} Recentemente, nosso grupo de pesquisa realizou a síntese de um $N^{\beta},2'$ -ciclonucleosídeo,⁵⁴ logo, o desenvolvimento de novos ciclonucleosídeos, com uma metodologia de síntese aplicável e reprodutiva, e subsequentemente estudos sobre suas propriedades terapêuticas apresenta-se como uma interessante linha de pesquisa.

Além disso, a estrutura dos ciclonucleosídeos tem em particular a rigidez molecular, que se caracteriza pela presença adicional de uma ligação da base com a porção carboidrato. Espera-se que essa nova molécula alcance benefícios como ser metabolizado de maneira mais lenta e ter uma menor perda por excreção que seus análogos flexíveis.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Este capítulo teve como objetivos específicos realizar a síntese de ciclonucleosídeos, mais especificamente análogos $N^3,2'$ -ciclonucleosídeos.

Primeiramente, objetivou-se obter um análogo $N^3,2'$ -ciclonucleosídeos que permitiu validar a metodologia de ciclização em N-3/C-2' e em um segundo momento objetivou-se realizar a síntese de um novo ciclonucleosídeo análogo da MTA, em que a diferença estrutural entre ambos seria a rigidez entre as posições N-3 da base e a C-2' da porção açúcar (Figura 14).

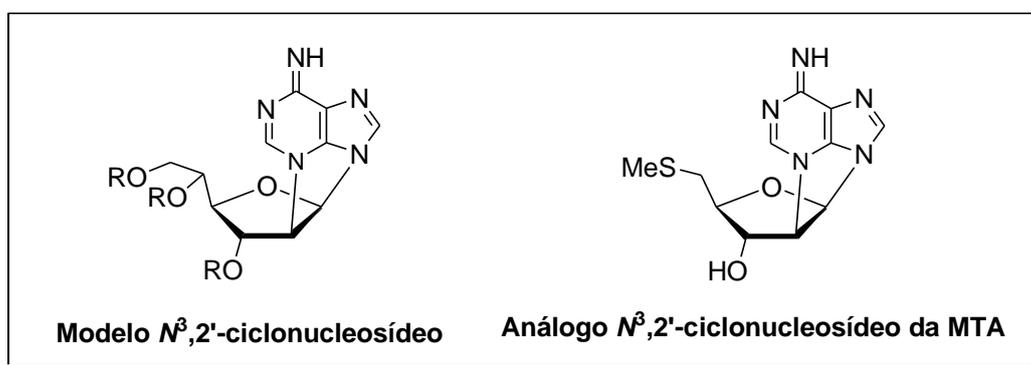
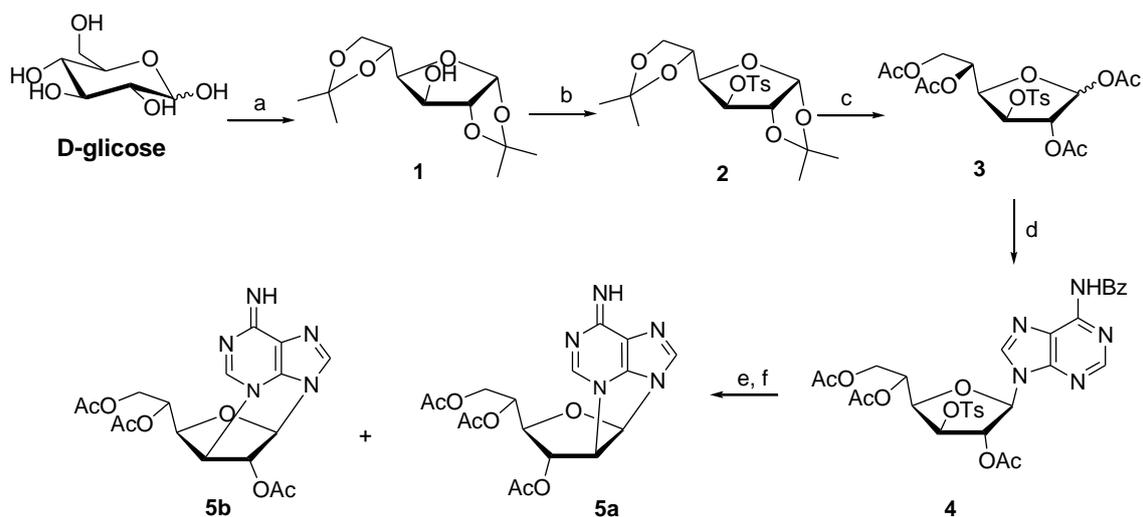


Figura 14. Estruturas dos análogos almejados.

2.3 METODOLOGIAS

A seguir, estão apresentados os esquemas das rotas sintéticas que foram utilizadas para obtenção dos análogos ciclonucleosídeos.

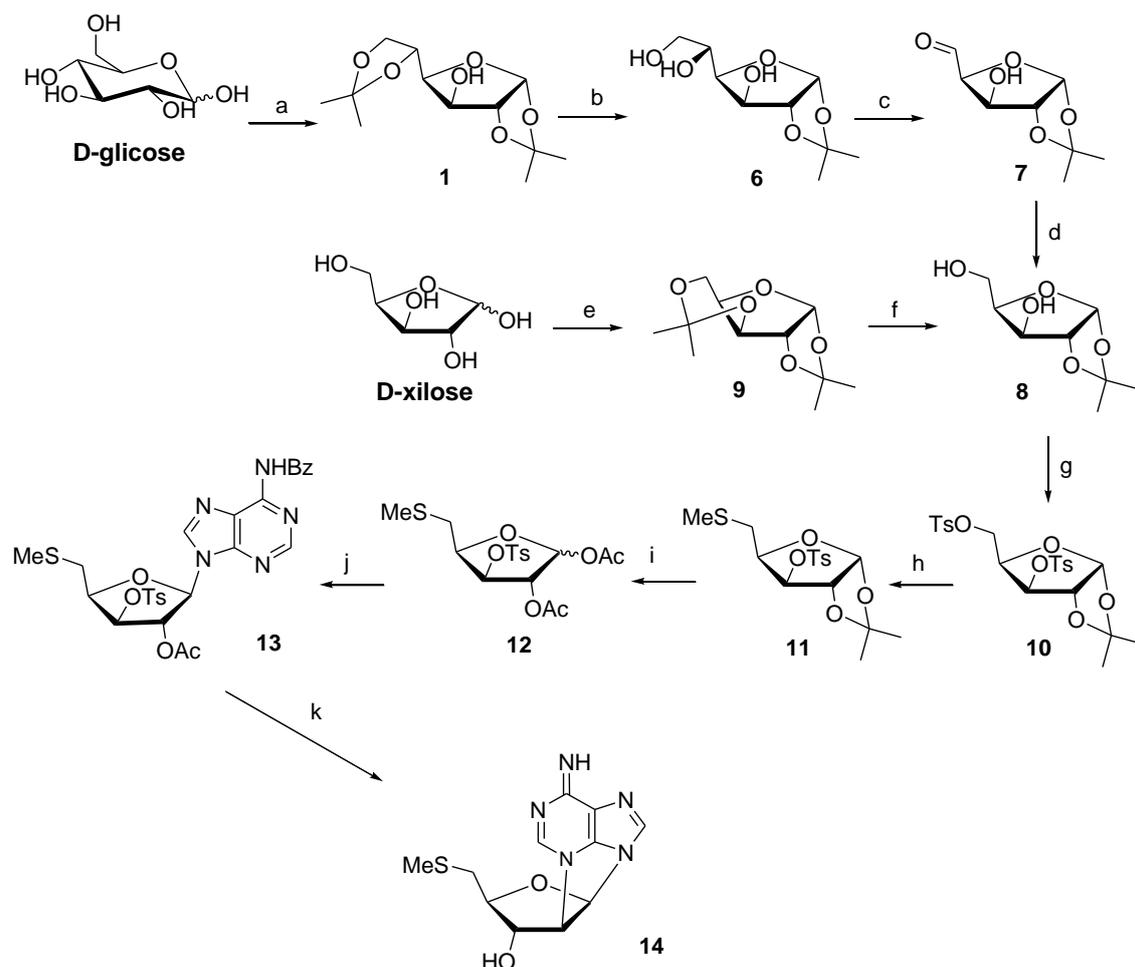
2.3.1 – Validação da síntese dos análogos cíclicos $N^3,2'$ -ciclo (Figura 15).

a) acetona anidra, H_2SO_4 catalítico b) DMAP, TsCl, CH_2Cl_2 , $0^\circ C$ c) $Ac_2O/AcOH$ 1:1, H_2SO_4 catalítico d) Adenina-Benzoilada silitada, TMSOTf, CH_3CN e) NH_4OH , MeOH f) Ac_2O , piridina

Figura 15. Esquema com rota sintética para a obtenção do $N^3,2'$ -ciclonucleosídeo, composto **5a**.

Esta rota sintética pode ser utilizada para a síntese de um ciclonucleosídeo através de um caminho sintético curto, que pode consistir primordialmente na tosilção da hidroxila em C-3 e acetilação da posição C-2 e posterior nucleosidação. Acredita-se que essas modificações leve ao ciclonucleosídeo $N^3,2'$ -ciclonucleosídeos de uma forma rápida e reprodutível.

2.3.2 – Obtenção do análogo rígido da MTA (Figura 16).



a) acetona anidra, H_2SO_4 catalítico b) HCl (1M), THF, 0°C c) NaIO_4 , H_2O d) NaBH_4 , MeOH e) acetona anidra, H_2SO_4 catalítico f) HCl (1M), THF, 0°C g) DMAP, TsCl, CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$ h) MeS^-Na^+ , DMF, 120°C i) $\text{Ac}_2\text{O}/\text{AcOH}$ 1:1, H_2SO_4 catalítico j) Adenina-Benzoilada e sililada, TMSOTf, CH_3CN k) NH_4OH , MeOH

Figura 16. Esquema com a rota sintética para a obtenção do ciclonucleosídeo **14**.

A síntese do ciclonucleosídeo **14** poder ser obtida a partir de dois caminhos sintéticos, a primeira, uma rota sintética em 9 etapas utilizando a D-glicose como material de partida e a segunda, em 7 etapas, utilizando a D-xilose como material de partida.

2.4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A rota utilizada na síntese dos ciclonucleosídeos **5a** e **5b** permitiu obter o composto **4** que foi um modelo para o estudo da etapa-chave de ciclização entre a base nitrogenada e a porção carboidrato.

2.4.1 – Síntese e caracterização de 1,2;5,6-di-O-isopropilideno- α -D-glicofuranose **1**

A reação de proteção das hidroxilas em C-1/C-2 e C-5/C-6 da D-glicose foi realizada em presença de acetona anidra e ácido sulfúrico concentrado.⁵⁵ (Figura 17).

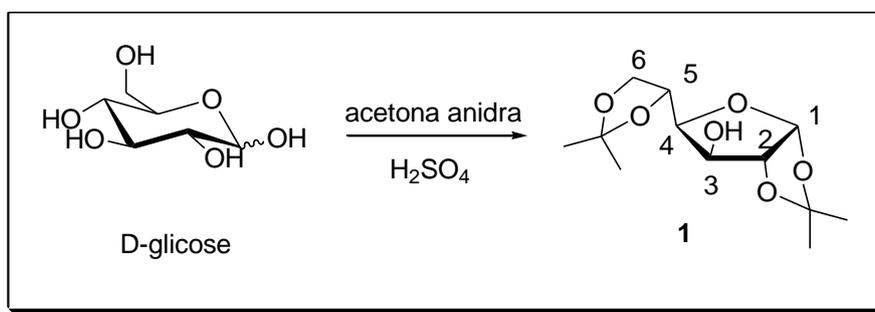


Figura 17. Esquema de síntese do composto **1**.

O diisopropilideno **1** foi obtido em 97% de rendimento e caracterizado pela comparação de sua faixa de fusão com a descrita na literatura e pela análise de seus espectros no infravermelho (I.V.), de RMN de ¹H e de ¹³C.

A faixa de fusão encontrada foi de 109,5 – 110,2 °C, este valor corresponde com o descrito na literatura⁵⁵, 110,0 °C.

A análise do espectro no infravermelho do composto **1** (Figura 18) mostrou a presença de uma banda em 3429 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação O-H em ligação de hidrogênio intermolecular fraca. A banda em 2985 cm^{-1} corresponde ao estiramento assimétrico da ligação C-H do grupamento CH_3 . As bandas em 1628 e 1456 cm^{-1} referentes às deformações angulares simétricas e assimétricas de C-H, respectivamente, são evidências da formação da reação de proteção das hidroxilas.

Verificou-se também as bandas em 1070 cm^{-1} correspondente ao estiramento assimétrico da ligação C-O-C e em 1006 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C-C-O, ambas correspondentes ao anel furanosídico.

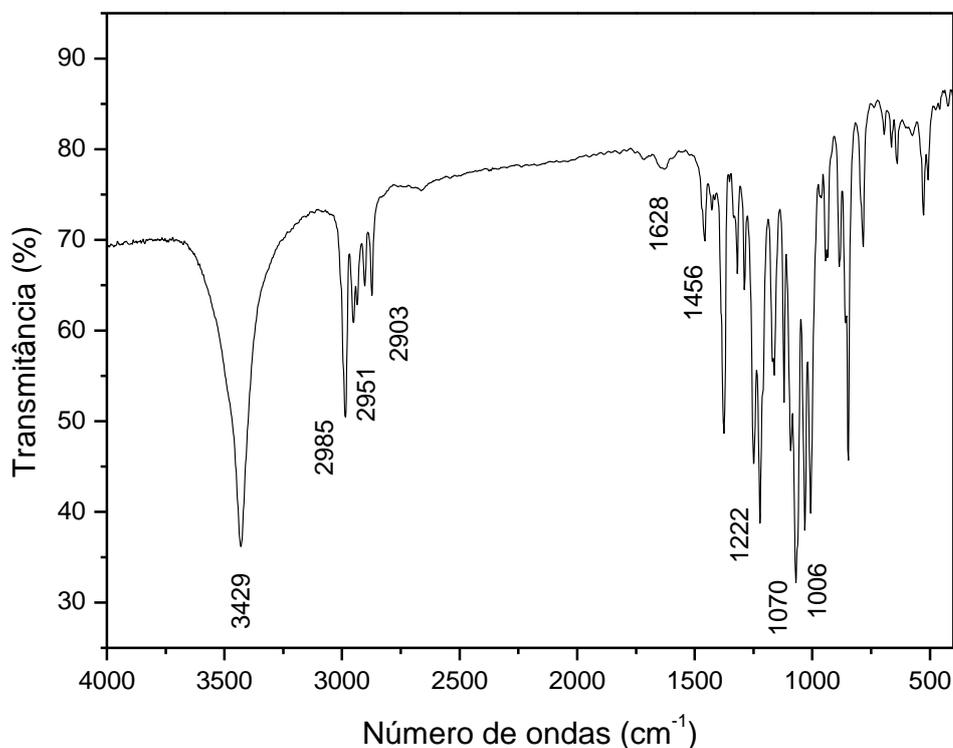


Figura 18. Espectro no I.V. do composto **1**.

No espectro de RMN de ^1H do composto **1** (Figura 19) observou-se, a presença de quatro simpletos (12H) entre δ 1,29 e 1,48 ppm, correspondentes aos hidrogênios metílicos dos grupos isopropilídenos, sugerindo a ocorrência da reação de proteção das hidroxilas. Verificou-se também os sinais esperados para o açúcar.

A constante de acoplamento do sinal referente ao hidrogênio anomérico (H-1), $J = 3,52$ Hz, indica a relação cis equatorial-axial entre os hidrogênios de C-1 e C-2, o que sugere a obtenção do produto na conformação α .

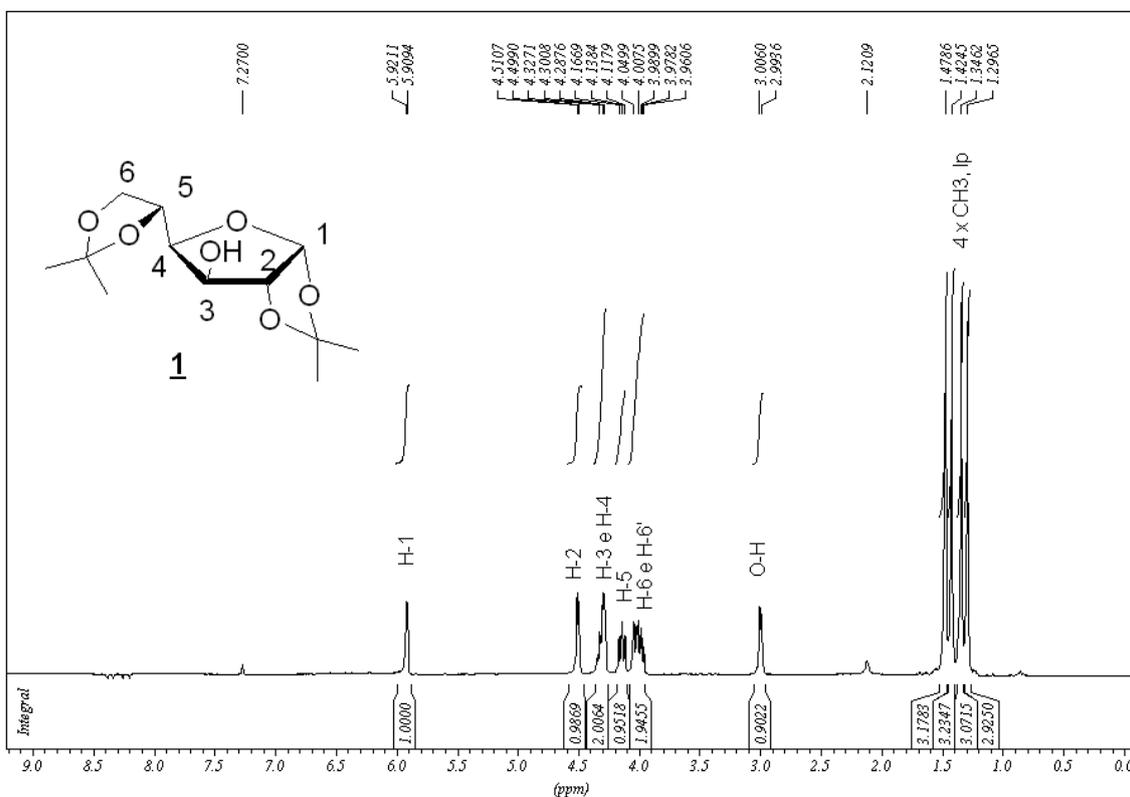


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H do composto **1** (CDCl_3 , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C de **1** (Figura 20) observou-se, quatro sinais entre δ 25,3 e 27,0 ppm referentes aos carbonos metílicos dos grupos isopropilídenos. Além disso, foram observados em δ 109,8 e 112,0 ppm dois sinais correspondentes aos carbonos não hidrogenados do grupo isopropilideno, sugerindo a formação do diisopropilideno.

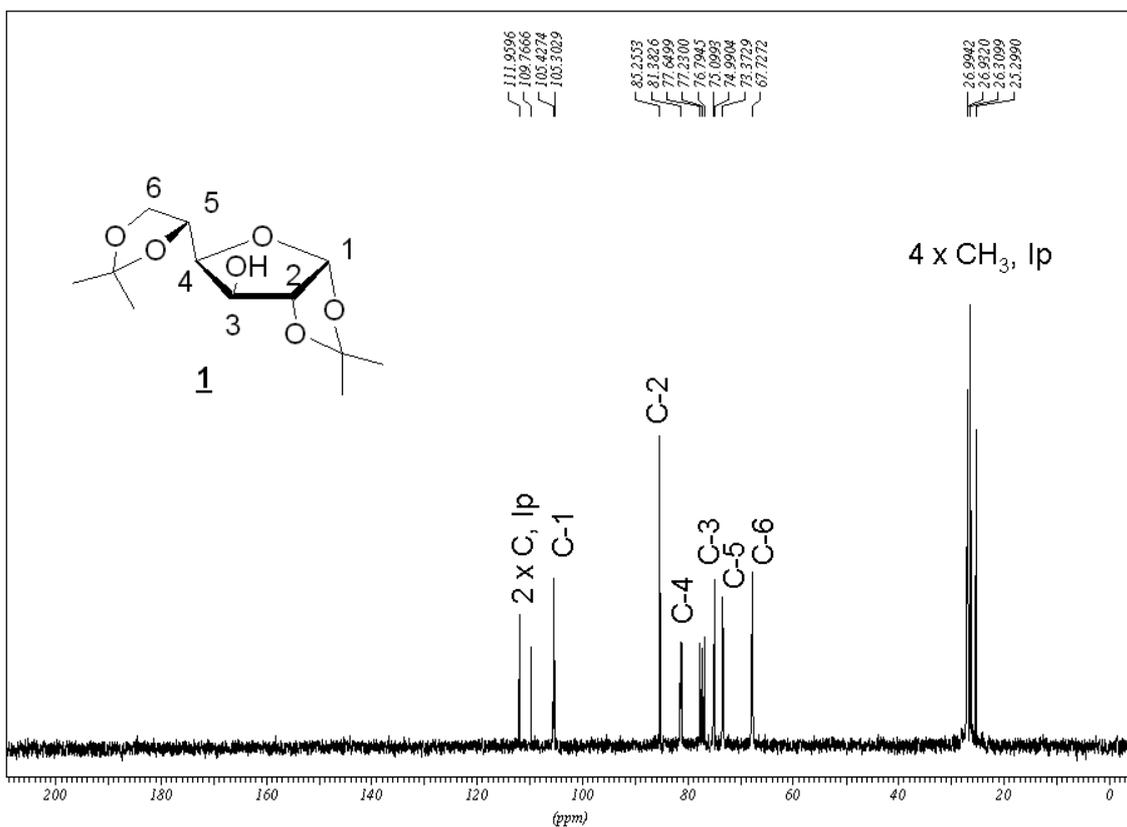


Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **1** (CDCl_3 , 75 MHz).

2.4.2 – Síntese e caracterização de 1,2;5,6-di-O-isopropilideno-3-O-tosil- α -D-glicofuranose **2**

A reação de tosilção da hidroxila em C-3 do intermediário **1** foi realizada em presença de cloreto de tosil (TsCl) e 4,4'-dimetilaminopiridina (DMAP) utilizando diclorometano (CH_2Cl_2) como solvente.⁵⁶

Nessas condições, o composto **2** foi obtido em 80% de rendimento e caracterizado pela análise de seus espectros no infravermelho, RMN de ^1H e ^{13}C (Figura 21).

A faixa de fusão encontrada foi de 120,7-121,5 °C, muito próximo da faixa de fusão descrita na literatura⁵⁷, em 122,0-123,0 °C, sugerindo a formação do composto.

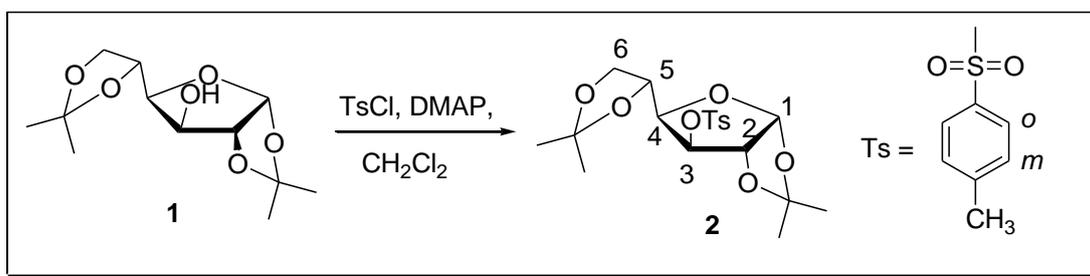


Figura 21. Esquema de síntese do composto **2**.

A análise do espectro no infravermelho do composto **2** (Figura 22) mostrou a presença da banda em 3057 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação CH aromático, enquanto a banda em 1597 cm^{-1} corresponde ao estiramento da ligação C=C do anel aromático. Observam-se ainda bandas em 1357 e 1178 cm^{-1} referentes aos estiramentos assimétricos e simétricos do grupo S=O, todas elas sugerindo a presença do grupo tosil na molécula. Em 1095 cm^{-1} observa-se a banda referente ao estiramento assimétrico da ligação C-O-C, correspondente ao anel furanosídeo.

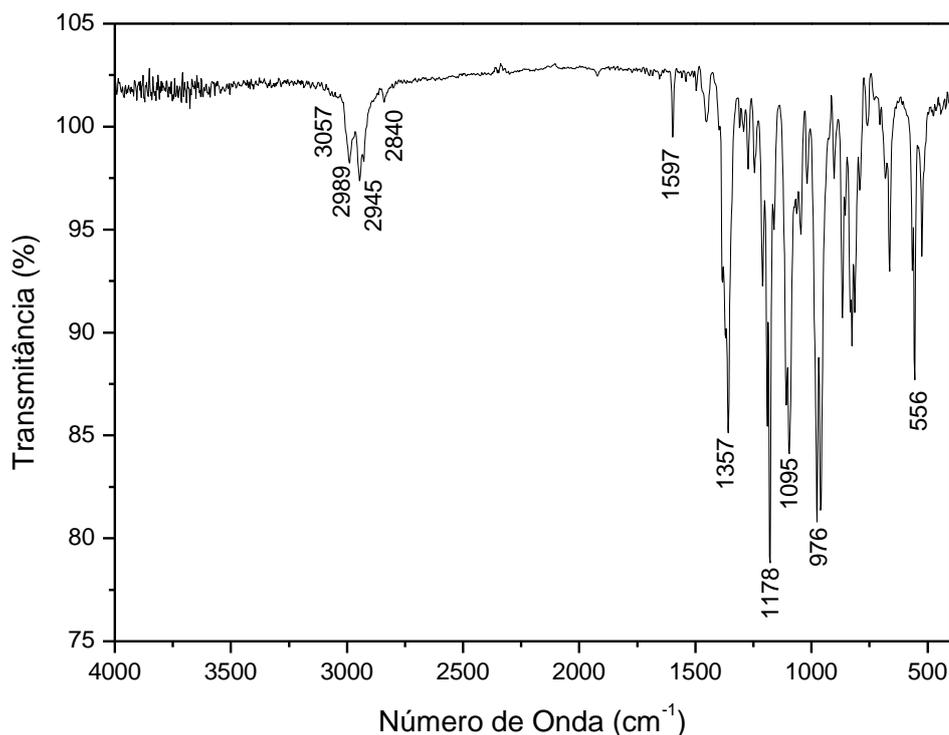


Figura 22. Espectro no I.V. do composto **2**.

No espectro de RMN de ¹H do intermediário **2** (Figura 23) observou-se a presença de um simpleto em δ 2,44 ppm (3H) referente aos hidrogênios metílicos do grupo tosila, além da presença de sinais entre δ 7,32 e 7,81 ppm (4H) correspondentes aos hidrogênios aromáticos do grupo tosila, sugerindo que a reação de tosilação ocorrera efetivamente. Outra evidência da tosilação da hidroxila é a desblindagem do sinal dos hidrogênios H-3, devido à presença de um grupo retirador de elétrons, no caso o grupo tosila.

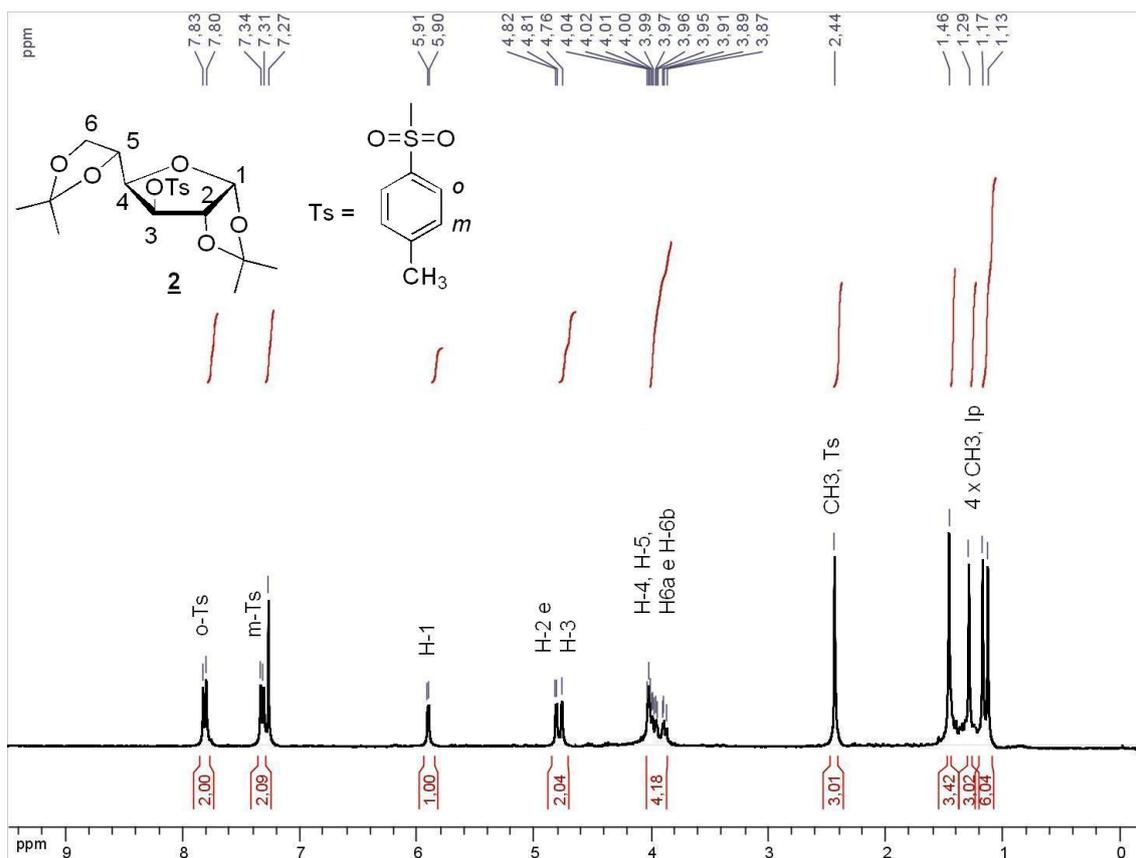


Figura 23. Espectro de RMN de ^1H do composto **2** (CDCl_3 , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C do intermediário **2** (Figura 24) observou-se, dentre outros, a presença do sinal em δ 25,0 ppm correspondentes ao carbono metílico do grupo tosila. Entre δ 128,6 e 145,3 ppm temos sinais referentes aos carbonos aromáticos desse grupo, sendo indicações da formação do composto tosilado **2**.

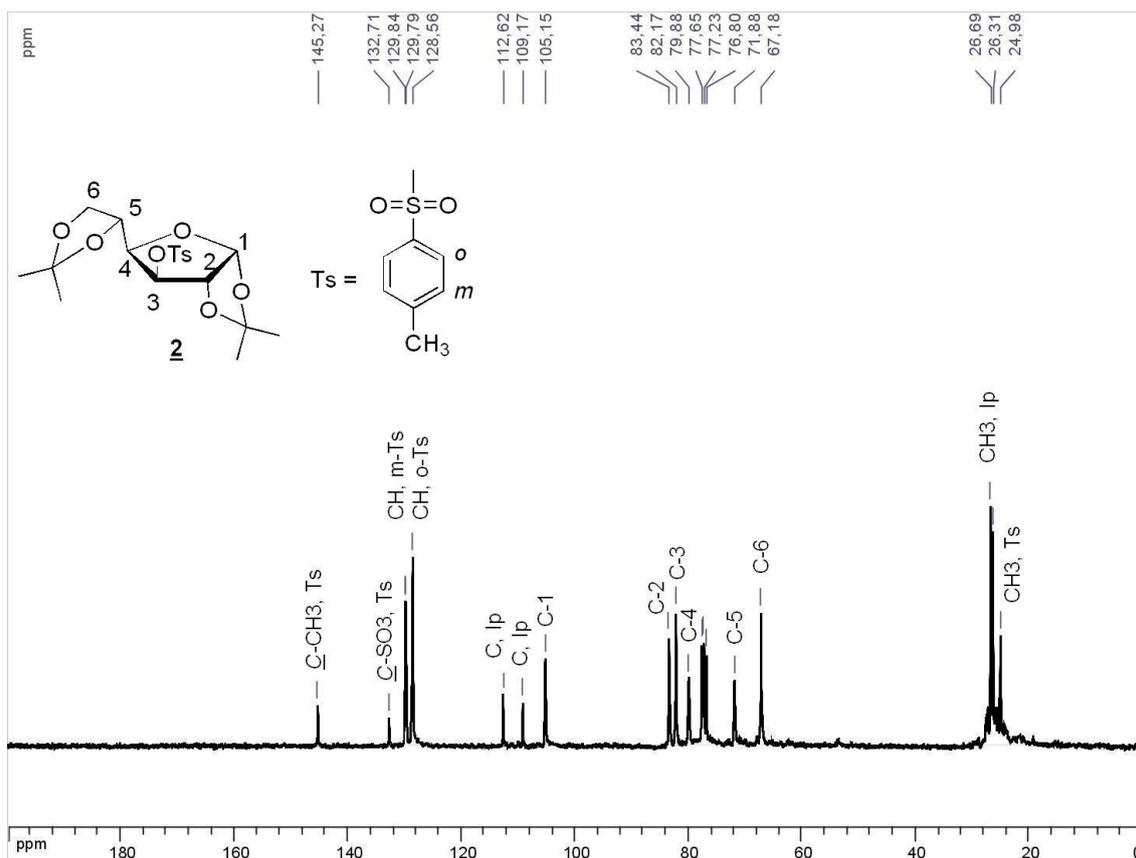


Figura 24. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2** (CDCl_3 , 75 MHz).

2.4.3 – Síntese de 1,2,5,6-tetra-O-acetil-3-O-tosil-D-glicofuranose **3**

A reação de desproteção e posterior acetilação das hidroxilas em C-1, C-2, C-5 e C-6 da D-glicose foi realizada em uma só etapa utilizando uma solução 1:1 v/v de ácido acético e anidrido acético e ácido sulfúrico concentrado catalítico.⁵⁸ A reação foi mantida em banho de gelo, por um período de 4 h (Figura 25).

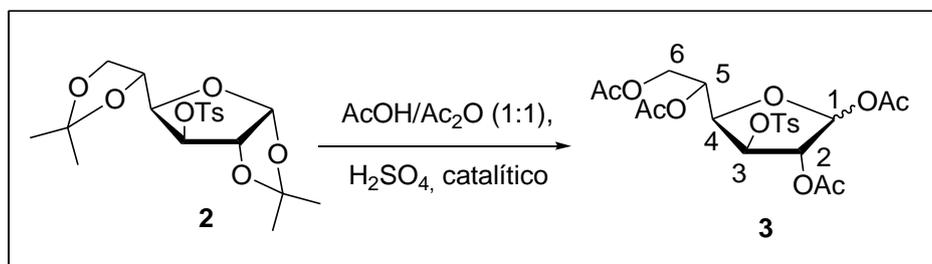


Figura 25. Esquema de síntese do composto **3**.

A mistura de anômeros **3** foi obtida em 60% de rendimento (33,0% de α e 66,0% de β , proporção calculada por RMN de ^1H) e caracterizada pela análise de seus espectros no I.V., de RMN de ^1H e de ^{13}C .

No espectro no infravermelho de **3** (Figura 26) observou-se, a banda referente ao estiramento da ligação C-H de aromático em 3050 cm^{-1} . Em 1367 e 1176 cm^{-1} tem-se as bandas correspondentes ao estiramento assimétrico e simétrico da ligação S=O, o que indica a presença do grupo tosila. Em 1076 cm^{-1} observa-se a banda referente ao estiramento assimétrico da ligação C-O-C do anel furanosídico. A maior informação advinda do espectro no infravermelho de **3** é a banda em 1753 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=O, o que sugere a presença dos grupos acetila na molécula.

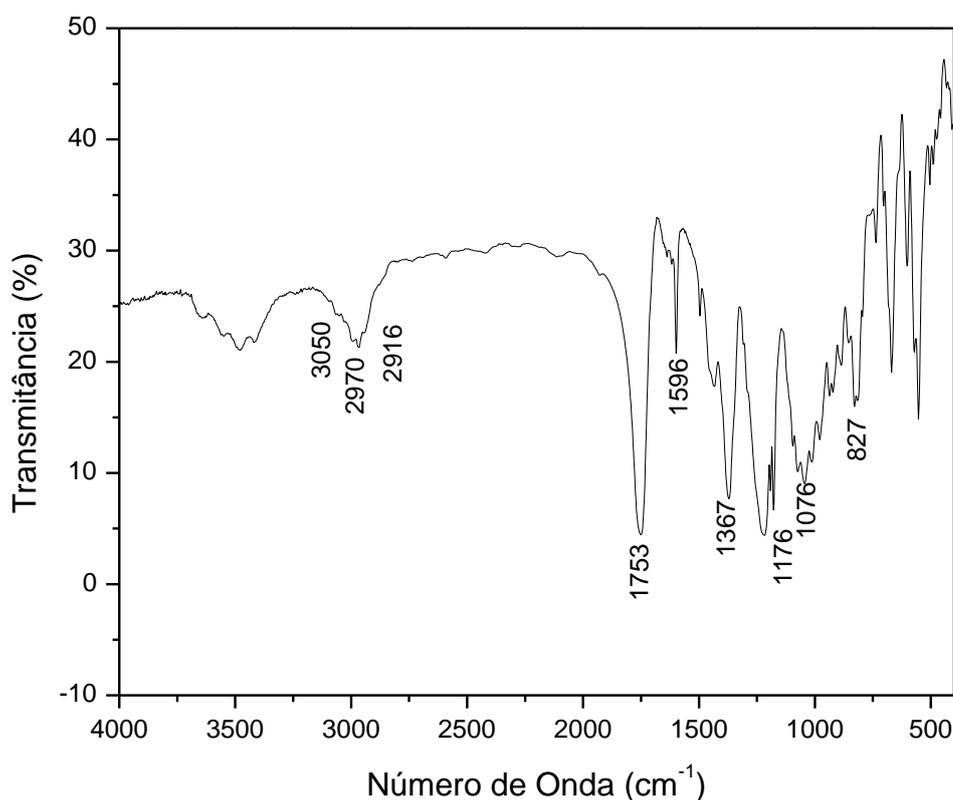


Figura 26. Espectro no I.V. do composto **3**.

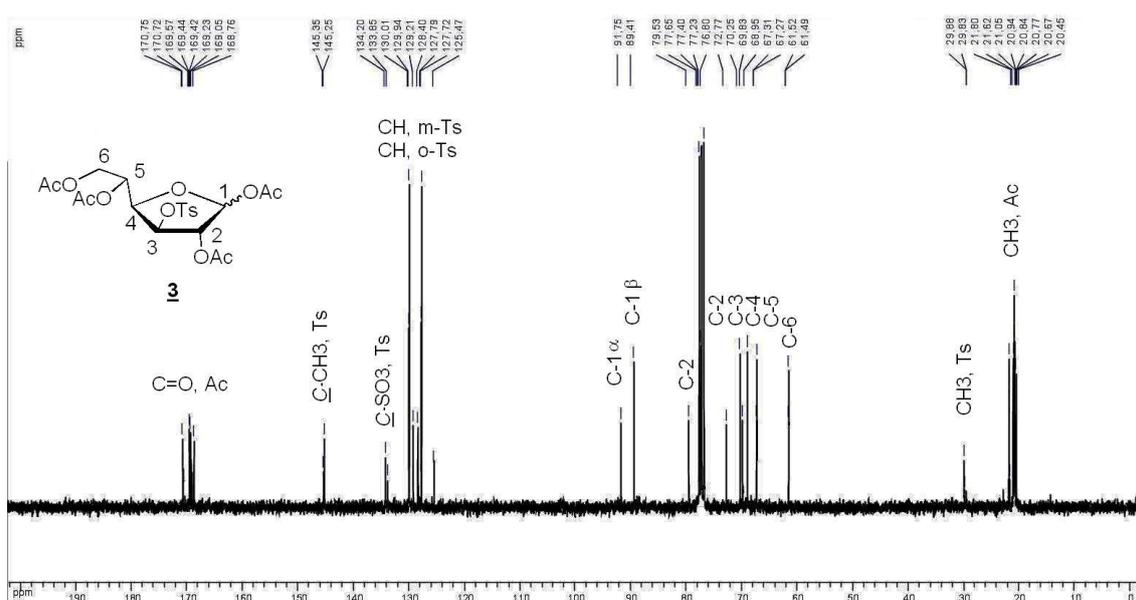


Figura 28. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3** (CDCl_3 , 75 MHz).

2.4.4 – Síntese e caracterização de N^6 -benzoil-9-[2',5',6'-tri-*O*-acetil-3'-*O*-tosil- β -D-glicofuranosil]-adenina **4**.

A reação de adenilação do composto **3** foi realizada através do método de Vorbrüggen.⁵⁹ Utilizou-se para tal a adenina benzoílada (previamente sililada em HMDS para que haja uma melhor solubilidade da base no solvente), acetonitrila, e triflato de trimetilsilila (TMSOTf) como ácido de Lewis (Figura 29).

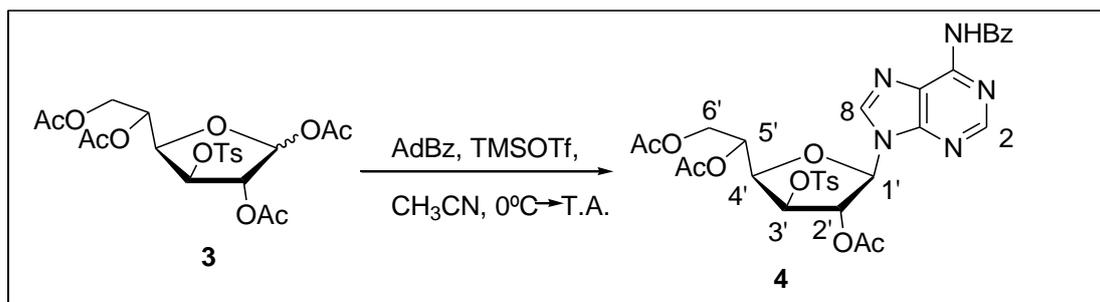


Figura 29. Esquema de síntese do composto **4**.

O composto **4** foi obtido em 47% de rendimento. Conforme descrito na literatura, a formação somente do isômero β é explicada pela formação do intermediário aciloxônio,⁶⁰ conforme pode ser visto na Figura 30.

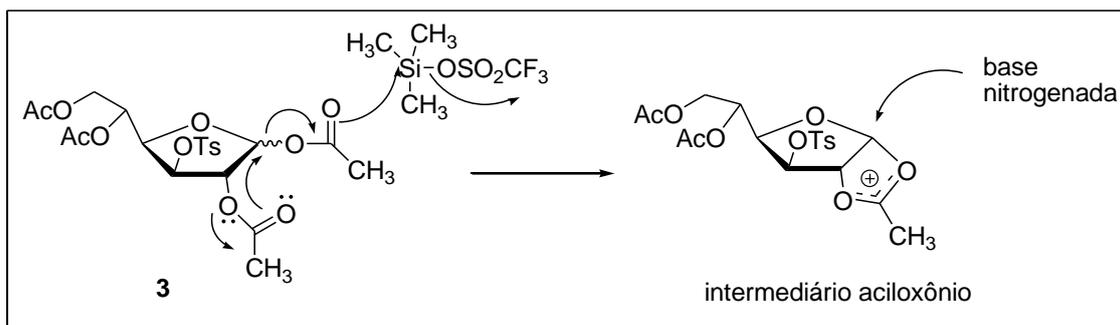


Figura 30. Ilustração do intermediário aciloxônio, na reação de acoplamento, que favorece a formação do produto com conformação β .

Nos espectros de massas (Figura 31) verificou-se a presença de um pico que corresponde à $[M - H]^-$ 680,1 m/z no espectro superior e um pico $[M + Na]^+$ 704,2 m/z, no espectro inferior, o que sugere a efetividade da reação de acoplamento.

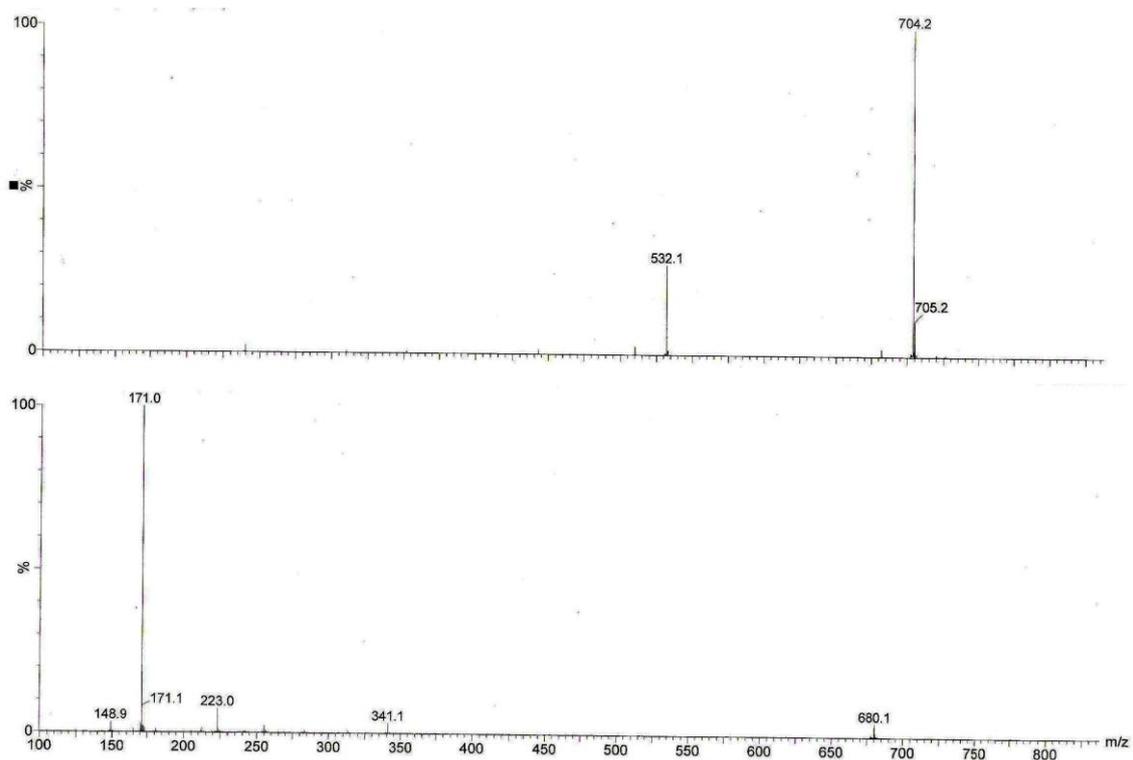


Figura 31. Espectro de massas do precursor nucleosídico **4**.

O precursor nucleosídico **4** foi caracterizado pela análise de seus espectros no infravermelho, de RMN de ^1H e de ^{13}C .

No espectro no infravermelho do composto **4** (Figura 32) observou-se, a presença de dois sinais em 1751 e 1700 cm^{-1} referentes às carbonilas de éster dos grupos acetila e de amida do grupo benzoíla, respectivamente, o que indica a presença das porções carboidrato e base nitrogenada na molécula, sugerindo a efetividade da reação de acoplamento. Observou-se ainda bandas referentes ao grupo tosila em 1377 e 1176 cm^{-1} , correspondentes aos estiramentos assimétricos e simétricos do grupamento S=O, e a banda em 1065 cm^{-1} referente ao estiramento C-O-C do anel furanosídico.

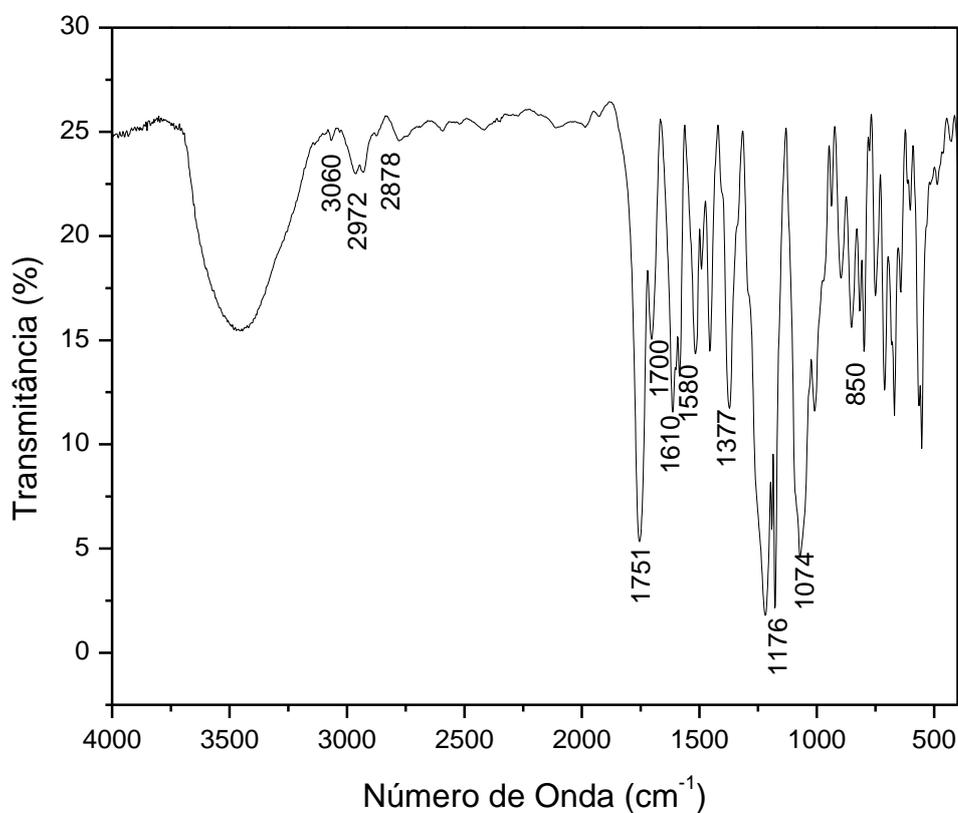


Figura 32. Espectro no I.V. do composto **4**.

No espectro de RMN de ^1H do composto **4** (Figura 33) observou-se, dois simpletos em δ 1,69 e 2,00 ppm (9H) referente aos hidrogênios metílicos do grupo acetila, sugerindo a presença de três grupos acetila, como previsto. Além disto, o sinal de H-1' aparece mais desblindado do que no material de partida, devido à desblindagem causada pela base nitrogenada, sendo uma sugestão de que a reação de acoplamento ocorrera efetivamente.

Uma evidência da eficácia da reação de acoplamento é a presença de sinais referentes à base nitrogenada, como os simpletos em δ 8,22 ppm (1H), 8,38 ppm (1H) e 12,38 ppm (1H), correspondentes à H-8, H-2 e N-H, respectivamente. Outra sugestão do acoplamento está nos sinais referentes ao grupo benzoíla ligado à base nitrogenada.

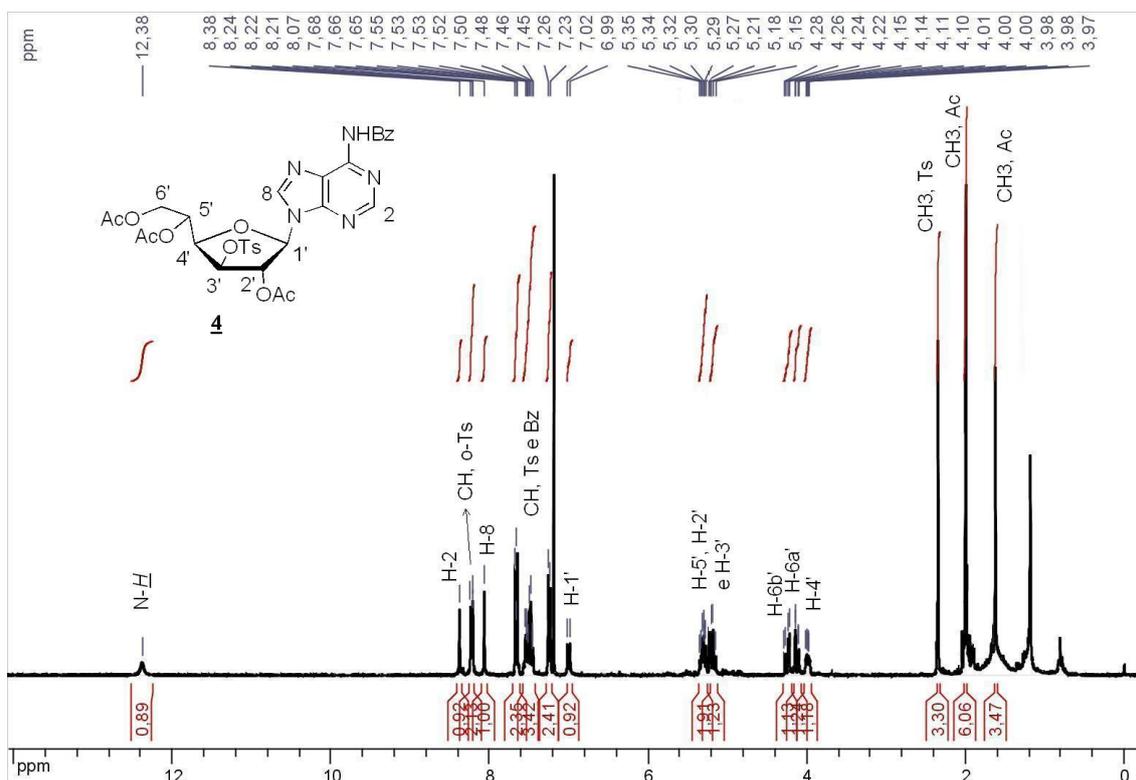


Figura 33. Espectro de RMN de ^1H do composto **4** (CDCl_3 , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **4** (Figura 34) observou-se, três sinais em δ 20,7, 20,9 e 21,8 ppm referente à existência de três carbonos metílicos de acetila, visto que no material de partida haviam quatro grupos acetila sugerindo que a reação de acoplamento com a base nitrogenada foi efetiva. Uma sugestão de que a reação de acoplamento tenha ocorrido efetivamente é a presença de sinais referentes à base nitrogenada, como por exemplo, os sinais em δ 140,6, 149,8, 151,3, 152,8 ppm referentes aos carbonos C-2, C-4, C-6 e C-8, respectivamente. Outra sugestão é a presença de sinais referentes aos carbonos do grupo benzoíla ligado à base como, por exemplo, o sinal em δ 165,0 ppm referente à carbonila.

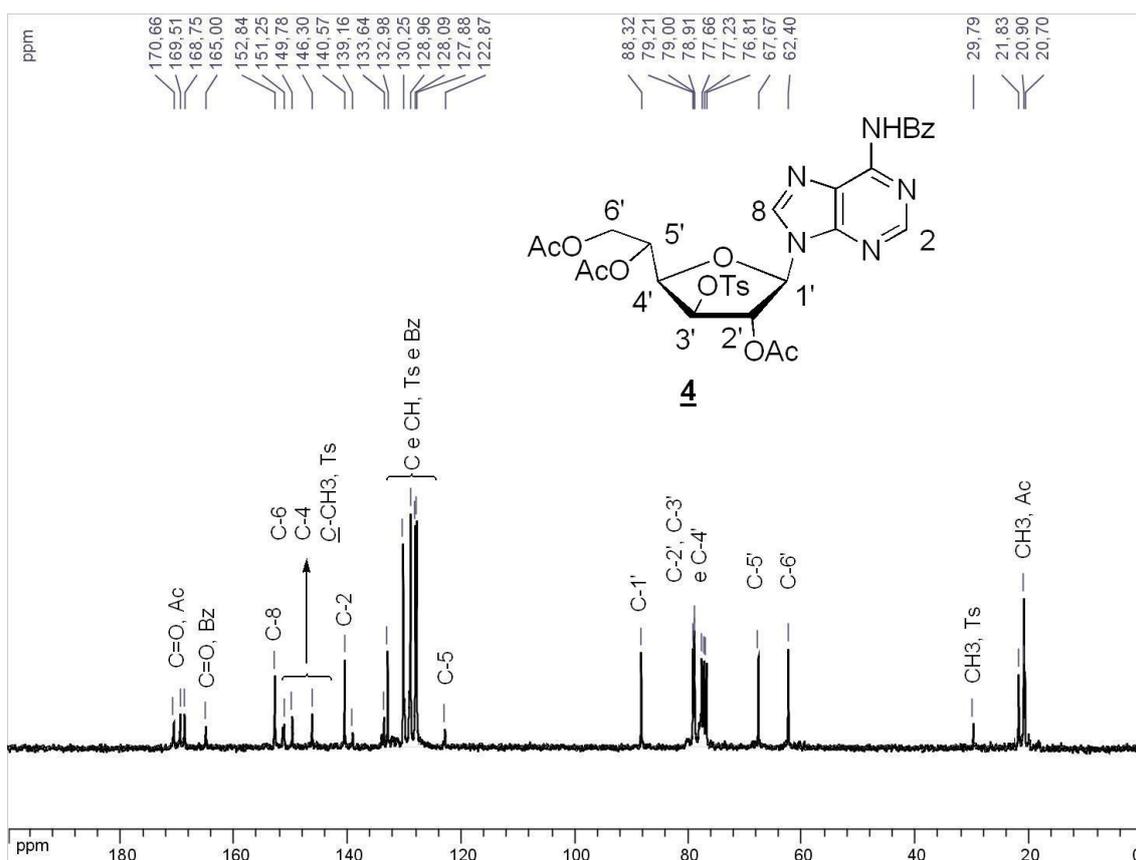


Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4** (CDCl_3 , 75 MHz).

2.4.5 – Síntese e caracterização de $N^3,2'$ -ciclo-9-[3',5',6'-tri-O-acetil- β -D-altrofuranosil]-adenina **5a** e $N^3,3'$ -ciclo-[2',5',6'-tri-O-acetil- β -D-glicofuranose]-adenina **5b**.

A reação de formação do nucleosídeo cíclico foi realizada em uma solução 3:1 de metanol e hidróxido de amônio. A reação foi interrompida ao se verificar por CCDS (AcOEt) o consumo do material de partida e a formação de um produto mais polar. Então, parou-se a reação e evaporou-se o solvente até a secura. Em seguida solubilizou-se o resíduo em uma solução 3:1 de piridina e anidrido acético à 0°C . Essa acetilação tem o intuito de minimizar os problemas de purificação visto que haveria três hidroxilas livres, além disso, o composto acetilado poderia ser mais facilmente caracterizado. Após 12 h, observou-se por CCDS (AcOEt) a formação de dois produtos mais apolares que o intermediário desprotegido, separados por CCS [**5a** (50%) e **5b** (17%), Figura 35].

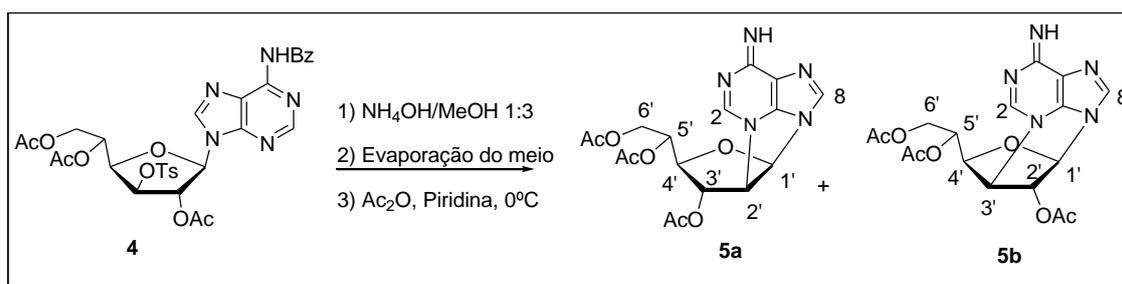


Figura 35. Esquema de síntese do composto **5a** e **5b**.

Os compostos foram separados por CCS, utilizando-se diclorometano e metanol como eluentes, e obteve-se os produtos **5a** (50%) e **5b**, (17%). Ambos os compostos foram caracterizados por RMN 1D, I.V. e espectrometria de massas e pelos mapas de contorno COSY.

É importante ressaltar que na reação de ciclização o composto $N^3,2'$ -cliclonucleosídeo foi obtido na forma majoritária, enquanto o composto $N^3,3'$ -cliclonucleosídeo foi formado em menor quantidade o que contraria a descrição da literatura, segundo a qual, o segundo composto é o único formado, pois conforme os autores é mais estável.^{52,53}

Para essa metodologia sugere-se, como proposta de mecanismo (Figura 36) que primeiramente ocorre a desproteção do grupo benzoíla e dos grupos acetila, conforme esperado, resultando no intermediário **A**. Então, como há um bom grupo abandonador em C-3', o alcóxido em C-2' realiza uma substituição nucleofílica interna com a liberação do grupo tosila, resultando em uma epoxidação (intermediário **B**). Essa formação do epóxido é descrita na literatura por Goodman e colaboradores.⁵³ Porém, segundo os dados obtidos pelo nosso grupo⁵⁴ e validados por essa nova via sintética, há preferência de formação por um novo ciclo de 5 membros que leva ao composto **5a** e não a um novo ciclo de 6 membros que leva ao composto **5b**. A literatura recente reporta estudos que mostram que dependendo do meio reacional há abertura de epóxidos que levam a ciclizações em anéis de 5 membros em preferência aos de 6,⁶¹ o que dá mais suporte ao fenômeno observado em nossa síntese. Tendo em vista estes fatos, finalmente, a partir de um ataque do par de elétrons não-ligantes do nitrogênio em N-3, tem-se a abertura do epóxido e formação do composto ciclizado que foi levado a acetilação das hidroxilas livres resultando nos compostos **5a** e **5b**.

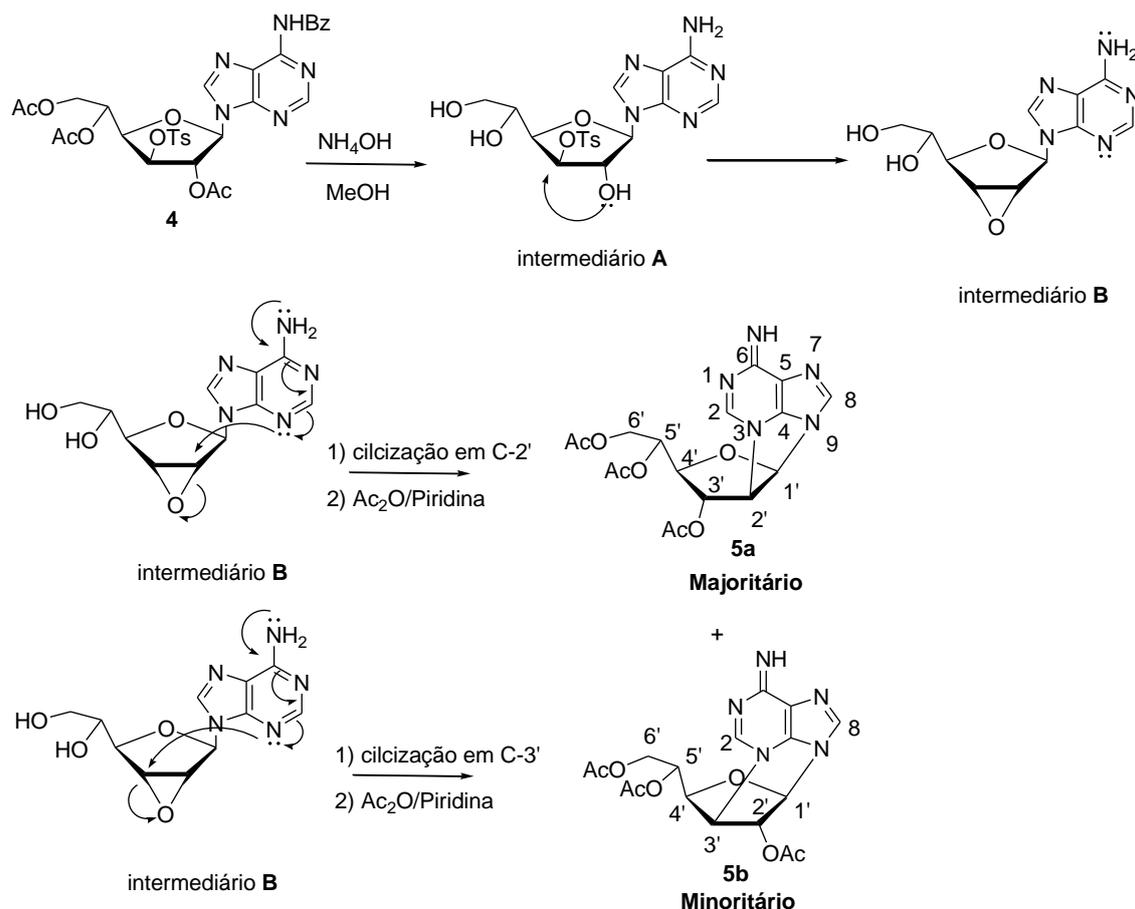


Figura 36. Proposta de mecanismo para formação dos ciclonucleosídeos.

Primeiramente, serão analisados os dados dos espectros do isômero majoritário **5a**.

A análise do espectro de RMN de ^1H do composto **5a** (Figura 37) apresenta a ausência dos simpletos referentes aos hidrogênios metílicos do grupo tosila, sugerindo que a reação de desproteção e ciclização foi efetiva.

Em δ 8,05 e 8,08 ppm (1H cada) tem-se dois simpletos referentes à H-8 e H-2 da base nitrogenada, respectivamente. Como não há presença de outros sinais referentes a hidrogênios aromáticos, sugere-se que a reação de desproteção dos grupos tosila e benzoíla foi efetiva. Vale ressaltar que o sinal referente à H-2' em δ 4,46 ppm está mais blindado do que o sinal referente à H-3' em δ 5,40 ppm, o que não seria esperado para um composto de simples desproteção. A blindagem de H-2' se deve ao fato do mesmo estar ligado à purina.

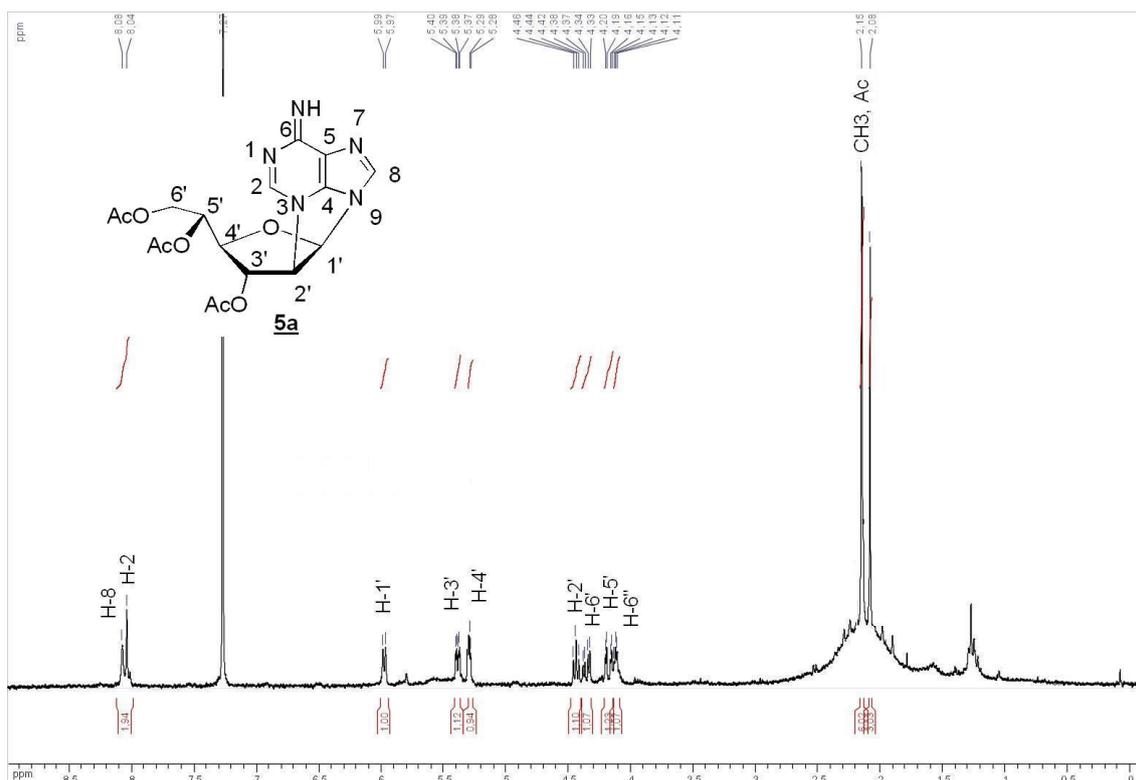


Figura 37. Espectro de RMN de ^1H do composto **5a** (CDCl_3 , 500 MHz).

Por intermédio do mapa de contornos COSY do composto **5a** (Figura 38) pôde-se estabelecer a origem dos acoplamentos escalares observados no espectro de RMN de ^1H , além de permitir a definição da estrutura do isômero $N^3,2'$ -ciclo.

Observou-se no mapa de contornos que o sinal em δ 4,36 (1H, H-2') possui mancha de correlação com o sinal em δ 5,90 ppm (1H, H-1'). Verificou-se também que o sinal em δ 5,30 ppm (1H, H-3') possui mancha de correlação com o sinal em δ 4,36 (1H, H-2'). Tais informações são de grande importância, pois, conforme descrito na literatura,^{52,53,54} estas correlações nos indicam que o composto **5a** trata-se de um análogo $N^3,2'$ -cicl nucleosídeo.

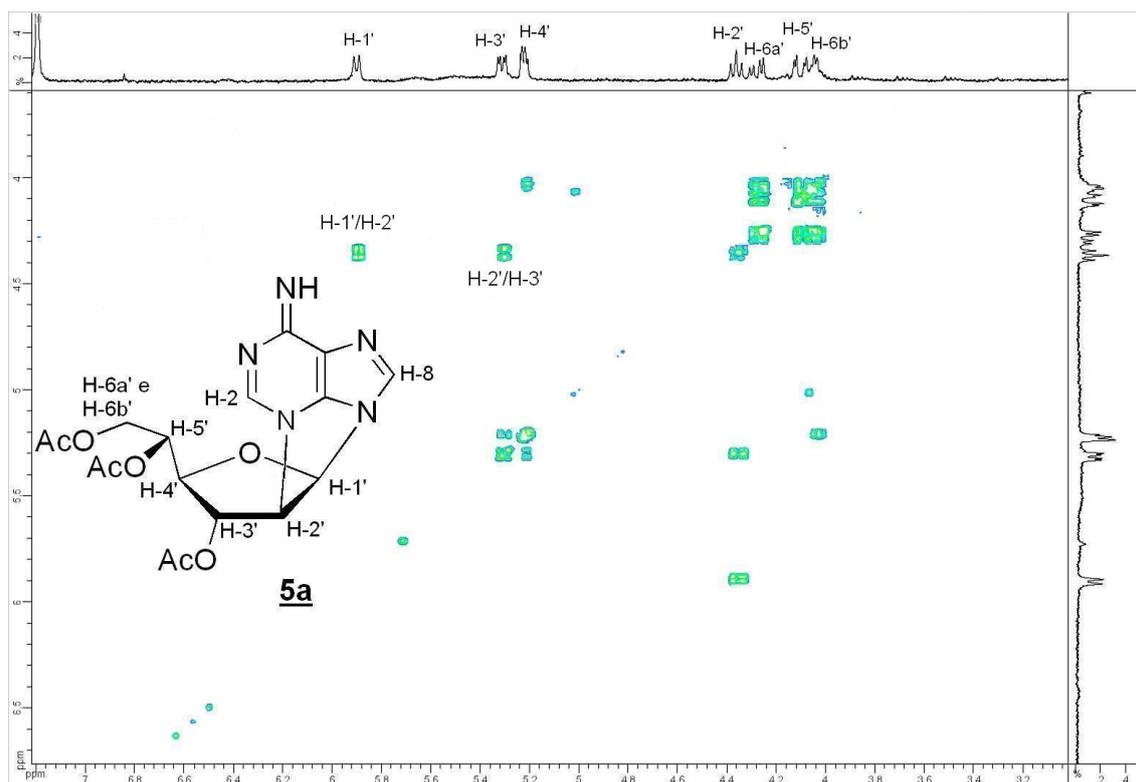


Figura 38. Mapa de contornos COSY do composto **5a** (CDCl_3 , 500 MHz) expansão de δ 3,10 a 7,30 ppm.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **5a** (Figura 39) observou-se os sinais referentes ao anel furanosídeo como, por exemplo, os sinais em δ 73,4, 80,2, 83,5, 86,0 e 89,6 ppm referentes aos carbonos C-5', C-2', C-3', C-4' e C-1' respectivamente. Na região de sinais de carbonos aromáticos, só há a presença dos carbonos referentes à base nitrogenada como, por exemplo, em δ 122,9 e 151,3 ppm correspondentes à C-5 e C-6, respectivamente. Observa-se também a presença de três sinais em δ 168,8, 169,5 e 170,6 ppm referentes aos carbonos carbonílicos dos grupos acetila da molécula.

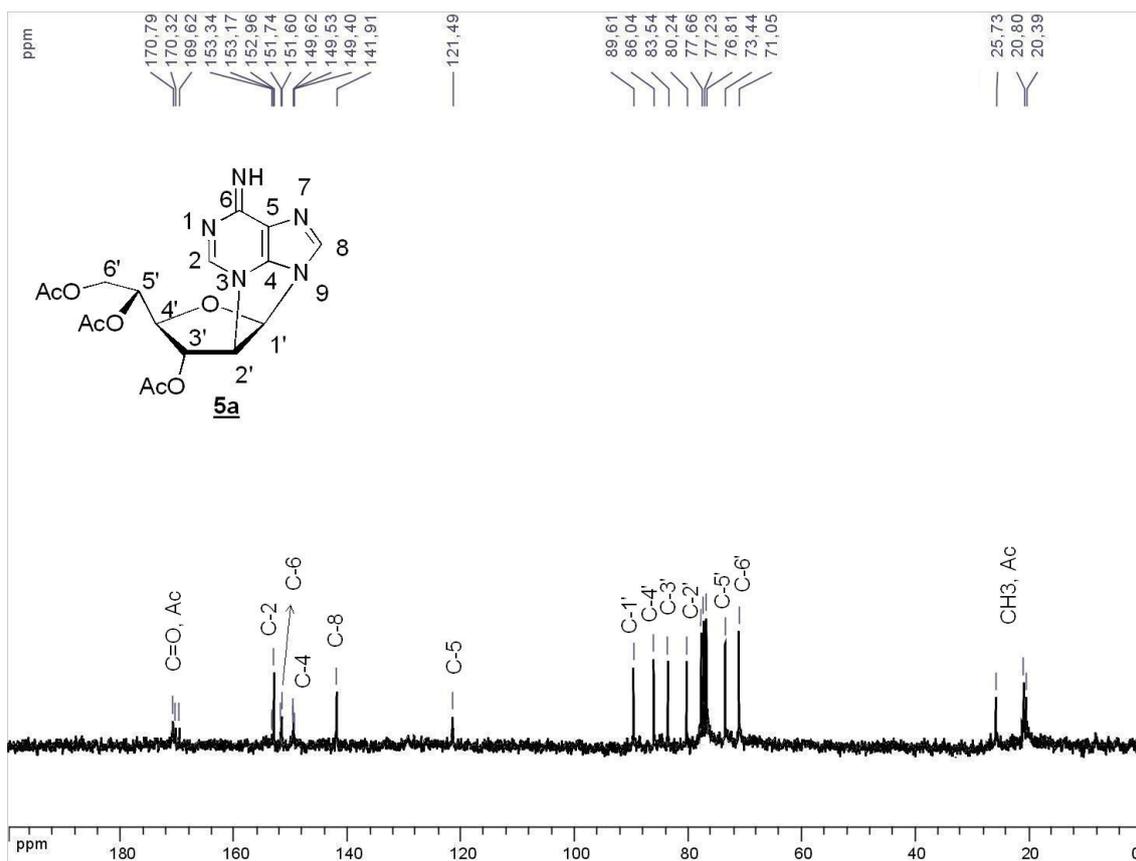


Figura 39. Espectro de RMN de ¹³C do composto **5a** (CDCl₃, 75 MHz).

O espectro de massas confirma a massa molar do composto **5a** (Figura 40) com a presença de um pico que corresponde a 428,1 m/z, idêntico ao do valor teórico $[M+ Na]^+ = 428,1$ m/z.

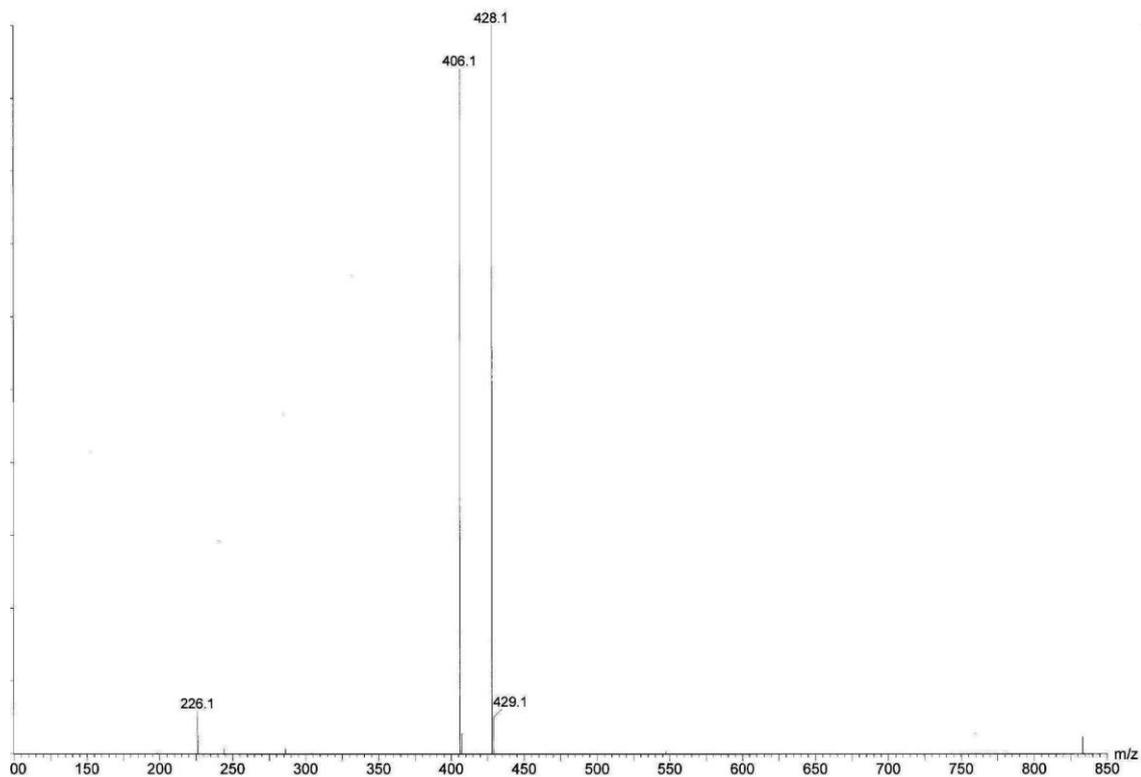


Figura 40. Espectro de massas do composto **5a**.

Foi realizada também a espectrometria de massas de alta resolução desse composto (Figura 41). Observou-se a presença de um pico que corresponde a $[M + Na]^+ = 428,1183$ m/z, que está muito próximo do valor teórico $[M + Na]^+ = 428,1182$ m/z.

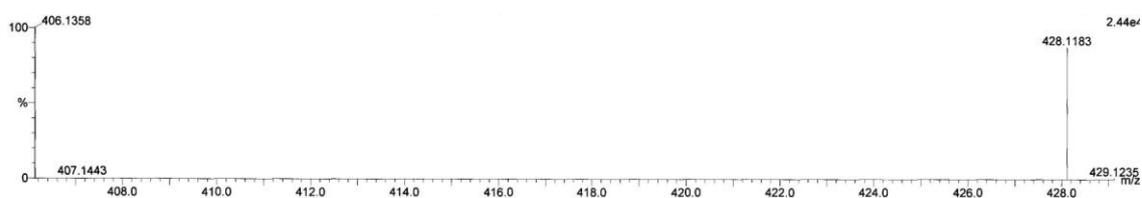


Figura 41. Espectro de massas de alta resolução do composto **5a**.

Análise dos dados dos espectros do isômero minoritário, **5b**.

No espectro de RMN de ^1H do composto **5b** (Figura 42) como não se observou mais os simpletos referentes aos hidrogênios metílicos do grupo tosila, há mais uma sugestão de que a reação de desproteção e ciclização foi efetiva.

Em δ 8,42 e 8,72 ppm (1H cada) há dois simpletos referentes à H-8 e H-2 da base nitrogenada, respectivamente. A ausência de outros sinais referentes a hidrogênios aromáticos sugere que a reação de desproteção dos grupos tosila e benzoíla foi efetiva. Vale ressaltar que o deslocamento do sinal referente à H-3' em δ 4,62 ppm está mais blindado do que o sinal referente à H-2' δ 5,70 ppm, o que seria esperado já que o composto anterior (**5a**) foi caracterizado como sendo o isômero com ciclização em C-2'. A blindagem de H-3' se deve ao fato do mesmo estar ligado à purina.

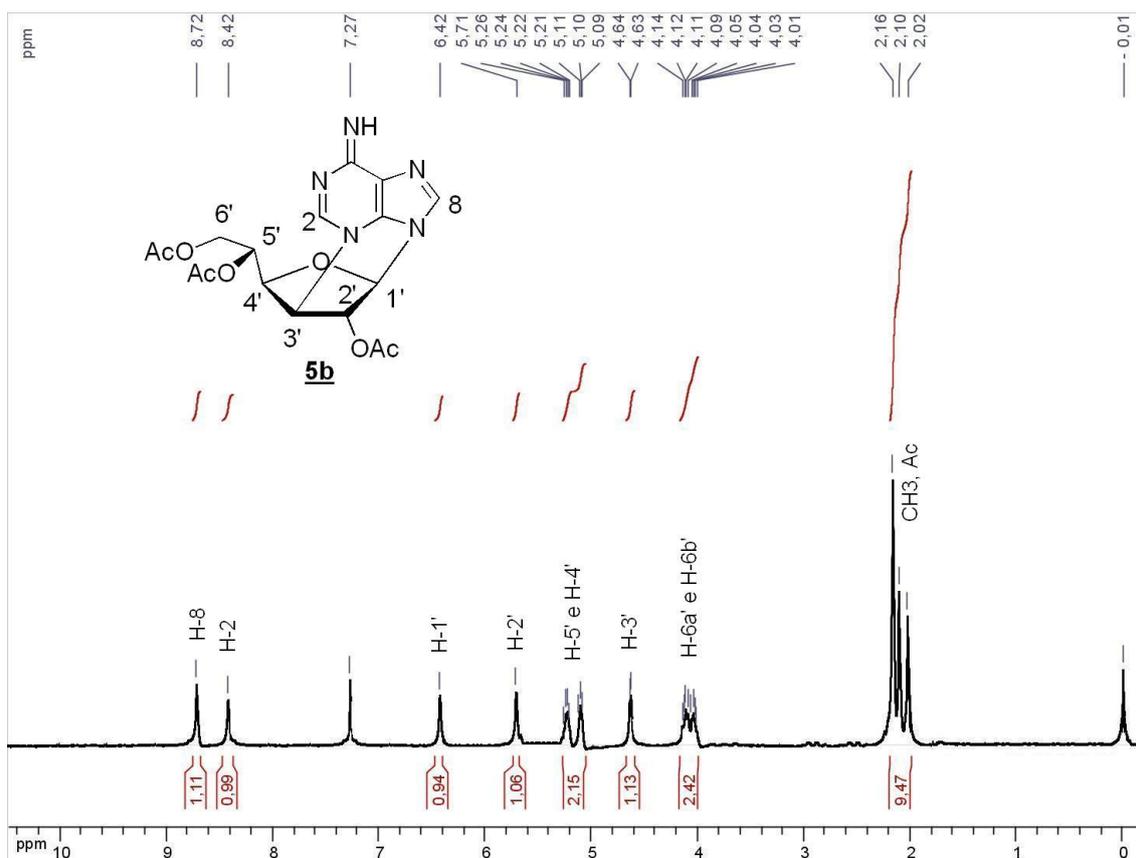


Figura 42. Espectro de RMN de ^1H do composto **5b** (CDCl₃, 300 MHz).

Por intermédio do mapa de contornos COSY do composto **5b** (Figura 43) pôde-se estabelecer a origem dos acoplamentos escalares, observados no espectro de RMN de ^1H , além de permitir a definição da estrutura do isômero $N^3,3'$ -ciclo.

Observou-se no mapa de contornos que o sinal em δ 5,55 (1H, H-2') possui mancha de correlação com o sinal em δ 6,25 ppm (1H, H-1'). Verificou-se também que o sinal em δ 4,55 ppm (1H, H-3') possui mancha de correlação com o sinal em δ 5,00 (1H, H-4'). Tais informações foram de grande importância, pois, conforme descrito na literatura^{52,53,54} estas correlações nos indicam que o composto **5b** trata-se de um análogo $N^3,3'$ -ciclonucleosídeo.

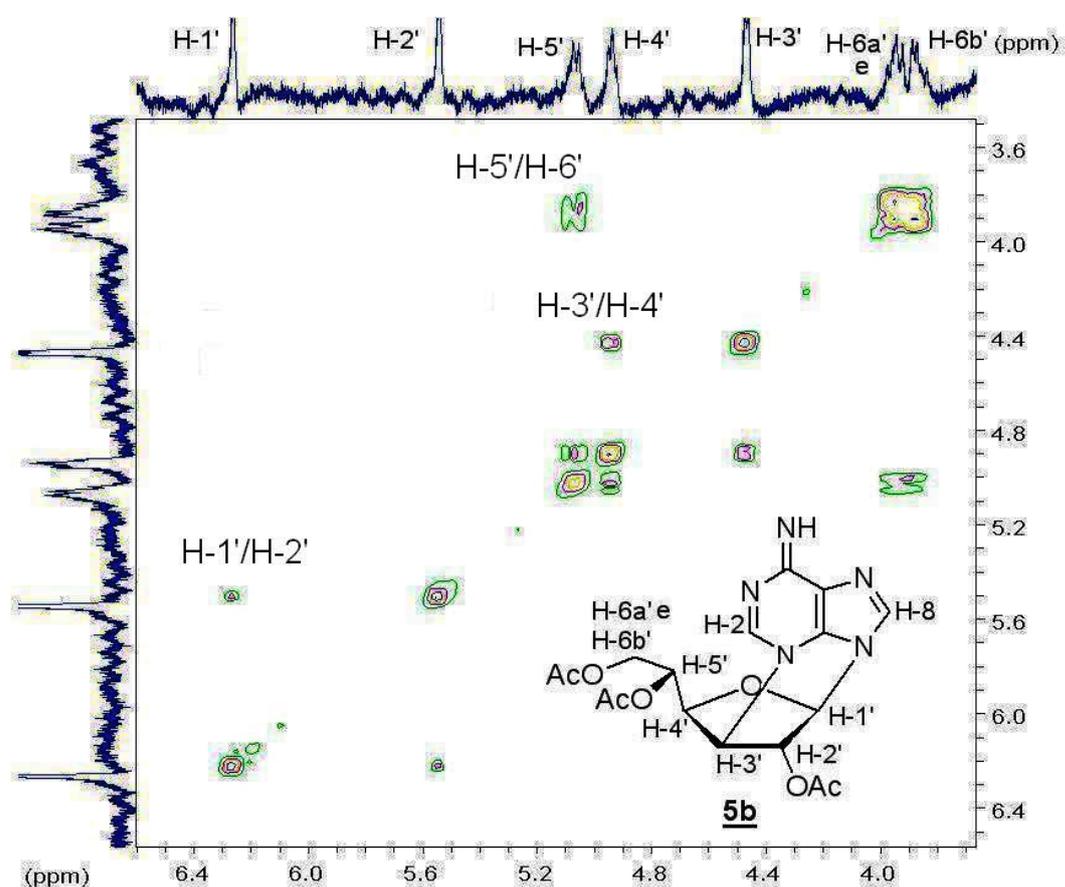


Figura 43. Mapa de contornos COSY do composto **5b** (CDCl_3 , 300 MHz) expansão de δ 3,50 a 6,50 ppm.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **5b** (Figura 44) observou-se, dentre outros, os sinais referentes ao anel furanosídico como, por exemplo, os sinais em δ 73,4, 80,3, 83,4, 86,1 e 89,5 ppm referentes aos carbonos C-5', C-3', C-2', C-4' e C-1', respectivamente. Na região de sinais de carbonos aromáticos só há a presença dos carbonos referentes à base nitrogenada como, por exemplo, em δ 125,9 e 155,9 ppm correspondentes à C-5 e C-6 respectivamente. Observa-se igualmente a presença de três sinais em δ 169,6, 173,6 e 175,6 ppm referentes aos carbonos carbonílicos dos grupos acetila da molécula.

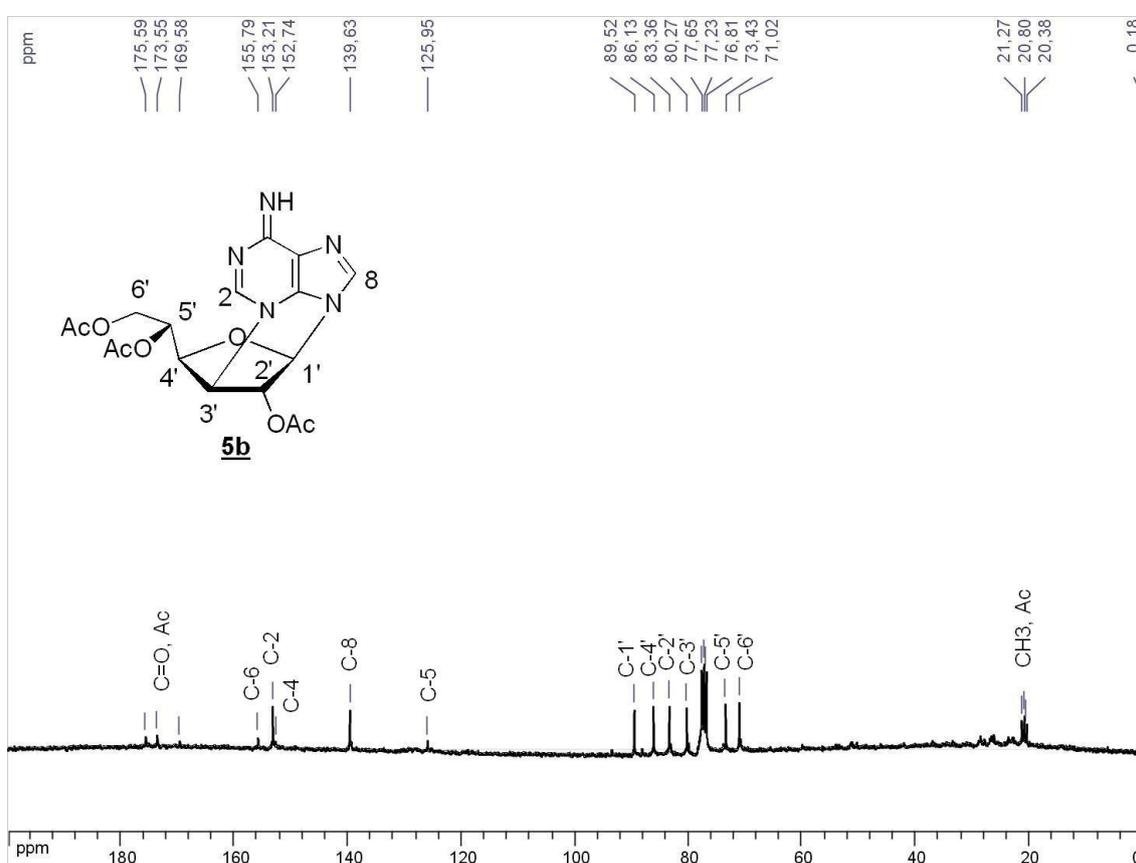


Figura 44. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5b** (CDCl_3 , 75 MHz).

Findada esta parte do trabalho, tem-se enfim uma metodologia reprodutível para a síntese de análogos $N^3,2'$ -Ciclonucleosídeos. Desta forma, os tópicos a seguir mostram o procedimento para a obtenção dos compostos de **6** a **14**, este último sendo um análogo cíclico da MTA.

2.4.6 – Síntese e caracterização de 1,2-O-isopropilideno- α -D-glicofuranose **6**

A segunda etapa da síntese consistiu na desproteção regioseletiva do cetal isopropilideno nas posições C-5/C-6 do composto **1**. Essa reação de desproteção foi realizada em presença de uma solução de tetraidrofurano (THF) e ácido clorídrico à 2M (HCl 2M), por 4 h à 0 °C⁵⁵ (Figura 45).

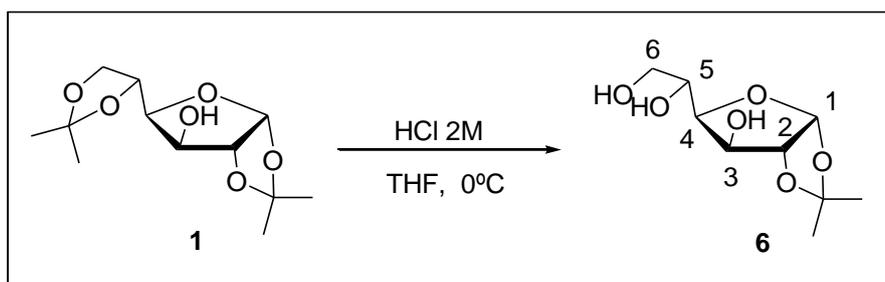


Figura 45. Esquema de síntese do composto **6**.

O intermediário **6** foi obtido em 95% de rendimento e caracterizado pela comparação de sua faixa de fusão com a descrita na literatura⁵⁵ e pela análise de seus espectros no infravermelho, de RMN de ¹H e de ¹³C.

A faixa de fusão encontrada foi de 158,3 – 159,0°C, muito próxima do ponto de fusão descrito na literatura,⁵⁵ em 160°C, sugerindo a formação do composto desejado.

No espectro no infravermelho de **6** (Figura 46) verificou-se a presença de duas bandas em 3433 e 3315 cm⁻¹ referentes ao estiramento de O-H em ligação de hidrogênio intramolecular e intermolecular. O alargamento da banda, causado pelas interações intramoleculares, indica a quebra de pelo menos um grupo isopropilideno. A banda em 2991 cm⁻¹ corresponde ao estiramento assimétrico da ligação C-H do grupo CH₃. As bandas em 1618 e 1458 cm⁻¹ são referentes à deformação simétrica e assimétrica do mesmo grupamento CH₃, sugerindo a presença de um grupo isopropilideno na molécula. Em 1090 cm⁻¹ tem-se uma banda referente ao estiramento assimétrico da ligação C-O-C, correspondente ao anel furanosídico.

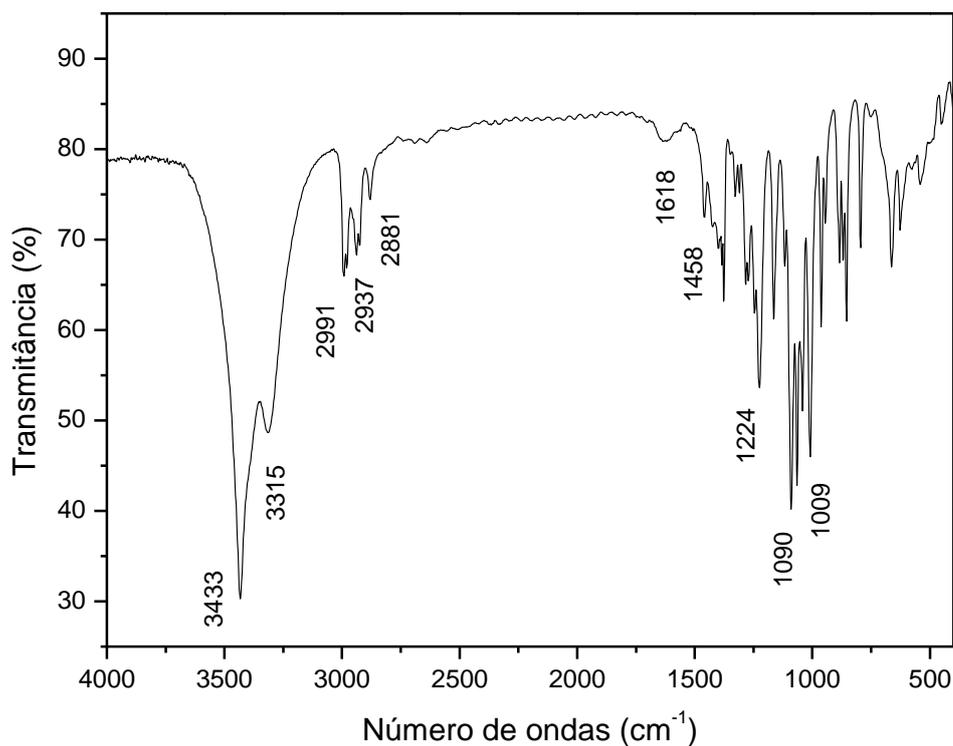


Figura 46. Espectro no I.V. do composto **6**.

No espectro de RMN de ¹H do composto **6** (Figura 47) observam-se, além de outros sinais, a presença de dois simpletos (3H cada) em δ 1,37 e 1,52 ppm correspondentes aos hidrogênios metílicos do grupo isopropilideno, sugerindo desta maneira a ocorrência da reação de desproteção de apenas um grupo isopropilideno. O sinal referente à H-1 em δ 6,0 ppm tem o mesmo deslocamento químico do sinal de H-1 do composto **1**, já o sinal referente à H-6 (δ 3,6 ppm), deslocou-se para campo mais blindado quando comparado com o sinal de H-6 do composto **1**, (δ 4,0 ppm), o que sugere que a desproteção foi regioseletiva nas posições C-5 e C-6.

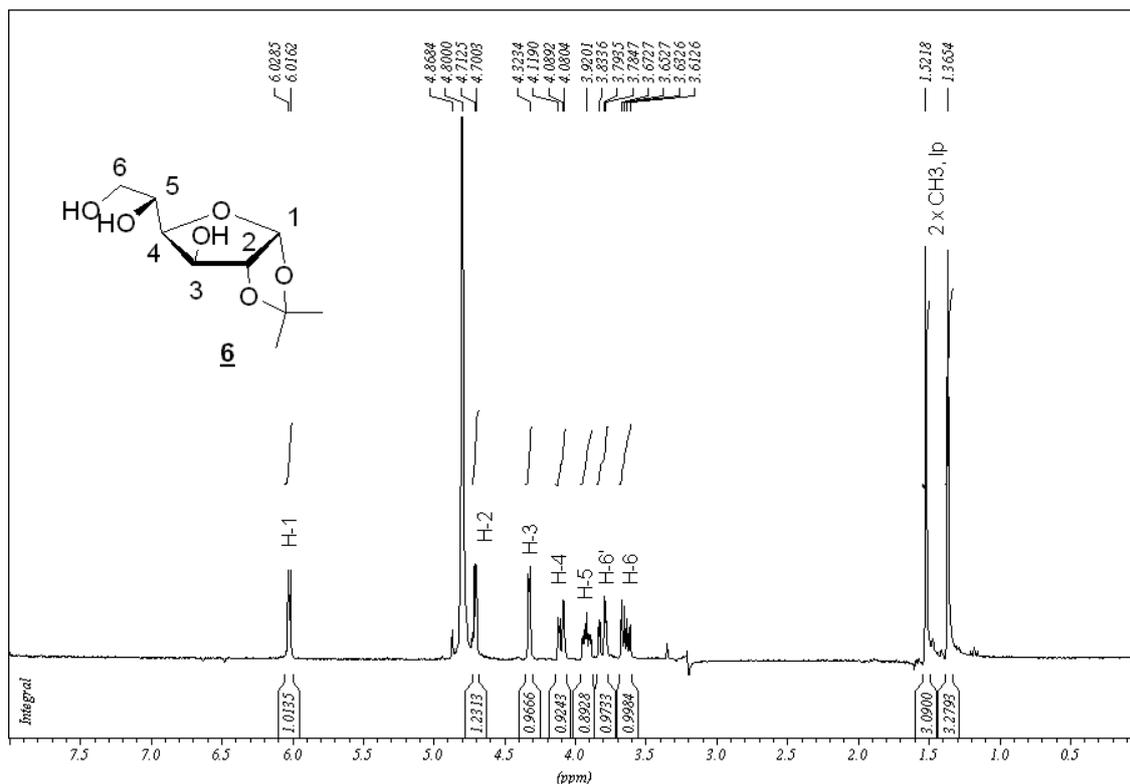


Figura 47. Espectro de RMN de ^1H do composto **6** (D_2O , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C de **6** (Figura 48) observam-se, dentre outros, dois sinais em δ 25,3 e 25,5 ppm referentes aos carbonos metílicos de um grupo isopropilideno, enquanto em δ 112,9 ppm tem um sinal referente ao carbono não hidrogenado do mesmo grupo, sugerindo mais uma vez a presença de apenas um grupo isopropilideno na molécula. O sinal referente à C-1 em δ 105,0 ppm apresenta o mesmo deslocamento químico do sinal de C-1 do composto **1** (δ 105,4 ppm), enquanto o sinal referente à C-6 em δ 63,8 ppm apresentou deslocamento químico para campo mais blindado do que o sinal de C-6 do material de partida (δ 67,7 ppm). Esse fato nos dá mais uma sugestão da reação de desproteção regioseletiva ter ocorrido em C-5 e C-6.

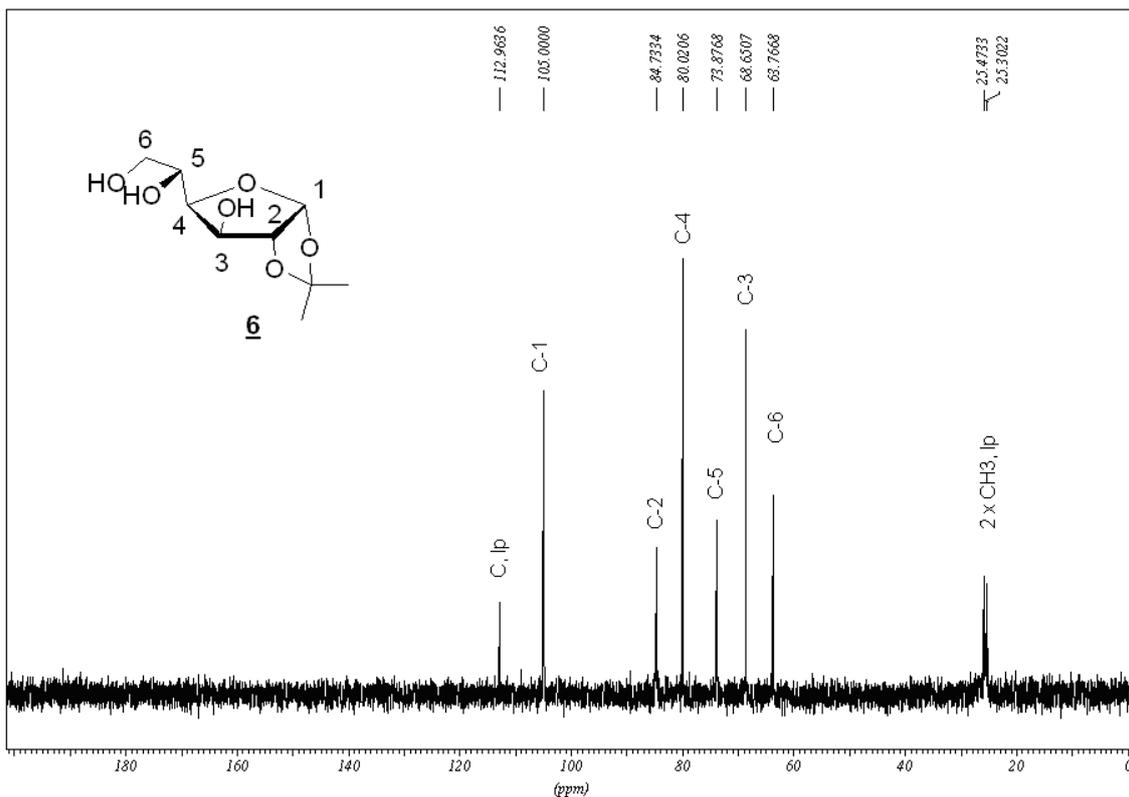


Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6** (D_2O , 75 MHz).

2.4.7 – Síntese e caracterização de 1,2-O-isopropilideno- α -D-xilofuranose **8**

A reação para a formação do composto **8** foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa realizou-se a oxidação das hidroxilas vicinais em C-5/C-6 do composto **6** com periodato de sódio em meio aquoso. Após verificação por CCDS do consumo do material de partida, realizou-se a evaporação do meio e extração do resíduo com AcOEt (300 mL) e água destilada (100 mL). Após a evaporação da fase orgânica solubilizou-se o resíduo em metanol e adicionou-se borohidreto de sódio (NaBH_4) a 0°C (Figura 49).

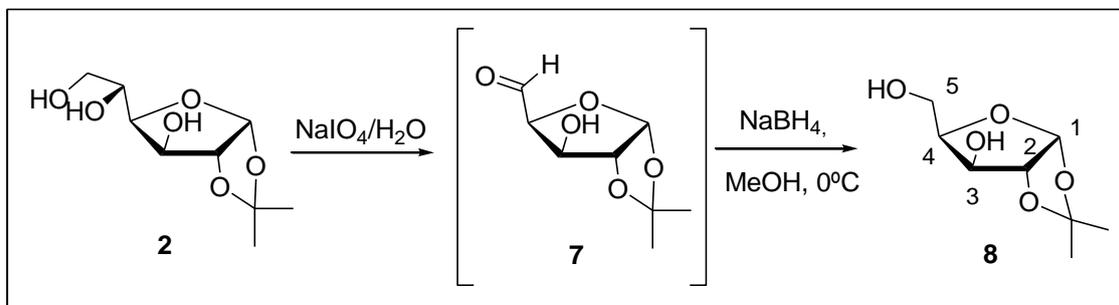


Figura 49. Esquema de síntese do composto **8**.

O composto **8** foi obtido em 45,0% de rendimento, através de duas etapas e foi caracterizado pela comparação de sua faixa de fusão com a descrita na literatura⁶² e pela análise de seus espectros no infravermelho, RMN de ¹H e de ¹³C e pelo seu espectro de massas.

A faixa de fusão encontrada foi de 40,3 - 41,8 °C, muito próxima da faixa de fusão descrita na literatura⁶² de 40,0 - 41,0 °C, sugerindo a formação do composto desejado.

No espectro no infravermelho de **8** (Figura 50) verificou-se, uma banda larga em 3410 cm⁻¹, referente ao estiramento de O-H em ligação de hidrogênio intermolecular e intramolecular. Há ainda uma banda em 2987 cm⁻¹, referente ao estiramento assimétrico da ligação C-H do grupo CH₃ e a banda em 1072 cm⁻¹ referente ao estiramento assimétrico da ligação C-O-C do anel furanosídico. Tais observações sugerem que a estrutura básica da molécula com o grupo isopropilideno e o anel furanosídico está presente.

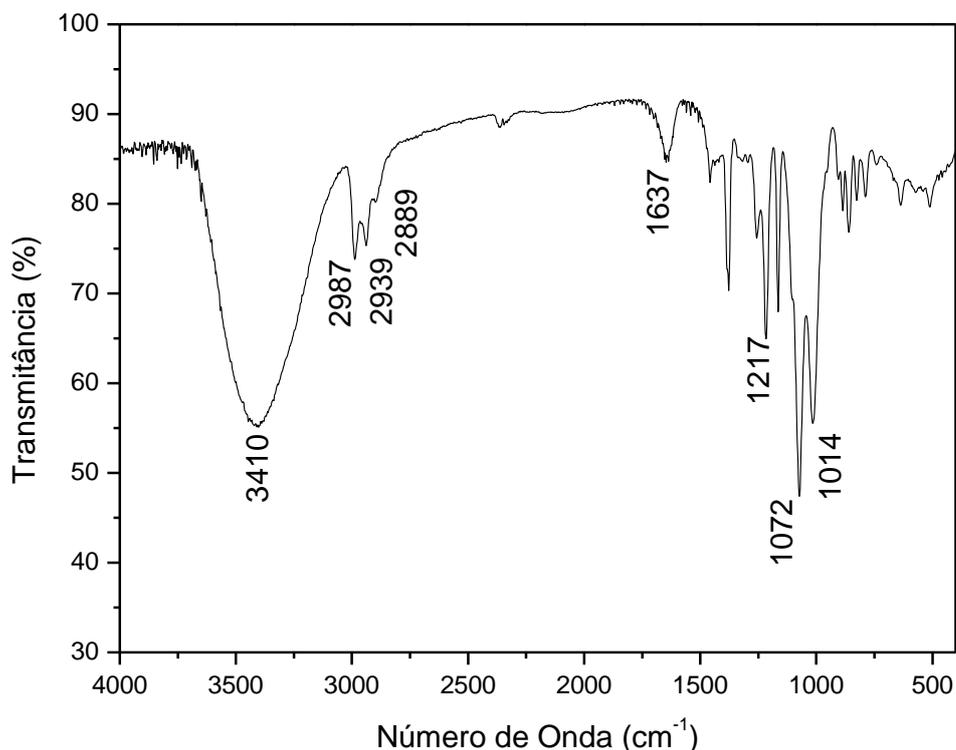


Figura 50. Espectro no I.V. do composto **8**.

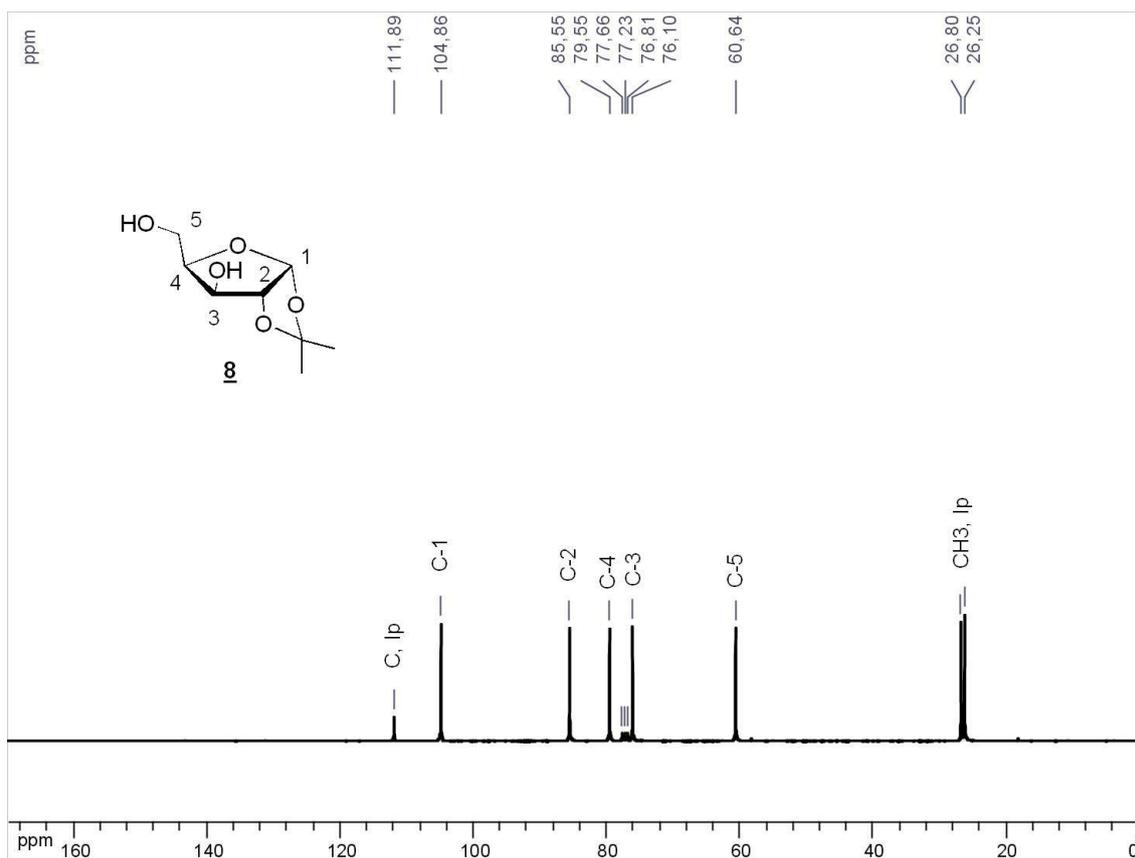


Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **8** (CDCl_3 , 75 MHz).

2.4.8 - Síntese e caracterização de 1,2;3,5-di-O-isopropilideno- α -D-xilofuranose **9**.

Esta etapa da síntese consiste na proteção das hidroxilas livres da D-xilose, com o grupo isopropilideno, como alternativa para a síntese do composto **8**, visto que ao se diminuir etapas sintéticas busca-se aumentar o rendimento global da síntese. Neste segundo método, o composto **8** foi obtido através da desproteção seletiva do composto **9**, utilizando-se o método clássico com HCl 1M. Para síntese de **9**, foi utilizada a metodologia clássica da literatura, pelo tratamento da D-xilose com acetona anidra em presença de ácido sulfúrico (H_2SO_4) (Figura 53).⁵⁵

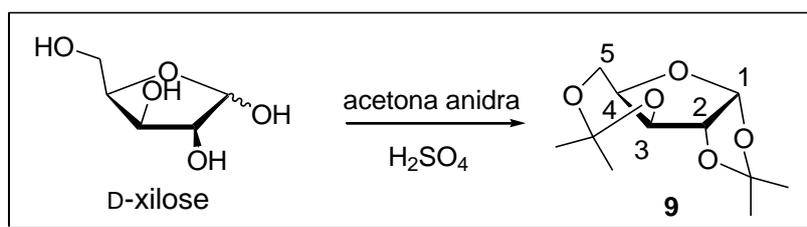


Figura 53. Esquema de síntese do composto **9**.

O diisopropilideno **9** foi obtido em 88,6% de rendimento e caracterizado pela comparação de sua faixa de fusão com a descrita na literatura e pela análise de seus espectros de I.V., de RMN de ^1H e de ^{13}C .

A faixa de fusão encontrada foi de 40,3 - 41,8°C, este valor corresponde com o descrito na literatura⁶³, 42,0 - 43,0°C, sugerindo a formação do composto desejado.

No espectro no infravermelho de **9** (Figura 54) verificou-se a ausência de bandas na região de 3400 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação O-H. Observou-se a presença de uma banda em 2989 cm^{-1} correspondente ao estiramento assimétrico da ligação C-H do grupamento CH_3 . Tais observações servem como evidência da reação de proteção das hidroxilas.

Verificam-se também as bandas em 1082 cm^{-1} correspondente ao estiramento assimétrico da ligação C-O-C e em 1014 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C-C-O, ambas correspondentes ao anel furanosídico.

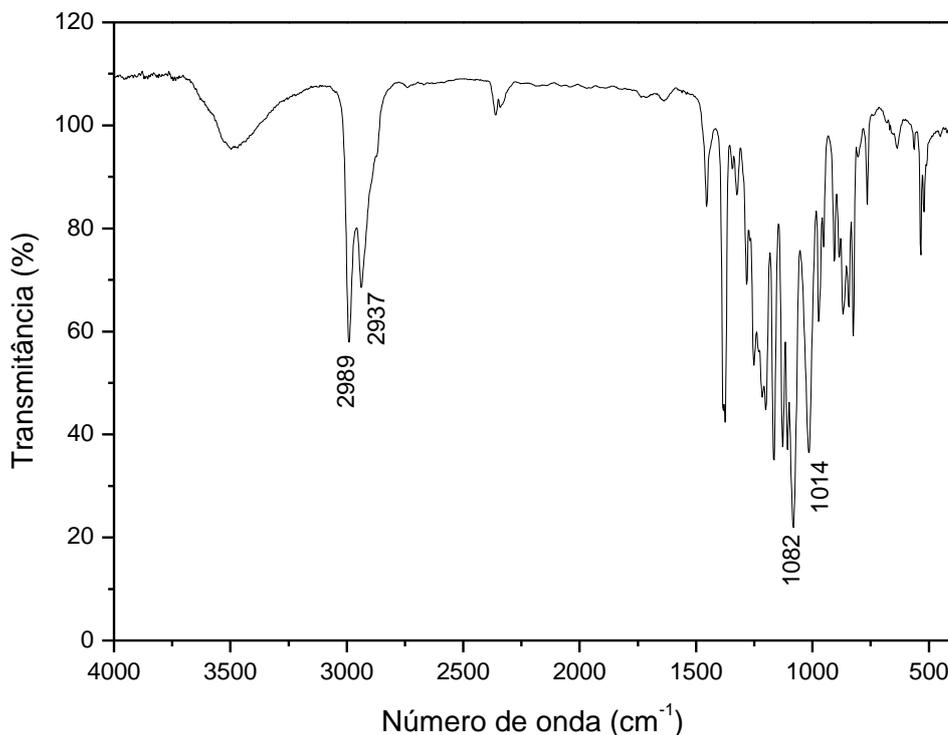


Figura 54. Espectro no I.V. do composto **9**.

No espectro de RMN de ^1H do composto **9** (Figura 55) observa-se, além de outros sinais, a presença de quatro simpletos (12H) entre δ 1,22 e 1,38 ppm, correspondentes aos hidrogênios metílicos dos grupos isopropilídenos, sugerindo desta maneira a ocorrência da reação de proteção das hidroxilas.

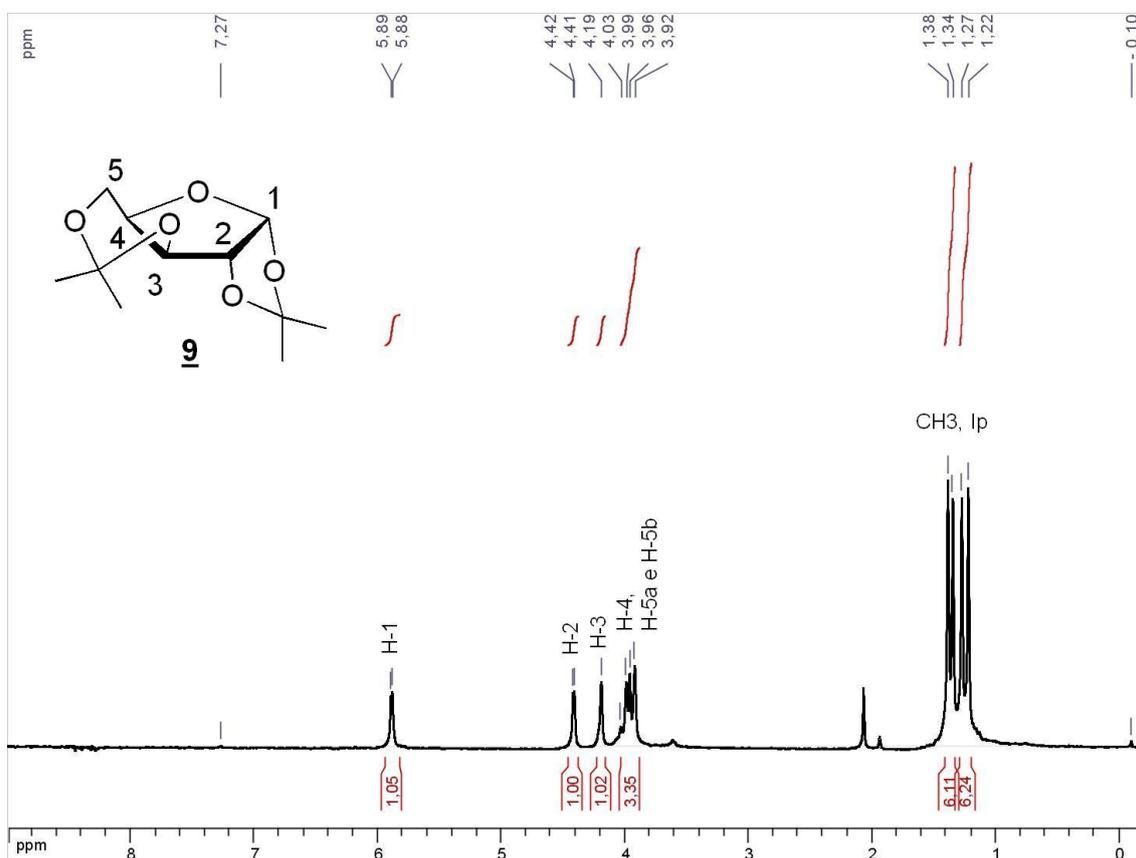


Figura 55. Espectro de RMN de ^1H do composto **9** (CDCl_3 , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C de **9** (Figura 56) observam-se, além de outros sinais, quatro deles entre δ 18,7 e 28,8 ppm referentes aos carbonos metílicos dos grupos isopropilídenos. Além disso, em δ 97,4 e 111,5 ppm foram observados dois sinais correspondentes aos carbonos não hidrogenados desses grupos, sugerindo mais uma vez a ocorrência da proteção das quatro hidroxilas. Observa-se também entre δ 60,1 e 105,2 ppm os sinais referentes aos carbonos do carboidrato.

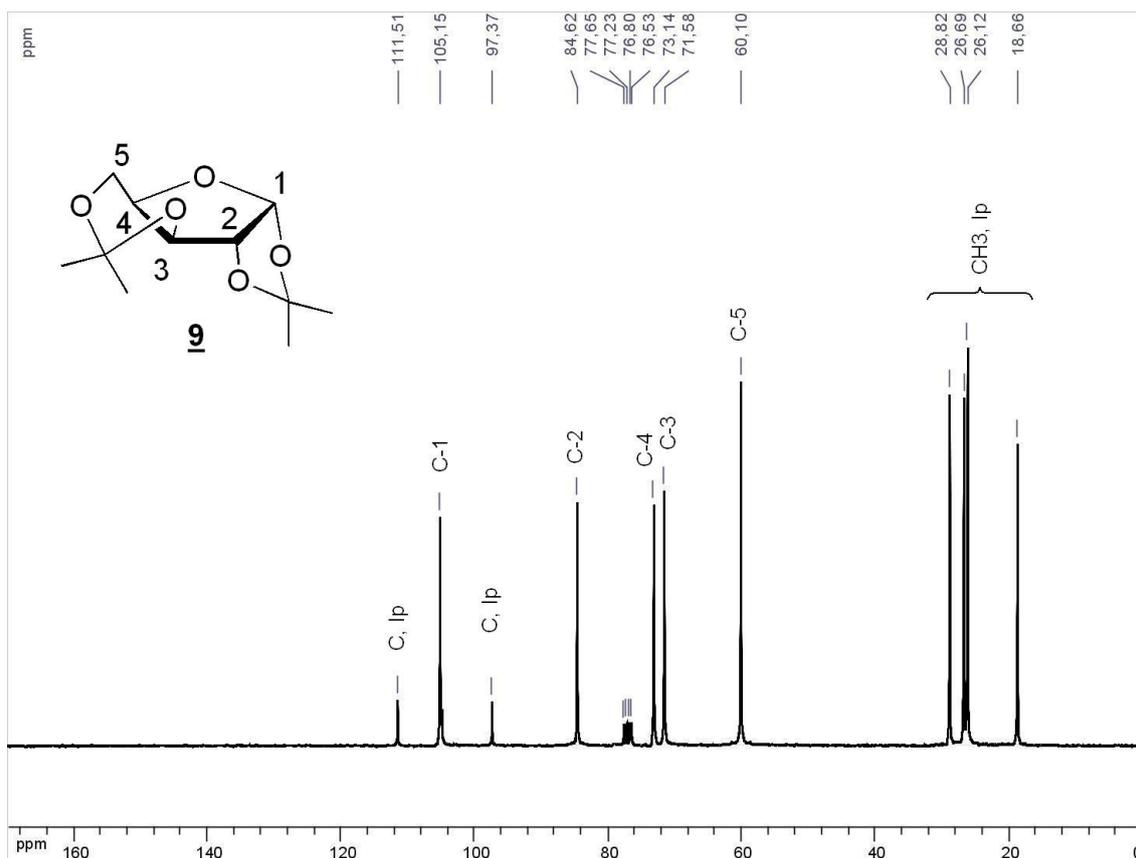


Figura 56. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **9** (CDCl_3 , 75 MHz).

2.4.9 - Síntese e caracterização de 1,2-O-isopropilideno-3,5-di-O-tosil- α -D-xilofuranose **10**.

Esta etapa da síntese consiste na inserção de grupos toсила nas duas hidroxilas do composto **8**, de forma a possibilitar a substituição em C-5, posteriormente, após a nucleosidação, permitir a formação do cicl nucleosídeo desejado.

A reação de toсилаção das hidroxilas em C-3 e C-5 do intermediário **8** foi realizada em presença de cloreto de toсила (TsCl) e 4,4'-dimetilaminopiridina (DMAP) utilizando diclorometano (CH_2Cl_2) como solvente⁵⁶ (Figura 57).

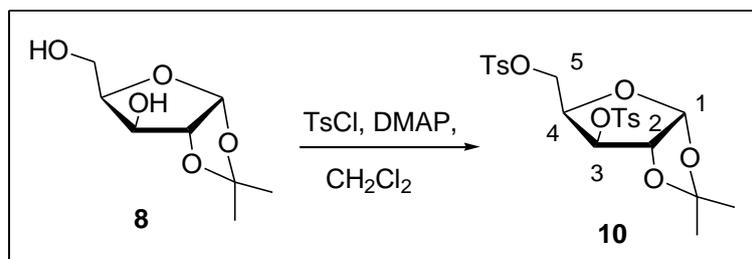


Figura 57. Esquema de síntese do composto **10**.

Nessas condições, o composto **10** foi obtido em 70,0% de rendimento e caracterizado pela análise de seus espectros no infravermelho, RMN de ^1H de ^{13}C e se mostraram de acordo com a literatura.⁶⁴ A faixa de fusão encontrada foi de 101,0 – 102,0 °C.

No espectro no infravermelho do composto **10** (Figura 58) verificou-se a ausência de bandas características do estiramento da ligação OH na região de 3500 cm^{-1} , o que sugere que a reação de tosilção das hidroxilas foi efetiva.

A banda em 3055 cm^{-1} refere-se ao estiramento da ligação CH aromático, enquanto a banda em 1599 cm^{-1} corresponde ao estiramento da ligação C=C do anel aromático. Observam-se ainda bandas em 1371 e 1178 cm^{-1} referentes aos estiramentos assimétricos e simétricos do grupo S=O. Todas sugerem a presença do grupo tosil na molécula. Em 1095 cm^{-1} observa-se a banda referente ao estiramento assimétrico da ligação C-O-C, correspondente ao anel furanosídeo.

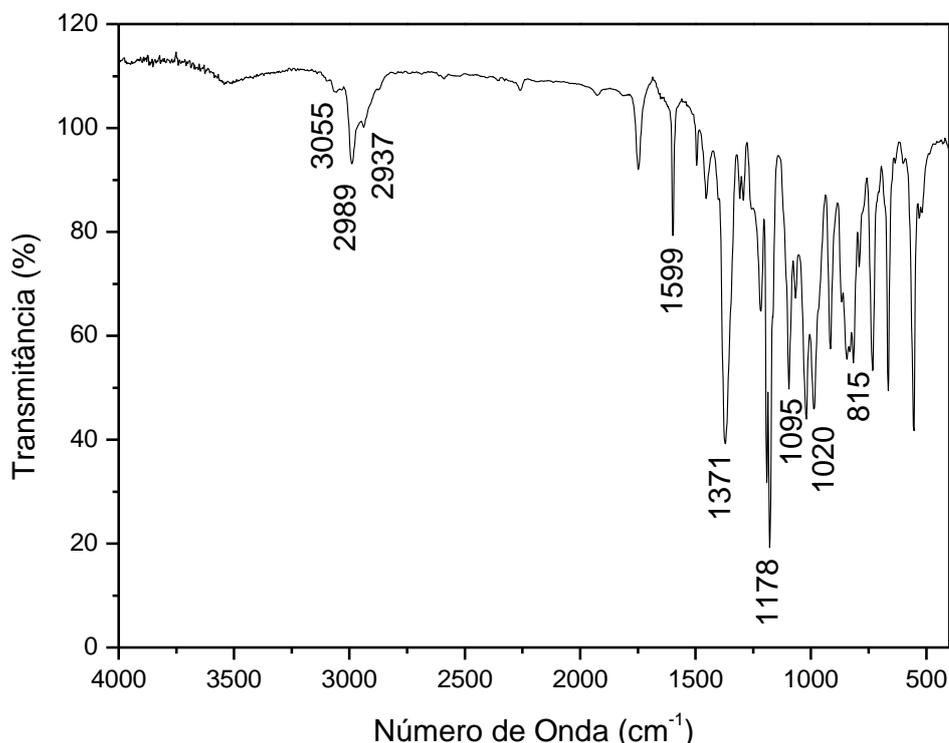


Figura 58. Espectro no I.V. do composto **10**.

No espectro de RMN de ^1H do intermediário **10** (Figura 59) observou-se, além de outros sinais, a presença de dois simpletos em δ 1,26 e 1,42 ppm (6H) referentes aos hidrogênios metílicos dos grupos tosila, além da presença de sinais entre δ 7,27 e 7,80 ppm (8H) correspondentes aos hidrogênios aromáticos dos dois grupos tosila, sugerindo que a reação de tosilação ocorrera efetivamente. Outra sugestão da tosilação das hidroxilas é a desblindagem dos sinais dos hidrogênios H-3 e metilênicos (H-5a e H-5b), devido à presença do grupo tosila.

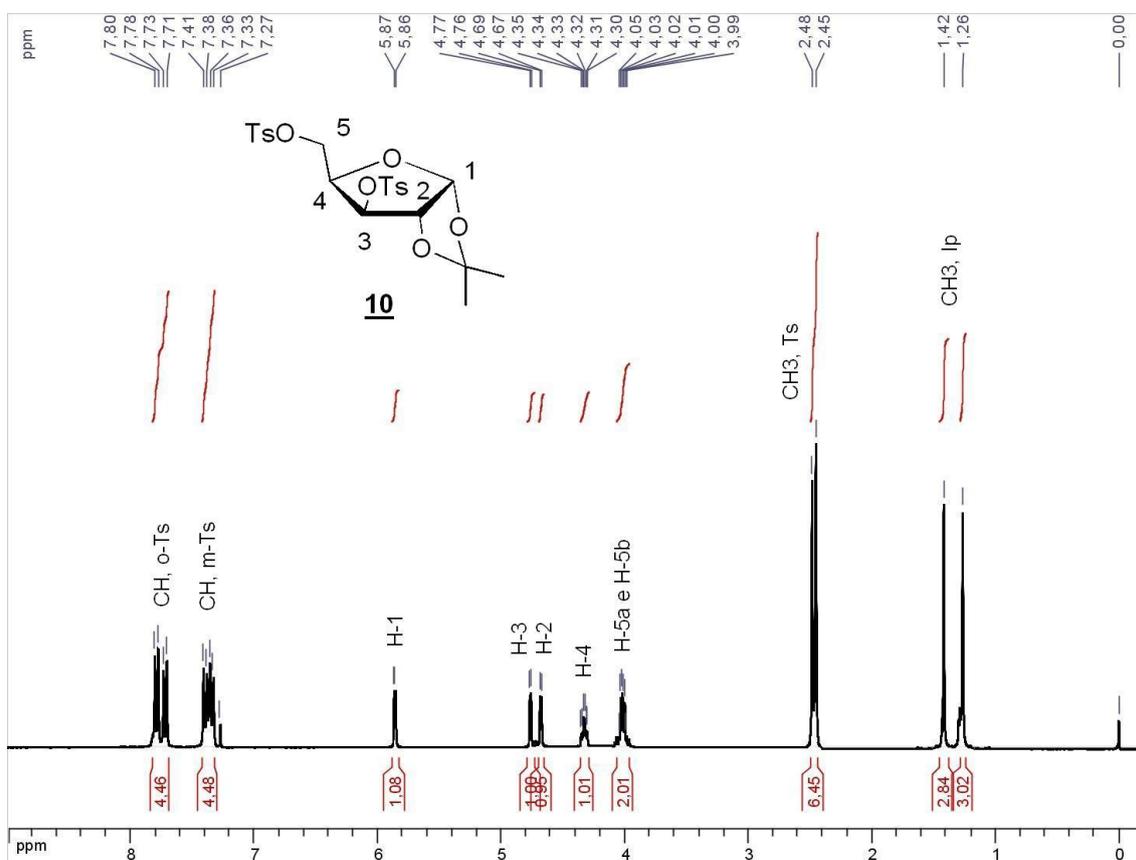


Figura 59. Espectro de RMN de ^1H do composto **10** (CDCl_3 , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C do intermediário **10** (Figura 60) observou-se, dentre outros, a presença de dois sinais em δ 21,8 e 21,9 ppm correspondentes aos carbonos metílicos dos grupos tosila. Entre δ 128,2 e 146,1 ppm temos sinais referentes aos carbonos aromáticos desses grupos, sendo sugestões da formação do composto ditosilado **10**.

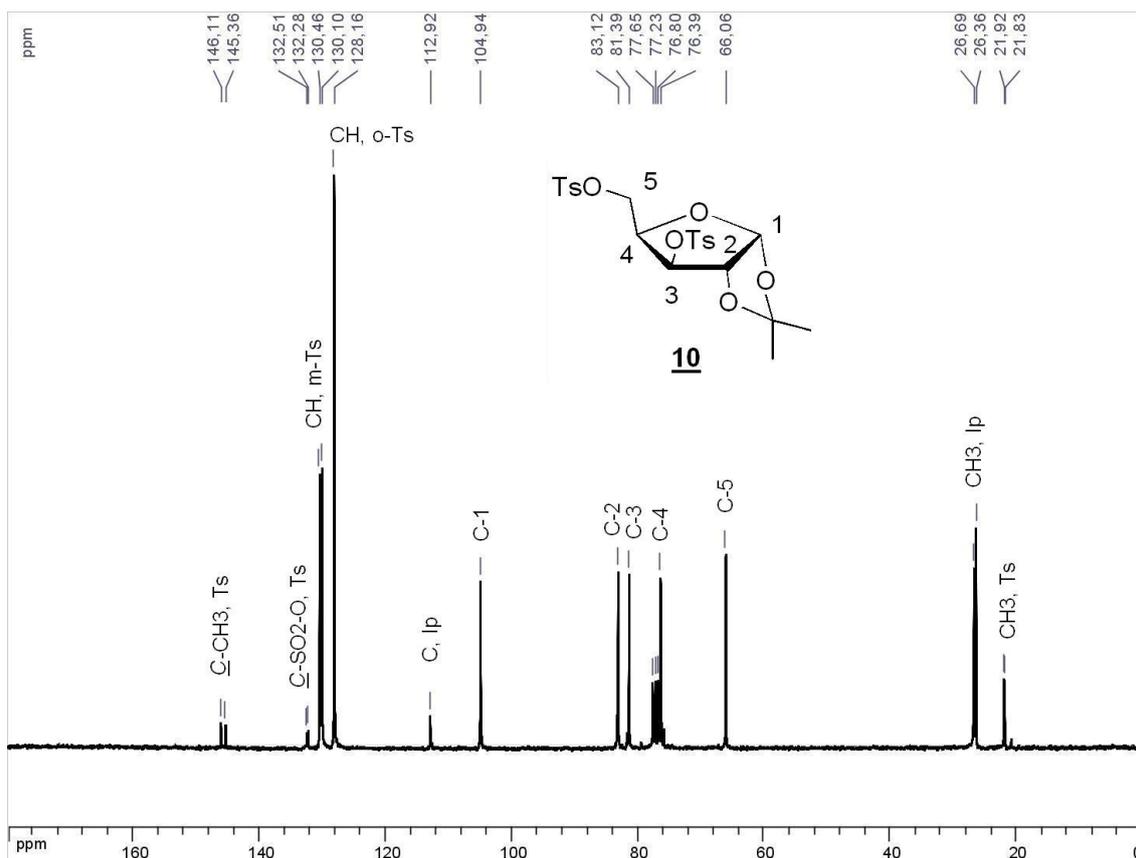


Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **10** (CDCl_3 , 75 MHz).

2.4.10 - Síntese e caracterização de 1,2-O-isopropilideno-5-desoxi-5-S-metil-3-O-tosil- α -D-xilofuranose **11**.

Esta etapa da síntese consiste na substituição nucleofílica na posição C-5' do composto **10**. Para se obter o composto **11** foi realizada uma reação utilizando-se tiometóxido de sódio em DMF por 24 h a 120 °C (Figura 61).

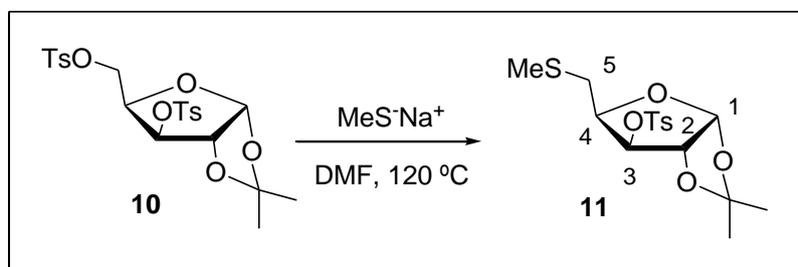


Figura 61. Esquema de síntese do composto **11**.

O composto **11**, obtido em um bom rendimento (80,0%) foi caracterizado pela análise de seus espectros no infravermelho, RMN de ^1H e de ^{13}C .

A análise do espectro no infravermelho do composto **11** (Figura 62) mostrou bandas correspondentes ao grupo tosila. Entre elas temos em 3065 cm^{-1} correspondente ao estiramento CH de aromático e em 1597 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=C do anel aromático. Observou-se também outras bandas correspondentes ao anel furanosídeo como, por exemplo, a banda em 1080 cm^{-1} correspondente ao estiramento assimétrico da ligação C-O-C. Porém, nada conclusivo sobre a presença da ligação C-S formada, que são bandas de pouca intensidade e de difícil caracterização.

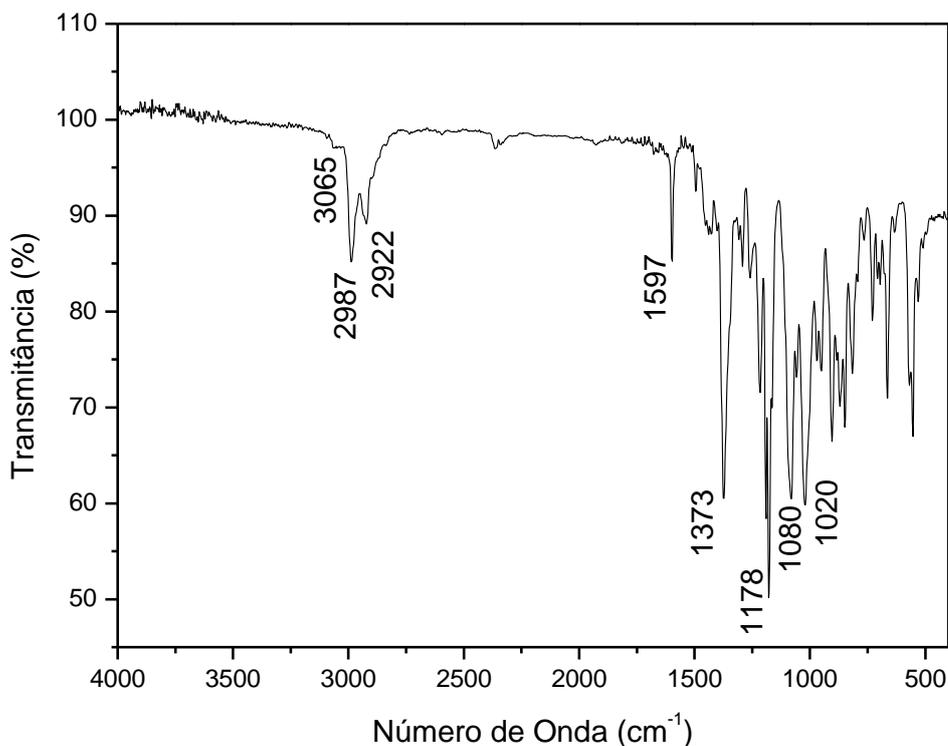


Figura 62. Espectro no I.V. do composto **11**.

No espectro de RMN de ^1H do composto **11** (Figura 63) observou-se, além de outros sinais, dois simpletos em δ 1,22 e 1,42 ppm (3H cada) referentes aos hidrogênios metílicos do grupo isopropilideno. Em δ 2,39 ppm observou-se apenas um simpleto (3H) correspondente aos hidrogênios metílicos do grupo tosila, o que sugere a saída de um dos grupos tosila da molécula de partida. Outra sugestão da saída de um dos grupos tosilas é o fato de haver apenas dois dupletos em δ 7,31 e 7,75 ppm (2H cada) referentes aos quatro hidrogênios aromáticos de apenas um grupo tosila. Verificou-se também a presença de dois dupletos duplos em δ 2,43 – 2,48 ppm (1H cada) e dois dupletos em δ 2,56 – 2,63 ppm deslocamentos químicos correspondem com os previstos para $\text{CH}_2\text{-S}$. Outra sugestão da inserção do grupo metilsulfeto é a presença de um simpleto em δ 2,00 ppm (3H) referente aos hidrogênios metílicos ($\text{CH}_3\text{-S}$).

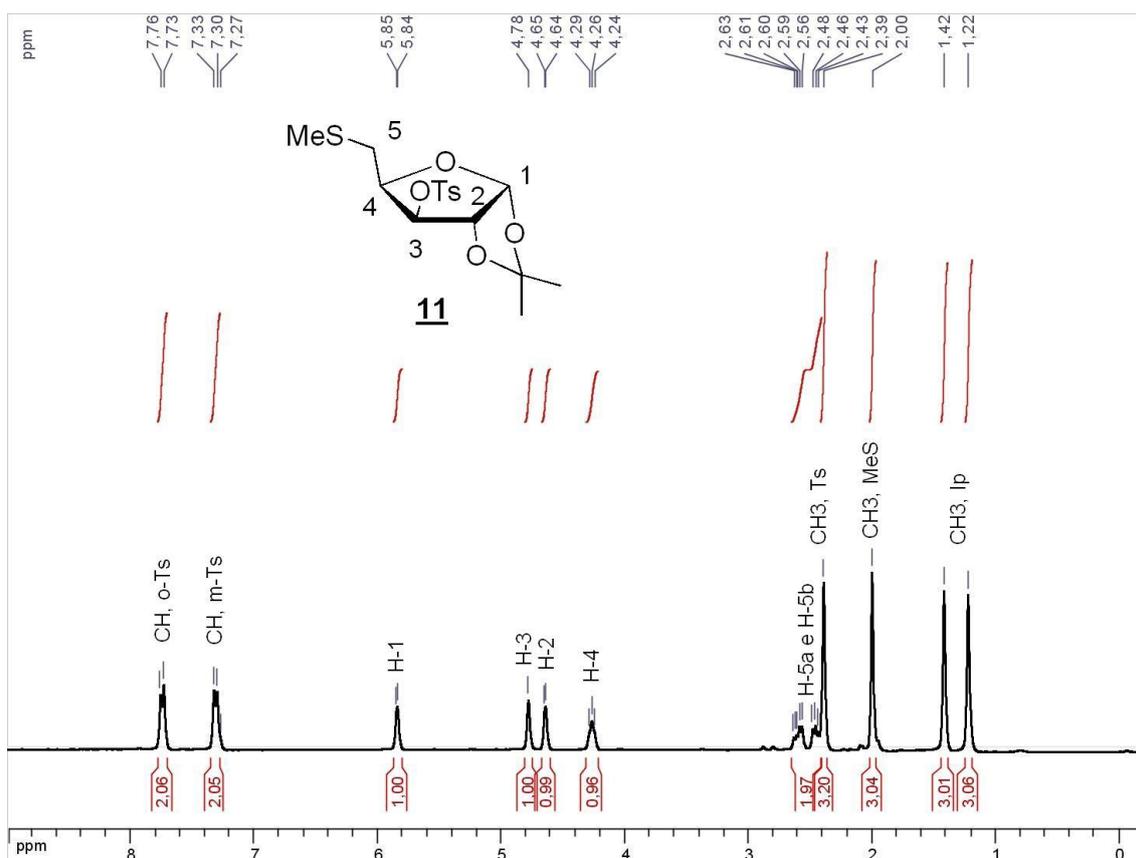


Figura 63. Espectro de RMN de ^1H do composto **11** (CDCl_3 , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **11** (Figura 64) observa-se, dentre outros, os sinais em δ 21,6, 26,1 e 26,5 ppm correspondentes aos carbonos metílicos dos grupos tosila e isopropila, respectivamente. Há também a presença de um sinal em δ 16,2 referente ao carbono metílico do grupamento MeS sugerindo a substituição nucleofílica. Observa-se também os sinais referentes aos carbonos do anel aromático tosila entre δ 127,9 a 145,5 ppm que sugerem a presença de apenas um grupo tosila. Outra forte sugestão sobre a estrutura é a presença de um sinal em δ 31,2 ppm (C-5) no espectro de RMN de ^{13}C na região característica de CH_2 ligado a enxofre.

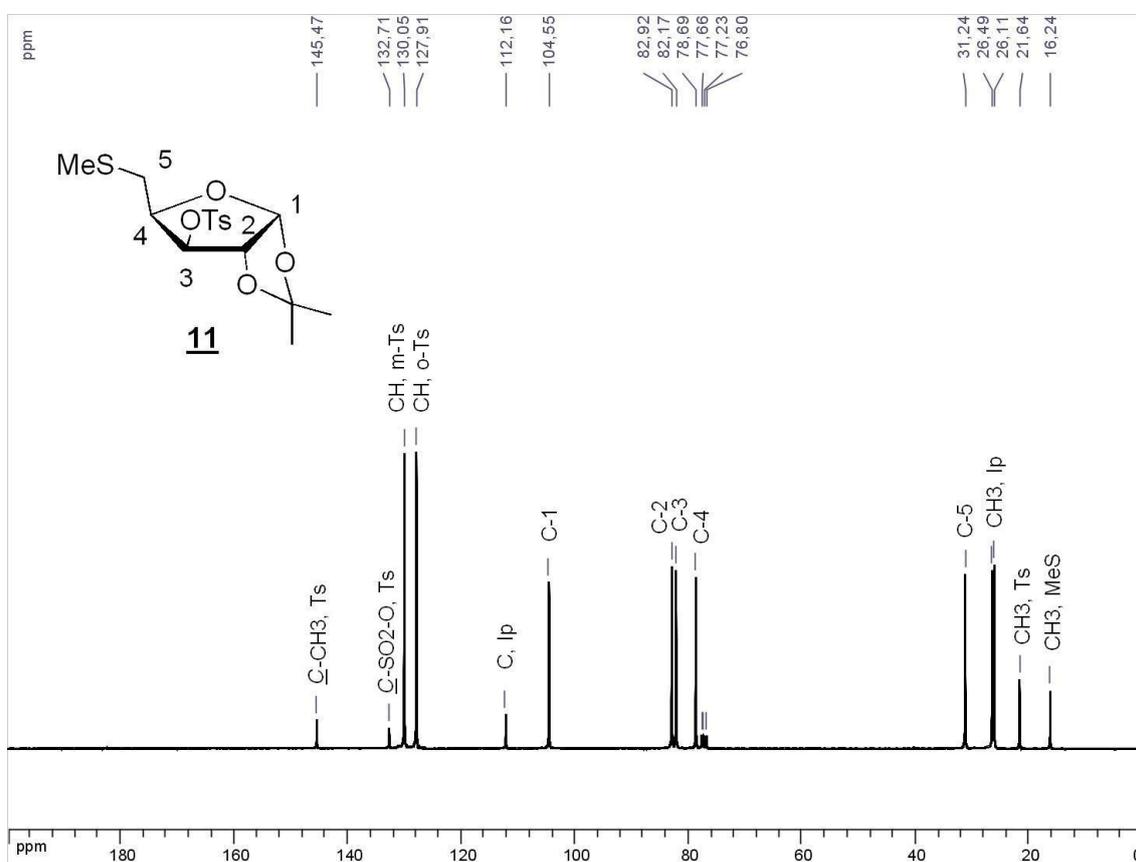


Figura 64. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **11** (CDCl_3 , 75 MHz).

2.4.11 – Síntese e caracterização de 1,2-di-O-acetil-5-desoxi-5-S-metil-3-O-tosil-D-xilofuranose **12**.

Esta etapa da síntese consiste no corte do grupo isopropilideno nas posições C-1 e C-2 e *in situ* realizar a acetilação das mesmas, conforme descrito na literatura.⁵⁸

Dessa forma, a síntese do composto **12** foi realizada em uma mistura de anidrido acético e ácido acético 1:1 e utilizando ácido sulfúrico catalítico (Figura 65).

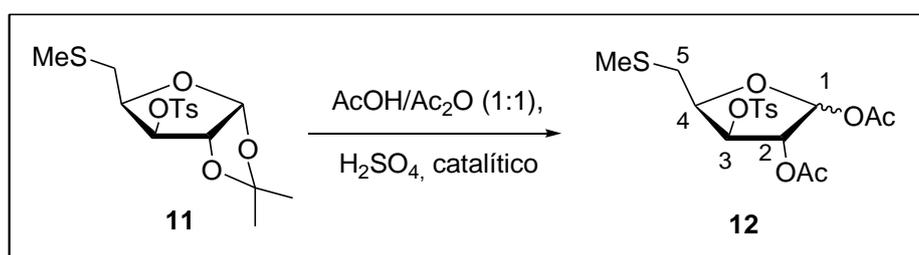


Figura 65. Esquema de síntese do composto **12**.

A mistura de isômeros **12** foi obtida em 60% de rendimento (50,0% de α e 50,0% de β , proporção calculada por RMN de ^1H) e caracterizada pela análise de seus espectros de I.V., de RMN de ^1H e de ^{13}C .

No espectro no infravermelho de **12** (Figura 66) observou-se a banda referente ao estiramento da ligação C-H de aromático em 3049 cm^{-1} . Em 1371 e 1178 cm^{-1} tem-se as bandas correspondentes ao estiramento assimétrico e simétrico da ligação S=O, o que sugere a presença do grupo toсила. Em 1095 cm^{-1} observa-se a banda referente ao estiramento assimétrico da ligação C-O-C do anel furanosídico. A maior informação advinda do espectro no infravermelho de **12** é a banda em 1757 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=O, o que sugere a presença dos grupos acetila na molécula.

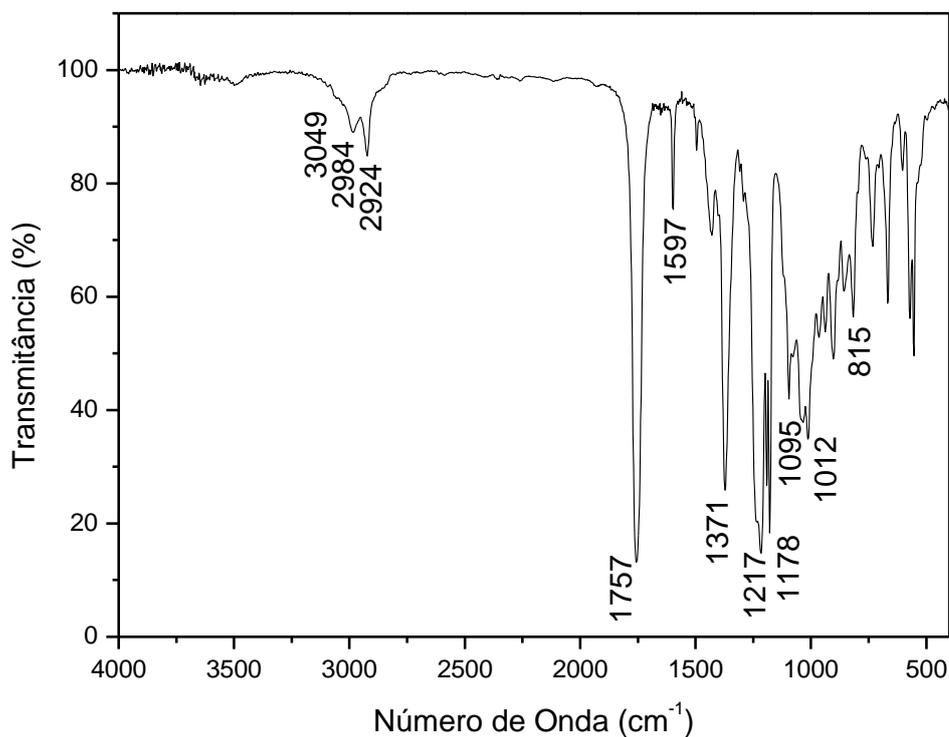


Figura 66. Espectro no I.V. do composto **12**.

No espectro de RMN de ¹H do composto **12** (Figura 67) observou-se, dentre outros sinais, os simpletos entre δ 2,05 – 2,13 ppm referentes aos hidrogênios metílicos dos grupos acetila e do grupo metilsulfeto dos isômeros. Outra sugestão da formação do composto desejado são as ausências dos simpletos na região de 1,30 ppm referentes aos hidrogênios do grupo isopropilideno, o que sugere a troca deste grupo por grupos acila.

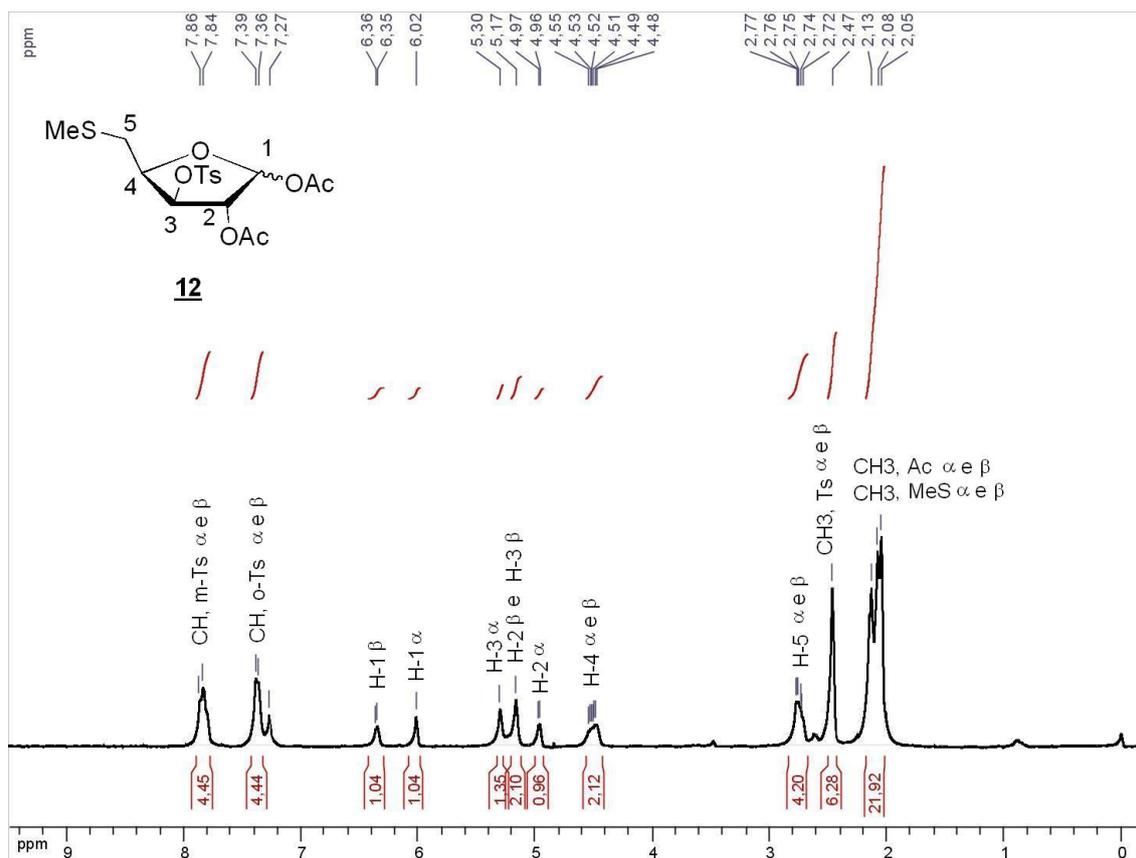


Figura 67. Espectro de RMN de ^1H do composto **12** (CDCl_3 , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **12** (Figura 68) observou-se, dentre outros, sinais entre δ 168,8 e 169,3 ppm referentes às carbonilas dos grupos acetila e entre δ 20,1 e 21,8 ppm os sinais correspondentes aos carbonos metílicos dos mesmos grupos acetila. Verificou-se também uma blindagem do sinal de deslocamento químico do carbono 1 em comparação ao material de partida, blindagem essa causada pela presença do grupo acetila.

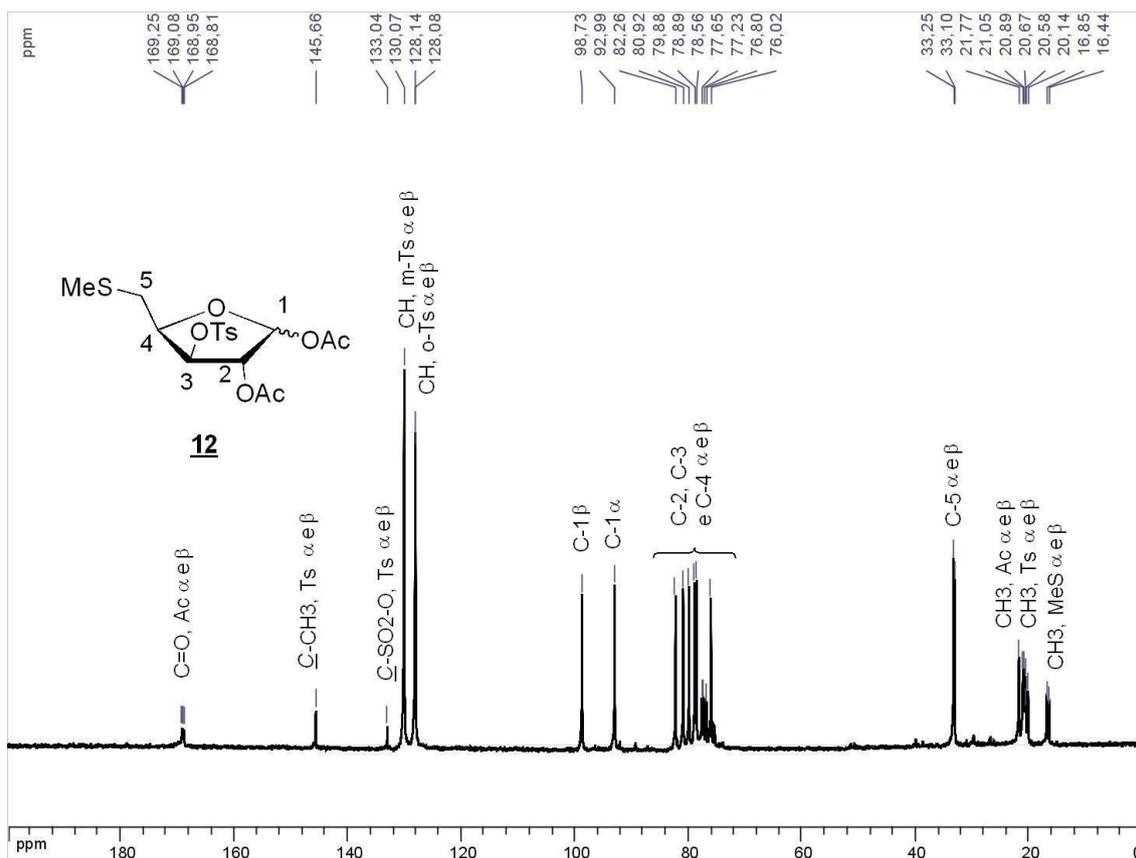


Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **12** (CDCl_3 , 75 MHz).

2.4.12 - Síntese e caracterização de *N*⁶-benzoi-9-[2'-*O*-acetil-5'-desoxi-5'-*S*-metil-3'-*O*-tosil- β -D-xilofuranosil]-adenina **13**.

A reação de acoplamento de bases nitrogenadas com açúcares acilados nas posições C-1 e C-2 é bem conhecida. Esta reação em específico de adenilação do composto **12** foi realizada através do método de Vorbrüggen.⁵⁹ Utilizou-se para tal a adenina benzoílada (previamente sililada em HMDS), acetonitrila, e triflato de trimetilsilila (TMSOTf) como ácido de Lewis (Figura 69).

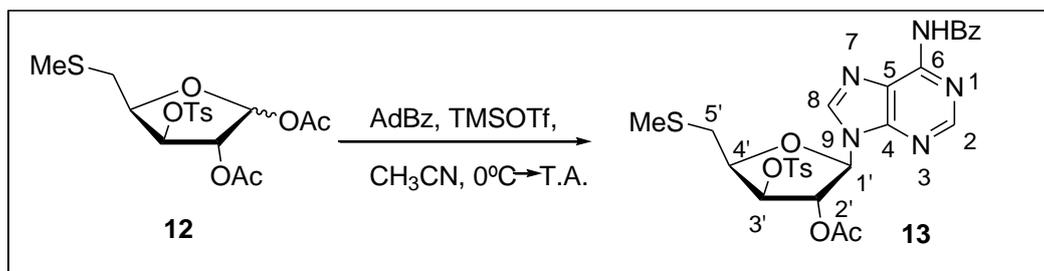


Figura 69. Esquema de síntese do composto **13**.

O composto **13** foi obtido em 31,0% de rendimento. Mais uma vez, a formação apenas do isômero β pode ser explicada pela formação do intermediário de reação, o aciloxônio.⁶⁰

No espectro de massas (Figura 70) verificou-se a presença de um pico que corresponde à $[M + Na]^+ = 620,2$ m/z, valor muito próximo do teórico $[M + Na]^+ = 620,1$ m/z, o que sugere a efetividade da reação de acoplamento.

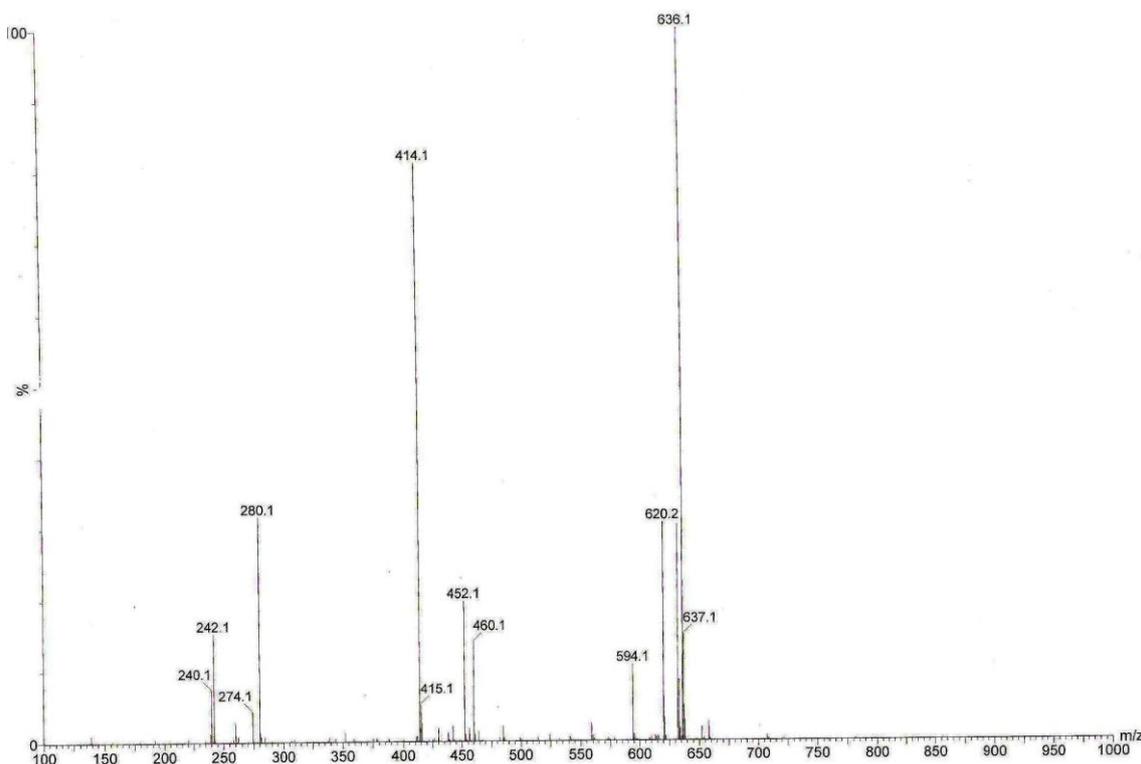


Figura 70. Espectro de massas do intermediário **13**.

O intermediário **13** foi caracterizado ainda pela análise de seus espectros no infravermelho, de RMN de ^1H e de ^{13}C .

No espectro no infravermelho do composto **13** (Figura 71) observou-se a presença de dois sinais em 1753 e 1697 cm^{-1} referentes às carbonilas de éster do grupo acetila e de amida do grupo benzoíla, respectivamente, o que sugere a presença das porções carboidrato e base nitrogenada na molécula, sugerindo a efetividade da reação de acoplamento. Observou-se, ainda, bandas referentes ao grupo tosila em 1222 e 1178 cm^{-1} , correspondentes aos estiramentos assimétricos e simétricos do grupamento $\text{S}=\text{O}$, e a banda em 1060 cm^{-1} referente ao estiramento $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ do anel furanosídico.

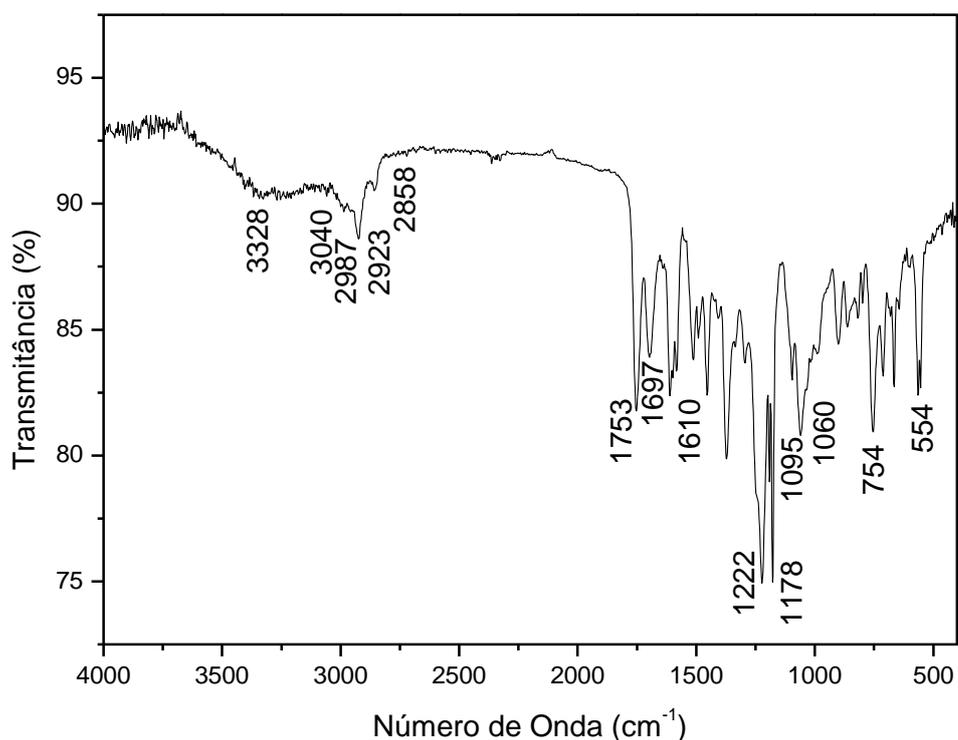


Figura 71. Espectro no I.V. do composto **13**.

No espectro de RMN de ¹H do composto **13** (Figura 72) observou-se o sinal na região de δ 2,16 ppm (6H) referente aos hidrogênios metílicos do grupo acetila e metilsulfeto, sugerindo a presença de apenas um grupo acetila, como previsto.

Uma sugestão da eficácia da reação de acoplamento está na presença de sinais referentes à base nitrogenada, como os simpletos em δ 8,20 ppm (1H), 8,67 ppm (1H) e 9,35 ppm (1H), correspondentes à H-2, H-8 e N-H, respectivamente.

Outra sugestão do acoplamento está nos sinais referentes ao grupo benzoíla ligado à base nitrogenada. Entre estes, tem-se o tripleto em δ 7,53 ppm (2H), referentes aos hidrogênios aromáticos em meta do anel benzoíla e o duplete em δ 8,04 ppm (2H), referente aos hidrogênios em orto do referido anel.

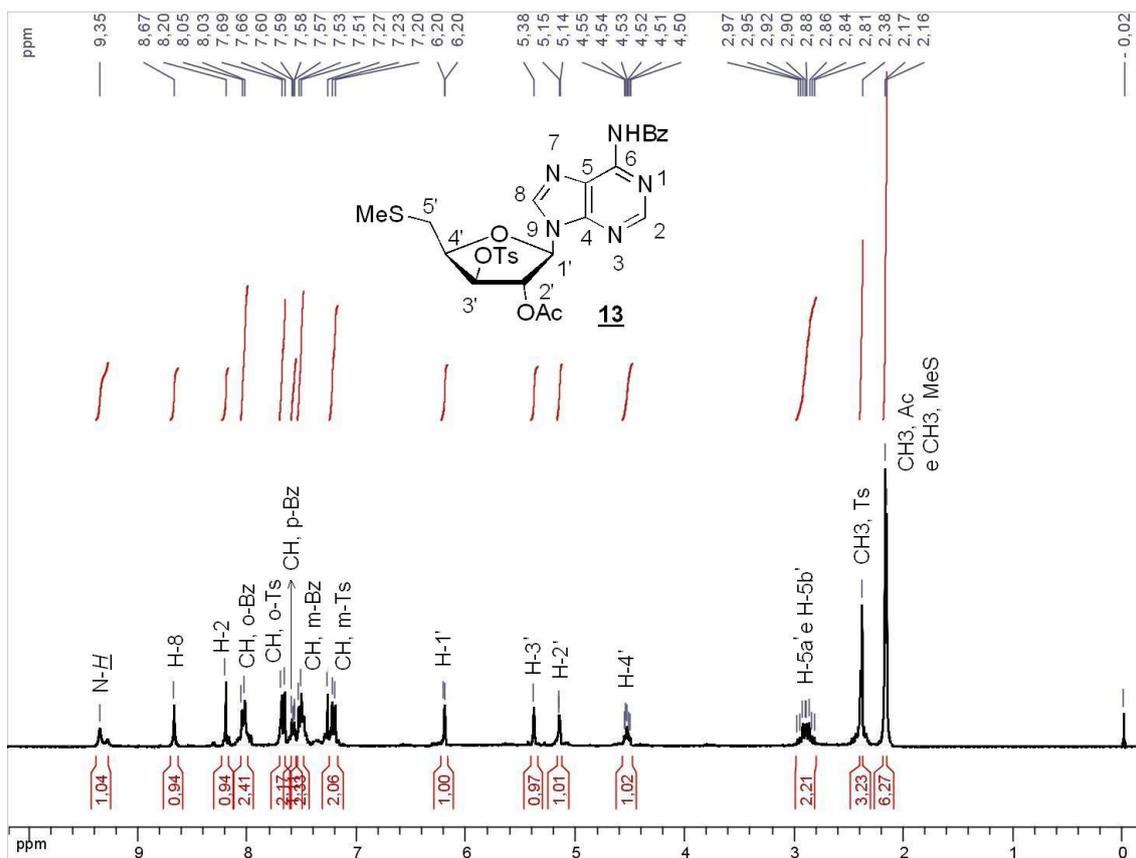


Figura 72. Espectro de RMN de ¹H do composto **13** (CDCl₃, 300 MHz).

No espectro de RMN de ¹³C do composto **13** (Figura 73) observou-se, dentre outros, um sinal em δ 20,8 ppm referente à existência de apenas um carbono metílico de acetila, sugerindo a reação de acoplamento com a base nitrogenada.

Uma boa sugestão de que a reação de acoplamento tenha ocorrido efetivamente é a presença de sinais de carbono referentes à base nitrogenada. São exemplos os sinais em δ 122,8, 149,5 e 150,3 ppm referentes aos carbonos C-5, C-4 e C-6, respectivamente. Outra sugestão é a presença de sinais referentes aos carbonos do grupo benzoíla ligado à base como, por exemplo, o sinal em δ 165,1 ppm referente à carbonila.

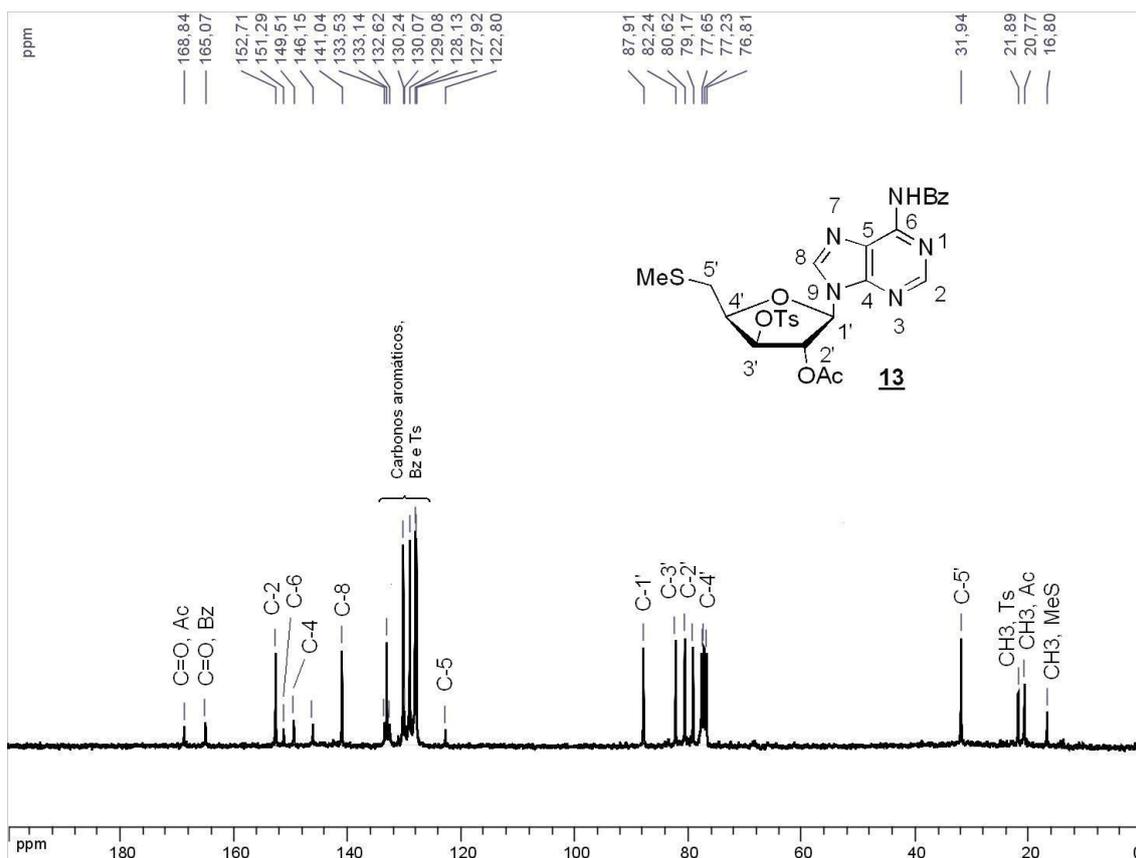


Figura 73. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **13** (CDCl_3 , 75 MHz).

2.4.13 - Síntese e caracterização de $N^3,2'$ -ciclo-9-[5'-desoxi-5'-S-metil- β -D-arabinofuranosil]-adenina **14**.

A reação de formação do análogo cíclico da MTA foi realizada através do protocolo desenvolvido pelo grupo de pesquisa e utilizado anteriormente (composto **5a**), em que a desproteção dos grupos acila é realizada com um precursor nucleosídeo que contém um grupo tosila na posição C-3' da porção açúcar. O meio reacional é metanol/hidróxido de amônio 3:1 v/v (Figura 74).

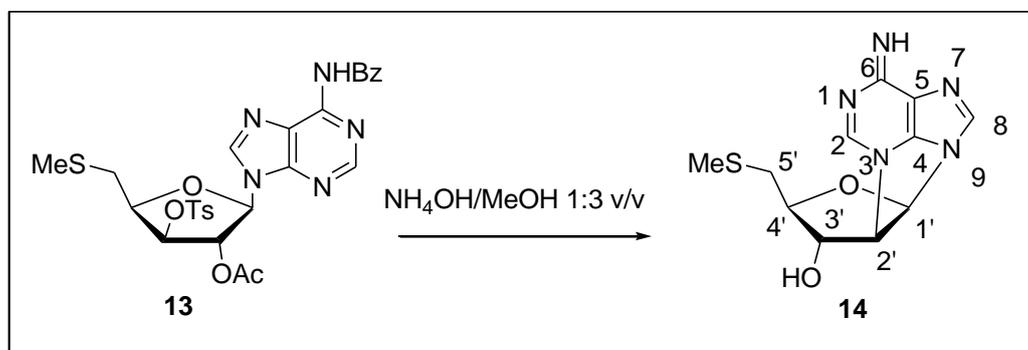


Figura 74. Esquema de síntese do composto **14**.

O composto **14** foi obtido em 89,0% de rendimento e caracterizado pela análise de seus espectros no I.V. de RMN de ^1H e de ^{13}C , de massas e mapas de contornos NOESY e HMBC.

No espectro no infravermelho do composto **14** (Figura 75) observou-se, a presença de duas bandas em 3369 e 3300 cm^{-1} referentes à ligação N-H e O-H, respectivamente. Pode-se observar também a ausência das bandas na região de 1700 cm^{-1} referentes às carbonilas de éster do grupo acetila e de amida do grupo benzoíla, respectivamente, sugerindo a efetividade da reação de corte desses grupos. Observa-se igualmente as bandas em 1660 e 1625 cm^{-1} referentes à contribuição C=N e C=C, e a banda em 1088 cm^{-1} referente ao estiramento C-O-C do anel furanosídico.

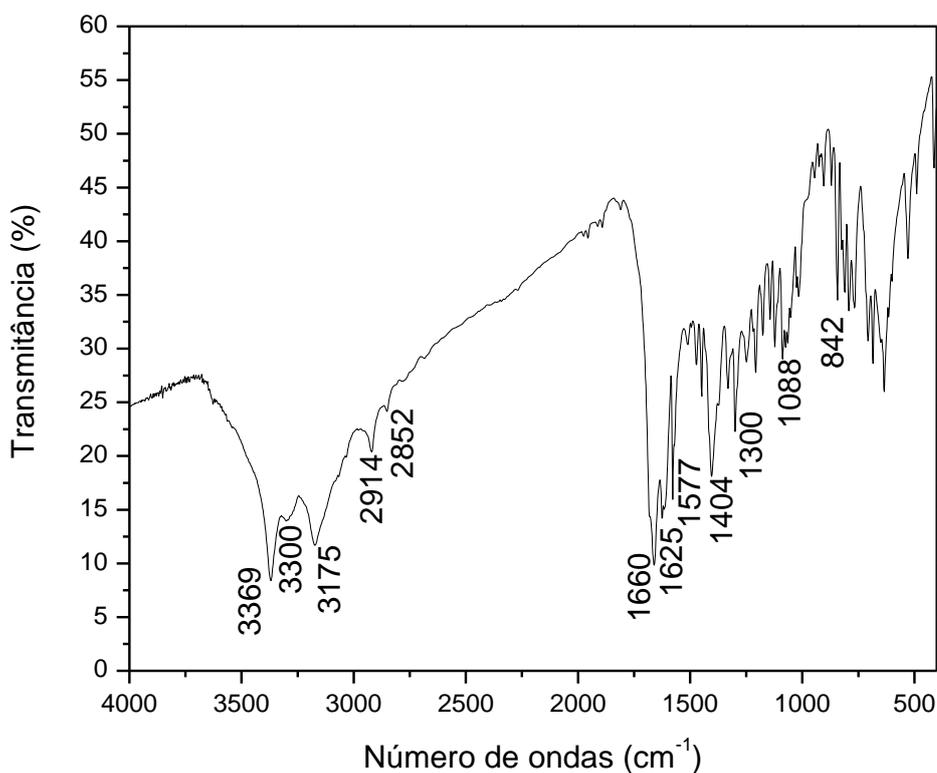


Figura 75. Espectro no I.V. do composto **14**.

No espectro de RMN de ^1H do composto **14** (Figura 76) como não se observou mais os simpletos referentes aos hidrogênios metílicos do grupo tosila, temos mais uma evidência de que a reação de desproteção e ciclização foi efetiva.

Em δ 7,96 e 8,35 ppm (1H cada) são observados dois simpletos referentes à H-8 e H-2 da base nitrogenada, respectivamente. Como não há presença de outros hidrogênios aromáticos, sugere-se que a reação de corte dos grupos tosila e benzoíla foi efetiva. Vale ressaltar que o deslocamento do sinal referente à H-2' δ 4,19 ppm está mais blindado do que o sinal referente à H-3' que está na região entre δ 4,45 – 4,47 ppm, o que não seria esperado para um composto de simples desproteção. A blindagem de H-2' se deve ao fato do mesmo estar no carbono ligado à purina.

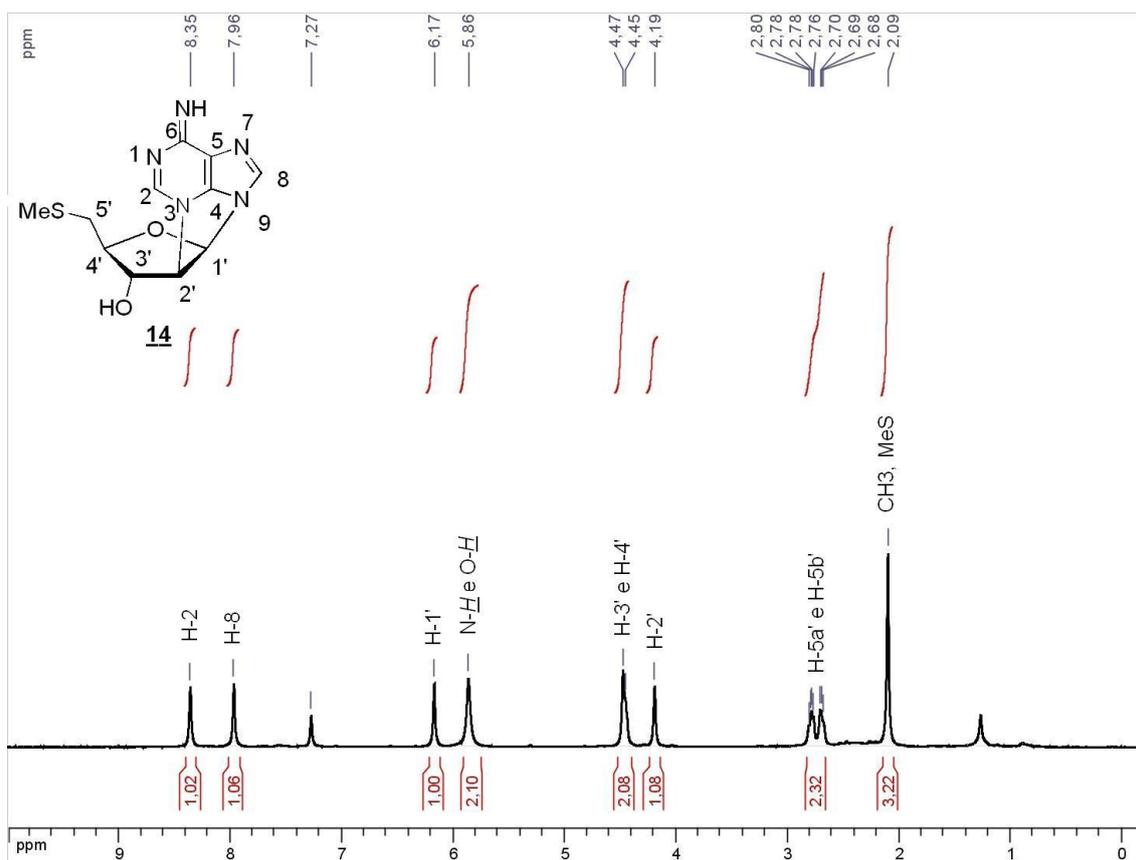


Figura 76. Espectro de RMN de ^1H do composto **14** (CDCl_3 , 500 MHz).

Pela análise do mapa de contornos NOESY do composto **14** (Figura 77) pôde-se estabelecer a origem das interações à longa distância podendo, desta forma, tentar descrever a maneira como a molécula se porta no espaço.

É interessante notar que a mancha de correlação entre H-1' e H-8 demonstra o acoplamento do açúcar com a base nitrogenada. H-1' também apresenta manchas de correlação com H-4' e O-H, o que indica que este esta molécula está na configuração β . As manchas de correlação estão todas apresentadas na Figura 77.

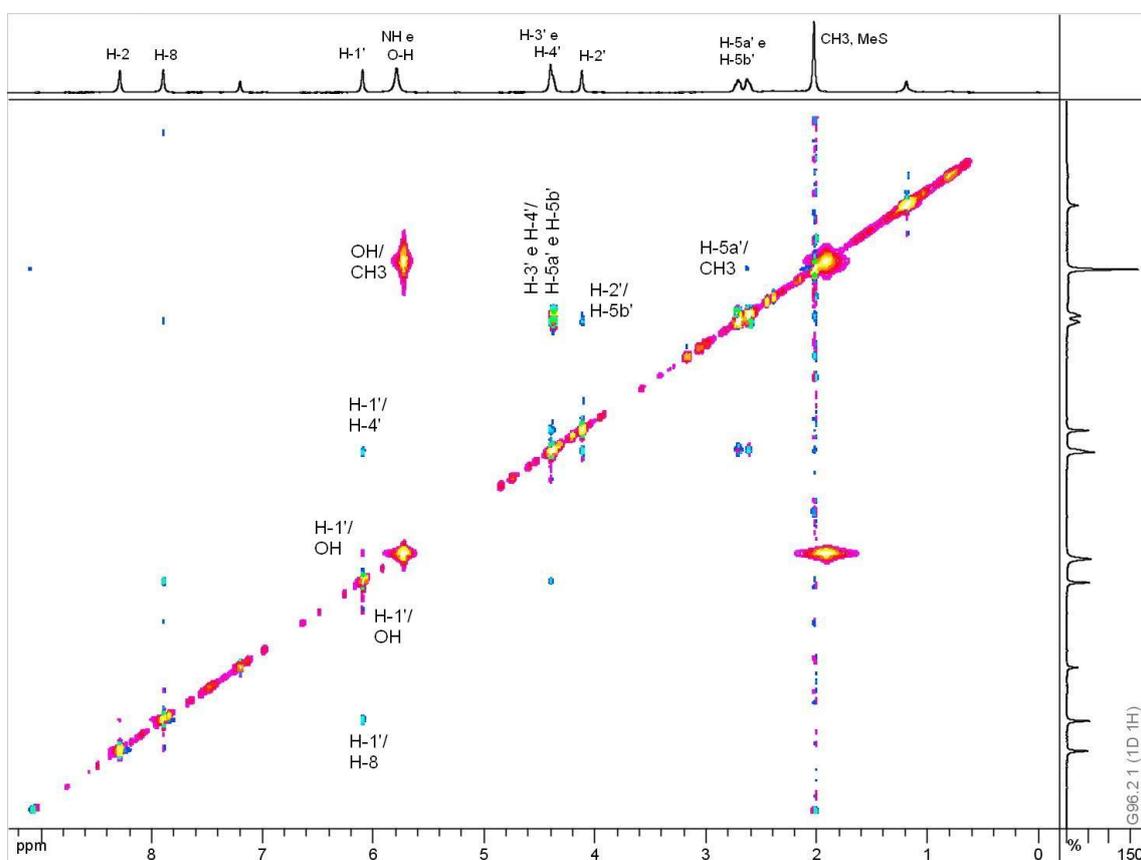


Figura 77. Mapa de contornos NOESY do composto **14** (CDCl_3 , 500 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **14** (Figura 78) observou-se, dentre outros, o sinal em δ 35,3 ppm referente o carbono metilênico ligado ao átomo de enxofre (C-5').

São observados sinais referentes aos carbonos do anel furanosídeo como, por exemplo, os sinais em δ 58,2 e 59,9 ppm referentes aos carbonos C-2' e C-3', respectivamente. Além disso, tais sinais estão em campos mais

desblindados, que no material de partida, possivelmente sugerindo a saída dos grupos acetila e tosila que estavam em C-2' e C-3'.

Na região de sinais de carbonos aromáticos só há a presença dos carbonos referentes à base nitrogenada como, por exemplo, em δ 120,5 e 155,8 ppm correspondentes à C-5 e C-6, respectivamente. Não há sinais dos carbonos referentes ao grupo tosila, benzoíla e nem do acetila.

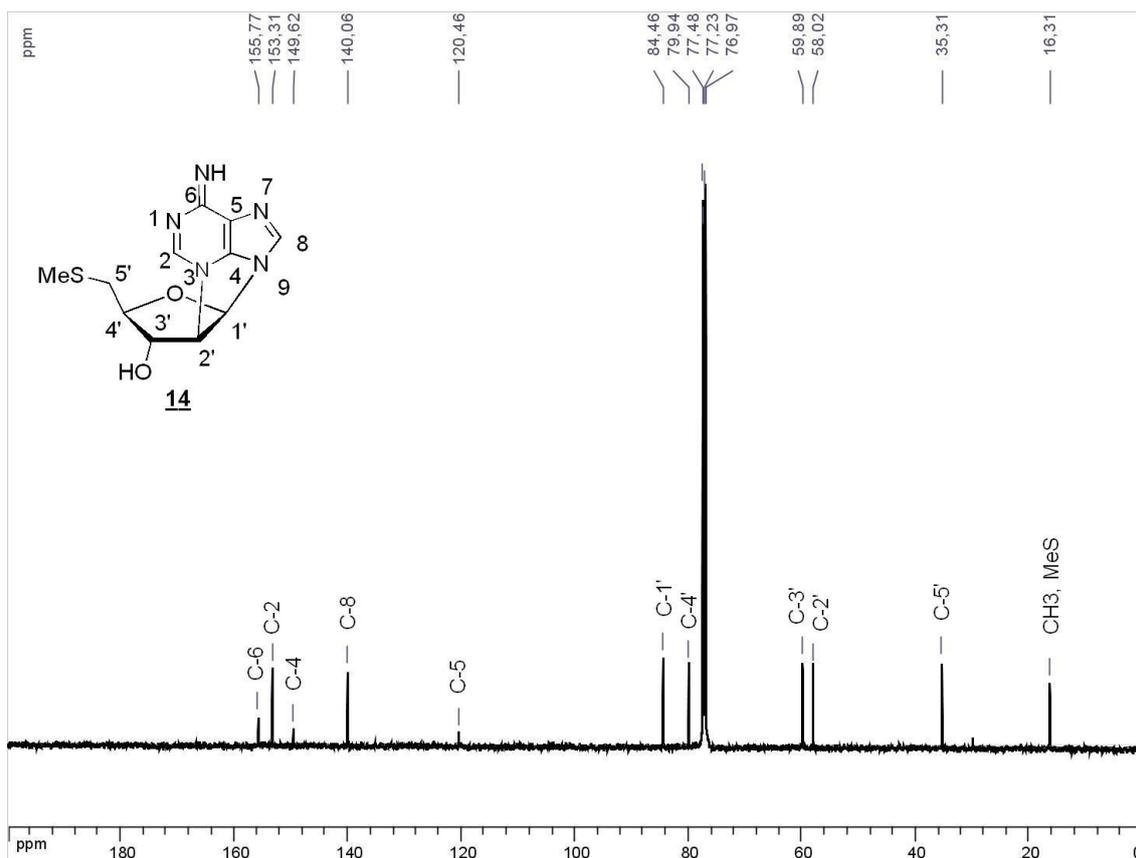


Figura 78. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **14** (CDCl_3 , 100 MHz).

A técnica de dupla dimensão denominada HMBC é uma poderosa ferramenta que permite observar a correlação entre os núcleos dos prótons e os núcleos dos carbonos, separados por mais de uma ligação. Por intermédio do mapa de contornos HMBC de **14** (Figura 79) pôde-se estabelecer uma melhor caracterização do nucleosídeo cíclico.

O hidrogênio H-1' possui mancha de correlação com o sinal de ^{13}C em δ 140,1 ppm, denominado C-8 e com C-4 em δ 149,6 ppm. Outras correlações estão apresentadas no espectro a seguir.

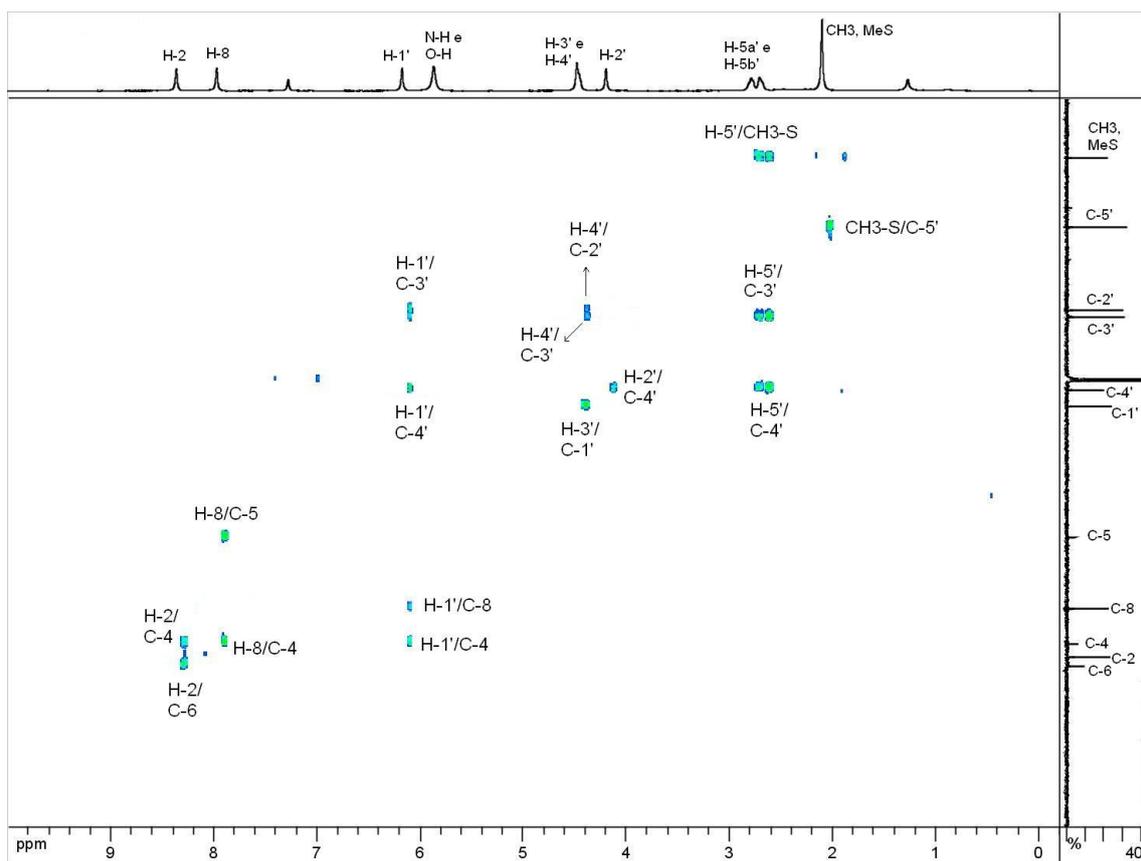


Figura 79. Mapa de contornos HMBC do composto **14** (CDCl_3 , 500 MHz).

O espectro de massas confirma a massa molar do composto **14** (Figura 80) com a presença de um pico que corresponde a $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 302,0 m/z, que está muito próximo do valor teórico $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 302,1 m/z.

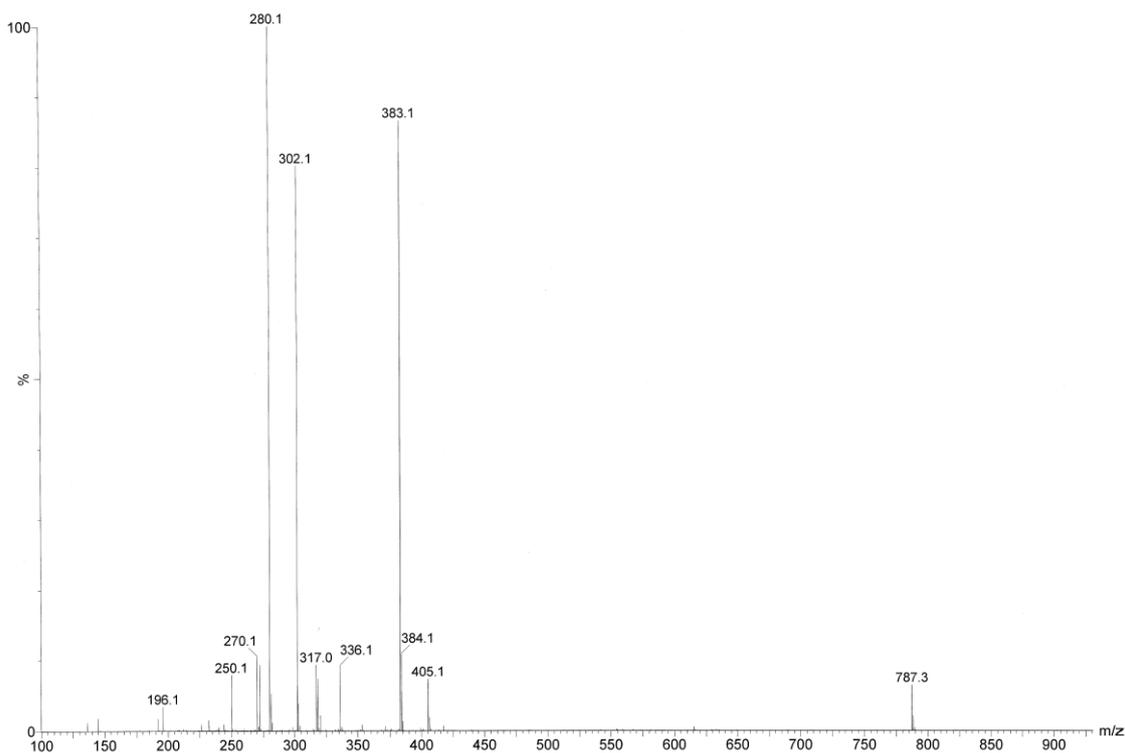


Figura 80. Espectro de massas do composto **14**.

Foi realizada também a espectrometria de massas de alta resolução desse composto (Figura 81). Observou-se a presença de um pico que corresponde a $[M + Na]^+$ 302,0694 m/z, que está muito próximo do valor teórico $[M + Na]^+$ 302,0688 m/z, sugerindo a formação do produto cíclico **14**.

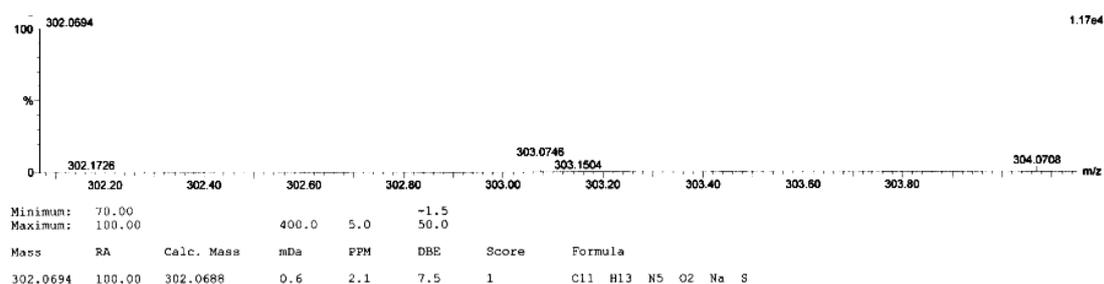


Figura 81. Espectro de massas de alta resolução do composto **14**.

2.5 AVALIAÇÕES BIOLÓGICAS

2.5.1 – Testes anti-Leishmania.

Os testes da eficácia biológica do composto **14** em crescimento de Leishmania foram realizados no Laboratório de Parasitologia ICB/UFJF em colaboração com a professora Dr. Elaine Soares Coimbra.

Os testes foram realizados em 3 espécies de Leishmania (*Leishmania major*, *L. chagasi* e *L. amazonensis*), porém em nenhum deles o candidato a fármaco **14** forneceu resultados satisfatórios.

2.5.2 – Testes de atividade antibacteriana.

Os ensaios biológicos para determinar o potencial inibitório do composto **14** foram realizados em colaboração com o Prof. Dr. Cláudio G. Diniz no Laboratório Departamento de Parasitologia Microbiologia e Imunologia, ICB, Universidade Federal de Juiz de Fora. Esse composto foi então avaliado qualitativamente através do teste de difusão em ágar, conforme descrito na literatura,⁶⁵ e os resultados mostraram que o composto apresentou atividade inibitória significativa a 5 mg/mL contra duas espécies (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923 e *Escherichia coli* ATCC 11229)

A determinação da concentração inibitória mínima (CIM) do composto **14** foi realizada em quatro bactérias, duas Gram-negativas (*Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*) e duas Gram-positivas (*Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermis*), porém o composto **14** não apresentou CIM contra as bactérias testadas (*Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*).

2.5.3 – Análise de citotoxicidade.

Os testes de citotoxicidade do composto **14** foram realizados no Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN), CNRS, Gif-sur-Yvette, France, com a colaboração do Prof. Dr. Jean-Louis Fourrey.

Os resultados demonstraram que o composto não apresentou citotoxicidade em células humanas na concentração de 10^{-5} molar.

3 SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE BIOISÓTEROS DO RESVERATROL

3.1 INTRODUÇÃO/JUSTIFICATIVA

Estilbenóides naturais, tais como o resveratrol, piceatannol, pinosilvim, pterostilbeno, pinosilvim monometil-éter e astringin (Figura 82), são compostos encontrados em diversas plantas (parreiras e pinhos) e também em vários alimentos (uvas vermelhas e amendoim).⁶⁶⁻⁶⁸ O estilbenóide natural mais relevante é o resveratrol. Este composto foi primeiramente isolado das raízes do Heléboro-Branco (*Veratrum album*) em 1940, no Japão, e mais tarde, encontrado em plantas medicinais tradicionalmente utilizadas na China e Japão.⁶⁹ Inicialmente caracterizado como uma fitoalexina (substância produzida por plantas superiores em resposta a ataques de patógenos, como bactérias e fungos, ou stress), alcançou notoriedade na literatura científica em 1992 quando foi postulado como responsável pelos efeitos de proteção cardíaca do vinho (efeito denominado “Paradoxo Francês”).^{70,71}

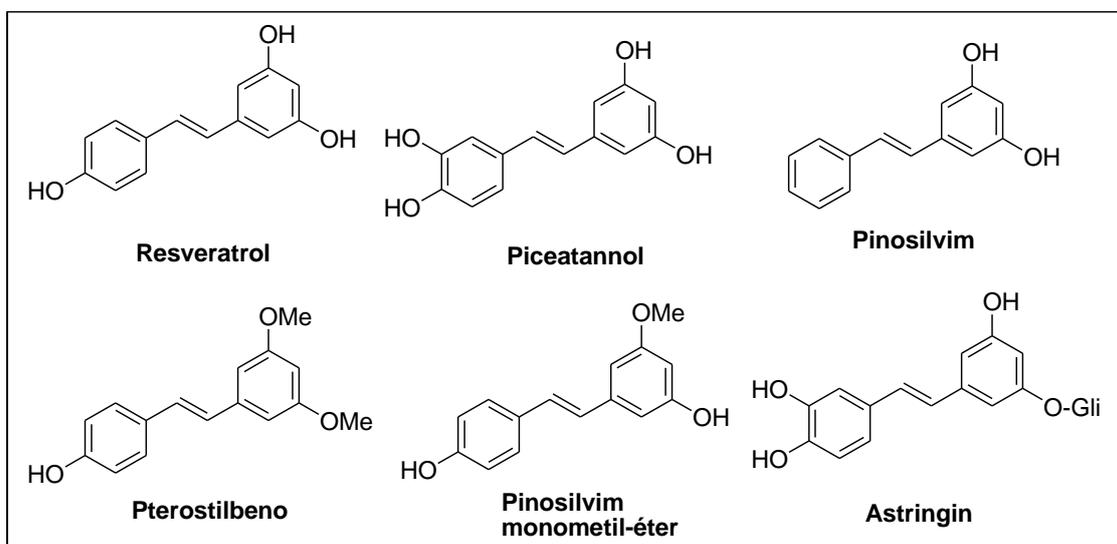


Figura 82. Estruturas dos estilbenóides naturais de maior ocorrência em plantas. Gli = β -D-glicopiranosídeo.

Desde então, um grande número de pesquisas científicas proporcionou ao resveratrol um importante papel na prevenção ou diminuição progressiva de doenças ou enfermidades, tais como inflamações,^{69,72,73} câncer⁷⁴⁻⁷⁶ e doenças

cardíacas.^{69,70,77} Além destas, recentemente, propriedades adicionais são atribuídas ao resveratrol, tais como, ação antioxidante e capturador de radicais livres^{69,78,79}, neuroproteção,^{79,80} atividade antiviral,^{79,81} combate ao Mal de Alzheimer,^{82,83} (Figura 83).

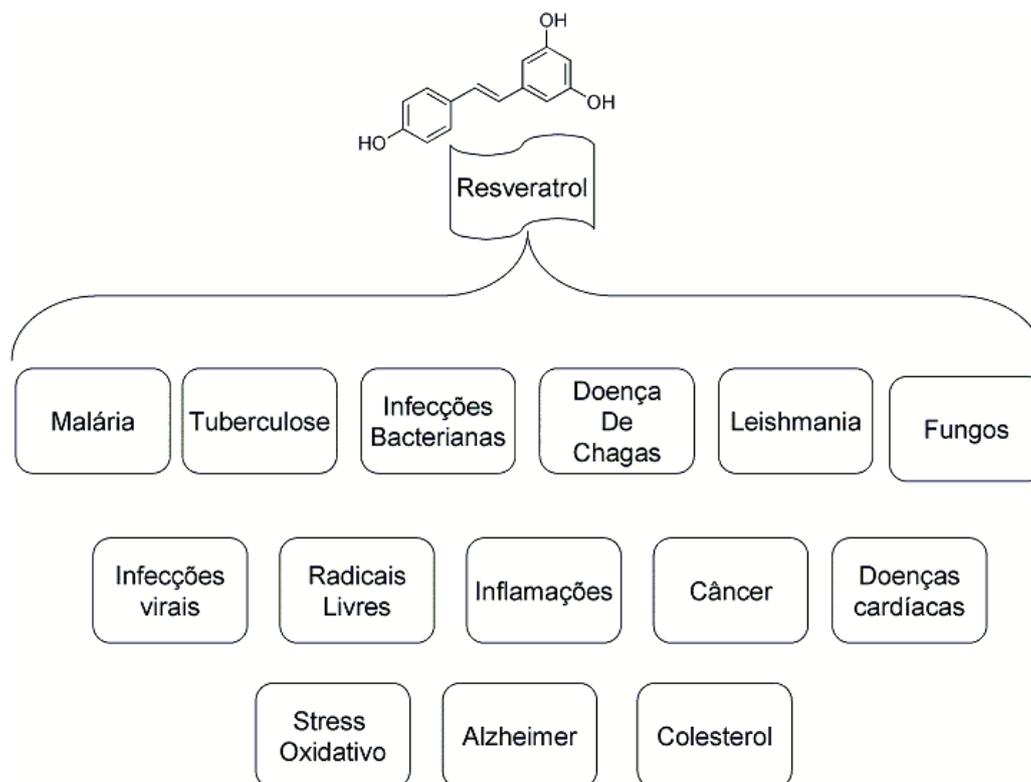


Figura 83. Gama de males e doenças combatidas pelo resveratrol.

A pesquisa e desenvolvimento de fármacos contra doenças negligenciadas reporta um avanço na utilização dos estilbenóides, principalmente do resveratrol, contra Malária,⁸⁴⁻⁸⁶ Tuberculose,⁸⁷⁻⁸⁹ Leishmania^{90,91} e infecções bacterianas.^{92,93}

No entanto, de acordo com alguns estudos, os estilbenos, apesar de serem bem absorvidos pelo organismo, têm baixa biodisponibilidade,⁹⁴ sendo este um dos fatores limitantes para a sua ampla utilização como medicamento. Este fato justifica a importância da busca por moléculas análogas ao resveratrol que mantenham a atividade, mas com melhor biodisponibilidade.

A larga faixa de atividade biológica apresentada pelos estilbenóides aliada à baixa biodisponibilidade vem encorajando uma série de pesquisas para a síntese de novos análogos. A literatura apresenta uma série de análogos com atividade biológica como, por exemplo: anti-Leishmania (aza-

estilbenoide),⁹⁵ antioxidantes (4,4'-DHS),^{96,97} anticancerígenos (DMU-212, benzalidinas e tiobenzalidinas)^{98,99} e inibidores enzimáticos (SITS e DIDS) (Figura 84).¹⁰⁰

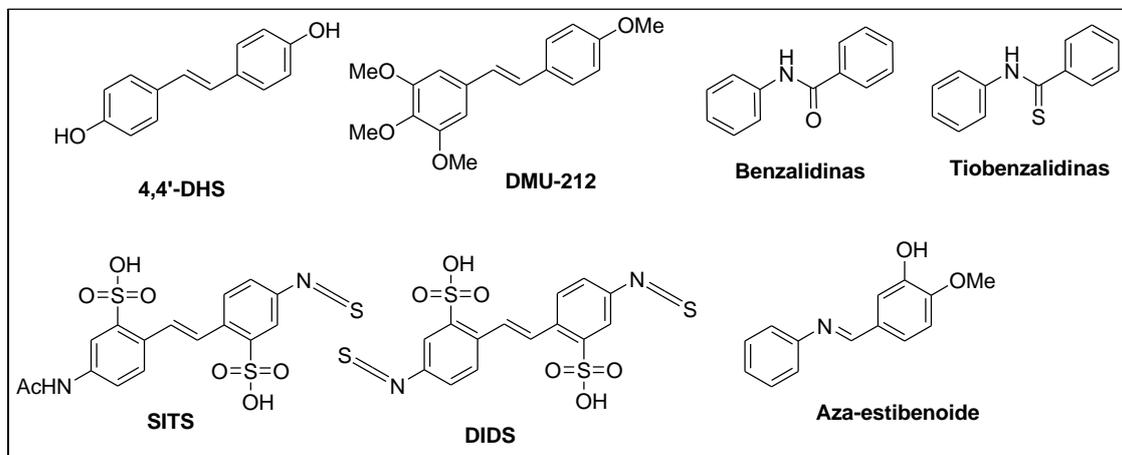


Figura 84. Estruturas de alguns análogos sintéticos de estilbenóides.

Através da utilização do Bioisosterismo clássico¹⁰¹ definido por Alfred Burger, a ligação C=N pode ser utilizada para substituir a ligação C=C na obtenção de análogos biologicamente ativos (Figura 85).

Desta forma, neste trabalho, o alceno presente no esqueleto básico dos estilbenóides, será substituído por iminas, também denominado como bases de Schiff, que são compostos nitrogenados em que o nitrogênio possui dupla ligação com o átomo de carbono. Vale ressaltar que, de forma análoga aos alcenos as iminas também possuem isomeria Z/E ou *cis/trans*, sendo, normalmente, a forma *trans* a mais estável.

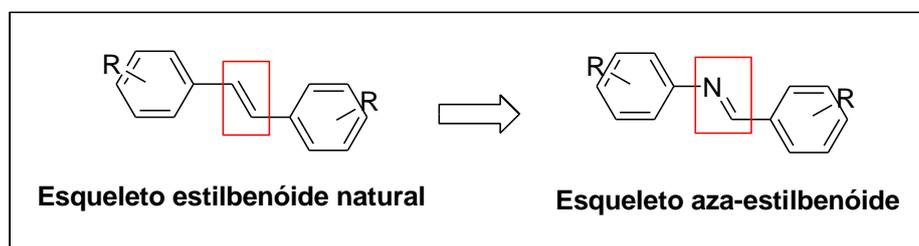


Figura 85. Aproximação bioisostérica clássica.

O conceito de bioisosterismo advém da utilização de compostos que possuam grupamentos com volumes moleculares, formas, distribuições eletrônicas e propriedades químicas e/ou físicas semelhantes. Desta maneira

são capazes de apresentar propriedades biológicas similares. Estes conceitos foram definidos desta forma por Alfred Burger¹⁰² e divididos em dois tipos: o isosterismo clássico (o qual leva em consideração as propriedades físico-químicas) e o não-clássico (leva em conta a relevância dos resultados biológicos). Este conceito foi iniciado nos trabalhos de Langmuir¹⁰³, Grim¹⁰⁴ e Erlenmeyer,¹⁰⁵ trabalhos estes que apresentavam as semelhanças em várias propriedades físico-químicas de compostos isoelétricos. No entanto, o conceito de bioisosterismo foi introduzido por Friedman¹⁰⁶ e inclui todos os átomos e moléculas que se enquadrem na definição de isósteros e possuem atividade biológica semelhante ou antagonista.

A literatura apresenta um grande número de fármacos utilizando essa ferramenta como, por exemplo, utilização do isosterismo clássico na síntese do AZT, um dos fármacos mais eficientes utilizados no tratamento de soropositivos. Conforme visto anteriormente, análogos estilbenóides também são sintetizados utilizando-se a ferramenta do bioisosterismo (Figura 86).

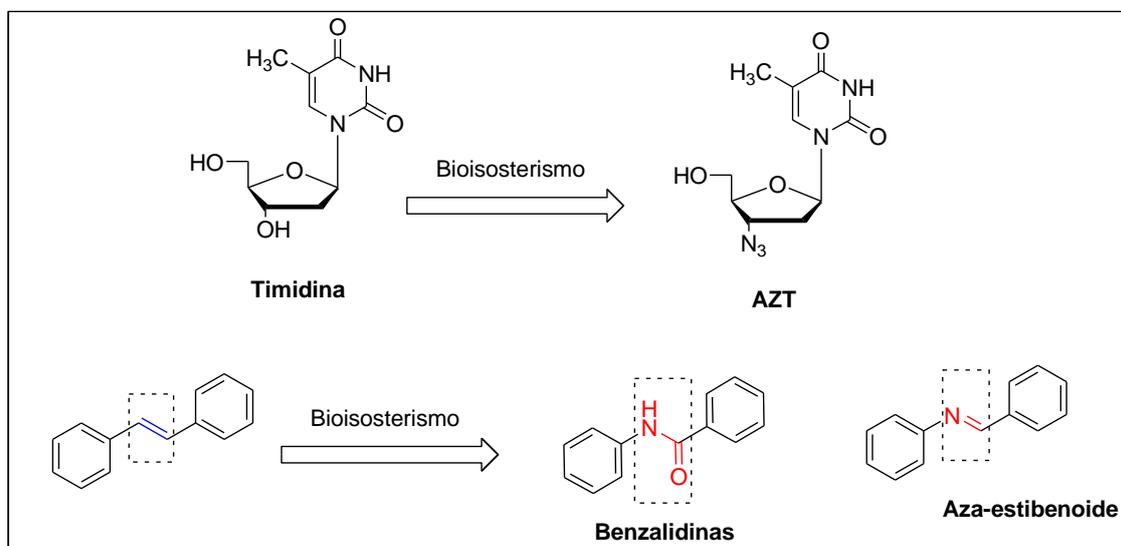


Figura 86. Exemplo de análogos construídos através do bioisosterismo.

Desta forma, fica evidente a importância e justifica-se o interesse em se obter análogos estilbenóides, idealizados pela ferramenta do bioisosterismo e obtidos pela reação clássica de formação de iminas.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Neste capítulo tem-se como objetivo sintetizar bioisómeros do resveratrol ou “*aza-estilbenóides*”, derivados da anilina, da 4-hidroxi-anilina, do ácido 4-amino-salicílico e da 1,2-fenilenodiamina (Figura 87).

Em seguida, tais compostos foram testados contra parasitas e microorganismos causadores de Leishmaniose, Malária e Tuberculose. Pretende-se também testar sua eficácia como antioxidantes.

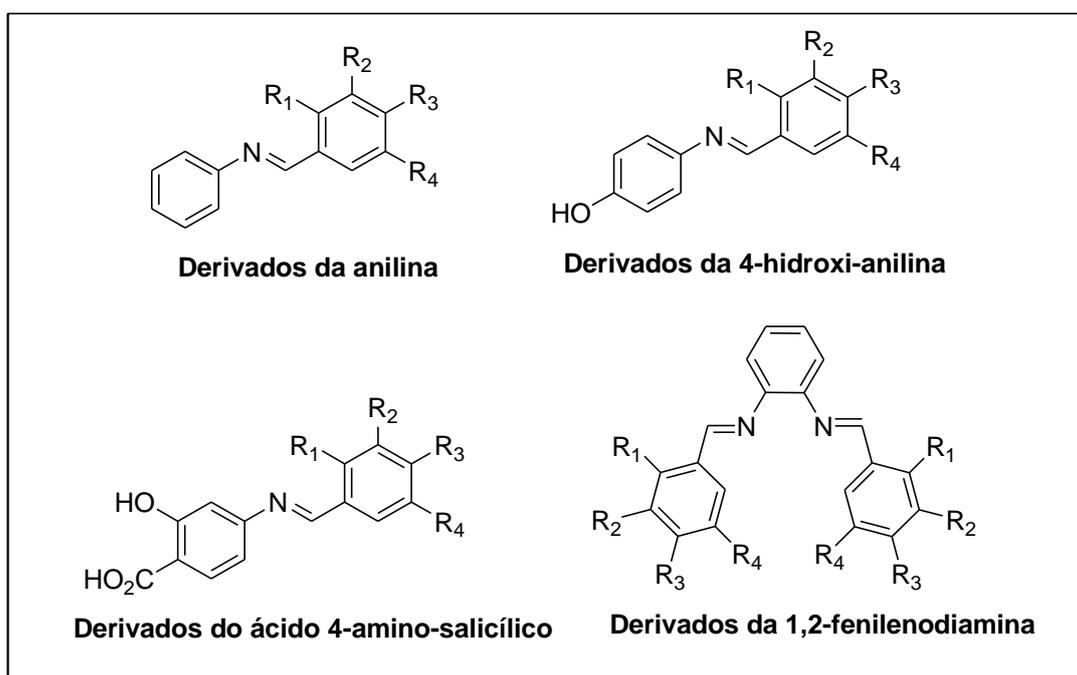


Figura 87. Estruturas gerais de análogos aza-estilbenóides almejados.

3.3 METODOLOGIA

3.3.1 – Rotas sintéticas utilizadas para a síntese dos análogos bioisotéricos do resveratrol (Figura 88).

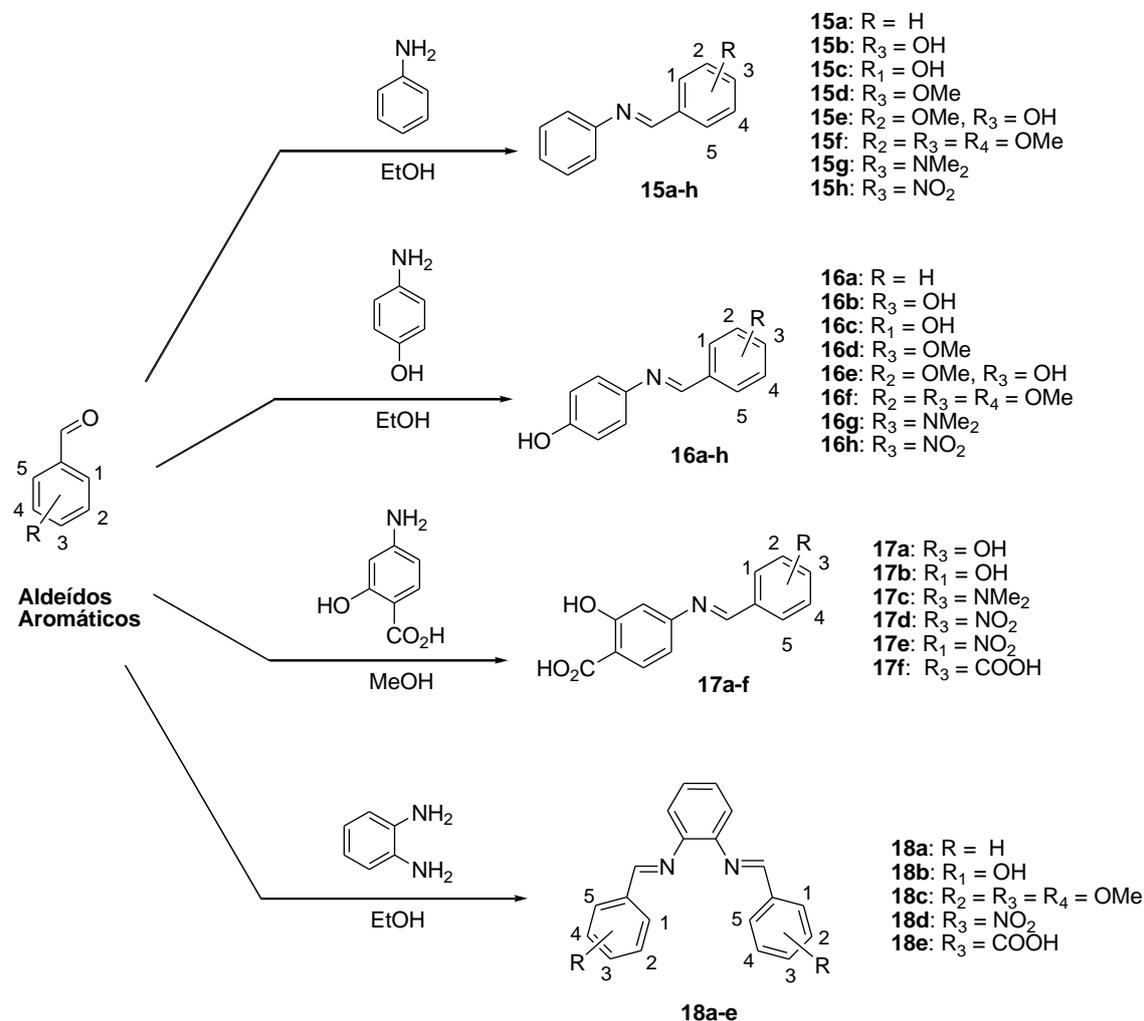


Figura 88. Esquema das rotas sintéticas utilizadas para síntese dos aza-estilbenóides.

Para essas sínteses foram utilizados diversos aldeídos aromáticos (benzaldeído, *p*-anisaldeído, *p*-hidroxi-benzaldeído, vanilina, aldeído salicílico, 3,4,5-tri-metoxi-benzaldeído, 4-dimetilamino-benzaldeído, 4-carboxi-benzaldeído, 4-nitrobenzaldeído e 2-nitrobenzaldeído) que foram acoplados, através de reação de formação de imina¹⁰⁷, utilizando as aminas anilina, 4-hidroxi-anilina, ácido 4-amino-salicílico e a 1,2-fenilenodiamina, respectivamente.

3.4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os análogos bioisósteros do resveratrol foram obtidos segundo a reação de formação de iminas que consistiu na reação de condensação de 4 aminas, com uma série de aldeídos aromáticos. Devido a grande semelhança de produtos obtidos, os aza-estilbenóides foram divididos em 4 grupos, baseado nas aminas (anilina, 4-hidroxi-anilina, ácido 4-amino-salicílico e 1,2-fenilenodiamina) utilizadas na síntese e descritos a seguir.

3.4.1 – Síntese e caracterização dos aza-estilbenóides derivados da anilina **15a-h**.

A reação de formação dos análogos derivados da anilina foi realizada através da sua condensação com os aldeídos aromáticos e utilizando EtOH como solvente à temperatura ambiente (Figura 89).

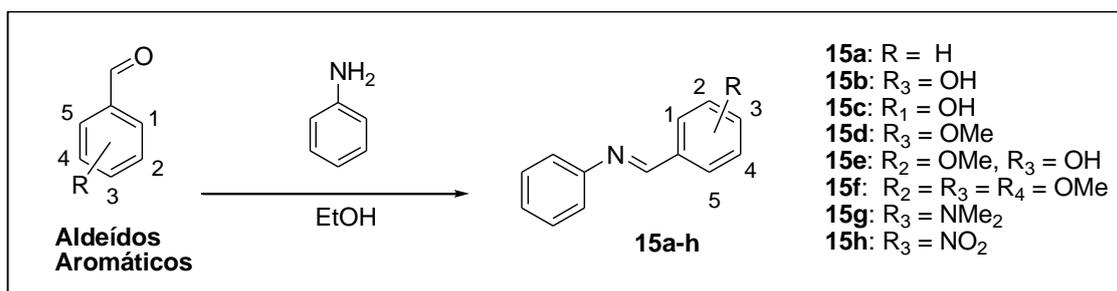


Figura 89. Esquema de síntese dos aza-estilbenóides **15a-h**.

Os compostos sintetizados foram caracterizados pela análise de seus espectros de RMN 1D, espectrometria no I.V. e também pelos dados de ponto de fusão.

Alguns dados de caracterização referentes aos derivados da anilina estão representados na Tabela 1 e estão de acordo com a estrutura proposta para os análogos descritos.

Tabela 1. Principais dados de RMN de ^1H , ^{13}C , I.V. e Faixa de Fusão dos aza-estilbenóides derivados da anilina.

Composto	$\delta \text{H}_{\text{imina}}$	$\delta \text{C}=\text{N}_{\text{imina}}$	$\bar{\nu} \text{C}=\text{N}_{\text{imina}}$	Faixa de Fusão
<u>15a</u>	8,61	160,6	1620	Semi-sólido (50,9-51,7) ¹⁰⁸
<u>15b</u>	8,44	160,0	1602	89,2-90,7 (90,0-91,0) ¹⁰⁹
<u>15c</u>	8,96	163,5	1614	50,7-51,4 (50,0-50,5) ¹¹⁰
<u>15d</u>	8,51	159,8	1602	61,4-62,1 (62,7-63,4) ¹⁰⁹
<u>15e</u>	8,43	160,2	1622	53,1-54,2 (52,0-53,0) ¹¹¹
<u>15f</u>	7,58	159,9	1629	133,8-134,4 (135,0) ¹¹²
<u>15g</u>	8,39	159,9	1600	96,8-97,3 (97,0-98,0) ¹¹³
<u>15h</u>	8,80	158,8	1600	89,6-90,7 (90,0-90,5) ¹¹¹

Os espectros de RMN foram realizados a 300 MHz para ^1H e 75 MHz para ^{13}C em $\text{DMSO}-d_6$ (ppm) e os experimentos no I.V. foram feitos em suporte de KBr (cm^{-1}). Os dados de Faixa de Fusão ($^{\circ}\text{C}$) foram comparados com aqueles da literatura que estão entre parênteses.

Devido à semelhança estrutural dos compostos obtidos, elegeu-se o composto **15b** para discutir as caracterizações espectroscópicas de I.V.

A análise do Espectro no I.V. (Figura 90) mostra a presença de uma banda em 1602 cm^{-1} referente ao estiramento C=N de imina. Observa-se também a presença de bandas referentes a estiramento de CH aromático em aproximadamente 3060 cm^{-1} , de estiramento C=C em 1573 cm^{-1} dentre outras bandas referentes a grupamentos específicos dos análogos sintetizados.

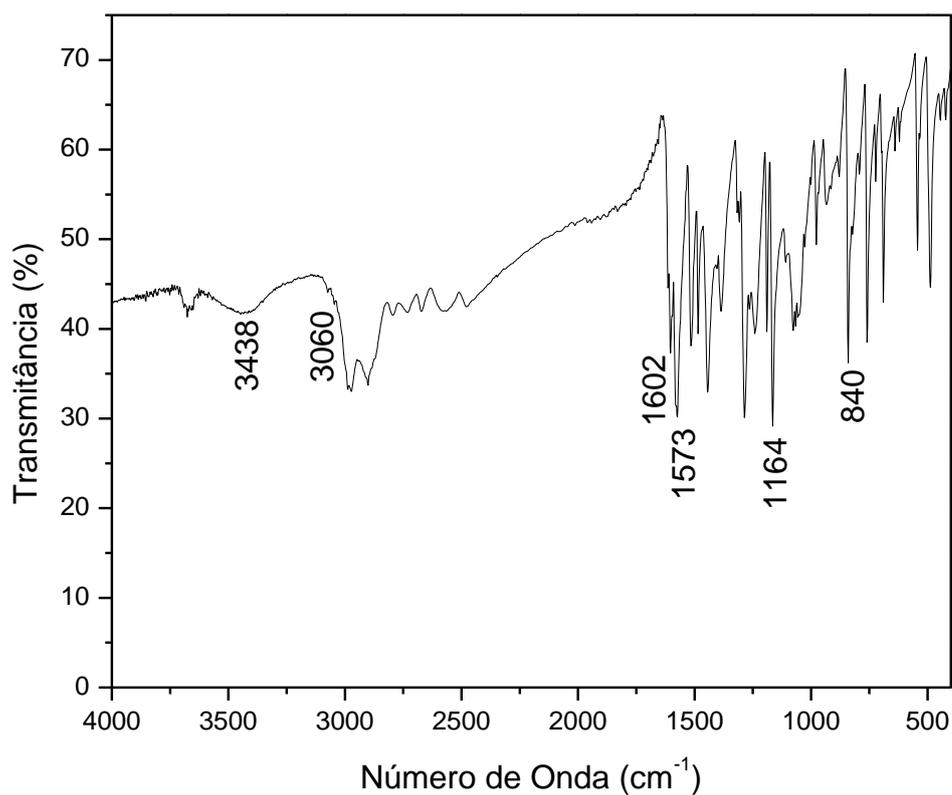


Figura 90. Espectro no I.V. do composto **15b** (KBr).

A análise do espectro de RMN de ^1H dos compostos **15a-h** mostrou o aparecimento de um simpleto na região entre δ 8,43 a 8,96 ppm, característico do hidrogênio de C-H de imina, sinal que sugere a formação dos produtos desejados.

Vale ressaltar que derivados que possuem grupos retiradores de elétrons no anel aromático, como por exemplo, o composto **15h**, apresentam o sinal referente ao hidrogênio imínico em campo mais desblindado em relação aos compostos que possuem grupos doadores de elétrons (por exemplo, o composto **15f**). Uma exceção ocorre para o composto **15c** que apesar de possuir um grupo doador de elétrons, (grupo hidroxila) possui o sinal referente ao hidrogênio imínico em campo mais desblindado. Porém este fenômeno é explicado pela existência de uma ligação de hidrogênio entre o grupo hidroxila e o nitrogênio imínico, fazendo com que haja uma menor densidade eletrônica na imina. Esse fenômeno foi apresentado recentemente por Makal e colaboradores e está ilustrado na Figura 91.¹¹⁴ Este comportamento se repete nos análogos que possuem o grupo hidroxila na posição *orto* do anel advindo do aldeído aromático.

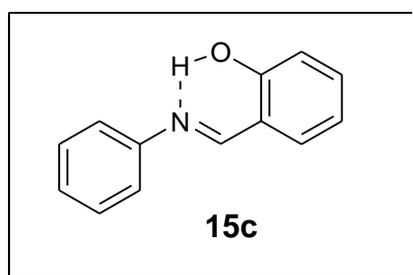


Figura 91. Ilustração da ligação de hidrogênio entre o grupo hidroxila e o nitrogênio imínico.

Observa-se também nos espectros a presença dos sinais referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos na região entre δ 6,70 a 8,40 ppm. Para os compostos **15d-g**, além dos sinais já citados, observa-se também na região entre de 3,00 a 4,00 ppm a presença dos sinais referentes aos hidrogênios metílicos dos grupamentos CH_3 , conforme apresentado na Figura 92.

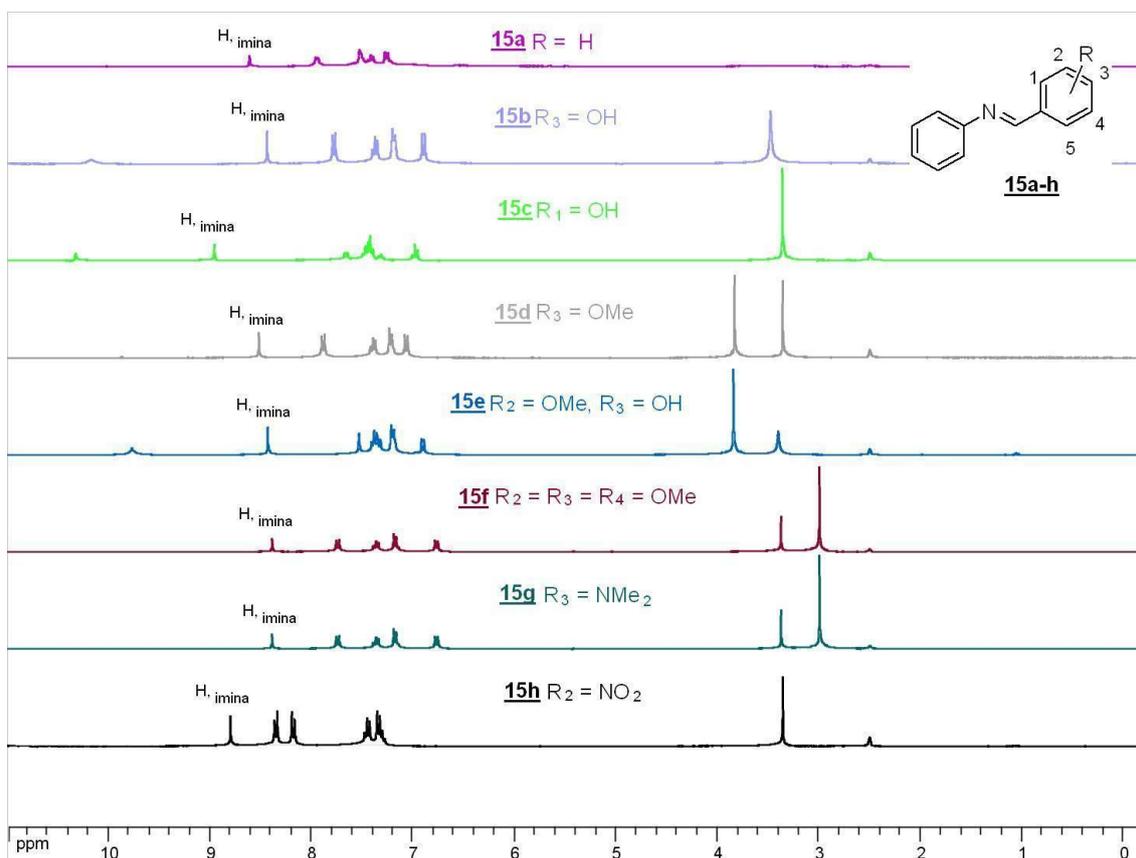


Figura 92. Espectros de RMN de ^1H dos compostos **15a-h** ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz).

A análise do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 93) mostra a presença de um pico na região entre δ 158,8 a 163,5 ppm, referente ao carbono de carbadiimina ($\text{C}=\text{N}$). Observa-se também a presença dos sinais referentes aos carbonos aromáticos entre δ 110,0 a 155,0 ppm. Além desses nos compostos **15d-g** pode-se observar a presença dos sinais referentes aos carbonos do grupamento metila na região compreendida entre δ 55,0 a 60,0 ppm.

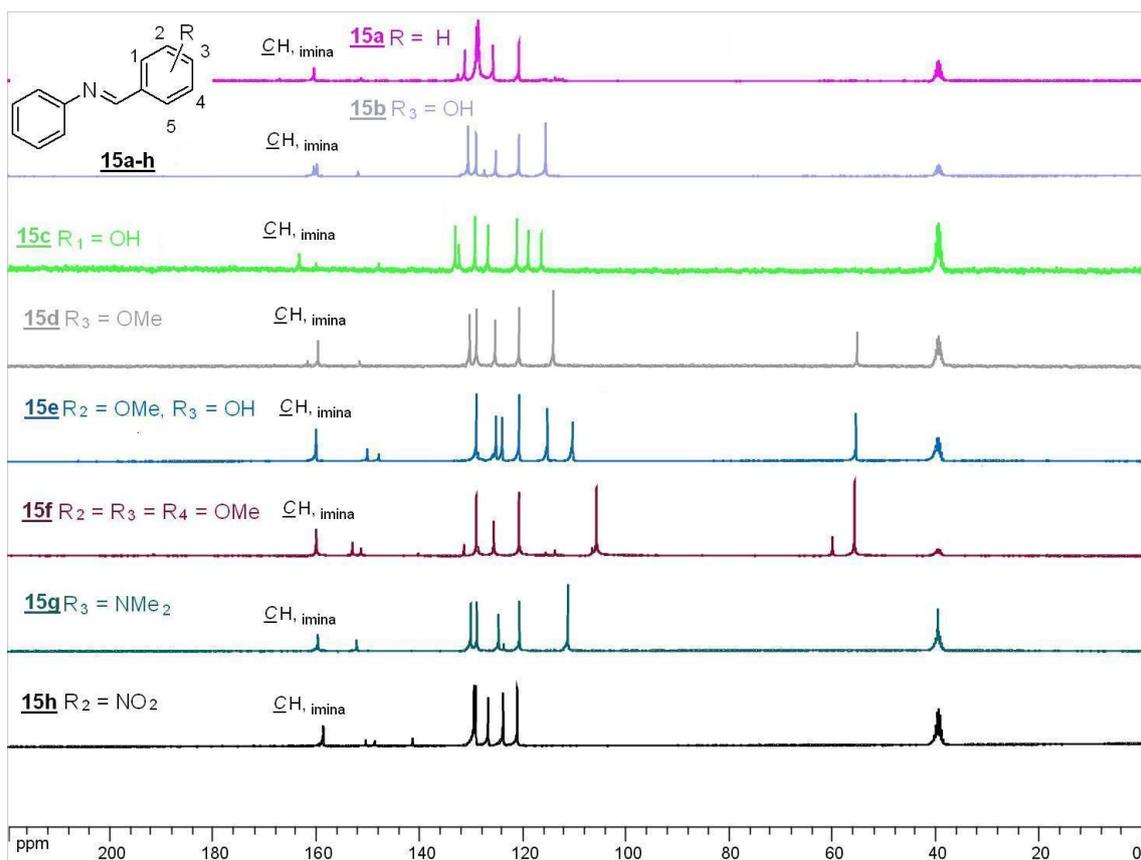


Figura 93. Espectros de RMN de ^{13}C dos compostos **15a-h** (DMSO- d_6 , 75 MHz).

3.4.2 – Síntese e caracterização dos aza-estilbenóides derivados da 4-hidroxi-anilina **16a-h**.

As reações de formação dos compostos **16a-h** foram efetuadas nas mesmas condições das anteriores (**15a-h**), utilizando EtOH como solvente à T.A. com a exceção da reação com a 4-hidroxi-anilina (Figura 94).

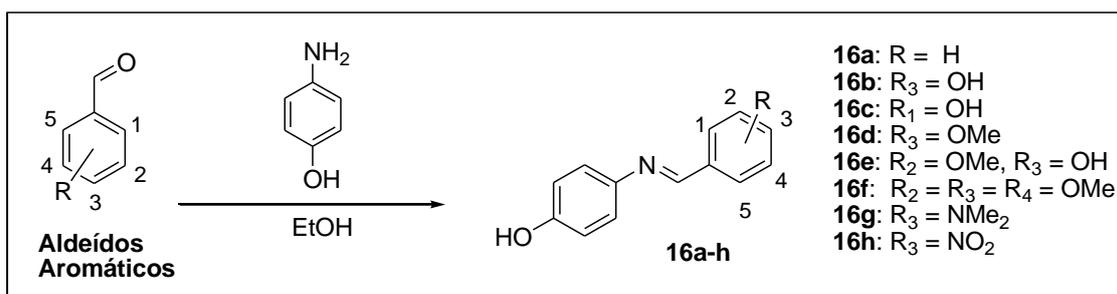


Figura 94. Esquema de síntese dos aza-estilbenóides **16a-h**.

Os métodos realizados para caracterização dos compostos sintetizados foram RMN 1D, espectrometria no I.V. e ponto de fusão.

A tabela 2 apresenta alguns dados de caracterização referentes aos derivados da 4-hidroxi-anilina como, por exemplo, os sinais referentes ao C-H imínico, dado mais relevante do espectro de RMN de ¹H.

Tabela 2. Principais dados de RMN de ^1H , ^{13}C , I.V. e Faixa de Fusão dos aza-estilbenóides derivados da 4-hidroxi-anilina.

Composto	$\delta \text{H}_{\text{imina}}$	$\delta \text{C}=\text{N}_{\text{imina}}$	$\bar{\nu} \text{C}=\text{N}_{\text{imina}}$	Faixa de Fusão
<u>16a</u>	8,38	156,9	1610	182,7 (182-184) ¹¹⁵
<u>16b</u>	8,43	160,2	1607	203,7 (203 – 205) ¹¹⁵
<u>16c</u>	8,89	160,2	1616	141,4 (140,0) ¹¹⁶
<u>16d</u>	8,51	161,5	1609	189,0 (187,0) ¹¹⁷
<u>16e</u>	8,42	157,2	1606	197,0 (198,0) ¹¹⁸
<u>16f</u>	8,51	157,0	1624	185,4
<u>16g</u>	8,38	156,9	1610	182,7 (182-184) ¹¹⁹
<u>16h</u>	8,73	157,3	1624	172,1 (168,5) ¹²⁰

Os espectros de RMN foram realizados a 300 MHz para ^1H e 75 MHz para ^{13}C em $\text{DMSO-}d_6$ (ppm) e os experimentos no I.V. foram feitos em suporte de KBr (cm^{-1}). Os dados de Faixa de Fusão ($^{\circ}\text{C}$) foram comparados com os dados da literatura que estão entre parênteses.

Para um melhor entendimento das análises utilizadas para caracterização e devida a semelhança entre os análogos obtidos elegeu-se o composto **16d** para discutir as caracterizações por I.V..

Analisando-se o espectro no I.V. (Figura 95), observa-se a presença de uma banda na região de 1609 cm^{-1} referente ao estiramento C=N de imina. Observa-se, também, a presença de bandas referentes ao estiramento do grupo O-H presente no anel da amina na região de 3418, bem como CH aromático em aproximadamente 3059 cm^{-1} , do estiramento C=C em 1518 cm^{-1} dentre outras bandas referentes a grupamentos específicos do análogo sintetizado.

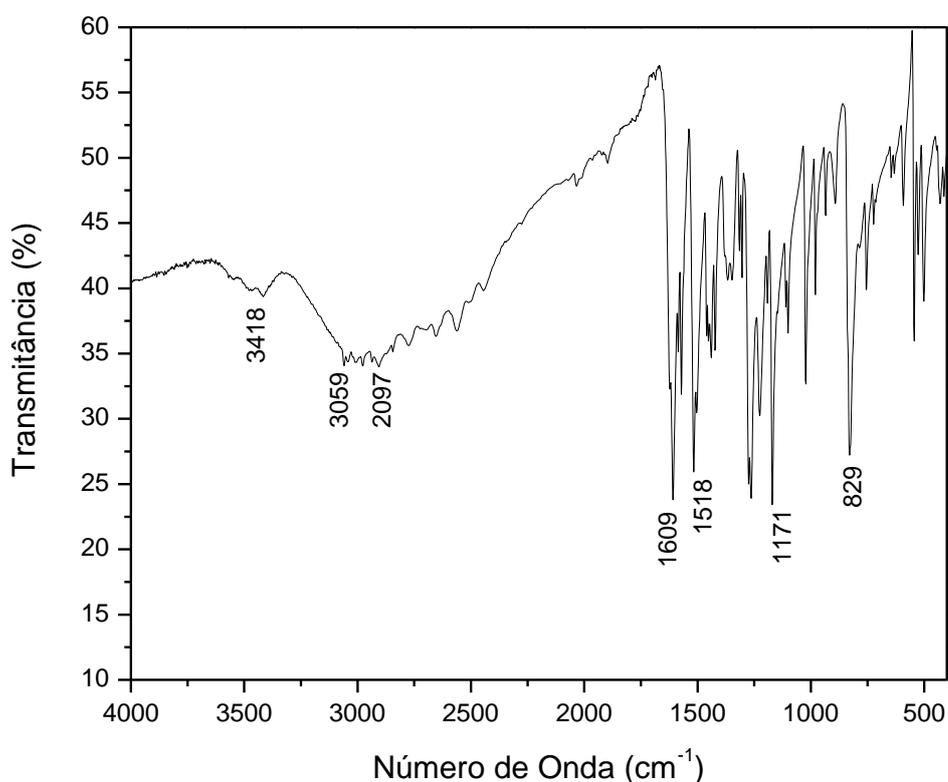


Figura 95. Espectro no I.V. do composto **16d**.

A análise dos espectros de RMN de ^1H (Figura 96) mostra a presença de um sinal na região entre δ 8,38 a 8,89 ppm que corresponde ao hidrogênio imínico, o que sugere a formação dos produtos desejados. Observa-se também nos espectros a presença dos sinais referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos na região entre δ 6,60 a 8,30 ppm. Para os compostos **16d-g**, além dos sinais já citados observa-se também na região entre de 3,00 a 3,80 ppm a presença dos sinais referentes aos hidrogênios metílicos dos grupamentos CH_3 , os quais estão de acordo com as estruturas propostas das moléculas.

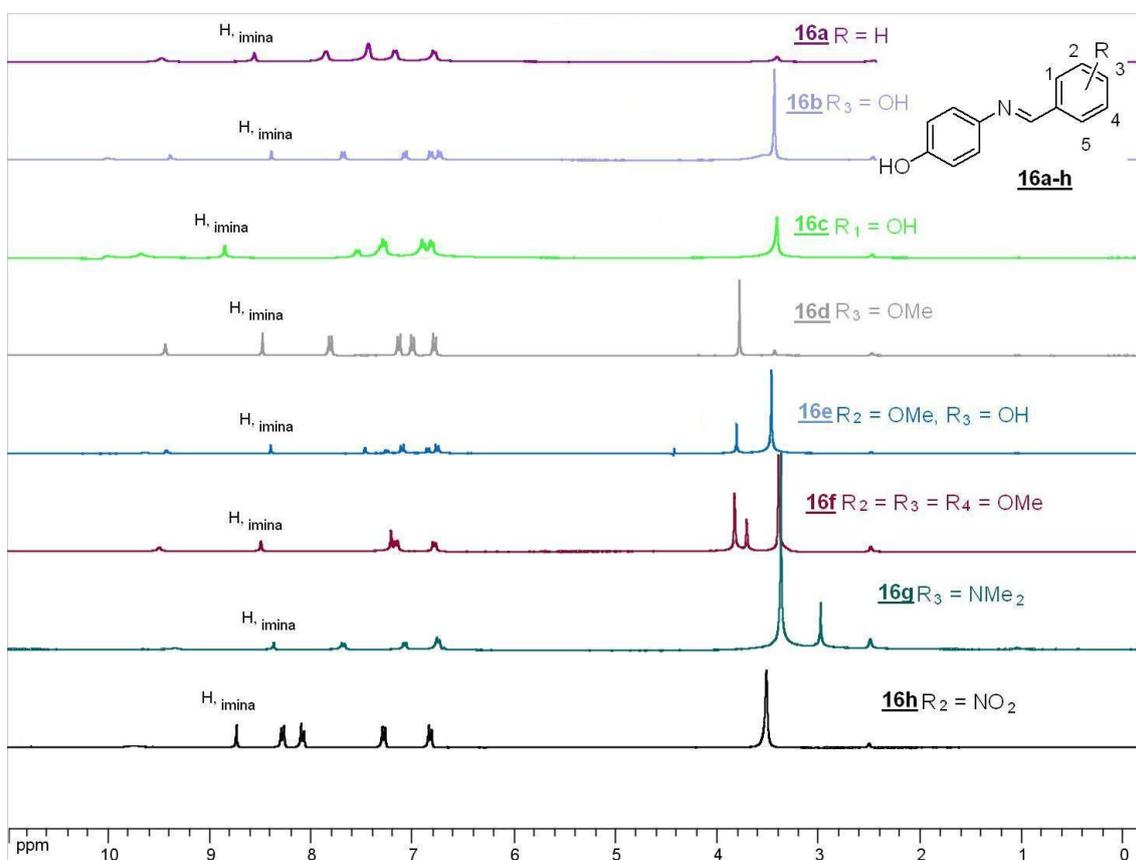


Figura 96. Espectros de RMN de ^1H dos compostos **16a-h** ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz).

A análise dos espectros de RMN de ^{13}C (Figura 97) mostra a presença de um pico na região entre δ 156,9 a 161,5 ppm, referente ao carbono de carbadiimina ($\text{C}=\text{N}$). Observa-se também a presença dos sinais referentes aos carbonos aromáticos entre δ 110,0 a 156,0 ppm. Além desses, nos compostos **16d-g**, pode-se observar a presença dos sinais referentes aos carbonos do grupamento metila na região compreendida entre δ 55,0 a 60,0 ppm.

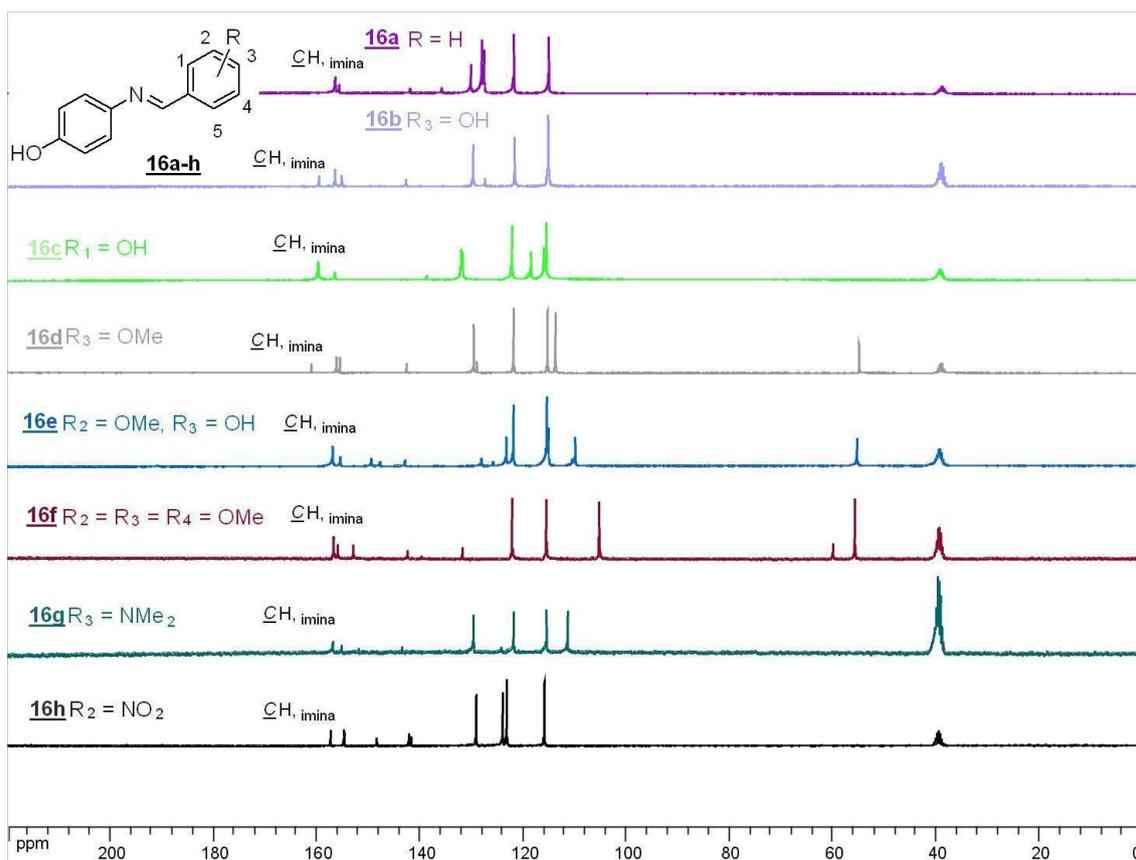


Figura 97. Espectros de RMN de ^{13}C dos compostos **16a-h** ($\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz).

3.4.3 – Síntese e caracterização dos aza-estilbenóides derivados do ácido 4-amino-salicílico **17a-f**.

As reações de formação dos compostos **17a-f** foram realizadas em MeOH e não em EtOH como nos análogos anteriores, pois a amina utilizada nesta série, o ácido 4-amino-salicílico, mostrou-se pouco solúvel em EtOH a T.A. (Figura 98).

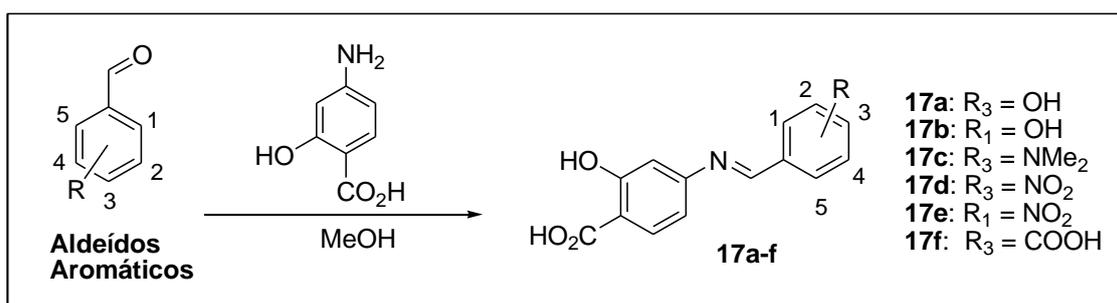


Figura 98. Esquema de síntese dos aza-estilbenóides **17a-f**.

Os métodos realizados para caracterização dos compostos sintetizados foram de RMN de ¹H, ¹³C, I.V. e ponto de fusão.

Alguns dados de caracterização referentes aos derivados do ácido 4-amino-salicílico estão representados na Tabela 3 e estão de acordo com as estruturas propostas.

Tabela 3. Principais dados de RMN de ^1H , ^{13}C , I.V. e Faixa de Fusão dos aza-estilbenóides derivados ácido 4-amino-salicílico.

Composto	$\delta \text{H}_{\text{imina}}$	$\delta \text{C}=\text{N}_{\text{imina}}$	$\bar{\nu} \text{C}=\text{N}_{\text{imina}}$	Faixa de Fusão
<u>17a</u>	9,78	172,2	1602	182,4 (175,0-180,0) ¹²¹
<u>17b</u>	10,26	172,0	1606	158,6 (156,0-158,0) ¹²²
<u>17c</u>	9,66	172,0	1605	190,0-191,5 (189,0-190,0) ¹²³
<u>17d</u>	10,14	172,1	1614	231,0
<u>17e</u>	10,24	172,1	1633	174,6-176,7
<u>17f</u>	10,10	172,1	1610	257,3-258,8

Os espectros de RMN foram realizados a 300 MHz para ^1H e 75 MHz para ^{13}C em $\text{DMSO}-d_6$ (ppm) e os experimentos de I.V. foram feitos em suporte de KBr (cm^{-1}). Os dados de Faixa de Fusão ($^{\circ}\text{C}$) foram comparados com os dados da literatura que estão entre parênteses.

Devido à semelhança entre as estruturas dos análogos obtidos foram apresentadas somente as caracterizações por I.V. do composto **17b**.

Pode-se observar no espectro no I.V. (Figura 99) a presença de uma banda na região de 1606 cm^{-1} referente ao estiramento C=N de imina. Além desta, observa-se também a presença de bandas referentes a C=O de ácido carboxílico em torno de 1641 cm^{-1} e também em 3440 cm^{-1} a banda larga referente ao estiramento da ligação O-H. Observa-se também bandas referentes às ligações CH aromático em aproximadamente 3100 cm^{-1} , bem como uma referente ao estiramento C=C em 1514 cm^{-1} , dentre outras bandas referentes a grupamentos específicos do análogo sintetizado.

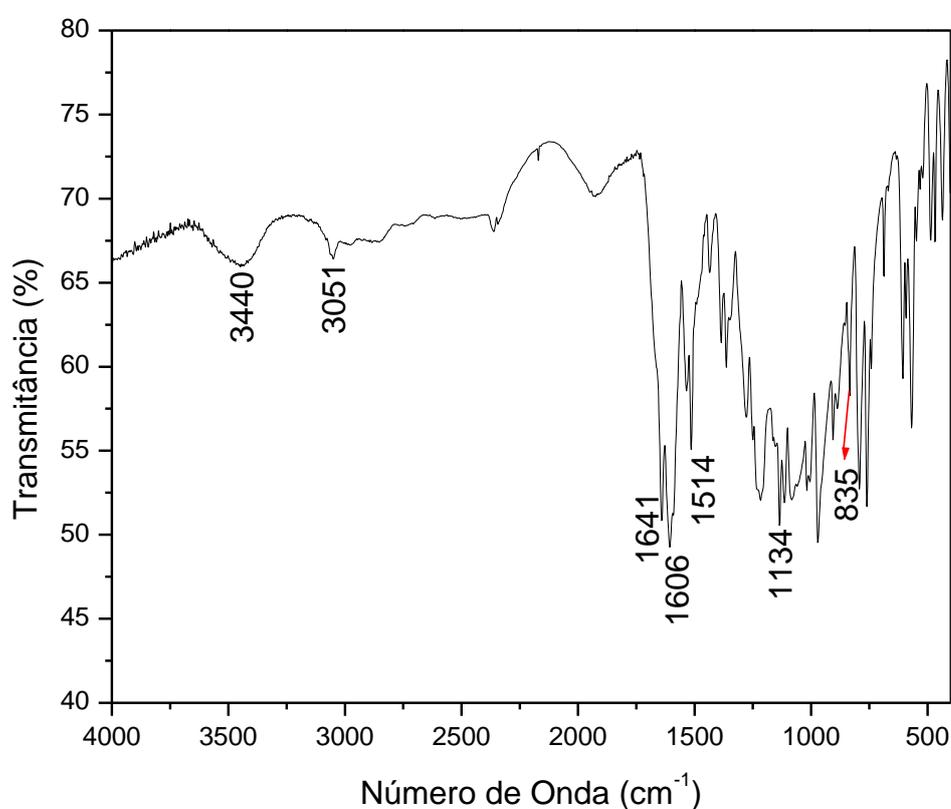


Figura 99. Espectro no I.V. do composto **17b**.

No espectro de RMN de ^1H dos compostos **17a-f** (Figura 100) o sinal mais relevante que sugere a formação dos produtos é o aparecimento de um simpleto em aproximadamente δ 9,66 a 10,24 ppm, característico de hidrogênio imínico. É interessante notar que a presença do grupo carboxila (um forte grupo retirador de elétrons) na porção amina da molécula faz com que o sinal do hidrogênio imínico se localize em campo mais desblindado que nos análogos anteriores. Observa-se também nos espectros a presença dos sinais referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos na região entre δ 6,00 a 8,30 ppm. Para o composto **17c**, além dos sinais já citados, observa-se também em aproximadamente δ 2,60 ppm a presença do sinal referente aos hidrogênios metílicos dos grupamentos CH_3 .

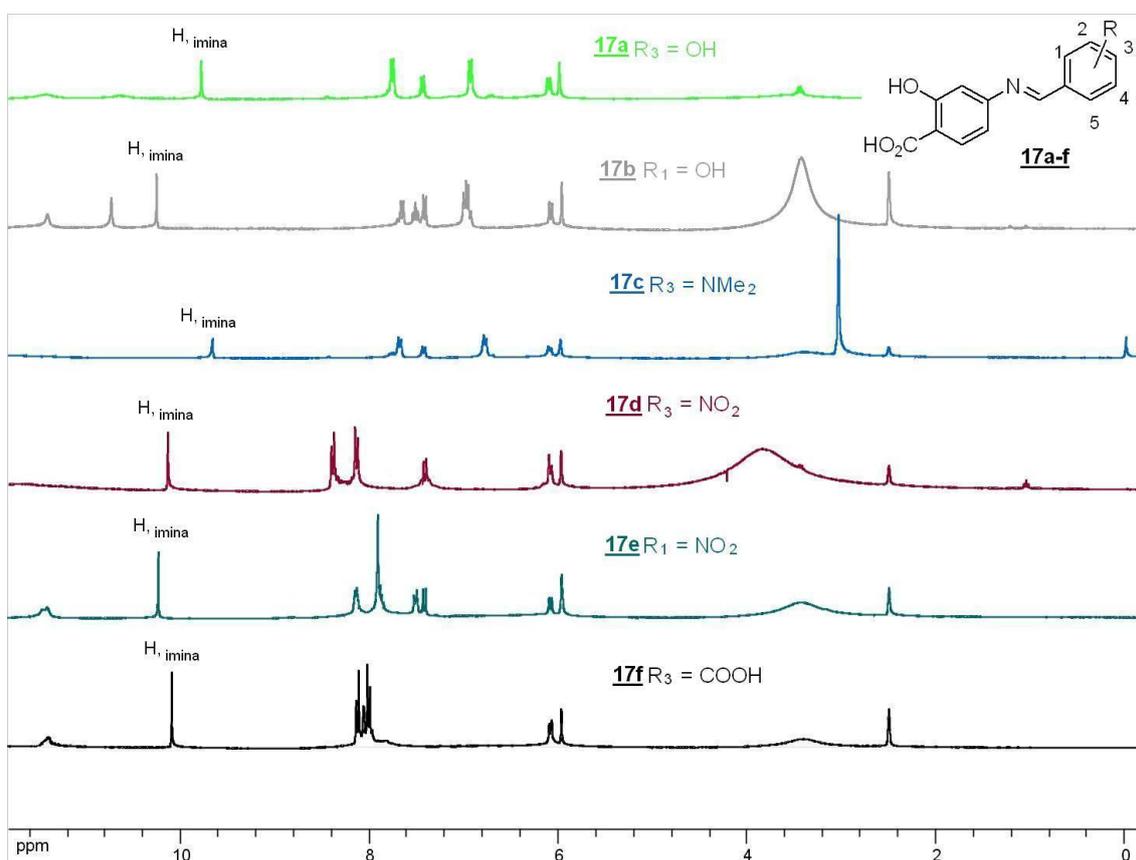


Figura 100. Espectros de RMN de ^1H dos compostos **17a-f** ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz).

A análise dos espectros de RMN de ^{13}C (Figura 101) mostra a presença de um pico na região entre δ 172,0 a 172,2 ppm, referente ao carbono de carbadiimina ($\text{C}=\text{N}$). Pela análise dos espectros de ^{13}C também se observa a influencia do grupo retirador de elétrons (grupo carboxila) que faz com que o sinal referente ao carbono de carbadiimina ($\text{C}=\text{N}$) fique mais desblindado em relação aos análogos anteriores. Observa-se também a presença dos sinais referentes aos carbonos aromáticos entre δ 95,0 a 165,0 ppm, além da presença dos sinais referentes aos carbonos carbonílicos ($\text{C}=\text{O}$) na região entre δ 185,0 a 190,0 ppm.

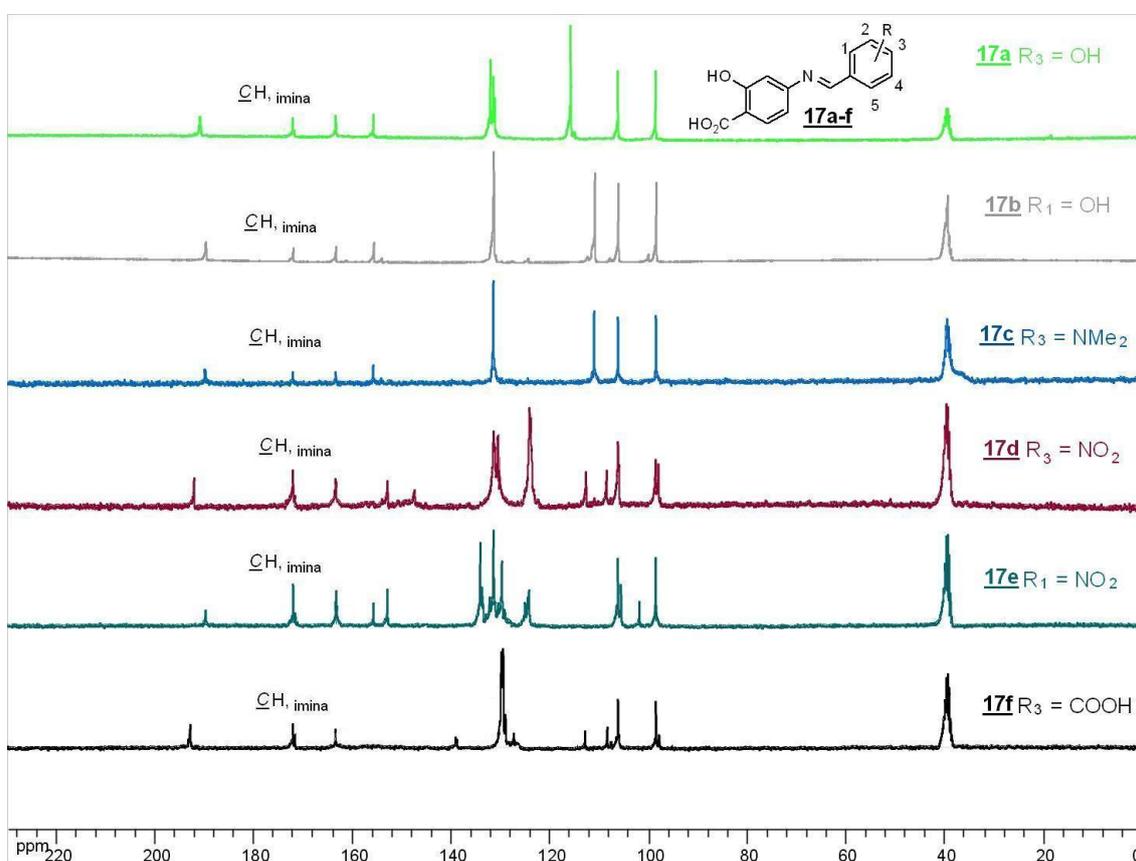


Figura 101. Espectros de RMN de ^{13}C dos compostos **17a-f** (DMSO- d_6 , 75 MHz).

3.4.4 – Síntese e caracterização dos aza-estilbenóides derivados da 1,2-fenilenodiamina **18a-e**.

As reações de formação dos compostos bis-imina foram realizadas através da condensação de 1,0 eq. de 1,2-fenilenodiamina com 2,0 eq. dos aldeídos aromáticos em EtOH à T.A. (Figura 102).

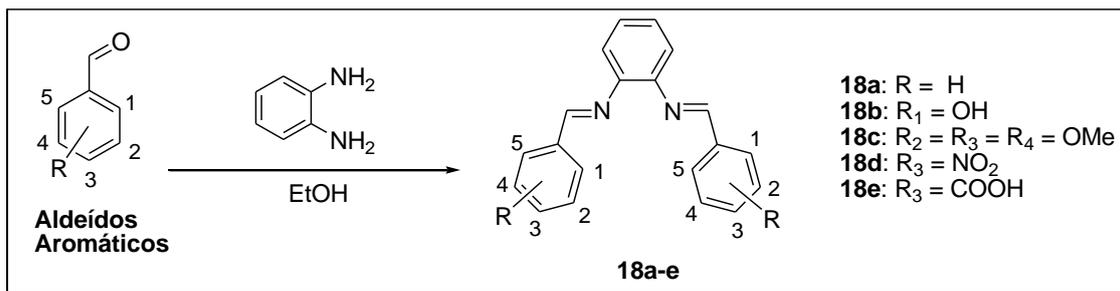


Figura 102. Esquema de síntese dos aza-estilbenóides **18a-f**.

As tentativas de condensação da 1,2-fenilenodiamina com aldeídos aromáticos que possuam grupos doadores de elétrons não resultaram nos produtos desejados e sim obtinha-se compostos cíclicos, mais especificamente bezimidazóis, conforme ilustra a Figura 103. O espectro de RMN de ¹H desses compostos apresentava um simpleto largo na região de 5,70 ppm, correspondentes a 2 hidrogênios, o qual foi atribuído aos hidrogênios metilênicos do grupo benzila ligado ao anel benzimidazólico.

Essa interpretação foi confirmada através da análise cristalográfica do composto obtido que foi comparado com a literatura.¹²⁴ Também vale citar que esta ciclização foi apresentada na literatura por Perumal e colaboradores.¹²⁵

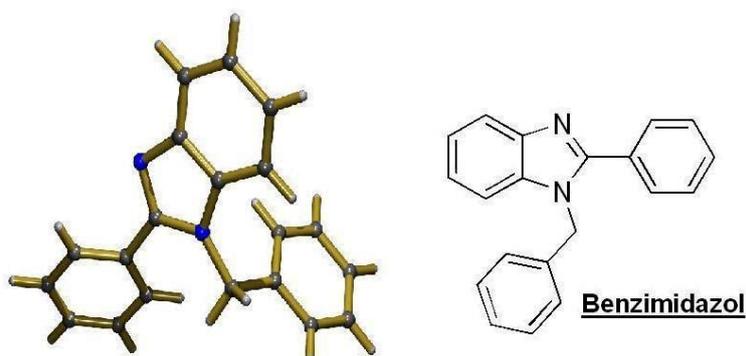


Figura 103. Raio-x evidenciando a ciclização dos derivados da 1,2-fenilenodiamina.

Os compostos **18b** e **18c** não foram obtidos na forma benzimidazólica, ao contrário do que era esperado devido a presença de grupos doadores de elétrons. A explicação para este fato está provavelmente relacionada com a presença de ligação de Hidrogênio no composto **18b** e no impedimento estérico existente no composto **18c** (3 grupos metilas). A seguir tem-se o mecanismo da reação proposto por Perumal e colaboradores (Figura 104).¹²⁵ No capítulo 3 estes compostos serão melhor abordados.

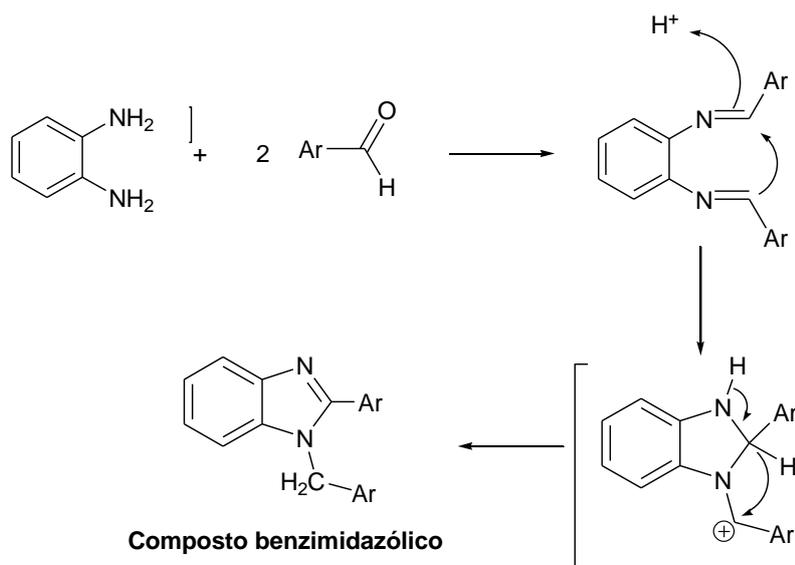


Figura 104. Proposta de mecanismo de formação do anel benzimidazólico segundo Perumal et al.

Como pode-se observar na Figura 104 a presença de um hidrogênio ácido do meio é crucial para a formação dos benzimidazóis. Desta forma, tentando resolver o problema da ciclização adicionou-se base ao meio reacional com intuito de que os compostos bis-imínicos se formassem. Através desta modificação apenas o composto derivado do benzaldeído (composto **18a**) foi obtido pela da adição de 0,5 eq. de carbonato de potássio (K_2CO_3) ao meio reacional, a formação dos outros derivados com grupos doadores de elétrons não ocorreu.

Os métodos realizados para caracterização dos compostos sintetizados foram RMN 1D, I.V. e ponto de fusão.

A tabela 4 mostra alguns dados de caracterização dos análogos da 1,2-fenilenodiamina como, por exemplo, os sinais referentes ao hidrogênio imínico no espectro de RMN de 1H .

Tabela 4. Principais dados de RMN de 1H , ^{13}C , I.V. e Faixa de Fusão dos aza-estilbenóides derivados da 1,2-fenilenodiamina.

Composto	δH_{imina}	$\delta C=N_{imina}$	$\bar{\nu} C=N_{imina}$	Faixa de Fusão
18a	8,18	151,2	1620	134,9 (134,0-137,0) ¹²⁶
18b	8,88	160,2	1616	176,2 (174,0) ¹²⁷
18c	7,67	153,2	1591	266,3-267,1
18d	8,55	160,6	1599	239,2-240,0
18e	8,32	152,5	1612	160,3-162,1

Os espectros de RMN foram realizados a 300 MHz para 1H e 75 MHz para ^{13}C em $DMSO-d_6$ (ppm) e os experimentos de I.V. foram feitos em suporte de KBr (cm^{-1}). Os dados de Faixa de Fusão ($^{\circ}C$) foram comparados com os dados da literatura que estão entre parênteses.

Para um melhor entendimento das análises utilizadas para caracterização e devido a semelhança entre os análogos obtidos elegeu-se o composto **18c** para discutir as caracterizações por I.V..

A análise do espectro no I.V. (Figura 105) mostra a presença de uma banda na região de 1591 cm^{-1} referente ao estiramento C=N de imina, que é uma evidência da formação do composto desejado. Observou-se também a presença de bandas referentes à CH aromático em aproximadamente 3057 cm^{-1} , bem como do estiramento C=C em 1494 cm^{-1} , dentre outras bandas referentes a grupamentos específicos dos análogos sintetizados.

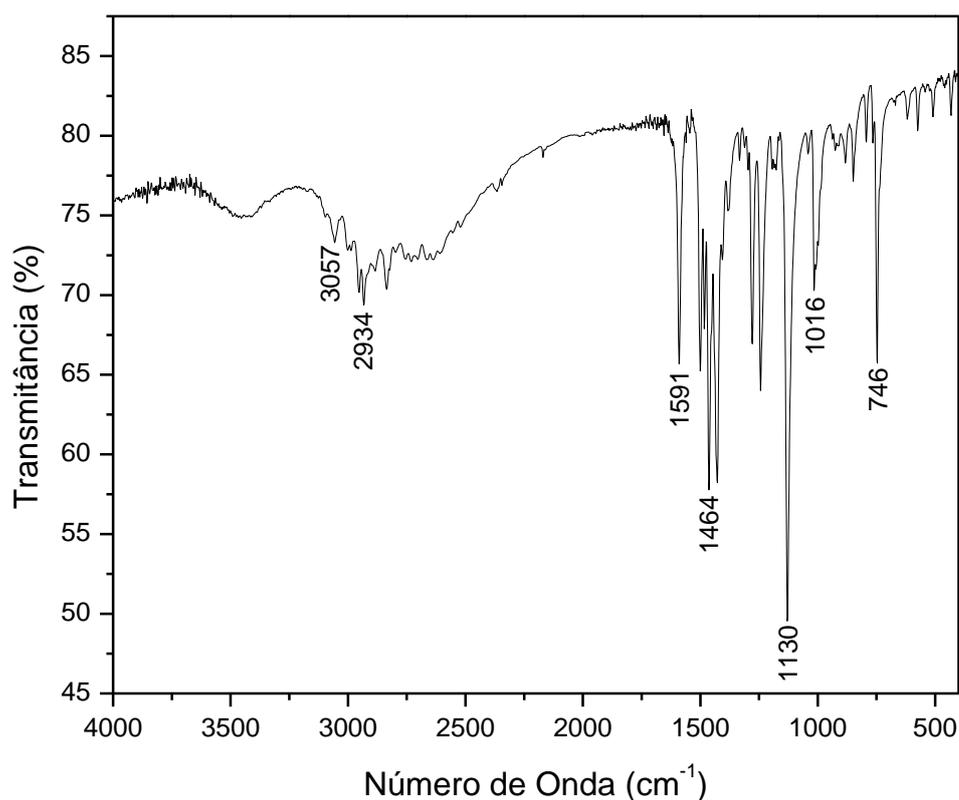


Figura 105. Espectro no I.V. do composto **18c**.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 106) o sinal mais relevante que sugere a formação dos produtos é o aparecimento de um simpleto em aproximadamente δ 7,67 a 8,88 ppm, característico de hidrogênio imínico. Observa-se também nos espectros a presença dos sinais referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos na região entre δ 6,80 a 8,30 ppm. Para o composto **18c**, além dos sinais já citados, observa-se também em aproximadamente δ 3,60 ppm a presença dos sinais referentes aos hidrogênios metílicos dos grupamentos CH_3 .

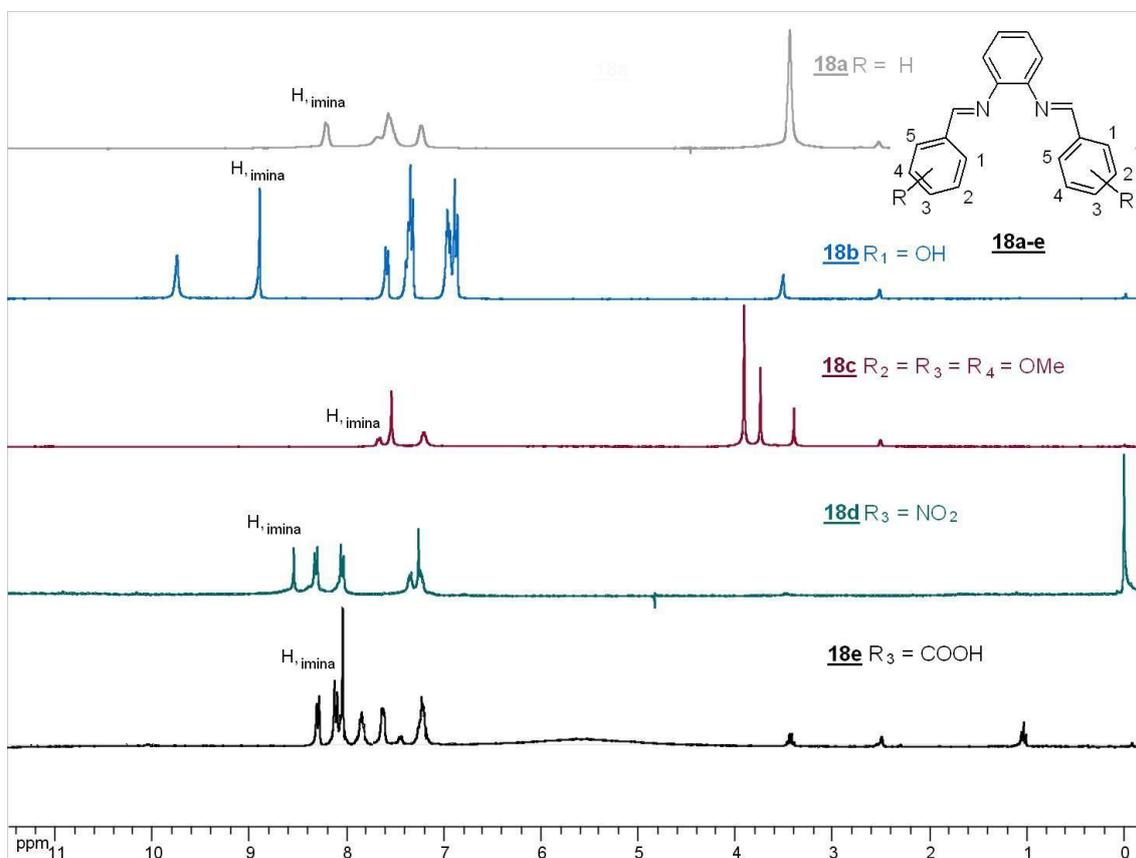


Figura 106. Espectros de RMN de ^1H dos compostos **18a-c** e **18e** ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz), **18d** (CDCl_3 , 300 MHz).

A análise dos espectros de RMN de ^{13}C (Figura 107) mostra a presença de um pico na região entre δ 156,9 a 161,5 ppm, referente ao carbono de carbadiimina ($\text{C}=\text{N}$). Observa-se também a presença dos sinais referentes aos carbonos aromáticos entre δ 110,0 a 160,0 ppm. Além desses no composto **18c** pode-se observar a presença dos sinais referentes aos carbonos do grupamento metila na região compreendida entre δ 55,0 a 60,0 ppm.

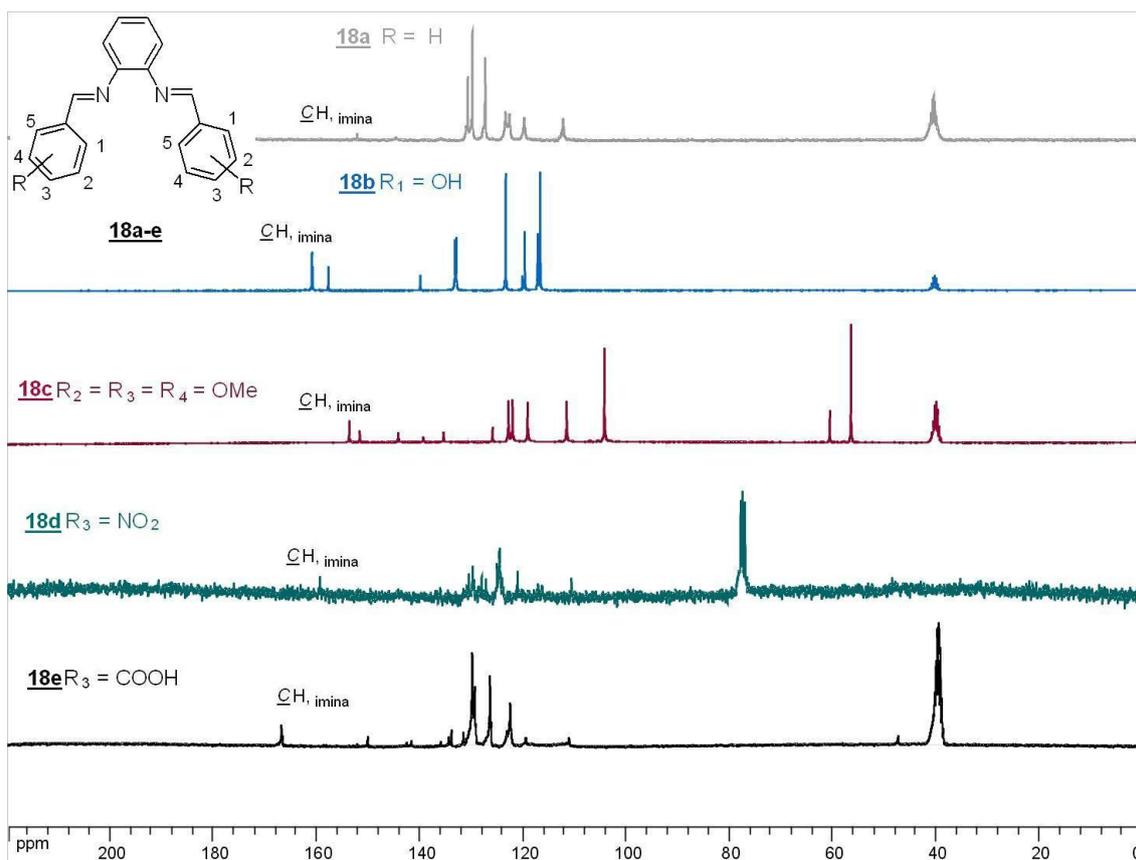


Figura 107. Espectros de RMN de ^{13}C dos compostos **18a-c** e **18e** (DMSO- d_6 , 75 MHz), **18d** (CDCl₃, 75 MHz).

3.5 AVALIAÇÕES BIOLÓGICAS

3.5.1 – Resultados dos ensaios antibacterianos

Os ensaios biológicos para determinar o potencial inibitório dos aza-estilbenóides foram realizados sob orientação do Prof. Dr. Cláudio G. Diniz no Departamento de Parasitologia Microbiologia e Imunologia, ICB, Universidade Federal de Juiz de Fora. Os compostos (**16a-h**, **17b** e **18d**) foram então avaliados qualitativamente através do teste de difusão em agar, conforme descrito na literatura.⁶⁵ Os resultados mostraram que os compostos **16c**, **16d** e **16h** apresentaram atividade inibitória significativa a 5 mg/mL contra duas espécies (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923 e *Escherichia coli* ATCC 11229), (Tabela 5). Estes compostos foram escolhidos para determinar a concentração inibitória mínima (CIM). Os compostos **16a**, **16b** e **16e** mostraram atividade somente contra a bactéria *S. aureus*. Os derivados **17b** e **18d** exibiram atividade somente contra *E. coli*. O composto **16e** não apresentou potencial inibitório para as bactérias testadas.

Tabela 5. Atividade inibitória a 5 mg/mL contra duas espécies de bactérias.

Composto	Halos de inibição (mm) ^a	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>
16a	16	SA ^b
16b	16	SA
16c	16	14
16d	12	12
16e	16	SA
16f	10	SA
16g	SA	SA
16h	16	12
17b	SA	10
18d	SA	8
Resveratrol	12	10

Os valores foram obtidos em triplicata. ^aO halo de inibição é medido em mm e é uma análise qualitativa do potencial inibitório do composto. ^bSA = Sem Atividade.

A concentração inibitória mínima dos compostos **16b**, **16d** e **16h** está apresentada na tabela 6. Para tais medidas foi utilizado o método de diluição em caldo e os procedimentos foram realizados segundo recomendações do *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2009). Todos os ensaios tiveram concentrações variando de 0,065 a 256,0 µg/mL. Concentrações acima de 256 µg/mL não foram avaliadas, pois essa foi a concentração limite dos compostos no meio de cultura bacteriano. A capacidade bactericida ou bacteriostática do composto testado.

Os compostos **16b** e **16h** apresentaram atividade contra *S. aureus* na mesma concentração do padrão utilizado, o resveratrol. O composto **16b** apresentou perfil bacteriostático, enquanto o composto **16h** apresentou perfil bactericida. Nenhum dos compostos testados apresentou CIM abaixo de 256 µg/mL contra *E. coli* o que demonstra uma preferência por bactérias Gram positivas (como a *S. aureus*). O composto **16d** não apresentou CIM contra as bactérias testadas.

Tabela 6. Análise quantitativa *in vitro* da atividade antibacteriana dos aza-estilbenóides.

Compostos	CIM (µg/mL) ^a	
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>
16b	> 256,0	256,0 (bacteriostático)
16d	> 256,0	> 256,0
16h	> 256,0	256,0 (bactericida)
Resveratrol	256,0	256,0

Os valores foram obtidos em triplicata. ^aCIM: Concentração inibitória mínima é a concentração mínima capaz de inibir 90% do crescimento de *E. coli* and *S. aureus*.

3.5.2 – Resultados dos ensaios antimicobacterianos

Os ensaios biológicos para avaliação da atividade anti-*Mycobacterium tuberculosis* (MTB) dos aza-estilbenóides foram realizados em colaboração com a Prof. Dra. Clarice Q. F. Leite no Laboratório de Micobacteriologia “Prof. Dr. Hugo David” Departamento de Ciências Biológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNESP/Araraquara. Os testes foram realizados através da técnica de *Resazurin Microtiter Assay* (REMA),¹²⁸ frente ao MTB H₃₇Rv ATCC 27294 e estão apresentados na Tabela 7. As CIM dos compostos **16a-e** e **16g-h** são as mesmos (15,6 µg/mL) e a do composto **16f** é o dobro do que a dos outros compostos (31,25 µg/mL). Tais resultados são comparáveis com a Pirazinamida (CIM de 50-100 µg/mL) um fármaco de primeira escolha utilizada na terapia corrente da tuberculose.¹²⁹ Além disso, este resultado foi melhor que resultados alcançados por estilbenos naturais em testes frente a espécies de *Mycobacterium* e descritos na literatura.^{87,88,89}

A pouca diferença entre os resultados alcançados pelos análogos indica que a estrutura básica, o esqueleto aza-estilbenóide, foi fundamental para o bom resultado apresentado.

Tabela 7. Atividade *in vitro* antiproliferativa dos compostos **16a-h** contra *M. tuberculosis*.

CIM ($\mu\text{g/mL}$) ^a	
Compostos	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
16a	15,6
16b	15,6
16c	15,6
16d	15,6
16e	15,6
16f	31,25
16g	15,6
16h	15,6
Isoniazida ^b	0,03
Pirazinamida ^b	50,00-100,00
Rifampicina ^b	0,1

Os valores foram obtidos em triplicata. ^aCIM: Concentração inibitória mínima é a concentração mínima capaz de inibir 90% do crescimento de *M. tuberculosis*. ^bIsoniazida, Pirazinamida, e Rifampicina: drogas de referência para ensaios em Tuberculose.

3.5.3 – Resultados dos ensaios antileishmania

Os ensaios biológicos dos aza-estilbenóides testados em *Leishmania* foram realizados no Laboratório de Parasitologia ICB/UFJF em colaboração com a professora Dra. Elaine Soares Coimbra. Os compostos foram testados *in vitro* em formas promastigotas de *L. major*, responsável por manifestações cutâneas das leishmanioses (Tabela 8).

Tabela 8. Atividade *in vitro* dos compostos **16a-h**, **17a-c**, **18c** e **18e** contra formas promastigotas de *L. major*.

Compostos	<i>L. major</i> CI ₅₀ (µg/mL)
16a	> 40,0
16b	4,32
16c	> 40,0
16d	3,71
16e	3,53
16f	> 40,0
16g	> 40,0
16h	> 40,0
17a	> 40,0
17b	> 40,0
17c	> 40,0
18c	> 40,0
18e	> 40,0
AmB^b	0,31

Os valores foram obtidos em triplicata. ^aCI₅₀: Concentração inibitória é a concentração mínima capaz de inibir 50% do crescimento do parasita. ^bAmB (anfotericina B) é droga de referência para testes antileishmanicos.

Dentre os treze compostos testados três apresentaram atividade leishmanicida, a saber, **16b**, **16d** e **16e**. A principal relação encontrada entre os resultados obtidos e os compostos testados é de que há presença de grupos hidroxila ou metoxila na posição 4 das estruturas dos compostos com melhores resultados. Com exceção dos compostos que possuem o grupo hidroxila com possível ligação de hidrogênio intramolecular, como foi visto anteriormente e apresentado pelo composto **16c**.

3.5.4 – Resultados dos ensaios antioxidantes

Os ensaios dos aza-estilbenóides como antioxidantes foram realizados no NUPICS, Faculdade de Farmácia, UFJF, em colaboração com a professora Dra. Nádia Rezende Barbosa Raposo.

A atividade antioxidante foi avaliada usando o método espectrofotométrico do DDPH, descrito por Sreejayan e Ra¹³⁰, com pequenas modificações. Este método baseia-se na redução do radical DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazila) na presença de um antioxidante (AH) doador de um próton (H⁺) para a forma não radicalar (DPPH-H)¹³¹. Os resultados estão apresentados na Tabela 9.

Tabela 9. Atividade *in vitro* dos compostos **15b**, **15d**, **15g**, **15h**, **16a-h**, **17a-c** e **18a-e** como antioxidantes.

Compostos	CI ₅₀ (µg/mL) ^a
15b	103,89
15d	532,46
15g	609,59
15h	356,19
16a	5,92
16b	7,41
16c	56,47
16d	24,80
16e	13,25
16f	13,34
16g	12,49
16h	12,72
17a	226,84
17b	546,61
17c	436,56
18a	684,61
18b	118,81
18c	945,00
18d	88,93
18e	308,94
Resveratrol^b	8,52
Ácido ascórbico^b	2,64

Os valores foram obtidos em triplicata. ^aCI₅₀: Concentração inibitória foi calculado a partir da equação da reta % de inibição = $100 \times (A_0 - A_s) / A_0$. Sendo: A₀ a absorvância do controle negativo e A_s a absorvância das amostras-teste. ^bResveratrol e ácido ascórbico são drogas de referência para testes antioxidantes.

Analisando os dados apresentados na Tabela 9, a primeira evidencia a se considerar é que os compostos derivados da 4-hidroxi-anilina (**16a-h**) forneceram os melhores resultados. Esse dado indica que o grupo hidroxila na

posição *para* do anel derivado da amina é importante para a obtenção de bons resultados antioxidantes.

Vale ressaltar que o pior resultado obtido pelos derivados da 4-hidroxi-anilina foi do composto **16c** que apresenta o grupamento hidroxila em ligação de hidrogênio com o nitrogênio imínico, o que pode explicar o mau resultado obtido. Outra observação importante é o fato dos compostos hidroxilados possuírem melhores resultados que os análogos com outros grupamentos. Por exemplo, nos derivados da anilina o melhor resultado é do composto **15b**, nos derivados do ácido 4-amino-salicílico o melhor resultado é do composto **17a** (ambos possuem grupamento hidroxila em *para* ao anel). Nos derivados da 1,2-fenilenodiamina, o melhor resultado foi alcançado pelo composto **18b** que também possui grupamento hidroxila.

Como os piores resultados foram obtidos pelos compostos derivados do ácido 4-amino-salicílico (**17a-c**). Pode-se dizer que o grupamento carboxila (um forte retirador de elétrons) prejudica o potencial antioxidante.

4 SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE HETEROCICLOS NITROGENADOS

4.1 INTRODUÇÃO/JUSTIFICATIVA

É bem conhecida a importância dos compostos heterocíclicos contendo nitrogênio como heteroátomo. Tais compostos são utilizados como potenciais agentes contra vários agentes patogênicos, como bactérias¹³² e parasitas¹³³, relacionados às doenças infecciosas e tropicais. Estes compostos também são frequentemente utilizados para tratar outras doenças como, por exemplo, câncer.^{134,135} Os anéis de cinco e seis membros (núcleo imidazol e pirimidina, respectivamente) têm grande relevância, devido a uma variedade de fármacos contendo derivados destes núcleos, como o metronidazol, benznidazol, 5-fluorouracila e citarabina (Figura 108).^{136,137}

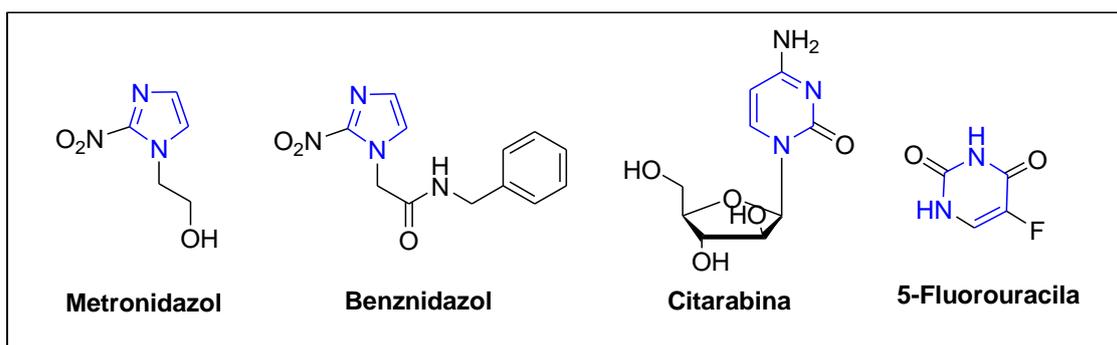


Figura 108. Compostos com anéis de cinco e seis membros usados na medicina atual.

Há também vários compostos heterocíclicos naturais que também possuem atividade biológica e com um amplo espectro de ação farmacológica sendo utilizados na medicinal corrente. A Figura a seguir ilustra alguns exemplos desses núcleos heterociclos nitrogenados encontrados nos compostos naturais (Figura 109).^{138,139}

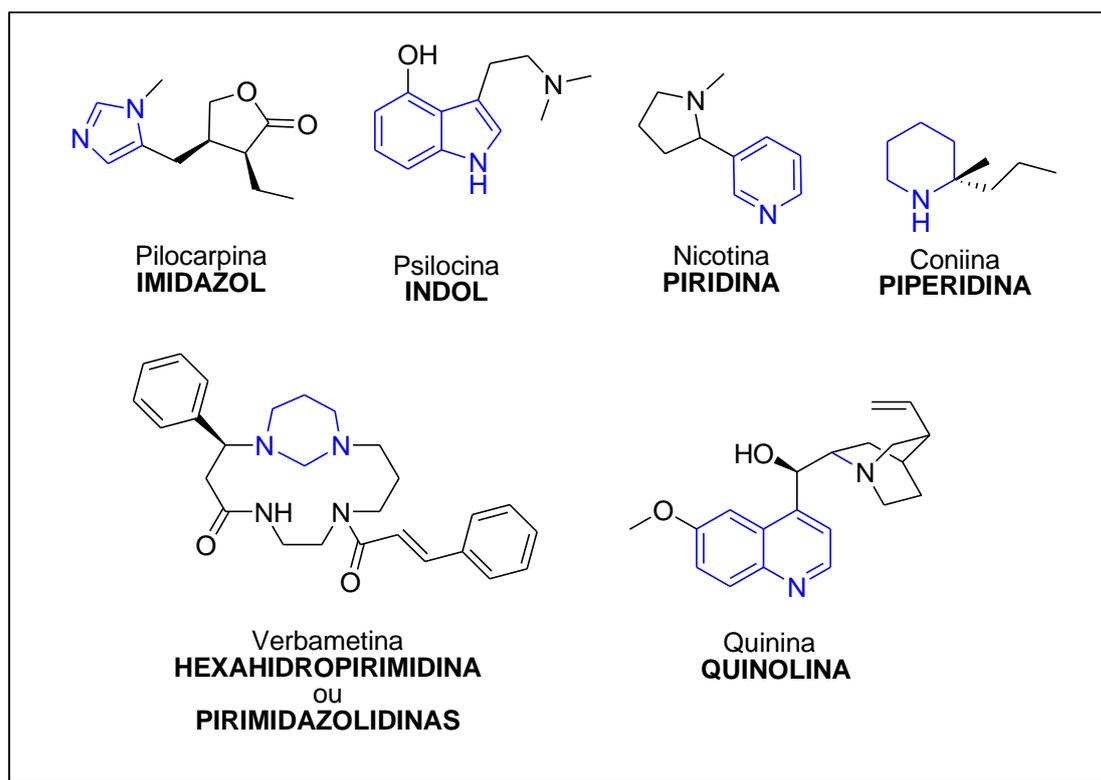


Figura 109. Compostos naturais com anéis heterocíclicos nitrogenados.

É interessante notar que ao analisarmos as estruturas dos compostos utilizados contra doenças negligenciadas, observa-se que vários deles contém heterociclos nitrogenados, conforme ilustrado na Figura 110.

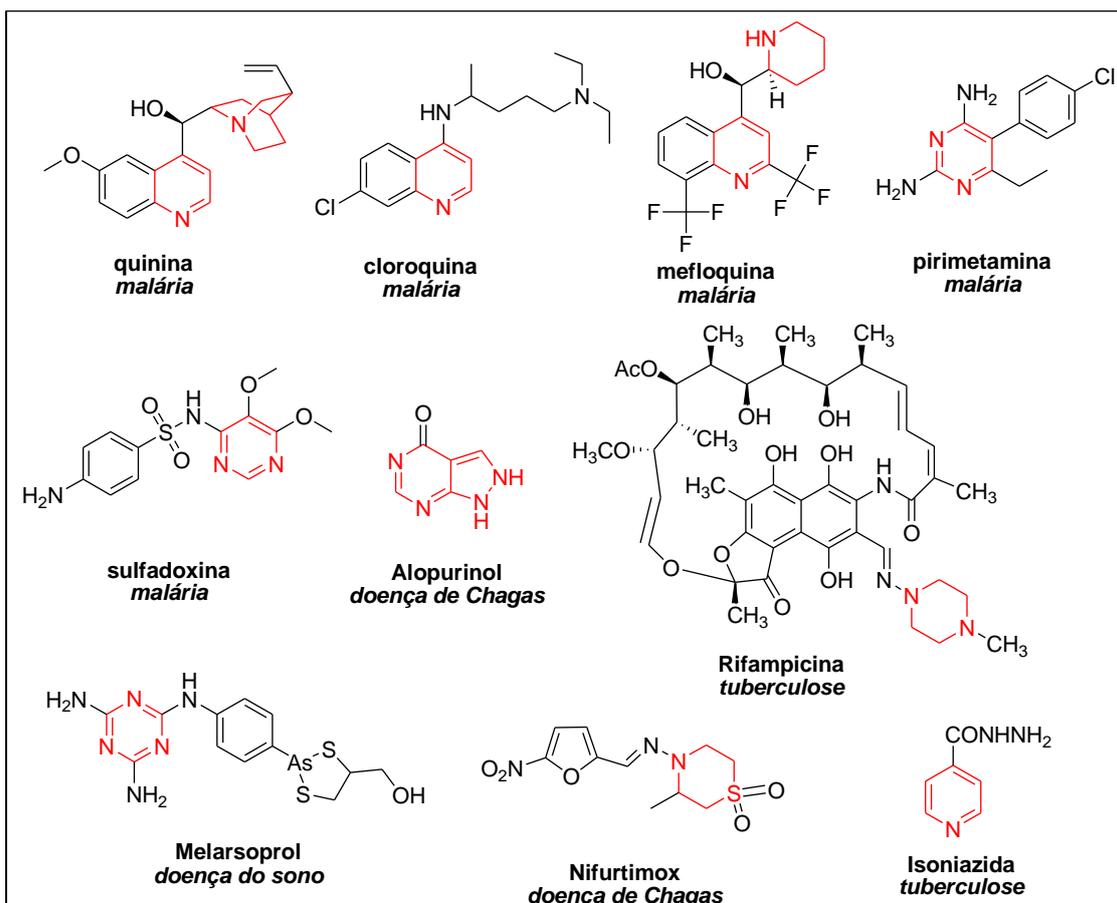


Figura 110. Fármacos utilizados contra doenças negligenciadas (em *itálico*) e que contenham um núcleo heterocíclico nitrogenado.

Desta forma, fica mais que evidente e justifica-se o interesse na busca por novos compostos heterocíclicos, que contenham o nitrogênio como heteroátomo. Dentre esses compostos destacaremos os derivados imidazolidínicos, hexaidropirimidínicos e os benzimidazóis, pois possuem uma variedade de aplicações em síntese orgânica e uma vasta variedade de atividades biológicas, conforme dito anteriormente. Além disso, através de uma prática e eficiente metodologia de síntese que permite uma enorme possibilidade de produção de análogos sintéticos, tornam-se interessantes alvos na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos.

Como discutido anteriormente (Introdução Geral), a resistência antimicrobiana e a falta de agentes quimioterápicos mais eficazes para tratar doenças infecciosas justifica a necessidade da pesquisa e desenvolvimento de substâncias biológicas promissoras que possam ser utilizadas para superar a resistência desenvolvida por bactérias e parasitas.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Neste capítulo tem-se como objetivo a síntese de compostos heterociclos que contenham o nitrogênio como heteroátomo. Estes derivados foram divididos em 3 partes, os imidazolidinos, hexaidropirimidinos, e por fim, os benzimidazóis (Figura 111).

Em seguida, tais compostos foram testados contra parasitas e microorganismos causadores de Leishmania, Malária e Tuberculose, respectivamente. Pretende-se também testar sua eficácia como antioxidantes.

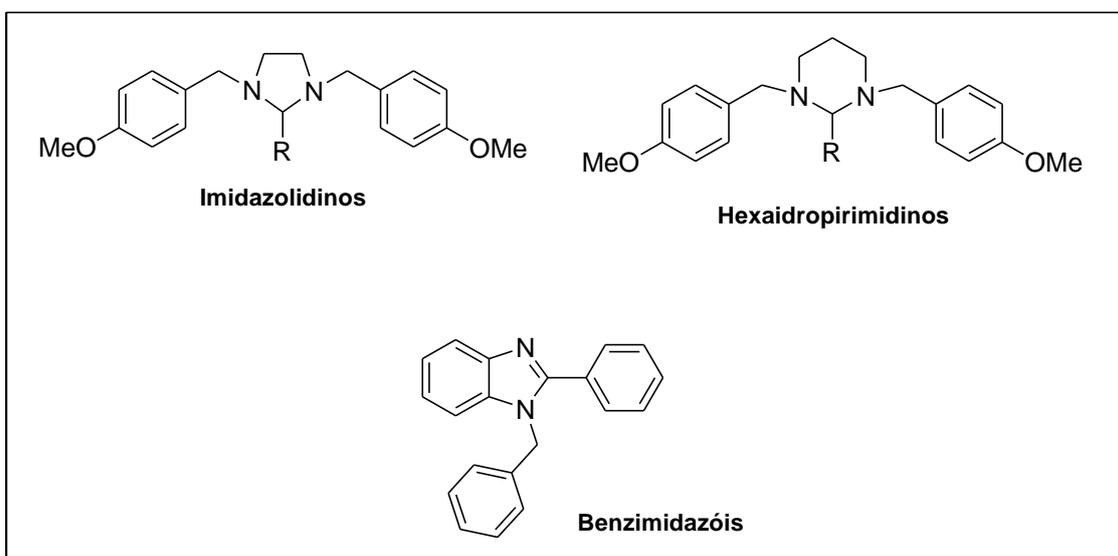


Figura 111. Estruturas gerais dos análogos heterociclos desejados.

4.3 METODOLOGIA

4.3.1 – Rotas sintéticas utilizadas para a síntese dos derivados heterocíclicos (Figura 112).

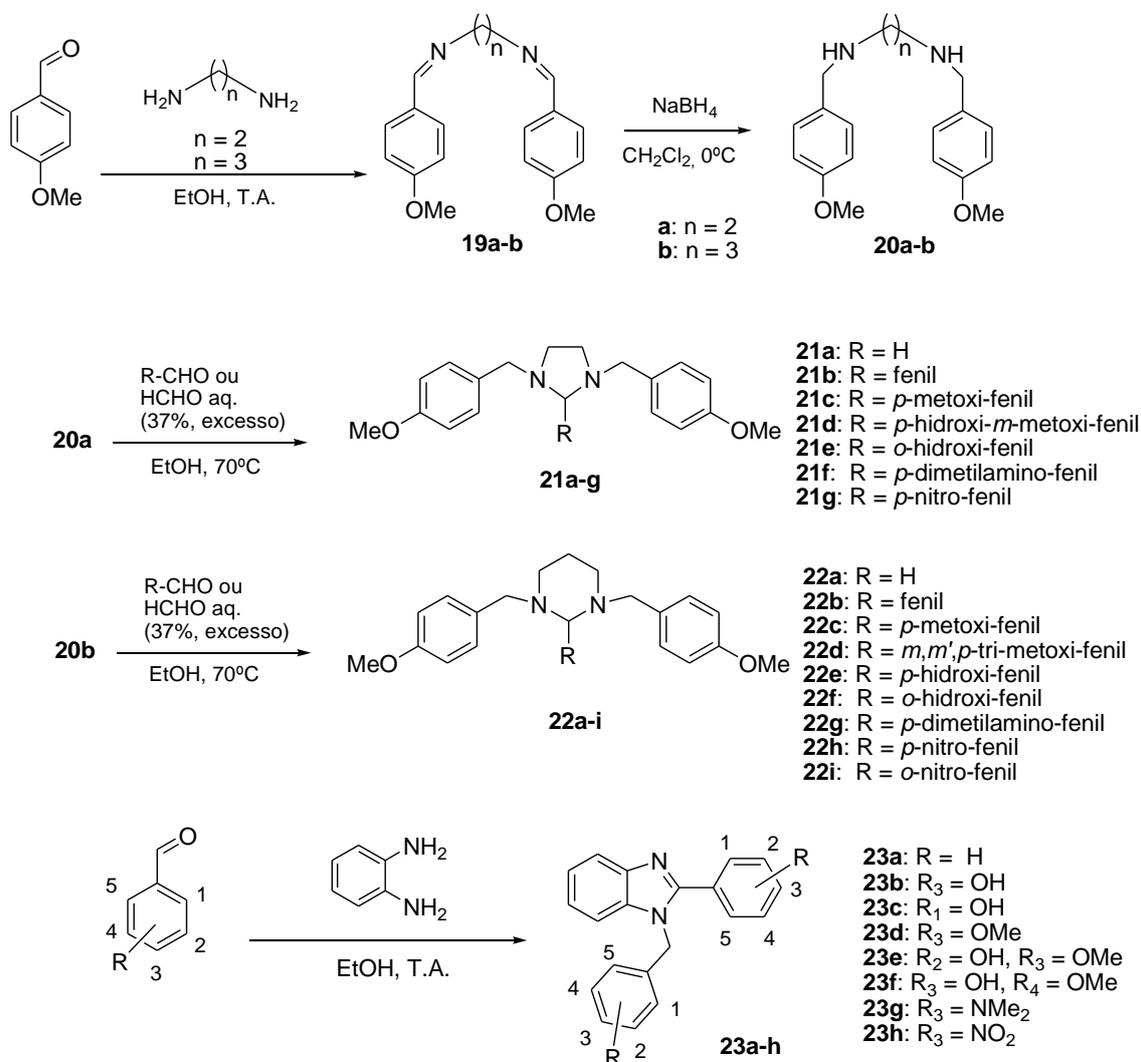


Figura 112. Esquema para obtenção dos derivados imidazolidínicos **21a-g**, pirimidazolidínicos **22a-i** e benzimidazólicos **23a-h**.

Promoveu-se a síntese dos derivados imidazolidínicos e pirimidazolidínicos em 3 etapas. Na primeira etapa houve formação de imina, na segunda etapa fez-se a redução da imina a amina e, por fim, realizou-se a formação do anel heterocíclico de 5 e 6 membros pretendidos. A síntese dos derivados benzimidazólicos foi realizada em uma única etapa.

4.4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.4.1 - Síntese e caracterização de 1,2-*N,N'*-Bis(*p*-metoxibenzilideno)etilenodiamina **19a** e 1,3-*N,N'*-Bis(*p*-metoxibenzilideno)propanodiamina **19b**.

Esta etapa consistiu na síntese dos intermediários imínicos, precursores para obtenção dos compostos **20a** e **20b**. Para tal, utilizou-se *p*-anisaldeído e as aminas etilenodiamina e propanodiamina, respectivamente, em etanol (Figura 113). As reações ocorreram em aproximadamente 4h com a precipitação dos produtos. Estes foram filtrados e lavados com água e éter.

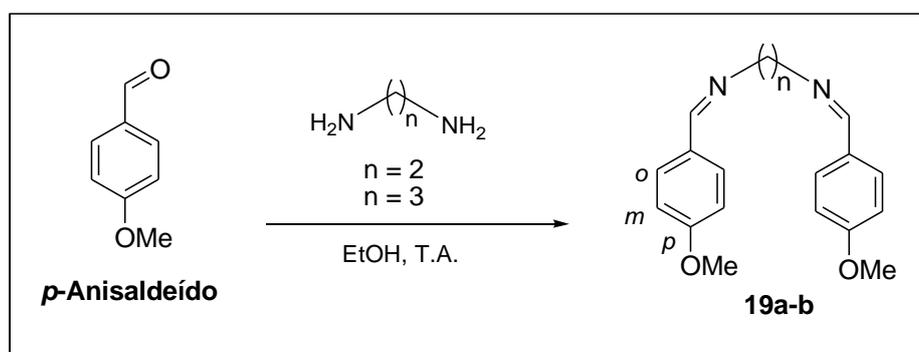


Figura 113. Esquema de síntese dos compostos **19a-b**.

Os compostos foram caracterizados por RMN 1D, I.V. e determinação do ponto de fusão. As análises de seus dados espectroscópicos estão de acordo com as estruturas propostas e com os dados disponíveis na literatura.

A faixa de fusão encontrada para o composto **19a** foi de 111,1–112,0 °C, este valor corresponde com o descrito na literatura, 112,7-113,4 °C,¹⁴⁰ enquanto a do composto **19b** foi de 75,5 – 77,2 °C, cujo valor que corresponde com o da literatura 78,0-79,0 °C.¹⁴¹

Analisando-se os espectros no I.V. (Figura 114) observou-se uma banda na região de 1640 cm^{-1} , característica do estiramento C=N de iminas, sugerindo a formação dos derivados imínicos. Além dessa observou-se também outras bandas como, por exemplo, em 1606 e 1514 cm^{-1} devido ao estiramento C=C aromático e em 1026 cm^{-1} referente ao estiramento C-C-O, bem como em 830 cm^{-1} atribuído a deformação do anel aromático, que estão de acordo com as características das estruturas propostas.

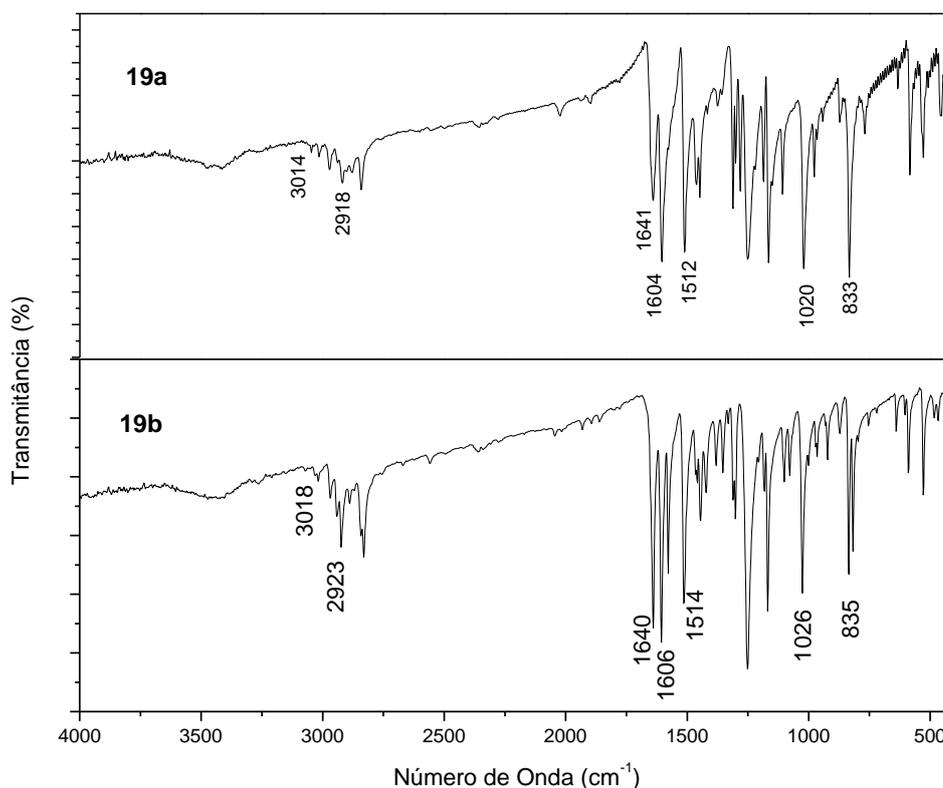


Figura 114. Espectros no I.V. dos compostos **19a** e **19b**.

A análise dos espectros de RMN de ^1H dos compostos **19a** e **19b** (Figura 115) mostrou a presença de um pico em δ 8,20 ppm, referente ao hidrogênio de imina, sendo uma sugestão da formação dos compostos propostos. Os picos referentes aos hidrogênios aromáticos em δ 6,90 e 7,70 ppm assim como os alifáticos em δ 2,50, 3,70 e 3,90 ppm estão de acordo com as estruturas propostas.

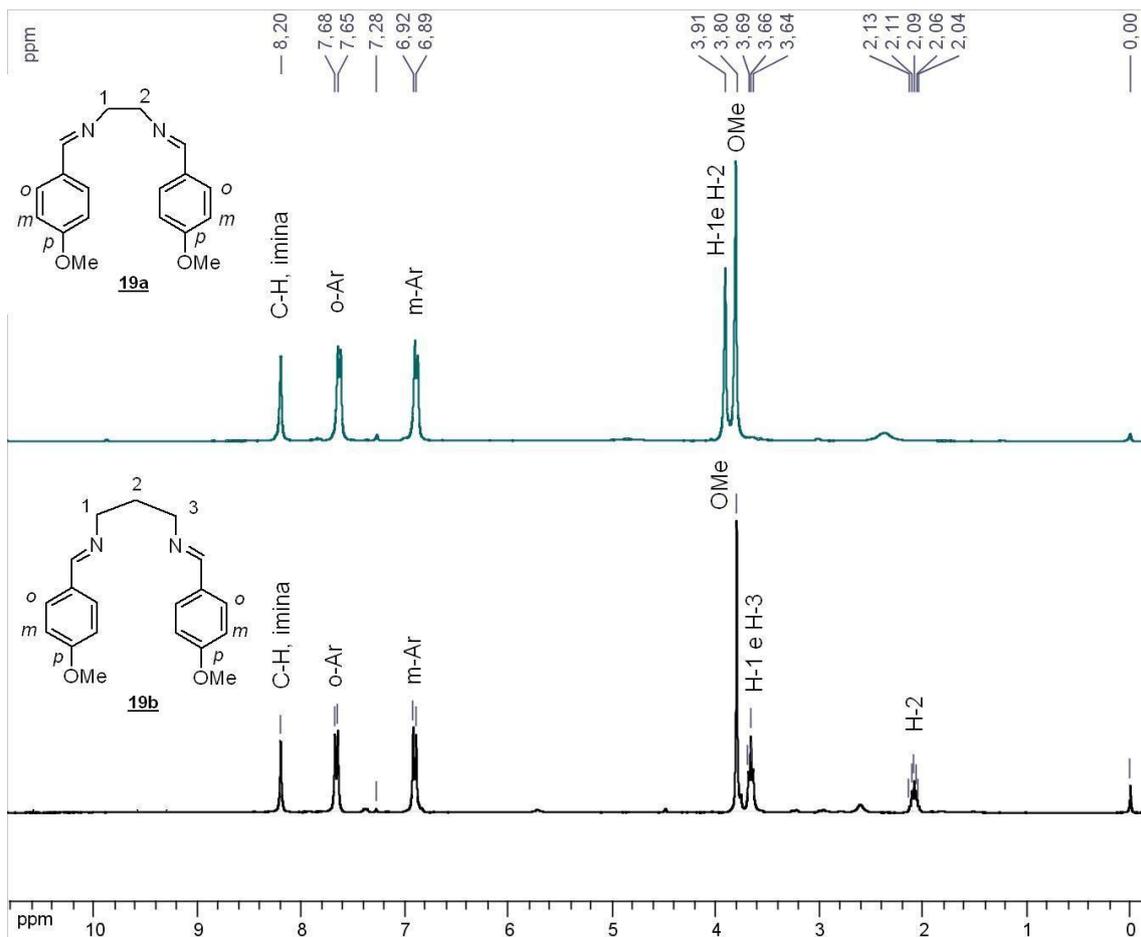


Figura 115. Espectros de RMN de ^1H dos compostos **19a** e **19b** (CDCl_3 , 300 MHz).

Nos espectros de RMN de ^{13}C (Figura 116) pode-se observar a presença de picos na região de δ 160,0 ppm, referente ao carbono de carbadiimina ($\text{C}=\text{N}$), evidenciando-se a formação dos compostos propostos. Os sinais referentes aos anéis aromáticos (na região de δ 113,0 a 130,0 ppm) assim como os sinais da parte alifática (na região de δ 32,0 a 59,0 ppm) estão de acordo com a estrutura proposta.

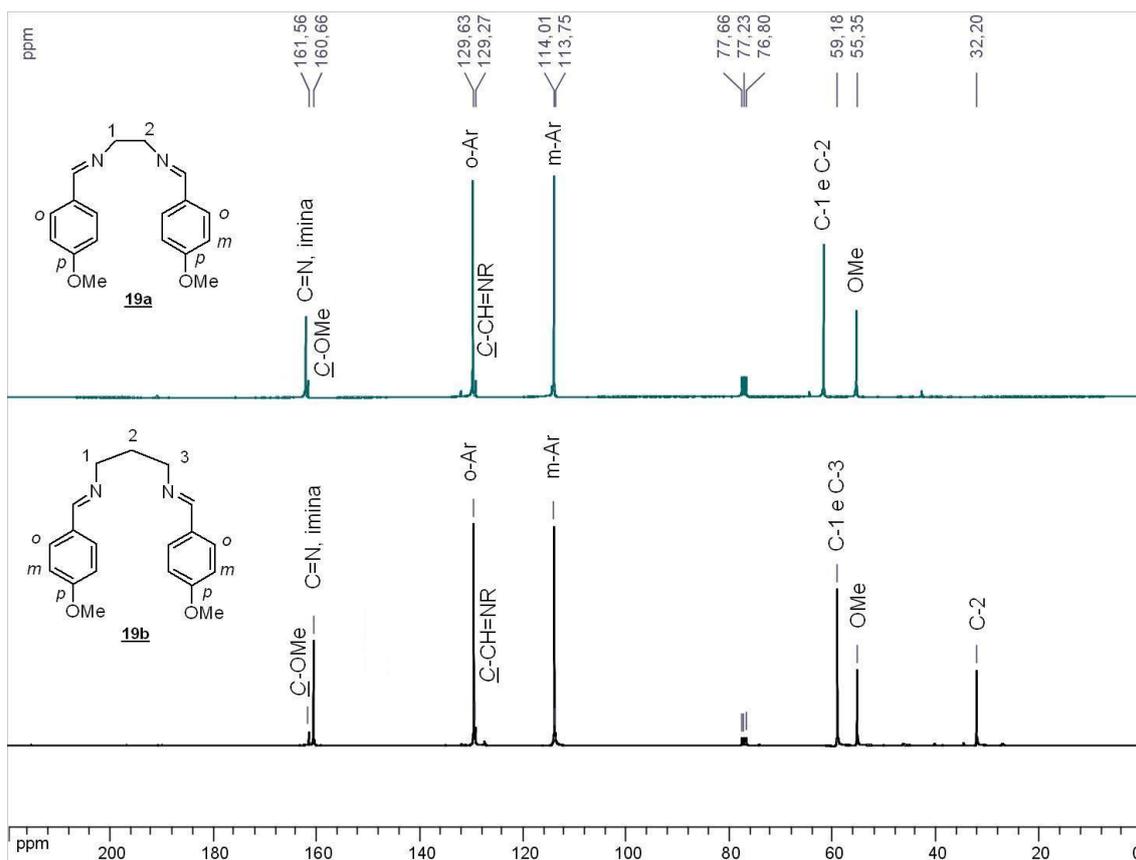


Figura 116. Espectros de RMN de ^{13}C do composto **19a** e **19b** (CDCl_3 , 75 MHz).

4.4.2 - Síntese e caracterização de 1,2-*N,N'*-Bis(*p*-metoxibenzil)etilenodiamina **20a** e 1,3-*N,N'*-Bis(*p*-metoxibenzil)propanodiamina **20b**.

Para obtenção dos compostos **20a** e **20b** utilizou-se os intermediários imínicos **19a** e **19b** e borohidreto de sódio, utilizando-se diclorometano como solvente (Figura 117).

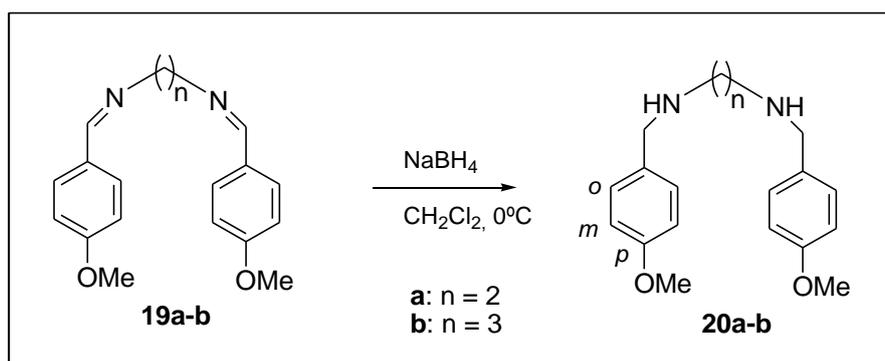


Figura 117. Esquema de síntese dos compostos **20a-b**.

Os compostos foram caracterizados pelas análises de seus espectros de RMN 1D, I.V. e estão de acordo com os dados disponíveis na literatura.^{141,142}

A análise do espectro no I.V. (Figura 118) mostra o desaparecimento de uma banda na região de 1640 cm^{-1} referente ao estiramento $\text{C}=\text{N}$ de imina, indicação de que a reação de redução ocorrera com sucesso. Além disso, observou-se também o aparecimento de bandas na região de 3300 cm^{-1} referentes ao estiramento da ligação $\text{N}-\text{H}$ formada. Além destas, outras bandas referentes aos grupamentos específicos dos análogos sintetizados estão presentes como, por exemplo, em 1610 e 1512 cm^{-1} bandas referentes ao estiramento $\text{C}=\text{C}$, e também em 1030 cm^{-1} bandas referentes ao estiramento $\text{C}-\text{O}$ e finalmente na região de 750 cm^{-1} a deformação referente ao anel aromático.

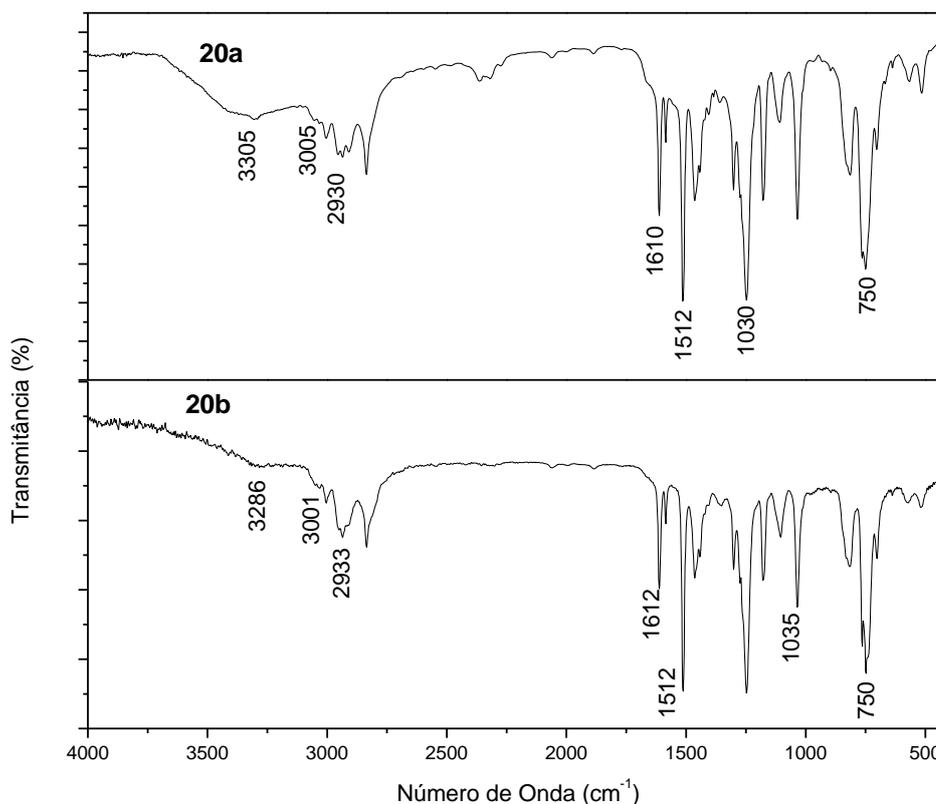


Figura 118. Espectros no I.V. dos compostos **20a** e **20b**.

A análise dos espectros de RMN de ¹H dos compostos **19a** e **19b** (Figura 119) mostrou o desaparecimento de um simpleto na região de 8,20 ppm referente ao C-H imínico, que é uma indicação da formação do produto esperado. Além disso, há a presença de bandas em δ 2,34 e 1,80 ppm referentes aos hidrogênios das aminas e também o aparecimento dos sinais dos hidrogênios metilênicos do grupamento benzila na região de δ 3,60 ppm. Os outros sinais estão de acordo com as estruturas propostas para os compostos. A Figura 119 apresenta o espectro de RMN de ¹H dos compostos **20a** e **20b**.

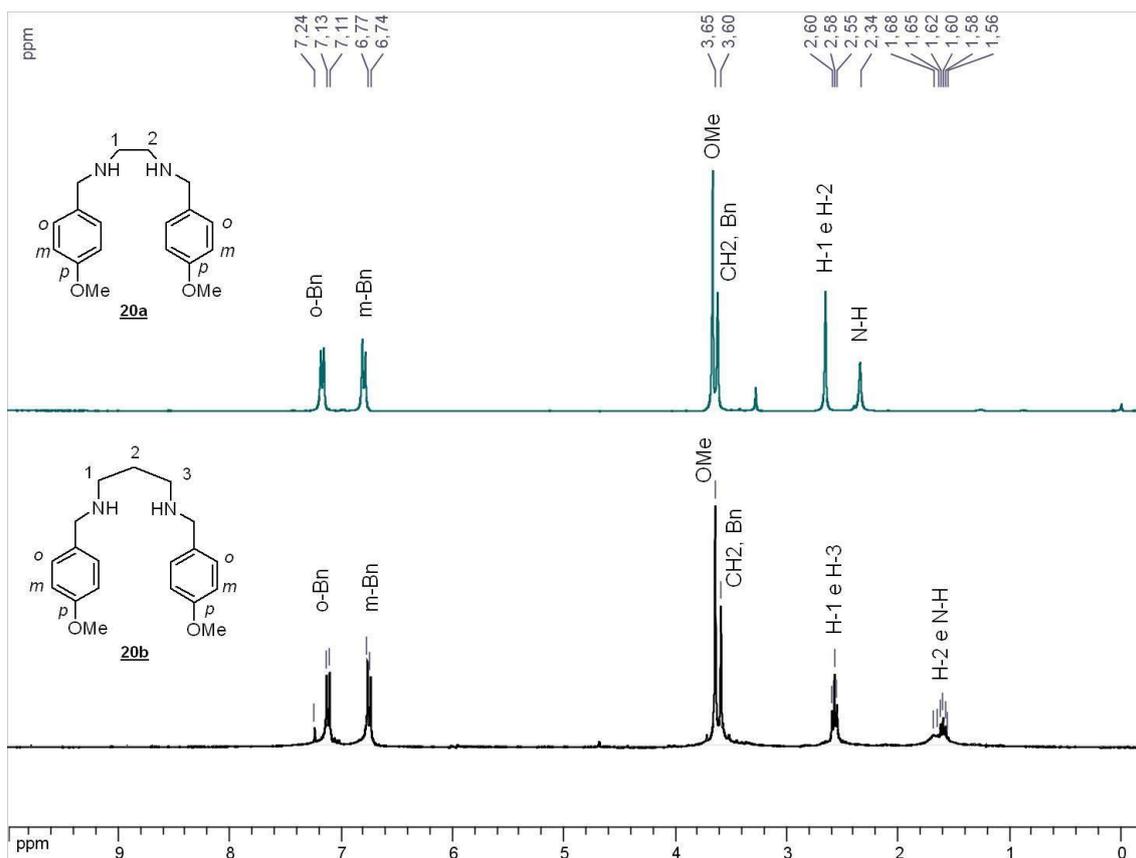


Figura 119. Espectros de RMN de ¹H dos compostos **20a** e **20b** (CDCl₃, 300 MHz).

A análise dos espectros de RMN de ¹³C (Figura 120) mostrou a ausência dos picos na região de δ 160,0 ppm, referente aos carbonos de carbadiimina (C=N). Além disso, pode-se observar o aparecimento de picos na região de δ 53,0 ppm, referentes aos carbonos metilênicos do grupamento benzila. Os outros sinais referentes aos anéis aromáticos entre δ 113,0 e 132,0 ppm estão de acordo com a estrutura proposta.

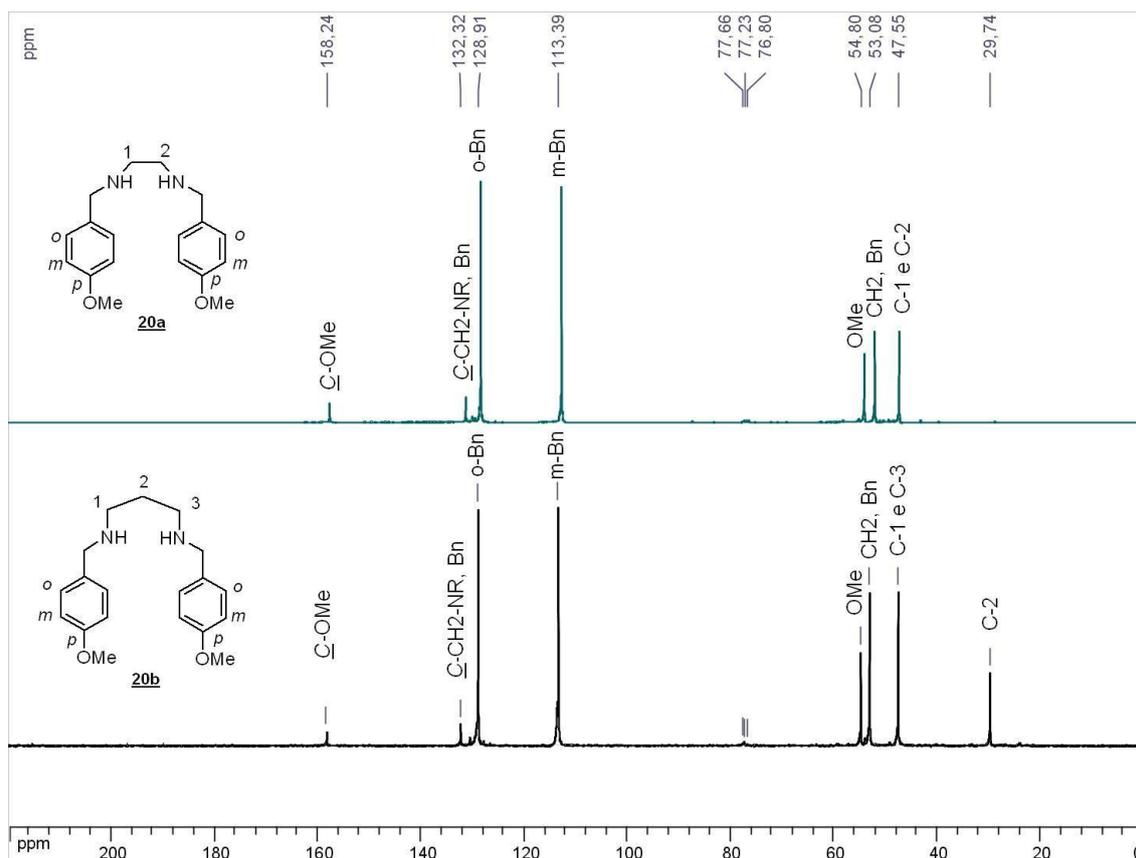


Figura 120. Espectro de RMN de ^{13}C dos compostos **20a** e **20b** (CDCl_3 , 75 MHz).

4.4.3 - Síntese e caracterização dos derivados imidazolidínicos **21a-g**.

Esta etapa da linha de síntese consiste na obtenção dos derivados imidazolidínicos e foi realizada utilizando-se de metodologia já conhecida. Neste procedimento, a diamina **20a** é condensada com o aldeído em etanol formando os anéis imidazolidínicos (Figura 121).¹⁴³

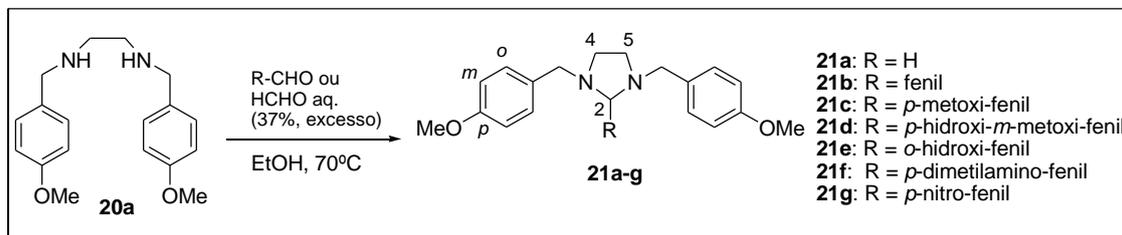


Figura 121. Esquema de síntese dos compostos **21a-g**.

Todos os compostos obtidos foram caracterizados pela análise de seus espectros de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C espectrometria no I.V e Faixa de Fusão e os resultados estão de acordo com os dados da literatura. Alguns dados das caracterizações dos compostos imidazolidínicos estão descritos na Tabela 10.

Tabela 10. Dados relevantes dos derivados imidazolidínicos.

Compostos	δ C-(N) ₂	Faixa de Fusão	Rendimento (%)
<u>21a</u>	75,8	Semi-sólido (30,0) ¹⁴³	76,0
<u>21b</u>	89,1	92,0 (93,0) ¹⁴³	74,0
<u>21c</u>	88,6	75,0-77,2 (73,0) ¹⁴³	70,0
<u>21d</u>	88,9	104,7-106,5 (105,0-106,0) ¹⁴³	75,0
<u>21e</u>	88,9	121,9-123,3 (122,0-123,0) ¹⁴³	79,0
<u>21f</u>	88,9	111,4-112,8 (111,5-112,5) ¹⁴³	76,0
<u>21g</u>	87,7	150,3-150,7 (150,0-150,5) ¹⁴³	74,0

Os espectros de RMN de ^{13}C foram realizados a 75 MHz em CDCl_3 (ppm). Os experimentos de Faixa de Fusão ($^{\circ}\text{C}$) foram comparados com os dados da literatura que estão entre parênteses.

A análise dos espectros no I.V. (Figura 122) apresentam como maior indício da formação dos compostos, a ausência da banda referente ao estiramento C=O de aldeído presente nos materiais de partida. Além desta há também a presença de bandas referentes aos grupamentos específicos dos análogos, como, por exemplo: na região de 3000 cm^{-1} referente à ligação C-H aromático, e em 1030 cm^{-1} referente à deformação da ligação C-C-O. Como os derivados possuem grande semelhança elegeu-se como exemplo o Espectro no I.V. do composto **21d**.

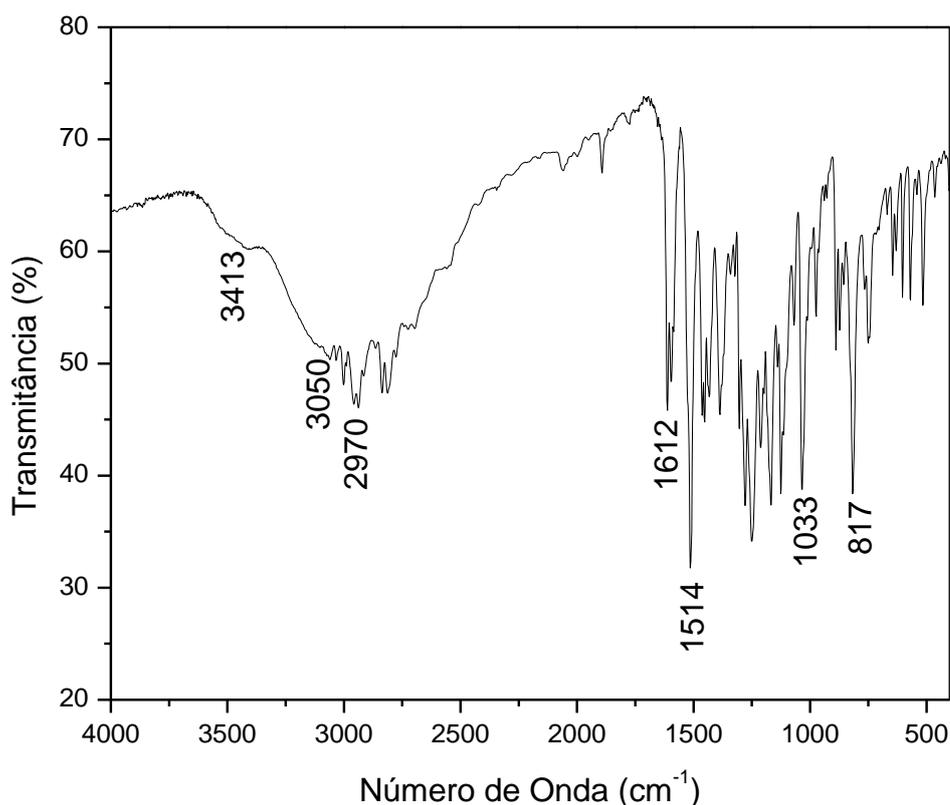


Figura 122. Espectro no I.V. do composto **21d**.

A análise do espectro de RMN de ¹H (Figura 123) mostrou dentre outros sinais a presença de um simpleto largo na região entre δ 3,60 a 4,00 ppm referente ao hidrogênio presente entre os dois átomos de nitrogênio do anel imidazolidínico (H-2). Em muitos casos esse sinal não é observado de forma clara, pois é encoberto por outros sinais que estão na mesma região, como por exemplo, os hidrogênios metilênicos dos grupos benzila bem como os hidrogênios metilênicos do grupamento CH₃ do mesmo. Somente no composto **21g** pode-se observar com clareza a presença do sinal referente a H-2. Nesse espectro pode-se observar também a presença dos sinais referentes aos hidrogênios aromáticos compreendidos na região entre δ 6,70 a 8,40 ppm, além dos sinais referentes ao heterociclo alifático entre δ 1,80 a 3,50 ppm.

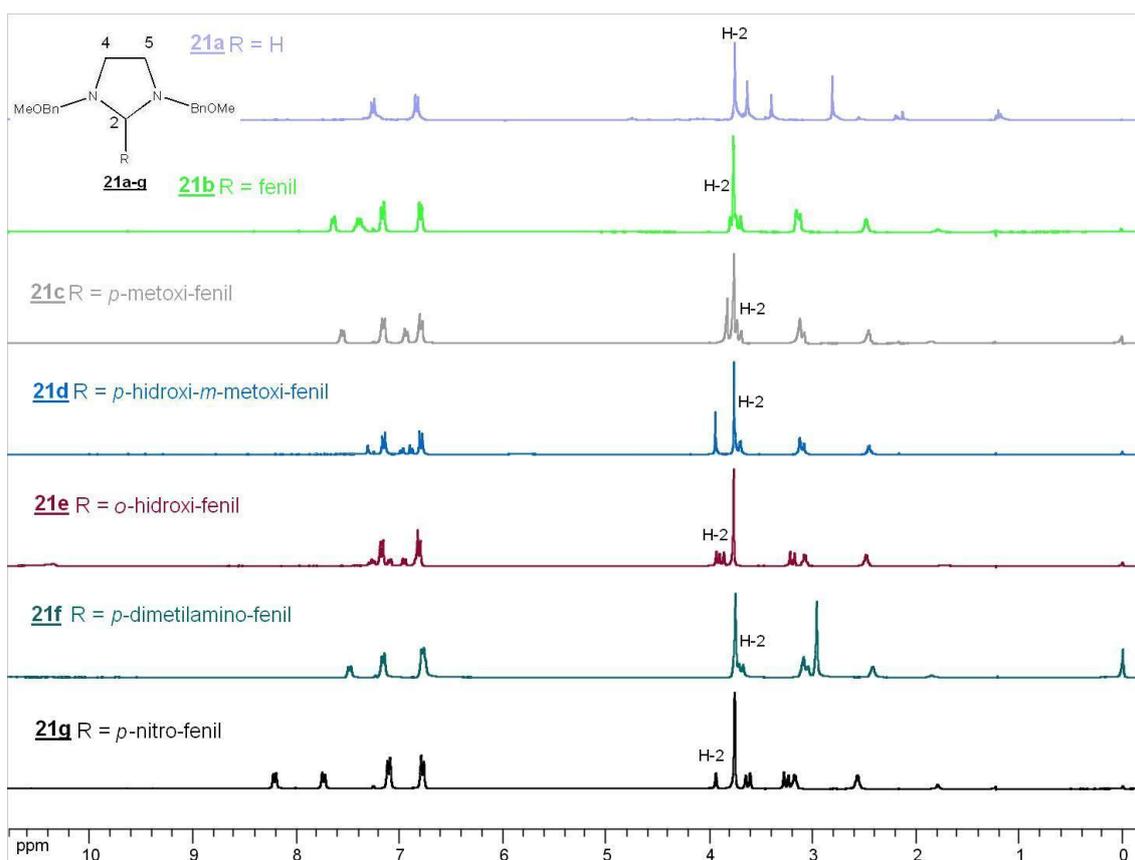


Figura 123. Espectros de RMN de ^1H dos compostos **21a-g** (CDCl_3 , 300 MHz).

A análise dos espectros de RMN de ^{13}C dos compostos **21a-g** (Figura 124) mostra a presença de um sinal na região entre δ 90,0 a 75,0 ppm referente ao carbono C-2 do anel imidazolidínico, sendo esta uma sugestão da formação dos compostos cíclicos. O composto **21a** apresenta o sinal de C-2 mais blindado devido à ausência de anéis aromáticos diretamente ligados. No espectro pode-se observar ainda a presença dos sinais referentes aos carbonos aromáticos na região entre δ 110,0 a 160,0 ppm bem como os sinais referentes aos hidrogênios do anel alifático compreendidos entre δ 50,0 e 60,0 ppm.

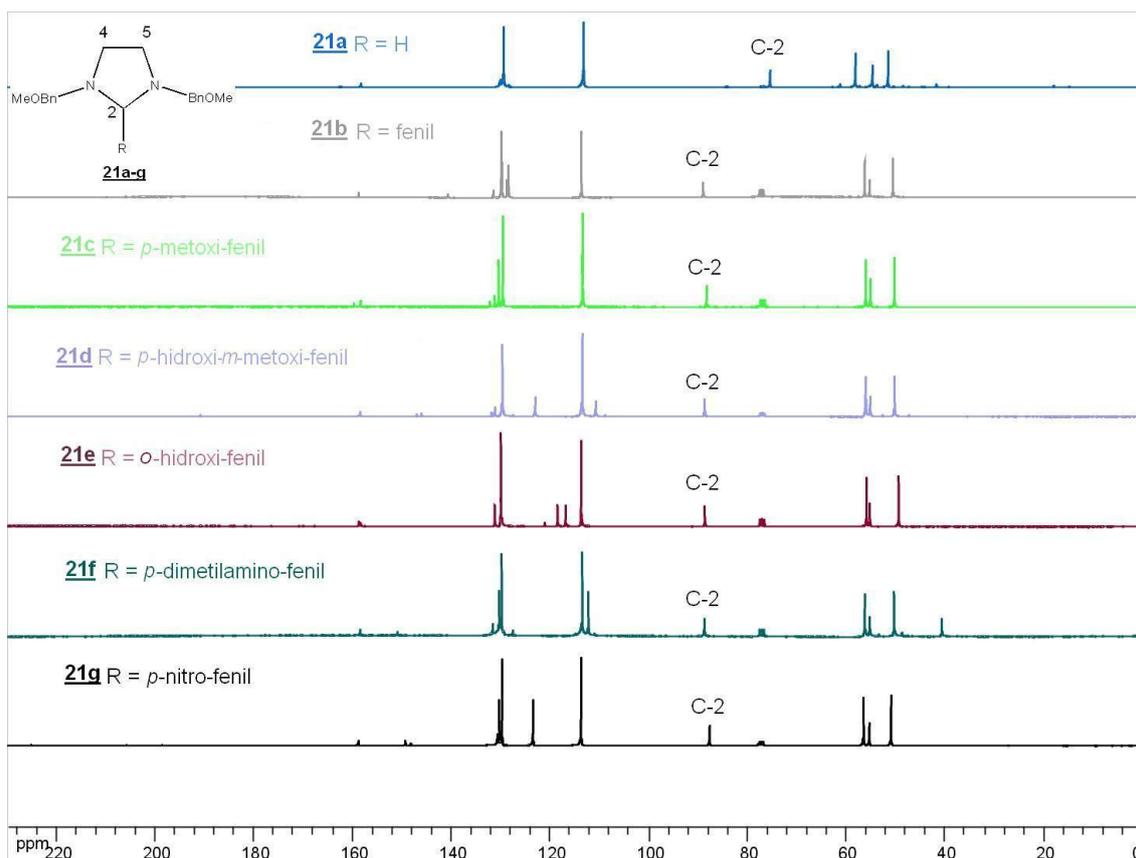


Figura 124. Espectros de RMN de ^{13}C dos compostos **21a-g** (CDCl_3 , 75 MHz).

4.4.4 - Síntese e caracterização dos derivados hexaidropirimidínicos **22a-i**.

A síntese dos análogos hexaidropirimidínicos foi realizada nas mesmas condições reacionais dos compostos imidazolidínicos, porém nesse caso utilizando a diamina **20b** (Figura 125).

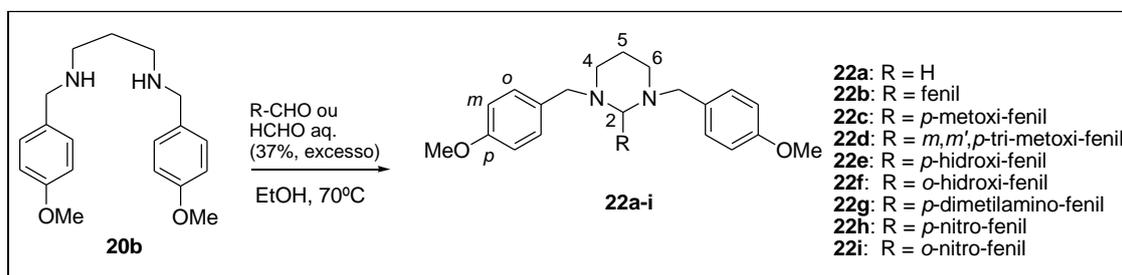


Figura 125. Esquema de síntese dos compostos **22a-i**.

Todos os compostos obtidos foram caracterizados pela análise de seus espectros de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , I.V. e de Faixa de Fusão e os resultados estão de acordo com os dados da literatura. Foram obtidos também

os espectros de massas para os compostos inéditos (**22a**, **22d** e **22i**). Os dados de RMN de ^{13}C para os sinais de $\underline{\text{C}}\text{(N)}_2$ e faixa de fusão dos análogos estão na Tabela 11.

Tabela 11. Principais dados dos análogos hexaidropirimidínicos.

Compostos	δ $\underline{\text{C}}\text{(N)}_2$	Faixa de Fusão	Rendimento (%)
22a	75,5	-	90,0
22b	89,2	88,7-89,3 (88,5-89,5) ¹⁴¹	67,0
22c	88,7	85,8-86,9 (85,5-86,5) ¹⁴¹	70,0
22d	89,7	102,0-104,1	64,0
22e	88,9	134,6-135,9	45,0
22f	88,0	154,7-156,3 (155,0-156,0) ¹⁴¹	65,0
22g	89,1	124,7-125,2 (124,5-125,0) ¹⁴¹	69,0
22h	87,2	153,0-154,4 (152,5-154,0) ¹⁴¹	75,0
22i	81,3	-	80,0

Os espectros de RMN de ^{13}C foram realizados a 75 MHz em CDCl_3 (ppm). Os dados de Faixa de Fusão ($^{\circ}\text{C}$) foram comparados com os dados da literatura que estão entre parênteses.

A análise dos espectros no I.V. (Figura 126) dos derivados pirimidazolidínicos, assim como nos derivados anteriores (imidazolidínicos), apresenta como maior indício da formação dos compostos a ausência da banda referente ao estiramento $\text{C}=\text{O}$ de aldeído presente nos materiais de partida. Além desta há também a presença de bandas referentes aos grupamentos específicos dos análogos, bem como bandas em comum a todos os derivados como, por exemplo: na região de 3000 cm^{-1} referente à ligação $\text{C}-\text{H}$ aromático, e em 1030 cm^{-1} referente à deformação da ligação $\text{C}-\text{C}-\text{O}$. Como os derivados possuem grande semelhança elegeu-se o espectro no I.V. no composto **22e** como exemplo.

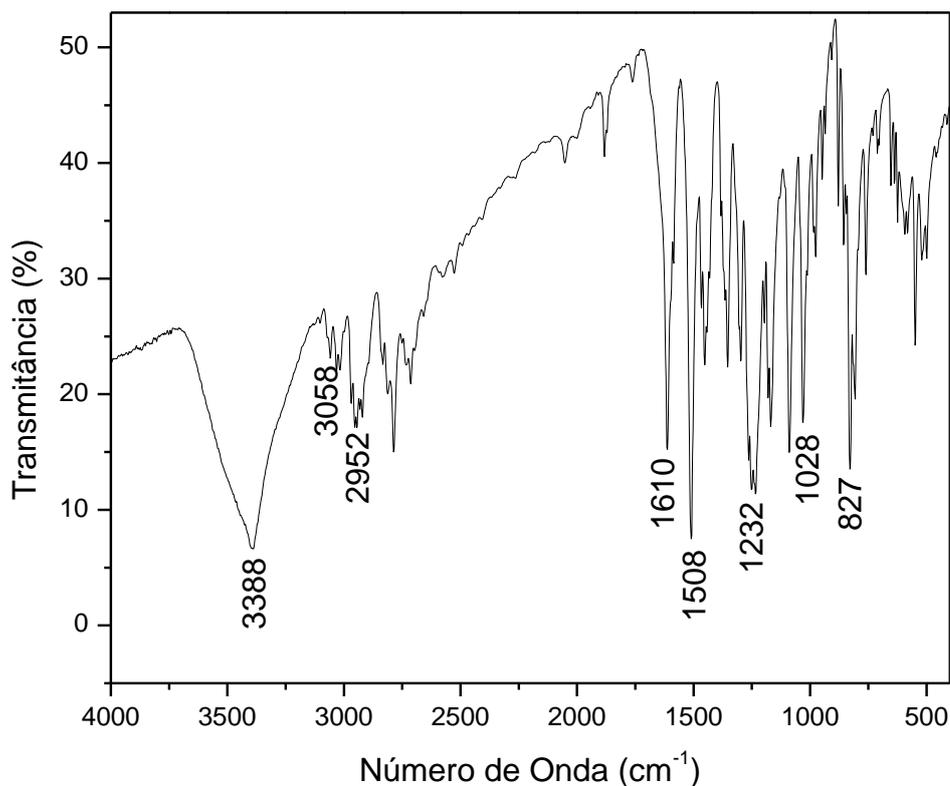


Figura 126. Espectro no I.V. do composto **22e**.

A análise do espectro de RMN de ¹H (Figura 127) mostrou, dentre outros sinais, a presença de um simpleto largo na região entre δ 3,60 a 4,00 ppm referente ao hidrogênio presente entre os dois átomos de nitrogênio do anel hexaidropirimidínico (H-2). Em muitos casos esse sinal não é observado de forma clara, pois é encoberto por outros sinais que estão na mesma região como, por exemplo, os hidrogênios metilênicos dos grupos benzila bem como os hidrogênios metilênicos do grupamento CH₃ do mesmo. Somente nos compostos **22a**, **22g**, e **22i** pode-se observar com clareza a presença do sinal referente a H-2. Nesses espectros pode-se observar também a presença dos sinais referentes aos hidrogênios aromáticos compreendidos na região entre δ 6,70 a 8,40 ppm, além dos sinais referentes ao heterociclo alifático entre δ 1,40 a 3,50 ppm.

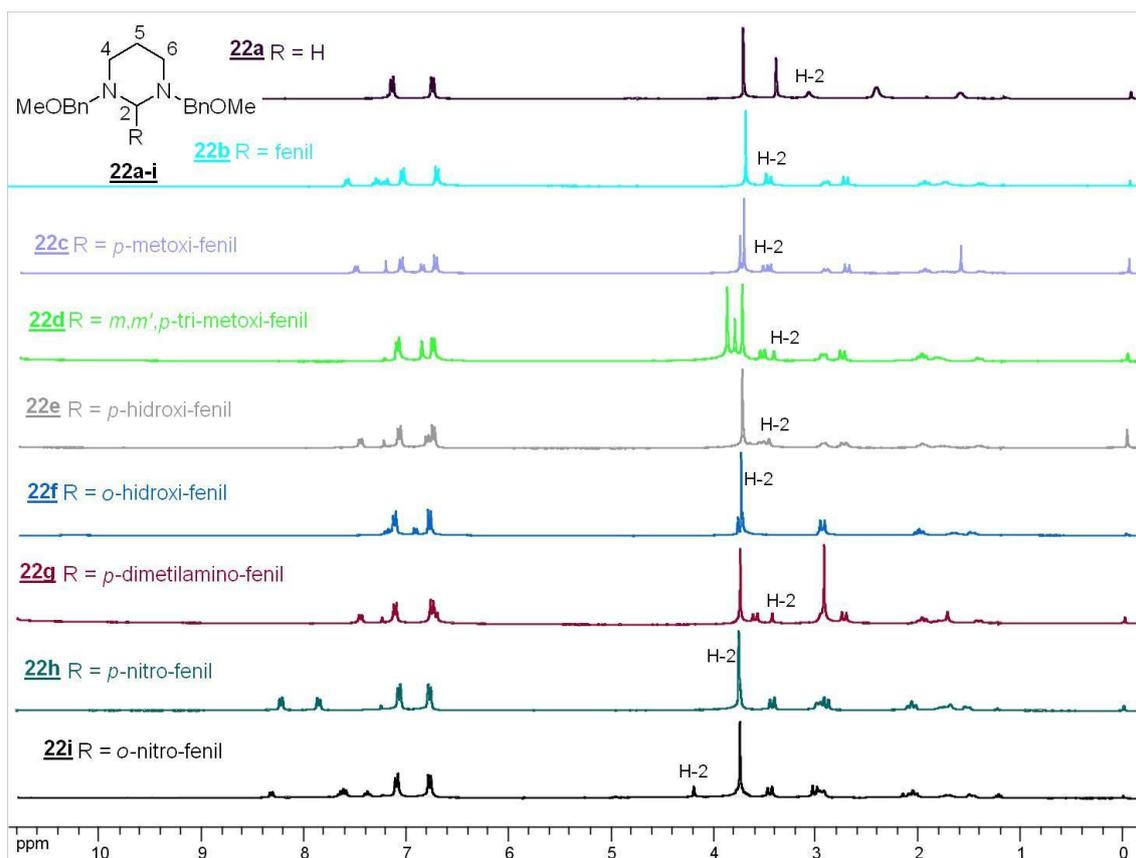


Figura 127. Espectros de RMN de ^1H dos compostos **22a-i** (CDCl_3 , 300 MHz).

A análise do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 128) mostra a presença de um sinal na região entre δ 90,0 a 75,0 ppm referente ao carbono C-2 do anel pirimidazolidínico, presente entre os dois átomos de nitrogênios, sendo esta uma evidência da formação dos compostos cíclicos. Assim como nos análogos anteriores, o composto **22a** apresenta o sinal de C-2 mais blindado devido à ausência de anéis aromáticos diretamente ligados. No espectro pode-se observar ainda a presença dos sinais referentes aos carbonos aromáticos na região entre δ 115,0 a 160,0 ppm bem como os sinais referentes aos hidrogênios do anel alifático compreendidos entre δ 20,0 e 60,0 ppm.

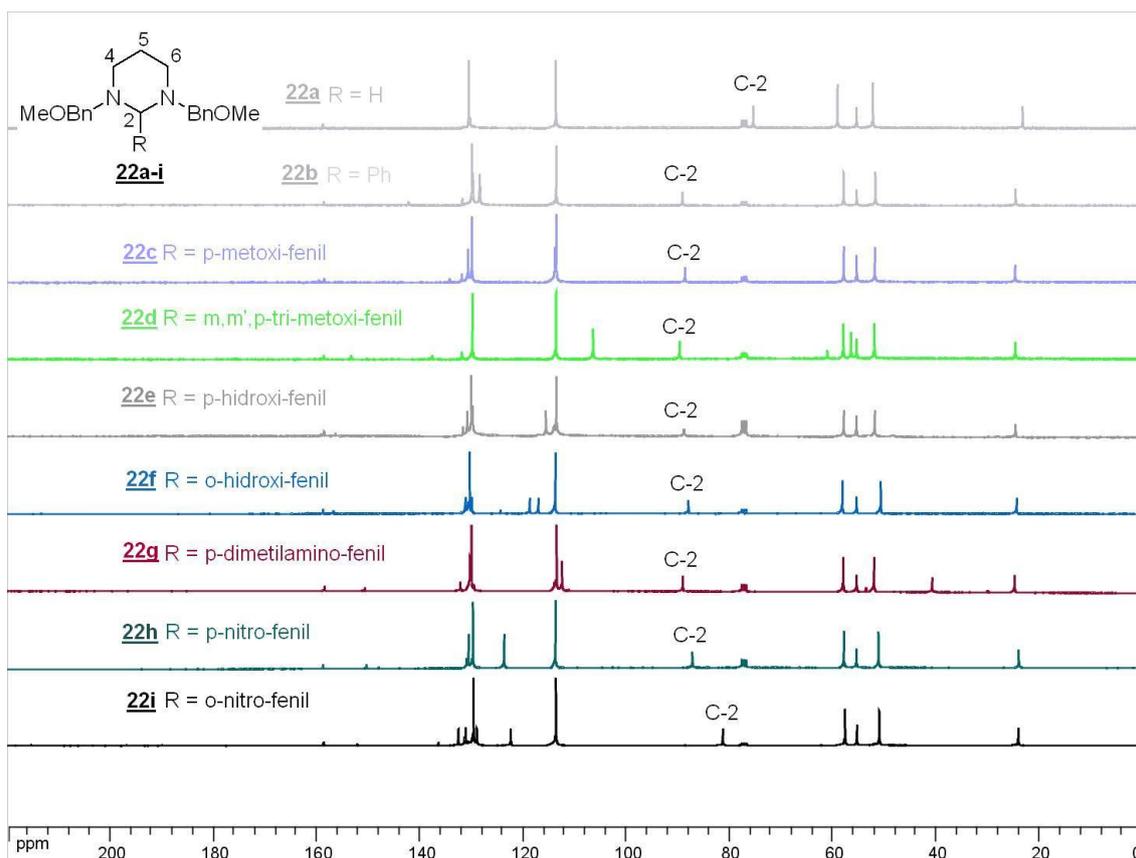


Figura 128. Espectros de RMN de ^{13}C dos compostos **22a-i** (CDCl_3 , 75 MHz).

Além das caracterizações por RMN 1D e I.V. os compostos **22a**, **22d** e **22i** por serem inéditos foram caracterizados por espectrometria de massas de impacto eletrônico (ESI-MS TOF) e de alta resolução (HRMS). Os resultados dessas análises se encontram na tabela 12 e estão representados pelas figuras 134 a 139.

Tabela 12. Resultados dos espectros de massas ESI e HRMS dos derivados pirimidazolidinos **22a**, **22d** e **22i**.

Compostos	ESI-MS (TOF) (m/z)		ES HRMS (m/z)	
	$[\text{M} + \text{H}]^+$ calc.	$[\text{M} + \text{H}]^+$ obs.	$[\text{M} + \text{H}]^+$ calc.	$[\text{M} + \text{H}]^+$ obs.
22a	327,2	327,2	327,2067	327,2076
22d	493,3	493,4	493,2697	493,2710
22i	448,2	448,3	448,2229	448,2231

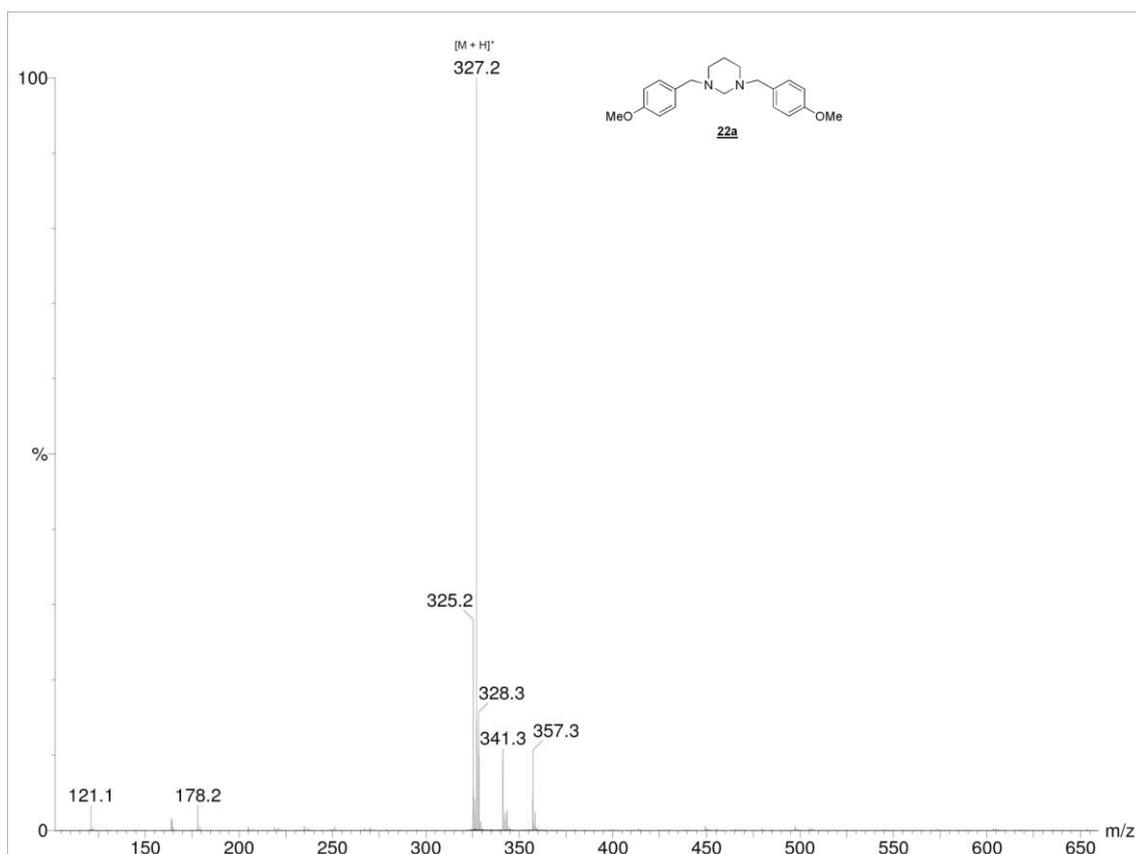


Figura 129. Espectro de massas do composto **22a**.

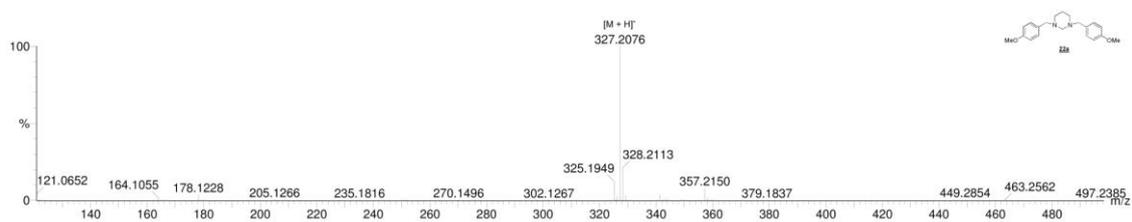


Figura 130. Espectro de massas de alta resolução do composto **22a**.

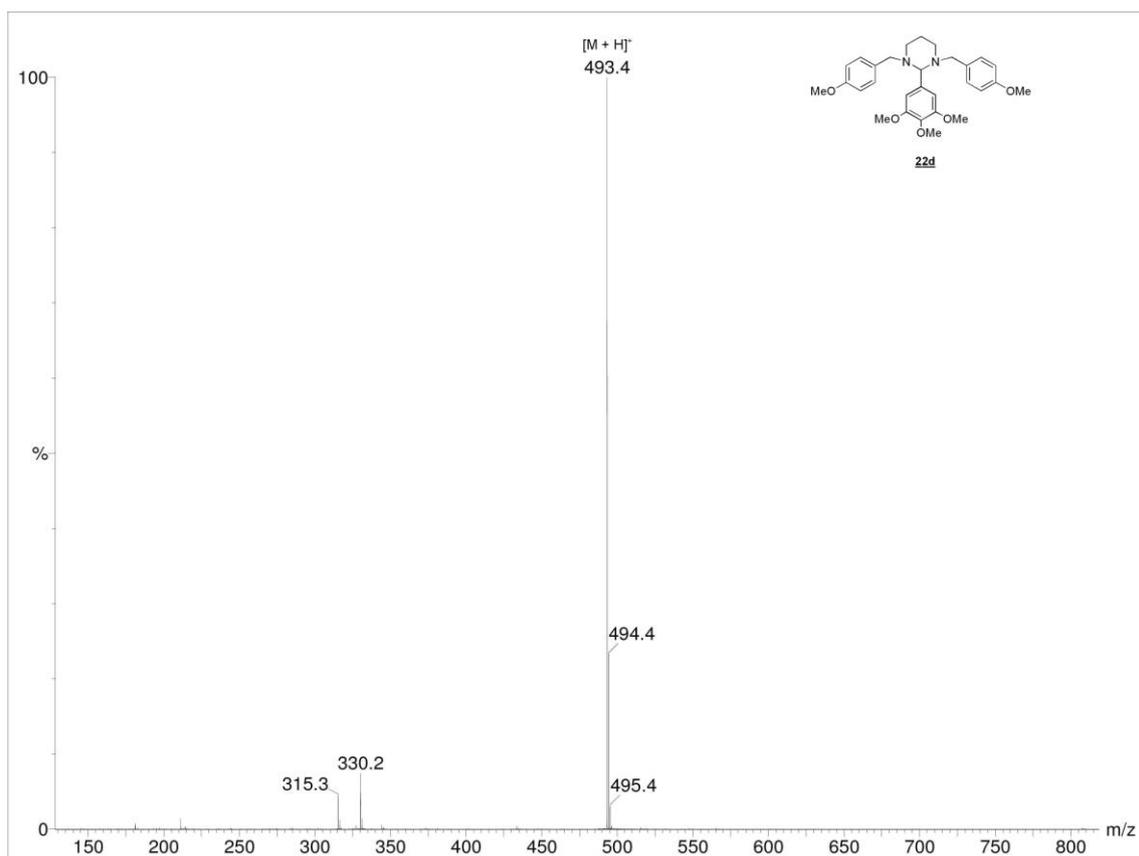


Figura 131. Espectro de massas do composto **22d**.

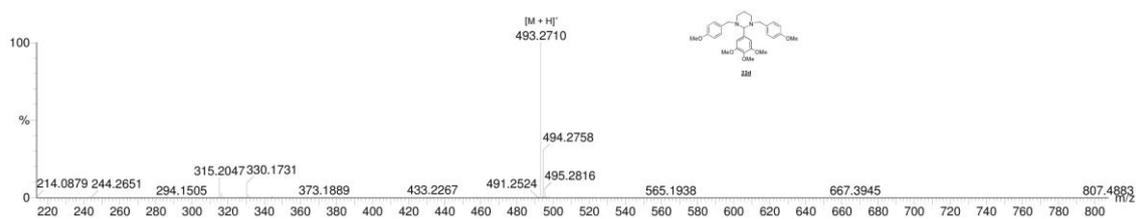


Figura 132. Espectro de massas de alta resolução do composto **22d**.

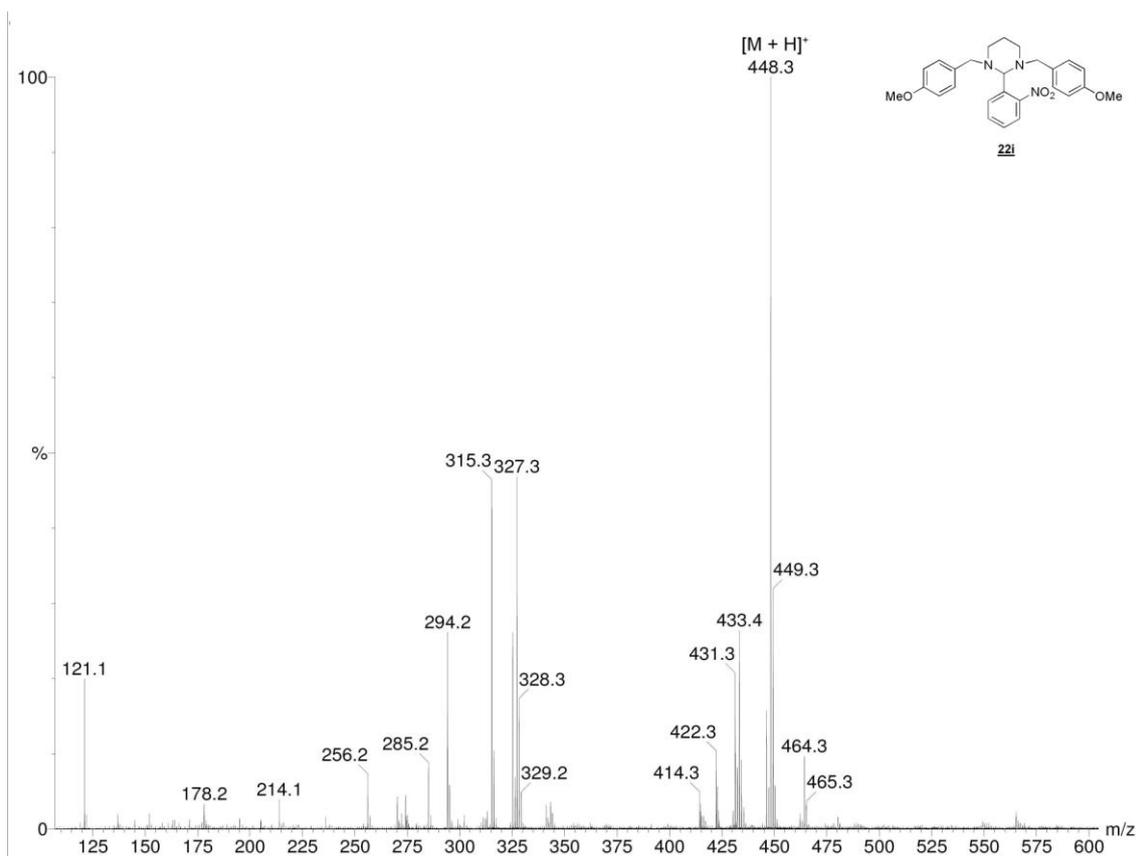


Figura 133. Espectro de massas do composto **22i**.

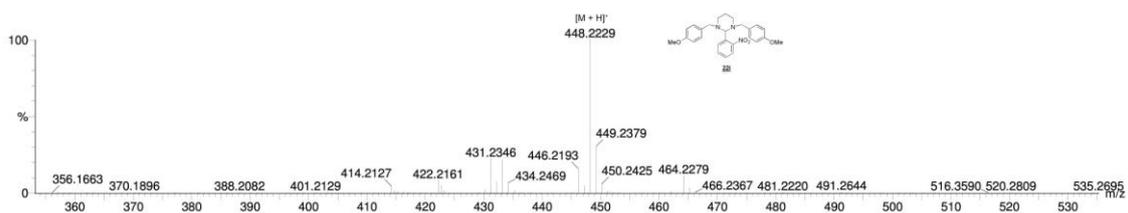


Figura 134. Espectro de massas de alta resolução do composto **22i**.

4.4.5 – Síntese e caracterização dos derivados benzimidazólicos **23a-h**.

Para a formação dos compostos **23a-h** utilizou-se 1,0 eq. do aldeído e 0,5 eq. da amina de partida, a 1,2-fenilenodiamina e EtOH como solvente (Figura 135).

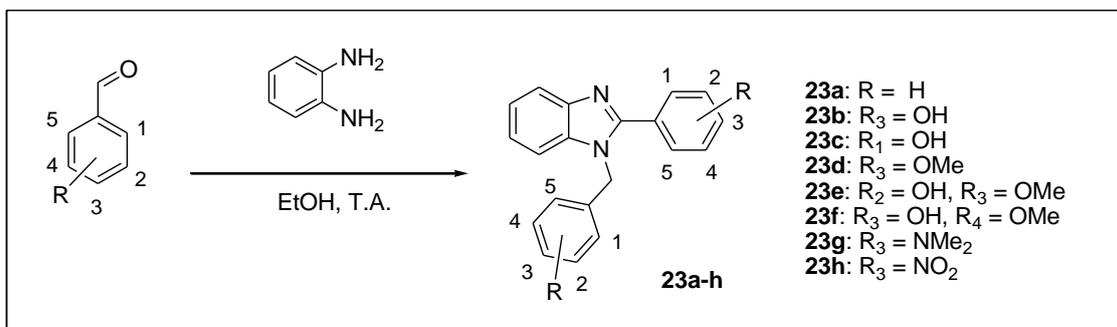


Figura 135. Esquema de síntese dos compostos **23a-h**.

Conforme brevemente descrito no capítulo anterior, inicialmente o objetivo desta parte do trabalho era o de obter compostos bis-imina derivada da 1,2-fenilenodiamina (Figura 136). Porém, quando foram utilizados aldeídos aromáticos com grupamentos doadores de elétrons, observou-se a formação de compostos cíclicos com um esqueleto benzimidazólico como base.

Neste capítulo seguem-se caracterizações mais eficientes em relação a estes compostos que despertou interesse devido ao valor biológico agregado a este tipo de estrutura, conforme descrito anteriormente.

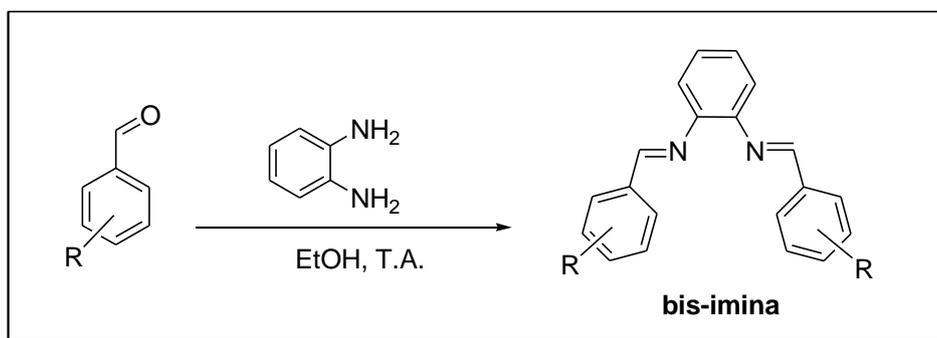


Figura 136. Objetivo inicial de formação de bis-imas.

Todos os compostos obtidos foram caracterizados pela análise de seus espectros de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C espectrometria no I.V e Faixa de Fusão os resultados estão de acordo com os dados da literatura.

Tabela 13. Dados de RMN 1D e faixa de fusão dos análogos benzimidazólicos.

Composto	δ $\underline{\text{CH}}_2$, Bn	δ $\underline{\text{CH}}_2$, Bn	Faixa de Fusão
<u>23a</u>	5,59	47,4	132,4 (132,0) ¹²⁵
<u>23b</u>	5,41	47,1	219,8 (222,0) ¹⁴⁴
<u>23c</u>	5,44	43,3	205,5-206,4 (207,0-208,0) ¹⁴⁵
<u>23d</u>	5,36	48,0	130,8 (131,0) ¹²⁵
<u>23e</u>	5,42	47,1	230,9 (229,0-231,0) ¹²⁵
<u>23f</u>	5,44	47,4	186,8 (188,0) ¹⁴⁶
<u>23g</u>	5,42	48,2	252,2 (252,0) ¹²⁵
<u>23h</u>	5,90	47,8	191,6 (192,0) ¹²⁵

Os espectros de RMN foram realizados a 300 MHz para ^1H e 75 MHz para ^{13}C em DMSO- d_6 (ppm) e os experimentos de I.V. foram feitos em suporte de KBr (cm^{-1}). Os dados de Faixa de Fusão ($^\circ\text{C}$) foram comparados com os dados da literatura que estão entre parênteses.

Devido a grande semelhança entre os compostos **23a-h**, será feita uma discussão sobre as caracterizações de uma forma generalizada. Para tal levou-se em consideração os principais dados que indiquem a formação do esqueleto benzimidazólico.

Pela análise dos espectros no I.V. dos derivados benzimidazólicos (Figura 137) observa-se a ausência de uma banda intensa na região de 1700 cm^{-1} referente ao estiramento C=O do aldeído de partida, bem como a ausência da banda em 3300 cm^{-1} referentes ao estiramento N-H da amina de partida. Além disso, há também a presença de bandas na região de 1610 e 1520 cm^{-1} referentes à contribuição C=N e C=C do anel benzimidazólico. Essas correlações sugerem o consumo do material de partida e formação dos compostos desejados. Observa-se também a presença de bandas referentes a grupamentos específicos dos análogos sintetizados. Como os derivados possuem grande semelhança estrutural elegeu-se o espectro no I.V. do composto **23e** como exemplo.

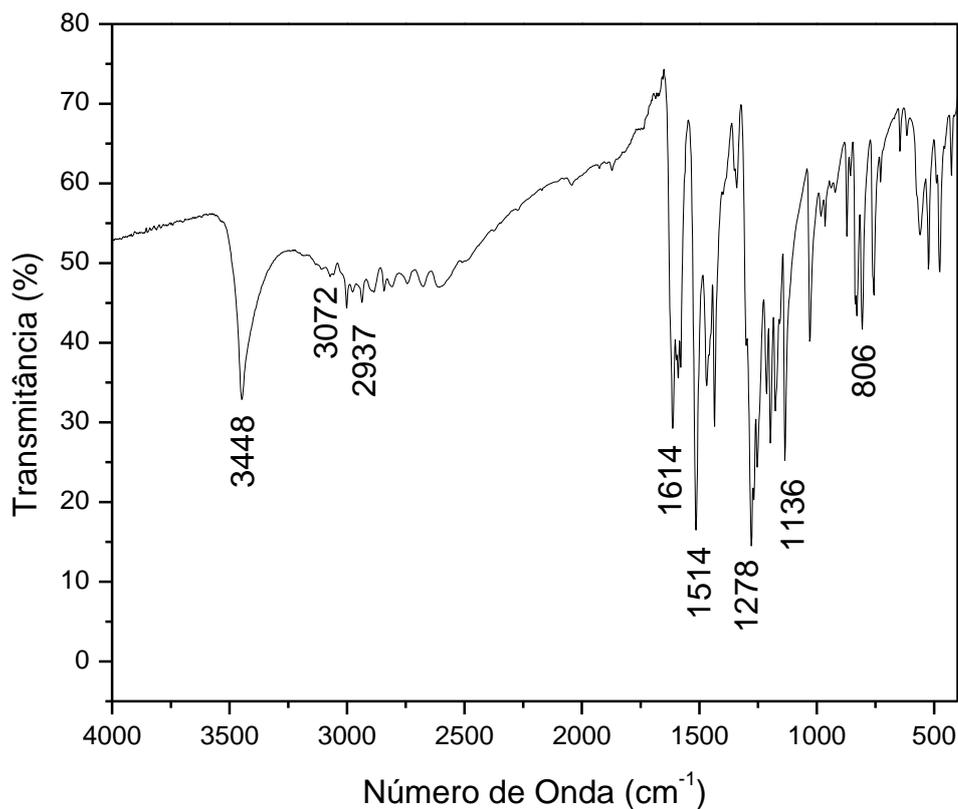


Figura 137. Espectro no I.V. do composto **23e**.

No espectro de RMN de ¹H dos compostos **23a-h** (Figura 138) observa-se, dentre outros sinais, a presença de um simpleto largo na região entre δ 5,41 e 5,90 ppm referente aos hidrogênios metilênicos do grupamento benzila, sendo uma sugestão da formação do anel benzimidazólico. Verifica-se também a presença de outros sinais referentes aos hidrogênios aromáticos (entre δ 7,00 e 8,50 ppm), bem como os sinais referentes aos grupamentos ligados aos anéis aromáticos e particulares de cada estrutura (como os hidrogênios metílicos existentes nos análogos **23d**, **23e**, **23f** e **23g**).

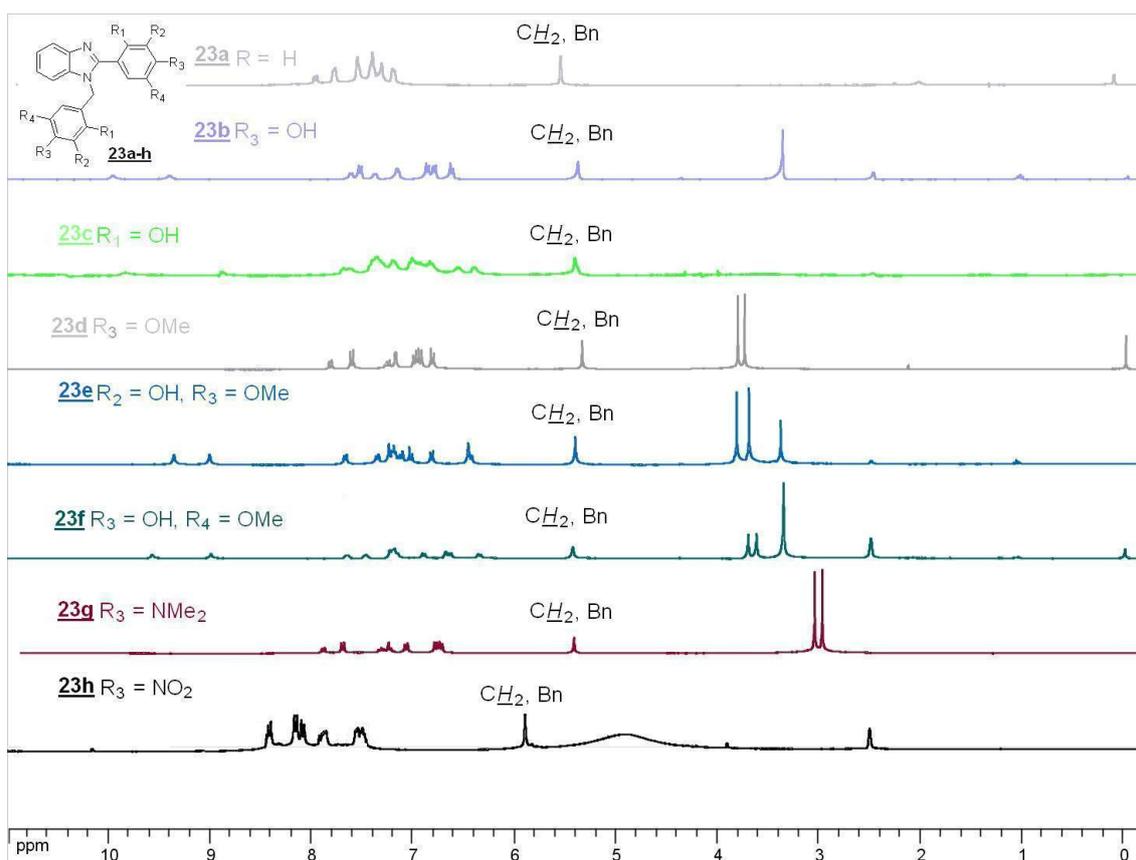


Figura 138. Espectros de RMN de ^1H dos compostos **23a-h** (DMSO- d_6 e CDCl_3 para **23a**, **23d** e **23g**, 75 MHz).

A análise do espectro de RMN de ^{13}C dos compostos **23a-g** (Figura 139) mostra a presença de um sinal na região entre δ 43,3 a 48,2 ppm referentes ao carbono metilênico do grupamento benzila que é uma boa sugestão da formação dos benzimidazóis. Observa-se também a presença de outros sinais referentes aos carbonos dos anéis aromáticos (na região entre δ 110,0 a 160,0 ppm) e aos grupamentos específicos dos compostos (como os carbonos metílicos existentes nos análogos **23d**, **23e**, **23f** e **23g**), os quais estão condizentes com as estruturas propostas.

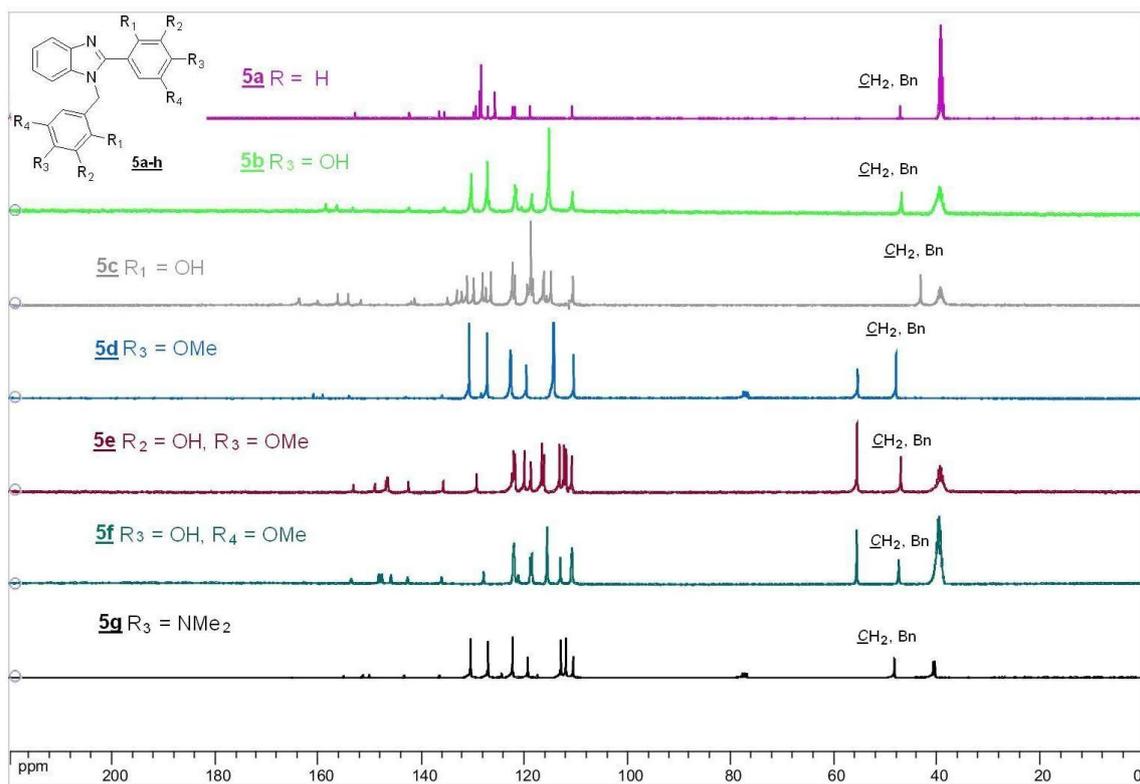


Figura 139. Espectro de RMN de ^{13}C dos compostos **23a-h** (DMSO- d_6 e CDCl_3 para **23a**, **23d** e **23g**, 75 MHz).

4.5 AVALIAÇÕES BIOLÓGICAS

4.5.1 - Resultados dos ensaios antibacterianos

Os ensaios biológicos para determinar o potencial inibitório dos heterociclos foram realizados em colaboração com o Prof. Dr. Cláudio G. Diniz no Laboratório do Departamento de Parasitologia Microbiologia e Imunologia, ICB, Universidade Federal de Juiz de Fora. Esses compostos foram avaliados qualitativamente através do teste de difusão em ágar, conforme descrito na literatura,⁶⁵ e os resultados mostraram que os compostos **21a**, **22a**, **22c**, **22e** e **22g** apresentaram atividade inibitória significativa a 5 mg/mL contra duas espécies *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 e *Escherichia coli* ATCC 11229, Tabela 14. Estes compostos foram escolhidos para determinar a concentração inibitória mínima (CIM). Os compostos **21d** e **22i** mostraram atividade contra a bactéria *S. aureus*. Os derivados **22b** e **22d** exibiram atividade somente contra *E. coli* e os compostos **21b**, **21c**, **21c**, **21e-g**, **22f** e **22h** não apresentaram potencial inibitório para as bactérias testadas. Ainda relacionado aos testes de potencial inibitório, os compostos foram testados contra as mesmas bactérias em ambiente anaeróbico, a fim de se verificar a sua possível eficácia contra bactérias anaeróbicas, e somente o composto **22i** apresentou atividade contra *S. aureus*. Testes futuros serão realizados para verificar a concentração inibitória mínima para essa molécula em ambiente anaeróbico.

Tabela 14. Atividade inibitória a 5 mg/mL contra duas espécies de bactérias (*Escherichia coli* ATCC 11229 and *Staphylococcus aureus* ATCC 25923).

Compostos	Halo de inibição (mm)			
	<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>	
	aeróbico	anaeróbico	aeróbico	anaeróbico
<u>21a</u>	12	SA	10	SA ^b
<u>21b</u>	SA	SA	SA	SA
<u>21c</u>	SA	SA	SA	SA
<u>21d</u>	SA	SA	11	SA
<u>21e</u>	SA	SA	SA	SA
<u>21f</u>	SA	SA	SA	SA
<u>21g</u>	SA	SA	SA	SA
<u>22a</u>	14	SA	10	SA
<u>22b</u>	12	SA	SA	SA
<u>22c</u>	13	SA	10	SA
<u>22d</u>	15	SA	SA	SA
<u>22e</u>	14	SA	12	SA
<u>22f</u>	SA	SA	SA	SA
<u>22g</u>	15	SA	10	SA
<u>22h</u>	SA	SA	SA	SA
<u>22i</u>	SA	SA	22	22

Os valores foram obtidos em triplicata. ^aO halo de inibição é medido em mm e é uma análise qualitativa do potencial inibitório do composto. ^bSA = Sem Atividade.

A concentração inibitória mínima dos compostos **21a**, **22a**, **22c**, **22e** e **22g** esta apresentada na Tabela 15. Para tais medidas foi utilizado o método de diluição em caldo e os procedimentos foram realizados segundo recomendações do *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2009). Todos os ensaios tiveram concentrações variando de 0,065 a 256 µg/mL. Concentrações acima de 256 µg/mL não foram avaliadas, pois essa foi a concentração limite dos compostos no meio de cultura bacteriano. Também foi avaliada a capacidade bactericida ou bacteriostática do composto testado.

Os compostos **21a** e **22a** foram mais ativos contra *S. aureus* do que os outros compostos (CIM = 256,0 e 128,0 µg/mL, respectivamente) e, juntamente com o composto **22c**, também foram ativos contra *E. coli* (CIM = 256,0, 256,0 e 128,0 µg/mL, respectivamente). O análogo imidazolidínico **21a** apresentou perfil bactericida, enquanto os derivados hexaidropirimidínicos **22a** e **22c** demonstraram perfis bacteriostáticos.

Baseado nos resultados biológicos e na estruturas dos compostos, pode-se fazer uma relação estrutura atividade dos compostos, pois os compostos **21a** e **22a**, que não possuem grupos substituintes na posição C-2 do anel alifático demonstraram melhores resultados nos testes antibacterianos, inclusive foram os únicos que apresentaram CIM a concentrações inferiores a 250,0 µg/mL contra *S. aureus*.

Tabela 15. Análise quantitativa *in vitro* da atividade antibacteriana dos heterociclos.

Compostos	CIM (µg/mL) ^a	
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>
21a	256,0 (bactericida)	256,0 (bactericida)
22a	256,0 (bacteriostático)	128,0 (bacteriostático)
22c	128,0 (bacteriostático)	> 256,0
22e	> 256,0	> 256,0
22g	> 256,0	> 256,0

Os valores foram obtidos em triplicata. ^aCIM: Concentração inibitória mínima é a concentração mínima capaz de inibir 90% do crescimento de *E. coli* and *S. aureus*.

4.5.2 – Resultados dos ensaios antimicobacterianos

Os ensaios biológicos para avaliação da atividade antitubercular dos derivados imidazolidínico e hexaidropirimidínicos foram realizados em colaboração com a Prof^a. Dra. Clarice Q.F. Leite no Laboratório de Micobacteriologia “Prof. Dr. Hugo David” Departamento de Ciências Biológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNESP/Araraquara. Os testes foram realizados através da técnica de *Resazurin Microtiter Assay* (REMA),¹²⁸ frente ao MTB H₃₇Rv ATCC 27294 e estão apresentados na Tabela 16.

Os compostos **21a-d** e **21f** apresentaram o mesmo CIM (25,0 µg/mL) e os derivados **22a** e **22h** também apresentaram um baixo valor de CIM (62,5 e 31,25 µg/mL, respectivamente). Estes resultados, quando comparados contra fármacos de primeira escolha utilizadas na terapia corrente da tuberculose tais como rifampina (CIM = 0,1 µg/mL) ou isoniazida (CIM = 0,03 µg/mL),¹²⁹ apresentaram atividade inibitória 800 vezes maior. No entanto, se comparados com a pirazinamida, outro fármaco de primeira escolha com CIM de 50-100 µg/mL, estes compostos apresentaram valores de CIM 2 a 4 vezes menor.

Porém, as CIM dos compostos **22b-22g** foram altas (250,0 µg/mL), se comparadas com a pirazinamida. Mas, os melhores resultados apresentados nos ensaios, incluem os compostos **21e** e **22i** (CIM = 12,5 e 15,6 µg/mL, respectivamente), estes compostos apresentaram concentração inibitória da micobacteria de 6 a 8 vezes menor que a pirazinamida.

Tabela 16. Atividade *in vitro* antiproliferativa dos compostos **21a-g** e **22a-i** contra *M. tuberculosis*.

Compostos	CIM ($\mu\text{g/mL}$) ^a
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
21a	25,0
21b	25,0
21c	25,0
21d	25,0
21e	12,5
21f	25,0
21g	> 25,0
22a	62,5
22b	250,0
22c	250,0
22d	250,0
22e	250,0
22f	250,0
22g	250,0
22h	31,25
22i	15,6
Isoniazida ^b	0,03
Pirazinamida ^b	50,0-100,0
Rifampicina ^b	0,1

Os valores foram obtidos em triplicata. ^aCIM: Concentração inibitória mínima é a concentração mínima capaz de inibir 90% do crescimento de *M. tuberculosis*. ^bIsoniazida, Pirazinamida, e Rifampicina: drogas de referência para ensaios em tuberculose.

Então, estes resultados demonstraram que os compostos com anéis de cinco membros (imidazolidinas **21a-g**) apresentaram melhores resultados que os compostos com anéis de seis membros (hexaidropirimidíνας **22a-i**). Os melhores resultados apresentados pelas imidazolidinas são de compostos que possuem o grupamento hidroxila (OH) em sua estrutura. Os compostos pirimidazolidínicos com melhores resultados apresentavam grupamento nitro (NO₂) em sua estrutura.

4.5.3 - Resultados dos ensaios antileishmania

Os ensaios biológicos dos análogos heterociclos testados em *Leishmania* foram realizados no Laboratório de Parasitologia ICB/UFJF em colaboração com a professora Dra. Elaine Soares Coimbra. Os compostos foram testados *in vitro* em formas promastigotas de *L. major*, responsável por manifestações cutâneas das leishmanioses.

Dentre os 24 compostos testados, 10 mostraram efeito leishmanicida, com IC₅₀ variando de 1,8 a 33,5 µg/mL (Tabela 17). As iminas **19a** e **19b** e a amina **20b** não apresentaram resultados antiproliferativos, enquanto a amina **20a** apresentou bom resultado em *L. major*, com IC₅₀ de 1,8 µg/mL. Os análogos imidazolidínicos **21a**, **21b**, **21c** e **21e** apresentaram os melhores resultados em *L. major* em relação aos outros heterociclos. Os composto **21f**, **22a**, **22c**, **22e** e **23d** também apresentaram atividade *in vitro*. Os compostos **21d**, **21g**, **22b**, **22d**, **22f-i**, **23a**, **23b** e **23f** não apresentaram atividade contra as formas promastigotas das espécies de *L. major* testadas.

Nestes ensaios os compostos imidazolidinos forneceram os melhores resultados com cinco compostos com atividade. Os hexaidropirimidinos forneceram atividade em três compostos e os benzimidazóis tiveram os resultados menos expressivo com apenas um composto apresentando atividade leishmanicida.

Tabela 17. Atividade *in vitro* em formas promastigotas de *L. major*.

Compostos	CI ₅₀ (µg/mL) ^a
	<i>L. major</i>
<u>19a</u>	> 40,0
<u>19b</u>	> 40,0
<u>20a</u>	1,8
<u>20b</u>	> 40,0
<u>21a</u>	2,4
<u>21b</u>	4,0
<u>21c</u>	3,0
<u>21d</u>	> 40,0
<u>21e</u>	6,7
<u>21f</u>	8,6
<u>21g</u>	> 40,0
<u>22a</u>	9,0
<u>22b</u>	> 40,0
<u>22c</u>	33,5
<u>22d</u>	> 40,0
<u>22e</u>	19,1
<u>22f</u>	> 40,0
<u>22g</u>	> 40,0
<u>22h</u>	> 40,0
<u>22i</u>	> 40,0
<u>23a</u>	> 40,0
<u>23b</u>	> 40,0
<u>23d</u>	16,1
<u>23e</u>	> 40,0
<u>23f</u>	> 40,0
AmB^b	0,31

Os valores foram obtidos em triplicata. ^aCI₅₀: Concentração inibitória é a concentração mínima capaz de inibir 50% do crescimento do parasito. ^bAmB (anfotericina B) é droga de referência para testes antileishmania.

4.5.4 - Resultados dos ensaios antioxidantes

Os ensaios dos aza-estilbenóides como antioxidantes foram realizados no NUPICS, Faculdade de Farmácia, UFJF, em colaboração com a professora Dra. Nádia Rezende Barbosa Raposo conforme descrito no capítulo anterior. Os resultados estão apresentados na Tabela 18.

Tabela 18. Atividade *in vitro* dos derivados heterocíclicos como antioxidantes.

Compostos	CI ₅₀ (µg/mL) ^a
<u>21a</u>	252,0
<u>21b</u>	1294,58
<u>21c</u>	1064,83
<u>21d</u>	36,71
<u>21e</u>	799,49
<u>21g</u>	3025,0
<u>22a</u>	461,01
<u>22b</u>	2670,83
<u>22c</u>	1060,97
<u>22d</u>	1711,11
<u>22e</u>	814,32
<u>22f</u>	932,06
<u>22g</u>	892,43
<u>22h</u>	1247,04
<u>22i</u>	275,34
<u>23a</u>	684,01
<u>23b</u>	128,99
<u>23d</u>	771,37
<u>23e</u>	134,24
<u>23f</u>	24,15
Ácido ascórbico^b	2,64

Os valores foram obtidos em triplicata. ^aCI₅₀: Concentração inibitória é a concentração mínima capaz de obter 50% da ação antioxidante. ^bÁcido ascórbico droga de referência para testes antioxidantes.

Os resultados dos testes antioxidantes não foram promissores, visto que os valores foram bem acima daqueles obtidos para os compostos de referência. O melhor resultado alcançado foi obtido pelo composto **21d** e mesmo assim é 14 vezes menos ativo que o ácido ascórbico. No entanto, se associadas às potencialidades farmacológicas esses resultados agregam ainda mais.

Pode se concluir que os melhores resultados alcançados por essa série de compostos foram obtidos por compostos que possuem grupamentos hidroxila (OH) na posição para do anel aromático como, por exemplo, os compostos **21d**, **23b** e **23e**. Esse pode ser um ponto a se explorar em futuras moléculas com propriedades antioxidantes a se desenvolver a partir dessa série.

5 PARTE EXPERIMENTAL**5.1 - MÉTODOS GERAIS**

As faixas de fusão foram obtidas em aparelho digital MQAPF-Microquímica no Departamento de Química, ICE, UFJF.

Os espectros no infravermelho foram registrados em espectrômetro BOMEM-FTIR MB-102 no Departamento de Química, ICE.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio, carbono 13, mapa de contornos COSY, NOESY, HMBC e HMQC foram obtidos em espectrômetro BRUKER AVANCE DRX300 no Departamento de Química, ICE, UFJF e no espectrômetro BRUKER AVANCE 500 e BRUKER AVANCE 300 no *Institut de Chimie des Substances Naturelles* de Gif – sur - Yvette/França.

Os espectros de massas foram obtidos com um “LCT Micromass spectrometer”, no *Institut de Chimie des Substances Naturelles* de Gif – sur - Yvette/França.

Para cromatografia em coluna de sílica utilizou-se sílica-gel 60G 0,063-0,200mm (70-230 mesh ASTM) (MERCK).

Para cromatografia em camada delgada de sílica utilizou-se sílica-gel 60G MERCK em lâminas de vidro.

Os solventes abaixo foram purificados e/ou secados, seguindo os seguintes procedimentos:

Acetona: refluxo em presença de sulfato de sódio anidro, seguido de destilação fracionada e estocagem em frasco com peneira molecular 4 Å.

Diclorometano: refluxo em presença de pentóxido de fósforo, seguido de destilação fracionada e estocagem em frasco com peneira molecular 4 Å.

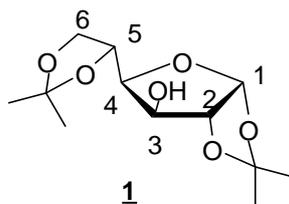
Dimetilformamida (DMF) e piridina: refluxo em presença de hidróxido de sódio, seguido de destilação fracionada e estocagem em frasco com peneira molecular 4Å.

Nos procedimentos de purificação, por extração ou coluna cromatográfica, foram utilizados solventes P.A. (VETEC).

5.2 - SÍNTESES

5.2.1 – Síntese de 1,2;5,6-di-O-isopropilideno- α -D-glicofuranose **1**

Em um balão de 1000 mL, adicionou-se 10 g (55,5 mmol) de D-glicose e 800 mL de acetona anidra, em seguida gotejaram-se 2 mL de ácido sulfúrico ($\text{H}_2\text{SO}_{4\text{conc}}$). A reação permaneceu sob agitação constante e à temperatura ambiente por 24 h, quando se verificou por CCDS (hexano/AcOEt 1:1 v/v) o consumo do material de partida e a formação de um produto com Rf maior. A reação foi neutralizada com bicarbonato de sódio (NaHCO_3), filtrada e evaporada. Ao resíduo foi realizada uma extração com diclorometano (300 mL) e água destilada (50 mL). A fase orgânica foi evaporada e o produto da evaporação foi cristalizado em hexano, obtendo-se 14 g (53,8 mmol) do produto (97% de rendimento).



F.M. = $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_6$

M.M. = 260,30 g/mol

Característica física = sólido branco

F.F. (experimental) = 109,5 – 110,2 °C P.F. (literatura)⁵⁵ = 110,0 °C

Rf = 0,6 (hexano/AcOEt 1:1); Revelador: 20% H_2SO_4 em etanol.

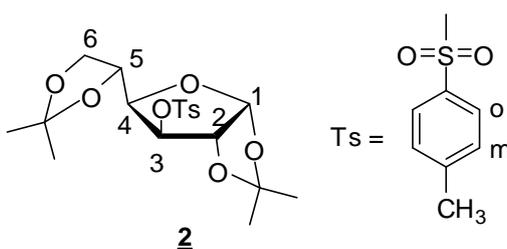
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 1,29, 1,35, 1,43, 1,48 (4 x s, 4 x 3H, 4 x CH_3 , lp), 3,01 (d, 1H, OH, $J_{\text{OH,H-3}} = 3,72$), 3,96 - 4,04 (m, 2H, H-6 e H-6'), 4,11 - 4,17 (m, 1H, H-5), 4,29 – 4,35 (m, 2H, H-3 e H-4), 4,50 (d, 1H, H-2, $J_{\text{H-2,H-1}} = 3,51$), 5,90 (d, 1H, H-1).

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ (ppm): 25,3, 26,3, 26,9, 27,0 (4 x CH_3 , lp), 67,7 (C-6), 73,7 (C-5), 75,0 (C-3), 81,3 (C-4), 85,3 (C-2), 105,4 (C-1), 109,8 e 112,0 (2 x C, lp).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3429 (estiramento de O-H, em ligação de hidrogênio intermolecular), 2985 (estiramento assimétrico CH₃), 2874 (estiramento assimétrico CH₂), 2903 (estiramento CH), 1628 (deformação angular simétrica CH₃), 1462 (deformação assimétrica CH₃), 1223 (deformação angular simétrica e assimétrica CH₂ fora do plano), 1070 (estiramento assimétrico C-O-C), 1007 (estiramento C-C-O).

5.2.2 – Síntese de 1,2;5,6-di-O-isopropilideno-3-O-tosil- α -D-glicofuranose **2**

Em um balão de 250 mL solubilizou-se 5,0 g (19,21 mmol) de 1,2;5,6-di-O-isopropilideno- α -D-glicofuranose **1** em 150 mL de diclorometano anidro, em seguida adicionou-se 2,82 g (23,08 mmol) de DMAP e 5,50 g (28,85 mmol) de Cloreto de Tosila. A reação permaneceu sob agitação constante e banho de gelo por 24 h, quando verificou-se por CCDS (hexano/AcOEt 1:1) o consumo do material de partida e a formação de um produto com R_f superior ao do material de partida. À solução realizou-se uma extração com diclorometano (300 mL) e solução saturada de NaHCO₃ (50 mL). Em seguida a fase orgânica foi lavada com água destilada (50 mL), seca com sulfato de sódio anidro e evaporada. Ao resíduo da evaporação realizou-se uma coluna rápida com uma mistura hexano/AcOEt 9:1 em um plug de sílica, obtendo-se 6,4 g (15,44 mmol) do produto, alcançando 80% de rendimento.



F.M. = C₁₉H₂₆O₈S

M.M. = 414,47 g/mol

Característica física = sólido cristalino branco

F.F. (experimental) = 120,7-121,5 °C F.F. (literatura)⁵⁷ = 122,0-123,0 °C

R_f = 0,75 (hexano/AcOEt 1:1); Revelador: 20% H₂SO₄ em etanol, U.V..

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 1,13; 1,17; 1,29 e 1,46 (4 x s, 4 x 3H, 4 x CH_3 , lp); 2,44 (s, 3H, CH_3 , Ts); 3,87 – 4,04 (m, 4H, H-4, H-5, H-6a e H-6b); 4,76 – 4,82 (m, 2H, H-2 e H-3); 5,90 (d, 1H, H-1, $J_{\text{H-1,H-2}} = 3,5$); 7,32 (d, 2H, C-H aromático, m-Ts, $J_{\text{o,m}} = 8,0$); 7,81 (d, 2H, C-H aromático, o-Ts).

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3), δ (ppm): 25,0 (CH_3 , Ts); 26,3 – 26,7 (CH_3 , lp); 67,2 (C-6); 71,9 (C-5); 80,0 (C-4); 82,2 (C-3); 83,4 (C-2); 105,3 (C-1); 109,2 e 112,9 (C, lp); 128,6 (CH, o-Ts); 129,9 (CH, m-Ts); 132,7 ($\underline{\text{C}}\text{-SO}_2\text{-O}$, Ts); 145,3 ($\underline{\text{C}}\text{-CH}_3$, Ts).

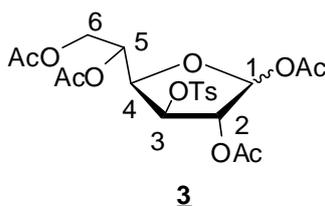
I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3062 (estiramento C-H aromático), 2982 (estiramento assimétrico CH_3), 2918 (estiramento assimétrico CH_2), 1598 (estiramento C=C do anel aromático), 1367 (estiramento assimétrico S=O), 1178 (estiramento simétrico S=O), 1095 (estiramento assimétrico C-O-C), 840 (deformação angular C-H aromático fora do plano).

5.2.3 – Síntese de 1,2,5,6-tetra-O-acetil-3-O-tosil-D-glicofuranose **3**

Em um balão de fundo redondo solubilizou-se 5,0 g (12,06 mmol) de **2** em 15 mL de anidrido acético e sob banho de gelo adicionou-se 15 mL de ácido acético e 15 gotas de ácido sulfúrico.

A reação ficou sob banho de gelo por 1 h e então à temperatura ambiente por 4 h, quando confirmou-se por CCDS (hexano/AcOEt 1:1) o consumo do material de partida. Então foram adicionados 50 mL de água destilada e, após 20 minutos de agitação, bicarbonato de sódio até a neutralização.

A solução foi extraída com diclorometano (300 mL) e lavada com água destilada (100 mL), a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e evaporada até a secura. A purificação foi realizada em CCS, utilizando uma mistura de hexano e AcOEt (70:30) como eluentes. Obteve-se 3,64 g (7,24 mmol), 60% de rendimento da mistura **3**, sendo a proporção de aproximadamente 33% do isômero α e 66 do isômero β . Proporção esta calculada pelo espectro de RMN de ^1H da mistura.



F.M. = $C_{21}H_{26}O_{12}S$

M.M. = 502,49 mol/g

Característica física = óleo amarelo-escuro

Rf = 0,66 p/ o anômero α e 0,63 p/ o anômero β (hexano/AcOEt 1:1);

Revelador = H_2SO_4 20% em etanol.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), J (Hz): isômero α : 1,96; 1,99; 2,07 e 2,10 (4 s, 12 H, 4 CH_3 , Ac); 2,36 (s, 3H, CH_3 , Ts); 3,80 (m, 1H, H-4); 4,10 (m, 2H, H-6a e H-6b); 4,96 (t, 1H, H-3, $J_{H-2,H-3} = 7,0$, $J_{H-3,H-4} = 7,0$); 5,00 - 5,20 (m, 2H, H-2 e H-5); 5,70 (d, 1H, H-1, $J_{H-1,H-2} = 8,0$); 7,35 (d, 2H, CH aromático, m-Ts, $J_{o,m} = 8,0$); 7,76 (d, 2H, CH aromático, o-Ts).

Isômero β : 1,90; 2,03; 2,08 e 2,20 (4 s, 12H, 4 CH_3 , Ac); 2,44 (s, 3H, CH_3 , Ts); 4,10 (m, 2H, H-6a e H-6b); 4,15 (m, 1H, H-4); 5,00 - 5,20 (m, 2H, H-2, H-3, H-5); 6,27 (d, 1H, H-1, $J_{H-1,H-2} = 3$); 7,35 (d, 2H, CH aromático, m-Ts, $J_{o,m} = 8,0$); 7,76 (d, 2H, CH aromático, o-Ts).

RMN ^{13}C (75MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 20,5; 20,7; 20,8; 20,9; 21,1; 21,6 e 21,8 (CH_3Ac , α e β); 29,8 e 29,9 (CH_3-Ts , α e β); 61,4 e 61,5 (C-6, α e β); 67,2 e 67,3 (C-5, α e β); 68,9; 69,8; 70,3; 72,8; 77,4; 79,5 (C-2, C-3 e C-4, α e β); 89,4 e 91,8 (C-1, α e β); 125,4; 127,7; 127,8; 128,4; 129,2; 129,9 e 130,0 (CH, o-Ts e m-Ts, α e β); 133,9 e 134,2 ($\underline{C}-SO_2-O$, Ts, α e β); 145,3 e 145,4 ($\underline{C}-CH_3$, Ts, α e β); 168,8; 169,1; 169,2; 169,4; 165,5; 169,6; 170,7 e 170,8 (C=O, Ac α e β).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3050 (estiramento CH aromático), 2970 (estiramento assimétrico CH_3), 1916 (estiramento assimétrico CH_2), 1753 (estiramento C=O), 1596 (estiramento C=C do anel aromático), 1367 (estiramento assimétrico S=O), 1176 (estiramento simétrico S=O), 1067 (estiramento assimétrico C-O-C), 827 (deformação angular C-H aromático fora do plano).

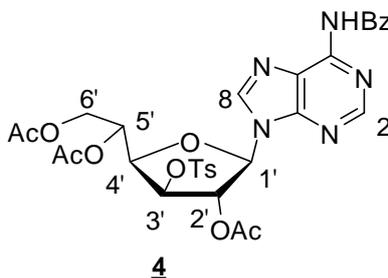
5.2.4 – Síntese de *N*⁶-benzoil-9-[2,5,6-tri-*O*-acetil-3-*O*-tosil-β-D-glicofuranosil]-adenina **4**

Em um balão de 100 mL, previamente seco, adicionou-se 1,0 g (4,17 mmol) de *N*⁶-benzoil-adenina em 8,0 mL de HMDS e 1,0 mL de TMSCl. A solução ficou sob agitação constante e refluxo por 18 h. A solução foi então resfriada e evaporada para eliminação do HMDS.

Então, adicionou-se 1,5 g (3,0 mmol) do açúcar **3**, dissolvidos em 8,0 mL de acetonitrila à base previamente siliada, e sob banho de gelo adicionou-se 0,20 mL (1,10 mmol) de TMSOTf.

Após 24 h sob agitação constante, verificou-se por CCDS (AcOEt) a formação de um produto com o *R*_f menor que o do material de partida. Adicionou-se então uma solução saturada de cloreto de amônio (8 mL) e deixou-se em agitação por 30 min. A mistura de solventes foi diluída em diclorometano (400 mL). Esta mistura foi então lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (50 mL), solução saturada de cloreto de sódio (50 mL) e finalmente com água destilada (50 mL). Logo após, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e evaporada até a secura.

O resíduo foi purificado em CCS (eluentes: AcOEt/metanol 95:05), fornecendo 2,04 g (2,99 mmol), 47,0% de rendimento. Sendo que a porcentagem isomérica foi de praticamente 100,0% de β, pois o isômero α não foi detectado.



F.M. = C₃₁H₃₁N₅O₁₁S

M.M. = 681,67 mol/g

Característica física = Xarope amarelo

*R*_f = 0,48 (AcOEt); Reveladores = H₂SO₄ 20% em etanol e U.V.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 1,69 (s, 3H, CH_3 , Ac); 2,00 (s, 6H, 2 CH_3 , Ac); 2,35 (s, 3H, CH_3 , Ts); 3,98 (m, 1H, H-4'); 4,10-4,15 (dd, 1H, H-6a', $J_{\text{H-6a}',\text{H-5}'} = 3,0$, $J_{\text{H-6a}',\text{H-6b}'} = 11,0$); 4,22-4,28 (dd, 1H, H-6b', $J_{\text{H-6b}',\text{H-5}'} = 5,0$); 5,18-5,32 (m, 3H, H-5', H-2', H-3'); 6,99 (d, 1H, H-1' $J_{\text{H-1}',\text{H-2}'} = 6,0$); 7,28 (d, 2H, CH aromático, m-Ts, $J_{o,m} = 8,0$); 7,44 (m, 3H, CH aromático m-Bz e p-Bz); 7,65 (d, 2H, CH aromático, o-Ts); 8,22 (s, 1H, H-8); 8,24 (d, 2H, CH aromático, o-Bz, $J = 8,0$); 8,38 (s, 1H, H-2); 12,38 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ (ppm): 20,7; 20,9 e 21,8 (CH_3 , Ac); 29,8 (CH_3 , Ts); 62,4 (C-6'); 67,5 (C-5'); 78,9 (C-3'); 79,00 (C-2'); 79,2 (C-4'); 88,3 (C-1'); 122,9 (C-5); 127,9 (CH, m-Bz); 128,1 (CH, m-Ts); 128,9 (CH, o-Bz); 130,3 (CH, o-Ts); 132,9 (CH, p-Bz); 133,6 ($\underline{\text{C}}\text{-C(=O)-Ph}$, Bz); 139,2 ($\underline{\text{C}}\text{-SO}_2\text{-O}$, Ts); 140,6 (C-2); 146,3 ($\underline{\text{C}}\text{-CH}_3$, Ts); 149,8 (C-4); 151,3 (C-6); 152,8 (C-8); 165,0 (C=O; Bz); 168,8, 169,5 e 170,6 (C=O, Ac).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3060 (estiramento CH aromático), 1751 (estiramento C=O de éster), 1700 (estiramento C=O de amida), 1610 e 1580 (estiramento C=C e C=N de anel aromático), 1377 (estiramento assimétrico S=O), 1176 (estiramento simétrico S=O), 1074 (estiramento assimétrico C-O-C), 850 (deformação angular CH aromático fora do plano).

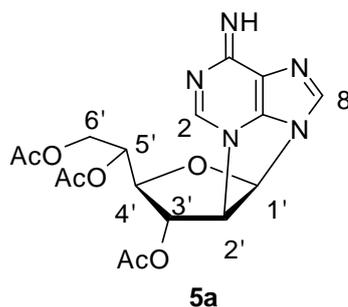
ESI- HRMS (TOF), m/z : Modo negativo: teórico $[\text{M} - \text{H}]^-$ 680,1668; experimental $[\text{M} - \text{H}]^-$ 680,1719. Modo positivo: teórico $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 704,1638; experimental $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 704,1691.

5.2.5 – $N^3,2'$ -ciclo -9-[3',5',6'-tri-O-acetil- β -D-glicofuranosil]-adenina **5a** e $N^3,3'$ -ciclo -9-[2',5',6'-tri-O-acetil- β -D-altrofuranosil]-adenina **5b**

Em um balão de fundo redondo solubilizou-se 100 mg (0,147 mmol) do composto **4** em 3,0 mL de metanol e então adicionou-se 1,0 mL de NH_4OH . A solução ficou sob agitação constante e temperatura ambiente por 24 h. Foi quando por CCDS (AcOEt) verificou-se o término da reação, através do aparecimento de um produto com o R_f menor do que do material de partida. A

solução foi rota-evaporada até *secura*. O resíduo foi então dissolvido em piridina 5,0 mL e sob banho de gelo adicionou-se 3,0 mL de anidrido acético. Após 12 h em agitação à temperatura ambiente verificou-se por CCDS (AcOEt) a formação de dois produtos. A solução foi então evaporada e o resíduo purificado por CCS, utilizando-se diclorometano e metanol como eluentes. Obteve-se 30 mg de **5a** (0,074 mmol, 50%) e 10 mg de **5b**, (0,025 mmol, 16.67%).

*N*³,2'-ciclo-9-[3',5',6'-tri-*O*-acetil-β-D-altrofuranosil]-adenina **5a**



F.M. = C₁₇H₁₉N₅O₇

M.M. = 405,36 mol/g

Característica física = xarope amarelo

R_f = 0,5 (AcOEt); Reveladores = H₂SO₄ 20% em etanol e U.V.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm), J (Hz): 2,08 (CH₃, Ac); 2,14 (s, 6H, 2 x CH₃, Ac); 4,03 (m, 1H, H-5'); 4,08 (dd, 1H, H-6a', J_{H-6a',H-5'} = 3,0 e J_{H-6a',H-6b'} = 11,0); 4,26 (dd, 1H, H-6b', J_{H-6b',H-5'} = 5,0); 4,36 (t, 1H, H-2', J_{H-1',H-2'} = 6,0 e J_{H-2',H-3'} = 6,0); 5,20 (m, 1H, H-4'); 5,30 (dd, 1H, H-3', J_{H-3',H-4'} = 3,0); 5,90 (d, 1H, H-1'); 8,05 (s, 1H, H-8); 8,08 (sl, 1H, H-2).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 20,4, 20,8 e 25,7 (CH₃, Ac); 71,1 (C-6'); 73,4 (C-5'); 80,2 (C-2'); 83,5 (C-3'); 86,0 (C-4'); 89,6 (C-1'); 121,5 (C-5); 141,9 (C-8); 149,5 (C-4); 151,7 (C-6); 153,0 (C-2); 169,6, 170,3 e 170,8 (C=O, Ac).

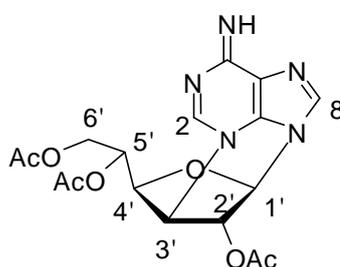
I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3030 (estiramento CH aromático), 2972 (estiramento assimétrico CH₃), 1735 (estiramento C=O de éster), 1666

(estiramento C=N de imina), 1606 e 1580 (estiramento C=N e C=C de anel aromático), 1091 (estiramento assimétrico C-O-C), 850 (deformação angular CH aromático fora do plano).

ESI-MS (TOF), m/z: teórico $[M + Na]^+$ 428,1; experimental $[M + Na]^+$ 428,1.

ESI- HRMS (TOF), m/z: teórico $[M + Na]^+$ 428,1182; experimental $[M + Na]^+$ 428,1183.

*N*³,3'-ciclo-9-[2',5',6'-tri-*O*-acetil-β-D-glicofuranosil]-adenina **5b**



5b

F.M. = C₁₇H₁₉N₅O₇

M.M. = 405,36 mol/g

Característica física = Xarope amarelado

R_f = 0,4 (AcOEt); Revelador = H₂SO₄ 20% em etanol e U.V.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm), J (Hz): 2,02; 2,10 e 2,16 (m, 9H, CH₃, Ac); 4,01 – 4,14 (m, 2H, H-6a' e H-6b'); 4,62 (s, 1H, H-3'); 5,10 – 5,26 (m, 2H, H-5' e H-4'); 5,70 (s, 1H, H-2'); 6,42 (s, 1H, H-1'); 8,42 (sb, 1H, H-8); 8,72 (s, 1H, H-2).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 20,4, 20,8 e 25,7 (CH₃, Ac); 71,0 (C-6'); 73,4 (C-5'); 80,3 (C-3'); 83,4 (C-2'); 86,1 (C-4'); 89,5 (C-1'); 125,9 (C-5); 139,6 (C-8); 152,7 (C-4); 153,2 (C-2); 155,9 (C-6); 169,6; 173,6 e 175,6 (C=O, Ac).

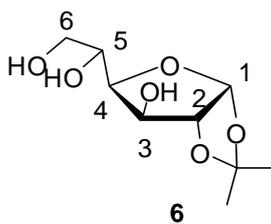
I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3050 (estiramento CH aromático), 2977 (estiramento assimétrico CH₃), 1737 (estiramento C=O de éster), 1658 (estiramento C=N de imina), 1604 e 1577 (estiramento C=N e C=C de anel

aromático), 1085 (estiramento assimétrico C-O-C), 825 (deformação angular CH aromático fora do plano).

5.2.6 – Síntese de 1,2-O-isopropilideno- α -D-glicofuranose **6**

Em um balão de 500 mL solubilizou-se 10 g (38,42 mmol) de **1** em 100 mL de tetrahydrofurano (THF) e sob banho de gelo adicionou-se 50 mL de HCl 2M.

A reação ficou sob estas condições por 4 h até confirmação, por CCDS (AcOEt), do consumo do material de partida. Então neutralizou-se a reação com bicarbonato de sódio e evaporou-se o solvente. Purificou-se em CCS, em hexano e AcOEt como eluentes, obtendo-se 8,05 g (36,5 mmol) do produto com 95% de rendimento.



F.M. = $C_9H_{16}O_6$

M.M. = 220,60 g/mol

Característica física = sólido branco

F.F. (experimental) = 158,3 – 159,0 °C P.F. (literatura)⁵⁵ = 160,0 °C

Rf = 0,33 (AcOEt); Revelador: H_2SO_4 20 % em etanol.

RMN 1H (300 MHz, D_2O) δ (ppm), J (Hz): 1,37, 1,52 (2 x s, 2 x 3H, 2 x CH_3 , lp), 3,61 – 3,67 (dd, 1H, H-6, $J_{H-6,H-6'} = 12,03$, $J_{H-6,H-5} = 6,03$), 3,78 – 3,83 (dd, 1H, H-6', $J_{H-6',H-5} = 2,64$), 3,87 – 3,95 (ddd, 1H, H-5, $J_{H-5,H-4} = 8,80$), 4,08 – 4,12 (dd, 1H, H-4, $J_{H-4,H-3} = 2,50$), 4,32 (d, 1H, H-3), 4,71 (d, 1H, H-2, $J_{H-2,H-1} = 3,6$), 6,01 (d, 1H, H-1).

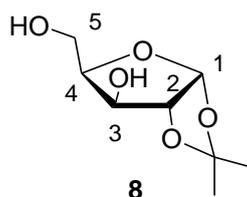
RMN ^{13}C (75MHz, D_2O) δ (ppm): 25,3, 25,5 (2 x CH_3 , lp), 63,8 (C-6), 68,7 (C-3), 73,9 (C-5), 80,1 (C-4), 84,7 (C-2), 105,0 (C-1), 112,9 (C, lp).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3433 e 3319 (estiramento O-H, em ligação de hidrogênio intra e intermolecular), 2991 (estiramento assimétrico CH_3), 2937 (estiramento assimétrico CH_2), 2881 (deformação C-H), 1618 (deformação angular simétrica CH_3), 1458 (deformação angular assimétrica CH_3), 1225 (deformação angular simétrica e assimétrica CH_2 fora do plano), 1090 (estiramento assimétrico C-O-C), 1009 (estiramento C-C-O).

5.2.7 – Síntese de 1,2-O-isopropilideno- α -D-xilofuranose **8**

Em um balão de fundo redondo de 250 mL solubilizou-se 10 g (45,34 mmol) de 1,2-O-isopropilideno- α -D-glicofuranose, em 50 mL de água destilada e a 0 °C adicionou-se 9,70 g (45,34 mmol) de periodato de sódio (NaIO_4). A reação ficou sob estas condições por 45 minutos, até que por CCDS (AcOEt) verificou-se o consumo do material de partida e ao aparecimento de um composto mais apolar que o material de partida que acredita-se seja o intermediário aldeído, composto **7**. Então realizou-se uma extração utilizando diclorometano (300 mL) e após secar a fase orgânica com sulfato de sódio anidro evaporou-se o solvente até a secura, resultando em um óleo incolor que rendeu 7,0 g. Na sequência em um balão de fundo redondo de 250 mL solubilizou-se 7,0 g (37,23 mmol) de 1,2-O-isopropilideno- α -D-xilopentodialdofuranose **7**, em 20 mL de metanol e adicionou-se 2,1 g (55,85 mmol) de borohidreto de sódio (NaBH_4), sob banho de gelo. A temperatura foi mantida por mais 30 minutos então deixou-se a reação à temperatura ambiente. Após 2 h verificou-se por CCDS (AcOEt) o consumo do material de partida, e então adicionou-se uma solução saturada de cloreto de amônio (NH_4Cl) e evaporou-se o solvente.

Ao resíduo realizou-se uma extração, utilizando-se AcOEt (300 mL) e água destilada (100 mL), a fase orgânica, contendo o produto, foi seca com sulfato de sódio anidro e evaporada. O resíduo foi purificado em CCS, utilizando-se como solvente uma mistura de AcOEt/hexano 1:1. Foram obtidos 5,38 g (28,30 mmol) do produto com rendimento de 76,0%.



F.M. = $C_8H_{14}O_5$

M.M. = 190,19 g/mol

Característica física = sólido branco

F.F. (experimental) = 40,3-41,8 °C F.F. (literatura)⁶² = 40,0 - 41,0 °C

Rf = 0,35 (AcOEt); Revelador = H_2SO_4 20% em etanol.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), J (Hz): 1,27 e 1,44 (2 x s, 2 x 3H, 2 x CH_3 , lp); 3,93 – 4,24 (m, 5H, H-5a e H-5b, H-3 e 2 x OH); 4,47 (sl, 1H, H-4); 4,65 (sl, 1H, H-2); 5,92 (sl, 1H, H-1).

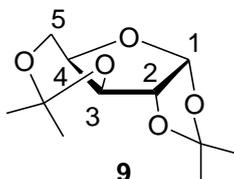
RMN ^{13}C (75MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 26,3 e 26,8 (2 x CH_3 , lp); 60,6 (C-5); 76,1 (C-3); 79,6 (C-4); 85,6 (C-2); 104,9 (C-1); 111,9 (C, lp).

I.V. (Csl), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3410 (estiramento O-H, em ligação de hidrogênio intra e intermolecular), 2987 (estiramento assimétrico CH_3), 2939 (estiramento assimétrico CH_2), 2889 (estiramento CH), 1637 (deformação angular simétrica CH_3), 1217 (deformação angular simétrica e assimétrica CH_2 fora do plano), 1072 (estiramento assimétrico C-O-C), 1014 (estiramento C-C-O).

5.2.8 – Síntese de 1,2;3,5-di-O-isopropilideno- α -D-xilofuranose **9**

Em um balão de 1000 mL adicionou-se 10 g (66,6 mmol) de D-xilose e 600 mL de acetona anidra, em seguida gotejaram-se 2 mL de ácido sulfúrico (H_2SO_{4conc}). A reação permaneceu sob agitação constante e à temperatura ambiente por 24 h, quando verificou-se por CCDS (hexano/AcOEt 7:3) o consumo do material de partida e a formação de um produto com Rf maior. A reação foi neutralizada com bicarbonato de sódio ($NaHCO_3$), filtrada e evaporada. Ao resíduo foi realizada uma extração com diclorometano (300 mL) e água destilada (100 mL). A fase orgânica foi evaporada e o produto da

evaporação foi cristalizado em hexano, obtendo-se 13,6 g (59,1 mmol) do produto (88,6% de rendimento).



F.M. = C₁₁H₁₈O₅

M.M. = 230,26 g/mol

Característica física = sólido amarelo -claro

F.F. (experimental) = 40,3-41,8 °C F.F. (literatura)⁶³ = 42,0 - 43,0 °C

R_f = 0,56 (hexano/AcOEt 7:3); Revelador: 20% H₂SO₄ em etanol.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm), J (Hz): 1,22; 1,27; 1,34; 1,38 (2 x s, 12H, 4 x CH₃, lp); 3,92 - 4,03 (m, 3H, H-4, H-5a e H-5b); 4,19 (s, 1H, H-3); 4,41 (d, 1H, H-2, J_{H-2,H-1} = 3,5); 5,88 (d, 1H, H-1).

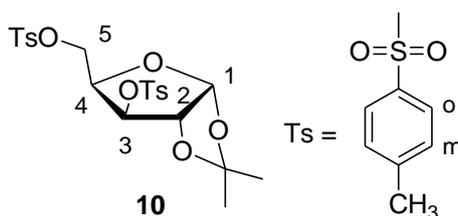
RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃), δ (ppm): 18,7; 26,1; 26,7 e 28,8 (4 x CH₃, lp); 60,1 (C-5); 71,6 (C-3); 73,1 (C-4); 84,6 (C-2); 97,4 (C, lp); 105,2 (C-1); 111,5 (C, lp).

I.V. (Csl), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2989 (estiramento assimétrico CH₃), 2937 (estiramento assimétrico CH₂), 1082 (estiramento assimétrico C-O-C), 1014 (estiramento C-C-O).

5.2.9 – Síntese de 1,2-O-isopropilideno-3,5-di-O-tosil- α -D-xilofuranose **10**

Em um balão de 250 mL solubilizou-se 5,0 g (26,30 mmol) de 1,2-O-isopropilideno- α -D-xilofuranose **8** em 50 mL de diclorometano anidro, em seguida adicionou-se 10,9 g (89,38 mmol) de DMAP e 13,0 g (68,35 mmol) de Cloreto de Tosila. A reação permaneceu sob agitação constante e banho de gelo por 24 h, quando verificou-se por CCDS (hexano/AcOEt 1:1) o consumo do material de partida e a formação de um produto com R_f superior ao do material de partida. À solução realizou-se uma extração com diclorometano (300 mL) e solução saturada de NaHCO₃ (50 mL). Em seguida a fase orgânica

foi lavada com água destilada (50 mL), seca com sulfato de sódio anidro e evaporada. Ao resíduo da evaporação realizou-se uma coluna rápida com uma mistura hexano/acetato de etila 9:1 em um plug de sílica, obtendo-se 9,2 g (18,45 mmol) do produto (70% de rendimento).⁶⁴



F.M. = $C_{22}H_{26}O_9S_2$

M.M. = 498,57 g/mol

Característica física = sólido branco

F.F. (experimental) = 101,0 – 102,0 °C

Rf = 0,7 (hexano/AcOEt 1:1); Revelador: 20% H_2SO_4 em etanol e U.V..

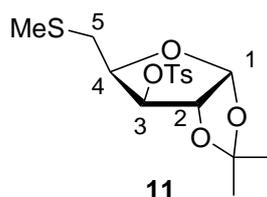
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm), J (Hz): 1,26 e 1,42 (2 x s, 2 x 3H, 2 x CH_3 , lp); 2,45 e 2,48 (2 x s, 2 x 3H, 2 x CH_3 , Ts); 3,99 - 4,05 (dd, 2H, H-5a e H-5b, $J_{H-5a,H-5b} = 6,5$, $J_{H-5,H-4} = 4,0$); 4,30 - 4,35 (m, 1H, H-4); 4,67 (d, 1H, H-2, $J_{H-2,H-1} = 3,5$); 4,76 (d, 1H, H-3, $J_{H-3,H-4} = 2,7$); 5,86 (d, 1H, H-1); 7,33 - 7,41 (m, 4H, C-H aromático, m-Ts); 7,71 - 7,80 (m, 4H, C-H aromático, o-Ts).

RMN ^{13}C (75MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 21,8 e 21,9 (2 X CH_3 , Ts); 26,4 e 26,7 (2 x CH_3 , lp); 66,1 (C-5); 76,4 (C-4); 81,4 (C-3); 83,1 (C-2); 104,9 (C-1); 112,9 (C, lp); 128,2 (CH, o-Ts); 130,1 e 130,5 (CH, m-Ts); 132,3 e 132,5 (\underline{C} - SO_2 -O, Ts); 145,4 e 146,1 (\underline{C} - CH_3 , Ts).

I.V. (Csl), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3055 (estiramento C-H aromático), 2989 (estiramento assimétrico CH_3), 2937 (estiramento assimétrico CH_2), 1599 (estiramento C=C do anel aromático), 1371 (estiramento assimétrico S=O), 1178 (estiramento simétrico S=O), 1095 (estiramento assimétrico C-O-C), 1020 (estiramento C-C-O), 815 (deformação angular C-H aromático fora do plano).

5.2.10 – Síntese de 1,2-O-isopropilideno-5-S-metil-3-O-tosil- α -D-xilofuranose **11**

Em um balão de 250 mL solubilizou-se 8,0 g (16,05 mmol) de 1,2-O-isopropilideno-3,5-di-O-tosil- α -D-xilofuranose **10** em 10 mL de DMF tratado com KOH, em seguida adicionou-se 1,70 g (24,26 mmol) de tiometóxido de sódio (MeS^-Na^+). A reação permaneceu sob agitação constante e aquecimento a 120 °C por 24 h. Após este tempo verificou-se por CCDS (hexano/AcOEt 8:2) o consumo do material de partida e a formação de um produto com Rf superior ao do material de partida. Então, evaporou-se o solvente até a secura e o resíduo foi extraído com AcOEt (500 mL) e água destilada (100 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e evaporada até a secura. A purificação foi realizada em CCS (eluente hexano/AcOEt 9:1), fornecendo 4,8 g (12,84 mmol) do produto com 80% de rendimento.



F.M. = $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{S}_2$

M.M. = 374,47 mol/g

Característica física = óleo marron-alaranjado

Rf = 0,6 (hexano/AcOEt 8:2); Revelador = H_2SO_4 20% em etanol.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 1,22 e 1,42 (2 x s, 2 x 3H, 2 x CH_3 , Ip); 2,00 (s, 3H, CH_3 , SMe); 2,39 (s, 3H, CH_3 , Ts); 2,43 – 2,48 (dd, 1H, H-5a); 2,56 – 3,63 (dd, 1H, H-5b, $J_{\text{H-5b,H-4}} = 6,0$, $J_{\text{H-5b,H-5a}} = 3,0$); 4,24- 4,29 (m, 1H, H-4); 4,64 (d, 1H, H-2, $J_{\text{H-2,H-1}} = 3,0$); 4,78 (s, 1H, H-3); 5,84 (d, 1H, H-1); 7,31 (d, 2H, CH aromático, m-Ts, $J_{\text{o,m}} = 7,0$); 7,75 (d, 2H, CH aromático, o-Ts).

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3), δ (ppm): 16,2 (CH_3 , SMe); 21,6 (CH_3 , Ts); 26,1 e 26,5 (2 x CH_3 , Ip); 31,2 (C-5); 78,7 (C-4); 82,2 (C-3); 82,9 (C-2); 104,6

(C-1); 112,2 (C, Ip); 127,9 (CH, o-Ts); 130,1 (CH, m-Ts); 132,7 (C-SO₂-O, Ts); 145,5 (C-CH₃, Ts).

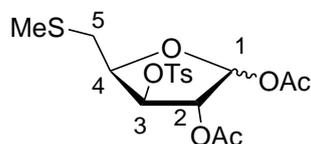
I.V. (Csl), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3065 (estiramento C-H aromático), 2987 (estiramento assimétrico CH₃), 2922 (estiramento assimétrica CH₂), 1597 (estiramento C=C do anel aromático), 1373 (estiramento assimétrico S=O), 1178 (estiramento simétrico S=O), 1080 (estiramento assimétrico C-O-C), 1020 (estiramento C-C-O).

5.2.11 – Síntese de 1,2-di-O-acetil-5-S-metil-3-O-tosil-D-xilofuranose **12**

Em um balão de fundo redondo solubilizou-se 3,0 g (8,01 mmol) de **11** em 15 mL de anidrido acético e sob banho de gelo adicionou-se 15 mL de ácido acético e 15 gotas de ácido sulfúrico.

A reação ficou sob banho de gelo por 1 h e então à temperatura ambiente por 3 h, quando confirmou-se por CCDS (hexano/AcOEt 8:2) o consumo do material de partida. Então foram adicionados 50 mL de água destilada e, após 20 minutos de agitação, bicarbonato de sódio até a neutralização.

A solução foi extraída com AcOEt (500 mL) e lavada com água destilada (150 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e evaporada até a secura. A purificação foi realizada em CCS, utilizando hexano e AcOEt como eluentes, obtendo-se 1,61 g (3,85 mmol), 60% de rendimento da mistura **12**, sendo a proporção de aproximadamente 50% do isômero α e 50 do isômero β . Proporção esta calculada pelo espectro de RMN de ¹H da mistura.



12

F.M. = C₁₇H₂₂O₈S₂

M.M. = 418,48 mol/g

Característica física = óleo marrom

Rf = 0,4 (hexano/AcOEt 8:2); Revelador = H₂SO₄ 20% em etanol.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 2,05 – 2,13 (m, 18H, 4 x CH_3 , Ac (α e β), 2 x CH_3 , MeS (α e β)); 2,47 (s, 6H, 2 x CH_3 , Ts (α e β)); 2,72 – 2,77 (m, 4H, 2 x $\text{CH}_2\text{-S}$ (α e β)); 4,48 – 4,55 (m, 2H, H-4, (α e β)); 4,96 (d, 1H, H-2 α , $J_{\text{H-2}\alpha, \text{H-1}\alpha} = 3,7$); 5,17 (sl, 2H, H-3 β e H-2 β); 5,30 (sl, 1H, H-3 α); 6,02 (s, 1H, H-1 α); 6,35 (d, 1H, H-1 β); 7,36 – 7,39 (m, 4H, CH aromático m-Ts, (α e β)); 7,84 – 7,86 (m, 4H, CH aromático o-Ts, (α e β)).

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3), δ (ppm): 16,4; 16,9; 20,1; 20,1; 20,6; 20,8; 21,1 e 21,8 (CH_3Ac , CH_3S e $\text{CH}_3\text{-Ts}$, (α e β)); 33,1 e 33,3 (C-5, α e β); 76,0; 78,6; 78,9; 79,9; 80,9 e 82,3 (C-2, C-3 e C-4, α e β); 93,0 e 98,7 (C-1, α e β); 128,1 e 128,2 (CH, o-Ts, (α e β)); 130,1 (CH, m-Ts, (α e β)); 133,0 ($\underline{\text{C}}\text{-SO}_2\text{-O}$, Ts (α e β)); 145,7 ($\underline{\text{C}}\text{-CH}_3$, Ts (α e β)); 168,8; 169,1 e 169,3 (C=O, Ac (α e β)).

I.V. (Csl), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3049 (estiramento CH aromático), 2984 (estiramento assimétrico CH_3), 2924 (estiramento assimétrico CH_2), 1757 (estiramento C=O), 1597 (estiramento C=C do anel aromático), 1371 (estiramento assimétrico S=O), 1217 (deformação angular simétrica e assimétrica CH_2 fora do plano), 1178 (estiramento simétrico S=O), 1095 (estiramento assimétrico C-O-C), 1012 (estiramento C-C-O).

5.2.12 – Síntese de N^6 -benzoil-9-[2'-O-acetil-5'-S-metil-3'-O-tosil- β -D-xilofuranosil]-adenina **13**

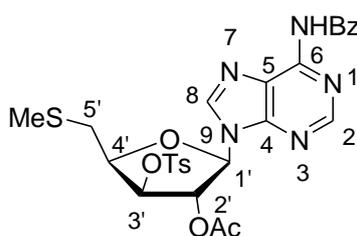
Em um balão de 100 mL, previamente seco, adicionou-se 300 mg (1,25 mmol) de N^6 -benzoil-adenina em 4,0 mL de HMDS e 0,5 mL de TMSCl. A solução ficou sob agitação constante e refluxo por 18 h e logo após foi resfriada e evaporada para eliminação do HMDS.

Então, adicionou-se 500 mg (1,20 mmol) do açúcar **12**, dissolvidos em 5 mL de acetonitrila, juntamente com a base previamente sililada e, sob banho de gelo adicionou-se 0,20 mL (1,10 mmol) de TMSOTf.

Após 24 h sob agitação constante, verificou-se por CCDS (AcOEt) a formação de dois produtos com o Rf menor que o do açúcar de partida. Adicionou-se então uma solução saturada de cloreto de amônio (5 mL) e

deixou-se em agitação por 30 min. A mistura de solventes foi diluída em diclorometano (200 mL). Esta mistura foi então lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (20 mL), solução saturada de cloreto de sódio (30 mL) e finalmente com água destilada (50 mL). Logo após, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e evaporada até a secura.

O resíduo foi purificado em CCS (eluentes: AcOEt e metanol), 154 mg do isômero β , com 30,8% de rendimento.



13

F.M. = $C_{27}H_{27}N_5O_7S_2$

M.M. = 597,66 mol/g

Característica física = sólido amorfo amarelado

F.F. = 107,1-109,3 °C

Rf = 0,45 (AcOEt); Reveladores = H_2SO_4 20% em etanol e U.V.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), J (Hz): 2,16-2,17 (m, 6H, CH_3 , Ac e CH_3 , SMe); 2,38 (s, 3H, CH_3 , Ts); 2,84 – 2,97 (dd, 2H, H-5'a e H-5'b, $J_{H-5a,H-5b} = 13$ e $J_{H-5,H-4} = 6,0$); 4,50- 4,55 (m, 1H, H-4); 5,15 (d, 1H, H-2, $J_{H-2,H-1} = 3,7$); 5,38 (s, 1H, H-3); 6,20 (d, 1H, H-1); 7,22 (d, 2H, CH aromático m-Ts, $J_{o,m} = 8,0$); 7,53 (t, 2H, CH aromático m-Bz, $J = 7,0$); 7,57 – 7,60 (m, 1H, CH aromático p-Bz); 7,68 (d, 2H, CH aromático o-Ts); 8,04 (d, 2H, CH aromático o-Bz); 8,20 (s, 1H, H-2); 8,67 (s, 1H, H-8); 9,35 (sl, 1H, NH).

RMN ^{13}C (75MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 16,8 (CH_3 , SMe); 20,8 (CH_3 , Ac); 21,9 (CH_3 , Ts); 31,9 (C-5'); 79,2 (C-4'); 80,6 (C-2'); 82,2 (C-3'); 87,9 (C-1'); 122,8 (C-5); 127,9 e 128,1 (CH, m-Bz e CH, o-Ts); 129,1 (CH, o-Bz); 130,1 (CH, m-Ts); 132,6 (\underline{C} -C(=O)-Ph, Bz); 133,1 (CH, p-Bz); 133,5 (\underline{C} -SO₂-O, Ts);

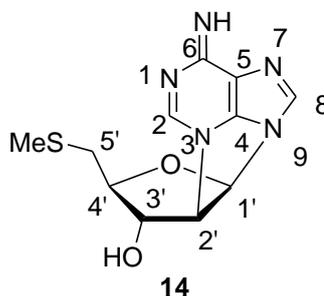
141,1 (C-8); 146,2 (C-CH₃, Ts); 149,5 (C-4); 150,3 (C-6); 152,7 (C-2); 165,1 (C=O, Bz); 168,8 (C=O, Ac).

I.V. (Csl), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3328 (estiramento N-H), 3040 (estiramento CH aromático), 1753 (estiramento C=O de éster), 1697 (estiramento C=O de amida), 1610 (estiramento C=C de anel aromático), 1222 (estiramento assimétrico S=O), 1178 (estiramento simétrico S=O), 1095 (estiramento assimétrico C-O-C), 1060 (estiramento C-C-O), 754 (deformação angular CH aromático fora do plano).

ESI-MS (TOF), m/z: teórico [M + Na]⁺ 620,1; experimental [M + Na]⁺ 620,2.

5.2.13 – Síntese de N³,2'-ciclo-9-[5'-S-metil-β-D-arabinofuranosil]-adenina **14**

Em um balão de fundo redondo solubilizou-se 200 mg (0,335 mmol) do composto **13** em 6 mL de metanol e então adicionou-se 4 mL de NH₄OH. A solução ficou sob agitação constante e temperatura ambiente por 24 h. Foi quando por CCDS (AcOEt) verificou-se o término da reação, através do aparecimento de um produto com o R_f menor do que do material de partida. A solução foi então neutralizada e evaporada em rota-evaporador até *secura*. O resíduo foi purificado por CCS, utilizando-se diclorometano e metanol como eluentes. Obteve-se 83,40 mg (0,299 mmol) do produto puro, rendimento de 89,23%.



F.M. = C₁₁H₁₃N₅O₂S

M.M. = 279,32 mol/g

Característica física = sólido branco amorfo

F.F. (experimental) = 108,7 -110,4°C

R_f = 0,3 (AcOEt); Revelador = 20% H₂SO₄ em etanol e U.V.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 2,09 (s, 3H, CH_3 , SMe); 2,68 – 2,80 (m, 2H, CH_2S); 4,19 (s, 1H, H-2'); 4,45 – 4,47 (m, 2H, H-3' e H-4'); 5,86 (sl, 2H, OH e NH); 6,17 (s, 1H, H-1'); 7,96 (s, 1H, H-8); 8,35 (s, 1H, H-2).

RMN ^{13}C (100MHz, CDCl_3), δ (ppm): 16,3 (CH_3 , SMe); 35,3 (C-5'); 58,0 (C-2'); 59,9 (C-3'); 80,0 (C-4'); 84,5 (C-1'); 120,5 (C-5); 140,1 (C-8); 149,6 (C-4); 153,3 (C-2); 155,7 (C-6).

I.V. (Csl), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3369 e 3300 (estiramento O-H e N-H), 3175 (estiramento CH aromático), 2914 (estiramento assimétrico CH_3), 2852 (estiramento assimétrico CH_2), 1660 (estiramento C=N de imina), 1625, 1577, 1404 (estiramento C=C de anel aromático), 1300 (deformação angular simétrica e assimétrica CH_2 fora do plano), 1088 (estiramento assimétrico C-O-C), 842 (deformação angular CH aromático fora do plano).

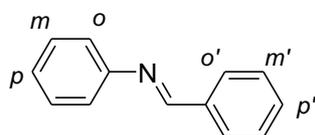
ESI-MS (TOF), m/z: teórico $[\text{M} + \text{Na}]^+ 302,1$; experimental $[\text{M} + \text{Na}]^+ 302,0$.

ESI- HRMS (TOF), m/z: teórico $[\text{M} + \text{Na}]^+ 302,0688$; experimental $[\text{M} + \text{Na}]^+ 302,0694$.

5.2.14 - Síntese dos aza-estibenóides derivados da anilina **15a-h**

Procedimento geral:

Em um balão de fundo redondo de 100 mL solubilizou-se 10,0 mmol de anilina, em 20 mL de etanol e em seguida adicionou-se 11,0 mmol do aldeído aromático de interesse. Então deixou-se a reação à temperatura ambiente e agitação constante. Após certo intervalo que variou de 10 minutos a 24 h, dependendo do aldeído aromático, verificou-se a formação de precipitado. O resíduo foi então filtrado, lavado com etanol, seco em estufa e levado às caracterizações necessárias.

5.2.14.1 – Caracterização de *N*-(benzilideno)anilina **15a****15a**

F.M. = C₁₃H₁₁N

M.M. = 181,23 g/mol

Característica física = xarope marrom

P.F. (experimental) = semi-sólido °C F.F. (literatura)¹⁰⁸ = 50,9-51,7 °C

R_f = 0,75 (Hexano/AcOEt 7:3); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.

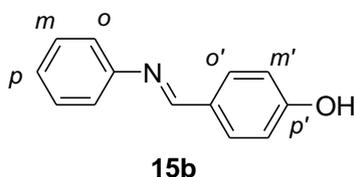
Rendimento = 89%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), J (Hz): 7,22 - 7,28 (m, 3H, CH arom., *m*-Ar e *p*-Ar); 7,39 - 7,44 (m, 2H, CH arom., *o*-Ar); 7,50 - 7,53 (m, 3H, CH arom., *m'*-Ar e *p'*-Ar); 7,93 - 7,98 (m, 2H, CH arom., *o'*-Ar); 8,61 (s, 1H, CH imina).

RMN ¹³C (75MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 120,9 (CH arom., *o*-Ar); 125,9 (CH arom., *p*-Ar); 128,4; 128,6; 128,7; 129,1 (CH arom., *m'*-Ar, *o'*-Ar e *m*-Ar); 131,4 (CH arom., *p'*-Ar); 132,4 (C-CH=N-Ar); 151,4 (C-N=CH-Ar); 160,6 (C=N, imina).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3053 (estiramento CH aromático), 1620 (estiramento C=N), 1570 (estiramento C=C), 761 (deformação do anel aromático).

5.2.14.2 – Caracterização de *N*-(*p*'-hidroxi-benzilideno)anilina **15b**



F.M. = C₁₃H₁₁NO

M.M. = 197,23 g/mol

Característica física = pó branco

F.F. (experimental) = 89,2-90,7 °C F.F. (literatura)¹⁰⁹ = 90,0-91,0 °C

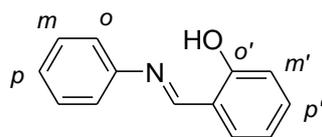
Rf = 0,60 (Hexano/AcOEt 7:3); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.

Rendimento = 74%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6,90 (d, 2H, CH arom., *m*'-Ar, $J_{m',o'} = 8,4$); 7,18 - 7,21 (m, 3H, CH arom., *m*-Ar e *p*-Ar); 7,35 - 7,40 (m, 2H, CH arom., *o*-Ar); 7,79 (d, 2H, CH arom., *o*'-Ar); 8,44 (s, 1H, CH imina), 10,18 (sl, 1H, OH).

RMN ¹³C (75MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 115,7 (CH arom., *m*'-Ar); 120,9 (CH arom., *o*-Ar); 125,3 (CH arom., *p*-Ar); 127,5 (C-CH=N-Ar); 129,1 (CH arom., *m*-Ar); 130,7 (CH arom., *o*'-Ar); 151,9 (C-N=CH-Ar); 160,0 (C=N, imina); 160,7 (C-OH).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3438 (estiramento O-H, em ligação de hidrogênio intermolecular), 3060 (estiramento CH aromático), 1602 (estiramento C=N), 1573 (estiramento C=C), 1164 (estiramento assimétrico C-O), 840 (deformação do anel aromático).

5.2.14.3 – Caracterização de *N*-(*o*'-hidroxi-benzilideno)anilina **15c****15c**F.M. = C₁₃H₁₁NO

M.M. = 197,23 g/mol

Característica física = cristais amarelos

F.F. (experimental) = 50,7-51,4 °C F.F. (literatura)¹¹⁰ = 50,0-50,5 °C

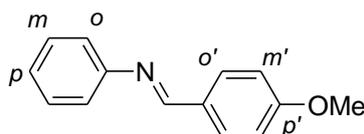
Rf = 0,68 (Hexano/AcOEt 7:3); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.

Rendimento = 63%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), J (Hz): 6,99 (t, 2H, CH arom., *m*'-Ar, *J*_{*m*'*o*'} = 7,5); 7,32 (t, 1H, CH arom. *p*-Ar, *J*_{*p*'*m*'} = 7,5); 7,40 - 7,50 (m, 5H, CH arom., *o*-Ar, *m*-Ar e *p*-Ar); 7,66 (d, 1H, CH arom., *o*'-Ar, *J*_{*o*'*m*'} = 7,5); 8,96 (s, 1H, CH imina), 10,33 (sl, 1H, OH).

RMN ¹³C (75MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 116,5 (CH arom., *m*'-Ar); 119,1 (C-CH=N-Ar); 121,3 (CH arom., *m*'-Ar e *o*-Ar); 126,9 (CH arom., *p*-Ar); 129,4 (CH arom., *m*-Ar); 132,2 (CH arom., *p*'-Ar); 133,5 (CH arom., *o*'-Ar); 148,0 (C-N=CH-Ar); 160,2 (C-OH); 163,5 (C=N, imina).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3450 (estiramento O-H, em ligação de hidrogênio intra e intermolecular), 3075 (estiramento CH aromático), 1614 (estiramento C=N), 1580 (estiramento C=C), 850 (deformação do anel aromático).

5.2.14.4 – Caracterização de *N*-(*p*'-metoxi-benzilideno)anilina **15d****15d**F.M. = C₁₄H₁₃NO

M.M. = 211,26 g/mol

Característica física = pó cristalino bege

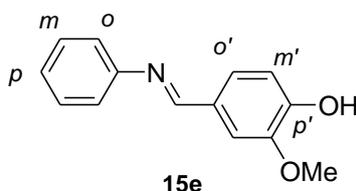
F.F. (experimental) = 61,4-62,1 °C F.F. (literatura)¹⁰⁹ = 62,7-63,4°C
 Rf = 0,74 (Hexano/AcOEt 7:3); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.
 Rendimento = 65%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 3,83 (s, 3H, CH₃, OMe); 7,06 (d, 2H, CH arom., *m'*-Ar, *J*_{*m'*,*o'*} = 8,5); 7,19 - 7,24 (m, 3H, CH arom., *m*-Ar e *p*-Ar); 7,40 (t, 2H, CH arom., *o*-Ar, *J*_{*o'*,*m'*} = 7,5); 7,88 (d, 2H, CH arom., *o'*-Ar, *J*_{*o'*,*m'*} = 8,5); 8,51 (s, 1H, CH imina).

RMN ¹³C (75MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 55,3 (CH₃, OMe); 114,2 (CH arom., *m'*-Ar); 120,8 (CH arom., *o*-Ar); 125,5 (CH arom., *p*-Ar); 128,9 (C-CH=N-Ar); 129,1 (CH arom., *m*-Ar); 130,4 (CH arom., *o'*-Ar); 151,7 (C-N=CH-Ar); 159,8 (C=N, imina); 161,9 (C-OH).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3049 (estiramento CH aromático), 2980 (estiramento CH₃ alifático), 1602 (estiramento C=N), 1568 (estiramento C=C), 1165 (estiramento C-O), 1122 (estiramento C-C-O), 844 (deformação do anel aromático).

5.2.14.5 – Caracterização de *N*-(*p'*-hidroxi-*m'*-metóxi-benzilideno)anilina **15e**



F.M. = C₁₄H₁₃NO₂

M.M. = 227,26 g/mol

Característica física = pó marrom

F.F. (experimental) = 53,1-54,2 °C F.F. (literatura)¹¹¹ = 52,0-53,0 °C

Rf = 0,55 (Hexano/AcOEt 7:3); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.

Rendimento = 63%

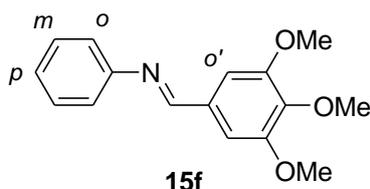
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 3,84 (s, 3H, CH₃, OMe); 6,91 (d, 1H, CH arom., *m'*-Ar, *J*_{*m'*,*o'*} = 8,0); 7,19 - 7,22 (m, 3H, CH arom., *m*-Ar,

p-Ar); 7,32 - 7,41 (m, 3H, CH arom., *o*-Ar e *o'*-Ar); 7,53 (s, 1H, CH arom., *o'*-Ar); 8,43 (s, 1H, CH imina); 9,77 (sl, 1H, OH).

RMN ^{13}C (75MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 55,6 (CH₃, OMe); 110,5 (CH arom., *o'*-Ar); 115,3 (CH arom., *m'*-Ar); 120,8 (CH arom., *o*-Ar); 124,1 (CH arom., *o'*-Ar); 125,3 (CH arom., *p*-Ar); 128,8 (C-CH=N-Ar); 129,1 (CH arom., *m*-Ar); 147,9 (C-OMe); 150,2 (C-N=CH-Ar); 160,2 (C=N, imina).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm $^{-1}$): 3070 (estiramento CH aromático), 2970 (estiramento assimétrico CH₃), 1622 (estiramento C=N), 1580 (estiramento C=C), 1160 (estiramento assimétrico C-O), 875 (deformação do anel aromático).

5.2.14.6 – Caracterização de *N*-(*m'*,*p'*,*m'*-tri-metóxi-benzilideno)anilina **15f**



F.M. = C₁₆H₁₇NO₃

M.M. = 271,12 g/mol

Característica física = sólido cristalino amarelo

P.F. (experimental) = 134,4 °C P.F. (literatura)¹¹² = 135,0 °C

R_f = 0,68 (Hexano/AcOEt 7:3); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.

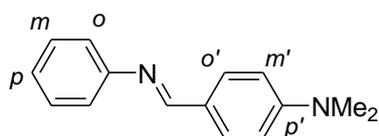
Rendimento = 87%

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 2,84 (s, 3H, CH₃, OMe); 2,93 (s, 6H, CH₃, OMe); 6,30 - 6,36 (m, 5H, CH arom., *o'*-Ar, *m*-Ar e *p*-Ar); 6,49 (t, 2H, CH arom., *o*-Ar, $J_{o,m} = 8,0$); 7,58 (s, 1H, CH imina).

RMN ^{13}C (75MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 55,6 e 59,8 (CH₃, OMe); 105,6 (CH arom., *o'*-Ar); 120,6 (CH arom., *o*-Ar); 125,5 (CH arom., *p*-Ar); 128,9 (CH arom., *m*-Ar); 131,2 (C-CH=N-Ar); 140,1 e 151,2 (C-OMe); 152,9 (C-N=CH-Ar); 159,9 (C=N, imina).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3058 (estiramento CH aromático), 2970 (estiramento assimétrico CH₃), 1629 (estiramento C=N), 1583 (estiramento C=C), 1124 (estiramento assimétrico C-O), 856 (deformação do anel aromático).

5.2.14.7 – Caracterização de *N*-(*p*'-dimetilamino-benzilideno)anilina **15g**



15g

F.M. = C₁₅H₁₆N₂

M.M. = 224,30 g/mol

Característica física = cristais amarelos

F.F. (experimental) = 96,8-97,3°C F.F. (literatura)¹¹³ = 97,0-98,0 °C

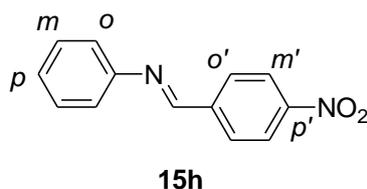
Rf = 0,50 (Hexano/AcOEt 7:3); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.

Rendimento = 72%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 3,00 (s, 6H, 2 x CH₃, NMe₂); 6,77 (d, 2H, CH arom., *m*'-Ar, *J*_{*m*',*o*'} = 8,5); 7,14 - 7,19 (m, 3H, CH arom., *p*-Ar e *m*-Ar); 7,36 (t, 2H, CH arom., *o*-Ar, *J*_{*o*,*m*} = 7,5); 7,75 (d, 2H, CH arom., *o*'-Ar, *J*_{*o*',*m*'} = 8,5); 8,39 (s, 1H, CH imina).

RMN ¹³C (75MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 39,6 (CH₃, NMe₂); 111,4 (CH arom., *m*'-Ar); 120,8 (CH arom., *o*-Ar); 123,8 (C-CH=N-Ar); 124,8 (CH arom., *p*-Ar); 129,0 (CH arom., *o*'-Ar); 130,2 (CH arom., *m*-Ar); 130,6 (C-N=CH-Ar); 152,3 (C-NMe₂); 159,9 (C=N, imina).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3022 (estiramento CH aromático), 2894 (estiramento assimétrico CH₃), 1600 (estiramento C=N), 1570 e 1530 (estiramento C=C), 815 (deformação do anel aromático).

5.2.14.7 – Caracterização de *N*-(*p*'-nitro-benzilideno)anilina **15h**

F.M. = C₁₃H₁₀N₂O₂

M.M. = 226,23 g/mol

Característica física = pó amarelo

F.F. (experimental) = 89,6-90,7 °C F.F. (literatura)¹¹¹ = 90,0-90,5 °C

Rf = 07 (Hexano/AcOEt 7:3); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.

Rendimento = 75%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), J (Hz): 7,28 - 7,35 (m, 3H, CH arom., *m*-Ar e *p*-Ar); 7,43 - 7,48 (m, 2H, CH arom., *o*-Ar); 8,19 (d, 2H, CH arom., *o*'-Ar, *J*_{*o*'*m*'} = 8,3); 8,35 (d, 2H, CH arom., *m*'-Ar); 8,80 (s, 1H, CH imina).

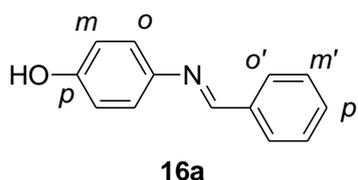
RMN ¹³C (75MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 121,2 (CH arom., *o*-Ar); 123,9 (CH arom., *m*'-Ar); 126,8 (CH arom., *p*-Ar); 129,2 (CH arom., *o*'-Ar); 129,6 (CH arom., *m*-Ar); 141,5 (C-CH=N-Ar); 148,8 (C-NO₂); 150,5 (C-N=CH-Ar); 158,8 (C=N, imina).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3105 (estiramento CH aromático), 1600 (estiramento C=N), 1514 (estiramento C=C), 1342 (estiramento N=O), 850 (deformação do anel aromático).

5.2.15 – Síntese dos aza-estibenóides derivados da 4-hidroxi-anilina **16a-h**

Procedimento geral:

Em um balão de fundo redondo de 100 mL solubilizou-se 10,0 mmol de 4-hidroxi-anilina, em 20 mL de etanol e em seguida adicionou-se 11,0 mmol do aldeído aromático de interesse. Então deixou-se a reação à temperatura ambiente e agitação constante. Após certo intervalo que variou de 10 minutos a 24 h, dependendo do aldeído aromático, verificou-se a formação de precipitado. O resíduo foi então filtrado, lavado com etanol, seco em estufa e levado às caracterizações necessárias.

5.2.15.1 - Caracterização de *p*-hidroxi-*N*-(benzilideno)anilina **16a**

F.M. = C₁₃H₁₁NO

M.M. = 197,23 g/mol

Característica física = pó cristalino marrom-claro

P.F. (experimental) = 189,3 °C F.F. (literatura)¹¹⁵ = 189 - 191 °C

R_f = 0,66 (Hexano/AcOEt 1:1); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.

Rendimento = 63%

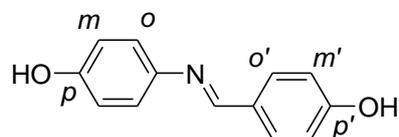
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), J (Hz): 6,83 (d, 2H, CH arom., *m*-Ar, *J*_{m,o} = 8,0); 7,21 (d, 2H, CH arom., *o*-Ar); 7,48 (sl, 3H, CH arom., *m'*-Ar e *p'*-Ar); 7,90 (sl, 2H, CH arom., *o'*-Ar); 8,61 (s, 1H, CH imina), 9,52 (sl, 1H, OH).

RMN ¹³C (75MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 115,4 (CH arom., *m*-Ar); 122,2 (CH arom., *o*-Ar); 128,2 (CH arom., *m'*-Ar); 128,4 (CH arom., *o'*-Ar); 130,5 (CH arom., *p'*-Ar); 136,2 (C-CH=N-Ar); 142,3 (C-N=CH-Ar); 156,0 (C-OH); 156,8 (C=N, imina).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3440 (estiramento O-H, em ligação de hidrogênio intermolecular), 3061 (estiramento CH aromático), 1624 (estiramento C=N),

1508 (estiramento C=C), 1184 (estiramento assimétrico C-O), 837 (deformação do anel aromático).

5.2.15.2 - Caracterização de *p*-hidroxi-*N*-(*p'*-hidroxi-benzilideno)anilina **16b**



16b

F.M. = C₁₃H₁₁NO₂

M.M. = 213,26 g/mol

Característica física = sólido vermelho escuro

P.F. (experimental) = 203,7 °C F.F. (literatura)¹¹⁵ = 203 - 205 °C

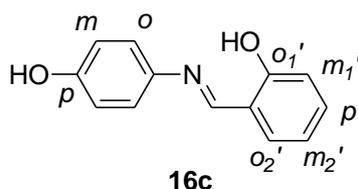
R_f = 0,59 (Hexano/AcOEt 1:1); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.

Rendimento = 62%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), *J* (Hz): 6,76 – 6,87 (m, 4H, CH arom., *m*-Ar e *m'*-Ar); 7,12 (d, 2H, CH arom., *o*-Ar, *J*_{*o,m*} = 8,5); 7,73 (d, 2H, CH arom., *o'*-Ar, *J*_{*o',m'*} = 8,5); 8,43 (s, 1H, CH imina), 9,43 e 10,05 (2 x sl, 2 x 1H, 2 x OH).

RMN ¹³C (75MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 115,7 e 115,8 (CH arom., *m'*-Ar e *m*-Ar); 122,2 (CH arom., *o*-Ar); 127,9 (C-CH=N-Ar); 130,3 (CH arom., *o'*-Ar); 143,3 (C-N=CH-Ar); 155,7 e 157,1 (2 x C-OH); 160,2 (C=N, imina).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3416 (estiramento O-H, em ligação de hidrogênio intermolecular), 3240 (estiramento CH aromático), 1607 (estiramento C=N), 1587 e 1514 (estiramento C=C), 1163 (estiramento assimétrico C-O), 833 (deformação do anel aromático).

5.2.15.3 - Caracterização de *p*-hidroxi-*N*-(*o*'-hidroxi-benzilideno)anilina **16c**

F.M. = C₁₃H₁₁NO₂

M.M. = 213,26 g/mol

Característica física = sólido cristalino vermelho

P.F. (experimental) = 141,4 °C P.F. (literatura)¹¹⁶ = 140,0 °C

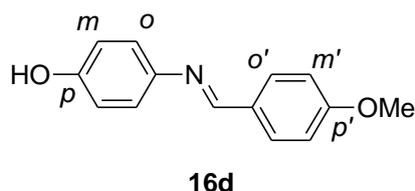
Rf = 0,67 (Hexano/AcOEt 1:1); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.

Rendimento = 55%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), J (Hz): 6,83 – 6,96 (m, 4H, CH arom., *m*-Ar, *m*₁'-Ar e *m*₂'-Ar); 7,30 – 7,38 (m, 3H, CH arom., *p*'-Ar e *o*-Ar); 7,58 (d, 1H, CH arom., *o*'-Ar, *J*_{*o*,*m*₁'} = 7,5); 8,89 (s, 1H, CH imina), 9,72 – 9,96 (sl, 2 x 1H, 2 x OH).

RMN ¹³C (75MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 115,9 (CH arom., *m*-Ar); 116,5 (CH arom., *m*₂'-Ar); 118,9 (CH arom., *m*₁'-Ar); 119,4 (C-CH=N-Ar); 122,6 (CH arom., *o*-Ar); 132,2 (CH arom., *o*'-Ar); 132,5 (CH arom., *p*'-Ar); 139,2 (C-N=CH-Ar); 156,9 (C-OH); 160,2 (C=N, imina); 160,3 (C-OH).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3402 (estiramento O-H, em ligação de hidrogênio intra e intermolecular), 3051 (estiramento CH aromático), 1616 (estiramento C=N), 1508 (estiramento C=C), 837 (deformação do anel aromático).

5.2.15.4 - Caracterização de *p*-hidroxi-*N*-(*p*'-metoxi-benzilideno)anilina **16d**

F.M. = C₁₄H₁₃NO₂

M.M. = 227,26 g/mol

Característica física = pó cristalino bege

P.F. (experimental) = 189,0 °C P.F. (literatura)¹¹⁷ = 187,0 °C

R_f = 0,57 (Hexano/AcOEt 1:1); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.

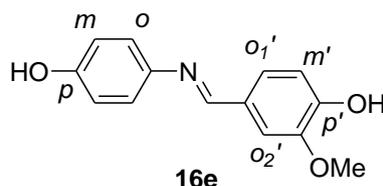
Rendimento = 67%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), J (Hz): 3,81 (s, 3H, CH₃, OMe); 6,81 (d, 2H, CH arom., *m*-Ar, *J*_{*m*,*o*} = 8,7); 7,02 (d, 2H, CH arom., *m*'-Ar, *J*_{*m*',*o*'} = 8,5); 7,16 (d, 2H, CH arom., *o*-Ar); 7,83 (d, 2H, CH arom., *o*'-Ar); 8,51 (s, 1H, CH imina), 9,46 (sl, 1H, OH).

RMN ¹³C (75MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 55,3 (CH₃, OMe); 114,2 (CH arom., *m*'-Ar); 115,7 (CH arom., *m*-Ar); 122,3 (CH arom., *o*-Ar); 129,4 (C-CH=N-Ar); 130,0 (CH arom., *o*'-Ar); 143,0 (C-N=CH-Ar); 155,9 (C-OH); 156,6 (C-OMe); 161,5 (C=N, imina).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3418 (estiramento O-H, em ligação de hidrogênio intra e intermolecular), 3059 (estiramento CH aromático), 2997 (estiramento assimétrico CH₃), 1609 (estiramento C=N), 1518 (estiramento C=C), 1171 (estiramento assimétrico C-O), 829 (deformação do anel aromático).

5.2.15.5 - Caracterização de *p*-hidroxi-*N*-(*p*'-hidroxi-*m*'-metoxi-benzilideno)anilina **16e**



F.M. = C₁₄H₁₃NO₃

M.M. = 243,26 g/mol

Característica física = sólido vermelho escuro

P.F. (experimental) = 197,0 °C P.F. (literatura)¹¹⁸ = 198,0 °C

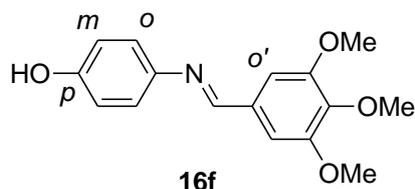
Rf = 0,40 (Hexano/AcOEt 1:1); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.

Rendimento = 60%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), J (Hz): 3,83 (s, 3H, CH₃, OMe); 6,78 (d, 2H, CH arom., *m*-Ar, *J*_{*m*,*o*} = 8,8); 6,87 (d, 1H, CH arom., *m*'-Ar, *J*_{*m*',*o*'1'} = 8,2); 7,13 (d, 2H, CH arom., *o*-Ar); 7,27 (d, 1H, CH arom., *o*₁'-Ar); 7,49 (s, 1H, CH arom., *o*₂'-Ar); 8,42 (s, 1H, CH imina); 9,45 e 9,67 (2 x sl, 2 x 1H, 2 x OH).

RMN ¹³C (75MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 55,6 (CH₃, OMe); 110,2 e 110,8 (CH arom., *o*₁'-Ar); 115,7 e 115,4 (2 x CH arom., *m*-Ar e *o*₂'-Ar); 122,2 (CH arom., *o*-Ar); 123,6 (CH arom., *o*₁'-Ar); 128,4 (C-CH=N-Ar); 143,2 (C-N=CH-Ar); 148,0 (C-OH); 149,7 (C-OMe); 155,7 (C-OH); 157,2 (C=N, imina).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3294 (estiramento O-H, em ligação de hidrogênio intra e intermolecular), 3062 (estiramento CH aromático), 2954 (estiramento assimétrico CH₃), 1606 (estiramento C=N), 1595 e 1515 (estiramento C=C), 1155 e 1130 (estiramento assimétrico C-O), 835 (deformação do anel aromático).

5.2.15.6 - Caracterização de *p*-hidroxi-*N*-(*m*',*p*',*m*'-tri-metóxi-benzilideno)anilina**16f**

F.M. = C₁₆H₁₇NO₄

M.M. = 287,31 g/mol

Característica física = pó cristalino amarelo-claro

P.F. (experimental) = 185,4 °C

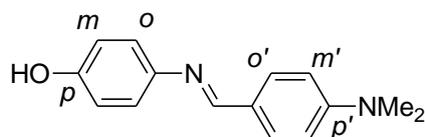
R_f = 0,57 (Hexano/AcOEt 1:1); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.

Rendimento = 68%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), *J* (Hz): 3,72 (s, 3H, CH₃, OMe); 3,84 (s, 6H, CH₃, OMe); 6,80 (d, 2H, CH arom., *m*-Ar, *J*_{*m,o*} = 8,4); 7,16 – 7,23 (m, 4H, CH arom., *o*-Ar e *o*'-Ar); 8,51 (s, 1H, CH imina), 9,51 (sl, 1H, OH).

RMN ¹³C (75MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 55,9 e 60,2 (CH₃, OMe); 105,5 (CH arom., *o*'-Ar); 115,7 (CH arom., *m*-Ar); 122,4 (CH arom., *o*-Ar); 132,0 (C-CH=N-Ar); 142,6 (C-N=CH-Ar); 153,1 (C-OMe); 156,1 (C-OH); 157,0 (C=N, imina).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3165 (estiramento O-H, em ligação de hidrogênio intermolecular), 3015 (estiramento CH aromático), 2937 (estiramento assimétrico CH₃), 1624 (estiramento C=N), 1587 e 1512 (estiramento C=C), 1128 (estiramento assimétrico C-O), 843 (deformação do anel aromático).

5.2.15.7 - Caracterização de *p*-hidroxi-*N*-(*p*'-dimetilamino-benzilideno)anilina**16g****16g**F.M. = C₁₅H₁₆N₂O

M.M. = 240,30 g/mol

Característica física = pó amarelo

P.F. (experimental) = 182,7 °C F.F. (literatura)¹¹⁹ = 182-184 °C

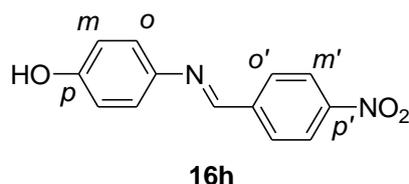
Rf = 0,46 (Hexano/AcOEt 1:1); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.

Rendimento = 79%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), J (Hz): 2,99 (s, 6H, 2 x CH₃, NMe₂); 6,74 – 6,77 (m, 4H, CH arom., *m*-Ar e *m*'-Ar); 7,08 (d, 2H, CH arom., *o*-Ar, *J*_{*o,m*} = 8,5); 7,69 (d, 2H, CH arom., *o*'-Ar, *J*_{*o',m'*} = 8,7); 8,38 (s, 1H, CH imina), 9,35 (sl, 1H, OH).

RMN ¹³C (75MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 39,8 (CH₃, NMe₂); 111,5 (CH arom., *m*'-Ar); 115,6 (CH arom., *m*-Ar); 121,9 (CH arom., *o*-Ar); 124,3 (C-CH=N-Ar); 129,7 (CH arom., *o*'-Ar); 143,6 (C-N=CH-Ar); 152,0 (C-NMe₂); 155,3 (C-OH); 156,9 (C=N, imina).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3417 (estiramento O-H, em ligação de hidrogênio intermolecular), 3063 (estiramento CH aromático), 2893 (estiramento assimétrico CH₃), 1610 (estiramento C=N), 1537 (estiramento C=C), 1182 (estiramento assimétrico C-O), 808 (deformação do anel aromático).

5.2.15.8 - Caracterização de *p*-hidroxi-*N*-(*p*'-nitro-benzilideno)anilina **16h**

F.M. = C₁₃H₁₀N₂O₃

M.M. = 242,23 g/mol

Característica física = sólido cristalino alaranjado

P.F. (experimental) = 172,1 °C P.F. (literatura)¹²⁰ = 168,5 °C

Rf = 0,63 (Hexano/AcOEt 1:1); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.

Rendimento = 76%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), *J* (Hz): 6,83 (d, 2H, CH arom., *m*-Ar, *J*_{*m,o*} = 8,5); 7,29 (d, 2H, CH arom., *o*-Ar); 8,09 (d, 2H, CH arom., *o*'-Ar, *J*_{*o',m'*} = 8,5); 8,28 (d, 2H, CH arom., *m*'-Ar); 8,73 (s, 1H, CH imina), 9,73 (sl, 1H, OH).

RMN ¹³C (75MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 115,9 (CH arom., *m*-Ar); 123,2 (CH arom., *m*'-Ar); 124,0 (CH arom., *o*-Ar); 129,1 (CH arom., *o*'-Ar); 141,7 e 142,2 (C-CH=N-Ar e C-N=CH-Ar); 148,4 (C-NO₂); 154,8 (C-OH); 157,3 (C=N, imina).

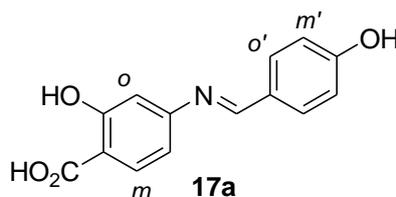
I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3448 (estiramento O-H, em ligação de hidrogênio intermolecular), 3101 (estiramento CH aromático), 1624 (estiramento C=N), 1508 (estiramento C=C), 1339 (estiramento N=O), 852 (deformação do anel aromático).

5.2.16 - Síntese dos aza-estibenóides derivados do ácido 4-amino-salicílico **17a-f**

Procedimento geral:

Em um balão de fundo redondo de 100 mL solubilizou-se 10,0 mmol de ácido 4-amino-salicílico, em 20 mL de metanol e em seguida adicionou-se 11,0 mmol do aldeído aromático de interesse. Então deixou-se a reação à temperatura ambiente e agitação constante. Após certo intervalo que variou de 10 minutos a 24 h, dependendo do aldeído aromático, verificou-se a formação de precipitado. O resíduo foi então filtrado, lavado com etanol, seco em estufa e levado às caracterizações necessárias.

5.2.16.1 - Caracterização de *p*-carboxi-*o*-hidroxi-*N*-(*p*'-hidroxi-benzilideno)anilina **17a**



F.M. = C₁₄H₁₁NO₄

M.M. = 257,24 g/mol

Característica física = pó vermelho

P.F. (experimental) = 182,4 °C F.F. (literatura)¹²¹ = 175,0-180,0°C

R_f = 0,35 (AcOEt); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.

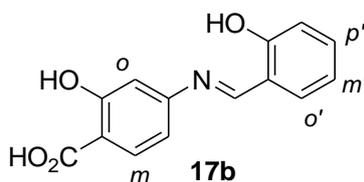
Rendimento = 57%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), J (Hz): 5,99 (s, 1H, CH arom., *o*-Ar); 6,10 (d, 1H, CH arom., *o*-Ar, *J* = 8,5); 6,93 (d, 2H, CH arom., *m*'-Ar, *J* = 8,3); 7,44 (d, 1H, CH arom., *m*-Ar, *J* = 8,5); 7,76 (d, 2H, CH arom., *o*'-Ar, *J* = 8,3); 9,78 (s, 1H, CH imina), 10,61 e 11,47 (2 x sl, 2 x 1H, 2 x OH).

RMN ^{13}C (75MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 98,7 (CH arom., *o*-Ar); 106,4 (CH arom., *m'*-Ar); 115,1 ($\underline{\text{C}}$ -CO₂H); 115,9 (CH arom., *o*-Ar); 130,9 ($\underline{\text{C}}$ -CH=N-Ar); 131,3 e 131,6 (CH arom., *o'*-Ar e *m*-Ar); 155,8 ($\underline{\text{C}}$ -N=CH-Ar); 163,4 ($\underline{\text{C}}$ -OH); 163,5 ($\underline{\text{C}}$ -OH); 172,2 (C=N, imina), 190,9 (C=O).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3439 (estiramento O-H, em ligação de hidrogênio intermolecular), 3059 (estiramento CH aromático), 1660 (estiramento C=O), 1602 (estiramento C=N), 1554 (estiramento C=C), 1167 (estiramento assimétrico C-O), 852 (deformação do anel aromático).

5.2.16.2 – Caracterização de *p*-carboxi-*o*-hidroxi-*N*-(*o'*-hidroxi-benzilideno)anilina **17b**



F.M. = C₁₄H₁₁NO₄

M.M. = 257,24 g/mol

Característica física = pó vermelho

P.F. (experimental) = 158,6 °C F.F. (literatura)¹²² = 156,0-158,0 °C

R_f = 0,50 (AcOEt); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.

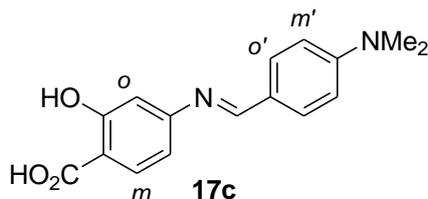
Rendimento = 73%

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm), *J* (Hz): 5,97 (s, 1H, CH arom., *o*-Ar); 6,10 (d, 1H, CH arom., *o*-Ar, *J* = 8,5); 6,93 - 7,01 (m, 2H, CH arom., *m'*-Ar); 7,43 (d, 1H, CH arom., *m*-Ar, *J* = 8,5); 7,52 (t, 1H, CH arom., *p'*-Ar, *J* = 7,6); 7,67 (d, 1H, CH arom., *o'*-Ar, *J* = 8,3); 10,26 (s, 1H, CH imina), 10,73 e 11,41 (2 x sl, 2 x 1H, 2 x $\underline{\text{O}}\underline{\text{H}}$).

RMN ^{13}C (75MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 98,5 (CH arom., *o*-Ar); 106,2 (CH arom., *m'*-Ar); 110,9 (CH arom., *o*-Ar); 111,4 ($\underline{\text{C}}$ -CO₂H); 124,5 ($\underline{\text{C}}$ -CH=N-Ar); 131,4 e 131,5 (CH arom., *p*-Ar, *o'*-Ar e *m*-Ar); 154,1 ($\underline{\text{C}}$ -N=CH-Ar); 155,7 ($\underline{\text{C}}$ -OH); 163,4 ($\underline{\text{C}}$ -OH); 172,0 (C=N, imina), 189,8 (C=O).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3440 (estiramento O-H, em ligação de hidrogênio intermolecular), 3051 (estiramento CH aromático), 1641 (estiramento C=O), 1606 (estiramento C=N), 1514 (estiramento C=C), 1134 (estiramento assimétrico C-O), 835 (deformação do anel aromático).

5.2.16.3 – Caracterização de *p*-carboxi-*o*-hidroxi-*N*-(*p*'-dimetilamino-benzilideno)anilina **17c**



F.M. = C₁₆H₁₆N₂O₃

M.M. = 284,31 g/mol

Característica física = pó vermelho

F.F. (experimental) = 190,0-191,5 °C F.F. (literatura)¹²³ = 189,0-190,0 °C

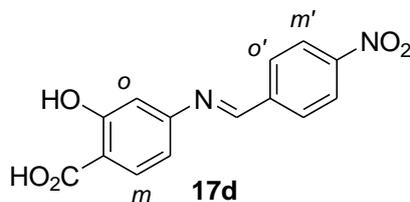
Rf = 0,42 (AcOEt); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.

Rendimento = 59%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 3,03 (s, 6H, 2 x CH₃, NMe₂); 5,98 (s, 1H, CH arom., *o*-Ar); 6,10 (d, 1H, CH arom., *o*-Ar, J = 8,5); 6,78 (d, 2H, CH arom., *m*'-Ar, J = 8,3); 7,43 (d, 1H, CH arom., *m*-Ar, J = 8,5); 7,68 (d, 2H, CH arom., *o*'-Ar, J = 8,3); 9,66 (s, 1H, CH imina), 11,46 (sl, 1H, OH).

RMN ¹³C (75MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 39,5 (CH₃, NMe₂); 98,5 (CH arom., *o*-Ar); 106,2 (CH arom., *m*'-Ar); 111,0 (CH arom., *o*-Ar); 111,4 (C-CO₂H); 124,4 (C-CH=N-Ar); 131,4 e 131,5 (CH arom., *o*'-Ar e *m*-Ar); 154,1 (C-N=CH-Ar); 155,8 (C-NMe₂); 163,4 (C-OH); 172,0 (C=N, imina), 189,9 (C=O).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3435 (estiramento O-H, em ligação de hidrogênio intermolecular), 3050 (estiramento CH aromático), 2923 (estiramento assimétrico CH₃), 1655 (estiramento C=O), 1605 (estiramento C=N), 1583 (estiramento C=C), 1160 (estiramento assimétrico C-O), 820 (deformação do anel aromático).

5.2.16.4 – Caracterização de *p*-carboxi-*o*-hidroxi-*N*-(*p'*-nitro-benzilideno)anilina**17d**F.M. = C₁₄H₁₀N₂O₅

M.M. = 286,24 g/mol

Característica física = pó amarelo

P.F. (experimental) = 231,0 °C

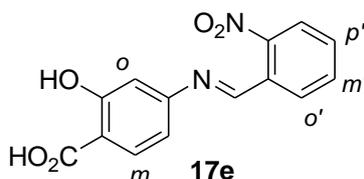
Rf = 0,55 (AcOEt); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.

Rendimento = 53%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), J (Hz): 5,98 (s, 1H, CH arom., *o*-Ar); 6,10 (d, 1H, CH arom., *o*-Ar, *J* = 8,4); 7,43 (d, 1H, CH arom., *m*-Ar, *J* = 8,5); 8,15 (d, 2H, CH arom., *o'*-Ar, *J* = 8,3); 8,41 (d, 2H, CH arom., *m'*-Ar, *J* = 8,3); 10,14 (s, 1H, CH imina).

RMN ¹³C (75MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 98,1 (CH arom., *o*-Ar); 106,3 (CH arom., *m'*-Ar); 108,6 (CH arom., *o*-Ar); 112,7 (C-CO₂H); 124,2 (C-CH=N-Ar); 130,6 e 131,5 (CH arom., *o'*-Ar e *m*-Ar); 147,6 (C-N=CH-Ar); 152,9 (C-NO₂); 163,5 (C-OH); 172,1 (C=N, imina), 192,2 (C=O).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3435 (estiramento O-H, em ligação de hidrogênio intermolecular), 3103 (estiramento CH aromático), 1668 (estiramento C=O), 1614 (estiramento C=N), 1520 (estiramento C=C), 1342 (estiramento NO₂), 1150 (estiramento assimétrico C-O), 856 (deformação do anel aromático).

5.2.16.5 – Caracterização de *p*-carboxi-*o*-hidroxi-*N*-(*o'*-nitro-benzilideno)anilina**17e**F.M. = C₁₄H₁₀N₂O₅

M.M. = 286,24 g/mol

Característica física = pó amarelo

F.F. (experimental) = 174,6-176,7 °C

Rf = 0,40 (AcOEt); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.

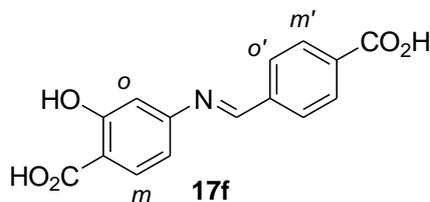
Rendimento = 62%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), *J* (Hz): 5,97 (s, 1H, CH arom., *o*-Ar); 6,10 (d, 1H, CH arom., *o*-Ar, *J* = 8,5); 7,43 (d, 1H, CH arom., *m*-Ar, *J* = 8,5); 7,52 (d, 1H, CH arom., *p'*-Ar, *J* = 8,6); 7,53 - 7,92 (m, 2H, CH arom., *o'*-Ar e *m'*-Ar); 8,15 (d, 1H, CH arom., *m'*-Ar, *J* = 8,6); 10,24 (s, 1H, CH imina), 11,42 (sl, 1H, OH).

RMN ¹³C (75MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 98,7 (CH arom., *o*-Ar); 101,9 (C-CO₂H); 106,3 (CH arom., *o*-Ar); 124,3 (C-CH=N-Ar); 129,8 (CH arom., *m'*-Ar); 131,5 e 134,2 (CH arom., *o'*-Ar e *m*-Ar); 153,1 (C-N=CH-Ar); 155,8 (C-NO₂); 163,3 (C-OH); 172,1 (C=N, imina), 189,8 (C=O).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3450 (estiramento O-H, em ligação de hidrogênio intermolecular), 3095 (estiramento CH aromático), 1649 (estiramento C=O), 1633 (estiramento C=N), 1521 (estiramento C=C), 1346 (estiramento NO₂), 1153 (estiramento assimétrico C-O), 856 (deformação do anel aromático).

5.2.16.6 – Caracterização de *p*-carboxi-*o*-hidroxi-*N*-(*p*'-carboxi-benzilideno)anilina **17f**



F.M. = C₁₅H₁₁NO₅

M.M. = 285,25 g/mol

Característica física = sólido cinza

P.F. (experimental) = 257,3-258,8 °C

R_f = 0,25 (AcOEt); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.

Rendimento = 62%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), J (Hz): 5,97 (s, 1H, CH arom., *o*-Ar); 6,10 (d, 1H, CH arom., *o*-Ar, *J* = 8,5); 8,00 - 8,14 (m, 5H, CH arom., *m*'-Ar, *m*-Ar e *o*'-Ar); 10,10 (s, 1H, CH imina), 11,45 (sl, 1H, OH).

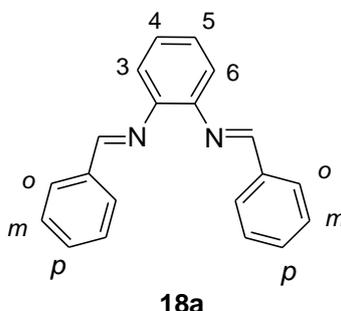
RMN ¹³C (75MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 98,6 (CH arom., *o*-Ar); 106,3 (CH arom., *m*'-Ar); 108,5 (C-CO₂H); 112,7 (CH arom., *o*-Ar); 127,4 (C-CH=N-Ar); 129,1 (C-CO₂H); 129,5 e 129,9 (CH arom., *o*'-Ar e *m*-Ar); 139,2 (C-N=CH-Ar); 163,5 (C-OH); 172,1 (C=N, imina), 192,9 e 193,3 (C=O).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3440 (estiramento O-H, em ligação de hidrogênio intermolecular), 3050 (estiramento CH aromático), 1676 (estiramento C=O), 1610 (estiramento C=N), 1425 (estiramento C=C), 1151 (estiramento assimétrico C-O), 785 (deformação do anel aromático).

5.2.17 - Síntese dos aza-estibenóides derivados da 1,2-fenilenodiamina **18a-e**

Procedimento geral:

Em um balão de fundo redondo de 100 mL solubilizou-se 5,0 mmol de 1,2-fenilenodiamina, em 20 mL de etanol e em seguida adicionou-se 11,0 mmol do aldeído aromático de interesse. Então deixou-se a reação à temperatura ambiente e agitação constante. Após certo intervalo que variou de 10 minutos a 24 h, dependendo do aldeído aromático, verificou-se a formação de precipitado que foi então filtrado, lavado com etanol, seco em estufa e levado às caracterizações necessárias.

5.2.17.1 – Caracterização de 1,2-*N,N'*-Bis(benzilideno)fenilenodiamina **18a**

F.M. = C₂₀H₁₆N₂

M.M. = 284,35 g/mol

Característica física = sólido marrom

P.F. (experimental) = 134,9 °C P.F. (literatura)¹²⁶ = 134,0-137,0 °C

R_f = 0,7 (Hexano/AcOEt 1:1); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.

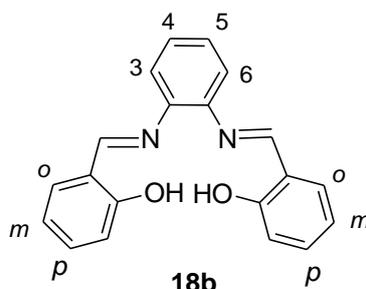
Rendimento = 60%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), J (Hz): 7,19 - 7,23 (m, 4H, CH arom., 4, 5, 3 e 6); 7,51 - 7,68 (m, 10H, CH arom., *o*-Ar, *m*-Ar e *p*-Ar); 8,17 - 8,20 (m, 2H, CH imina).

RMN ¹³C (75MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 111,3; 118,8; 121,7; 122,5; 126,4; 128,9; 129,8 e 130,1 (CH arom.); 134,9 (C-CH=N-Ar); 143,7 (C-N=CH-Ar); 151,2 (C=N, imina).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3047 (estiramento CH aromático), 1622 (estiramento C=N), 1445 (estiramento C=C), 739 (deformação do anel aromático).

5.2.17.2 – Caracterização de 1,2-*N,N'*-Bis(*o*-hidroxi-benzilideno)fenilenodiamina **18b**



F.M. = C₂₀H₁₆N₂O₂

M.M. = 316,35 g/mol

Característica física = pó cristalino vermelho

P.F. (experimental) = 176,2 °C P.F. (literatura)¹²⁷ = 174,0 °C

R_f = 0,7 (Hexano/AcOEt 1:1); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.

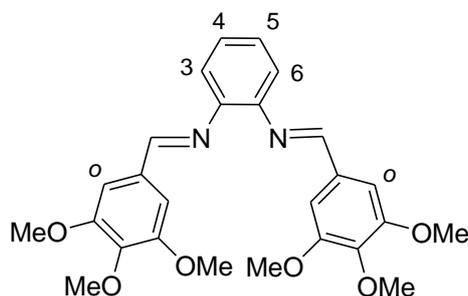
Rendimento = 70%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), *J* (Hz): 6,85 – 6,96 (m, 5H, CH arom.); 7,31 - 7,38 (m, 5H, CH arom.); 7,58 (d, 2H, CH arom., *J* = 8,0); 8,88 (s, 2H, CH imina), 9,73 (sl, 2H, OH).

RMN ¹³C (75MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 116,0; 116,5 e 118,9 (CH arom.); 119,5 (C-N=CH-Ar); 122,7; 132,2 e 132,5 (CH arom.); 139,2 (C-CH=N-Ar); 157,0 (C=N, imina); 160,1 e 160,2 (C-OH).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3396 (estiramento O-H, em ligação de hidrogênio intermolecular), 3057 (estiramento CH aromático), 1616 (estiramento C=N), 1508 (estiramento C=C), 1107 (estiramento assimétrico C-O), 837 (deformação do anel aromático).

5.2.17.3 – Caracterização de 1,2-*N,N'*-Bis(*m,m',p*-tri-metoxi-benzilideno)fenilenodiamina **18c**



18c

F.M. = C₂₆H₂₈N₂O₆

M.M. = 464,51 g/mol

Característica física = pó amarelo-claro

P.F. (experimental) = 266,3-267,1 °C

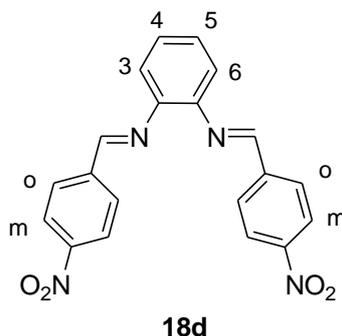
R_f = 0,75 (Hexano/AcOEt 1:1); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.

Rendimento = 77%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), J (Hz): 3,74 (s, 6H, CH₃, OMe); 3,90 (s, 12H, CH₃, OMe); 7,16 - 7,24 (m, 4H, CH arom., 3, 4, 5 e 6); 7,54 (s, 4H, CH arom., *o*-Ar); 7,66 (m, 2H, CH imina).

RMN ¹³C (75MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 56,0 e 60,1 (CH₃, OMe); 103,8 (CH arom., *o*-Ar); 111,4; 118,7; 121,6 e 122,4 (CH arom., 3, 4, 5 e 6); 125,5 (C-CH=N-Ar); 135,0; 138,9 e 143,7 (C-OMe); 151,2 (C-N=CH-Ar); 153,2 (C=N, imina).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3057 (estiramento CH aromático), 2934 (estiramento assimétrico CH₃), 1591 (estiramento C=N), 1464 (estiramento C=C), 1130 (estiramento C-O), 1016 (estiramento C-C-O), 746 (deformação do anel aromático).

5.2.17.4 – Caracterização de 1,2-*N,N'*-Bis(*p*-nitro-benzilideno)fenilenodiamina**18d**

F.M. = C₂₀H₁₄N₄O₄

M.M. = 374,35 g/mol

Característica física = sólido alaranjado

P.F. (experimental) = 239,2-240,0 °C

R_f = 0,72 (Hexano/AcOEt 1:1); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.

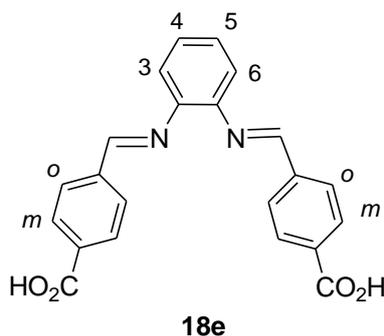
Rendimento = 74%

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm), J (Hz): 7,21 - 7,26 (m, 2H, CH arom., 4 e 5); 7,34 - 7,37 (m, 2H, CH arom., 3 e 6); 8,05 (d, 4H, CH arom., *o*-Ar, *J*_{*o,m*} = 8,5); 8,31 (d, 4H, CH arom., *m*-Ar); 8,55 (s, 2H, CH imina).

RMN ¹³C (75MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 121,0; 124,1; 127,2; 128,8; 129,5 (CH arom.); 130,4 (C-N=CH-Ar); 143,6 (C-CH=N-Ar); 144,2 (C-NO₂); 160,6 (C=N, imina).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3093 (estiramento CH aromático), 1599 (estiramento C=N), 1512 (estiramento C=C), 1342 (estiramento N=O), 847 (deformação do anel aromático).

5.2.17.5 – Caracterização de 1,2-*N,N'*-Bis(*p*-carboxi-benzilideno)fenilenodiamina **18e**



F.M. = C₂₂H₁₆N₂O₄

M.M. = 372,37 g/mol

Característica física = pó acinzentado

F.F. (experimental) = 160,3-162,1°C

R_f = 0,3 (Hexano/AcOEt 1:1); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.

Rendimento = 65%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), J (Hz): 7,21 – 7,26 (m, 2H, CH arom.) 7,62 – 7,65 (m, 2H, CH arom.); 7,83 – 7,87 (m, 2H, CH arom.); 8,08 – 8,13 (m, 6H, CH arom.); 8,32 (d, 2H, CH imina).

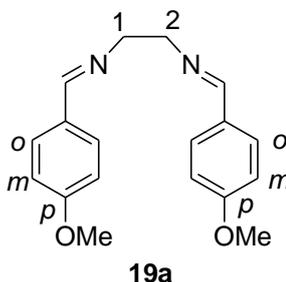
RMN ¹³C (75MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 122,6 (C-N=CH-Ar); 126,5 e 129,4 (CH arom., 3/4 e 5/6); 129,6 e 129,9 (CH arom. *o*-Ar e *m*-Ar), 133,9 (C-COOH); 141,7 (C-CH=N-Ar); 150,2 (C=N, imina); 166,9 (C=O, COOH).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3387 (estiramento O-H), 3065 (estiramento CH aromático), 1690)estiramento C=O), 1612 (estiramento C=N), 1423 (estiramento C=C), 1274 (estiramento C-O), 1111 (estiramento C-C-O), 743 (deformação do anel aromático).

5.2.18 - 1,2-*N,N'*-Bis(*p*-metoxi-benzilideno)etilenodiamina **19a** e 1,3-*N,N'*-Bis(*p*-metoxi-benzilideno)propanodiamina **19b**

Em um balão de fundo redondo de 100 mL adicionou-se 3,7 mL (55,3 mmol) de etilenodiamina ou propanodiamina em 50 mL de etanol absoluto. Em seguida, sob agitação constante, adicionou-se lentamente 13,5 mL (110,8 mmol) de *p*-Anisaldeído.

A reação ficou sob agitação constante a temperatura ambiente por 4 h quando houve a formação de um precipitado branco. O precipitado foi então filtrado e lavado com água destilada e éter etílico, respectivamente. Após 24 h no dessecador. Quando utilizou-se a etilenodiamina obteve-se sólido branco cristalino (15,6 g, 52,6 mmol, 95,0% de rendimento) **19a**, quando utilizou-se a propanodiamina obteve-se 16,5 g (53,2 mmol) de um sólido branco, em 96,0% de rendimento **19b**.



F.M. = C₁₈H₂₀N₂O₂

M.M. = 296,36 g/mol

Característica física = sólido branco cristalino

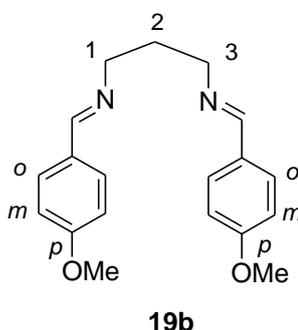
F.F = 111,1 – 112,0 °C F.F. (literatura)¹⁴⁰ = 112,7-113,4 °C

R_f = 0,36 (Hexano/AcOEt 95:05); Revelador = I₂ e U.V.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm), J (Hz): 3,81 (s, 6H, 2 x CH₃, OMe); 3,91 (s, 4H, 2 x CH₂, 1 e 2); 6,89 (d, 4H, 4 x CH arom., *m*-Bn, J_{*o,m*} = 8,5); 7,64 (d, 4H, 4 x CH arom., *o*-Bn); 8,20 (s, 2H, 2 x CH, imina).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 55,5 (CH_3 , OMe); 61,8 (CH_2 , C-1 e C-2); 114,1 (CH arom., *m*-Bn); 129,2 ($\underline{\text{C}}\text{-CH=NR}$, Bn); 129,8 (CH arom., *o*-Bn); 161,7 ($\underline{\text{C}}\text{-OMe}$); 162,2 (CH, imina).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3014 (estiramento CH aromático), 2918 (estiramento assimétrico CH_3), 1641 (estiramento C=N), 1604 e 1512 (estiramento C=C), 1020 (estiramento assimétrico C-O), 833 (deformação do anel aromático).



F.M. = $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$

M.M. = 310,39 mol/g

Característica física = sólido amarelo-claro

F.F = 75,5 – 77,2 °C F.F. (literatura)¹⁴¹ = 78,0-79,0 °C

R_f = 0,37 (Hexano/AcOEt 95:05); Revelador = I₂ e U.V.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 2,09 (m, 2H, CH_2 , 2); 3,66 (t, 4H, 2 x CH_2 , 1 e 3, $J = 6,5$); 3,80 (s, 6H, 2 x CH_3 , MeO-Bn); 6,91 (d, 4H, 4 x CH arom., *m*-Bn, $J_{m,o} = 8,8$); 7,67 (d, 4H, 4 x CH arom., *o*-Bn); 8,20 (s, 2H, 2 x CH, imina).

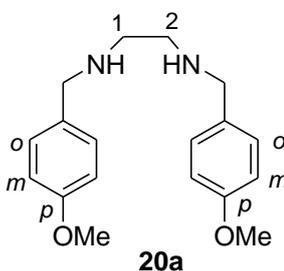
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 32,2 (CH_2 , C-2); 55,4 (CH_3 , MeO-Bn); 59,2 (CH_2 , C-1 e C-3); 113,8 e 114,0 (CH arom., *m*-Bn); 129,3 ($\underline{\text{C}}\text{-CH=NR}$, Bn); 129,6 (CH arom., *o*-Bn); 160,7 ($\underline{\text{C}}\text{-OMe}$, Bn); 161,6 (CH, imina).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3018 (estiramento CH aromático), 2923 (estiramento assimétrico CH₃), 1640 (estiramento C=N), 1606 e 1514 (estiramento C=C), 1026 (estiramento assimétrico C-O), 835 (deformação do anel aromático).

5.2.19 – 1,2-*N,N'*-Bis(*p*-metoxi-benzil)etilenodiamina **20a** e 1,3-*N,N'*-Bis(*p*-metoxi-benzil)propanodiamina **20b**

A síntese dos composto **20a** e **20ab** foram realizadas utilizando reação de redução clássica, com os intermediários imínicos **19a** e **19b** com borohidreto de sódio (NaBH₄) em metanol sob banho de gelo. Utilizou-se NaBH₄ (3,78 g, 50,0 mmol) e as iminas **19a/19b** (15g, 100,0 mmol) em 50 mL de CH₂Cl₂.

A reação foi acompanhada por CCDS (hexano/AcOEt 95:05) e ao verificar o total consumo do material de partida adicionou-se 15,0 mL de uma solução saturada de cloreto de amônio (NH₄Cl). Após 20 minutos sob agitação realizou-se 3 extrações utilizando-se diclorometano (300 mL) e água destilada (100 mL). Obteve-se o produto desejado na forma de um óleo amarelo-esverdeado (14,45 g, 48,08 mmol, 95% rendimento) **20a**.¹⁴² E também Obteve-se um produto em forma de um óleo amarelo-esverdeado (13,68 g, 43,49 mmol) com 90% de rendimento denominado **20b**.



F.M. = C₁₈H₂₄N₂O₂

M.M. = 300,36 g/mol

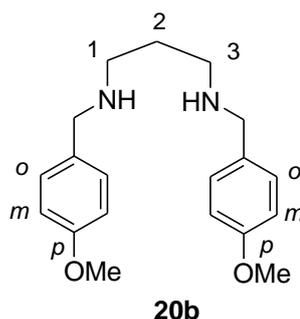
Característica física = óleo amarelo-esverdeado

Rf = 0,36 (Hexano/AcOEt 95:05); Revelador = I₂ e U.V.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 2,34 (sl, 2H, NH); 2,66 (s, 4H, 2 x CH_2 , 1 e 2); 3,62 (s, 4H, 2 x CH_2 , Bn); 3,67 (s, 6H, 2 x CH_3 , OMe); 6,80 (d, 4H, 4 x CH arom., *m*-Bn, $J_{m,o} = 8,7$); 7,18 (d, 4H, 4 x CH arom., *o*-Bn).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 47,7 (CH_2 , C-1 e C-2); 52,4 (CH_2 , Bn); 54,4 (CH_3 , OMe); 113,1 (CH arom., *m*-Bn); 128,8 (CH arom., *o*-Bn); 131,3 ($\text{C-CH}_2\text{-NR}$, Bn); 158,1 (C-OMe).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3305 (estiramento N-H), 3005 (estiramento CH aromático), 2930 (estiramento assimétrico CH_3), 1610 e 1512 (estiramento C=C), 1030 (estiramento assimétrico C-O), 750 (deformação do anel aromático).



F.M. = $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$

M.M. = 314,42 g/mol

Característica física = óleo amarelo-claro

F.F = semi-sólido¹⁴¹

Rf = 0,37 (Hexano/AcOEt 95:05); Revelador = I_2 e U.V.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 1,58-1,69 (m, 4H, CH_2 , 2 e 2 x NH); 2,58 (t, 4H, 2 x CH_2 , 1 e 3, $J = 6,5$); 3,60-3,65 (m, 10H, 2 x CH_2 , Bn e 2 x CH_3 , OMe-Bn); 6,76 (d, 4H, 4 x CH arom., *m*-Bn, $J_{m,o} = 8,5$); 7,13 (d, 4H, 4 x CH arom., *o*-Bn).

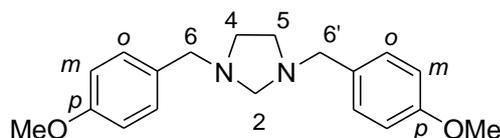
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 29,5 (CH_2 , C-2); 47,4 (CH_2 , C-1 e C-3); 52,9 (CH_2 , Bn); 54,6 (CH_3 , OMe); 113,2 (CH arom., *m*-Bn); 128,7 (CH arom., *o*-Bn); 132,1 ($\underline{\text{C}}\text{-CH}_2\text{-NR}$, Bn); 158,0 ($\underline{\text{C}}\text{-OMe}$).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3286 (estiramento N-H), 3001 (estiramento CH aromático), 2933 (estiramento assimétrico CH_3), 1612 e 1512 (estiramento C=C), 1035 (estiramento assimétrico C-O), 750 (deformação do anel aromático).

5.2.20 – Síntese e caracterização dos derivados imidazolidínicos **21a-g**

Procedimento geral:

Em um balão de fundo redondo de 100 mL solubilizou-se 10,0 mmol de **20a**, em 10 mL de etanol e em seguida adicionou-se 11,0 mmol do aldeído aromático de interesse ou HCHO aquoso (37%) em excesso. A solução reacional foi então deixada por 45 minutos sob aquecimento em banho-maria a 70 °C. Após este intervalo verificou-se a formação de precipitado, com exceção do composto **21a** o qual procedeu-se da seguinte maneira: eliminou-se o solvente após 45 minutos, realizou-se extração com diclorometano (200 mL) e água destilada (70 mL). Após evaporar a fase orgânica obteve-se o produto na forma de óleo. O resíduo foi então filtrado, lavado com etanol frio, seco em estufa e levado às caracterizações necessárias, descritas a seguir:

5.2.20.1 – Caracterização de 1,3-*N,N'*-Bis(*p*-metoxi-benzil)imidazolidina **21a****21a**

F.M. = C₁₉H₂₄N₂O₂

M.M. = 312,41 g/mol

Característica física = óleo amarelo

F.F = semi-sólido à T.A. P.F. (literatura)¹⁴³ = 30,0 °C

Rf = 0,7 (Hexano/AcOEt 7:3); Revelador = U.V. e I₂.

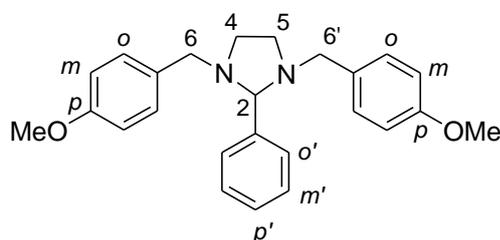
Rendimento: 76%

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm), J (Hz): 2,8 (sl, 4H, H-4a, H-4b, H-5a e H-5b); 2,39 (s, 2H, H-2a e H-2b); 3,62 (s, 4H, H-6a, H-6b, H-6'a e H-6'b); 3,74 (s, 6H, 2 x CH₃, OMe-Bn); 6,83 (d, 4H, 4 x CH arom., *m*-Bn, *J*_{*m,o*} = 8,5); 7,25 (d, 4H, 4 x CH arom., *o*-Bn).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 51,9 (CH_2 , C-6 e C-6'); 55,1 (CH_3 , OMe); 58,5 (CH_2 , C-4 e C-5); 75,8 (CH_2 , C-2); 113,6 (CH arom., *m*-Bn); 129,8 (CH arom., *o*-Bn); 130,4 ($\underline{\text{C}}\text{-CH}_2\text{-NR}$, Bn); 158,9 ($\underline{\text{C}}\text{-OMe}$, Bn).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3064 (estiramento CH aromático), 2950 (estiramento assimétrico CH_3), 1610 e 1517 (estiramento $\text{C}=\text{C}$), 1031 (estiramento assimétrico C-O), 811 (deformação do anel aromático).

5.2.20.2 – Caracterização de 1,3-*N,N'*-Bis(*p*-metoxi-benzil)-2-(fenil)imidazolidina **21b**



21b

F.M. = $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$

M.M. = 388,50 g/mol

Característica física = cristais translúcidos

P.F = 92,0 °C P.F. (literatura)¹⁴³ = 93,0 °C

Rf = 0,7 (Hexano/AcOEt 7:3); Revelador = U.V. e I_2 .

Rendimento: 74%

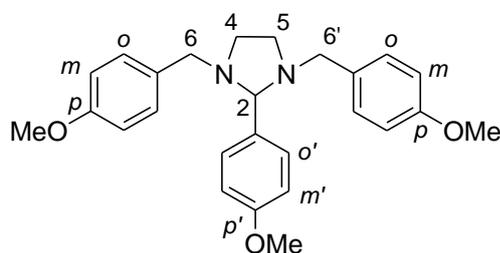
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 2,48 - 2,52 (m, 2H, H-4a e H-5a); 3,14-3,17 (m, 4H, H-4b, H-5b, H-6a e H-6'a); 3,72-3,82 (m, 9H, H-2, H-6b, H-6'b e 2 x CH_3 OMe-Bn); 6,82 (d, 4H, 4 x CH arom., *m*-Bn, $J_{m,o} = 8,7$); 7,18 (d, 4H, 4 x CH arom., *o*-Bn); 7,37-7,45 (m, 3H, 3 x CH arom., *p'*-Ph e *o'*-Ph); 7,66 (d, 2H, CH arom., *m'*-Ph).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 50,8 (CH_2 , C-6 e C-6'); 55,4 (CH_3 , OMe); 56,3 (CH_2 , C-4 e C-5); 89,1 (CH, C-2); 113,7 (CH arom., *m*-Bn); 128,5 (CH arom., *m'*-Ph); 128,8 (CH arom., *o'*-Ph); 129,8 ($\underline{\text{C}}\text{-C}(\text{NR})_2$, Ph); 129,9 e

130,0 (CH arom., *o*-Bn); 131,5 ($\underline{\text{C}}\text{-CH}_2\text{-NR}$, Bn); 140,7 (CH arom., *p'*-Ph); 158,8 ($\underline{\text{C}}\text{-OMe}$, Bn).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3064 (estiramento CH aromático), 2947 (estiramento assimétrico CH₃), 1616 e 1510 (estiramento C=C), 1039 (estiramento assimétrico C-O), 805 (deformação do anel aromático).

5.2.20.3 – Caracterização de 1,3-*N,N'*-Bis(*p*-metoxi-benzil)-2-(*p'*-metoxi-fenil)imidazolidina **21c**



21c

F.M. = C₂₆H₃₀N₂O₃

M.M. = 418,53 g/mol

Característica física = pó cristalino amarelo-claro

F.F = 75,0-77,2 F.F. (literatura)¹⁴³ = 73,0 °C

R_f = 0,6 (Hexano/AcOEt 7:3); Revelador = U.V. e I₂.

Rendimento: 70%

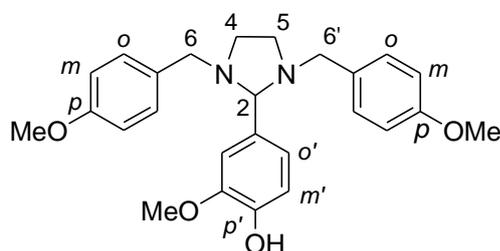
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm), J (Hz): 2,45-2,48 (m, 2H, H-4a e H-5a); 3,10-3,15 (m, 4H, H-4b, H-5b, H-6a e H-6'a); 3,71 – 3,78 (m, 9H, H-2, H-6b, H-6'b e OMe-Bn); 3,85 (s, 3H, 2 x CH₃, OMe-Ph); 6,82 (d, 4H, 4 x CH arom., *m*-Bn, *J*_{*m,o*} = 8,6); 6,95 (d, 2H, CH arom., *m'*-Ph, *J*_{*m',o'*} = 8,6); 7,19 (d, 4H, 4 x CH arom., *o*-Bn); 7,57 (d, 2H, 2 x CH arom., *o'*-Ph).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 50,5 (CH₂, C-6 e C-6'); 55,4 (CH₃, OMe); 56,3 (CH₂, C-4 e C-5); 88,6 (CH, C-2); 113,6 e 113,8 (CH arom., *m*-Bn e

m'-Ph); 129,9 e 130,7 (CH arom., *o*-Bn e *o'*-Ph); 131,5 (\underline{C} -CH₂-NR, Bn); 132,4 (\underline{C} -C(NR)₂, Ph); 158,6 e 160,0 (\underline{C} -OMe, Bn e Ph).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3029 (estiramento CH aromático), 2995 (estiramento assimétrico CH₃), 1612 e 1512 (estiramento C=C), 1031 (estiramento assimétrico C-O), 833 (deformação do anel aromático).

5.2.20.4 – Caracterização de 1,3-*N,N'*-Bis(*p*-metoxi-benzil)-2-(*p'*-hidroxi-*m'*-metoxi-fenil)imidazolidina **21d**



21d

F.M. = C₂₆H₃₀N₂O₄

M.M. = 434,53 g/mol

Característica física = sólido branco amorfo

F.F = 104,7-106,5 F.F. (literatura)¹⁴³ = 105,0-106,0 °C

Rf = 0,3 (Hexano/AcOEt 7:3); Revelador = U.V. e I₂.

Rendimento: 75%

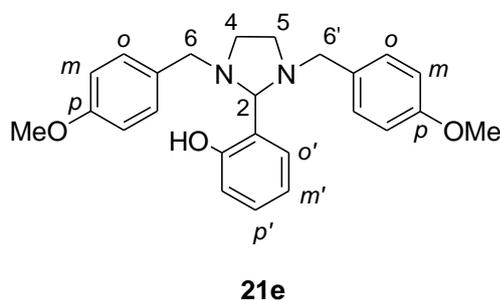
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm), J (Hz): 2,43-2,47 (m, 2H, H-4a e H-5a); 3,08-3,14 (m, 4H, H-4b, H-5b, H-6a e H-6'a); 3,69-3,76 (m, 9H, H-2, H-6b, H-6'b e 2 x CH₃ OMe-Bn); 3,94 (s, 3H, 2 x CH₃, OMe-Ph); 6,78 (d, 4H, 4 x CH arom., *m*-Bn, *J*_{*m,o*} = 8,5); 6,88 (d, 1H, CH arom., *m'*-Ph, *J*_{*m',o'*} = 8,1); 6,98-6,99 (dd, 1H, CH arom., *o'*-Ph, *J*₁ = 8,1 e *J*₂ = 1,6); 7,15 (d, 4H, 2 x CH arom., *o*-Bn); 7,30 (d, 1H, CH arom., *o'*-Ph, *J* = 1,6).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 50,4 (CH₂, C-6 e C-6'); 55,4 (CH₃, OMe); 56,3 (CH₂, C-4 e C-5); 88,9 (CH, C-2); 110,9 (CH arom. *o'*-Ph); 113,7 e 114,0 (CH arom., *m*-Bn e *m'*-Ph); 123,2 (CH arom. *o'*-Ph); 129,9 (CH arom., *o*-

Bn); 131,4 (\underline{C} -CH₂-NR, Bn); 132,1 (\underline{C} -C(NR)₂, Ph); 146,2 (\underline{C} -OH, Ph); 147,2 (\underline{C} -OMe, Ph); 158,7 (\underline{C} -OMe, Bn).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3413 (estiramento O-H), 3050 (estiramento CH aromático), 2995 (estiramento assimétrico CH₃), 1612 e 1514 (estiramento C=C), 1033 (estiramento assimétrico C-O), 817 (deformação do anel aromático).

5.2.20.5 – Caracterização de 1,3-*N,N'*-Bis(*p*-metoxi-benzil)-2-(*o'*-hidroxifenil)imidazolidina **21e**



F.M. = C₂₅H₂₈N₂O₃

M.M. = 404,50 g/mol

Característica física = cristais translúcidos

F.F = 121,9-123,8 °C F.F. (literatura)¹⁴³ = 122,0-123,0 °C

Rf = 0,2 (Hexano/AcOEt 7:3); Revelador = U.V. e I₂.

Rendimento: 79%

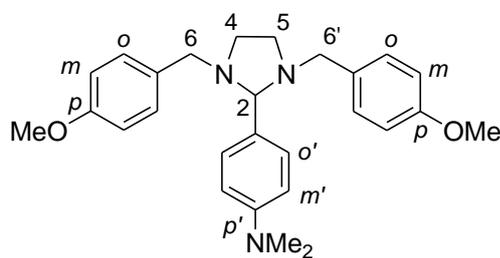
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm), J (Hz): 2,45-2,50 (m, 2H, H-4a e H-5a); 3,05-3,10 (m, 2H, H-4b, H-5b); 3,20 (d, 2H, H-6a e H-6'a, J = 12,5); 3,76 (s, 6H, 2 x CH₃ OMe-Bn); 3,88 (d, 2H, H-6b e H-6'b); 3,93 (sl, 1H, H-2); 6,79-6,84 (m, 5H, 4 x CH arom., *m*-Bn e CH arom., *m'*-Ph); 6,95 (d, 1H, CH arom., *m'*-Ph, , J_{*m',o'*} = 8,1); 7,10 (d, 1H, CH arom., *o'*-Ph); 7,17 (d, 4H, 4 x CH arom., *o*-Bn, , J_{*m,o*} = 8,5); 7,27 (t, 1H, CH arom., *p'*-Ph, , J = 7,3).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 49,6 (CH₂, C-6 e C-6'); 55,4 (CH₃, OMe); 56,1 (CH₂, C-4 e C-5); 89,9 (CH, C-2); 113,9 (CH arom., *m*-Bn); 117,0 e

118,9 (CH arom., *m*'-Ph); 121,3 ($\underline{\text{C}}\text{-C}(\text{NR})_2$, Ph); 129,7 (CH arom., *o*-Bn); 130,1 e 130,2 ($\underline{\text{C}}\text{-CH}_2\text{-NR}$, Bn); 131,4 (CH arom., *o*'-Ph); 158,9 ($\underline{\text{C}}\text{-OMe}$, Bn).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3547 (estiramneto O-H), 3051 (estiramento CH aromático), 2952 (estiramento assimétrico CH_3), 1614 e 1512 (estiramento $\text{C}=\text{C}$), 1033 (estiramento assimétrico C-O), 760 (deformação do anel aromático).

5.2.20.6 – Caracterização de 1,3-*N,N'*-Bis(*p*-metoxi-benzil)-2-(*p'*-dimetilamino-fenil)imidazolidina **21f**



21f

F.M. = $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$

M.M. = 431,57 g/mol

Característica física = sólido branco amorfo

F.F = 111,4-112,8 °C F.F. (literatura)¹⁴³ = 111,5-112,5 °C

Rf = 0,5 (Hexano/AcOEt 7:3); Revelador = U.V. e I_2 .

Rendimento: 76%

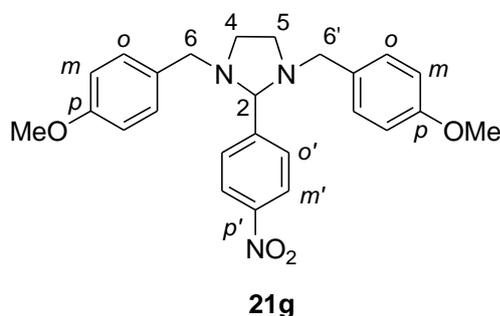
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 2,41-2,43 (m, 2H, H-4a e H-5a); 2,96 (s, 6H, 2 x CH_3 , NMe-Ph); 3,04-3,10 (m, 4H, H-4b, H-5b, H-6a e H-6'a); 3,67-3,75 (m, 9H, H-2, H-6b, H-6'b e 2 x CH_3 OMe-Bn); 6,75-6,79 (m, 6H, 6 x CH arom., *m*-Bn e *m*'-Ph); 7,16 (d, 4H, 4 x CH arom., *o*-Bn, $J_{o,m} = 8,5$); 7,49 (d, 2H, 2 x CH arom., *o*'-Ph, $J_{o',m'} = 8,5$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 40,8 (CH_3 , NMe₂); 50,4 (CH_2 , C-6 e C-6'); 55,4 (CH_3 , OMe); 56,4 (CH_2 , C-4 e C-5); 88,9 (CH, C-2); 112,4 (CH arom., *m*'-Ph); 113,6 (CH arom., *m*-Bn); 127,7 ($\underline{\text{C}}\text{-C}(\text{NR})_2$, Ph); 129,5 e 129,9

(CH arom., *o*-Bn); 130,4 (CH arom., *o'*-Ph); 131,7 (\underline{C} -CH₂-NR); 151,0 (\underline{C} -NMe₂, Ph); 158,6 (\underline{C} -OMe, Bn).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3031 (estiramento CH aromático), 2910 (estiramento assimétrico CH₃), 1612 e 1512 (estiramento C=C), 1031 (estiramento assimétrico C-O), 814 (deformação do anel aromático).

5.2.20.7 – Caracterização de 1,3-*N,N'*-Bis(*p*-metoxi-benzil)-2-(*p'*-nitrofenil)imidazolidina **21g**



F.M. = C₂₅H₂₇N₃O₄

M.M. = 433,50 g/mol

Característica física = pó amarelo-claro

P.F = 150,3 °C F.F. (literatura)¹⁴³ = 150,0-150,5 °C

R_f = 0,5 (Hexano/AcOEt 7:3); Revelador = U.V. e I₂.

Rendimento: 74%

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm), J (Hz): 2,54-2,60 (m, 2H, H-4a e H-5a); 3,16-3,20 (m, 2H, H-4b e H-5b); 3,25 (d, 2H, H-6a e H-6'a, J = 13,0); 3,33 (d, 2H, H-6b e H-6'b); 3,75 (s, 6H, 2 x CH₃, OMe-Bn); 3,95 (sl, 1H, H-2); 6,78 (d, 4H, 4 x CH arom., *m*-Bn, J_{*m,o*} = 8,5); 7,08 (d, 4H, 4 x CH arom., *o*-Bn); 7,74 (d, 2H, 2 x CH arom., *o'*-Ph, J_{*o',m'*} = 8,7); 8,21 (d, 2H, CH arom., *m'*-Ph).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 51,0 (CH₂, C-6 e C-6'); 55,4 (CH₃, OMe); 56,5 (CH₂, C-4 e C-5); 87,7 (CH, C-2); 113,8 (CH arom., *m*-Bn); 123,5

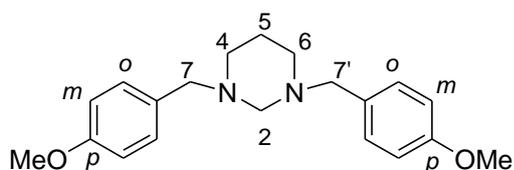
(CH arom., *m*'-Ph); 129,8 (CH arom., *o*-Bn); 130,4 (CH arom., *o*'-Ph); 130,7 ($\underline{\text{C}}\text{-CH}_2\text{-NR}$, Bn); 148,2 ($\underline{\text{C}}\text{-C}(\text{NR})_2$, Ph); 149,3 ($\underline{\text{C}}\text{-NO}_2$, Ph); 158,7 ($\underline{\text{C}}\text{-OMe}$, Bn).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3031 (estiramento CH aromático), 2952 (estiramento assimétrico CH₃), 1610 e 1517 (estiramento C=C), 1353 (estiramento N-O), 1029 (estiramento assimétrico C-O), 825 (deformação do anel aromático).

5.2.21 – Síntese e caracterização dos derivados hexaidropirimidínicos **22a-i**.

Procedimento geral:

Em um balão de fundo redondo de 100 mL solubilizou-se 10,0 mmol de **20b**, em 10 mL de etanol e em seguida adicionou-se 11,0 mmol do aldeído aromático de interesse ou HCHO aquoso (37%, excesso). A solução reacional foi então deixada por 45 minutos sob aquecimento em “banho-maria” a 70 °C. Após este intervalo verificou-se a formação de precipitado. O resíduo foi então filtrado, lavado com etanol frio, seco em estufa e levado às caracterizações necessárias.

5.2.21.1 – Caracterização de 1,3-*N,N'*-Bis(*p*-metoxi-benzil)hexaidropirimidina **22a**

22a

F.M. = C₂₀H₂₆N₂O₂

M.M. = 326,43 g/mol

Característica física = óleo amarelo

R_f = 0,9 (hexano/AcOEt 7:3); Revelador = U.V. e I₂.

Rendimento: 90%

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm), J (Hz): 1,64-1,72 (m, 2H, H-5a e H-5b); 2,50 (m, 4H, H-4a, H-6a, H-4b e H-6b); 3,16 (sl, 2H, H-2a e H-2b); 3,48 (s, 4H, H-7a, H-7'a, H-7b e H-7'b); 3,80 (s, 6H, 2 x CH₃, OMe-Bn); 6,84 (d, 4H, 4 x CH arom., *m*-Bn, *J*_{*m,o*} = 8,5); 7,23 (d, 4H, 4 x CH arom., *o*-Bn).

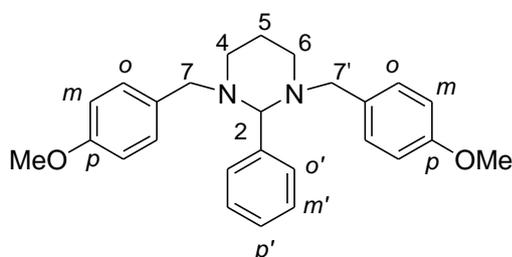
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 23,2 (C-5); 52,3 (CH₂, C-4 e C-6); 55,4 (CH₃, OMe); 59,1 (CH₂, C-7 e C-7'); 75,5 (CH₂, C-2); 113,7 (CH arom., *m*-Bn); 130,3 (C-CH₂-NR, Bn); 130,6 (CH arom., *o*-Bn); 158,9 (C-OMe, Bn).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3058 (estiramento CH aromático), 2939 (estiramento assimétrico CH₃), 1614 e 1510 (estiramento C=C), 1031 (estiramento assimétrico C-O), 820 (deformação do anel aromático).

ESI-MS (TOF), m/z: teórico [M + H]⁺ 327,2; experimental [M + H]⁺ 327,2.
Outros picos: teórico [M + D]⁺ 328,2; experimental [M + D]⁺ 328,3.

ES HRMS, m/z: [M + H]⁺ calculado: 327,2067, Observado: 327,2076.

5.2.21.2 – Caracterização de 1,3-*N,N'*-Bis(*p*-metoxi-benzil)-2-(fenil)hexaidropirimidina **22b**



22b

F.M. = C₂₆H₃₀N₂O₂

M.M. = 402,53 g/mol

Característica física = pó cristalino branco

F.F = 88,7-89,3 °C F.F. (literatura)¹⁴¹ = 88,5-89,5 °C

Rf = 0,85 (hexano/AcOEt 7:3); Revelador = U.V. e I₂.

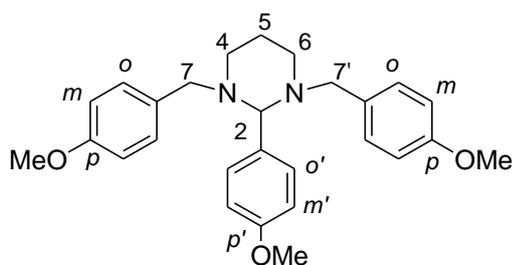
Rendimento: 67%

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm), J (Hz): 1,48 (d, 1H, H-5a, J = 13,0); 1,81-1,84 (m, 1H, H-5b); 2,03 (t, 2H, H-4a e H-6a, J = 11,5); 2,81 (d, 2H, H-7a e H-7'a, J = 13,0); 3,00 (d, 2H, H-4b e H-6b, J = 11,5); 3,53-3,58 (m, 3H, H-7b, H-7'b e H-2); 3,77 (s, 6H, 2 x CH₃ OMe-Bn); 6,79 (d, 4H, 4 x CH arom., *m*-Bn, J_{*m,o*} = 8,5); 7,13 (d, 4H, 4 x CH arom., *o*-Bn); 7,31 (m, 1H, CH arom., *p'*-Ph); 7,38 (t, 2H, CH arom., *m'*-Ph, J_{*m',o'*} = 7,5); 7,67 (d, 2H, 2 x CH arom., *o'*-Ph).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 24,6 (C-5); 51,8 (CH_2 , C-4 e C-6); 55,4 (CH_3 , OMe); 57,9 (CH_2 , C-7 e C-7'); 89,2 (CH, C-2); 113,8 (CH arom., *m*-Bn); 128,4, 128,5 e 129,8 (CH arom., *p'*-Ph, *m'*-Ph e *o'*-Ph); 130,0 (CH arom., *o*-Bn); 131,8 ($\underline{\text{C}}\text{-CH}_2\text{-NR}$, Bn); 142,2 ($\underline{\text{C}}\text{-C}(\text{NR})_2$, Ph); 158,8 ($\underline{\text{C}}\text{-OMe}$, Bn).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3020 (estiramento CH aromático), 2945 (estiramento assimétrico CH_3), 1630 e 1510 (estiramento $\text{C}=\text{C}$), 1060 (estiramento assimétrico C-O), 760 (deformação do anel aromático).

5.2.21.3 – Caracterização de 1,3-*N,N'*-Bis(*p*-metoxi-benzil)-2-(*p'*-metoxi-fenil)hexaidropirimidina **22c**



22c

F.M. = $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$

M.M. = 432,55 g/mol

Característica física = pó cristalino branco

F.F = 85,8-86,9 °C F.F. (literatura)¹⁴¹ = 85,5-86,5 °C

Rf = 0,7 (hexano/AcOEt 7:3); Revelador = U.V. e I_2 .

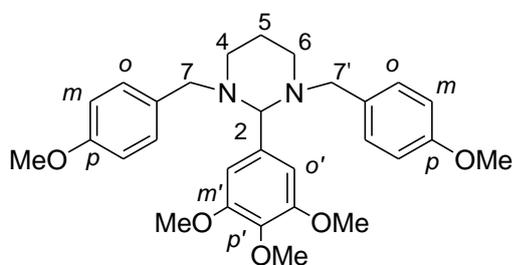
Rendimento: 70%

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 1,45 (d, 1H, H-5a, $J = 13,0$); 1,83 (t, 1H, H-5b, $J = 11,5$); 2,01 (t, 2H, H-4a e H-6a, $J = 11,5$); 2,77 (d, 2H, H-7a e H-7'a, $J = 13,0$); 2,96 (d, 2H, H-4b e H-6b, $J = 10,0$); 3,51-3,59 (m, 3H, H-7b, H-7'b e H-2); 3,77 e 3,81 (2 x s, 9H, 2 x CH_3 OMe-Bn e CH_3 OMe-Ph); 6,79 (d, 4H, 4 x CH arom., *m*-Bn, $J_{m,o} = 8,5$); 6,92 (d, 2H, CH arom., *m'*-Ph, $J_{m',o'} = 8,5$); 7,13 (d, 4H, 4 x CH arom., *o*-Bn); 7,57 (d, 2H, 2 x CH arom., *o'*-Ph).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 24,7 (C-5); 51,9 (CH_2 , C-4 e C-6); 55,4 (CH_3 , OMe); 57,9 (CH_2 , C-7 e C-7'); 88,7 (CH, C-2); 113,6 e 113,9 (CH arom., *m*-Bn e *m'*-Ph); 130,0 e 130,7 (CH arom., *o*-Bn e *o'*-Ph); 131,9 ($\underline{\text{C}}\text{-CH}_2\text{-NR}$, Bn); 134,3 ($\underline{\text{C}}\text{-C}(\text{NR})_2$, Ph); 158,6 e 159,6 ($\underline{\text{C}}\text{-OMe}$, Bn e Ph).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3010 (estiramento CH aromático), 2945 (estiramento assimétrico CH_3), 1614 e 1510 (estiramento $\text{C}=\text{C}$), 1033 (estiramento assimétrico C-O), 830 (deformação do anel aromático).

5.2.21.4 – Caracterização de 1,3-*N,N'*-Bis(*p*-metoxi-benzil)-2-(*m'*, *m'*, *p'*-trimetoxi-fenil)hexaidropirimidina **22d**



22d

F.M. = $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5$

M.M. = 492,26 g/mol

Característica física = sólido branco

F.F = 102,0-104,1 °C

Rf = 0,9 (hexano/AcOEt 7:3); Revelador = U.V. e I_2 .

Rendimento: 64%

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 1,44 (d, 1H, H-5a, $J = 13,0$); 1,82 (t, 1H, H-5b, $J = 13,0$); 1,99 (t, 2H, H-4a e H-6a, $J = 12,0$); 2,78 (d, 2H, H-7a e H-7'a, $J = 13,0$); 2,96 (d, 2H, H-4b e H-6b, $J = 12,0$); 3,44 (sl, 1H, H-2); 3,56 (d, 2H, H-7b e H-7'b); 3,75; 3,82 e 3,90 (3 x s, 15H, 2 x CH_3 , OMe-Bn e 3 x CH_3 , OMe-Ph); 6,77 (d, 4H, 4 x CH arom., *m*-Bn, $J_{m,o} = 8,5$); 6,88 (s, 2H, CH arom., *o'*-Ph); 7,12 (d, 4H, 4 x CH arom., *o*-Bn).

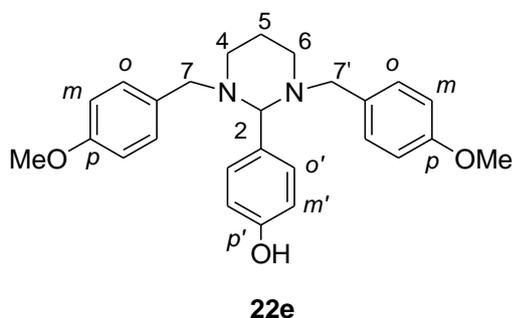
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 24,7 (C-5); 51,9 (CH_2 , C-4 e C-6); 55,4 e 56,5 (CH_3 , OMe); 58,0 (CH_2 , C-7 e C-7'); 61,1 (CH_3 , OMe); 89,7 (CH, C-2); 106,5 (CH arom., *o'*-Ph); 113,7 (CH arom., *m*-Bn); 129,9 (CH arom., *o*-Bn); 130,4 ($\underline{\text{C}}$ - CH_2 -NR, Bn); 131,9 ($\underline{\text{C}}$ -C(NR) $_2$, Ph); 137,7 e 153,4 ($\underline{\text{C}}$ -OMe, Ph); 158,9 ($\underline{\text{C}}$ -OMe, Bn).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3015 (estiramento CH aromático), 2960 (estiramento assimétrico CH_3), 1608 e 1510 (estiramento C=C), 1030 (estiramento assimétrico C-O), 823 (deformação do anel aromático).

ESI-MS (TOF), m/z: teórico $[\text{M} + \text{H}]^+$ 493,3; experimental $[\text{M} + \text{H}]^+$ 493,4. Outros picos: teórico $[\text{M} + \text{D}]^+$ 494,3; experimental $[\text{M} + \text{D}]^+$ 494,4.

ES HRMS, m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado: 493,2697, Observado: 493,2710.

5.2.21.5 – Caracterização de 1,3-*N,N'*-Bis(*p*-metoxi-benzil)-2-(*p'*-hidroxi-fenil)hexaidropirimidina **22e**



F.M. = $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$

M.M. = 418,53 g/mol

Característica física = sólido laranja-claro

F.F = 134,6-135,9 °C

Rf = 0,3 (hexano/AcOEt 7:3); Revelador = U.V. e I_2 .

Rendimento: 45%

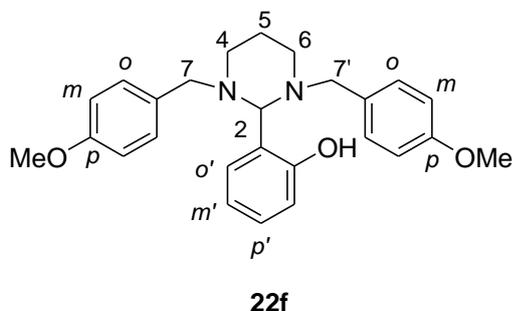
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 1,45 (d, 1H, H-5a, $J = 13,0$); 1,75-1,86 (m, 1H, H-5b); 2,00 (t, 2H, H-4a e H-6a, $J = 12,0$); 2,78 (d, 2H, H-7a e

H-7'a, $J = 12,0$); 2,97 (d, 2H, H-4b e H-6b, $J = 11,0$); 3,50 - 3,59 (m, 3H, H-2, H-7b e H-7'b); 3,76 (s, 6H, 2 x CH₃, OMe-Bn); 6,76-6,85 (m, 6H, 6 x CH arom., *m*-Bn e *m'*-Ph); 7,11 (d, 4H, 4 x CH arom., *o*-Bn, $J_{o,m} = 8,5$); 7,49 (d, 2H, 2 x CH arom., *o'*-Ph, $J_{o',m'} = 8,0$).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 24,6 (C-5); 51,9 (CH₂, C-4 e C-6); 55,4 (CH₃, OMe); 57,9 (CH₂, C-7 e C-7'); 88,9 (CH, C-2); 113,6 (CH arom., *m*-Bn); 115,7 (CH arom., *m'*-Ph); 130,1 (CH arom., *o*-Bn); 130,9 (CH arom., *o'*-Ph); 131,7 (C-CH₂-NR, Bn); 132,7 (C-C(NR)₂, Ph); 156,5 (C-OH, Ph); 158,6 (C-OMe, Bn).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3388 (estiramento O-H), 3058 (estiramento CH aromático), 2952 (estiramento assimétrico CH₃), 1610 e 1508 (estiramento C=C), 1028 (estiramento assimétrico C-O), 827 (deformação do anel aromático).

5.2.21.6 – Caracterização de 1,3-*N,N'*-Bis(*p*-metoxi-benzil)-2-(*o'*-hidroxi-fenil)hexaidropirimidina **22f**



F.M. = C₂₆H₃₀N₂O₃

M.M. = 418,53 g/mol

Característica física = pó cristalino branco

F.F = 154,7-156,3 °C F.F. (literatura)¹⁴¹ = 155,0-156,0 °C

R_f = 0,35 (hexano/AcOEt 7:3); Revelador = U.V. I₂.

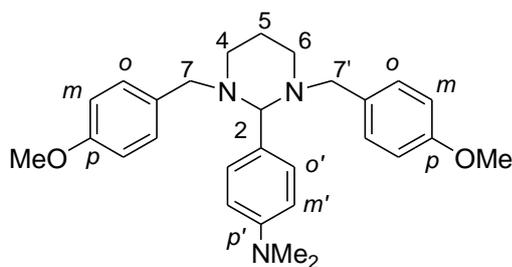
Rendimento: 65%

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 1,52 (d, 1H, H-5a, $J = 13,0$); 1,66-1,74 (m, 1H, H-5b); 2,02 (t, 2H, H-4a e H-6a, $J = 13,0$); 2,95-3,01 (m, 4H, H-7a, H-7'a, H-4b e H-6b); 3,75-3,79 (m, 9H, H-7b, H-7'b, H-2 e 2 x CH_3 OMe-Bn); 6,81 (d, 4H, 4 x CH arom., *m*-Bn, $J_{m,o} = 8,5$); 6,95 (d, 1H, CH arom., *m'*-Ph, $J_{m',o'} = 8,0$); 7,13-7,24 (m, 7H, 4 x CH arom., *o*-Bn e 3 x CH arom., *o'*-Ph, *m'*-Ph e *p'*-Ph).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 24,4 (C-5); 50,7 (CH_2 , C-4 e C-6); 55,4 (CH_3 , OMe); 58,2 (CH_2 , C-7 e C-7'); 88,0 (CH, C-2); 113,8 (CH arom., *m*-Bn); 117,1 e 118,8 (2 x CH arom., *m'*-Ph); 124,4 ($\underline{\text{C}}\text{-C}(\text{NR})_2$, Ph); 130,0 (CH arom., *p'*-Ph); 130,4 (CH arom., *o*-Bn); 130,8 ($\underline{\text{C}}\text{-CH}_2\text{-NR}$, Bn); 131,2 (CH arom., *o'*-Ph); 156,8 ($\underline{\text{C}}\text{-OH}$, Ph); 158,8 ($\underline{\text{C}}\text{-OMe}$, Bn).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3030 (estiramento CH aromático), 2945 (estiramento assimétrico CH_3), 1610 e 1512 (estiramento $\text{C}=\text{C}$), 1030 (estiramento assimétrico C-O), 757 (deformação do anel aromático).

5.2.21.7 – Caracterização de 1,3-*N,N'*-Bis(*p*-metoxi-benzil)-2-(*p'*-dimetilamino-fenil)hexaidropirimidina **22g**



22g

F.M. = $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2$

M.M. = 445,60 g/mol

Característica física = pó cristalino amarelo-claro

F.F = 124,7-125,2 °C F.F. (literatura)¹⁴¹ = 124,5-125,0 °C

Rf = 0,6 (hexano/AcOEt 7:3); Revelador = U.V. e I_2 .

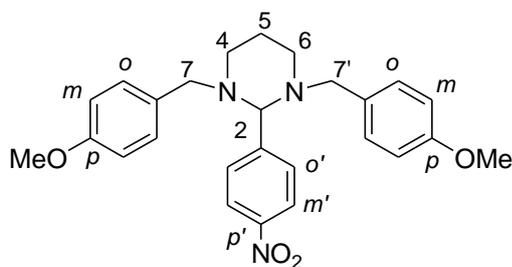
Rendimento: 69%

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 1,43 (d, 1H, H-5a, $J = 13,0$); 1,81 (t, 1H, H-5b, $J = 13,0$); 1,98 (t, 2H, H-4a e H-6a, $J = 12,0$); 2,74 (d, 2H, H-7a e H-7'a, $J = 13,0$); 2,94-2,98 (m, 8H, H-4b, H-6b e 2 x $\text{CH}_3 \text{NMe}_2$); 3,44 (sl, 1H, H-2); 3,62 (d, 2H, H-7b e H-7'b, $J = 13,0$); 3,76 (s, 6H, 2 x $\text{CH}_3 \text{OMe-Bn}$); 6,72-6,78 (m, 6H, 4 x CH arom., $m\text{-Bn}$ e CH arom., $m'\text{-Ph}$); 7,13 (d, 4H, 4 x CH arom., $o\text{-Bn}$, $J = 8,5$); 7,47 (d, 2H, 2 x CH arom., $o'\text{-Ph}$, $J = 8,5$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 24,8 (C-5); 40,8 (CH_3 , NMe_2); 52,0 (CH_2 , C-4 e C-6); 55,4 (CH_3 , OMe-Bn); 58,0 (CH_2 , C-7 e C-7'); 89,1 (CH, C-2); 112,5 (CH arom., $m'\text{-Ph}$); 113,5 (CH arom., $m\text{-Bn}$); 129,7 ($\underline{\text{C}}\text{-CH}_2\text{-NR}$, Bn); 130,0 (CH arom., $o\text{-Bn}$); 130,3 (CH arom., $o'\text{-Ph}$); 132,2 ($\underline{\text{C}}\text{-C}(\text{NR})_2$, Ph); 150,7 ($\underline{\text{C}}\text{-NMe}_2$, Ph); 158,5 ($\underline{\text{C}}\text{-OMe}$, Bn).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3050 (estiramento CH aromático), 2945 (estiramento assimétrico CH_3), 1616 e 1510 (estiramento $\text{C}=\text{C}$), 1080 (estiramento assimétrico C-O), 805 (deformação do anel aromático).

5.2.21.8 – Caracterização de 1,3- N,N' -Bis(p -metoxi-benzil)-2-(p' -nitrofenil)hexaidropirimidina **22h**



22h

F.M. = $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$

M.M. = 447,53 g/mol

Característica física = pó cristalino amarelo-claro

F.F = 153,0-154,4 °C F.F. (literatura)¹⁴¹ = 152,5-154,0 °C

Rf = 0,6 (hexano/AcOEt 7:3); Revelador = U.V. e I_2 .

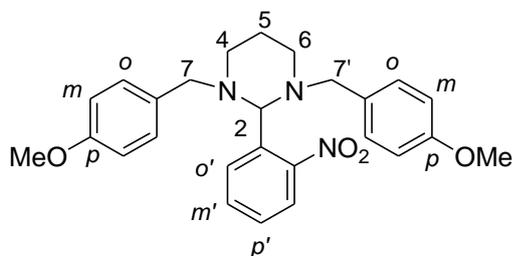
Rendimento: 75%

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 1,55 (d, 1H, H-5a, $J = 13,0$); 1,80 (t, 1H, H-5b, $J = 13,0$); 2,08 (t, 2H, H-4a e H-6a, $J = 11,5$); 2,89-3,00 (m, 4H, H-7a, H-7'a, H-4b e H-6b); 3,45 (d, 2H, H-7b e H-7'b, $J = 13,0$); 3,76 (sl, 7H, 2 x CH_3 OMe-Bn e H-2); 6,79 (d, 4H, 4 x CH arom., *m*-Bn, $J_{m,o} = 8,5$); 7,08 (d, 4H, 4 x CH arom., *o*-Bn); 7,87 (d, 2H, 2 x CH arom., *o'*-Ph, $J_{o',m'} = 8,0$); 8,24 (d, 2H, CH arom., *m'*-Ph).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 24,0 (C-5); 51,2 (CH_2 , C-4 e C-6); 55,4 (CH_3 , OMe); 57,9 (CH_2 , C-7 e C-7'); 87,2 (CH, C-2); 113,8 (CH arom., *m*-Bn); 123,7 (CH arom., *m'*-Ph); 129,8 (CH arom., *o*-Bn); 130,6 (CH arom., *o'*-Ph); 130,9 ($\underline{\text{C}}\text{-CH}_2\text{-NR}$, Bn); 148,0 ($\underline{\text{C}}\text{-C}(\text{NR})_2$, Ph); 150,4 ($\underline{\text{C}}\text{-NO}_2$, Ph); 158,8 ($\underline{\text{C}}\text{-OMe}$, Bn).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3031 (estiramento CH aromático), 2945 (estiramento assimétrico CH_3), 1616 e 1515 (estiramento $\text{C}=\text{C}$), 1080 (estiramento assimétrico C-O), 840 (deformação do anel aromático).

5.2.21.9 – Caracterização de 1,3-*N,N'*-Bis(*p*-metoxi-benzil)-2-(*o'*-nitrofenil)hexaidropirimidina **22i**



22i

F.M. = $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$

M.M. = 447,53 g/mol

Característica física = óleo vermelho-alaranjado

Rf = 0,6 (hexano/AcOEt 7:3); Revelador = U.V. e I_2 .

Rendimento: 80%

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 1,53 (d, 1H, H-5a, $J = 13,0$); 1,75 (m, 1H, H-5b); 2,09 (t, 2H, H-4a e H-6a, $J = 12,0$); 2,96-3,07 (m, 4H, H-7a,

H-7'a, H-4b e H-6b); 3,50 (d, 2H, H-7b e H-7'b, $J = 13,0$); 3,78 (s, 6H, 2 x CH₃ OMe-Bn); 4,23 (sl, 1H, H-2); 6,82 (d, 4H, 4 x CH arom., *m*-Bn, $J_{m,o} = 8,5$); 7,14 (d, 4H, 4 x CH arom., *o*-Bn); 7,42 (t, 1H, CH arom., *p'*-Ph, $J_{p',m'} = 8,0$); 7,63-7,71 (m, 2H, CH arom., *m'*-Ph e *o'*-Ph); 8,36 (d, 1H, CH arom., *m'*-Ph, $J = 8,0$).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 24,1 (C-5); 51,0 (CH₂, C-4 e C-6); 55,4 (CH₃, OMe); 57,7 (CH₂, C-7 e C-7'); 81,3 (CH, C-2); 113,8 (CH arom., *m*-Bn); 122,4 (CH arom., *m'*-Ph); 129,0 (CH arom., *p'*-Ph); 129,7 (CH arom., *o*-Bn); 131,2 (CH arom., *o'*-Ph); 131,4 (C-CH₂-NR, Bn); 132,6 (CH arom., *m'*-Ph); 136,5 (C-C(NR)₂, Ph); 152,2 (C-NO₂, Ph); 158,7 (C-OMe, Bn).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3066 (estiramento CH aromático), 2952 (estiramento assimétrico CH₃), 1610 e 1510 (estiramento C=C), 1257 (estiramento N-O), 1030 (estiramento assimétrico C-O), 848 (deformação do anel aromático).

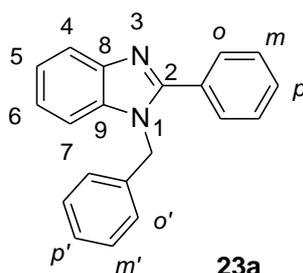
ESI-MS (TOF), m/z: teórico [M + H]⁺ 448,2; experimental [M + H]⁺ 448,3. Outros picos: teórico [M + D]⁺ 449,2; experimental [M + D]⁺ 449,3.

ES HRMS, m/z: [M + H]⁺ calculado: 448,2229, Observado: 448,2231.

5.2.22 - Síntese dos derivados benzimidazólicos **23a-h**

Procedimento geral:

Em um balão de fundo redondo de 100 mL solubilizou-se 5,0 mmol de 1,2-fenilenodiamina, em 20 mL de etanol e em seguida adicionou-se 11,0 mmol do aldeído aromático de interesse. Então deixou-se a reação à temperatura ambiente e agitação constante. Após certo intervalo que variou de 10 minutos a 24 h, dependendo do aldeído aromático, verificou-se a formação de precipitado. A única exceção foi o composto **23h**, o qual foi necessário adicionar 3 gotas de ácido clorídrico (HCl) concentrado, e após 24 h observou-se a formação do produto desejado na forma de um precipitado rosa. Em todos os casos o resíduo foi então filtrado, lavado com etanol, seco em estufa e levado às caracterizações necessárias.

5.2.22.1 – Caracterização de 1-(benzil)-2-(fenil)-1*H*-benzimidazol **23a**

F.M. = C₂₀H₁₆N₂

M.M. = 284,35 g/mol

Característica física = cristais amarelos

F.F. (experimental) = 132,4 °C P.F. (literatura)¹²⁵ = 132,0 °C

R_f = 0,45 (Hexano/AcOEt 7:3); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.

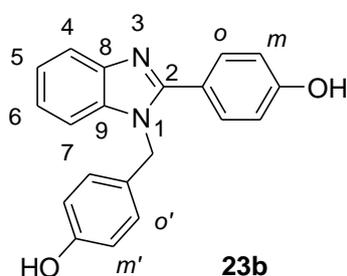
Rendimento = 73,0%

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), J (Hz): 5,59 (sl, 2H, CH₂, Bn); 7,00 (d, 2H, CH arom., *m'*-Ar, *J*_{*m'*,*o'*} = 7,0); 7,23 - 7,30 (m, 5H, CH arom., *p'*-Ar, *m*-Ar, H-5 e H-6); 7,46 - 7,71 (m, 4H, H-7, H-4 e *o'*-Ar); 7,72 - 7,74 (m, 3H, CH arom., *o*-Ar e *p*-Ar).

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 48,0 (CH_2 , Bn); 111,1 (C-7); 119,3 (C-4); 122,2 e 122,7 (C-5 e C-6); 126,1 (CH arom., p -Ar); 126,4 ($\underline{\text{C}}\text{-C}_2$); 127,4; 128,7; 128,9; 129,0, 129,8 e 130,1 (CH arom., m -Ar, m' -Ar, o' -Ar e p' -Ar); 135,9 ($\underline{\text{C}}\text{-CH}_2\text{N-Ar}$); 136,9 (C-8); 142,7 (C-9); 153,2 (C-2).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3062 (estiramento CH aromático), 2952 (estiramento assimétrico CH_2), 1630 (estiramento $\text{C}=\text{N}$), 1438 (estiramento $\text{C}=\text{C}$), 732 (deformação do anel aromático).

5.2.22.2 – Caracterização de 1-(p -hidroxi-benzil)-2-(p' -hidroxi-fenil)-1*H*-benzimidazol **23b**



F.M. = $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$

M.M. = 316,35 g/mol

Característica física = pó branco

F.F. (experimental) = 219,8 °C P.F. (literatura)¹⁴⁴ = 222,0 °C

Rf = 0,4 (Hexano/AcOEt 7:3); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.

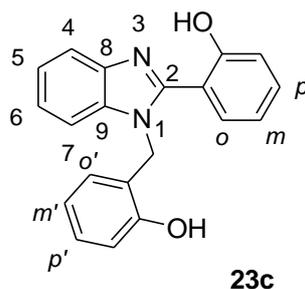
Rendimento = 72,0%

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 5,41 (sl, 2H, CH_2 , Bn); 6,65 (d, 2H, CH arom., m' -Ar, $J_{m',o'} = 8,3$); 6,82 – 6,91 (m, 4H, CH arom., m -Ar e o' -Ar); 7,18 - 7,23 (m, 2H, H-6 e H-5); 7,40 (d, 1H, H-7, $J = 8,7$); 7,55 - 7,67 (m, 3H, CH arom., o -Ar, e H-4); 9,44 e 10,0 (2 x sl, 2 x 1H; OH).

RMN ^{13}C (75MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 47,1 (CH_2 , Bn); 110,9 (C-7); 115,5 (CH arom., m -Ar e m' -Ar); 118,8 (C-4); 121,8 e 122,1 (C-5 e C-6); 120,1 ($\underline{\text{C}}\text{-C}_2$); 127,1 ($\underline{\text{C}}\text{-CH}_2\text{N-Ar}$); 127,5 (CH arom., o' -Ar); 130,6 (CH arom., o' -Ar); 136,2 (C-8); 142,6 (C-9); 153,6 (C-2); 156,6 e 158,8 ($\underline{\text{C}}\text{-OH}$, Bn e Ph).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3420 (estiramento O-H, em ligação de hidrogênio intra e intermolecular), 3025 (estiramento CH aromático), 2918 (estiramento assimétrico CH₂), 1612 (estiramento C=N), 1442 (estiramento C=C), 1170 (estiramento assimétrico C-O), 745 (deformação do anel aromático).

5.2.22.3 – Caracterização de 1-(*o*-hidroxi-benzil)-2-(*o*'-hidroxi-fenil)-1*H*-benzimidazol **23c**



F.M. = C₂₀H₁₆N₂O₂

M.M. = 316,35 g/mol

Característica física = sólido cristalino vermelho

P.F. (experimental) = 205,5-206,4 °C F.F. (literatura)¹⁴⁵ = 207,0-208,0 °C

Rf = 0,42 (Hexano/AcOEt 7:3); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.

Rendimento = 67,0%

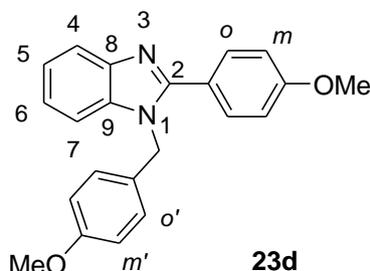
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), *J* (Hz): 5,44 (sl, 2H, CH₂, Bn); 6,42 (sl, 1H, CH arom., *m*'-Ar); 6,57 - 6,62 (m, CH arom., *o*'-Ar); 6,84 - 7,07 (m, 5H, CH arom., *o*'-Ar, *m*-Ar, *p*'-Ar e *p*-Ar); 7,23 - 7,25 (m, 2H, H-6 e H-5); 7,34 - 7,45 (m, 2H, H-7 e H-4); 7,72 (sl, 1H, CH arom., *o*-Ar).

RMN ¹³C (75MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 43,3 (CH₂, Bn); 110,8 (CH arom., *m*'-Ar); 115,1 (CH arom., *m*-Ar); 115,9 (C-C₂); 116,5 (C-7); 116,6 (C-4); 118,6 (C-CH₂N-Ar); 118,9 e 119,7 (CH arom., *m*-Ar e *m*'-Ar); 122,1 e 122,6 (C-5 e C-6); 126,7 e 128,3 (CH arom. *p*'-Ar e *o*'-Ar); 130,1 e 130,4 (CH arom. *p*-Ar e *o*-Ar); 141,6 (C-8); 142,2 (C-9); 154,4 e 156,5 (2 x C-OH); 164,0 (C-2).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3404 (estiramento O-H, em ligação de hidrogênio intra e intermolecular), 3043 (estiramento CH aromático), 2935 (estiramento

assimétrico CH₃), 1616 (estiramento C=N), 1454 (estiramento C=C), 1185 (estiramento assimétrico C-O), 754 (deformação do anel aromático).

5.2.22.4 – Caracterização de 1-(*p*-metoxi-benzil)-2-(*p*'-metoxi-fenil)-1*H*-benzimidazol **23d**



F.M. = C₂₂H₂₀N₂O₂

M.M. = 344,41 g/mol

Característica física = pó amarelo-claro

F.F. (experimental) = 130,8 °C P.F. (literatura)¹²⁵ = 131,0 °C

R_f = 0,46 (Hexano/AcOEt 7:3); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.

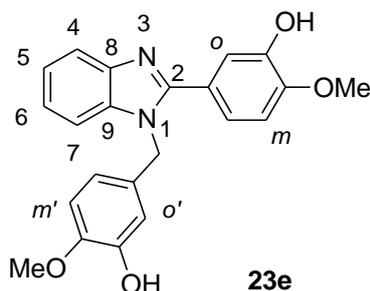
Rendimento = 80,0%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), J (Hz): 3,76 (s, 3H, CH₃, OMe); 3,82 (s, 3H, CH₃, OMe); 5,36 (sl, 2H, CH₂, Bn); 6,84 (d, 2H, CH arom., *m*'-Ar, *J*_{*m*,*o*'} = 8,5); 6,94 - 7,03 (m, 4H, CH arom., *m*-Ar e *o*'-Ar); 7,19 - 7,31 (m, 3H, H-7, H-6 e H-5); 7,64 (d, 2H, CH arom., *o*-Ar, *J*_{*o*,*m*} = 8,3); 7,84 (d, 1H, H-4, *J* = 8,0).

RMN ¹³C (75MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 48,0 (CH₂, Bn); 55,4 e 55,5 (CH₃, OMe); 110,6 (C-7); 114,4 e 114,6 (CH arom., *m*-Ar e *m*'-Ar); 119,8 (C-4); 122,7 e 122,9 (C-5 e C-6); 127,4 (CH arom., *o*'-Ar); 128,6 (C-C₂); 130,9 (CH arom., *o*-Ar); 131,3 (C-CH₂N-Ar); 136,2 (C-8); 143,1 (C-9); 154,2 (C-2); 159,3 e 161,1 (C-OMe₂, Bn e Ph).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3049 (estiramento CH aromático), 2,935 (estiramento assimétrico CH₃), 1609 (estiramento C=N), 1510 (estiramento C=C), 1173 (estiramento assimétrico C-O), 837 (deformação do anel aromático).

5.2.22.5 – Caracterização de 1-(*m*-hidroxi-*p*-metoxi-benzil)-2-(*m'*-hidroxi-*p'*-metoxi-fenil)-1*H*-benzimidazol **23e**



F.M. = C₂₂H₂₀N₂O₄

M.M. = 376,41 g/mol

Característica física = sólido amarelo amorfo

P.F. (experimental) = 230,9 °C F.F. (literatura)¹²⁵ = 229,0-231,0 °C

Rf = 0,25 (Hexano/AcOEt 7:3); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.

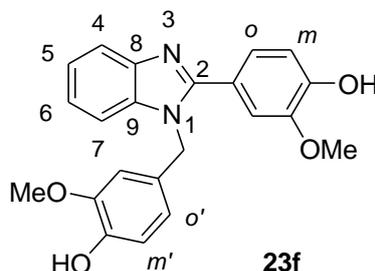
Rendimento = 75,0%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), J (Hz): 3,70 (s, 3H, CH₃, OMe); 3,82 (s, 3H, CH₃, OMe); 5,42 (sl, 2H, CH₂, Bn); 6,44 - 6,47 (m, 2H, CH arom., *o'*-Ar e *m'*-Ar); 6,83 (d, 1H, CH arom., *o'*-Ar, *J*_{*o'*,*m'*} = 8,3); 7,03 (d, 1H, CH arom., *m*-Ar, *J*_{*m*,*o*} = 8,5); 7,11 - 7,26 (m, 4H, CH arom., *o*-Ar, H-6 e H-5); 7,36 (t, 1H, H-7, *J* = 4,3); 7,69 (t, 1H, H-4, *J* = 4,4); 9,02 e 9,37 (2 x sl, 2 x 1H, 2 x OH).

RMN ¹³C (75MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 47,1 (CH₂, Bn); 55,6 (CH₃, OMe); 110,9 (CH arom., *m'*-Ar); 112,0 e 112,4 (CH arom., *o*-Ar e *o'*-Ar); 113,3 (C-7); 116,3 e 116,8 (CH arom., *m*-Ar e *m'*-Ar); 118,9 (C-4); 120,1; (C-5); 121,9 e 122,2 (C-6 e CH arom. *o*-Ar e *o'*-Ar); 122,5 (C-C₂); 129,4 (C-CH₂N-Ar); 135,9 (C-8); 142,6 (C-9); 146,6; 146,7; 146,9 e 149,1 (C-OMe e C-OH); 153,3 (C-2).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3448 (estiramento O-H, em ligação de hidrogênio intra e intermolecular), 3072 (estiramento CH aromático), 2937 (estiramento assimétrico CH₃), 1614 (estiramento C=N), 1514 (estiramento C=C), 1136 (estiramento assimétrico C-O), 806 (deformação do anel aromático).

5.2.22.6 – Caracterização de 1-(*p*-hidroxi-*m*-metoxi-benzil)-2-(*p*'-hidroxi-*m*'-metoxi-fenil)-1*H*-benzimidazol **23f**



F.M. = C₂₂H₂₀N₂O₄

M.M. = 376,41 g/mol

Característica física = sólido branco

F.F. (experimental) = 186,8 °C P.F. (literatura)¹⁴⁶ = 188,0 °C

R_f = 0,25 (Hexano/AcOEt 7:3); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.

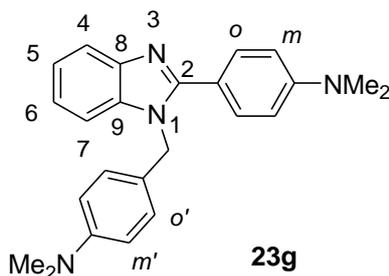
Rendimento = 77,0%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), J (Hz): 3,63 (s, 3H, CH₃, OMe); 3,71 (s, 3H, CH₃, OMe); 5,44 (sl, 2H, CH₂, Bn); 6,36 (d, 1H, CH arom., *o*'-Ar, *J*_{*o*',*m*'} = 8,3); 6,63 - 6,69 (m, 2H, CH arom., *o*'-Ar e *m*'-Ar); 6,91 (d, 1H, CH arom., *m*-Ar, *J*_{*m*,*o*} = 8,4); 7,17 - 7,24 (m, 4H, CH arom., *o*-Ar, H-6 e H-5); 7,48 (t, 1H, H-7, *J* = 4,5); 7,67 (t, 1H, H-4, *J* = 4,1); 9,00 e 9,58 (2 x sl, 2 x 1H, 2 x OH).

RMN ¹³C (75MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 47,4 (CH₂, Bn); 55,6 (CH₃, OMe); 110,8 e 110,9 (CH arom., *o*-Ar e *o*'-Ar); 113,1 (C-7); 115,7 (CH arom., *m*-Ar e *m*'-Ar); 118,6 (C-C₂); 118,9 (C-4); 121,2 (C-CH₂N-Ar); 122,1; 122,2 e 122,3 (C-5, C-6 e CH arom. *o*-Ar e *o*'-Ar); 127,9 (C-8); 136,2 (C-9); 142,7 e 145,9 (C-OH); 147,8 e 148,2 (C-OMe); 153,6 (C-2).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3410 3410 (estiramento O-H, em ligação de hidrogênio intra e intermolecular), 3059 (estiramento CH aromático), 2934 (estiramento assimétrico CH₃), 1599 (estiramento C=N), 1528 (estiramento C=C), 1119 (estiramento assimétrico C-O), 809 (deformação do anel aromático).

5.2.22.7 – Caracterização de 1-(*p*-dimetilamino-benzil)-2-(*p*'-dimetilamino-fenil)-1*H*-benzimidazol **23g**



F.M. = C₂₄H₂₆N₄

M.M. = 370,49 g/mol

Característica física = cristais amarelos

F.F. (experimental) = 252,2 °C P.F. (literatura)¹²⁵ = 252,0 °C

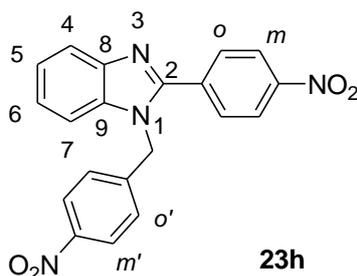
Rf = 0,3 (Hexano/AcOEt 7:3); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.

Rendimento = 77,0%

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm), J (Hz): 2,97 (s, 6H, CH₃, NMe₂); 3,04 (s, 6H, CH₃, NMe₂); 5,42 (sl, 2H, CH₂, Bn); 6,71 – 6,79 (m, 4H, CH arom., *m*-Ar e *m*'-Ar); 7,07 (d, 2H, CH arom., *o*'-Ar, *J*_{*o*,*m*'} = 8,7); 7,22 - 7,34 (m, 3H, H-7, H-6 e H-5); 6,96 (d, 2H, CH arom., *o*-Ar, *J*_{*o*,*m*} = 8,5); 7,89 (d, 1H, H-4, *J* = 8,0).

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃), δ (ppm): 40,3 e 40,7 (CH₃, NMe₂); 48,2 (CH₂, Bn); 110,5 (C-7); 111,9 (CH arom., *m*-Ar); 112,9 (CH arom., *m*'-Ar); 117,5 (C-C₂); 119,3 (C-4); 122,3 (C-5 e C-6); 124,4 (C-CH₂N-Ar); 127,1 (CH arom., *o*-Ar); 130,4 (CH arom., *o*'-Ar); 136,5 (C-8); 143,4 (C-9); 150,1 (C-NMe₂, Bn); 151,3 (C-2); 155,1 (C-NMe₂, Ph).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3040 (estiramento CH aromático), 2881 (estiramento assimétrico CH₃), 1610 (estiramento C=N), 1525 (estiramento C=C), 820 (deformação do anel aromático).

5.2.22.8 – Caracterização de 1-(*p*-nitro-benzil)-2-(*p*'-nitro-fenil)-1*H*-benzimidazol**23h**

F.M. = C₂₀H₁₄N₄O₄

M.M. = 374,35 g/mol

Característica física = sólido de coloração rósea

F.F. (experimental) = 191,6 °C P.F. (literatura)¹²⁵ = 192,0 °C

R_f = 0,35 (Hexano/AcOEt 7:3); Reveladores = U.V. e Iodo metálico.

Rendimento = 55,0%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), J (Hz): 5,90 (sl, 2H, CH₂, Bn); 7,38 – 7,57 (m, 4H, CH arom., 4, 5, 6 e 7); 7,85 – 7,93 (m, 2H, CH arom., *o*'-Ar); 8,08 – 8,17 (m, 4H, CH arom., *o*-Ar e *m*'-Ar); 8,41 (d, 1H, H-4, J = 8,0).

RMN ¹³C (75MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 47,82 (CH₂, Bn); 112,6 (C-7); 114,4 (C5 e C-6); 116,9 (C-4); 111,9 (CH arom., *m*-Ar); 112,9 (CH arom., *m*'-Ar); 117,5 (C-C₂); 124,1 – 135,9 (C-CH₂N-Ar, CH arom., *o*-Ar, *o*'-Ar); 135,9 (C-8); 142,8 (C-9); 146,5 (C-NO₂, Bn); 147,1 (C-2); 149,6 (C-NO₂, Ph).

I.V. (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3064 (estiramento CH aromático), 2935 (estiramento CH₂ alifático), 1610 (estiramento C=N), 1530 (estiramento C=C), 1274 (estiramento N-O), 815 (deformação do anel aromático).

6 CONCLUSÕES

Este trabalho foi dividido em três partes. A primeira tratou da “síntese e caracterização de ciclo-nucleosídeos a partir de carboidratos” e permitiu descrever uma metodologia para a obtenção de novos ciclo-nucleosídicos. Esta metodologia mostrou-se eficaz e reprodutível. A partir da síntese dos análogos nucleosídicos **5a** e **5b** foram obtidos 3 compostos inéditos (**4**, **5a** e **5b**).

Obteve-se com sucesso a síntese do produto almejado **14** (*N*³,2'-ciclo-9-[5'-*S*-metil-β-D-arabinofuranosil]-adenina), o que permitiu a obtenção de 4 compostos inéditos (**11**, **12**, **13** e **14**). Este último foi submetido a análises biológicas (antileishmania e antibacteriana) e não foram citotóxicos nas concentrações testadas.

A segunda parte deste trabalho intitulada “Síntese e Caracterização de Bioisósteros do Resveratrol”, propiciou a obtenção de 27 compostos em bons rendimentos, dentre estes, três compostos inéditos, **17e**, **17f** e **18e**.

Os mesmos foram levados a ensaios biológicos para avaliar seus potenciais como (antileishmanial, antibacterianos, antitubercular e antioxidante) e a análise conjunta desses resultados foram promissoras.

A terceira e última parte nomeada como “Síntese e Caracterização de Heterociclos Nitrogenados”, forneceu através de uma rota sintética simples, 24 compostos em rendimentos satisfatórios, dentre estes, três compostos inéditos, a saber, compostos **22a**, **22d** e **22i**.

Esses compostos foram enviados a ensaios biológicos para avaliar seu potencial como antileishmania, antibacteriano, antitubercular e antioxidante.

Todos os compostos inéditos obtidos nesta tese foram caracterizados a partir de modernas técnicas de RMN, como por exemplo, NOESY, COSY e HMBC, e de massas de alta resolução.

REFERÊNCIAS

1. a) <http://www.onu.com> acessado em março 2011 b) Hotez, P.J.; Molyneux, D.H.; Fenwick, A.; Ottesen, E.; Ehrlich, S.S.; Sachs, J.D.; *PLoS Med.* **2006**, *3*, e102. c) Beyrer, C.; Villar, J.D.; Suwanvanichkij, V.; Singh, S.; Baral S.D.; Mills, E.J.; *Lancet* **2007**, *370*, 619–627.
2. http://www.who.int/neglected_disease/en/ acessado em março 2011.
3. <http://www.dndi.org> acessado em março 2011.
4. O'Connell, D.; *Nature* **2007**, 449-157.
5. Chirac, P.; Torreele, E.; *Lancet* **2006**, 1560-1561.
6. Yamey, G.; *BMJ* **2007**, *325*, 176-177.
7. Chung, A.C.; Ferreira, E.I.; Santos, J.L.; Giarolla, J.; Rando, D.G.; Almeida, A.E.; Bosquesi, P.L.; Menegon, R.F.; Blau, I.; *Molecules* **2008**, *13*, 616-677.
8. Pink, R.; Hudson, A.; Mouries, M. A.; Bendig, M.; *Nat. Rev. Drug Discovery* **2005**, *4*, 727–740.
9. Cavalli, A.; Bolognesi, M.L.; *J. Med. Chem.* **2010**, *52*, 7339-7359.
10. Liu, W.; Li, Y.; Learn, G.H.; Rudicell, R.S.; Robertson, J.D.; Keele, B.F.; Ndjango, J.B.N.; Sanz, C.M.; Morgan D.B.; Locatelli, S.; Gonder, M.K.; Kranzusch, P.J.; Walsh, P.D.; Delaporte, E.; Mpoudi-Ngole, E.; Georgiev, A.V.; Muller, M.N.; Shaw, G.M.; Peeters, M.; Sharp, P.M.; Rayner, J.C.; Hahn, B.H.; *Nature* **2010**, *467*, 420-425.
11. Fidock, D.A.; *Nature* **2010**, *465*, 297-298.
12. Ioset, J-R; *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 643-666.
13. Butler, D.; *Nature* **2007**, *449*, 158-159.
14. Deane, L.M.; *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **1985**, *80*, 253-255.
15. Bern, C.; Maguire, J. H.; Alvar, J.; *PLoS Neglected Trop. Dis* **2008**, *2*, e313.
16. Coura, J.R.; Viñas, P.A.; *Nature*, 2010, 456, s6-s7.
17. <http://www.treatchagas.org/>
18. Chagas, C.; *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **1909**, *1*, 159-218.
19. <http://www.fiocruz.com.br/> acessado em março 2011.
20. Riscoe, M. K.; Ferro, A. J.; Fitchen, J. H.; *Parasitology Today* **1989**, *5*, 330-333.
21. Barrett, M. P.; Mottram, J. C.; Coombs, G. H.; *Trends Microbiol.* **1999**, *7*, 82–88.

22. Berriman, M. et al; *Science* **2005**, 309, 416-422.
23. El-Sayed, N.M. et al; *Science* **2005**, 309, 409-415.
24. Ivens, A.C. et al; *Science* **2005**, 309, 436-442.
25. Christian, J. S.; *Infec. Dis. Update* **1996**, 3, 87-92.
26. Michels, P. A.; Bringaud, F.; Herman, M.; Hannaert, V.; *Biochim. Biophys. Acta* **2006**, 1763, 1463–1477.
27. El Kouni, M.H.; *Pharmacol. Ther.* **2003**, 99, 283-309.
28. Muller, S.; Liebau, E.; Walter, R. D.; Krauth-Siegel, R. L.; *Trends Parasitol.* **2003**, 19, 320–328.
29. Miller, C.H.; Duerre, J.A.; *J. Biol. Chem* **1968**, 243, 92-97.
30. a) Loenen, W.A.M.; *Biochem. Soc. Trans.* **2006**, 34, 330–333. b) Fontecave, M.; Atta, M.; Mulliez, E.; *Trends Biochem. Sci.* **2004**, 29, 243–249.
31. Lee, J.E.; Settembre, E.C.; Cornell, K.A.; Riscoe, M.K.; Sufrin, J.R.; Ealick, S.E.; Howell, P.L.; *Biochemistry* **2004**, 43, 5159-5169 e referencias citadas.
32. Bacchi, C.J.; Sufrin, J.R.; Nathan, H.C.; Spiess, A.J.; Hannan, T.; Garofalo, J.; Alecia, K.; Katz, L.; Yarlett, N.; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1991**, 35, 1315-1320.
33. Li, X.; Chu, S.; Feher, V.A.; Khalili, M.; Nie, Z.; Margosiak, S.; Nikulin, V.; Levin, J.; Sprankle, K.G.; Tedder, M.E.; Almassy, R.; Appelt, K.; Yager, K.M.; *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 5663-5673.
34. Tedder, M.E.; Nie, Z.; Margosiak, S.; Chu, S.; Feher, V.A.; Almassy, R.; Appelt, K.; Yager, K.M.; *Bioorg. Med. Chem.Lett.* **2004**, 14, 3165-3168.
35. Isakovic, L.; Saavedra, O.M.; Llewellyn, D.B.; Claridge, S.; Zhan, L.; Bernstein, N.; Vaisburg, A.; Elowe, N.; Petschner, A.J.; Rahil, J.; Beaulieu, N.; Gauthier, F.; MacLeod, A.R.; Delorme, D.; Besterman, J.M.; Wahhab, A.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 2742-2746.
36. Lee, J.E.; Cornell, K.A.; Riscoe, M.K.; Howell, P.L.; *J. Biol. Chem.* **2003**, 278, 8761-8770.
37. Singh, V.; Evans, G.B.; Lenz, D.H.; Mason, J.M.; Clinch, K.; Mee, S.; Painter, G.F.; Tyler, P.C.; Furneaux, R.H.; Lee, J.E.; Howell, P.L.; Schramm, V.L.; *J. Biol. Chem.* **2005**, 280, 18265-18273.
38. Mandel, I.A.; Dunhan, E.K.; *J. Biol. Chem.* **1912**, 11, 85.

39. a) Perigaud, C.; Gosselin, G.; Imbach, J.L.; *Nucleosides & Nucleotides*, **1992**, 11, 903-945 b) Mizuno, Y.; *The Organic Chemistry of Nucleic Acids*; série Studies in Organic Chemistry vol. 24; Elsevier; Amsterdam, **1986**, 19.
40. Levene, P.A.; Jacobs, W.A.; *Chem. Ber.* **1909**, 42, 2474-2478.
41. a) Chu, C.K.; Cutler, S.J.; *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 289-319. b) Gao, H.; Mitra, A.K.; *Synthesis* **2000**, 23, 329-351. c) Holy, A.; *Curr. Pharm. Des.* **2003**, 9, 2567-2592.
42. a) Gumina, G.; Song, G.-Y.; Chu, C.K.; *FEMS Antimicrob. Lett.* **2001**, 202, 9-15. b) Gumina, G.; Chong, Y.; Choo, H.; Song, G.-Y.; Chu, C.K.; *Curr. Top. Med. Chem.* **2002**, 2, 1065-1086.
43. a) Agrofoglio, L.; Suhas, E.; Farese, A.; Condom, R.; Challand, S.R.; Earl, R.A.; Guedj, R.; *Tetrahedron* **1992**, 50, 10611-10670. b) Zhu, X.F.; *Nucleosides Nucleotides* **2000**, 19, 651-690. c) Rodriguez, J.B.; Comin, M.J.; *Mini-Rev. Med. Chem.* **2003**, 3, 95-114.
44. Pankiewicz, K.W.; *Carbohydr. Res.* **2000**, 327, 87-105.
45. Merino, P.; *Curr. Med. Chem.* **2006**, 13, 539-545.
46. Hanessian, S.; Pernet, A.; *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1976**, 33, 111.
47. Clark, V.M.; Todd, A.R.; Zussman, J.; *J. Chem. Soc.* **1951**, 2952-2958.
48. Ikehara, M.; *Acc. Chem. Res.* **1969**, 2, 47-53.
49. Hamamura, E.K.; Prystasz, M.; Verheyden, J.P.H.; Moffat, J.G.; Yamaguchi, K.; Uchida, N.; Sato, K.; Nomura, A.; Shiratori, O.; Takase, S.; Katagiri, K.; *J. Med. Chem.* **1976**, 19, 654-662.
50. Hirayama, H.; Sugihara, K.; Wakigawa, K.; Iwamura, M.; Hikita, J.; Ohkuma, H.; *Pharmacometrics* **1972**, 6, 1255-1258.
51. Capon, R.J.; Trotter, N.S.; *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 1689-1691.
52. Reist, E.J.; Calkins, D.F.; Goodman, L.; *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 2538-2541.
53. Robins, M.J.; Fouron, Y.; Mengel, R.; *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1564-1570.
54. De Carvalho, G.S.G., Obtenção de derivados da 5'-metil-tioadenosina, potenciais agentes antimaláricos, dissertação de mestrado, UFJF, 2005.
55. Hanessian, S.; *Preparative Carbohydrate Chemistry*, Marcel Dekker, New York, **1997**, 18.
56. Savy, P.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, 10, 2287-2289.
57. Nayak, U. G.; Whistler, R. L.; *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 3819-3822.

58. Youssefyeh, R.; Verheyden, J.P.H.; Moffat, J.G.; *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1301-1308.
59. Vorbrüggen, H., Krolikiewicz, K., Bennua-Skalmowki, B., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7845-7848.
60. Boryski, J.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 649-652.
61. Wang, Z.; Cui, Y.-T.; Xu, Z.-B.; Qu, J.; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2270-2274.
62. Muraoka, O.; Yoshikai, K.; Takahashi, H.; Minematsu, T.; Lu, G.; Tanabe, G.; Wang, T.; Matsuda, H.; Yoshikawa, M.; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 500-509.
63. Matsuda, F.; Terashima, S.; *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4721-36.
64. Sharma, G. V. M.; Gopinath, T.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6521-6530.
65. Alviano, W.S.; Alviano, D.S.; Diniz, C.G.; Antonioli, A.R.; Alviano, C.S.; Farias L. M.; Carvalho, M.A.; Souza, M.M.; Bolognese, A.M.; *Arch. Oral Biol.* **2008**, *53*, 545-52.
66. Chong, J.; Poutaraud, A.; Hugueney, P.; *Plant Sci.* **2009**, *177*, 143-155.
67. Robert, M.; Pizzirani, D.; Recanatini, M.; Simoni, D.; Grimaudo, S.; Cristina, A.D.; Abbadessa, V.; Gebbia, N.; Tolomeo, M.; *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3012-3018.
68. Breinbauer, R.; Vetter, I.R.; Waldmann, H.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2878-2890.
69. Sinclair D.A.; Baur, J.A.; *Nat. Rev. Drug. Discovery* **2006**, *5*, 493-506.
70. Renaud, S.; de Lorgeril, M.; *Lancet* **1992**, *339*, 1523-1526.
71. Baur, J.A.; Pearson, K.J.; Price, N.L.; Jamieson, H.A.; Lerin, C.; Kalra, A.; Prabhu, V.V.; Allard, J.S.; Lopez-Lluch, G.; Lewis, K.; Pistell, P.J.; Poosala, S.; Becker, K.G.; Boss, O.; Gwinn, D.; Wang, M.; Ramaswamy, S.; Fishbein, K.W.; Spencer, R.G.; Lakatta, E.G.; Couter, D.L.; Shaw, R.J.; Navas, P.; Puigserver, P.; Ingram, D.K.; de Cabo, R. and Sinclair, D.A.; *Nature* **2006**, *444*, 337-342.
72. Park, E.J.; Min, H.Y.; Ahn, Y.H.; Bae, C.M.; Pyee, J.H.; Lee, S.K.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5895-5898.
73. Heynekamp, J.J.; Webwe, W.M.; Hunsker, L.A.; Gonzales, A.M.; Orlando, R.A.; *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7182-7189.

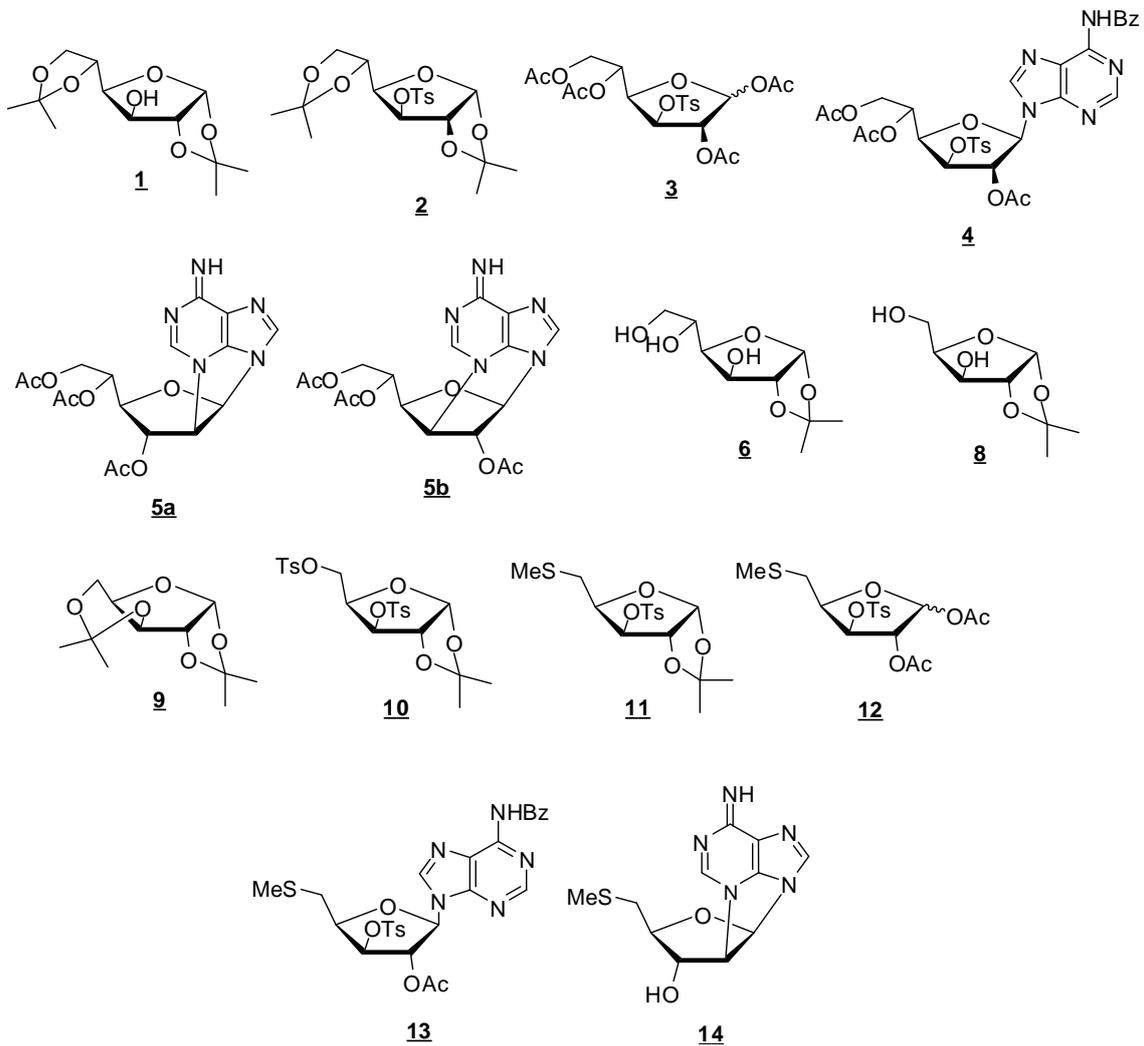
74. Jang, M.; Cai, L.; Udeani, G.O.; Slowing, K.V.; Thomas, C.F.; Beecher, C.W.W.; Fong, H.H.S.; Farnsworth, N.R.; Kinghorn, A.D.; Mehta, R.G.; Moon, R.C.; Pexxuto, J.M.; *Science* **1997**, *275*, 218-220.
75. Lion, C.J.; Matthews, C.S.; Stevens, M.F.G.; Westwell, A.D.; *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1292-1295.
76. Robert, M.; Pizzirani, D.; Recanatini, M.; Simoni, D.; Grimaudo, S.; Cristina, A.D.; Abbadessa, V.; Gebbia, N.; Tolomeo, M.; *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3012-3018.
77. Velder, J.; Ritter, S.; Lex, J.; Schmalz, H.G.; *Synthesis* **2006**, *2*, 273-278.
78. Jang, D.S.; Kang, B.S.; Ryu, S.Y.; Chang, I.M.; Min, K.E.; Kim, Y.; *Biochem. Pharmacol.* **1999**, *57*, 705-712.
79. Botella, L.; Nájara, C.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5563-5570.
80. Gupta, Y.K.; Chaudhary, G.; Srivastava, A.K.; *Pharmacology* **2002**, *65*, 170-174.
81. Doeherty, J.J.; Fu, M.M.H.; Stifler, B.S.; Limporos, R.J.; Pokabla, C.M.; Delucia, A.L.; *Antivir. Res.* **1999**, *43*, 135-145.
82. Kim, J.; Lee, H.J., Lee, K.W.; *J. Neurochem.* **2010**, *112*, 1415-1430.
83. Anekonda, T.S.; *Brain Res. Rev.* **2006**, *52*, 316-326.
84. Moon, H.I.; Sim, J.; *Ann. Trop. Med. Parasit.* **2008**, *102*, 447-450.
85. Vella, F.; Ferry, G.; Delagrange, P.; Boutin, J.A.; *Biochem. Pharm.* **2005**, *71*, 1-12.
86. Jung, M.; Park, W.-H.; Jung, J.-C.; Lim, E.; Lee, Y.; Oh, S.; Moon, H.I.; *Chem. Biol. Drug Des.* **2009**, *73*, 346-354.
87. Kabir, M.S.; Engelbrecht, K.; Polanowski, R.; Krueger, S.M.; Ignasiak, R.; Rott, M.; Schwan, W.R.; Stemper, M.E.; Reed, K.D.; Sherman, D.; Cook, J.M.; Monte, A.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5745-5749.
88. Lechner, D.; Gibbons, S.; Bucar, F.; *J. Antimicrob. Chemother.* **2008**, *62*, 345-348.
89. Skretas, G.; Meligova, A.K.; Villalonga-Barber, C.; Mitsiou, D.J.; Alexis, M.N.; Micha-Screttas, M.; Steele, B.R.; Screttas, C.G.; Wood, D.W.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8443-8457.
90. Calabrese, E.J.; Mattson, M.P., Calabrese, V.; *Hum. Exp. Toxicol.* **2010**, *29*, 980-1015.

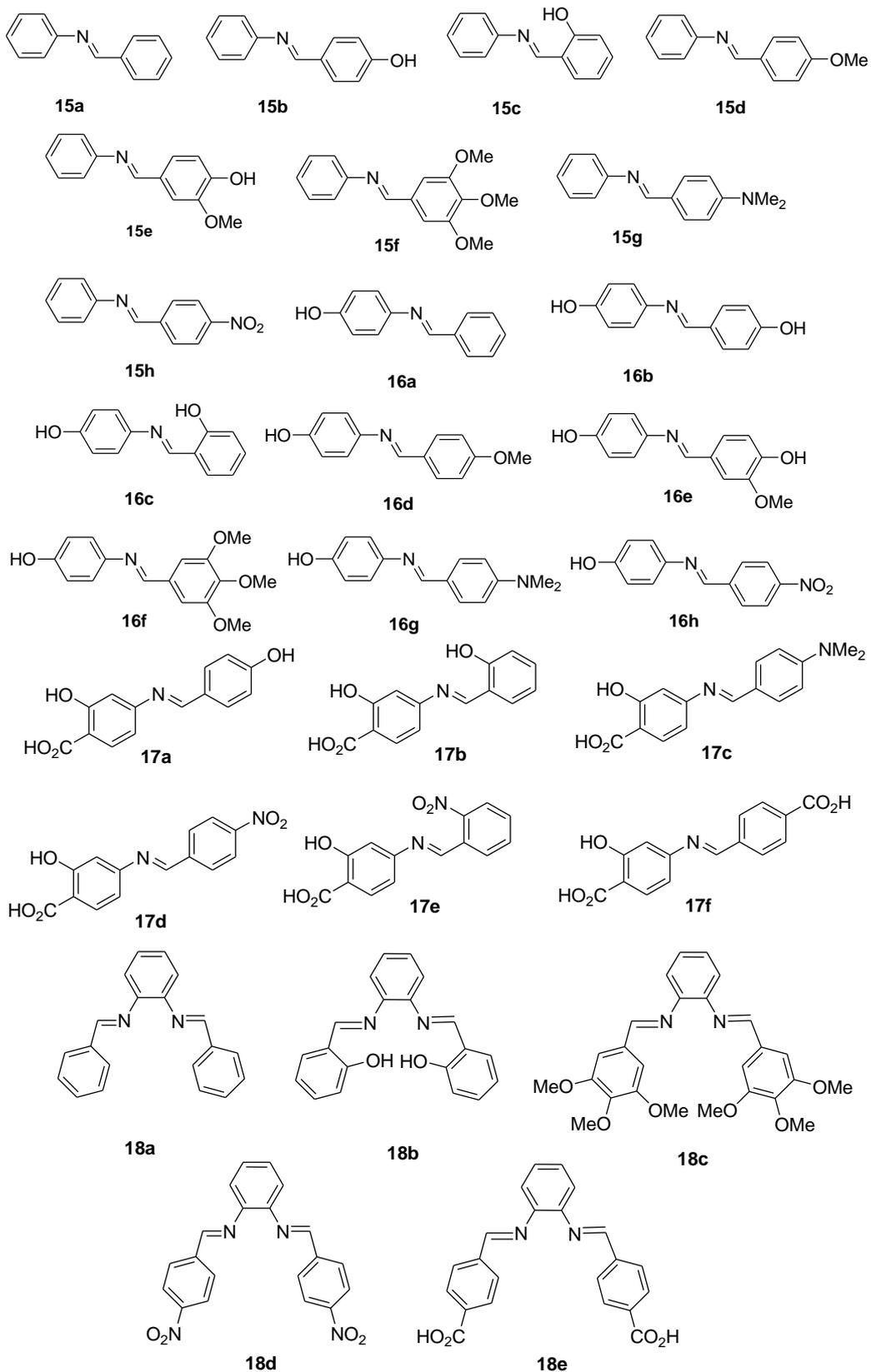
91. Kedzierski, L.; Curtis, J.M.; Kaminska, M.; Jodynis-Liebert, J.; Murias, M.; *Parasitol. Res.* **2007**, *102*, 91–97.
92. Lee, S.K.; Lee, H.J.; Min, H.Y.; Park, E.J.; Lee, K.M.; Ahn, Y.H.; Cho, Y.J.; Pyee, J.H.; *Fitoterapia* **2005**, *76*, 258-260.
93. Chang, M.M.-Y.; *Biochem. Pharmacol.* **2002**, *63*, 99-104.
94. Mazué, F.; Colin, D.; Gobbo, J.; Wegner, M.; Rescifina, A.; Spatafora, C.; Fasseur, D.; Delmas, D.; Meunier, P.; Tringali, C.; Latruffe, N.; *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2972-2980.
95. Al-Kahraman, Y.M.S.A.; Madkour, H.M.F.; Ali, D.; Yasinzai, M.; *Molecules* **2010**, *15*, 660-671.
96. Fan, G.-J. ; Liu, X.-D.; Qian, Y.-P.; Shang, Y.-J.; Li, X.-Z.; Dai, F.; Fang, J.-G.; Jin, X.-L.; Zhou, B.; *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2360-2365.
97. Shang, Y.-J. ; Qian, Y.-P.; Liu, X.-D.; Dai, F. ; Shang, X.-L.; Jia, W.-Q.; Liu, Q.; Fang, J.-G.; Zhou, B.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5025-5031.
98. Moro, A.V.; Cardoso, F.S.P.; Correia, C.R.D.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *48*, 5668-5671.
99. Brunhofer, G.; Handler, N.; Leisser, K.; Studenik, C.R.; Erker, T.; *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5974-5981.
100. Roloff, T.; Ziegler, A.; Heber, D.; Seebeck, J.; *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, *478*, 81-88.
101. LaVoie, E. J. and Patani, G. A.; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3147-3176.
102. Burger, A.; *Prog. Drug Res.* **1991**, *37*, 287-381.
103. Langmuir, I.; *J. Am. Chem. Soc.* **1919**, *41*, 1543-1559.
104. Grimm, H. G.; *Eletochem.* **1925**, *31*, 474-480.
105. Erlenmeyer, H.; Leo, M.; *Helv. Chim. Acta* **1932**, *15*, 1171-1186.
106. Friedman, H. L.; *NASNRS* **1951**, *206*, 295-358.
107. Neuvonen, K.; Fulop, F.; Neuvonen, H.; Koch, A.; Kleinpeter, E.; Pihlaja, K.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2151-2160.
108. Aspinall, H.C.; Greeves, N.; Hin, S.L.; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1558-1561.
109. Cordes, E.H.; Jencks, W.P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 826-831.
110. Ebara, N.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1961**, *34*, 1151-1158.
111. Stevens, J.B.; Pandit, U.K.; *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1395-1400.
112. Rani, N.; Sharma, J.R.; Manrao, M.R.; *Pestic. Res. J.* **2006**, *18*, 129-132.

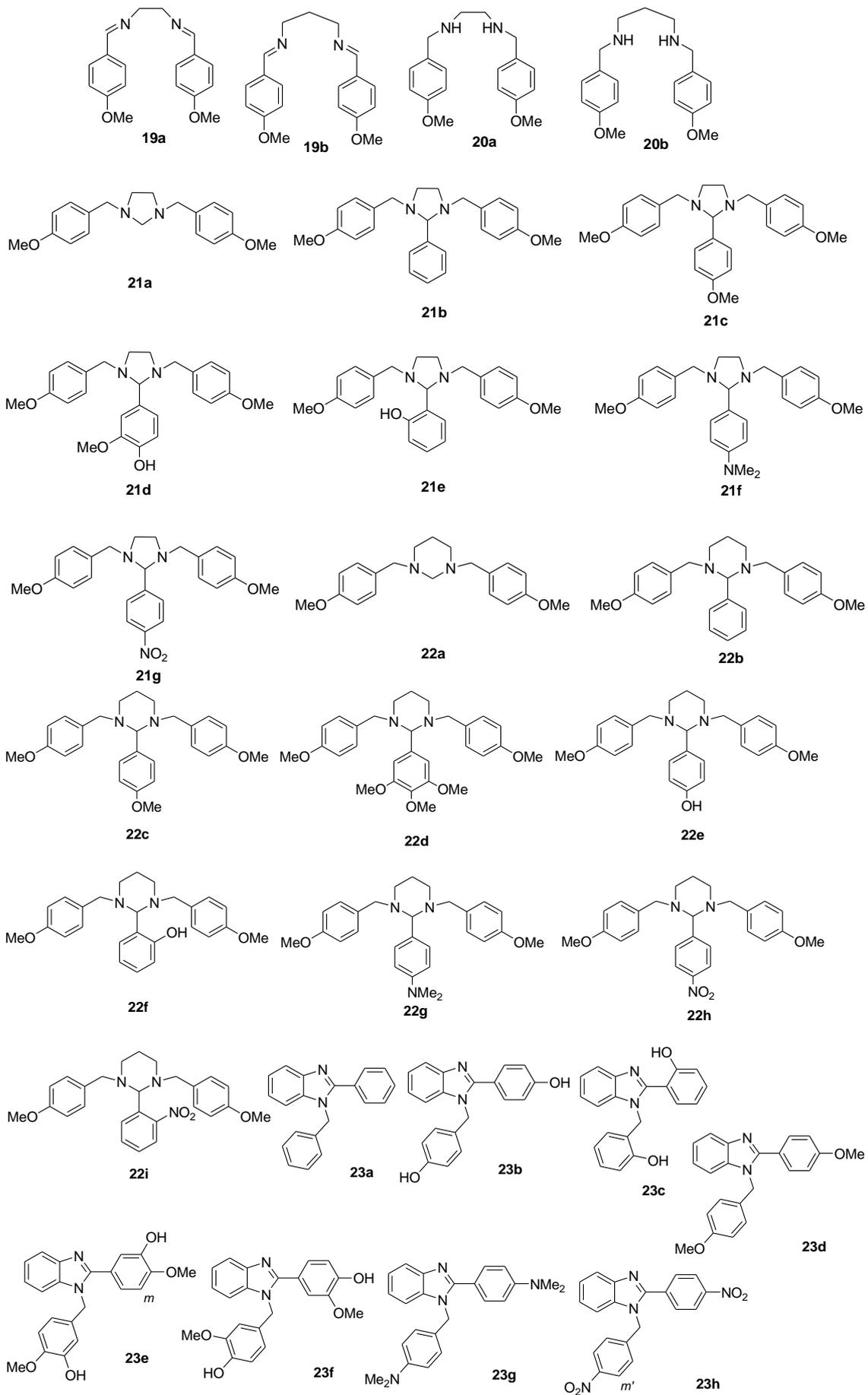
113. Sekiya, M.; Morimoto, T.; *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 2353-2357.
114. Makal, A.; Schilf, W.; Kamienski, B.; Szady-Chelmincka, A.; Gech, E.; Wozniak, K.; *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 421-430.
115. Cheng, L.-X.; Tang, J.-J.; Luo, H.; Jin, X.-L.; Dai, F.; Yang, J.; Qian, Y.-P.; Li, X.-Z.; Zhou, B.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2417-2420.
116. Manchot, W.; *Liebigs Ann.* **1912**, *388*, 103-135.
117. Senier, A.; Forster, R.B.; *J. Chem. Soc., Trans.* **1915**, *107*, 1168-1173.
118. Ritter, D.M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 46-50.
119. Colinese, D.C.; *J. Chem. Soc. (B)* **1971**, *5*, 864-869.
120. Pope, F.G.; *J. Chem. Soc., Trans.* **1908**, *93*, 532-537.
121. Wadher, S.J.; Karande, N.A.; Sonawane, S.D.; Yeole, P.G.; *Int. J. ChemTech Res.* **2009**, *1*, 1303-1307.
122. Rodrigues, L.D.; *Revista Portuguesa de Farmácia* **1952**, *2*, 95-98.
123. Kocwa, A.; Eckstein, M.; Walczak, Z.; *Dissertationes Pharm.* **1951**, *3*, 149-158.
124. Kong, L.; *Acta Cryst.* **2009**, *65*, o316.
125. Perumal, S.; Mariappan, S.; Selvaraj, S.; *Arkivoc* **2004**, *8*, 46-51.
126. Bazgir, A.; *J. Chem. Res.* **2006**, *1*, 1-2.
127. Khandar, A.A.; *Inorg. Chim. Acta* **2007**, *360*, 3255-3264.
128. Palomino, J.C.; Martin, A.; Camacho, M.; Guerra, H.; Swings, J.; Portaella, F.; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, *46*, 2720-2722.
129. Sriram, D.; Yogeewari, P.; Thirumurugan, R.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *4*, 3923-3924.
130. Sreejayan, N.; Rao, M.N.; *Arzneimittelforsch.* **1996**, *46*, 169-71.
131. Koleva, I.I.; Beek Van, T.; Linssen, J.P.H.; Groot, A.; Evstatieva, L.N.; *Phytochem. Analysis* **2002**, *13*, 8-17.
132. Groszkowski, S.; Korzycka, L.; Bialasiewicz, W.; *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **1973**, *25*, 573-7.
133. Horvath, D.; *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2412-23 e referências citadas.
134. Katritzky, A.R.; Singh, S.K.; He, H.-Y. ; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3115-3117.
135. Siddiqui, A.Q.; Merson-Davies, L.; Cullis, P.M.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, *22*, 3243-3252.

136. Del Olmo, E; Alves, M.; Lopéz, J.L.; Inchausti, A.; Yaluff, G.; De Arias, A.R.; San Feliciano, A.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, *12*, 659-662.
137. a) Longley, D.B.; Harkin, D.P.; Johnston, P.G.; *Nature Rev. Cancer*, **2003**, *3*, 330-38. b) Ogbomo, H.; Michaelis, M.; Klassert, D.; Doerr, H.W.; Cinatl, J.; *Neoplasia* **2008**, *10*, 1402–1410.
138. Drandarov, K.; Guggisberg, A.; Hesse, M.; *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 229.
139. Cordell, G. A.; *Phytother. Res.* **2001**, *15*, 183–205.
140. Komatsu, H.; Ochiai, B.; Hino, T.; Endo, T.; *J. Mol. Cat. Chem.* **2007**, *273*, 289-297.
141. Billman, J. H.; Meisenheimer, J. L.; *J. Med. Chem.* **1963**, *6*, 682-683.
142. Sharma, K.; Khan, M.S.Y.; *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 651-658.
143. Billman, J. H.; Chen Ho, J. Y.; Caswell, L. R.; *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1375-1378.
144. Sharma, S.; *Synthetic Communications* **2009**, *39*, 980-991.
145. Ravi, V.; *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1254-1257.
146. Rani, O.S.; Devi, M.A.; Srinivas, R.A.; Reddy, E.R.; Mastan, S.K.; *Pharmacologyonline* **2009**, *1*, 373-380.

RELAÇÃO DE MOLÉCULAS SINTETIZADAS







LISTA DE TRABALHOS PUBLICADOS

Artigos publicados:

Tetrahedron Letters 50 (2009) 463–466



Contents lists available at ScienceDirect

Tetrahedron Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tetlet

Synthesis of a 4',4'-spirothietane-2', N³-cycloadenosine as a highly constrained analogue of 5'-deoxy-5'-methylthioadenosine (MTA)

Gustavo S. G. De Carvalho^a, Jean-Louis Fourrey^b, Robert H. Dodd^b, Adilson D. Da Silva^{a,*}

^aDepartamento de Química, ICE, Universidade Federal de Juiz de Fora 36036-900, Juiz de Fora, MG, Brazil
^bInstitut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex, France

Review

TheScientificWorldJOURNAL (2010) 10, 1723–1730
 ISSN 1537-744X; DOI 10.1100/tsw.2010.176

www.thescientificworld.com

Synthesis, Cytotoxicity, and Antileishmanial Activity of N,N'-Disubstituted Ethylenediamine and Imidazolidine Derivatives

Gustavo S.G. de Carvalho^{1,*}, Patrícia A. Machado^{2,*}, Daniela T.S. de Paula^{2,*}, Elaine S. Coimbra², and Adilson D. da Silva^{1,**}

¹Departamento de Química, I.C.E., Universidade Federal de Juiz de Fora, Cidade Universitária, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil; ²Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia, I.C.B., Universidade Federal de Juiz de Fora, Cidade Universitária, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil

Research Article

TheScientificWorldJOURNAL (2011) 11, 1113–1119
 ISSN 1537-744X; DOI 10.1100/tsw.2011.110

www.thescientificworld.com

Synthesis and Anti-*Mycobacterium tuberculosis* Evaluation of Aza-Stilbene Derivatives

Fernando R. Pavan^{1,*,**}, Gustavo Senra G. de Carvalho^{2,**}, Adilson D. da Silva^{2,*}, and Clarice Q.F. Leite¹

¹Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, SP, Brazil; ²Departamento de Química, ICE, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brazil