



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS COMPOSTOS
MESOIÔNICOS E DERIVADOS DOS SISTEMAS 1,3-
TIAZÓLIO-5-TIOLATO E 1,3-DIAZÓLIO-5-TIOLATO.**

JULIANA ANDREZA FIGUEIRÔA

SAPIENTIA ÆDIFICAT

João Pessoa – PB – Brasil

Outubro/2011



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS COMPOSTOS
MESOIÔNICOS E DERIVADOS DOS SISTEMAS 1,3-
TIAZÓLIO-5-TIOLATO E 1,3-DIAZÓLIO-5-TIOLATO**

JULIANA ANDREZA FIGUEIRÔA

Dissertação apresentada ao Centro de Ciências Exatas e da Natureza da Universidade Federal da Paraíba, em cumprimento às exigências para obtenção do título de Mestre em Química, área de concentração em Química Orgânica.

1º Orientador: Prof. Dr. Bruno Freitas Lira

2º Orientador: Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho

João Pessoa – PB – Brasil

Outubro/2011

F475s Figueirôa, Juliana Andreza.

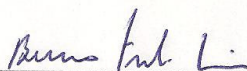
Síntese e caracterização de novos compostos mesoiônicos e derivados dos sistemas 1,3-tiazólio-5-tiolato e 1,3-diazólio-5-tiolato / Juliana Andreza Figueirôa.- João Pessoa, 2011.

128f. : il.

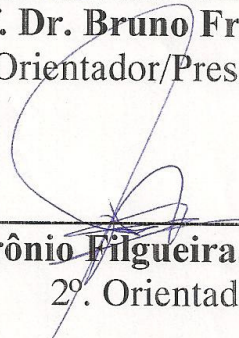
Orientadores: Bruno Freitas Lira, Petrônio Filgueiras de Athayde Filho

**Síntese e Caracterização de Novos Compostos
Meso-iônicos e Derivados dos Sistemas 1,3-
Tiazólio-5-Tiolato e 1,3-Diazólio-5-Tiolato.**

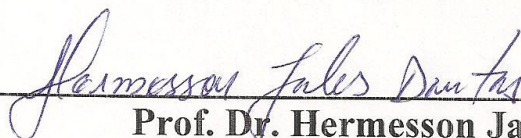
Aprovada pela banca examinadora:



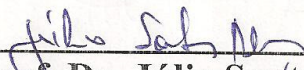
Prof. Dr. Bruno Freitas Lira
Orientador/Presidente



Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho
2º. Orientador



Prof. Dr. Hermesson Jales Dantas
Examinador



Prof. Dr. Júlio Santos Rebouças
Examinador

Dedico este trabalho a minha mãe – meu porto seguro – que tanto trabalhou para me proporcionar uma educação de excelência. E ao meu pai, Figueirôa (*in memoriam*).

AGRADECIMENTOS

Chego ao fim de mais uma etapa na minha vida acadêmica. E o grande mestre desta obra é Deus. Ele me ajudou a vencer todos os obstáculos, me instruiu e deu discernimento durante todo esse período. Muito obrigada Meu Deus!

A minha mãe, Graça, minha protetora e incentivadora de todas as horas. Toda sua dedicação e carinho serviram de base e fortaleza para este período que permaneci afastada da minha casa, da minha família e dos meus amigos.

Aos meus irmãos Vanessa e Henrique que sempre acreditaram no meu potencial e nunca me deixaram desistir dos meus sonhos. Eles que durante o meu mestrado cuidaram tão amorosamente da nossa mãe.

A Figueirôa, meu pai, que não estar mais nesse plano, mas me gerou e concedeu o dom da vida, que desfruto intensamente.

A Sinara Souto por estar sempre presente na minha vida. Você que sempre acreditou em todas as minhas potencialidades e me proporcionou uma excelente estadia em João Pessoa. Grande parte do meu sucesso foi alcançada devido a sua amizade, companheirismo e encorajamento. Vencemos mais uma!

Ao meu grande amigo e companheiro de todas as horas, Eltern. Sempre fez de sua família a minha família. Amigo querido e fiel que tanto amo. Nossas risadas ao fim de um dia de trabalho era uma recarga nas minhas baterias.

Aqueles que me ofereceram o conforto de uma estadia aconchegante em suas casas: Rodrigo Lima e Gabi.

As professoras queridas, Dra. Vanússia e Dra. Neiva, que foram indispensáveis para a construção deste trabalho. Transmitiram o saber e a tranquilidade necessária nos momentos mais duros.

Ao professor Dr. Petrônio Athayde que tanto me orientou para o meu ingresso na pós-graduação. Seus ensinamentos e a credibilidade em mim depositada deram como fruto a pesquisa que desenvolvi.

Dr. Bruno Freitas, muito obrigada, por toda sua orientação e dedicação durante estes dois anos.

A Peu por sempre cuidar de Clara de Neve e Emara durante minha ausência.

Aos amigos recentes, mas tão receptivos que compartilharam direta ou indiretamente no meu mestrado. Por sempre me ouvirem e me acalmarem em tantas horas difíceis. Por todos os conteúdos passados na realização da minha pesquisa na bancada do LPBS. Obrigada a todos aqueles que resistiram a minha permanência no laboratório. Acredito que muito progresso estar por vir na pesquisa de todos. Um brinde a: Sandrinho, Gabi, Clara, Mestre Claudia, Juliana Kelly, Danilo, Danielle, Elivaldo, Cleudualdo, Xuxu, Mestre Severino, Yuri, Enéias, Batatinha e Normand.

Esther, meu suporte técnico de todas as horas. Agradeço toda sua ajuda e dedicação com o meu trabalho

E finalmente a CAPES/CNPq pelo apoio financeiro para realização deste trabalho.

RESUMO

Titulo: Síntese e Caracterização de Novos Compostos Mesoiónicos e Derivados dos Sistemas 1,3-tiazólio-5-tiolato e 1,3-diazólio-5-tiolato.

Autora: Juliana Andreza Figueirôa

Orientadores: Prof. Dr. Bruno Freitas Lira
Prof. Dr. Petrônio Figueiras de Athayde Filho

Os compostos mesoiônicos são heterocíclicos notáveis por apresentar as mais diversas propriedades biológicas, físicas e químicas. São definidos como betaínas heterocíclicas planas e não aromáticas estabilizadas por deslocalização de elétrons. Através de uma reação *in situ* de cicloadição/cicloversão 1,3-dipolar obtiveram-se dois mesoiônicos, MI-1.1 e MI-1.2, através da interconversão do sistema 1,3-oxazólio-5-olato (Munchnonas) para 1,3-tiazólio-5-tiolato. Uma reação de substituição nucleofílica com excesso de iodeto de metila, CH₃I, promoveu a primeira modificação no sistema mesoiônico sendo transformados de base livre para sais iodatos S-metilados formando os derivados mesoiônicos, MI-2.1 e MI-2.2. Estes sofreram uma reação de ciclodesidratação na presença de anidrido acético obtendo-se dois mesoiônicos do sistema 1,3-diazólio-5-tiolato, MI-3.1 e MI-3.2, que por sua vez foram alquilados novamente e originaram dois derivados em forma de sais iodatos S-metilados, MI-4.1 e MI-4.2. Sendo os mesoiônicos e seus derivados: MI-2.1, MI-2.2, MI-3.1, MI-3.2, MI-4.1 e MI-4.2 inéditos na literatura. Suas estruturas foram elucidadas por meio de técnicas espectroscópicas de RMN ¹H e ¹³C e infravermelho através de uma análise comparativa com estruturas já existentes.

Palavras-chave: Compostos mesoiônicos. Reações de cicloadição/reversão 1,3-dipolar, técnicas espectroscópicas.

ABSTRACT

Title: Synthesis, Characterization and Evaluation of the cardiovascular activity of new mesoionic compounds and derivatives of systems 1,3-thiazolium-5-thiolate e 1,3-diazolium-5-thiolate.

Author: Juliana Andreza Figueirôa

Supervisors: Prof. Dr. Bruno Freitas Lira
Prof. Dr. Petrônio Figueiras de Athayde Filho

Mesoionic compounds are notable heterocyclic for having the most diverse biological properties, physical and chemical properties. Are defined as flat and non-aromatic heterocyclic Betaines stabilized by electron delocalization. Through an in situ cycloaddition/cicloreversion 1,3-dipolar were obtained two mesoionic, MI-1.1 and MI-1.2 through of the interconversion system 1,3-oxazólio-5-olato (Munchnonas) for 1,3-tiazólio-5-tiolato. A nucleophilic substitution reaction with excess methyl iodide, CH₃I, promoted the first modification to the mesoionic system were changed of free base to iodates salts, S-methylated forming derivatives mesoionic, MI-2.1 e MI-2.2. These underwent a cyclodehydration reaction in the presence of acetic anhydride yielding two mesoionic system 1,3-diazolium-5-thiolate, MI-3.1 and MI-3.2, which in turn were alkylated again and originated two derived in the form of iodates salts S-methylated, MI-4.1 and MI-4.2. As the mesoionic and its derivatives: MI-2.1, MI-2.2, MI-3.1, MI-3.2, MI-4.1 and MI-4.2 and unpublished literature. Their structures were elucidated by spectroscopic techniques for RMN ¹H and ¹³C and infrared light through a comparative analysis with existing structures.

Keywords: Mesoionic Compounds. Cycloaddition Reactions / Cicloreversion 1,3-dipolar. Spectroscopic techniques.

Lista de Figuras

Figura 1.1: Etapas envolvidas no processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos (ADME – absorção, distribuição, metabolismo e excreção; NDA – solicitação para um novo fármaco, do inglês <i>new drug application</i>). Adaptado de GUIDO et al (2010).....	3
Figura 3.1: Estrutura da desidroditizona.....	9
Figura 3.2: Formas canônicas da N-fenilsidnona (5a– 5d).....	10
Figura 3.3: Sobreposição dos orbitais p do anel das sidnonas.....	10
Figura 3.4: Representação genérica para os compostos mesoiônicos utilizada neste trabalho.	12
Figura 3.5: Representação genérica dos mesoiônicos tipo A e B, respectivamente, onde 1 representa um elétron e 2 representa dois elétrons.	14
Figura 3.6: Fórmula estrutural do mesoiônico 1,3-difenil-1,2,3,4-tetrazólio-5-tiolato, tipo A, e suas formas canônicas.....	15
Figura 3.7: Fórmula estrutural do mesoiônico desidroditizona, tipo B, e suas formas canônicas.	15
Figura 3.8: Fórmulas estruturais dos compostos 3-fenilsidnona (10), munchnonas (11) e sidnona-imideto (12).	16
Figura 3.9: Mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metóxifenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato.	18
Figura 3.10: Fórmula estrutural do complexo $\text{Ln}(\text{M}-1)_3(\text{H}_2\text{O})_3$. A isomeria presente neste composto não foi informada.....	19
Figura 3.11: Fórmulas estruturais dos cloridratos de mesoiônicos: cloreto de 1,4-difenil-5-(5-nitro-2-furanil)-1,3,4-triazólio-2-tiol e o cloreto de fenilamina 4-fenil-5-(5-nitro-2-furanil)-1,3,4-tiadiazólio-2-tiol.	20
Figura 3.12: Derivado mesoiônico do sistema 1,3,4-tiadiazólio-5-aminida.....	20
Figura 5.1: Compostos mesoiônicos: MI-5.2, MI-6.2 e MI-7.2, sintetizadas no trabalho de doutorado de LIRA (2004) que foram utilizados como referência para a elucidação das estruturas dos compostos presentes nesse trabalho.....	52

Lista de Tabelas

Tabela 3.1: Alguns 1,3-dipolo e os sistemas mesoiônicos do tipo A sugeridos:	24
Tabela 3.2: Alguns 1,3-dipolo e os sistemas mesoiônicos do tipo B sugeridos:	24
Tabela 5.1: Ponto de Fusão e rendimento dos compostos mesoiônicos e seus derivados obtidos a partir da rota sintética apresentada.....	51
Tabela 5.2: Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C de alguns átomos de C no anel heterocíclico.	53
Tabela 5.3: Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de MI-1.1.	59
Tabela 5.4: Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) em (CDCl_3) de MI-1.1. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.	60
Tabela 5.5: Dados dos espectros de RMN ^{13}C (500 MHz) em (DMSO-d_6) de MI-1.2. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).	61
Tabela 5.6: Dados dos espectros de RMN ^1H (60 MHz) em (DMSO-d_6) de MI-1.2. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.	63
Tabela 5.7: Dados dos espectros de RMN ^{13}C (175 MHz) em (CDCl_3) de MI-2.1. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).	65
Tabela 5.8: Dados dos espectros de RMN ^1H (500 MHz) em (CDCl_3) de MI-2.1. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.	66
Tabela 5.9: Dados dos espectros de RMN ^{13}C (500 MHz) em (CDCl_3) de MI-2.2. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).	68
Tabela 5.10: Dados dos espectros de RMN ^1H (60 MHz) em (CDCl_3) de MI-2.2. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.	69
Tabela 5.11: Dados dos espectros de RMN ^{13}C (125 MHz) em (CDCl_3) de MI-3.1. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).	71
Tabela 5.12: Dados dos espectros de RMN ^1H (500 MHz) em (CDCl_3) de MI-3.1. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.	73
Tabela 5.13: Dados dos espectros de RMN ^{13}C (500 MHz) em (CDCl_3) de MI-3.2. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).	75
Tabela 5.14: Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) em (CDCl_3) de MI-3.2. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.	76

Tabela 5.15: Dados dos espectros de RMN ^{13}C (125 MHz) em (CDCl_3) de MI-4.1. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).....	78
Tabela 5.16: Dados dos espectros de RMN ^1H (60 MHz) em (CDCl_3) de MI-4.1. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.	80
Tabela 5.17: Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de MI-4.2. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).....	81
Tabela 5.18: Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) em (CDCl_3) de MI-4.2. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.	83

Lista de Esquemas

Esquema 3.1: Reação de ciclodesidratação de N-nitroso-N-fenil-glicina com anidrido acético. 9	
Esquema 3.2: Representação do sistema mesoiônico 1,2,3-oxadiazólio-5-olato. 13	13
Esquema 3.3: Tipos de 1,3-dipolo e suas estruturas ressonantes 22	22
Esquema 3.4: Reação de cicloadição 1,3-dipolar concertada..... 23	23
Esquema 3.5: Reação de cicloadição 1,3-dipolar não concertada 23	23
Esquema 3.6: Reação 1,3-DC entre murchononas e CS ₂ e a interconversão do sistema mesoiônico 1,3-oxazólio-5-tiolato para o sistema mesoiônico 1,3-tiazólio-5-tiolato. 26	26
Esquema 5.1: Rota sintética para a obtenção dos mesoiônicos e seus derivados dos sistemas 1,3-tiazólio-5-tiolato e 1,3-diazólio-5-tiolato. 52	52
Esquema 5.2: Reação genérica da síntese de Strecker. 54	54
Esquema 5.3: Reação genérica da síntese de N-aróil-N-metil-C-4-amilglicina..... 56	56
Esquema 5.4: Mecanismo proposto para a síntese do mesoiônico do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-1) a partir de reações de ciclodesidratação com anidrido acético seguido da reação de cicloadição e cicloversão 1,3 dipolar com dissulfeto de carbono. 57	57
Esquema 5.5: Mecanismo proposto para a formação dos derivados mesoiônicos 1,3-tiazólio-5-metiltio na forma de sais iodatos (MI-2). 63	63
Esquema 5.6: Mecanismo proposto para a formação dos mesoiônicos 1,3-diazólio-5-metiltio (MI-3). 69	69
Esquema 5.7: Mecanismo proposto para a formação dos derivados mesoiônicos 1,3-diazólio-5-metiltio em forma de sais iodatos (MI-4). 76	76

Lista de Espectros

Espectro 9.1 - Espectro de infravermelho de MI-1.1 em KBr.	95
Espectro 9.2 - Espectro de RMN ¹ H de MI-1.1 (CDCl ₃ , 200 MHz).	95
Espectro 9.3 - Expansão do espectro de RMN ¹ H de MI-1.1 na região δ 7,1-7,7 (CDCl ₃ , 200 MHz).	96
Espectro 9.4 - Espectro de RMN ¹³ C (APT) de MI-1.1(CDCl ₃ , 50 MHz).	96
Espectro 9.5 - Expansão do espectro de HMN ¹³ C (APT) de MI-1.1 (CDCl ₃ , 50 MHz).	97
Espectro 9.6 - Espectro de infravermelho de MI-1.2 em KBr.	97
Espectro 9.7 - Espectro de RMN ¹ H de MI-1.2 (DMSO, 200 MHz).	98
Espectro 9.8 - Expansão do espectro de RMN ¹ H de MI-1.2 na região δ 7,8 – 8,7 (DMSO, 200 MHz).	98
Espectro 9.9 - Espectro de RMN ¹³ C de MI-1.2 (DMSO, 50 MHz).	99
Espectro 9.10 - Espectro de infravermelho de MI-2.1 em KBr.....	99
Espectro 9.11 - Espectro de RMN ¹ H de MI-2.1 (CDCl ₃ , 500 MHz).	100
Espectro 9.12 – Expansão do espectro de RMN ¹ H de MI-2.1 na região de 6,5-7,5 ppm (CDCl ₃ , 500 MHz).	100
Espectro 9.13 - Espectro de RMN ¹³ C de MI-2.1 (CDCl ₃ ,125 MHz).	101
Espectro 9.14 – Expansão do espectro de RMN ¹³ C (APT) de MI-2.1 na região de 20-50 ppm (CDCl ₃ ,125 MHz).	101
Espectro 9.15 – Expansão do espectro de RMN ¹³ C de MI – 2.1 na região de 120-140ppm(CDCl ₃ ,125 MHz).	102
Espectro 9.16 - Espectro de infravermelho de MI-2.2 em KBr.....	102
Espectro 9.17 - Espectro de RMN ¹ H de MI-2.2 (CDCl ₃ , 60 MHz).	103
Espectro 9.18 - Espectro de RMN ¹³ C (APT) de MI-2.2 (CDCl ₃ , 500 MHz)	103
Espectro 9.19 - Espectro de infravermelho de MI-3.1 em KBr.....	104
Espectro 9.20 - Espectro de RMN ¹ H de MI-3.1 (CDCl ₃ , 500 MHz).	104
Espectro 9.21 - Espectro de RMN ¹³ C (APT) de MI-3.1 (CDCl ₃ , 125 MHz).	105
Espectro 9.22 - Expansão do espectro de RMN ¹³ C de MI-3.1 na região δ 125–136 ppm (CDCl ₃ , 125 MHz).	105
Espectro 9.23 - Espectro de infravermelho de MI-3.2 em KBr.....	106
Espectro 9.24 - Espectro de RMN ¹ H de MI-3.2 (CDCl ₃ , 500 MHz).	106

Espectro 9.25 - Expansão do espectro de RMN ^1H de MI-3.2 na região δ 6,7 – 7,8 ppm (CDCl ₃ , 500 MHz).	107
Espectro 9.26 - Espectro de RMN ^{13}C (APT) de MI-3.2 (CDCl ₃ , 125 MHz).	107
Espectro 9.27 - Expansão do espectro de RMN ^{13}C de MI-3.2 na região δ 100–140 ppm (CDCl ₃ , 125 MHz).	108
Espectro 9.28 - Espectro de infravermelho de MI-4.1 em KBr.....	108
Espectro 9.29 - Espectro de RMN ^1H de MI-4.1 (CDCl ₃ , 60 MHz).	109
Espectro 9.30 - Espectro de RMN ^{13}C (APT) de MI-4.1 (CDCl ₃ , 125 MHz).	109
Espectro 9.31 - Expansão do espectro de RMN ^{13}C de MI-4.1 na região δ 100–140 ppm (CDCl ₃ , 125 MHz).	110
Espectro 9.32 - Espectro de infravermelho de MI-4.2 em KBr.....	110
Espectro 9.33 - Espectro de RMN ^1H de MI-4.2 (CDCl ₃ , 60 MHz).	111
Espectro 9.34 - Espectro de RMN ^{13}C (APT) de MI-4.2 (CDCl ₃ , 125 MHz).	111
Espectro 9.35 - Expansão do espectro de RMN ^{13}C de MI-4.2 na região δ 102–135 ppm (CDCl ₃ , 125 MHz).	112

Lista de Abreviaturas

1,3-DC	-----	Cicloadição 1,3-dipolo
Ar	-----	Arila
BB	-----	Broad band (banda larga)
CDCl ₃	-----	Clorofórmio deuterado
CIM	-----	Concentração inibitória mínima
d	-----	Dubleto
dd	-----	Duplo dubleto
DEPT	-----	Distortionless Enhancement by polarization transfer
DMSO	-----	Dimetilsufóxido
Dt	-----	Duplo tripleto
HETCOR	-----	Heteronuclear chemical shift correlation
HMBC	-----	Heteronuclear multiple bond coherence
HMQC	-----	Heteronuclear multiple quantum coherence
HOMO	-----	Higest occupied molecular orbital
IV	-----	Espectroscopia de infravermelho
J	-----	Constante de acoplamento (em Hertz)
LUMO	-----	Lowest unoccupied molecular orbital
MHz	-----	Mega Hertz
MI	-----	Mesoiônico
mL	-----	milímetro
mmol	-----	Millimol
OMS	-----	Organização Mundial de Saúde
q	-----	Quarteto
R	-----	Radical
RMN	-----	Ressonância magnética nuclear
s	-----	Singleto
sl	-----	Singleto largo
t	-----	Tripleto
Tms	-----	Tetrametilsilano
δ	-----	Deslocamento químico em parte por milhão – (ppm)

Sumário

1.0-	INTRODUÇÃO.....	1
2.0-	OBJETIVOS.....	7
2.1	Objetivo Geral	7
2.2	Objetivos Específicos	7
3.0-	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	8
3.1-	HISTÓRICO DOS COMPOSTOS MESOIÔNICOS	9
3.2-	REPRESENTAÇÃO DOS COMPOSTOS MESOIÔNICOS	12
3.3-	CLASSIFICAÇÃO DOS COMPOSTOS MESOIÔNICOS.....	14
3.4-	NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS MESOIÔNICOS	15
3.5-	COMPOSTOS MESOIÔNICOS E SUAS ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS.....	17
3.6-	SÍNTESE DOS MESOIÔNICOS	21
3.6.1	Reação de Cicloadição 1,3-dipolar	21
4.0-	METODOLOGIA	27
4.1-	INSTRUMENTOS	28
4.2-	MATERIAIS	28
4.3-	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS INTERMEDIÁRIOS E FINAIS.....	29
4.3.1	Preparação de N-metil-C-4-metilfenilglicina (1).....	29
4.3.2	Preparação de N-metil-C-4-metóxfenilglicina (2)	31
4.3.3	Preparação do N-(4-clorobenzoil)-N-metil-C-4-metilfenilglicina (3)	32
4.3.4	Preparação do N-(4-clorobenzoil)-N-metil-C-4 metóxfenilglicina (4).....	34
4.4-	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS MESOIÔNICOS DO SISTEMA 1,3-TIAZÓLIO-5-TIOLATO	35
4.4.1	Preparação do Mesoioônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-1.1)	35
4.4.2	Preparação do Mesoioônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metóxi)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-1.2)	37
4.5-	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE DERIVADOS MESOIÔNICOS DO SISTEMA 1,3-TIAZÓLIO-5-TIOLATO NA FORMA DE SAL METILADO (MI.2)	38
4.5.1	Preparação do Iodato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(metilfenil)- 1,3-tiazólio-5-metilto (MI-2.1)	38
4.5.2	Preparação do Iodato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(metóxfenil)- 1,3-tiazólio-5-metilto (MI.2.2).....	40

4.6- SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS MESOIÔNICOS DO SISTEMA 1,3-DIAZÓLIO-5-TIOLATO, NA FORMA DE BASE LIVRE (MI-3)	41
4.6.1 Preparação do Mesoioônico 1,3-dimetil-2-(4-clorofenil)-4-(4-metilfenil)-1,3-diazólio-5-tiolato (MI-3.1)	41
4.6.2 - Preparação do Mesoioônico 1,3-dimetil-2-(4-clorofenil)-4-(4 metóxifenil)-1,3-diazólio-5-tiolato (MI-3.2)	43
4.7- SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS MESOIÔNICOS DO SISTEMA 1,3-DIAZÓLIO-5-TIOLATO, NA FORMA DE SAL S-METILADO (MI-4)	44
4.7.1 Preparação do Iodato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(metilfenil)- 1,3-diazólio-5-metiltio (MI-4.1)	44
4.7.2 Preparação do Iodato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(metóxifenil)- 1,3-diazólio-5-metiltio (MI-4.2)	46
5.0- RESULTADOS E DISCUSSÕES	48
5.1- SÍNTESE DE STRECKER: FORMAÇÃO DOS α -AMINOÁCIDOS.....	54
5.2- SÍNTESE DO AMIDOÁCIDO: N-AROIL-N-METIL-C-4-ARILFENILGLICINA.....	55
5.3- SÍNTESE DO COMPOSTO MESOIÔNICO DO SISTEMA 1,3-TIAZÓLIO-5-TIOLATO	56
5.3.1 Interpretação dos Espectros de RMN ^{13}C e RMN ^1H de (MI-1.1)	58
5.3.2 Interpretação dos Espectros de RMN ^{13}C e RMN ^1H de (MI-1.2)	60
5.4 SÍNTESE DOS DERIVADOS MESOIÔNICOS 1,3-TIAZÓLIO-5-METILTIO (MI-2) EM FORMA DE SAL IODATO	63
5.4.1 Interpretação dos Espectros de RMN ^{13}C e RMN ^1H de (MI-2.1)	64
5.4.2 Interpretação dos Espectros de RMN ^{13}C e RMN ^1H de (MI-2.2)	66
5.5- SÍNTESE DO MESOIÔNICO DO SISTEMA 1,3-DIAZÓLIO-5-TIOLATO (MI-3)	69
5.5.1 Interpretação dos Espectros de RMN ^{13}C e RMN ^1H de (MI-3.1)	70
5.5.2 Interpretação dos Espectros de RMN ^{13}C e ^1H de (MI-3.2)	73
5.6- SÍNTESE DOS DERIVADOS MESOIÔNICOS 1,3-DIAZÓLIO-5-METILTIO (MI-4) NA FORMA DE SAL IODATO	76
5.6.1 Interpretação dos Espectros de RMN ^{13}C e RMN ^1H de (MI-4.1)	77
5.6.2 Interpretação dos Espectros de RMN ^{13}C e RMN ^1H de (MI-4.2)	80
5.7- INTERPRETAÇÃO DOS ESPECTROS DE INFRAVERMELHO DOS MESOIÔNICOS E SEUS DERIVADOS SINTETIZADOS.....	83
6.0 - CONCLUSÕES	85
7.0 - PERSPECTIVAS.....	87
8.0 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89
9.0 - ESPECTROS	94

Capítulo 1 ***INTRODUÇÃO***

1.0- INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas são causadas por micro-organismos patogênicos (por exemplo, bactérias, vírus, fungos e parasitas) que invadem as células do hospedeiro para a sua reprodução. Essas doenças representam graves problemas de saúde pública que afetam uma fração significativa da população mundial e, em razão de seu aspecto socioeconômico, representam um dos principais desafios para o século XXI, especialmente nas regiões mais pobres e vulneráveis do planeta. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), as doenças infecciosas são responsáveis por aproximadamente um terço das causas de mortalidade no mundo. A relação entre essas enfermidades e a baixa renda das populações mais carentes fica evidente ao se constatar que as doenças infecciosas ocupam a primeira posição entre as principais causas de morte e incapacidade permanente nos países em desenvolvimento (WHO, 2008).

Segundo a União Internacional de Química Pura e Aplicada (da sigla inglesa IUPAC – International Union of Pure and Applied Chemistry), a química medicinal é uma disciplina com base em química, envolvendo a invenção, a descoberta, o planejamento, a identificação, a preparação e a interpretação do mecanismo de ação de compostos biologicamente ativos. Além da descoberta de moléculas bioativas, a química medicinal também incorpora os estudos do metabolismo e das relações entre a estrutura química e atividade (WERMUTH, 2003) propiciando uma interface entre as ciências químicas, biológicas, farmacêuticas, médicas, físicas e computacionais. Na aplicação de estratégias de planejamento de fármacos, os estudos dos processos evolutivos de reconhecimento molecular em sistemas biológicos assumem grande importância, pois constituem as bases fundamentais para o entendimento de propriedades como potência, afinidade e seletividade.

A química medicinal alcançou muitos progressos nos últimos anos, melhorando a qualidade terapêutica moderna. A substituição de extratos vegetais brutos por substâncias puras de composição química elucidada que posteriormente possam ser candidatos a novos fármacos. Ou com a modificação estrutural em receptores celulares que irão desencadear processos fisiológicos que são condizentes com as respostas biológicas que precisamos

O processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos, conforme ilustrado na Figura 1.1 é dividido em duas grandes fases: (i) descoberta (também conhecida como pré-clínica ou pesquisa básica) e (ii) desenvolvimento (ou clínica) (LOMBARDINO e LOWE, 2004). Nos estágios iniciais da fase de descoberta, as pesquisas se concentram geralmente na identificação e otimização de moléculas pequenas capazes de representar novas entidades químicas (NCE, do inglês *New Chemical Entities*) com potencial de desenvolvimento clínico. A validação do alvo molecular selecionado é fundamental por uma série de razões que envolvem desde o estabelecimento de sua relevância no processo fisiopatológico em estudo até a caracterização do impacto de sua modulação seletiva no tratamento ou na cura de doenças ou disfunções em humanos (GUIDO et al, 2010).

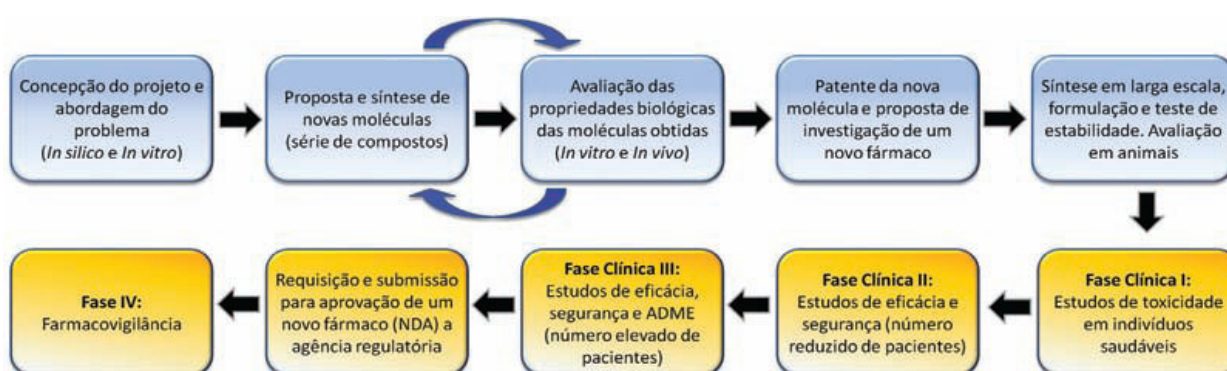


Figura 1.1: Etapas envolvidas no processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos (ADME – absorção, distribuição, metabolismo e excreção; NDA – solicitação para um novo fármaco, do inglês *new drug application*). Adaptado de GUIDO et al, 2010.

Pesquisadores vêm sintetizando substâncias com prováveis atividades biológicas. Sendo bastante comum partirem de uma substância

de atividade conhecida e preparam derivados sintéticos para testar suas atividades. Dentre estas substâncias sintetizadas os compostos heterocíclicos têm apresentado moléculas com bioatividade sob diversos sistemas biológicos. Sua importância está relacionada à possibilidade da introdução de heteroátomos no anel, o que lhes conferem diferentes propriedades químicas e biológicas. (OLIVEIRA, 2009)

Os compostos mesoiônicos são heterocíclicos notáveis por apresentar as mais diversas propriedades biológicas, físicas e químicas. São definidos como betaínas heterocíclicas planas e não aromáticas com pelo menos uma cadeia lateral cujo átomo α esta no mesmo plano do anel e com momentos de dipolo da ordem de 5D. Os elétrons estão deslocalizados sobre duas regiões separadas por duas ligações de caráter simples. Uma região, a qual inclui o átomo α da cadeia lateral, está associada com o HOMO e uma carga π “negativa”, enquanto a outra esta associada com o LUMO e uma carga π “positiva”. (OLIVEIRA et al, 1996). Por possuir propriedades eletrônicas especiais esta classe de compostos tem despertado um grande interesse na comunidade científica devido ao grande campo de atividades biológicas apresentadas. Como, por exemplo: antifúngica, antimalárica, analgésica, antiinflamatória e anticonvulsivante (KIER e ROCHE, 1967). Esse vasto campo de atividades potenciais farmacológicas deve-se a estrutura desses heterocíclicos que apesar de possuírem alto momento dipolar possuem duas regiões com cargas distintas, negativa na cadeia exocíclica e positiva no anel, proporcionando-lhes propriedades anfífilicas (ATHAYDE-FILHO, 2000).

Estas betaínas heterocíclicas possuem uma estrutura que possibilita varias modificações dentro e fora do seu anel resultando em incontáveis compostos mesoiônicos.

Compostos mesoiônicos do sistema 1,3-oxazólio-5-olato (Munchnonas), em particular, são muito reativos podendo realizar inúmeras reações de cicloadição/reversão 1,3-dipolar com dipolarófilos

para formar novos mesoiônicos dos sistemas: 1,3-tiazólio-5-olato; 1,3-diazólio-5-tiolato ou 1,3-tiadiazólio-5-tiolato.

Devido à escassez de literaturas que abordam o estudo químico e físico dos mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato e dos mesoiônicos do sistema 1,3-diazólio-5-tiolato, nosso trabalho prosseguiu com a síntese de mesoiônicos e seus derivados dos citados sistemas e elucidou suas estruturas.

Capítulo 2 ***OBJETIVOS***

2.0- OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Nesse trabalho enfocamos a síntese de compostos mesoiônicos e seus derivados em forma de sais S-metilados do sistema do tipo 1,3-tiazólio-5-tiolato e 1,3-diazólio-5-tiolato com a finalidade contribuir com uma literatura escassa a respeito destes sistemas acima citados.

2.2 Objetivos Específicos

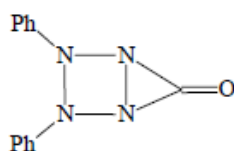
- Sintetizar novos compostos mesoiônicos e derivados, na forma de sais S-metilados, do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato;
- Sintetizar novos compostos mesoiônicos e derivados, na forma de sais S-metilados, do sistema 1,3-diazólio-5-tiolato;
- Caracterizar os produtos finais por meio de técnicas físicas usuais: espectroscopia vibracional na região do infravermelho e ressonância magnética nuclear (^1H e ^{13}C).

Capítulo 3
FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.0- FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1- HISTÓRICO DOS COMPOSTOS MESOIÔNICOS

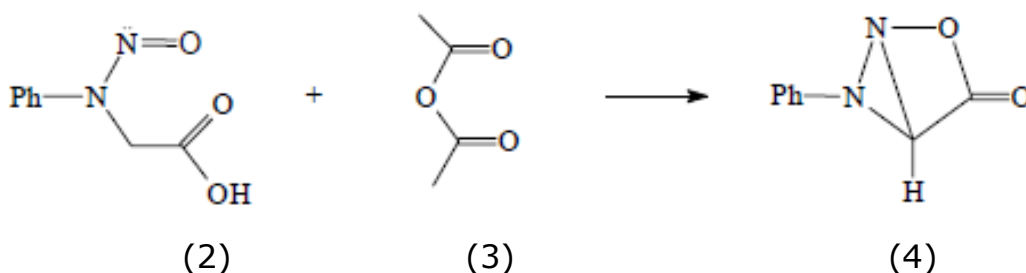
Há mais de um século os primeiros compostos mesoiônicos, que época não se denominava dessa maneira, foram sintetizados por FISCHER e BESTHORN (1882). Este heterocíclico de estrutura bicíclica foi chamado de desidroditizona, Figura 3.1:



(1)

Figura 3.1: Estrutura da desidroditizona.

EARL e MACKNEY (1935) reagiram a N-nitroso-N-fenil-glicina (2) em anidrido acético (3) que resultou na formação de um composto heterocíclico através de uma reação de ciclodesidratação (Esquema 3.1):



Esquema 3.1: Reação de ciclodesidratação de N-nitroso-N-fenilglicina com anidrido acético.

O composto foi denominado de Sidnona, uma homenagem feita a Universidade de Sidney, Austrália, onde foi sintetizado. No estudo desenvolvido por BAKER et al (1949) propuseram formas canônicas para esta estrutura aromática que não podia ser representada apenas por uma estrutura totalmente covalente e polar, mas sim, por híbridos de

ressonância, Figura 3.2. Outro fato verificado para a não representação da sidnona por apenas uma estrutura totalmente covalente é que não temos a existência de uma forma opticamente ativa, já que a estrutura (4) apresenta três centros estereogênicos. De acordo com a regra de Hückel, $(4n+2)$ elétrons π , apresentou $n = 1$ sugerindo-lhe um caráter aromático:

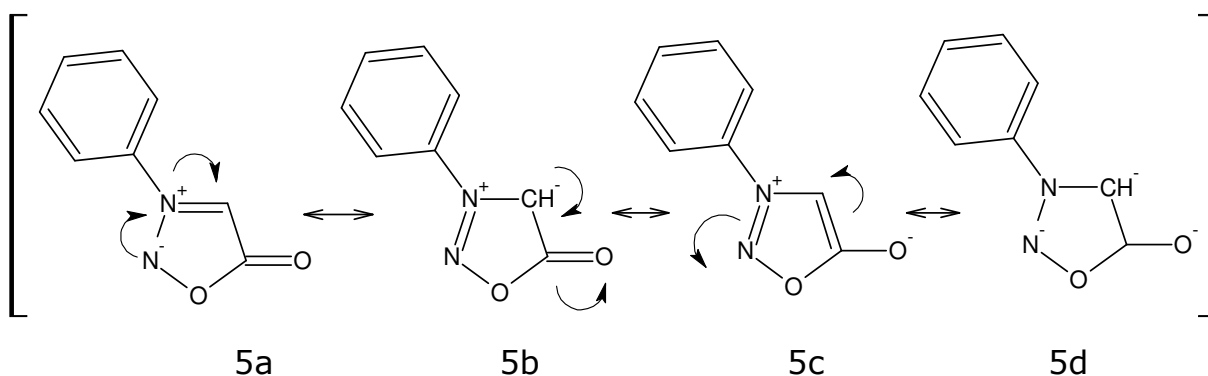


Figura 3.2: Formas canônicas da N-fenilsidnona (5a- 5d).

Segundo CHEUNG et al (1992) a aromaticidade para os derivados da sidnona poderia ser explicada pela teoria clássica do sexteto. Um total de sete elétrons $2p_z$ são distribuídos pelos cinco átomos do anel sendo um deles localizado no átomo exocíclico. O sexteto de elétrons vai ser obtido quando um dos sete elétrons $2p_z$ estiver pareado com o elétron do átomo exocíclico. O círculo, normalmente utilizado na representação destas estruturas, indica a deslocalização dos seis elétrons como mostra a Figura 3.3. Esta polarização de cargas é evidenciada por grandes momentos de dipolos (4-6 Debyes) para anéis mesoiônicos

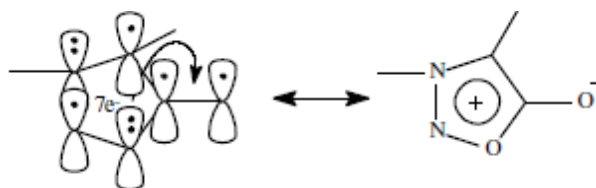


Figura 3.3: Sobreposição dos orbitais p do anel das sidnonas.

Apesar da primeira síntese de um mesoiônico ter ocorrido em 1882 apenas no ano de 1949 estas fascinantes classes de heterocíclicos recebem o nome de *compostos mesoiônicos*. Denominação dada por BAKER et al (1949) por serem substâncias heterocíclicas que possuem características que oscilam entre as características de compostos mesoméricos e iônicos. E nesse mesmo ano foi lançada a primeira definição para essa classe de compostos:

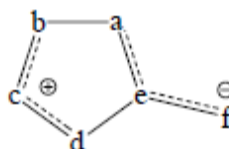
- a) Anel aromático com 5 ou 6 membros não representados por estruturas puramente covalentes;
- b) Os átomos do anel possuem elétrons π para formar o sexteto deslocalizados;
- c) O anel apresenta uma carga parcial positiva estabilizada por uma carga negativa de um grupo exocíclico;
- d) O anel é praticamente plano e possui considerável energia de ressonância.

OLLIS e RAMSDEN (1976) modificam esse conceito e limitam o uso do termo mesoiônico apenas para compostos heterocíclicos de cinco membros. Posteriormente POTTS (1978) classifica os compostos mesoiônicos como um sistema heterocíclico de cinco membros que não poderia ser representado por estruturas puramente covalentes ou polares sendo mais bem representada por seus híbridos de ressonância conferindo aos heterocíclicos um caráter aromático do tipo $(4n + 2)$ elétrons π no anel. Inúmeras definições foram dadas nos últimos anos e neste trabalho usaremos a definição dada por OLIVEIRA et al (1996), que definem estes compostos como sendo: betaínas planas com cinco membros com pelo menos uma cadeia lateral cujo átomo α também está no plano do anel e com momentos dipolo da ordem de 5D ($1D = 3.33564 \times 10^{-30} \text{ cm}^{-1}$). Os elétrons estão deslocalizados sobre duas regiões: o anel e a cadeia lateral. Os elétrons estão deslocalizados sobre duas regiões separadas por duas ligações essencialmente simples. Uma região, a qual inclui o átomo α da

cadeia lateral, está associada com o **HOMO** e uma carga π “negativa”, enquanto a outra está associada com o **LUMO** e uma carga π “positiva”.

FERREIRA et al (2008) também não associam o conceito de compostos aromáticos aos compostos mesoiônicos devido à alta estabilização da estrutura pela deslocalização de elétrons e cargas.

A estrutura (6), Figura 3.4, é uma forma representativa geral para os compostos mesoiônicos, onde a-f são átomos ou grupo de átomos derivados de C, N, O, S e/ou Se.

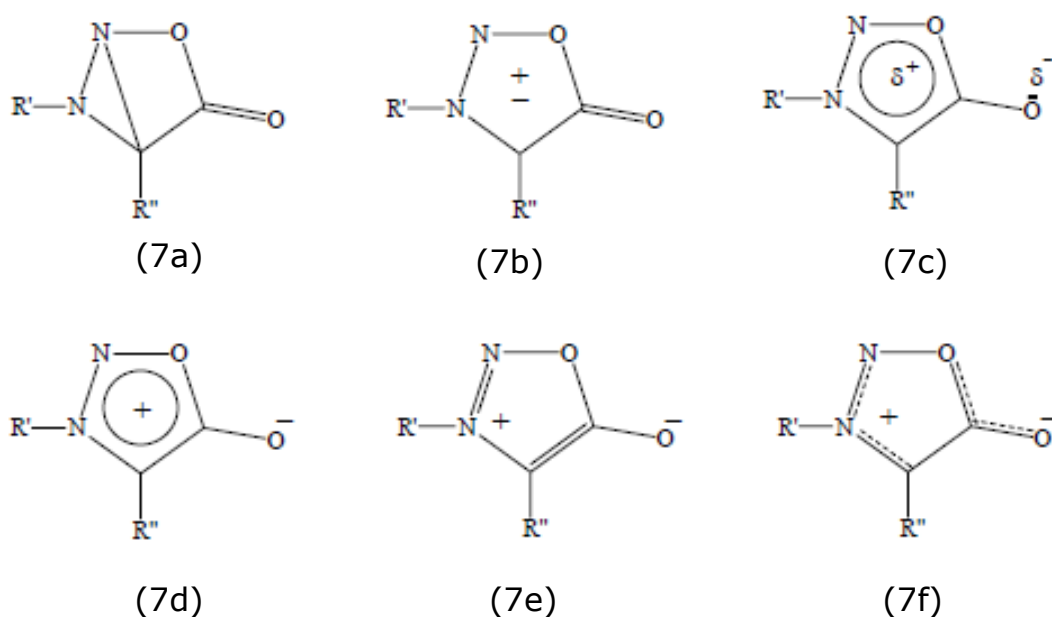


(6)

Figura 3.4: Representação genérica para os compostos mesoiônicos utilizada neste trabalho.

3.2- REPRESENTAÇÃO DOS COMPOSTOS MESOIÔNICOS

Utilizando a representação da estrutura (6) e substituindo: a, b, c, d, e e f pelos átomos de C, N, O e S, teríamos cerca de 230 sistemas mesoiônicos distintos. Levando-se em conta que nesta análise combinatória não inserimos o átomo de Se nas substituições. Isso relata o grau de dificuldade que a comunidade científica enfrenta para uma representação exata dessa classe de heterocíclicos. Utilizando uma representação mais recente e de acordo com a definição dos compostos mesoiônicos utilizada nesse trabalho, o Esquema 3.2 traz a representação do mesoiônico do sistema 1,2,3-oxadiazólio-5-tiolato (LIRA, 2004).



Esquema 3.2: Representação do sistema mesoiônico 1,2,3-oxadiazólio-5-olato.

A análise mais aprofundada das seis representações acima leva ao descarte de algumas estruturas que não estão de acordo com a definição dos mesoiônicos. Seriam elas: a representação (7a) não é adequada por se tratar de uma molécula bicíclica totalmente covalente que está em contradição com a definição de compostos mesoiônicos, a representação (7b) é encontrada com maior frequência nos trabalhos mais antigos e não teve aceitação devido ao significado muito vago do símbolo (\pm) que pretende indicar a deslocalização das cargas positivas e negativas no anel. Já a estrutura (7c) induz idéia de deslocamento de cargas positivas entre todos os átomos do anel. Na estrutura eletrônica de (7d) enfatiza a polarização e a deslocalização de carga positiva dentro do anel, levando, talvez, a uma falsa interpretação de que há uma completa deslocalização dos seis elétrons π sobre o anel e, conseqüentemente, que todos os átomos do anel estejam parcialmente carregados. Na representação (7e) temos duas ligações covalentes entre os átomos do anel e uma carga positiva associada apenas ao átomo de N, em desacordo com a deslocalização de cargas e elétrons na região do **LUMO** e **HUMO**. Porém,

a configuração (7f) é a mais convincente, pois mostra que os elétrons deslocalizados estão separados em duas regiões distintas onde o **LUMO** é o orbital molecular ocupado de energia mais baixa e o **HOMO** é o orbital molecular de energia mais alta (LIRA, 2004).

3.3- CLASSIFICAÇÃO DOS COMPOSTOS MESOIÔNICOS

Os inúmeros tipos distintos de sistemas mesoiônicos podem ser agrupados em dois grandes grupos: A e B segundo o estudo realizado por NEWTON e RAMSDEN (1982). A representação da Figura 3.5 difere os grupos A e B pela contagem dos elétrons π que cada átomo contribui para o total de oito elétrons deslocalizados sobre o anel e o átomo exocíclico, sendo seis elétrons pertencentes ao anel e dois elétrons a cadeia lateral exocíclica. Atentando para o fato que a numeração não é idêntica àquela utilizada para a nomenclatura dos compostos. Onde temos: a, b, c, d, e, f são átomos de C, N, O, S, ou Se.

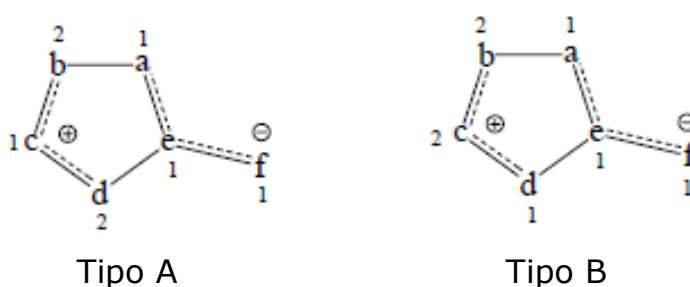


Figura 3.5: Representação genérica dos mesoiônicos tipo A e B, respectivamente, onde 1 representa um elétron e 2 representa dois elétrons.

Na Figura 3.6, temos o composto 1,3-difenil-1,2,3,4-tetrazólio-5-tiolato e algumas de suas formas canônicas exemplificando um mesoiônico tipo A. Na Figura 3.7, o composto conhecido por desidroditizona e alguns de suas formas canônicas demonstram um mesoiônico do tipo B. A

diferença apresentada pelos grupos A e B fica mais evidenciada nas formas canônicas (8b) que possui dois pares de elétrons sobre os átomos nitrogênio 1 e 3, caracterizando mesoiônico do tipo A. Na fórmula estrutural (9b) temos dois pares de elétrons localizados sobre os átomos de nitrogênio 2 e 3 sendo, portanto, um mesoiônico do tipo B. (RAMSDEN e OLLIS, 1976).

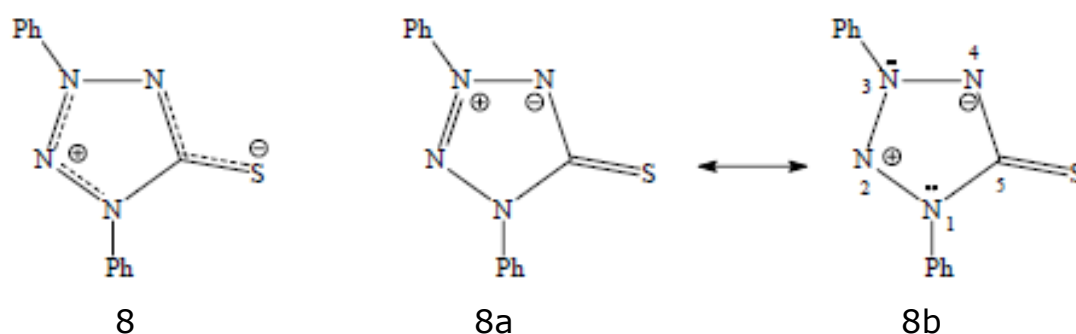


Figura 3.6: Fórmula estrutural do mesoiônico 1,3-difenil-1,2,3,4-tetrazólio-5-tiolato, tipo A, e suas formas canônicas.

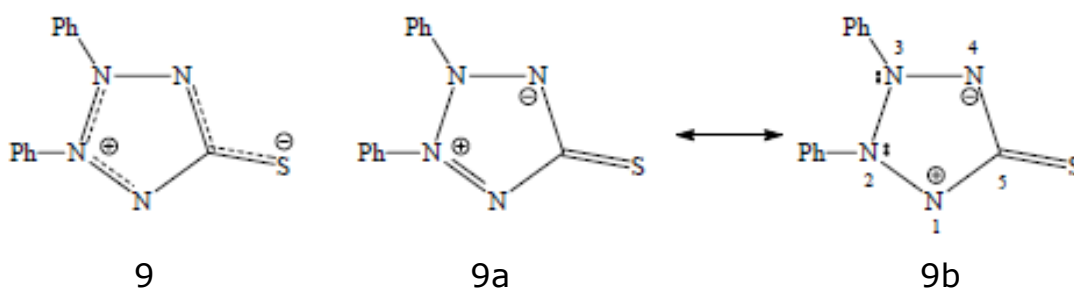


Figura 3.7: Fórmula estrutural do mesoiônico 2,3-difenil-1,2,3,4-tetrazólio-5-tiolato, tipo B, e suas formas canônicas.

3.4- NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS MESOIÔNICOS

Por ser uma classe de compostos relativamente extensa e por vários desses compostos possuírem nomes usuais, como por exemplo: 3-fenilsidnona (10), munchnonas (11) e sidnona-imideto (12). Ver Figura 3.8. A nomenclatura se torna complicada e ambígua.

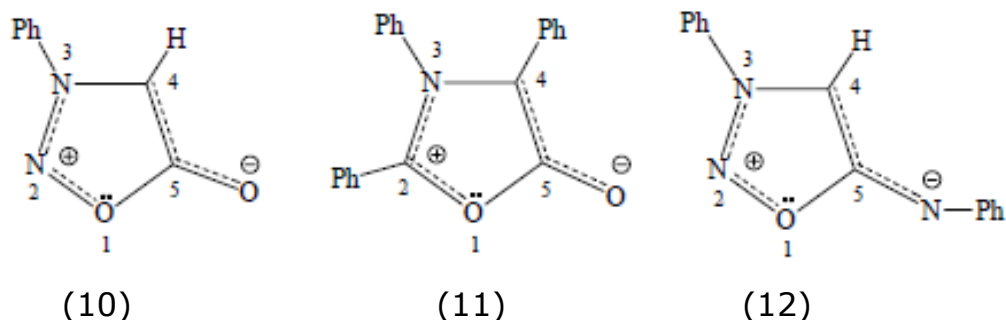


Figura 3.8: Fórmulas estruturais dos compostos 3-fenilsidnona (10), munchnonas (11) e sidnona-imideto (12).

A literatura apresenta várias maneiras de nomeá-los dificultando uma padronização da nomenclatura. Seguindo o trabalho desenvolvido por LIRA (2004) a nomenclatura dos heterocíclicos será baseada nas regras apresentadas a seguir:

- a) A palavra mesoiônico vem escrita antes do nome do composto;
- b) Enumera-se o anel a partir do heteroátomo que possui um par de elétrons e contribui para formar o sistema π associado ao LUMO e a uma carga π positiva, se no anel houver dois ou mais heteroátomos diferentes, adota-se a seqüência normalmente empregada para compostos heterocíclicos, ou seja, obedece-se à seqüência em ordem de prioridade: oxigênio, enxofre e nitrogênio;
- c) O sistema que apresenta átomos de oxigênio recebe o prefixo "oxa", com átomos de nitrogênio "azo", com átomos de enxofre "tia", com selênio "selen", o anel recebe o sufixo "lio" e o átomo exocíclico o sufixo "ato" e o átomo no qual o grupo exocíclico está ligado, pode receber, quando possível, o menor número e os derivados imidetos são denominados aminida.

Então, de acordo com as regras estabelecidas para a nomenclatura dos compostos mesoiônicos teríamos: mesoiônico 3-fenil-1,2,3-oxadiazólio-5-olato para o composto 3-fenilsidnona (10); mesoiônico 2,3,4-trifenil-1,3-oxazólio-5-olato seria a münchnonas (11) e o mesoiônico 3-fenil-1,3,4-oxadiazólio-5-fenilaminida, para o composto sidnona-imideto (12).

3.5- COMPOSTOS MESOIÔNICOS E SUAS ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS

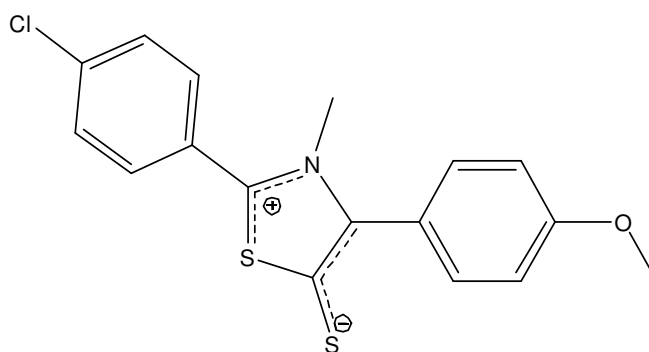
O desenvolvimento de novas drogas envolve alterações estruturais baseadas na existência de receptores celulares, com conformações específicas capazes de desencadear os processos fisiológicos que conduzem as respostas biológicas. Estas modificações na estrutura química de uma molécula podem alterar significativamente suas propriedades físicas, químicas e biológicas e, desta forma, o mecanismo de ação em nível molecular. Nos últimos anos tem se verificado um crescente interesse da comunidade científica nas classes de compostos heterocíclicos de origem sintética.

Compostos mesoiônicos têm sido amplamente estudados devido a sua estrutura incomum que propiciam características importantes, tais como: a alta probabilidade de fortes interações com biomoléculas, como o DNA e/ou proteínas, capacidade de atravessar membranas biológicas *in vivo*, a semelhança da sua estrutura com as de muitas drogas farmacologicamente ativas, outra característica estrutural dos compostos mesoiônicos que propicia a sua atividade biológica é o fato de que apesar das suas moléculas apresentarem momentos dipolares altos elas são planas possibilitando assim a uma melhor interação com receptores biológicos.

Estes compostos tornaram-se uma sugestiva proposta para o desenvolvimento de atividades biológicas. Atividades relatadas por CAVALCANTI et al (2009), sendo elas: antagonista do receptor de

adenosina, atividade antitrichomonal, anticoagulante, antimicrobiana, antitumoral, anticonvulsivante. Estas mais diversas atividades são atribuídas à presença de grupos substituintes sobre o anel nas posições 3 e 5. A seguir relatam-se alguns compostos mesoiônicos sintetizados biologicamente ativos.

Recentemente o grupo de CAVALCANTI et al (2009) sintetizaram o mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metóxfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (13), Figura 3.9, e testou seu efeito vaso relaxante que se mostrou satisfatório através da indução do mesoiônico, dependendo da concentração, em anéis de artérias mesentérica superior de ratos.



(13)

Figura 3.9: Mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metóxfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato.

Compostos mesoiônicos vêm sendo aplicados em sólidos com escalas nanométricas devido às alterações significativas em suas propriedades físicas e químicas, promovendo uma potencialização nas suas aplicações tecnológicas. Estes nanomateriais são complexados com íons lantanídeos e passam a apresentar propriedades luminescentes que permitem o desenvolvimento de conversores de luz, dispositivos moleculares que podem ser aplicados como marcadores luminescentes em imunoenaios. Na Figura 3.10, sais de Eu(III) e Er(III) do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-fenil-1,3,4-tiadiazólio-5-tiolato (M-1) (NASCIMENTO et al, 2010).

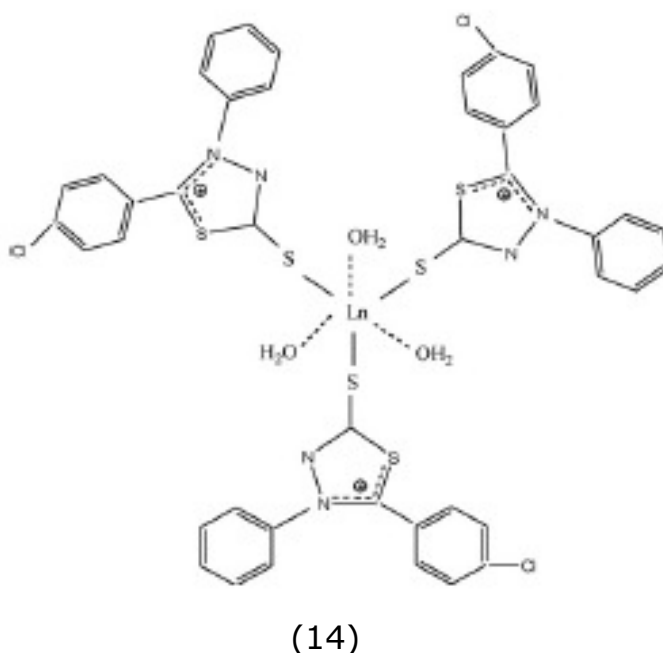


Figura 3.10: Fórmula estrutural do complexo $\text{Ln}(\text{M}-1)_3(\text{H}_2\text{O})_3$. A isomeria presente neste composto não foi informada.

Em recente pesquisa Oliveira et al (2011) encontraram uma provável fonte de heterocíclicos que modulam a resistência bacteriana quando usados como adjuvantes de antibióticos. O cloridrato do mesoiônico 1,4-difenil-5-(5-nitro-2-furanil)-1,3,4-triazólio-2-tiol (15) e o cloridrato de fenilamina do mesoiônico 4-fenil-5-(5-nitro-2-furanil)-1,3,4-tiadiazólio-2-tiol (16), Figura 3.11, apresentaram excelentes resultados quando usados como bombas de efluxo. As bombas de efluxo são proteínas integrais da membrana das bactérias que expulsa antibióticos e outros agentes antimicrobianos da célula. Resistência a modificação é o efeito desejado, ou seja, modular para superar a resistência bacteriana reduzindo a atividade da bomba de efluxo. A inibição do efluxo restaura a atividade do antibiótico contra a bactéria através da co-administração. Os derivados mesoiônicos atuaram na modulação a resistência das bactérias *Staphylococcus Aureos* resistentes a tetraciclina e eritromicina.

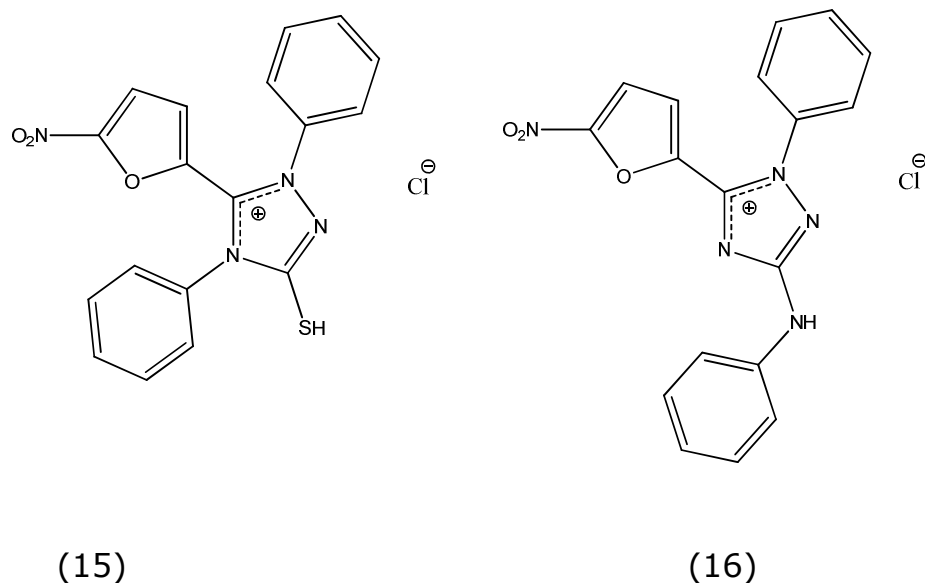


Figura 3.11: Fórmulas estruturais dos cloridratos de mesoiônicos: cloreto de 1,4-difenil-5-(5-nitro-2-furanil)-1,3,4-triazólio-2-tiol (15) e o cloreto de 4-fenil-5-(5-nitro-2-furanil)-1,3,4-tiadiazólio-2-fenilamina (16).

A Organização Mundial de Saúde considera a leishmaniose uma das doenças mais graves a nível mundial causada por um protozoário parasita. O controle desta doença continua a ser um problema devido a toxicidade das drogas disponíveis antileishmanial no mercado. RODRIGUES et al (2009), investigaram a eficácia *in vivo* dos derivados mesoiônicos (17) do sistema 1,3,4-tiadiazólio-4-aminida, Figura 3.12, contra o protozoário *Leishmania amazonensis* e comprovou a eficácia terapêutica de ambos. A administração dos compostos em ratos não provocou nenhuma alteração renal ou hepática sugerindo uma baixa toxicidade.

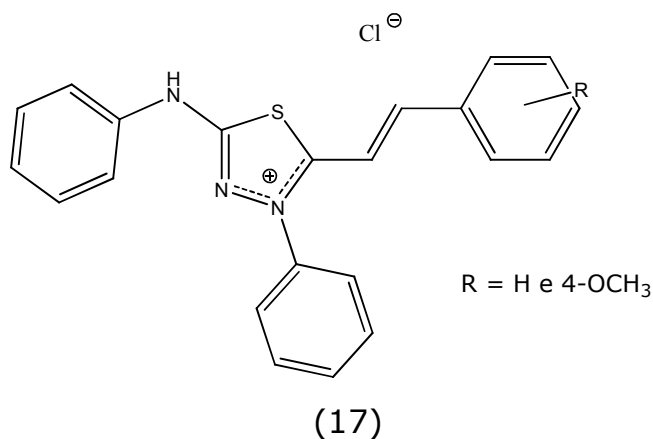


Figura 3.12: Derivado mesoiônico do sistema 1,3,4-tiadiazólio-5-aminida.

3.6- SÍNTESE DOS MESOIÔNICOS

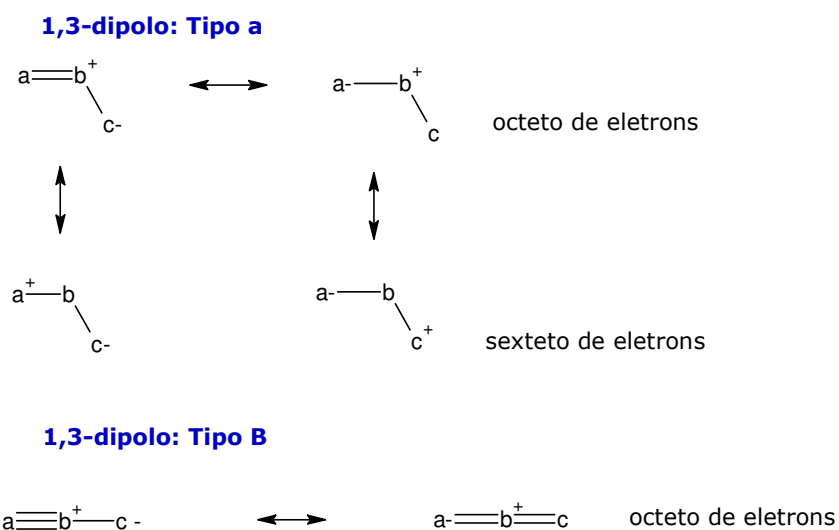
A síntese de um composto mesoiônico inicia com um estudo sintético para que seja realizada com sucesso a inserção dos heteroátomos desejáveis dentro do anel bem como os seus substituintes. Outro fato de extrema importância nessa síntese é alcançar um alto grau de pureza do composto, principalmente, quando estamos investigando mesoiônicos com alguma atividade biológica e possíveis candidatos a fármacos. A síntese dos heterocíclicos vem se tornando um frutífero campo de pesquisa para a comunidade científica e novos sistemas têm sido relatados nas últimas décadas. Um incremento adicional veio através das reações de cicloadição 1,3-dipolar, pois fornecem novas rotas sintéticas para uma grande variedade de heterocíclicos.

3.6.1 Reação de Cicloadição 1,3-dipolar

A síntese de compostos quirais é um importante desafio para os químicos orgânicos contemporâneos. As reações de cicloadição são um dos mais conhecidos métodos utilizados para a geração de anéis com ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo com centro estereogênico. Particularmente, a reação de cicloadição 1,3-dipolar (1,3-DC) é uma reação clássica entre um 1,3-dipolo e um dipolarófilo. Em geral, com a formação de anéis heterocíclicos de cinco membros com poucas impurezas e facilmente removíveis. Esta reação é muito versátil, permitindo a presença de muitos grupos funcionais de ambos reagentes. Um dos grandes desafios da 1,3-DC é o controle da estereoquímica na etapa da adição. O controle é, geralmente, assegurado fazendo uso de dipolarófilos ou dipolos quirais, podendo ser realizado também através do uso de complexo de metal agindo como um catalisador.

A espécie 1,3-dipolo é caracterizada por quatro elétrons em três orbitais p_z paralelos ao plano do dipolo. Os precursores disponíveis de 1,3-

dipolo podem ser basicamente divididos em dois grupos: íon tipo alil (tipo a), tais como: nitrona, azometina, imina azometina, carbonila e iminas caroniladas. O 1,3-dipolo pode apresentar duas estruturas de ressonância em que os três átomos têm um octeto de elétrons e duas estruturas em que os átomos **a** ou **c** tem um sexteto de elétrons. O átomo central **b** pode ser nitrogênio, oxigênio ou enxofre. E a segunda classe de 1,3-dipolos são os íons tipos propargil e alenil (tipo b), tais como: óxidos de nitrila, iminas nitrílicas, diazoalcanos e azidas, ver Esquema 3.3. Estes íons possuem um orbital π vazio localizado no plano ortogonal ao orbital molecular do íon alenil.

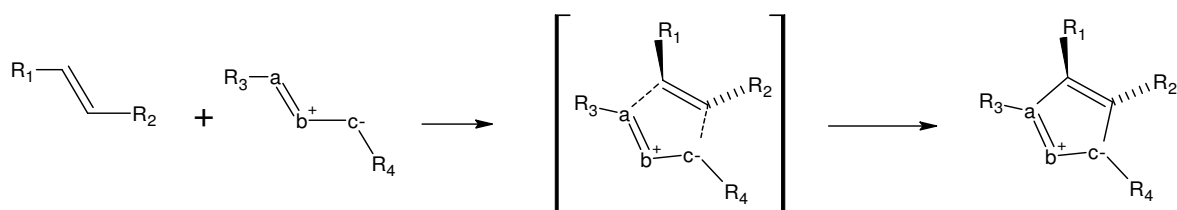


Esquema 3.3: Tipos de 1,3-dipolo e suas estruturas ressonantes.

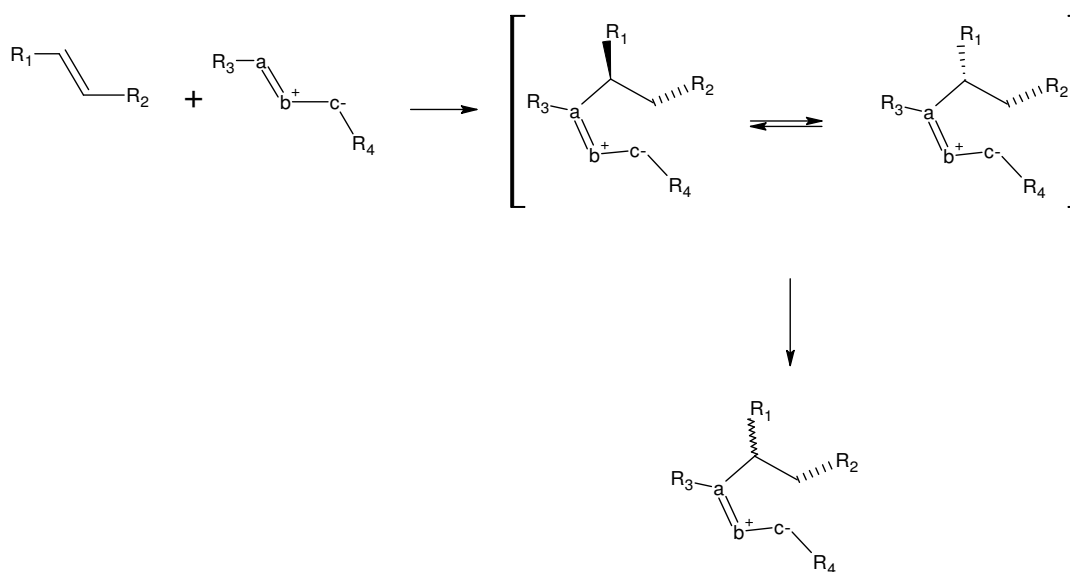
As espécies dipolarófilos, geralmente, são alquenos, alquinos ou moléculas que possuem grupos funcionais relacionadas com heteroátomos (carbonilas e nitrilas) (GOTHELF e JØRGENSEN, 1998). Ver Tabelas 3.1 e 3.2.

A mecanística da reação 1,3-DC sugere um processo, Esquema 3.4, geralmente, de uma única etapa concertada através de um único estado de transição cíclico. Em alguns casos, o átomo **b** do 1,3-dipolo sofre estabilização através da ressonância com um átomo adjacente e pode ocorrer uma adição não concertada. A estereoquímica do alceno pode não

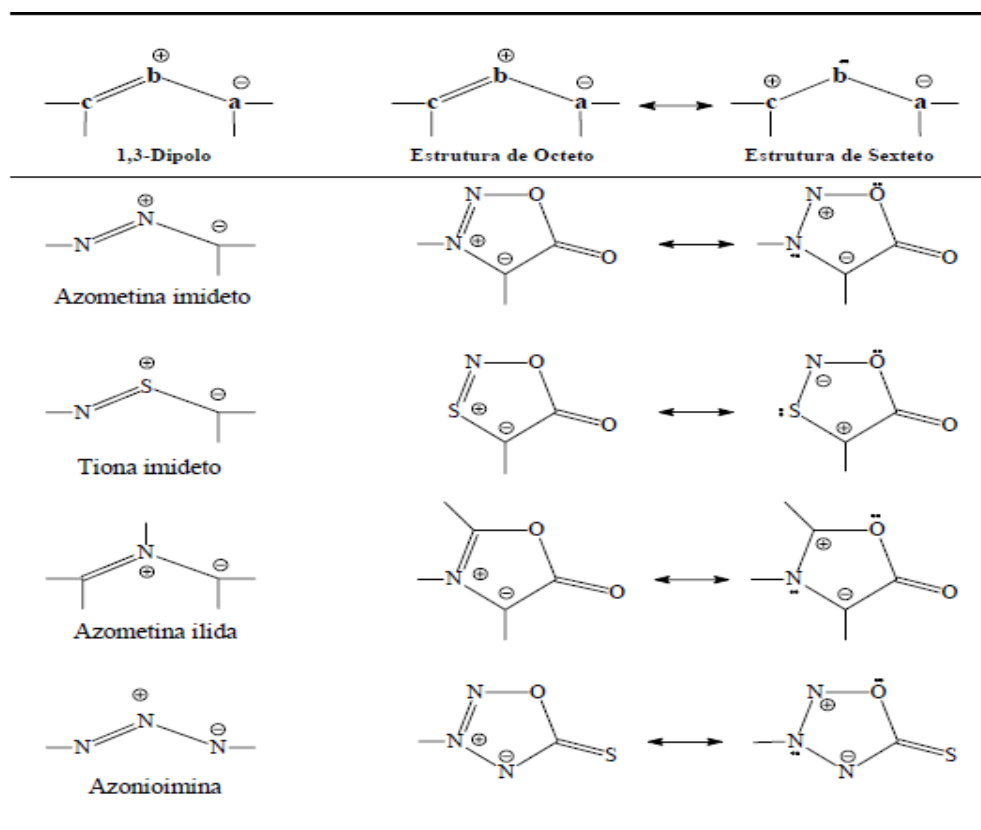
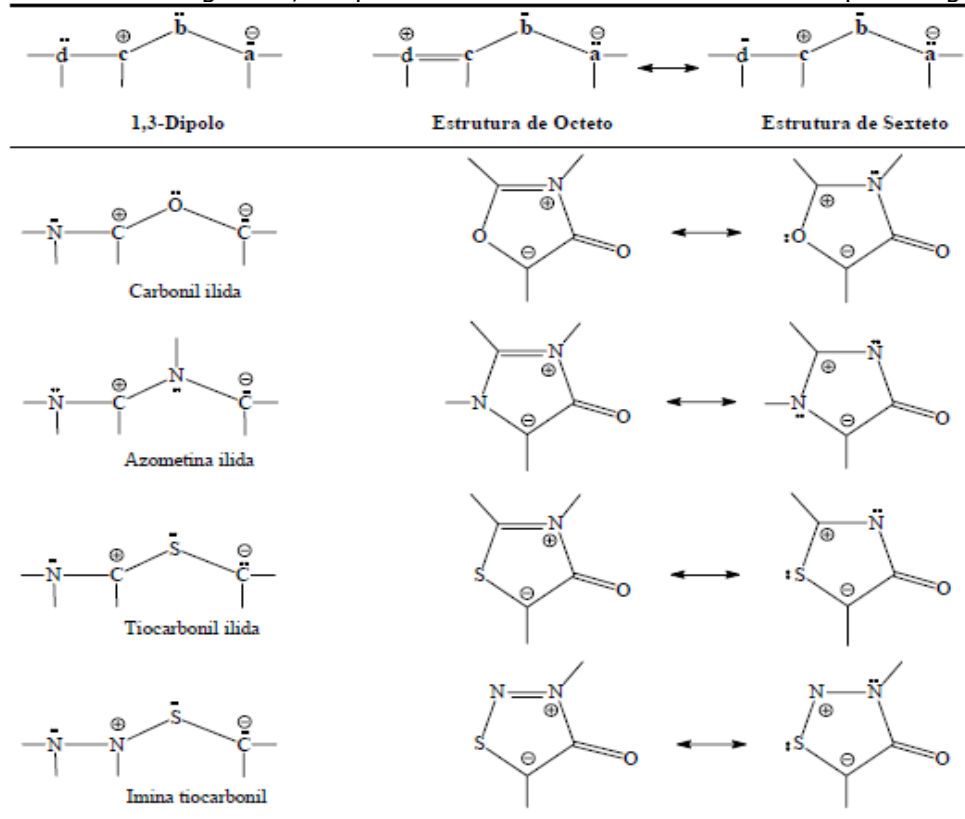
ser conservada, dependendo do 1,3-dipolo e do dipolarófilo. Ver Esquema 3.5, (PELLISSIER, 2007):



Esquema 3.4: Reação de cicloadição 1,3-dipolar concertada.



Esquema 3.5: Reação de cicloadição 1,3-dipolar não concertada.

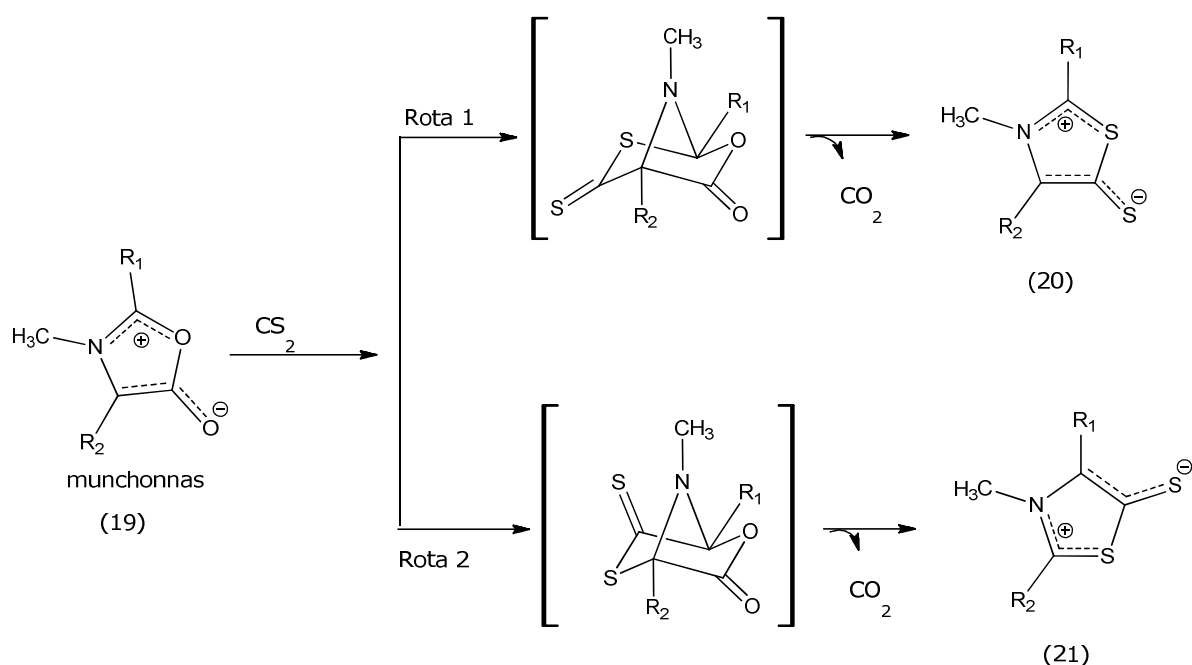
Tabela 3.1: Alguns 1,3-dipolo e os sistemas mesoiônicos do tipo A sugeridos:**Tabela 3.2:** Alguns 1,3-dipolo e os sistemas mesoiônicos do tipo B sugeridos:

Condição para ocorrência dessas reações se deve a semelhança dos orbitais **HOMO** e **LUMO** de fronteira, dependendo da energia dos orbitais de ambos, o dipolarófilo de energia mais baixa, **LUMO**, e o 1,3-dipolo, de mais alta energia, **HOMO**. Grupos retirantes de elétrons ligados ao dipolarófilo, normalmente, favorecem na interação do **LUMO** com o **HOMO** do 1,3-dipolo. Ao passo que grupos doadores de elétrons ligados ao dipolarófilo, normalmente, favorecem o inverso dessa interação.

Estas adições são estereoconservativas suprafaciais (2s + 4s) e como resultado deste estereocontrole elevado temos a significativa regioseletividade e diastereosseletividade alcançados em um número impressionante de heterocíclicos. Conseqüentemente, até quatro centros de quiralidade podem ser inequivocamente gerados em apenas uma etapa de reação. Além disso, efeitos estéricos, originados pela presença de substituintes volumosos em ambos os reagentes, desempenhando um importante papel nessas interações secundárias eletrônicas proporcionando misturas de endo e exo adutos. A presença de um complexo de metal quiral nas reações 1,3-DC pode alterar os coeficientes de ambos os orbitais dos átomos de cada componente, diminuindo a temperatura do processo, e favorecendo um estado de transição específico. A coordenação entre o catalisador, o 1,3-dipolo e o dipolarófilo é crucial para a régio, diastereo e enantioseletividade (NAJERA et al, 2010).

No Esquema 3.6, temos o exemplo de uma reação 1,3-DC e a interconversão entre sistemas mesoiônicos que constitui uma rota sintética extremamente útil no preparo de derivados de sistemas mesoiônicos, ou de difícil obtenção, ou não realizada pelas rotas sintéticas usuais. A cicloadição 1,3-dipolar de 1,3-oxazólio-5-olato, munchnonas (19), com dissulfeto de carbono, CS_2 , deve ser uma reação concertada controlada pela simetria dos orbitais de fronteira dos reagentes. Duas possíveis rotas podem ser previstas. Na rota 1, envolve ligação do átomo de carbono C-4 do heterocíclico ao grupo tiocarbonila do dissulfeto de carbono, CS_2 , para formar o ciclo aduto (20). Seguindo a rota 2 o átomo

de carbono C-2 liga-se ao carbono tiocarbonila, formando ciclo aduto (20). Ambas as rotas, após a eliminação de dióxido de carbono, formam o mesoiônico de sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (21), embora novos heterocíclicos diferentes pudessem ser formados devido às posições relativas dos substituintes R_1 e R_2 em relação ao átomo de enxofre endo ou exocíclico. A reação de 1,3-oxazólio-5-tiolato (19) com dissulfeto de carbono é controlada pela interação do **HOMO** do 1,3-dipolo com o **LUMO** do dipolarófilo (CANTILLO et al, 2010).



Esquema 3.6: Reação 1,3-DC entre munchonnas e CS_2 e a interconversão do sistema mesoiônico 1,3-oxazólio-5-tiolato para o sistema mesoiônico 1,3-tiazólio-5-tiolato.

Capítulo 4 ***METODOLOGIA***

4.0- METODOLOGIA

4.1- INSTRUMENTOS

Para realização dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C unidimensional para caracterização dos compostos intermediários e dos compostos finais desse trabalho foram obtidos no aparelho VARIAN MERCURY de 60, 200, 500 MHz para ^1H e 15, 50 e 125 para ^{13}C MHz (CA- UFPB), utilizando como referência interna o tetrametilsilano (TMS) e os solventes dimetilsulfóxido (DMSO- d_6) e clorofórmio (CDCl_3) para solubilizar as amostras. Os deslocamentos químicos (δ) foram medidos em unidade de parte por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

Os espectros de infravermelho foram registrados em espectrômetro BOMEM[®] modelo MB100 M Series em pastilhas de KBr. As bandas de absorção são expressas em cm^{-1} , na faixa de 4000 a 400 cm^{-1} .

Os pontos de fusão foram determinados em placa de aquecimento MQAPF-3 (LPBS-DQ/UFPB) e não sofreram correções.

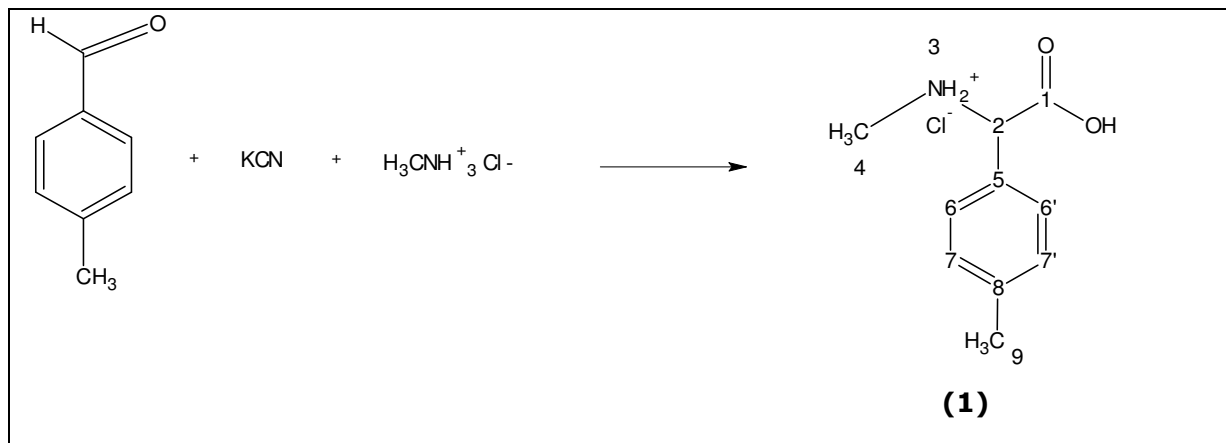
4.2- MATERIAIS

Reagentes utilizados para síntese dos compostos: cianeto de potássio, 4-metóxi-benzaldeído, 4-metil-benzaldeído, metilamina, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, iodeto de metila e cloreto de benzoíla, das marcas Aldrich, Merck e Vetec.

Solventes utilizados para síntese dos compostos: água, clorofórmio, clorofórmio deuterado, dimetilsulfóxido deuterado, etanol, metanol, anidrido acético e dissulfeto de carbono e tolueno, das marcas Aldrich, Merck e Vetec.

4.3- SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS INTERMEDIÁRIOS E FINAIS

4.3.1 Preparação de N-metil-C-4-metilfenilglicina (1)



Sob a capela, um balão contendo 100 ml de água destilada e acoplado a um agitador mecânico foram adicionados quantidades equimolares (1:1) 12,25g (250 mmoles) de cianeto de potássio e 16,87g (250 mmoles) de cloridrato de metilamônio. Após a dissolução do cloreto e do cianeto foi adicionado vagorosamente uma solução de 30g (250mmoles) 4-metilbenzaldeído em 100 mL metanol. Após 4 horas de agitação vigorosa foi adicionado 250 mL de água destilada e toda a mistura foi colocada em um funil de separação que continha 100 mL de tolueno. A fase aquosa foi descartada e a fase orgânica extraída mais duas vezes com tolueno (100 mL x 2). O tolueno foi recuperado após ser evaporado à pressão reduzida. A fase toluênica foi misturada a uma solução de HCl 6N (300mL) aquecida sob refluxo durante 8 horas. Após esse período evaporou-se a pressão reduzida cerca de 70% da solução de HCl 6N, obtendo-se assim um precipitado amarelado, o aminoácido em forma de cloridrato. Filtrou-se o precipitado em um funil de Buchner e em seguida lavou-se com bastante clorofórmio até eliminar toda impureza amarelada. A rota seguida foi adaptada de (LUIS, 2010). Após

recristalização em solução etanol/água (1:1), foi obtido 26,0g de cristais brancos com rendimento de 59,53% e ponto de fusão 214-217 °C.

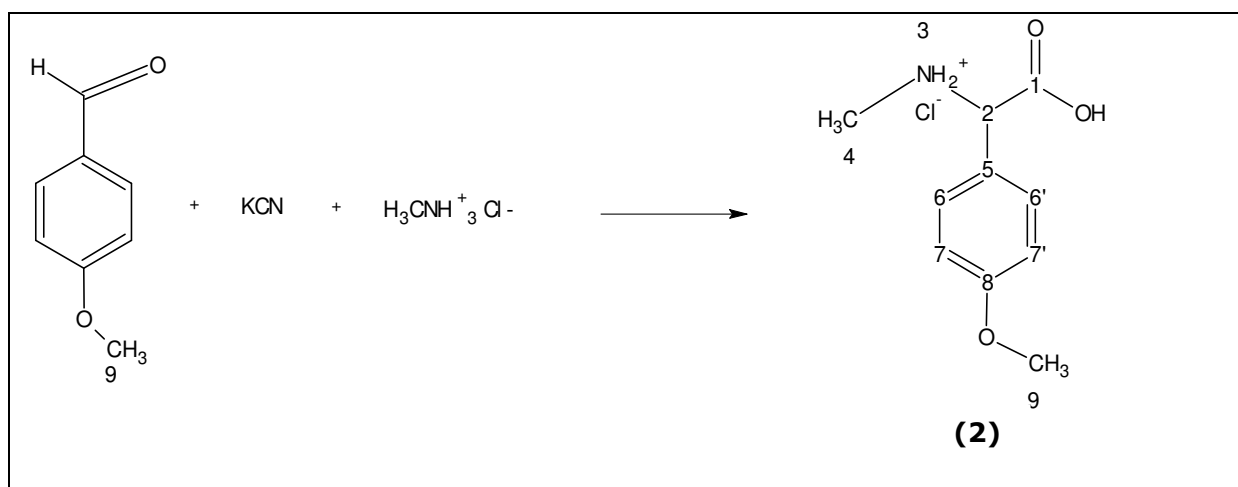
Caracterização:

Espectro de infravermelho - (KBr, vcm^{-1}): 3250-2510 (deformação de NH_2^+); 3032 (deformação axial de C-H, anel aromático); 2955 (deformação axial assimétrica de C-H, alifáticos); 2795, 2722 (deformação axial simétrica de C-H, alifáticos); 1737 (deformação axial assimétrica de C=O, carbonila de ácido carboxílico); 1600 (deformação angular simétrica de N-H, do grupo NH_2^+); 1560, 1462 (deformação axial de C=C, anel aromático); 1411 (deformação axial simétrica de C-O, interação de C-O-H); 1385 (deformação axial simétrica de C-H, alifáticos do grupo CH_3); 1034 (deformação de C-H, no plano); 839, 814 (deformação angular de C-H, fora do plano); 564, 505 (deformação angular de C-C, de aromático fora do plano).

Espectro de RMN¹H - (DMSO-d₆, δ): 2,27 (s, 3H, H-9); 2,37 (s, 3H, H-4); 4,96 (s, 1H, H-2); 7,24 (d, 2H, H-7 e H-7', $^3\text{J}(\text{H-6}, 6' \text{ com H-7}, 7') = 8,1 \text{ Hz}$); 7,36 (d, 2H, H-6 e H-6', $^3\text{J}(\text{H-7}, 7' \text{ com H-6}, 6') = 8,1 \text{ Hz}$) e 9,64 (s, 2H, H-3 de NH_2^+).

Espectro de RMN¹³C - (DMSO-d₆, δ): 169,55 (C-1); 139,96 (C-8); 130,12 (C-6 e C-6'); 129,05 (C-7 e C-7'); 128,23 (C-5); 63,18 (C-2); 31,00 (C-4) e 21,13 (C-9).

4.3.2 Preparação de N-metil-C-4-metóxfenilglicina (2)



Conforme metodologia descrita no item 4.3.1, utilizando-se 34 g (250 mmoles) de 4- metóxi-benzaldeído, foram obtidos 30,7g de cristais brancos com rendimento 63,0% e ponto de fusão 257-258 °C. A rota seguida foi adaptada de (LUIS, 2010).

Caracterização:

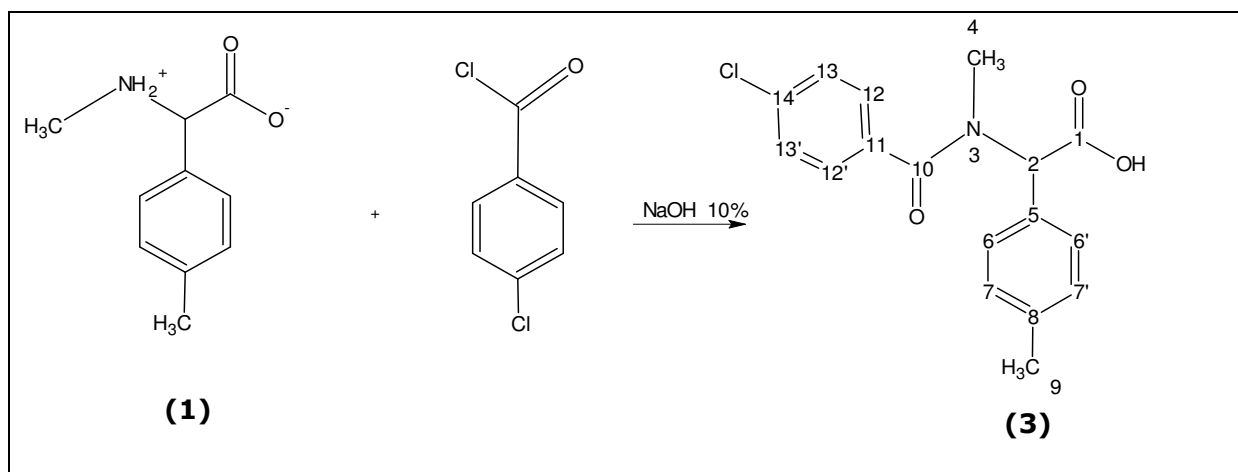
Espectro de infravermelho - (KBr, vcm^{-1}): 3188-2501 (deformação de NH_2^+); 3006 (deformação axial de C-H, anel aromático); 2960, (deformação axial assimétrica de C-H, alifáticos); 2839, 2776, 2782 (deformação axial simétrica de C-H, alifáticos); 1735 (deformação axial assimétrica de C=O, carbonila de ácido carboxílico); 1616 (deformação angular simétrica de N-H, do grupo NH_2^+); 1585, 1518, 1446 (deformação axial de C=C, anel aromático); 1463 (deformação axial simétrica de C-O, interação de C-O-H); 1385 (deformação axial simétrica de C-H, alifáticos do grupo CH_3); 1028 (deformação de C-H, no plano); 831 (deformação angular de C-H, fora do plano); 586, 514 (deformação angular de C-C, de aromático fora do plano).

Espectro de RMN¹H - (DMSO-d₆, δ): 2,35 (s, 3H, H-4); 3,75 (s, 3H, H-9); 4,98 (s, 1H, H-2); 7,01 (d, 2H, H-7 e H-7', ³J (H-6 com H-7) = 8,8

Hz); 7,43 (d, 2H, H-6 e H-6', 3J (H-7 com H-6) = 8,8 Hz) e 9,81 (dl, 2H, H-3 de NH_2^+).

Espectro de RMN ^{13}C – (DMSO- d_6 , δ): 169,45 (C-1); 160,29 (C-8); 130,59 (C-6 e C-6'); 122,96 (C-5); 114,61 (C-7 e C-7'); 62,44 (C-2); 55,50 (C-9) e 30,58 (C-4).

4.3.3 Preparação do N-(4-clorobenzil)-N-metil-C-4-metilfenilglicina (3)



4,31g (20 mmoles) de (1) foi dissolvido em 65 ml de uma solução de NaOH a 10% e deixado sob agitação mecânica por duas horas. Ainda sob agitação, foi adicionado lentamente 3,5g (20mmoles) de cloreto de 4-clorobenzil e deixado por mais 2 horas. Em seguida a mistura reacional foi neutralizada com ácido clorídrico concentrado e submetida a uma extração com clorofórmio (3 x 300ml). A fase clorofórmica foi concentrada a pressão reduzida fornecendo uma massa branca com aparência pegajosa. Após recristalização numa solução de etanol/água destilada (1:1) obteve-se 3,0g de cristais brancos com rendimento de 85,3% e ponto de fusão 152-154 °C.

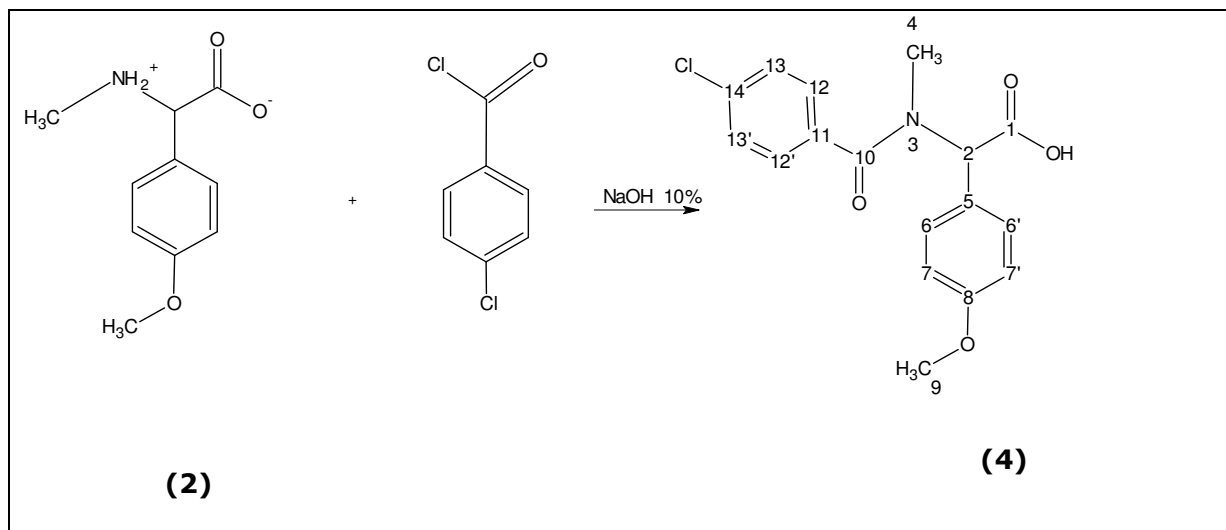
Caracterização:

Espectro de infravermelho - (KBr, vcm^{-1}): 3113, 3083 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2976, 2921 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 2861 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 1713 (deformação axial de C=O, carbonila de ácido carboxílico); 1631 (deformação axial de C=O, carbonila do grupo amida); 1600, 1517, 1463 (deformação axial de C=C, anel aromático); 1393, 1349 (deformação axial simétrica de C–H, de alifáticos); 1080, 1074 (deformação angular de C–H, no plano); 862, 822 (deformação de C–H, fora do plano); 716 (deformação angular de =C–Cl, anel aromático); 587, 513 (deformação angular de C–C, fora do plano).

Espectro de RMN¹H – (CDCl₃, δ): 2,34 (s, 3H; H-9); 2,70 (s, 3H; H-4); 6,34 (s; 1H, H-2); 7,18 (d, 2H, H-6 e H-6', ³J (H-6 com H-7) = 8,0 Hz); 7,23 (d, 2H, H-7 e H-7', ³J (H-7 com H-6) = 8,0 Hz) 7,62 (d, 2H, H-13 e H-13', ³J (H-12 com H-13) = 8,4 Hz); 8,22 (d, 2H, H-12 e H-12', ³J (H-13 com H-12) = 8,4 Hz) e 7,98 (sl, 1H, do ácido carboxílico).

Espectro de RMN¹³C – (CDCl₃, δ): 172,71 (C-1); 170,59 (C-10); 148,23 (C-8); 141,08 (C-14); 138,86 (C-11); 137,87 (C-5); 129,50 (C-6 e C-6'); 129,29 (C-7 e C-7'); 128,02 (C-13 e C-13'); 123,65 (C-12 e C-12'); 60,96 (C-2); 34,62 (C-4) e 21,05 (C-9).

4.3.4 Preparação do N-(4-clorobenzoil)-N-metil-C-4 metóxfenilglicina (4)



Conforme metodologia descrita no item 4.3.3, utilizando-se 3,9g (20 mmoles) de (2) e 3,5g (20 mmoles) de cloreto de 4-clorobenzoíla, foram obtidos 4,2g de cristais brancos com rendimento de 64,0% e ponto de fusão 173-175 °C.

Caracterização:

Espectro de infravermelho - (KBr, vcm^{-1}): 3054 (deformação axial de C-H, anel aromático); 2995, 2957, 2926, 2901 (deformação axial assimétrica de C-H, alifáticos); 2833, 2799 (deformação axial simétrica de C-H, alifáticos); 1728 (deformação axial de C=O, carbonila de ácido carboxílico); 1689 (deformação axial de C=O, carbonila do grupo amida); 1593, 1512 (deformação axial de C=C, anel aromático); 1457 (deformação axial simétrica de C-O, interação de C-OH); 1408, 1321 (deformação axial simétrica de C-H, de alifáticos); 1244 (deformação axial assimétrica de C-O-C, de alquil-aril-éteres); 1177 (deformação axial simétrica de C-O-C, de alquil-aril-éteres); 1037 (deformação de C-H, no plano); 844, 822 (deformação angular de C-H, fora do plano); 1089

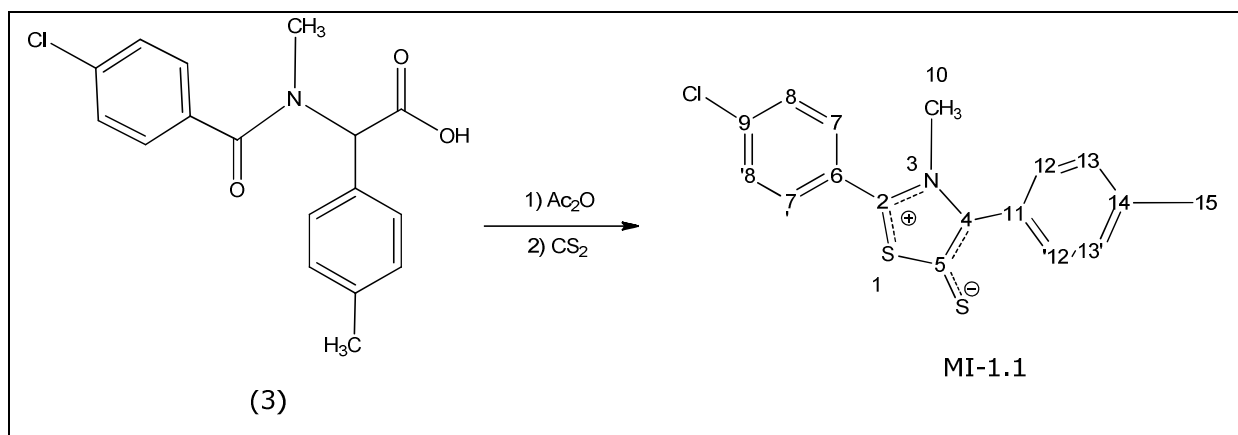
(deformação angular de =C–Cl, anel aromático); 580 (deformação angular de C–C, fora do plano).

Espectro de RMN¹H – (CDCl₃, δ): 2,72 (s, 3H; H-4); 3,79 (s, 3H; H-9); 6,34 (s; 1H, H-2); 6,76-7,88 (m, 8H aromáticos; H-6, H-6', H-7, H-7', H-12, H-12', H-13 e H-13'), e 8,30 (sl, 1H, do ácido carboxílico).

Espectro de RMN¹³C – (CDCl₃, δ): 174,08 (C-1); 171,87 (C-10); 159,83 (C-8); 136,18 (C-14); 133,64 (C-11); 131,52 (C-6 e C-6'); 130,83 (C-13 e C-13'); 128,83 (C-12 e C-12'); 125,16 (C-5); 114,30 (C-7 e C-7'); 60,73 (C-2); 55,29 (C-9) e 34,87 (C-4).

4.4- SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS MESOIÔNICOS DO SISTEMA 1,3-TIAZÓLIO-5-TIOLATO

4.4.1 Preparação do Meso-iônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-1.1)



0,5g de (3) (1,5mmol) foi dissolvido em 5,0ml de anidrido acético e a solução obtida ficou sob aquecimento a 60 °C por uma hora. Em seguida adicionou-se cerca de 10 ml de dissulfeto de carbono e uma solução de cor vermelha foi formada, a qual ficou sob refluxo a 65 °C por mais uma hora. A mistura reacional foi rotoevaporada à pressão reduzida e recristalizada em uma solução de etanol/água (1:1), LIRA (2004). Foram

obtidos 0,33g de cristais vermelho com rendimento de 63,5% e ponto de fusão 188-190 °C.

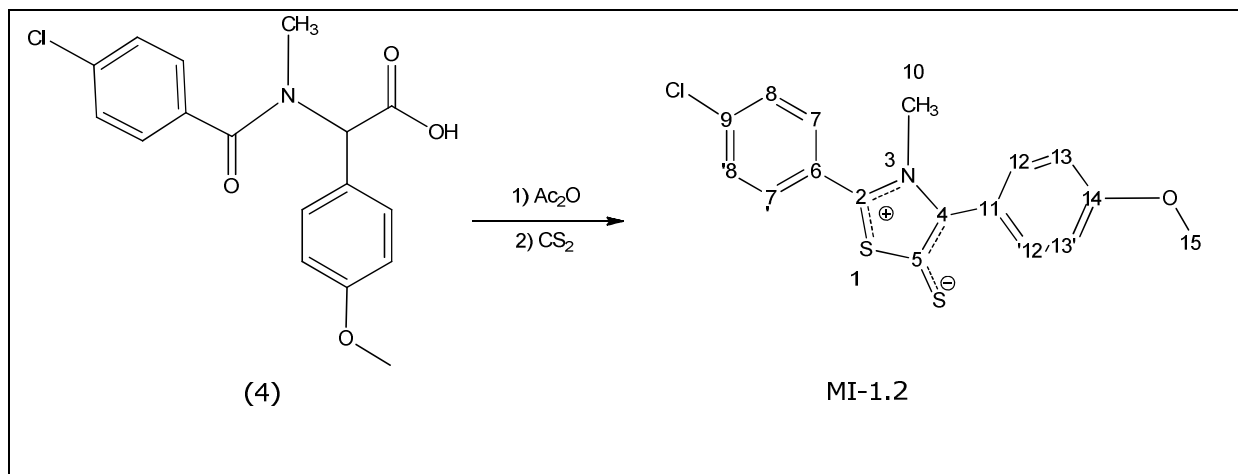
Caracterização:

Espectro de infravermelho (Espectro 9.1) em KBr (vcm^{-1}): 3081, 3042, 3011 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2990, 2920 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 2854 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 1659, 1613 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônico e aromático); 1431 (deformação axial de C–N, do grupo N–CH₃); 1284 (deformação de C–S⁻, grupo tiolato); 1038, 1023 (deformação de C–H, no plano); 1091 (vibração de estiramento =C–Cl, aromático); 831 (deformação angular de C–H, fora do plano); 509 (deformação angular de C–C, fora do plano).

Espectro de RMN ¹H a 200 MHz (Espectro 9.2) em CDCl₃ (δ): 2,35 (s, 3H; H-15); 3,62 (s; 3H, H-10); 7,22 (d, 2H; H-13, 13'; ³J(H-13 com H-12) = 9,0 Hz); 7,46 (d, 2H; H-8, 8'; ³J(H-8 com H-7) = 8,2Hz); 7,47 (d, 2H; H-12, 12'; ³J(H-12 com H-13) = 9,0 Hz) e 7,56 (d, 2H; H-7, 7'; ³J(H-7 com H-8) = 8,2Hz).

Espectro de RMN ¹³C a 50 MHz (Espectro 9.4) em CDCl₃ (δ): 162,21 (C-5); 152,63 (C-2); 141,89 (C-4); 139,45 (C-14); 137,97 (C-9); 130,99 (C-12 e C-12'); 130,82 (C-7 e C-7'); 129,83 (C-8 e C-8'); 129,54 (C-13 e C-13'); 126,59 (C-11); 125,20 (C-6); 40,53 (C-10) e 21,40 (C-15).

4.4.2 Preparação do Mesoiãoico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metóxi)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-1.2)



Conforme metodologia descrita no item 4.4.1, utilizando-se 0,5g (1,5 mmoles) de N-(4-clorobenzoil)-N-metil-C-4-metóxfenilglicina (4), anidrido acético e dissulfeto de carbono, LIRA (2004). Foram obtidos 0,36g de cristais vermelhos com rendimento de 69,3% e ponto de fusão 207-209°C.

Caracterização:

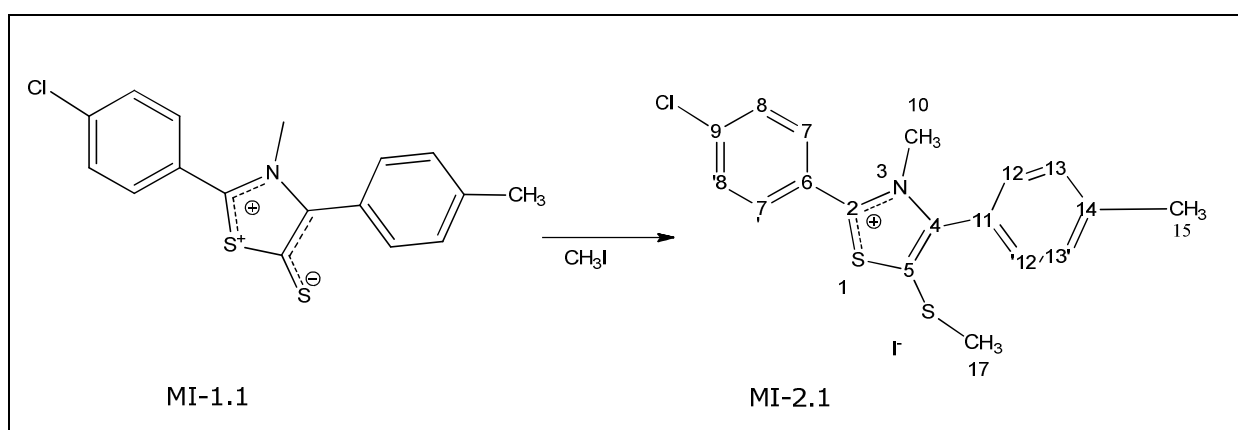
Espectro de infravermelho (Espectro 9.6) em KBr (vcm^{-1}): 3043, 3007 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2989 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 2831 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 1603, 1597, 1482 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônico e aromático); 1433 (deformação axial de C–N, do grupo N–CH₃); 1280 (deformação de C–S⁻, grupo tiolato); 1251 (deformação axial assimétrica de C–O–C, alquil-aril-éteres); 1098 (vibração de estiramento =C–Cl, aromático); 1022 (deformação axial simétrica de C–O–C, alquil-aril-éteres); 836, 816 (deformação angular de C–H, fora do plano); 517 (deformação angular de C–C, fora do plano).

Espectro de RMN ^1H a 200 MHz (Espectro 9.7) em DMSO-d_6 (δ): 3,57 (s, 3H; H-10); 3,81 (s; 3H, H-15); 7,07 (d, 2H; H-13, 13'; $^3\text{J}(\text{H-13}$ com H-12) = 8,4 Hz); 7,52 (d, 2H; H-8, 8'; $^3\text{J}(\text{H-8}$ com H-7) = 8,4 Hz); 7,68 (d, 2H; H-12, 12'; $^3\text{J}(\text{H-12}$ com H-13) = 8,4 Hz) e 7,76 (d, 2H; H-7, 7'; $^3\text{J}(\text{H-7}$ com H-8) = 8,4 Hz).

Espectro de RMN ^{13}C a 50 MHz (Espectro 9.9) em DMSO-d_6 (δ): não observado (C-5); 159,38 (C-14); 151,08 (C-2); não observado (C-4); 136,21 (C-9); 132,60 (C-12 e C-12'); 131,41 (C-7 e C-7'); 129,49 (C-8 e C-8'); 125,55 (C-6); 122,55 (C-11); 113,48 (C-13 e C-13'); 55,26 (C-15) e 40,33 (C-10).

4.5- SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE DERIVADOS MESOIÔNICOS DO SISTEMA 1,3-TIAZÓLIO-5-TIOLATO NA FORMA DE SAL METILADO (MI.2)

4.5.1 Preparação do Iodato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(metilfenil)- 1,3-tiazólio-5-metiltio (MI-2.1)



0,5g (1,50 mmoles) de (MI-1.1) e 0,3g (2,11 mmoles) de iodeto de metila foram solubilizados em 10 ml de etanol anidro. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por duas horas. Após esse período a mistura foi submetida à pressão reduzida e um precipitado foi formado,

LIRA (2004). Recristalizado em etanol anidro dando 0,47 g de cristais amarelo com rendimento de 90,38% e ponto de fusão 186-188⁰ C.

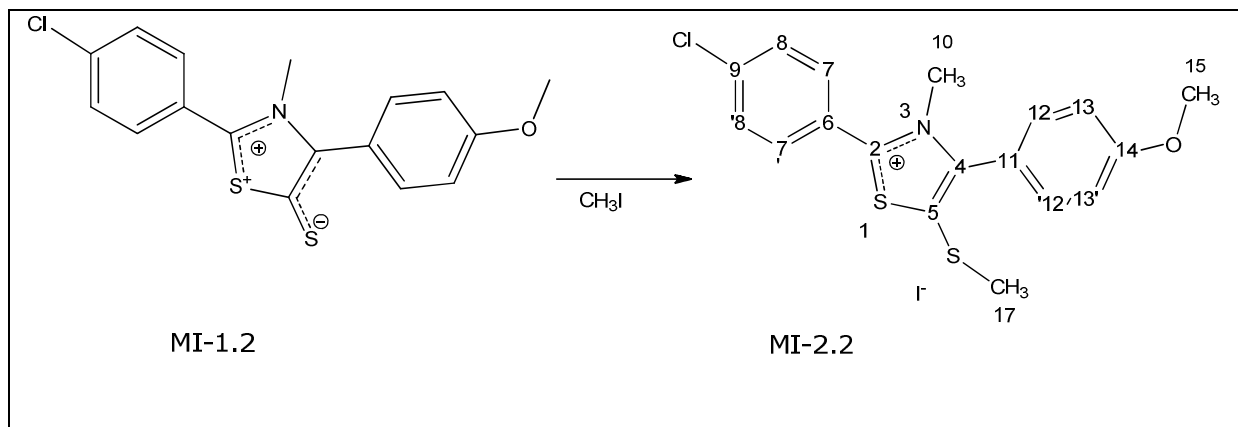
Caracterização:

Espectro de infravermelho (Espectro 9.20) em KBr ($\nu_{\text{cm}^{-1}}$): 3032 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2920 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 2854 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 1585, 1562, 1492 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônico e aromático); 1435 (deformação axial de C–N, do grupo N–CH₃); 1091 (deformação de =C–Cl, aromático); 999 (deformação de C–H, no plano); 748 (deformação angular de C–H, fora do plano); 578, 509 (deformação angular de C–C, fora do plano).

Espectro de RMN ¹H a 500 MHz (Espectro 9.21) em CDCl₃ (δ): 2,53 (s, 3H; H-17); 2,44 (s; 3H, H-15); 3,84 (s, 3H; H-10); 7,36 (d, 2H; H-13, 13'; ³J(H-13 com H-12) = 8,0 Hz); 7,57 (d, 2H; H-8, 8'; ³J(H-8 com H-7) = 8,0 Hz); 7,79 (d, 2H; H-12, 12'; ³J(H-12 com H-13) = 8,0 Hz); 8,11 (d, 2H; H-7, 7'; ³J(H-7 com H-8) = 9,0 Hz).

Espectro de RMN ¹³C a 125 MHz (Espectro 9.23) em CDCl₃ (δ): 168,00 (C-2); 141,90 (C-14); 148,57 (C-4); 139,71 (C-9); 135,17 (C-5); 132,43 (C-7 e C-7'); 131,03 (C-12 e C-12'); 129,96 (C-8 e C-8'); 130,05 (C-13 e C-13'); 126,21 (C-11); 123,62 (C-6); 41,34 (C-10); 21,58 (C-15) e 20,67 (C-17).

4.5.2 Preparação do Iodato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(metóxfenil)-1,3-tiazólio-5-metiltio (MI.2.2)



De acordo com a metodologia utilizada no item 4.5.1, utilizando-se utilizando-se 0,5g (1,4 mmoles) de MI-1.2, LIRA (2004). Foram obtidos 0,59g de cristais amarelo pardo com rendimento de 84,2% e ponto de fusão 219-221^oC.

Caracterização:

Espectro de infravermelho (Espectro 9.26) em KBr (vcm⁻¹): 3037, 3019 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2989 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 2843 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 1593, 1558, 1438 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônico e aromático); 1438 (deformação axial de C–N, do grupo N–CH₃); 1292, 1257 (deformação axial assimétrica de C–O–C, alquil-aryl-éteres) 1091 (deformação de =C–Cl, aromático); 1053 (deformação axial simétrica de C–O–C); 1018 (deformação de C–H, no plano); 825 (deformação angular de C–H, fora do plano); 667, 505 (deformação angular de C–C, fora do plano).

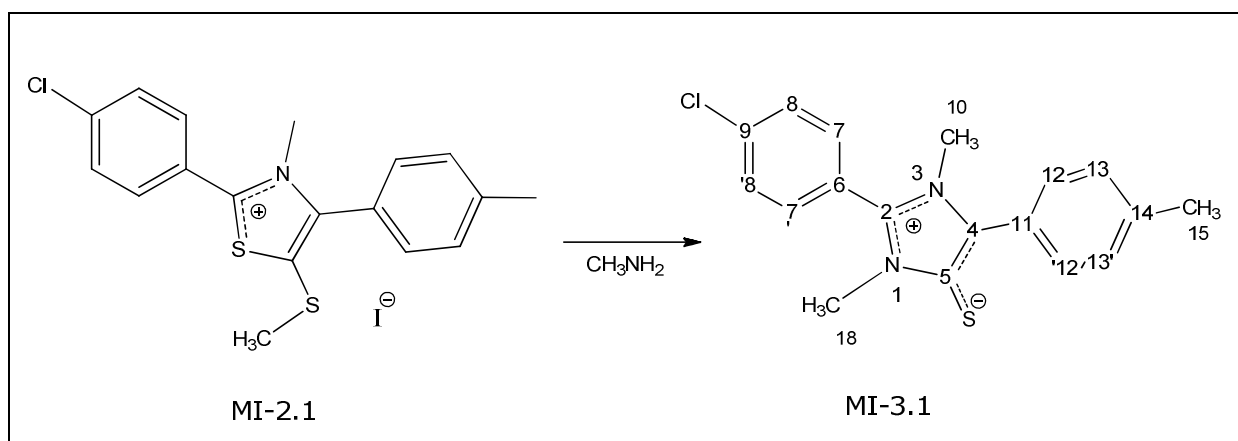
Espectro de RMN ¹H a 60 MHz (Espectro 9.27) em CDCl₃ (δ): 2,41 (s, 3H; H-17); 3,74 (s; 3H, H-15); 3,74 (s, 3H; H-10); 6,89 (d, 2H; H-13,

13'; $^3J(\text{H-13 com H-12}) = 9,0 \text{ Hz}$; 7,41 (d, 2H; H-8, 8'; $^3J(\text{H-8 com H-7}) = 8,4 \text{ Hz}$); 7,72 (d, 2H; H-12, 12'; $^3J(\text{H-12 com H-13}) = 9,0 \text{ Hz}$); 8,04 (d, 2H; H-7, 7'; $^3J(\text{H-7 com H-8}) = 9,0 \text{ Hz}$).

Espectro de RMN ^{13}C a 500 MHz (Espectro 9.28) em CDCl_3 (δ): 167,44 (C-2); 160,30 (C-14); 148,76 (C-4); 140,24 (C-9); 133,84 (C-5); 131,62 (C-7 e C-7'); 132,73 (C-12 e C-12'); 129,20 (C-8 e C-8'); 114,74 (C-13 e C-13'); 121,20 (C-11); 123,68 (C-6); 41,47 (C-10); 55,74 (C-15) e 20,70 (C-17).

4.6- SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS MESOIÔNICOS DO SISTEMA 1,3-DIAZÓLIO-5-TIOLATO, NA FORMA DE BASE LIVRE (MI-3)

4.6.1 Preparação do Mesoiãoico 1,3-dimetil-2-(4-clorofenil)-4-(4-metilfenil)-1,3-diazólio-5-tiolato (MI-3.1)



Uma mistura de 0,5g (1,05 mmoles) de iodeto de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiometila (MI-2.1) e 0,5ml de metilamina 30%, foi solubilizado em 10 ml de etanol anidro. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por três horas. Éter foi adicionado à mistura e o precipitado formado foi filtrado e recristalizado em etanol

anidro dando 0,27 g de cristais amarelo com rendimento de 77,1% e ponto de fusão 215-217⁰C.

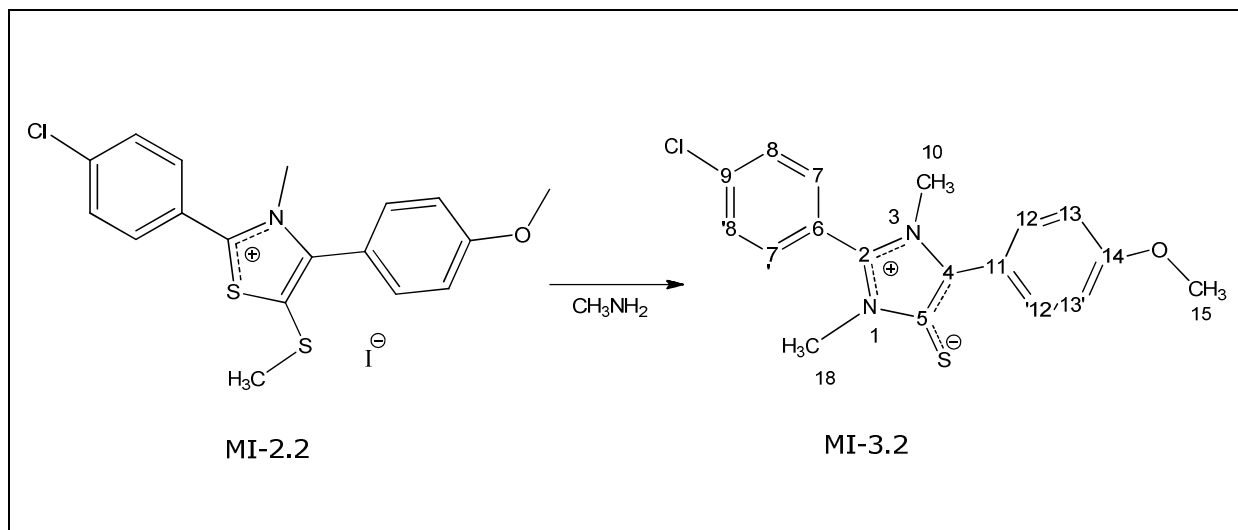
Caracterização:

Espectro de infravermelho (Espectro 9.39) em KBr (νcm^{-1}): 3047 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2988 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 2832 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 1597, 1489, 1438 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônico e aromático); 1401 (deformação axial de C–N, do grupo N–CH₃); 1292 (deformação de C–S⁻, grupo tiolato); 1095, 1053 (deformação de =C–Cl, aromático); 1022 (deformação de C–H, no plano); 825 (deformação angular de C–H, fora do plano); 667, 509 (deformação angular de C–C, fora do plano).

Espectro de RMN ¹H a 500 MHz (Espectro 9.40) em CDCl₃ (δ): 2,40 (s; 3H, H-15); 3,48 (s, 3H; H-10); 3,71 (s, 3H; H-17'); 7,27 (d, 2H; H-13, 13'; ³J(H-13 com H-12) = 7,8 Hz); 7,41 (d, 2H; H-8, 8'; ³J(H-8 com H-7) = 9,0 Hz); 7,63 (d, 2H; H-7, 7'; ³J(H-7 com H-8) = 9,0 Hz) e 7,60 (d, 2H; H-12, 12'; ³J(H-12 com H-13) = 7,8 Hz).

Espectro de RMN ¹³C a 125 MHz (Espectro 9.41) em CDCl₃ (δ): 139,85 (C-14); 147,36 (C-5); 138,85 (C-6); 137,77 (C-2); 132,63 (C-7 e C-7'); 131,14 (C-12 e C-12'); 129,93 (C-8 e C-8'); 129,45 (C-4); 129,02 (C-13 e C-13'); 126,02 (C-11); 122,26 (C-9); 34,28 (C-10); 21,16 (C-15) e 32,12 (C-17').

4.6.2 - Preparação do Mesoíônico 1,3-dimetil-2-(4-clorofenil)-4-(4-metóxfenil)-1,3-diazólio-5-tiolato (MI-3.2)



De acordo com a metodologia utilizada no item 4.6.1, utilizando-se 0,5g (1,05 mmoles) de iodeto de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metóxfenil)-1,3-tiazólio-5-tiometila (MI-2.2) e 0,5ml de metilamina 30%, foi solubilizado em 10 ml de etanol anidro. Foram obtidos 0,29 g de cristais amarelo com rendimento de 82,8% e ponto de fusão 247 – 249 °C.

Caracterização:

Espectro de infravermelho (Espectro 9.43) em KBr (vcm^{-1}): 3001 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2993 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 2839 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 1604, 1566, 1546, 1489, 1458 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônico e aromático); 1404 (deformação axial de C–N, do grupo N–CH₃); 1253 (deformação de C–S⁺, grupo tiolato); 1284, 1180 (deformação axial assimétrica de C–O–C, alquil-aril-éteres); 1076, 1072 (deformação de =C–Cl, aromático); 1014 (deformação axial simétrica de C–O–C); 1014 (deformação de C–H, no plano); 756, 659 (deformação

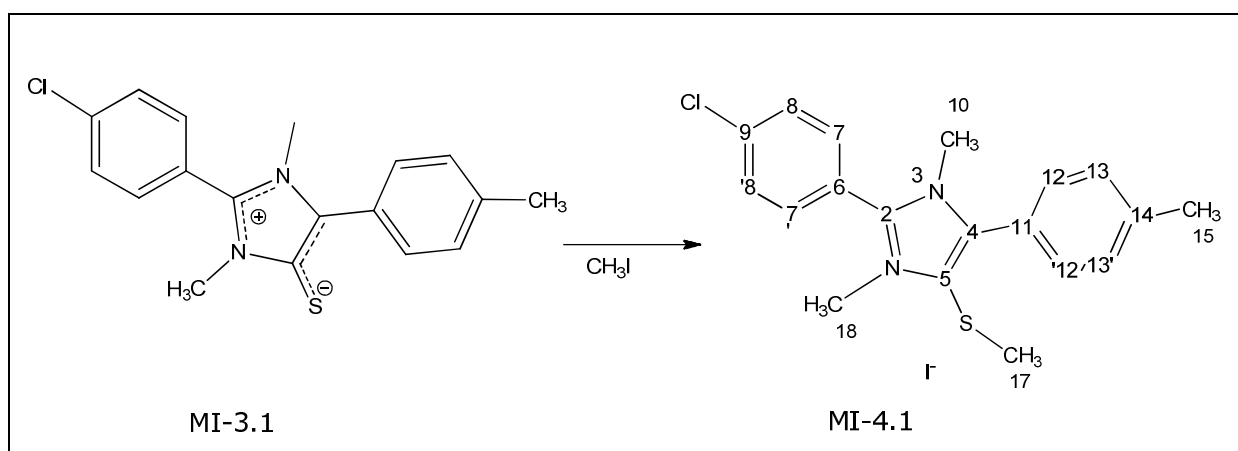
angular de C–H, fora do plano); 528, 505 (deformação angular de C–C, fora do plano).

Espectro de RMN ^1H a 500 MHz (Espectro 9.44) em CDCl_3 (δ): 3,82 (s; 3H, H-15); 3,45 (s, 3H; H-10); 3,66 (s, 3H; H-17'); 6,97 (d, 2H; H-13, 13'); ^3J (H-13 com H-12) = 8,7 Hz); 7,44 (d, 2H; H-8, 8'); ^3J (H-8 com H-7) = 8,7 Hz); 7,61 (d, 2H; H-7, 7'); ^3J (H-7 com H-8) = 8,7 Hz) e 7,59 (d, 2H; H-12, 12'; ^3J (H-12 com H-13) = 8,7 Hz).

Espectro de RMN ^{13}C a 125 MHz (Espectro 9.46) em CDCl_3 (δ): 159,27 (C-14); 146,49 (C-5); 137,77 (C-6); 137,29 (C-2); 131,26 (C-7 e C-7'); 131,62 (C-12 e C-12'); 129,93 (C-8 e C-8'); 127,90 (C-4); 113,88 (C-13 e C-13'); 121,20 (C-11); 122,26 (C-9); 34,28 (C-10); 55,14 (C-15) e 32,82 (C-17').

4.7- SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS MESOIÔNICOS DO SISTEMA 1,3-DIAZÓLIO-5-TIOLATO, NA FORMA DE SAL S-METILADO (MI-4)

4.7.1 Preparação do Iodato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(metilfenil)- 1,3-diazólio-5-metiltio (MI-4.1)



0,5g (1,4 mmoles) do mesoiônico 1,3-dimetil-2-(4-clorofenil)-4-(4-metilfenil)-1,3-diazólio-5 tiolato (MI-3.1) e 0,3g (2,11 mmoles) de iodeto de metila em 10 ml de etanol anidro foi agitado a temperatura ambiente por duas horas. Éter foi adicionado à mistura e o precipitado formado foi filtrado e recristalizado em etanol anidro dando 0,58 g de cristais amarelo com rendimento de 81,6 % e ponto de fusão 212 – 214 °C.

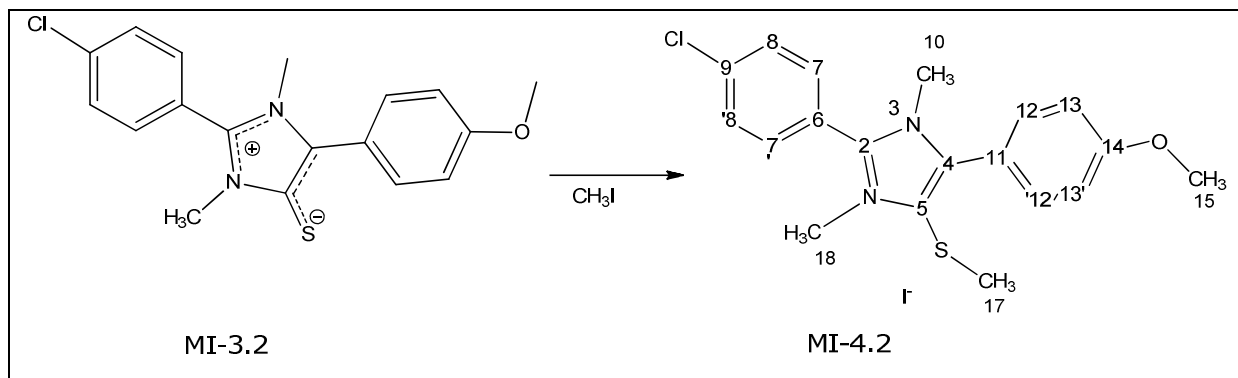
Caracterização:

Espectro de infravermelho (Espectro 9.56) em KBr (νcm^{-1}): 3009 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2924 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 1604, 1508 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônico e aromático); 1091, 1018 (deformação de =C–Cl, aromático); 864, 817 (deformação de C–H, no plano); 756 (deformação angular de C–H, fora do plano); 659, 516 (deformação angular de C–C, fora do plano).

Espectro de RMN ^1H a 60 MHz (Espectro 9.57) em CDCl_3 (δ): 2,48 (s; 3H; H-17); 2,48 (sept; 1H; H-15); 3,53 (s, 3H; H-17'); 3,84 (s; 3H; H-10); 7,34 (d, 2H, H-13 e H-13', ^3J (H-12 com H-13) = 9,0Hz); 7,69 (d, 2H, H-8 e H-8', ^3J (H-8 com H-7) = 8,4Hz); 7,64 (d, 2H, H-12 e H-12', ^3J (H-12 com H-13) = 8,4Hz) e 8,16 (d, 2H, H-7 e H-7', ^3J (H-8 com H-7) = 9,0Hz).

Espectro de RMN ^{13}C a 125 MHz (Espectro 9.58) em CDCl_3 (δ): 139,18 (C-14); 144,48 (C-2); 139,80 (C-4); 138,09 (C-9); 133,91 (C-7 e C-7'); 131,89 (C-12 e C-12'); 130,04 (C-8 e C-8'); 129,04 (C-13 e C-13'); 126,11 (C-5); 126,77 (C-11); 120,78 (C-6); 34,64 (C-17'); 33,04 (C-10); 21,56 (C-15) e 19,19 (C-17).

4.7.2 Preparação do Iodato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(metóxfenil)-1,3-diazólio-5-metiltio (MI-4.2)



De acordo com a metodologia utilizada no item 4.7.1, utilizando-se 0,5g (1,4 mmoles) do mesoiônico 1,3-dimetil-2-(4-clorofenil)-4-(4-metóxfenil)-1,3-diazólio-5 tiolato (MI-3.2) e 0,3g (2,11 mmoles) de iodeto de metila em 10 ml de etanol anidro foi agitado a temperatura ambiente por duas horas. Foram obtidos 0,63g de cristais amarelo com rendimento de 89,3% e ponto de fusão 239 – 241 °C.

Caracterização:

Espectro de infravermelho (Espectro 9.60) em KBr (vcm^{-1}): 3005 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2924 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 2819 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 1616, 1504 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônico e aromático); 1253 (deformação de C–S⁻, grupo tiolato); 1296, 1180 (deformação axial assimétrica de C–O–C, alquil-aril-éteres); 1091 (deformação de =C–Cl, aromático); 1018 (deformação axial simétrica de C–O–C); 864, 829 (deformação de C–H, no plano); 752 (deformação angular de C–H, fora do plano); 659, 532 (deformação angular de C–C, fora do plano).

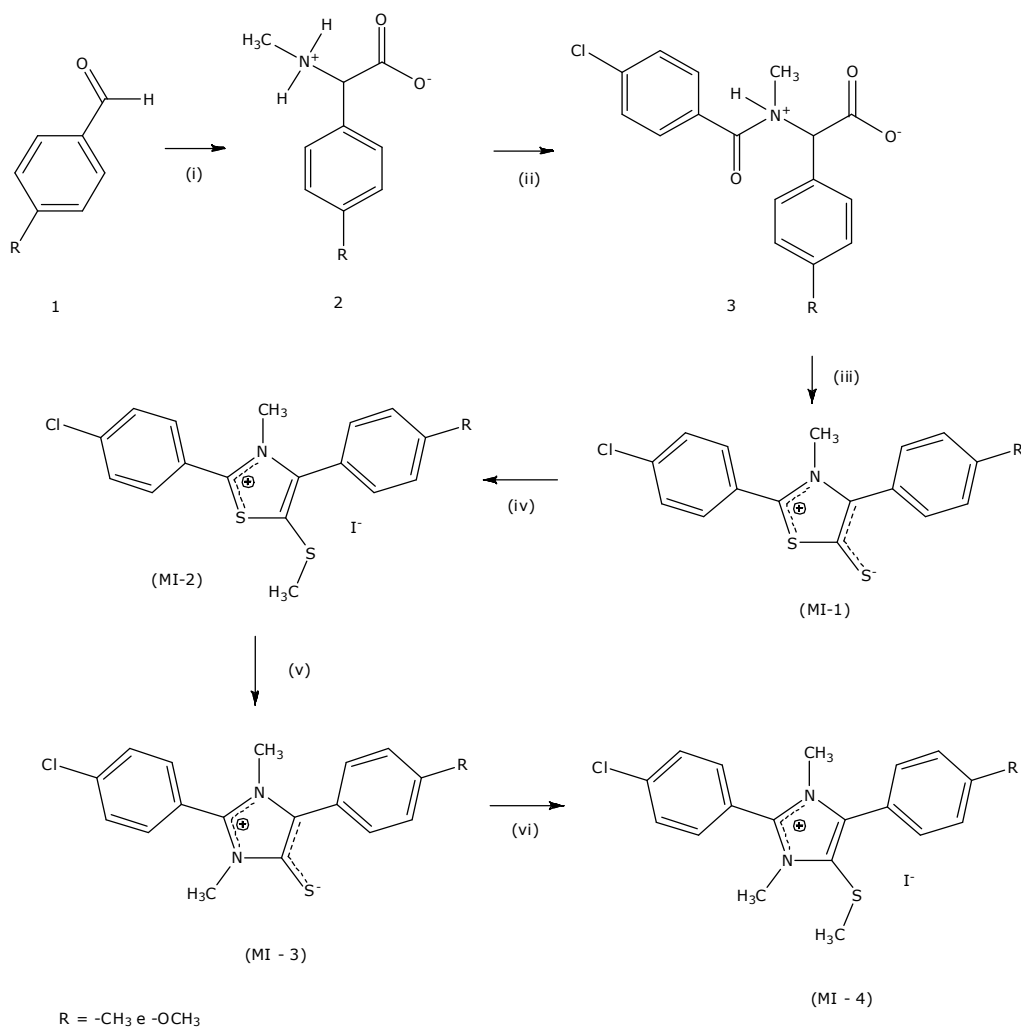
Espectro de RMN ^1H a 60 MHz (Espectro 9.61) em CDCl_3 (δ): 2,38 (s; 3H; H-17); 3,82 (s; 1H; H-15); 3,46 (s, 3H; H-17'); 3,75 (s; 3H; H-10); 6,96 (d, 2H, H-13 e H-13', ^3J (H-12 com H-13) = 9,0Hz); 7,65 (d, 2H, H-8 e H-8', ^3J (H-8 com H-7) = 8,4Hz); 7,55 (d, 2H, H-12 e H-12', ^3J (H-12 com H-13) = 8,4Hz) e 8,09 (d, 2H, H-7 e H-7', ^3J (H-8 com H-7) = 8,4Hz).

Espectro de RMN ^{13}C a 125 MHz (Espectro 9.62) em CDCl_3 (δ): 161,27 (C-14); 144,18 (C-2); 139,34 (C-4); 137,94 (C-9); 132,95 (C-7 e C-7'); 132,44 (C-12 e C-12'); 129,93 (C-8 e C-8'); 114,38 (C-13 e C-13'); 126,34 (C-5); 120,31 (C-11); 117,06 (C-6); 33,98 (C-17'); 34,93 (C-10); 55,32 (C-15) e 19,82 (C-17).

Capítulo 5
RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.0- RESULTADOS E DISCUSSÕES

Este trabalho prosseguiu o estudo iniciado no doutorado de LIRA (2004), dando ênfase a síntese de novos mesoiônicos e seus derivados dos sistemas 1,3-tiazólio-5-tiolato e 1,3-diazólio-5-tiolato. Foram sintetizados dois mesoiônicos inéditos na literatura do sistema 1,3-diazólio-5-tiolato e seis derivados mesoiônicos inéditos na literatura de ambos os sistemas. Seguimos a rota descrita no Esquema 5.1, os derivados mesoiônicos foram obtidos a partir de: (i) síntese de α -aminoácidos (síntese de Strecker) com aldeído aromático *p*-substituído 1, cianeto de potássio e cloreto de metilamônio forneceu o N-metil-C-arilglicina 2, (ii) aroilação de 2 obteve-se N-metil-N-aroil-C-arilglicina 3, (iii) ciclodesidratação de 3 com anidrido acético seguido de cicloadição e cicloversão 1,3-dipolar com dissulfeto de carbono, CS₂, fornecendo os mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato MI-1.1 e MI-1.2 como bases livres, (iv) alquilação de MI-1.1 e MI-1.2 com iodeto de metila, ICH₃, obteve-se MI-2.1 e MI-2.2 como sal S-metilado do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato, (v) tratamento de MI-2.1 e MI-2.2 com metilamina, CH₃NH₂, forneceu os mesoiônicos do sistema 1,3-diazólio-5-tiolato MI-3.1 e MI-3.2 como bases livres, (vi) alquilação de MI-3.1 e MI-3.2 com iodeto de metila, CH₃I, obteve-se MI-4.1 e MI-4.2 como sal S-metilado do mesoiônico 1,3-diazólio-5-tiolato. Os produtos foram todos recristalizados em etanol/ água.



Esquema 5.1: Rota sintética para a obtenção dos mesoiônicos e seus derivados dos sistemas 1,3-tiazólio-5-tiolato e 1,3-diazólio-5-tiolato.

Os derivados mesoiônicos sintetizados foram os seguintes:

MI-1.1: Mesoônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (LIRA, 2004);

MI-1.2: Mesoônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metóxilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (LIRA, 2004);

MI-2.1: Iodato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(metilfenil)-1,3-tiazólio-5-metilto;

MI-2.2: Iodato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(metóxifenil)-1,3-tiazólio-5-metiltio;

MI-3.1: Mesoiónico 1,3-dimetil-2-(4-clorofenil)-4-(4-metilfenil)-1,3-diazólio-5-tiolato;

MI-3.2: Mesoiónico 1,3-dimetil-2-(4-clorofenil)-4-(4-metóxifenil)-1,3-diazólio-5-tiolato;

MI-4.1: Iodato de 1,3-dimetil-2-(4-clorofenil)-4-(4-metilfenil)-1,3-diazólio-5-metiltio;

MI-4.2: Iodato de 1,3-dimetil-2-(4-clorofenil)-4-(4-metóxifenil)-1,3-diazólio-5-metiltio.

Na Tabela 5.1, temos os rendimentos e pontos de fusão observados para os compostos mesoiônicos acima citados. Os compostos: MI-1.1 e MI-1.2 são compostos já conhecidos na literatura e tiveram seus pontos de fusão confrontados com aqueles obtidos por LIRA et al (2002) e CAVALCANTI et al (2009).

Tabela 5.1: Ponto de Fusão e rendimento dos compostos mesoiônicos e seus derivados obtidos a partir da rota sintética apresentada.

Composto	Ponto de Fusão	Rendimento (%)
MI-1.1	188 – 190 °C	63,50%
MI-1.2	207 – 209 °C	69,30%
MI-2.1	186 – 188 °C	90,38%
MI-2.2	219 - 221 °C	84,20%
MI-3.1	215 – 217 °C	77,10%
MI-3.2	247 – 249 °C	82,8%
MI-4.1	212 – 214 °C	81,6%
MI-4.2	239 – 241 °C	89,3%

Na literatura atual sobre compostos mesoiônicos dos sistemas: 1,3-tiazólio e 1,3-diazólio-5-tiolato, temos poucos trabalhos que tratam de suas propriedades espectroscópicas (IV, RMN ^1H e ^{13}C). Os compostos

mesoiônicos dos sistemas sintetizados nessa dissertação: **MI-2.1, MI-2.2, MI-3.1, MI-3.2, MI-4.1 e MI-4.2**, são substâncias inéditas e tiveram suas estruturas elucidadas através de uma comparação com estruturas dos compostos heterocíclicos sintetizados por LIRA (2004). Seus compostos: **MI-5.2, MI-6.2 e MI-7.2**, Figura 5.1, possuem o grupo isopropil ligado ao C-14 e isto os faz diferir dos nossos compostos que possuem os grupos metil e metóxi ligados ao C-14. Como o restante do esqueleto do composto mesoiônico permanecerá inalterado quando comparados aos de LIRA (2004), esse fato tornou a nossa caracterização menos complicada. Os compostos de LIRA (2004) foram caracterizados por técnicas uni e bidimensionais, tais como: RMN ^1H , RMN ^{13}C , APT, DEPT, HETCOR e HMBC, demonstrando que suas estruturas estão extremamente caracterizadas e por isso utilizamos os valores dos deslocamentos químicos observados por ele para usarmos como referência.

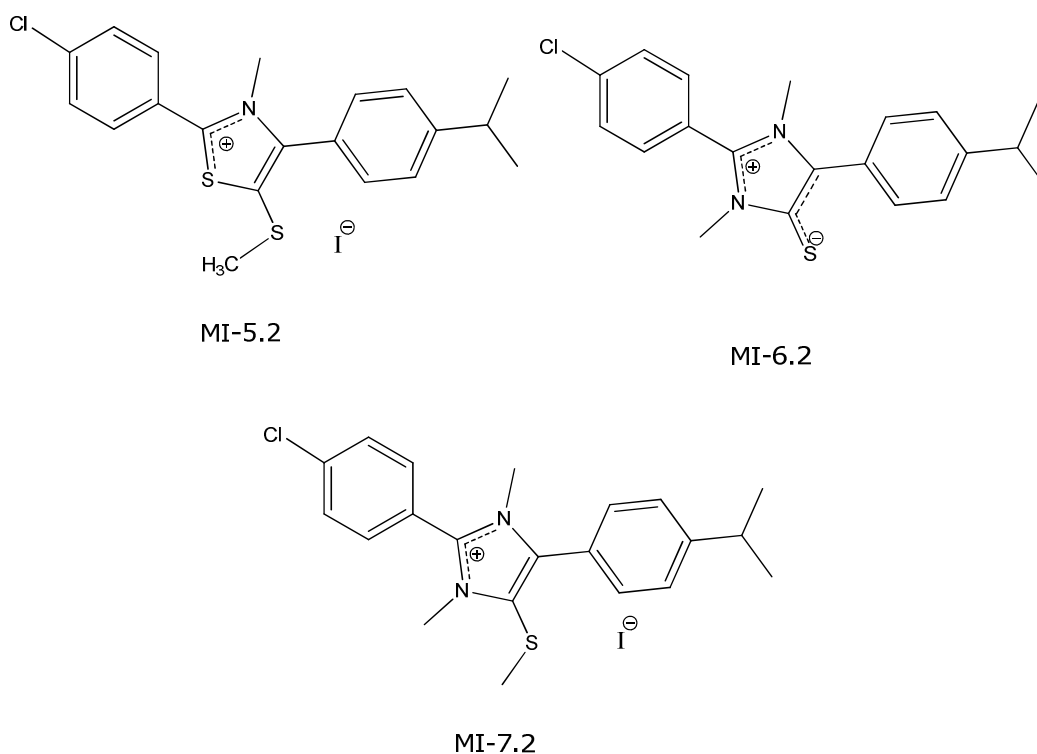


Figura 5.1: Compostos mesoiônicos: MI-5.2, MI-6.2 e MI-7.2, sintetizadas no trabalho de doutorado de LIRA (2004) que foram utilizados como referência para a elucidação das estruturas dos compostos presentes nesse trabalho.

Pelo espectro de RMN ^{13}C dos compostos mesoiônicos sintetizados, pode-se de início verificar o total desaparecimento de dois sinais de carbono-13, ambos em torno de δ 170 ppm característicos das carbonilas do grupo ácido e amida do intermediário N-metil-N-aroil-C-arilglicina **3** e **4** que indica a ciclização dos compostos mesoiônicos obtidos a partir da ciclodesidratação seguido de cicloadição/ciclo-reversão 1,3-dipolar.

Nos espectros de RMN ^1H observa-se claramente deslocamentos químicos entre 7,0 – 8,5 ppm, que são característicos dos hidrogênios aromáticos.

Os espectros de RMN ^{13}C dos compostos apresentam deslocamentos químicos característicos para o C-2 e C-5 que foram confrontados com os do doutorado de LIRA (2004).

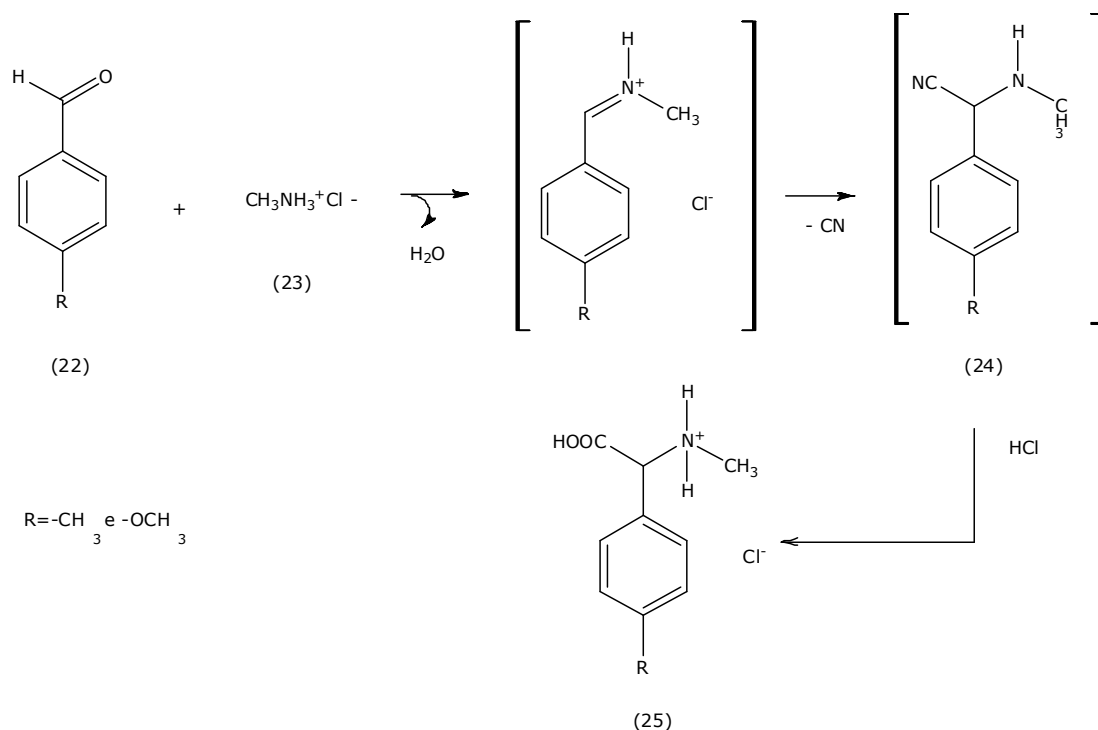
Na Tabela 5.2, percebe-se que o átomo de C-5 em MI-2.1 e MI-2.2, sistema 1,3-tiazólio, e MI-4.1 e MI-4.2, sistema 1,3-diazólio, está mais blindado em relação aos átomos de C-2. Percebe-se a deslocalização de elétrons entre os átomos de enxofre (S-1) e nitrogênio (N-3) para sistema 1,3-tiazólio e entre os átomos de nitrogênio (N-1 e N-2) no sistema 1,3-diazólio.

Tabela 5.2: Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C de alguns átomos de C no anel heterocíclico.

C-posição	MI-1.1	MI-1.2	MI-2.1	MI-2.2	MI-3.1	MI-3.2	MI-4.1	MI-4.2
C-2	152,63	151,08	188,00	167,44	137,77	137,29	144,48	144,18
C-5	162,21	159,83	135,00	133,84	147,36	146,49	126,11	126,34

5.1- SÍNTESE DE STRECKER: FORMAÇÃO DOS α -AMINOÁCIDOS

Utilizando um aldeído aromático p-substituído, cloreto de metilamônio e cianeto de potássio foram sintetizados dois α - aminoácidos. Nesta rota temos dois estágios. No primeiro estágio a reação do aldeído aromático (22) com o sal de amônio (23) e um composto fornecedor de íon de cianeto produz a aminonitrila (24). E no segundo estágio o grupo nitrila é hidrolisado com HCl 6N a uma função ácido carboxílico, formando α -aminoácido (25), composto, comumente, chamado de glicina. Na nossa síntese foram formados: N-metil-C-4-metilfenilglicina e N-metil-C-4-metóxilfenilglicina e por se tratarem de serem substâncias conhecidas na literatura suas estruturas foram confirmadas por comparação do ponto de fusão, espectroscopia de infravermelho e por RMN de ^1H (LUIZ, 2007). Ver Esquema 5.2.

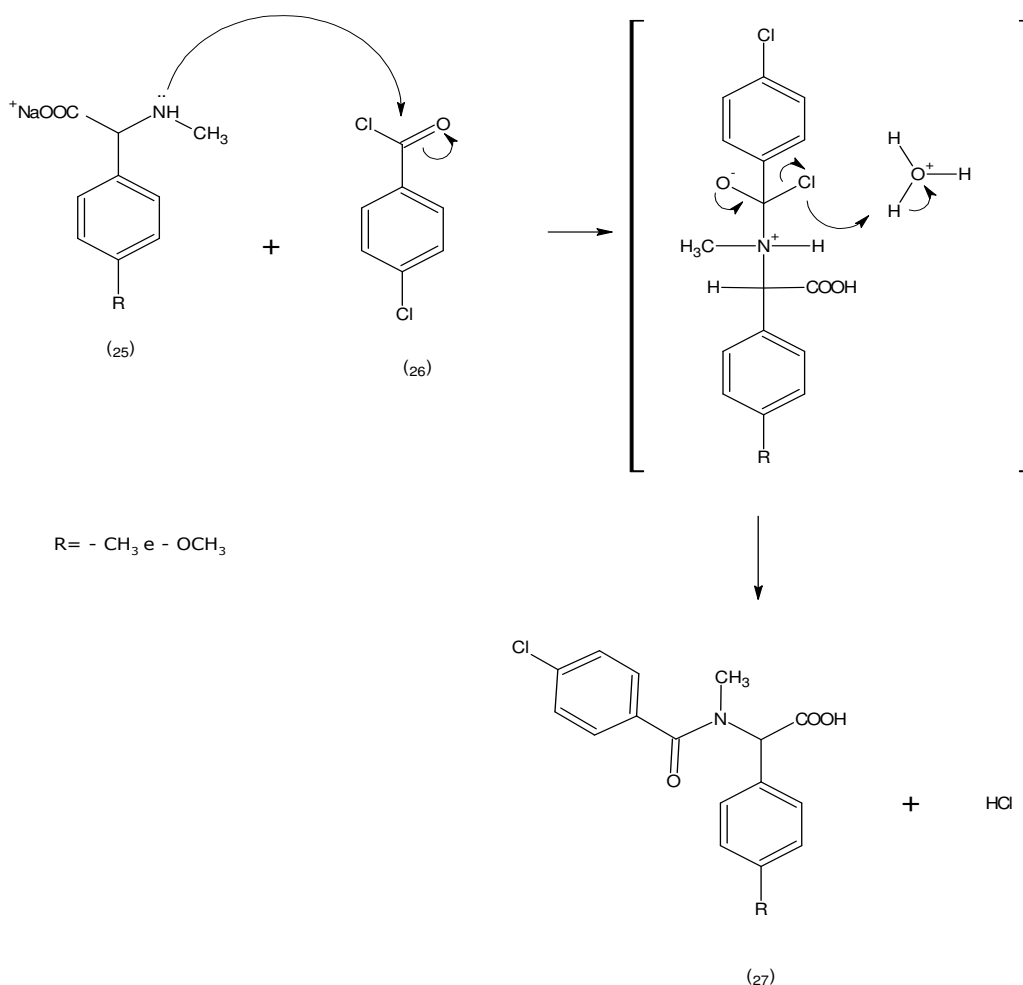


Esquema 5.2: Reação genérica da síntese de Strecker.

5.2- SÍNTESE DO AMIDOÁCIDO: N-AROIL-N-METIL-C-4-ARILGLICINA

A substituição nucleofílica acílica entre o α -aminoácido **(25)** formado na etapa anterior e o cloreto de 4-clorobenzoíla **(26)** forma um amidoácido **(27)**. As substâncias: N-(4-clorobenzoil)-N-metil-C-4-metilfenilglicina e N-(4-clorobenzoil)-N-metil-C-4-metóxifenilglicina foram preparadas a partir do hidróxido de sódio no meio reacional que reage com o cloreto de hidrogênio formado a fim de neutralizá-lo. Alternativa para substituir uma base forte seria a alteração na estequiometria da reação. Neste caso, dois equivalentes molares do aminoácido para um equivalente molar do cloreto de acetila (cloreto de 4-clorobenzoíla). A segunda molécula do aminoácido atua como uma base de Brønsted. Devido ao alto custo dos reagentes de partida para preparação do aminoácido foi escolhido o uso de uma solução de NaOH 10%. O mecanismo dessa adição nucleofílica é explicado pelo ataque do nitrogênio do grupo aminoácido ao grupo carbonila do cloreto de acila resultando na formação de um intermediário tetraédrico que prossegue em direção a formação da amida através da saída do Cl^- e da formação do grupo carbonila da amida.

A reação de formação da amida é irreversível devido ao bom grupo abandonador do intermediário tetraédrico, o íon cloreto, Cl^- . A reação poderia ser reversível se o grupo nucleófilo, $\text{Nu}:$, fosse um melhor grupo abandonador em relação ao íon cloreto, então reagiria com o agente acilante e a reação não prosseguiria até a formação da amida. Ver Esquema 5.3.

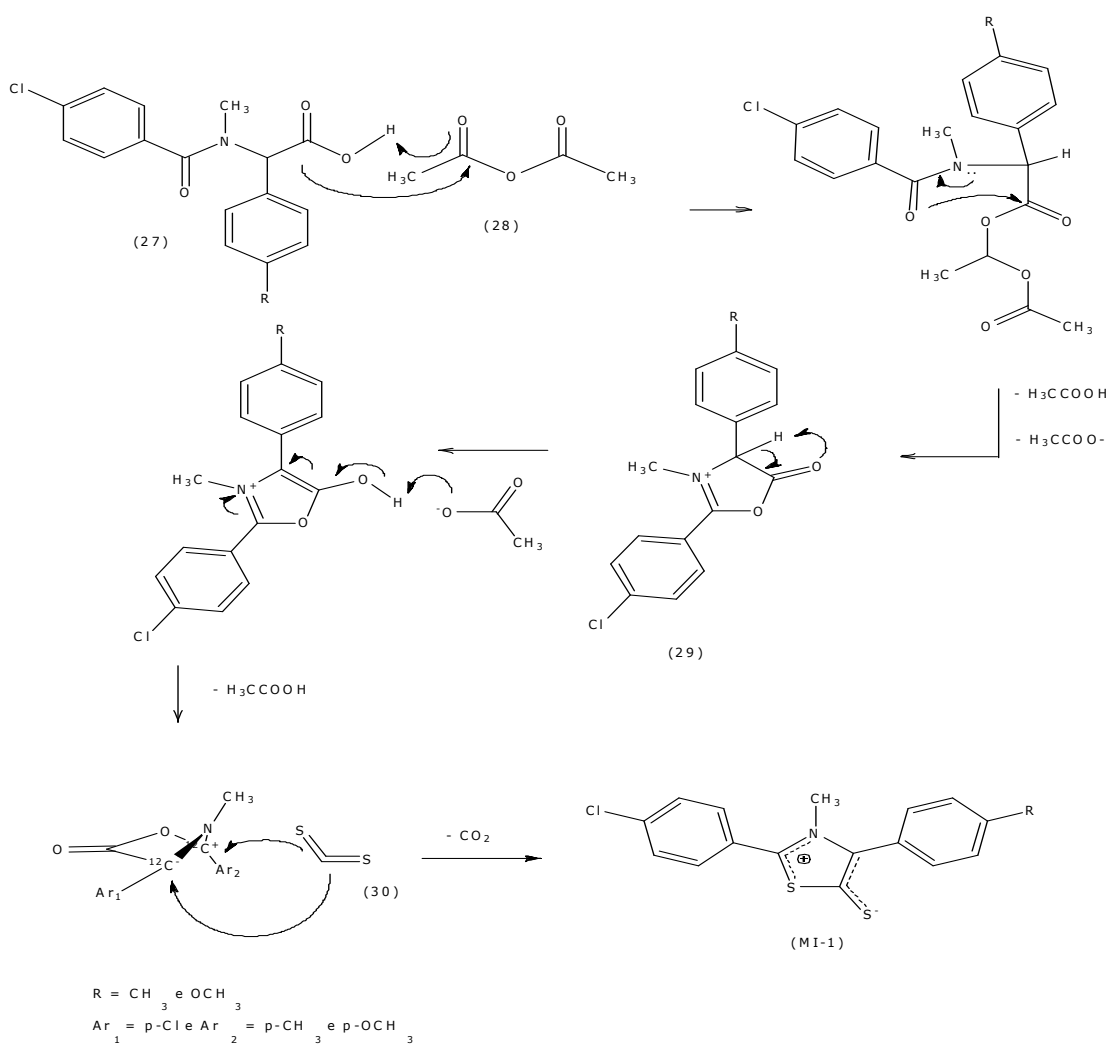


Esquema 5.3: Reação genérica da síntese de N-aroil-N-metil-C-4-arilglicina.

5.3- SÍNTESE DO COMPOSTO MESOIÔNICO DO SISTEMA 1,3-TIAZÓLIO-5-TIOLATO (MI-1)

A ciclodesidratação de N-aroil-N-metil-C-4-arilglicina (**27**) foi realizado com anidrido acético (28) em temperaturas abaixo de $60^\circ C$ produziu dois mesoiônicos do sistema 1,3-oxazólio-5-tiolato (**29**). Os heterocíclicos (munchnonas) (**29**) não foram isolados devido à alta sua instabilidade, a sequência sintética deu continuidade com a conversão para o sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-1) via reação de cicloadição 1,3-dipolar usando dissulfeto de carbono, CS_2 , (**30**) como dipolarófilo. A reação de cicloadição 1,3-dipolar envolve um mecanismo concertado,

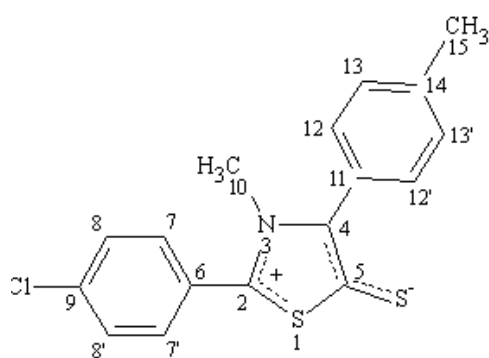
embora não sincrone, em que o estado de transição resulta da intereção do sistema de quatro elétrons π do dipolo com o sistema de dois elétrons π do dipolarófilo sendo portanto uma reação $[4\pi + 2\pi]$, similar a reação de Diels-Alder. A adição 1,3-dipolar é uma reação termicamente permitida segundo as regras de Woodward-Hoffmann e a seletividade da reação pode ser explicada pelo coeficientes dos orbitais de fronteira **HOMO** e **LUMO**. Ver Esquema 5.4.



Esquema 5.4: Mecanismo proposto para a síntese do mesoiônico do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-1) a partir de reações de ciclodesidratação com anidrido acético seguido da reação de cicloadição e cicl reversão 1,3 dipolar com dissulfeto de carbono.

5.3.1 Interpretação dos Espectros de RMN ^{13}C e ^1H de (MI-1.1)

As atribuições dos deslocamentos químicos de hidrogênio e carbono, feitas para o composto MI-1.1, basearam-se nos dados obtidos em experimentos de RMN ^{13}C (APT) e ^1H . Os deslocamentos químicos obtidos estão de acordo com aqueles observados por LIRA et al (2002). As Tabelas 5.3 e 5.4 resumem as atribuições feitas para cada carbono e hidrogênio, respectivamente, sendo os espectros selecionados apresentados no capítulo 9. As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada na estrutura abaixo:



MI-1.1

No espectro de RMN ^{13}C (APT) a 50 MHz (Espectro 9.4) de MI-1.1 observou-se a presença de 13 sinais, característicos do esqueleto mesoiônico. Ainda neste espectro pôde-se observar o padrão de hidrogenação correspondente a cada átomo de carbono. Seis sinais para baixo foram associados a carbonos hidrogenados dos quais dois foram atribuídos a carbonos trihidrogenados de alifáticos do tipo sp^3 e quatro a carbonos monohidrogenados de aromáticos do tipo sp^2 . Os sete sinais restantes todos para cima corresponderam a carbonos não hidrogenados do tipo sp^2 .

Tabela 5.3: Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de **MI-1.1**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).

Carbono δ (ppm)	MI-1.1 δ (^{13}C)
2	152,63
4	141,89
5	162,21
6	125,20
7 , 7'	130,82
8 , 8'	129,83
9	137,97
10	40,53
11	126,59
12 , 12'	130,99
13 , 13'	129,54
14	139,45
15	21,40

Os deslocamentos químicos dos carbonos do anel mesoiônico de MI-1.1 em δ 152,63; 141,89 e 162,21 ppm de (C-2), (C-4) e (C-5). Os deslocamentos químicos dos anéis aromáticos de MI-1.1 em δ 125,20 ppm de (C-6); δ 130,82 ppm de (C-7, 7'); δ 129,83 ppm de (C-8, 8'); δ 137,97 ppm de (C-9); δ 126,59 ppm de (C-11); δ 130,99 ppm de (C-12, 12'); δ 129,54 ppm de (C-13, 13') e δ 139,45 ppm de (C-14), possibilitando assim com esses dados estabelecer o esqueleto básico do mesoiônico em estudo. Ver Tabela 5.3.

O espectro de RMN ^1H a 200 MHz de MI-1.1 (Espectro 9.2) mostrou a presença de seis sinais de hidrogênios. Ver Tabela 5.4, foi possível atribuir inequivocamente esses assinalamentos como sendo: dois intensos singletos na região de alifáticos com integral para 6H dos hidrogênios (H-

10) e (H-15) dos grupos metilas em δ 3,62 e 2,35 ppm, respectivamente, e quatro dubletos na região de aromáticos (Espectro 9.3) na faixa de 7,7 – 7,15 ppm com integral para 8H dos hidrogênios (H-7, 7') em δ 7,56; (H-8, 8') em δ 7,46; (H-12, 12') em δ 7,47 e (H-13, 13') em δ 7,22 ppm dos hidrogênios *p*-substituídos de sistemas descritos como AA'BB'.

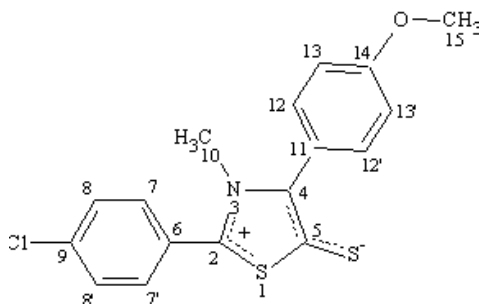
Tabela 5.4: Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) em (CDCl_3) de **MI-1.1**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Hidrogênio δ (ppm)	(MI-1.1) δ (^1H)
7 , 7'	7,56 (d; 8,2 Hz)
8 , 8'	7,46 (d; 8,2 Hz)
10	3,62 (s, 3H)
12 , 12'	7,47 (d; 9,0 Hz)
13 , 13'	7,22 (d; 9,0 Hz)
15	2,35 (s, 3H)

Em parênteses, multiplicidade determinada para RMN ^1H : singlete (s) e dubleto (d).

5.3.2- Interpretação dos Espectros de RMN ^{13}C e ^1H de (MI-1.2)

As atribuições dos deslocamentos químicos de hidrogênio e carbono, feita para o composto MI-1.2, basearam-se nos dados obtidos em experimentos de RMN ^{13}C (APT) e ^1H . As Tabelas 5.5 e 5.6 resumem as atribuições feitas para cada carbono e hidrogênio, respectivamente, sendo os espectros selecionados apresentados no capítulo 9. As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada na estrutura abaixo:



MI-1.2

Tabela 5.5: Dados dos espectros de RMN ^{13}C (500 MHz) em (DMSO- d_6) de **MI-1.2**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).

Carbono δ (ppm)	(MI-1.2) δ (^{13}C)
2	151,08
4	141,36
5	159,83
6	125,55
7, 7'	131,41
8, 8'	129,49
9	136,21
10	40,33
11	122,55
12, 12'	132,60
13, 13'	113,48
14	159,83
15	55,26

O espectro de RMN ^{13}C (APT) a 50 MHz de MI- 1.2 (Espectro 9.9) mostrou a presença de 11 sinais num total de treze, dos quais dois não foram observados. O espectro permitiu caracterizar seis sinais para baixo referente a carbonos hidrogenados dos quais dois foram atribuídos a carbonos trihidrogenados de alifáticos do tipo sp^3 e quatro a carbonos monohidrogenados de aromáticos do tipo sp^2 . Os cinco sinais restantes

todos para cima corresponderam a carbonos (quaternários) não hidrogenados do tipo sp^2 .

Observamos os deslocamentos químicos dos carbonos (C-2), (C-4) e (C-5) do anel mesoiônico de MI-1. em δ 151,08, 141,36 e 159,83, respectivamente. A comparação desses dados espectrais do composto MI-1.2 com estão de acordo com os obtidos por MORAIS (2008). Os átomos de carbono (C-10) e (C-15) mostraram valores de deslocamento químico em δ 40,33 do grupo metil e 55,26 ppm do grupo metóxi, grupo que desblinda o átomo de C e proporciona um maior deslocamento químico quando comparado com o C-15 do MI-1.1 Os deslocamentos químicos dos anéis aromáticos *para*-substituídos de MI-1.2 em δ 125,55 ppm de (C-6); δ 131,41 ppm de (C-7, 7'); δ 129,49 ppm de (C-8, 8'); δ 136,21 ppm de (C-9); δ 122,55 ppm de (C-11); δ 132,60 ppm de (C-12, 12'); δ 113,48 ppm de (C-13, 13') e δ 159,83 ppm de (C-14), ficando assim evidenciado os carbonos aromáticos do mesoiônico em estudo. Ver Tabela 5.5.

O espectro de RMN 1H a 200 MHz de MI-1.2 (Espectro 9.7) revelou a presença de seis sinais de hidrogênios sendo dois intensos singletos na região de alifáticos com integral para seis hidrogênios sendo 3H de (H-10) do grupo metila e 3H de (H-15) do grupo metóxi em δ 3,57 e 3,81 ppm, respectivamente, a expansão do espectro (Espectro 9.8) permitiu a distinção de quatro dubletos na região de aromáticos na faixa de 8,7 – 7,8 ppm com integral para 8H dos hidrogênios (H-7, 7') em δ 7,76; (H-8, 8') em δ 7,52; (H-12, 12') em δ 7,68 e (H-13, 13') em δ 7,07 ppm dos hidrogênios *para* substituídos de sistemas descritos como AA'BB'. Ver Tabela 5.6.

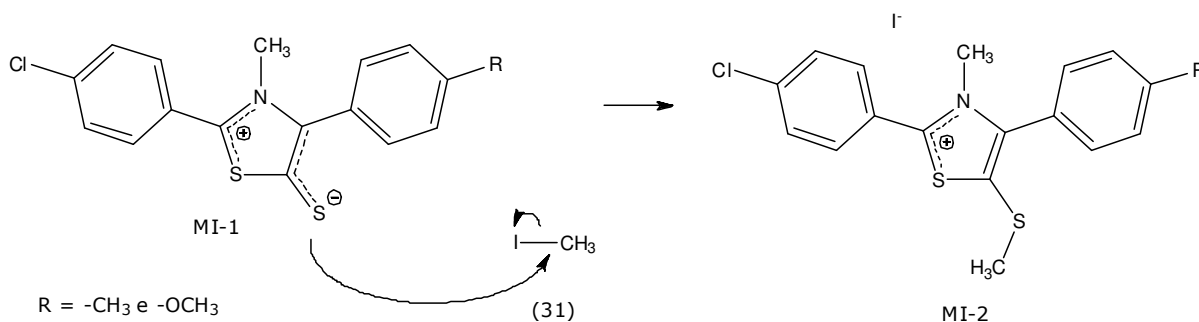
Tabela 5.6: Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) em (DMSO- d_6) de **MI-1.2**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Hidrogênio δ (ppm)	(MI-1.2)
	δ (^1H)
7, 7'	7,76 (d; 8,8 Hz)
8, 8'	7,52 (d; 8,8 Hz)
10	3,57 (s, 3H)
12, 12'	7,68 (d; 8,8 Hz)
13, 13'	7,07 (d; 8,8 Hz)
15	3,81 (s, 3H)

Em parênteses, multiplicidade determinada para RMN ^1H : singlete (s) e duplete (d).

5.4- SÍNTESE DOS DERIVADOS MESOIÔNICOS 1,3-TIAZÓLIO-5-METILTIO (MI-2) EM FORMA DE SAL IODATO

A modificação do mesoiônico em forma de base livre (MI-1.1 e MI-1.2) é estrategicamente realizada com o iodeto de metila, CH_3I , (**31**), para a forma de sal provendo a diminuição do caráter betaínico e obtendo dois derivados inéditos na literatura dos mesoiônicos em forma de sais iodatos (MI-2.1 e MI-2.2). A reação de substituição nucleofílica é facilmente realizada com um excesso do haleto de alquila. Ver Esquema 5.5.



Esquema 5.5: Mecanismo proposto para a formação dos derivados mesoiônicos 1,3-tiazólio-5-metiltio na forma de sais iodatos (MI-2).

5.4.1 Interpretação dos Espectros de RMN ^{13}C e ^1H de (MI-2.1)

As atribuições dos deslocamentos químicos de hidrogênio e carbono, feitas para o composto MI-2.1, basearam-se nos dados obtidos em experimentos de RMN ^{13}C (APT) e ^1H . Por se tratar de um composto inédito na literatura a elucidação de sua estrutura foi realizada também através da comparação dos valores dos deslocamentos químicos observados por LIRA (2004) no composto MI-5.2.

Os compostos mesoiônicos MI-2.1 e MI-5.2 diferem apenas pelo substituinte $-\text{CH}_3$ ligado ao C-14. As atribuições de hidrogênio e carbono feitas para o composto MI-5.2 basearam-se nos dados obtidos em seis experimentos de RMN, a saber: RMN ^1H , RMN ^{13}C -BB, APT, DEPT, HETCOR e HMBC.

Através da Tabela 5.7 percebe-se que os valores dos deslocamentos químicos do MI-2.1 e MI-5.2 do trabalho de LIRA (2004) possuem valores bastante semelhantes. No C-14 que está ligado ao grupo metil e C-15 irão possuir um valor menor do que aquele medido em C-14 e C-15 do MI-5.2 devido ao efeito indutivo das metilas no grupo isopropil, C-16 e C-16', em MI-5.2 que acarreta uma desblindagem do C-14 e, conseqüentemente, o valor do δ maior. As atribuições feitas para cada carbono e hidrogênio para o composto MI-2.1 e MI-5.2, sendo os espectros selecionados apresentados no capítulo 9. As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada na estrutura abaixo:

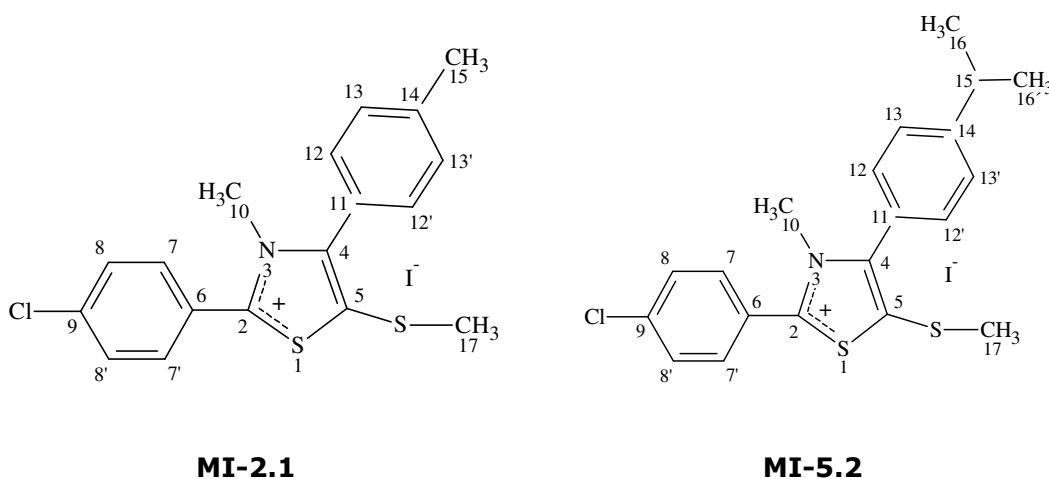


Tabela 5.7: Dados dos espectros de RMN ^{13}C (175 MHz) em (CDCl_3) de **MI-2.1**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).

Carbono δ (ppm)	(MI-2.1) δ (^{13}C)	(MI-5.2) δ (^{13}C)
2	168,00	167,25
4	148,57	148,89
5	135,17	134,64
6	123,62	123,21
7 , 7'	132,43	132
8 , 8'	129,96	129,44
9	139,71	139,29
10	41,34	41,24
11	126,21	123,59
12 , 12'	131,03	130,79
13 , 13'	130,05	126,93
14	141,90	151,88
15	21,58	33,67
17	20,67	20,25

O espectro de RMN ^{13}C (APT) a 125 MHz (Espectro 9.13) de MI-2.1 mostrou a presença de 14 sinais de carbono que permitiu distinguir na região de alifáticos sete sinais todos para baixo como sendo três de carbonos trihidrogenados e quatro monohidrogenados do tipo sp^2 de aromáticos. Os sete sinais restantes corresponderam aos carbonos não hidrogenados todos do tipo sp^2 . A comparação desses dados espectrais com o do composto MI-5.2 (Tabela 5.7) permitiu propor com segurança o deslocamento químico dos átomos de carbono (C-2) para MI-2.1

Nota-se o efeito de blindagem provocado no C-5 devido a presença do grupo metil ligado ao átomo de enxofre quando o composto MI-1.1 foi transformado em sal metilado (MI-2.1). O deslocamento químico variou de 162,21 ppm no MI-1.1 para 135,00 ppm no MI-2.1.

O espectro de RMN ^1H a 500 MHz de MI-2.1 (Espectro 9.11) revelou três intensos singletos com integral para 9H, dos hidrogênios (H-10) do grupo N-CH₃ em δ 3,84 ppm, dos hidrogênios (H-17) do grupo metílio em δ 2,53 ppm e em δ 2,44 ppm como um singlete para (H-15). Ver Tabela 5.8. A expansão do espectro na região de aromáticos na faixa de 7,5-6,5 ppm (Espectro 9.22) revelou quatro dubletos com integral para 8H referente aos hidrogênios H-7, 7'; H-8, 8'; H-12, 12' e H-13, 13'.

Tabela 5.8: Dados dos espectros de RMN ^1H (500 MHz) em (CDCl₃) de **MI-2.1**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Hidrogênio δ (ppm)	(MI-2.1)
	δ (^1H)
7 , 7'	8,11 (d, 2H; 8,0Hz)
8 , 8'	7,57 (d, 2H; 8,0Hz)
10	3,84 (s, 3H)
12 , 12'	7,79 (d, 2H; 8,0Hz)
13 , 13'	7,36 (d, 2H; 8,0Hz)
15	2,44 (s, 3H)
17	2,53 (s, 3H)

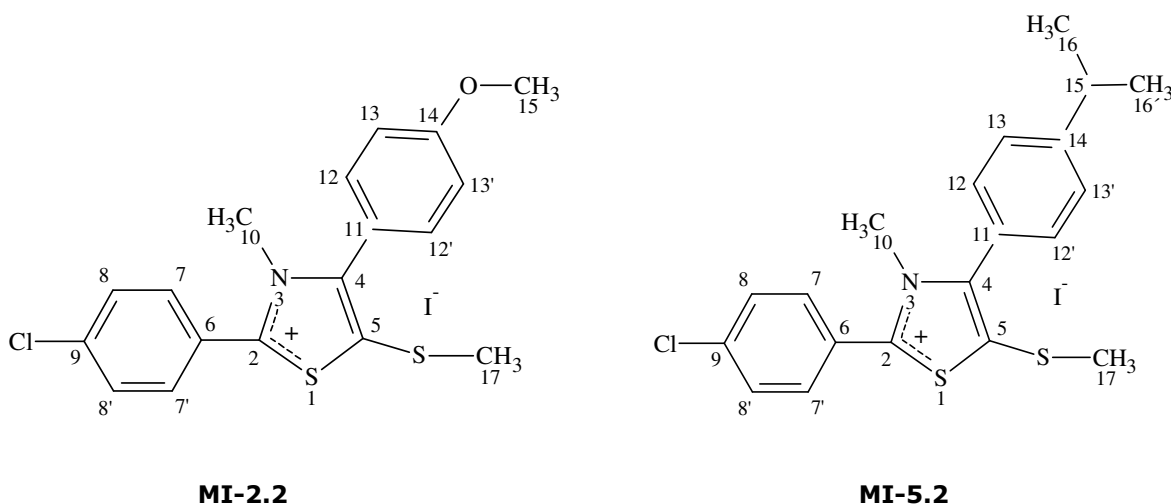
Em parênteses, multiplicidade determinada para RMN ^1H : singlete (s) e dubleto (d).

5.4.2- Interpretação dos Espectros de RMN ^{13}C e ^1H de (MI-2.2)

As atribuições dos deslocamentos químicos de hidrogênio e carbono, feitas para o composto MI-2.2, basearam-se nos dados obtidos em experimentos de RMN, tais como: RMN ^{13}C (APT) e ^1H . O derivado mesoiônico é um composto inédito na literatura e a elucidação de sua estrutura foi realizada através da análise comparativa com os valores observados por LIRA (2004) para o mesoiônico MI-5.2. O nosso composto difere do MI-5.2 pela presença do grupo metóxi ligado ao C-14 que proporcionou valores diferentes para os deslocamentos químicos, maiores

em relação aos observados no C-13, C-14 e C-15. O grupo retirador de elétrons, $-\text{OCH}_3$, reduz a densidade de elétrons de valência ao redor dos prótons ligados ao carbono, tornando-os desblindados. Isso corrobora com valor encontrado para o aumento do δ para C-13 e C-14 do composto MI-2.2.

Na Tabela 5.9, temos as atribuições feitas para cada carbono e hidrogênio para os compostos MI-2.2 e MI-5.2, sendo os espectros selecionados apresentados no capítulo 9. As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada na estrutura abaixo:



No espectro de RMN ^{13}C (APT) a 500 MHz (Espectro 9.18) de MI-2.2 observou-se a presença de 14 sinais, característicos do esqueleto mesoiônico. Ainda neste espectro pôde-se observar o padrão de hidrogenação correspondente a cada átomo de carbono. Sete sinais para baixo foram associados a carbonos hidrogenados dos quais três foram atribuídos a carbonos trihidrogenados de alifáticos do tipo sp^3 e quatro a carbonos monohidrogenados de aromáticos do tipo sp^2 . Os sete sinais restantes todos para cima corresponderam a carbonos não hidrogenados do tipo sp^2 .

Tabela 5.9: Dados dos espectros de RMN ^{13}C (500 MHz) em (CDCl_3) de **MI-2.2**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).

Carbono δ (ppm)	(MI-2.2) δ (^{13}C)	(MI-5.2) δ (^{13}C)
2	167,44	167,25
4	148,76	148,89
5	133,84	134,64
6	123,68	123,21
7 , 7'	131,62	132
8 , 8'	129,20	129,44
9	140,24	139,29
10	41,47	41,24
11	121,20	123,59
12 , 12'	132,73	130,79
13 , 13'	114,74	126,93
14	160,30	151,88
15	55,74	33,67
17	20,70	20,25

O espectro de RMN ^1H a 60 MHz de MI-2.2 (Espectro 9.17) revelou a presença de dois intensos singletos na região de alifáticos com integral para nove hidrogênios sendo 3H de (H-10) do grupo metila em δ 3,74 ppm, 3H de (H-15) do grupo metóxi em δ 3,74 e 3H do grupo metiltio (H - 17) em δ 2,41. Ver Tabela 5.10.

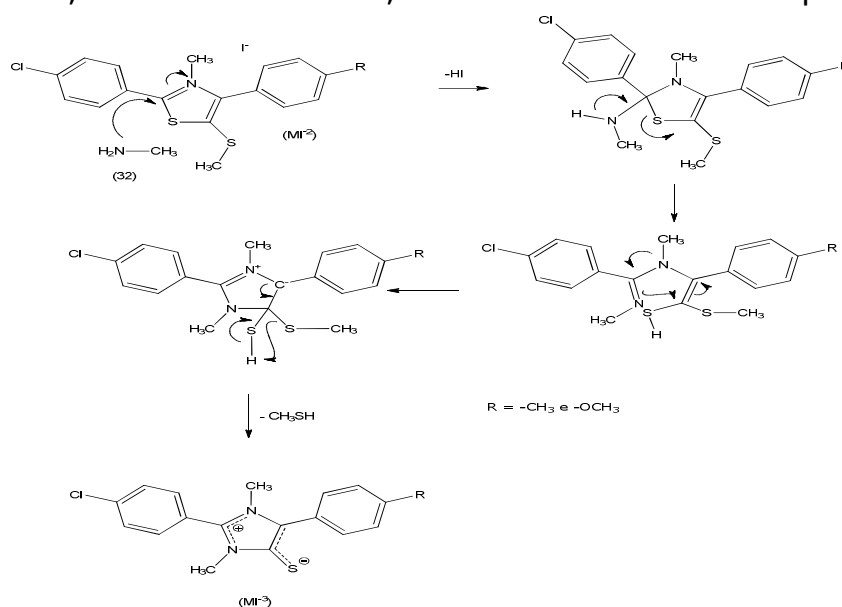
Tabela 5.10: Dados dos espectros de RMN ^1H (60 MHz) em (CDCl_3) de **MI-2.2**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Hidrogênio δ (ppm)	(MI-2.2)
	δ (^1H)
7, 7'	8,04 (d, 2H; 8,0 Hz)
8, 8'	7,41 (d, 2H; 8,0 Hz)
10	3,74 (s, 3H)
12, 12'	7,72 (d, 2H; 9,0Hz)
13, 13'	6,89 (d, 2H; 9,0Hz)
15	3,74 (s, 3H)
17	2,41 (s, 3H)

Em parênteses, multiplicidade determinada para RMN ^1H : singlete (s) e duplete (d).

5.5- SÍNTESE DO MESOIÔNICO DO SISTEMA 1,3-DIAZÓLIO-5-TIOLATO (MI-3)

Uma segunda modificação na estrutura do anel e, conseqüente, mudança no sistema do mesoiônico é inicializada com a adição de metilamina (**32**) que promove a ruptura do anel e eliminação do metanotiol (**33**) para formar mesoiônicos, em forma de base livre, do sistema 1,3-diazólio-5-tiolato, MI-3.1 e MI-3.2. Ver Esquema 5.6.



Esquema 5.6: Mecanismo proposto para a formação dos mesoiônicos 1,3-diazólio-5-metilto (MI-3).

5.5.1 Interpretação dos Espectros de RMN ^{13}C e ^1H de (MI-3.1)

As atribuições dos deslocamentos químicos de hidrogênio e carbono, feitas para o composto MI-3.1, basearam-se nos dados obtidos em experimentos de RMN, tais como: RMN ^{13}C (APT) e ^1H . O composto mesoiônico é inédito na literatura e a elucidação de sua estrutura foi realizada através da análise comparativa com os valores observados por LIRA (2004) para o mesoiônico MI-6.2. Os compostos mesoiônicos MI-3.1 e MI-6.2 diferem apenas pelo substituinte $-\text{CH}_3$ ligado ao C-14. As atribuições de hidrogênio e carbono feitas para o composto MI-6.2 basearam-se nos dados obtidos em seis experimentos de RMN, a saber: RMN ^1H , RMN ^{13}C -BB, APT, DEPT, HETCOR e HMBC.

Através da Tabela 5.11 percebe-se que os valores dos deslocamentos químicos do MI-3.1 e MI-6.2 do trabalho de LIRA (2004) possuem valores bastante semelhantes. No C-14 que está ligado ao grupo metil e C-15 irão possuir um valor menor do que aquele medido em C-14 e C-15 do MI-6.2 devido ao efeito indutivo das metilas no grupo isopropil, C-16 e C-16', em MI-5.2 que acarreta uma desblindagem do C-14 e, conseqüentemente, o valor do δ maior. As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada na estrutura abaixo:

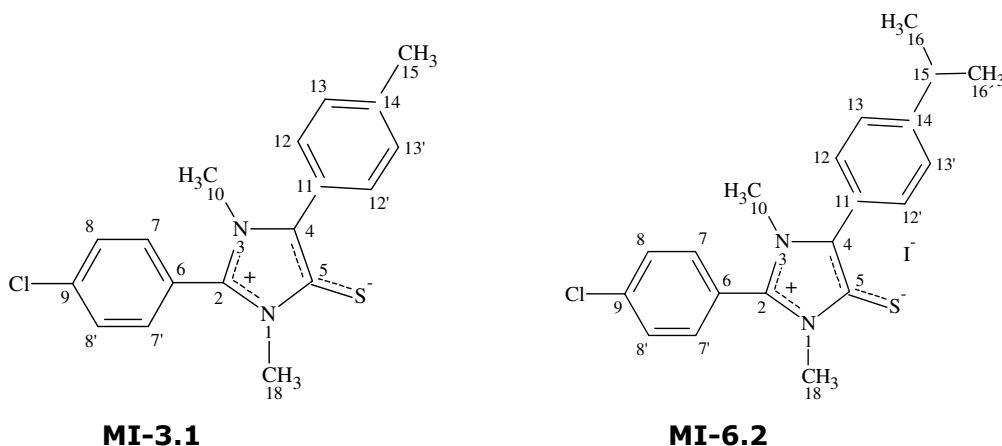


Tabela 5.11: Dados dos espectros de RMN ^{13}C (125 MHz) em (CDCl_3) de **MI-3.1**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).

Carbono δ (ppm)	(MI-3.1) δ (^{13}C)	(MI-6.2) δ (^{13}C)
2	137,77	137,75
4	129,45	129,13
5	147,36	147,15
6	138,85	138,08
7, 7'	132,63	131,41
8, 8'	129,93	130,08
9	122,26	122,24
10	34,28	34,61
11	126,02	126,09
12, 12'	131,14	130,29
13, 13'	129,02	126,61
14	138,85	148,95
15	21,16	33,91
18	32,12	32,99

No espectro de RMN ^{13}C (APT) a 125 MHz (Espectro 9.21) de MI-3.1 observou-se a presença de 14 sinais, característicos do esqueleto mesoiônico. Ainda neste espectro pode-se observar o padrão de hidrogenação correspondente a cada átomo de carbono. Sete sinais para baixo foram associados a carbonos hidrogenados dos quais três foram atribuídos a carbonos trihidrogenados de alifáticos do tipo sp^3 e quatro a carbonos monohidrogenados de aromáticos do tipo sp^2 . Os sete sinais restantes todos para cima corresponderam a carbonos não hidrogenados do tipo sp^2 .

Esses dados, comparados aos valores de MI-6.2 e MI-1.1 permitiram estabelecer com segurança o deslocamento químico dos carbonos do anel

mesoiônico em δ 137,77; 129,45 e 147,36 ppm de (C-2), (C-4) e (C-5) respectivamente. Os átomos de carbono (C-10); (C-15) e (C-18) mostraram valores de deslocamento químico em δ 34,28; 21,16 e 32,12 ppm, ambos coerentes com a estrutura do mesoiônico MI-6.2.

Baseando-nos em deslocamentos químicos já efetuados dos carbonos aromáticos *p*-clorobenzeno de MI-6.2 e *p*-metilbenzeno de MI-1.1, foi possível atribuir com segurança, através de comparação, os deslocamentos químicos dos anéis aromáticos de MI-6.2 em δ 138,85 ppm de (C-6); δ 132,63 ppm de (C-7, 7'); δ 129,93 ppm de (C-8, 8'); δ 122,26 ppm de (C-9); δ 126,02 ppm de (C-11); δ 131,14 ppm de (C-12, 12'); δ 129,20 ppm de (C-13, 13') e δ 138,85 ppm de (C-14), possibilitando assim com esses dados estabelecer o esqueleto básico do mesoiônico em estudo. Ver Tabela 5.11.

O espectro de RMN ^1H a 500 MHz de MI-3.1 (Espectro 9.20) mostrou a presença de sete sinais de hidrogênios sendo: três intensos singletos na região de alifáticos com integral para 9H dos hidrogênios (H-10), (H-15) e (H-18) dos grupos metilas em δ 3,48; 2,40 e 3,71 ppm, respectivamente, e quatro dubletos na região de aromático na faixa de 7,0 – 8,0 ppm com integral para 8H dos hidrogênios (H-7, 7') em δ 7,63; (H-8, 8') em δ 7,41; (H-12, 12') em δ 7,60 e (H-13, 13') em δ 7,27 ppm dos hidrogênios *p*-substituídos de sistemas descritos como AA'BB'. Ver Tabela 5.12.

Tabela 5.12 - Dados dos espectros de RMN ^1H (500 MHz) em (CDCl_3) de **MI-3.1**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

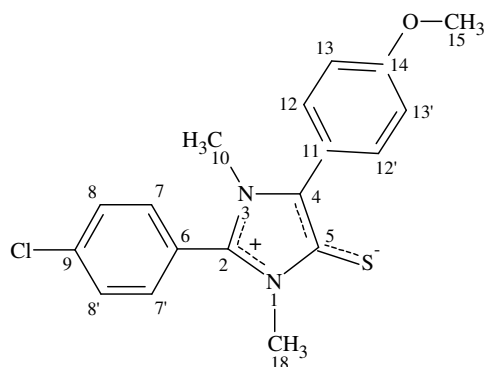
Hidrogênio δ (ppm)	(MI-3.1)	(MI-6.2)
	δ (^1H)	δ (^1H)
7, 7'	7,63 (d, 2H; 9,0 Hz)	7,58 (d, 2H; 8,4 Hz)
8, 8'	7,41 (d, 2H; 9,0 Hz)	7,42 (d, 2H; 8,4 Hz)
10	3,48 (s, 3H)	3,45 (s, 3H)
12, 12'	7,60 (d, 2H; 7,8 Hz)	7,69 (d, 2H; 8,4 Hz)
13, 13'	7,27 (d, 2H; 7,8 Hz)	7,28 (d, 2H; 8,4 Hz)
15	2,40 (s, 3H)	2,90 (sept, 1H, 6,9 Hz)
18	3,71 (s, 3H)	3,65 (s, 3H)

Em parênteses, multiplicidade determinada para RMN ^1H : singlete (s), dubleto (d) e septeto (sept).

5.5.2 Interpretação dos Espectros de RMN ^{13}C e ^1H de (MI-3.2)

Para caracterizarmos o composto MI-3.2, inédito na literatura comparou sua estrutura com o MI-3.1. Este que teve seus deslocamentos químicos compatíveis com os encontrados por LIRA (2004) no composto MI-6.2 e que utilizou técnicas espectroscópicas uni e bidimensionais. Tornando a caracterização do esqueleto mesoiônico de MI-6.2 confiável. No composto MI-3.2 tem a presença do grupo metóxi, $-\text{OCH}_3$, ligado ao C-14 irá diminuir a densidade de elétrons de valência, contribuindo para uma desblindagem dos átomos de carbono C-14 e C-15, próximos a este substituinte. Tornando o valor de δ maior em relação a MI-6.2 que possui um grupo metil ligado ao C-14.

As atribuições dos deslocamentos químicos de hidrogênio e carbono, feitas para o composto MI-3.2, basearam-se nos dados obtidos em experimentos de RMN, tais como: RMN ^{13}C (APT) e ^1H . As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada na estrutura abaixo:

**MI-3.2**

No espectro de RMN ^{13}C (APT) a 125 MHz (Espectro 9.26) de MI-3.2 observou-se a presença de 14 sinais, característicos do esqueleto mesoiônico. Ainda neste espectro pode-se observar o padrão de hidrogenação correspondente a cada átomo de carbono. Sete sinais para baixo foram associados a carbonos hidrogenados dos quais três foram atribuídos a carbonos trihidrogenados de alifáticos do tipo sp^3 e quatro a carbonos monohidrogenados de aromáticos do tipo sp^2 . Os sete sinais restantes todos para cima corresponderam a carbonos não hidrogenados do tipo sp^2 .

Esses dados, comparados aos valores de MI-3.1 permitiram estabelecer com segurança o deslocamento químico dos carbonos do anel mesoiônico de MI-3.2 em δ 137,29; 127,49 e 146,49 ppm de (C-2), (C-4) e (C-5) respectivamente. Os átomos de carbono (C-10), (C-15) e (C-18) mostraram valores de deslocamento químico em δ 34,28; 55,14 e 32,82 ppm, coerentes com as estruturas dos mesoiônicos MI-6.2. Ver Tabela 5.13.

Tabela 5.13: Dados dos espectros de RMN ^{13}C (500 MHz) em (CDCl_3) de **MI-3.2**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).

Carbono δ (ppm)	(MI-3.1) δ (^{13}C)	(MI-3.2) δ (^{13}C)	(MI-6.2) δ (^{13}C)
2	137,77	137,29	137,75
4	129,45	127,90	129,13
5	147,36	146,49	147,15
6	138,85	137,77	138,08
7 , 7'	132,63	131,26	131,41
8 , 8'	129,93	129,93	130,08
9	122,26	122,26	122,24
10	34,28	34,28	34,61
11	126,02	121,20	126,09
12 , 12'	131,14	131,62	130,29
13 , 13'	129,02	113,88	126,61
14	138,85	159,27	148,95
15	21,16	55,14	33,91
18	32,12	32,82	32,99

O espectro de RMN ^1H a 500 MHz de MI-3.2 (Espectro 9.24), mostrou a presença de sete sinais de hidrogênios, que quando comparados aos deslocamentos químicos de MI-6.2 e MI-3.1 foi possível atribuir inequivocamente esses assinalamentos como sendo: três intensos singletos na região de alifáticos com integral para 9H dos hidrogênios (H-10); (H-15) e (H-18) dos grupos metilas em δ 3,45; 3,82 e 3,66 ppm respectivamente e quatro dubletos na região de aromáticos (Espectro 9.46) na faixa de 7,8 – 6,7 ppm com integral para 8H dos hidrogênios (H-7, 7') em δ 7,61; (H-8, 8') em δ 7,44; (H-12, 12') em δ 7,59 e (H-13, 13') em δ 6,97 ppm dos hidrogênios *p*-substituídos de sistemas descritos como AA'BB'. Ver Tabela 5.14.

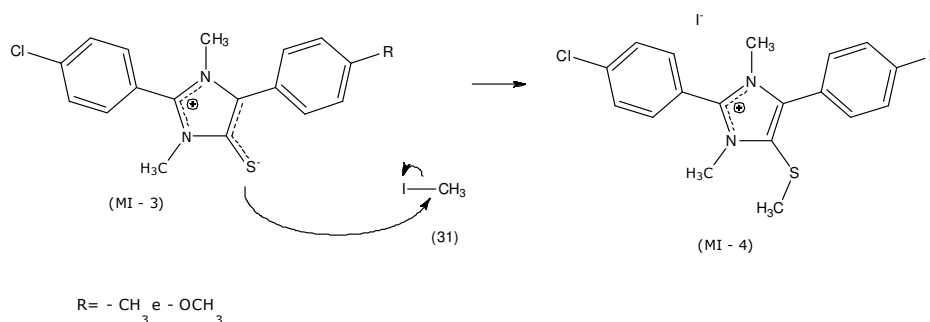
Tabela 5.14: Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) em (CDCl_3) de **MI-3.2**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Hidrogênio δ (ppm)	(MI-6.2)	(MI-3.1)	(MI-3.2)
	δ (^1H)	δ (^1H)	δ (^1H)
7 , 7'	7,58 (d, 2H; 8,4 Hz)	7,63 (d, 2H; 9,0 Hz)	7,61 (d, 2H; 8,7 Hz)
8 , 8'	7,42 (d, 2H; 8,4 Hz)	7,41 (d, 2H; 9,0 Hz)	7,44 (d, 2H; 8,7 Hz)
10	3,45 (s, 3H)	3,48 (s, 3H)	3,45 (s, 3H)
12 , 12'	7,69 (d, 2H; 8,4 Hz)	7,60 (d, 2H; 7,8 Hz)	7,59 (d, 2H; 8,7 Hz)
13 , 13'	7,28 (d, 2H; 8,4 Hz)	7,27 (d, 2H; 7,8 Hz)	6,97 (d, 2H; 8,7 Hz)
15	2,90 (sept, 1H, 6,9 Hz)	2,40 (s, 3H)	3,82 (s, 3H)
18	3,65 (s, 3H)	3,71 (s, 3H)	3,66 (s, 3H)

Em parênteses, multiplicidade determinada para RMN ^1H : singlete (s), dubleto (d) e septeto (sept).

5.6- SÍNTESE DOS DERIVADOS MESOIÔNICOS 1,3-DIAZÓLIO-5-METILTIO (MI-4) NA FORMA DE SAL IODATO

A modificação do mesoiônico em forma de base livre (MI-3.1 e MI-3.2) é mais uma vez realizada através da alquilação com iodeto de metila em excesso, CH_3I , (31), para formar o sal provendo a diminuição do caráter betaínico e obtendo dois derivados inéditos na literatura dos mesoiônicos em forma de sais iodatos (MI-4.1 e MI-4.2). Ver Esquema 5.7.



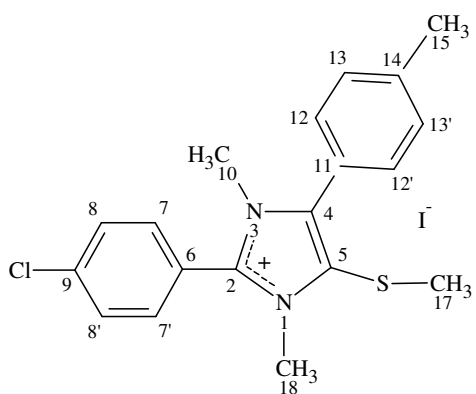
Esquema 5.7: Mecanismo proposto para a formação dos derivados mesoiônicos 1,3-diazólio-5-metiltio em forma de sais iodatos (MI-4).

5.6.1 Interpretação dos Espectros de RMN ^{13}C e ^1H de (MI-4.1)

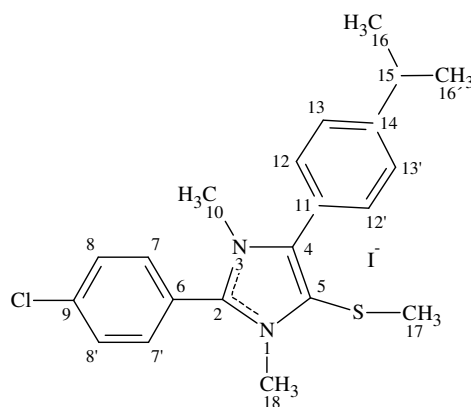
As atribuições dos deslocamentos químicos de hidrogênio e carbono, feitas para o composto MI-4.1, basearam-se nos dados obtidos em experimentos de RMN, tais como: RMN ^{13}C (APT) e ^1H . Por ser um derivado mesoiônico inédito na literatura a elucidação de sua estrutura foi realizada através da análise comparativa com os valores observados por LIRA (2004) para o mesoiônico MI-7.2. Os compostos mesoiônicos MI-4.1 e MI-7.2 diferem apenas pelo substituinte $-\text{CH}_3$, metil, ligado ao C-14.

As atribuições de hidrogênio e carbono feitas para o composto MI-7.2 basearam-se nos dados obtidos em seis experimentos de RMN, a saber: RMN ^1H , RMN ^{13}C -BB, APT, DEPT, HETCOR e HMBC.

Através da Tabela 5.15 percebe-se que os valores dos deslocamentos químicos do MI-4.1 e MI-7.2 do trabalho de LIRA (2004) possuem valores bastante semelhantes. No C-14 e C-15 que estão ligados ao grupo metil irão possuir um valor menor do que aquele medido em C-14 e C-15 do MI-7.2 devido ao efeito indutivo das metilas no grupo isopropil, C-16 e C-16', em MI-5.2 que acarreta uma desblindagem do C-14 e, conseqüentemente, o valor do δ maior. As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada na estrutura abaixo:



MI-4.1



MI-7.2

No espectro de RMN ^{13}C (APT) a 125 MHz (Espectro 9.30) de MI-4.1 observou-se a presença de 15 sinais, característicos do esqueleto mesoiônico. Ainda neste espectro pode-se observar o padrão de hidrogenação correspondente a cada átomo de carbono. Oito sinais para baixo foram associados a carbonos hidrogenados dos quais quatro foram atribuídos a carbonos trihidrogenados de alifáticos do tipo sp^3 e quatro a carbonos monohidrogenados de aromáticos do tipo sp^2 . Os sete sinais restantes todos para cima corresponderam a carbonos não hidrogenados do tipo sp^2 .

Tabela 5.15 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C (125 MHz) em (CDCl_3) de **MI-4.1**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).

Carbono δ (ppm)	(MI-7.2) δ (^{13}C)	(MI-4.1) δ (^{13}C)
2	144,11	144,48
4	139,32	139,80
5	126,05	126,11
6	120,04	120,78
7, 7'	137,97	133,91
8, 8'	129,76	130,04
9	138,81	138,09
10	33,94	33,04
11	122,33	126,77
12, 12'	130,74	131,89
13, 13'	126,80	129,04
14	151,29	139,18
15	33,76	21,56
17	19,81	19,19
18	34,97	34,64

Esses dados comparados aos valores de MI-7.2 (Tabela 5.15) permitiram estabelecer com segurança o deslocamento químico dos carbonos do anel mesoiônico de MI-4.1 em δ 144,48; 139,80 e 126,11 ppm de (C-2), (C-4) e (C-5) respectivamente. Os átomos de carbono (C-10); (C-15); (C-17) e (C-18) mostraram valores de deslocamentos químicos já esperados em δ 33,04; 21,56; 19,19 e 34,64 ppm, coerentes com a estrutura do mesoiônico MI-7.2.

Baseando-nos em deslocamentos químicos já efetuados dos carbonos aromáticos *p*-clorobenzeno de MI-7.2 e *p*-metilbenzeno de MI-1.1, foi possível atribuir com segurança, através de comparação, os deslocamentos químicos dos anéis aromáticos de MI-4.1 (Espectro 9.31) em δ 120,78 ppm de (C-6); δ 133,91 ppm de (C-7, 7'); δ 130,04 ppm de (C-8, 8'); δ 138,09 ppm de (C-9); δ 126,77 ppm de (C-11); δ 131,89 ppm de (C-12, 12'); δ 129,04 ppm de (C-13, 13') e δ 139,18 ppm de (C-14), possibilitando assim com esses dados estabelecer o esqueleto básico do mesoiônico em estudo.

O espectro de RMN ^1H a 60 MHz de MI-4.1 (Espectro 9.29), mostrou a presença de sete sinais de hidrogênios, que quando comparados aos deslocamentos químicos de MI-7.2 e MI-3.1, foi possível atribuir inequivocamente esses assinalamentos como sendo: três intensos singletos na região de alifáticos com integral para 12H dos hidrogênios (H-10), (H-15), (H-17) e (H-18) dos grupos metilas em δ 3,79; 2,42; 2,42 e 3,48 ppm, respectivamente, e quatro dubletos na região de aromáticos com integral para 8H dos hidrogênios (H-7, 7') em δ 8,16; (H-8, 8') em δ 7,69; (H-12, 12') em δ 7,64 e (H-13, 13') em δ 7,34 ppm dos hidrogênios *p*-substituídos de sistemas descritos como AA'BB'. Ver Tabela 5.16.

Tabela 5.16 - Dados dos espectros de RMN ^1H (60 MHz) em (CDCl_3) de **MI-4.1**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

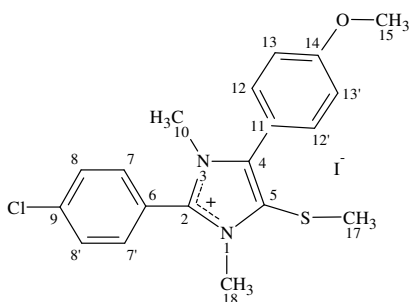
Hidrogênio δ (ppm)	(MI-7.2) δ (^1H)	(MI-3.1) δ (^1H)	(MI-4.1) δ (^1H)
7 , 7'	8,07 (d, 2H; 8,4 Hz)	7,63 (d, 2H; 9,0 Hz)	8,16 (d, 2H; 9,0 Hz)
8 , 8'	7,61 (d, 2H; 8,4 Hz)	7,41 (d, 2H; 9,0 Hz)	7,69 (d, 2H; 9,0 Hz)
10	3,82 (s, 3H)	3,48 (s, 3H)	3,79 (s, 3H)
12 , 12'	7,65 (d, 2H; 8,4 Hz)	7,60 (d, 2H; 7,8 Hz)	7,64 (d, 2H; 9,0 Hz)
13 , 13'	7,35 (d, 2H; 8,4 Hz)	7,27 (d, 2H; 7,8 Hz)	7,34 (d, 2H; 9,0 Hz)
15	2,98 (sept, 1H)	2,40 (s, 3H)	2,42 (s, 3H)
17	2,42 (s, 3H)	3,71 (s, 3H)	2,42 (s, 3H)
18	3,52 (s, 3H)	-	3,48 (s, 3H)

Em parênteses, multiplicidade determinada para RMN ^1H : singlete (s); duplete (d) e septeto (sept).

5.6.2 Interpretação dos Espectros de RMN ^{13}C e ^1H de (MI-4.2)

As atribuições dos deslocamentos químicos de hidrogênio e carbono, feitas para o composto MI-4.2, basearam-se nos dados obtidos em 2 experimentos de RMN, tais como: RMN ^{13}C (APT) e ^1H , através de comparação com as estruturas de grupos semelhantes dos compostos mesoiônicos MI-7.2 e MI-3.1 que permitiu propor com segurança a estrutura molecular do mesoiônico em estudo já que se trata de um composto inédito na comunidade científica. No composto MI-4.2 tem a presença do grupo metóxi, $-\text{OCH}_3$, ligado ao C-14 irá diminuir a densidade de elétrons de valência, contribuindo para uma desblindagem dos átomos de carbono C-14 e C-15, próximos a este substituinte. Este fenômeno acarretara um aumento no valor de δ em relação aos valores percebidos em MI-7.2 e MI-4.1, que possuem grupos alquilas ligado ao C-14. Ver Tabela 5.17.

As atribuições dos deslocamentos químicos de hidrogênio e carbono, feitas para o composto MI-4.2, basearam-se nos dados obtidos em experimentos de RMN, tais como: RMN ^{13}C (APT) e ^1H . As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada na estrutura abaixo:



MI-4.2

Tabela 5.17 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de **MI-4.2**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).

Carbono δ (ppm)	(MI-7.2) δ (^{13}C)	(MI-4.1) δ (^{13}C)	(MI-4.2) δ (^{13}C)
2	144,11	144,48	144,18
4	139,32	139,80	139,34
5	126,05	126,11	126,34
6	120,04	120,78	117,06
7, 7'	137,97	133,91	132,95
8, 8'	129,76	130,04	129,93
9	138,81	138,09	137,94
10	33,94	33,04	34,93
11	122,33	126,77	120,31
12, 12'	130,74	131,89	132,44
13, 13'	126,80	129,04	114,39
14	151,29	139,18	161,27
15	33,76	21,56	55,32
17	19,81	19,19	19,82
18	34,97	34,64	33,98

No espectro de RMN ^{13}C (APT) a 125 MHz (Espectro 9.34) de MI-4.2 observou-se a presença de 15 sinais, característicos do esqueleto mesoiônico. Ainda neste espectro pôde-se observar o padrão de hidrogenação correspondente a cada átomo de carbono. Oito sinais para baixo foram associados a carbonos hidrogenados dos quais quatro foram atribuídos a carbonos trihidrogenados de alifáticos do tipo sp^3 e quatro a carbonos monohidrogenados de aromáticos do tipo sp^2 . Os sete sinais restantes todos para cima corresponderam a carbonos não hidrogenados do tipo sp^2 .

Esses dados, comparados aos valores de MI-7.2 e MI-4.1 permitiram estabelecer com segurança o deslocamento químico dos carbonos do anel mesoiônico de MI-4.2 em δ 144,18; 139,34 e 126,34 ppm de (C-2), (C-4) e (C-5) respectivamente. Os átomos de carbono (C-10), (C-15), (C-17) e, (C-18) mostraram valores de deslocamento químico em δ 34,39; 55,32; 19,82 e 33,98 ppm, coerentes com a estrutura do mesoiônico MI-7.2 e MI-4.1.

Baseando-nos em deslocamentos químicos já efetuados dos carbonos aromáticos *p*-clorobenzeno de MI-7.2 e *p*-metóxi-benzeno de MI-1.2, foi possível atribuir com segurança, através de comparação, os deslocamentos químicos dos anéis aromáticos de MI-4.2 em δ 117,06 ppm de (C-6); δ 132,95 ppm de (C-7, 7'); δ 129,93 ppm de (C-8, 8'); δ 137,94 ppm de (C-9); δ 120,31 ppm de (C-11); δ 132,44 ppm de (C-12, 12'); δ 114,39 ppm de (C-13, 13') e δ 161,27 ppm de (C-14), possibilitando assim com esses dados estabelecer o esqueleto básico do mesoiônico em estudo.

O espectro de RMN ^1H a 60 MHz de MI-4.2 (Espectro 9.33), mostrou a presença de oito sinais de hidrogênios, que quando comparados aos deslocamentos químicos de MI-7.2 e MI-4.1 foi possível atribuir inequivocamente esses assinalamentos como sendo: quatro intensos singletos na região de alifáticos com integral para 12H dos hidrogênios (H-10), (H-15), (H-17) e (H-18) dos grupos metilas em δ 3,75; 3,82; 2,38 e

2,46 ppm, respectivamente, e quatro dubletos na região de aromáticos com integral para 8H dos hidrogênios (H-7, 7') em δ 8,09; (H-8, 8') em δ 7,65; (H-12, 12') em δ 7,55 e (H-13, 13') em δ 6,96 ppm dos hidrogênios *p*-substituídos de sistemas descritos como AA'BB'. Ver Tabela 5.18.

Tabela 5.18 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) em (CDCl_3) de **MI-4.2**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Hidrogênio δ (ppm)	(MI-7.2) δ (^1H)	(MI-4.1) δ (^1H)	(MI-4.2) δ (^1H)
7, 7'	8,07 (d, 2H; 8,4Hz)	8,16 (d, 2H; 9,0 Hz)	8,09 (d, 2H; 8,4Hz)
8, 8'	7,61 (d, 2H; 8,4Hz)	7,69 (d, 2H; 9,0 Hz)	7,65 (d, 2H; 8,4Hz)
10	3,82 (s, 3H)	3,79 (s, 3H)	3,75 (s, 3H)
12, 12'	7,65 (d, 2H; 8,4Hz)	7,64 (d, 2H; 9,0 Hz)	7,55 (d, 2H; 8,4Hz)
13, 13'	7,35 (d, 2H; 8,4Hz)	7,34 (d, 2H; 9,0 Hz)	6,96 (d, 2H; 9,0Hz)
15	2,98 (sept, 1H)	2,42 (s, 3H)	3,82 (s, 3H)
17	2,42 (s, 3H)	2,42 (s, 3H)	2,38 (s, 3H)
18	3,52 (s, 3H)	3,48 (s, 3H)	3,46 (s, 3H)

Em parênteses, multiplicidade determinada para RMN ^1H : singleto (s); dubleto (d); duplo e septeto (sept).

5.7- INTERPRETAÇÃO DOS ESPECTROS DE INFRAVERMELHO DOS MESOIÔNICOS E SEUS DERIVADOS SINTETIZADOS

Apesar dos espectros de infravermelho serem pouco elucidativos na caracterização de compostos mesoiônicos, estudos têm sido realizados no sentido de identificar a presença de determinados grupos que poderiam ser característicos desses sistemas. Através dos espectros de infravermelho dos compostos mesoiônicos e seus derivados sintetizados pode-se de início verificar o total desaparecimento de duas bandas de absorções em torno de 1730 cm^{-1} (ácido carboxílico) e 1660 cm^{-1} (amida) característicos das carbonilas dos intermediários N-metil-N-aroil-C-

arilglicina **3** que indica a ciclização, dando compostos mesoiônicos a partir da ciclodesidratação seguido de cicloadição e cicloversão 1,3-dipolar.

Os espectros de infravermelho dos compostos mesoiônicos mostraram como principal característica desse sistema, às absorções variando entre 1299 e 1280 cm^{-1} associadas aos estiramentos das ligações ($\text{C}^{\ominus}\text{--}\text{S}^{\ominus}$) do grupo tiolato. Os estudos de IV realizados por ECHEVARRIA (1986), P. ATHAYDE-FILHO (1999) e PEREIRA (1988), relacionaram os estiramentos das vibrações dos grupos tiolatos exocíclicos de mesoiônicos do sistema 1,3,4-triazólio-5-tiolato em torno de 1320 cm^{-1} .

Em todos os compostos mesoiônicos a presença de grupos aromáticos e alifáticos foram indicados pelas absorções de estiramentos em torno de: 3117 e 3007 cm^{-1} , bandas de deformações axiais das ligações C-H dos anéis aromáticos e 2989 e 2920 cm^{-1} , absorções de deformações axiais assimétricas e simétricas das ligações C-H de alifáticos respectivamente; 1659 e 1429 cm^{-1} , bandas de absorções de deformações axiais das ligações C=C e C=N de anéis aromáticos e o anel mesoiônico; 1098 e 1005 cm^{-1} , deformações angulares no plano das ligações C-H de anéis aromáticos; 861 e 717 cm^{-1} , deformações angulares fora do plano das ligações C-H de aromáticos e 573 e 451 cm^{-1} bandas de deformações angulares fora do plano das ligações C-C de aromáticos.

O átomo de cloro ligado a posição *para* do anel aromático, é apontado pelas absorções $\text{C}_{\text{Ar}}\text{--Cl}$ em torno de 1098 e 1067 cm^{-1} , atribuída aos mesoiônicos MI-1.1, MI-1.2, MI-2.1, MI-2.2, MI-3.1 e MI-3.2. O composto MI-1.2 contém o grupo metóxi ligado a posição *para* do anel aromático, apresentou duas absorções características de estiramento da ligação (C-O-C) assimétrica e simétrica, uma em torno de 1251 cm^{-1} e a outra em 1022 cm^{-1} , respectivamente.

Capítulo 6 **CONCLUSÕES**

6.0 – CONCLUSÕES

A nossa estratégia de síntese obteve seis inéditos mesoiônicos e derivados dos sistemas 1,3-tiazólio-5-tiolato e 1,3-diazólio-5-tiolato, os compostos foram obtidos com alto grau de pureza, indicando a eficiência do método adotado. Os compostos mesoiônicos foram sintetizados utilizando-se de reações de ciclodesidratação seguida de cicloadição/cicloversão 1,3-dipolar apresentando rendimentos entre 63,5% a 90,38%.

As estruturas químicas dos novos mesoiônicos e seus derivados foram caracterizadas utilizando técnicas espectroscópicas de RMN ^1H e C^{13} (APT) e foram confirmadas por espectroscopia de infravermelho. Os resultados indicaram que as técnicas utilizadas para elucidação dos novos derivados mesoiônicos confirmaram com precisão seus esqueletos básicos.

No Laboratório do LTF, UFPB, Campus I, a aluna Natália Tabosa e o prof. Dr. Isac Almeida estão realizando testes *in vitro* com os compostos: MI-2.1, MI-2.2, MI-3.1, MI-3.2, MI-4.1 e MI-4.2 para avaliarem a capacidade cardiovascular dos compostos citados. Anéis da artéria mesentérica extraídas de ratos da variedade Wistar (250 – 300 g) estão sendo utilizados para testar a capacidade vaso relaxantes dos compostos dependendo das concentrações que variam de 10^{-14} a 10^{-6} M.

Os testes ainda continuam sendo realizados, mas estudos farmacológicos demonstraram que a MI-3.2 induz a vasodilatação dependente e independente do endotélio.

Capítulo 7

PERSPECTIVAS

7.0 – PERSPECTIVAS

Os estudos químicos apresentados foram direcionados aos compostos mesoiônicos com a perspectiva de sintetizar novos compostos e seus derivados e obter novas substâncias com atividade biológica, e assim, pretendemos no futuro próximo:

- Testar a atividade biológica dos outros compostos mesoiônicos e seus derivados, bem como realizar ensaios com outros tipos de microorganismos, como também testar outros tipos de atividade biológica como: antiinflamatória, antitumoral e outros;
- Atualmente, o composto mesoiônico (MI-3.2) continua a ser estudado, testando a sua possível atividade hipotensora em animais com diferentes modelos de hipertensão arterial (L-NAME, 2R1C, SHR), este trabalho está sendo desenvolvido no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica-PB/UFPB;
- Aperfeiçoar a rota sintética utilizada nesse trabalho para que possamos obter novos sistemas mesoiônicos através da interconversão de sistemas.

Capítulo 8
REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS

ATHAYDE-FILHO, P. F.; MILLER, J.; THOMAS, G.; ARAÚJO, C. C. *Heterocyclic Communication*, **2(6): 1996**.

ATHAYDE-FILHO, P. F.; SIMAS, A. M.; MILLER, J. *Journal of Synthetic Organic Chemistry*, **2000(11): 1565-1568, 2000**.

ATHAYDE-FILHO, P. F.; SIMAS, A. M.; MILLER, J.; CHIAPETA, K. X. *Farmacéutica Bonaerence*, **18(1): 1999**.

ATHAYDE-FILHO, P.F. *Compostos mesoiônicos perspectivas para polímeros não-convencionais, conversores moleculares de luz, dispositivos para óptica não-linear e fármacos*. Recife. Pós-Graduação em Química, UFPE, **1999**. Tese de doutorado. 268p.

ATHAYDE-FILHO, P.F.; MILLER, J.; SIMAS, A.M.; DIAS, A.F.; LIRA, B.F.; SOUZA. *Synthesis*, **5, 685, 2003**.

BAKER, W. M. A. and OLLIS, W. D., *Quart. Rev.* **11, 15, 1957**.

BAKER, W. M. A. and RAMSDEN, C. A, *Adv. Heterocyclic Chem.* **19, 1, 1976**.

BAKER, W. M. A.; OLLIS, W. D. and POOLE, V. D. *J. Chem. Soc*, **289, 1951**.

BAKER, W.; OLLIS, W. D.; POOLE, V. D. *J. Chem. Soc.* **307, 1949**.

BARRETT, G. C. *Tetrahedron*, **36, 2023-2058, 1980**.

CANTILLO, D.; AVALOS, M.; BABIANO, R.; CINTAS, P.; JIMÉNEZ, J. L.; LIGHT, M. E.; PALACIOS, J. C.; RODRIGUEZ, V. *Org. Biomol. Chem*, **8, 5367-5374, 2010**.

CAVALCANTI, K. V. M.; CORREIA, N. A.; DIAS, K. L. G.; SILVA, D. F.; SILVA-FILHO, J. C.; ARAUJO, I. G. A.; LIRA, B. F.; ATHAYDE-FILHO, P. F.; MEDEIROS, I. A. *Journal of Pharmacological Sciences*, **110, 29 - 35, 2009**.

CHEUNG, K.K.; GALEMBECK, S.E.; MILLER, J.; OLIVEIRA, M.B.; PESSOA, A.B.; SIMAS, A.M. *Acta Cryst.*, **2360. 1992**.

ECHEVARRIA, A. *Tese de Doutorado, (IQ-USP), 1986*.

EDWARD, J. T.; SHEFFLER, R. H. Preparation of Mesoionic Dipyrido[1,2 a:b.1.,2.-c]imidazolium-11-thiolates from the Binz-Marx Reaction. *J. Org. Chem.* **50, 4855-4861, 1985**.

EARL, J. C. e MACKNEY, A. W. 1935. *J. Chem. Soc.* **899, 1935.**

FERREIRA, W. S.; LIMA, L. F.; SARAIVA, V. B.; SILVA, F. A.; PREVIATO, L. M.; PREVIATO, J. O.; ECHEVARRIA, A.; LIMA, M. E. F. Novel 1,3,4-thiadiazolium-2-phenylamine chlorides derived from natural piperine as trypanocidal agents: Chemical and biological studies, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **16: 2984–2991, 2008.**

FISCHER, E.; BESTHORN, E., *Annalen*, **212: 316, 1882.**

FRIDMAN, A. L.; YUFAREVA, E. G.; KOLOBOV N. A. *Chem. Abstr.* **91, 123648, 1979.**

GOTHELF, K. V and JØRGENSEN, K.A. *Chem. Rev.* **98, 863-909, 1998.**

GUIDO, R. V. C. et al. Virtual screening and its integration with modern drug design technologies. *Curr. Med. Chem.*, **v.15, n.1, p.37-46, 2008a.**

KIER, L. B.; ROCHE, E. B.; Medicinal chemistry of the mesoionic compounds, *Washington DC*, **56: 2, 149-168, 1967.**

LIRA, B. F.; MILLER, J.; SIMAS, A. M.; ATHAYDE-FILHO, P. F.; DIAS, A. F.; SILVA, R. O.; OLIVEIRA, V. C. Synthesis and complete assignments of ¹H and ¹³C NMR spectra of mesoionic 2-(p-trifluormethylphenyl)-3-methyl-4-(p-tolyl)-1,3-thiazolium-5-thiolate and 2-(p-chlorophenyl)-3-methyl-4-(p-isopropylphenyl)-1,3-thiazolium-5-thiolate, *Arkivoc (VI)* **12-21, 2004.**

LIRA, B. F. *Síntese e caracterização de novos derivados mesoionícos para aplicação de óptica não-linear e atividade biológica.* Recife. Pós-Graduação em Química, UFPE, 2004. Tese de doutorado. 343p.

LIRA, B.F.; ATHAYDE-FILHO, P.F.; MILLER, J.; SIMAS, A.M.; DIAS, A.F.; VIEIRA, M.J. *Molecules*, **791, 2002.**

LOMBARDINO, J. G.; LOWE, J. A. 3rd. The role of the medicinal chemist in drug discovery – then and now. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **v.3, n.10, p.853-62, 2004.**

LUIZ, J. A. de S. *Novos Derivados Imidazolidínicos-2,4-diona e -2-tioxo-4-ona: estudos químico, biológico e termoanalítico.* João Pessoa. Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, UFPB, 2007. Tese de Doutorado.

MACIEL, M. A. M.; ECHEVARRIA, A.; e RUMJANEK, V. M. *Quim. Nova*, **21, 569-572, 1991.**

MORAIS, S. A. *Estudo cinético da decomposição térmica de Compostos mesoiônicos com perspectivas para Aplicação em dispositivos ópticos não-*

lineares. João Pessoa. Pós-Graduação em Química, UFPB, **2008**. Tese de doutorado. 141p.

NAJERA, C.; SANSANO, J. M.; YUS, M. Metal Complexes *versus* Organocatalysts in Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions; *J. Braz. Chem. Soc.*, **21(3)**, **377-412**, **2010**.

NASCIMENTO, R. S. T. R.; MORAIS, C. R. S.; LIRA, H. L.; MORAIS, S. A.; ATHAYDE-FILHO, P.F.; LUCENA, L. F. L.; SOUZA, A. G.; CAMPOS, G.B. Synthesis and characterization of nanocomplexes of Eu(III) and Er(III) coordinate with 2(4-clorophenil)-3-phenyl-1,3,4-thiadiazoleo-5-tiolate mesoionic; *Journal of Alloys and Compounds*, **495**, **603-605**, **2010**.

NEWTON, C. G.; RAMSDEN, C. A. Mesoionic heterocycles, *Tetrahedron*, **38(20)**, **2964-3084**, **1982**.

OLIVEIRA, C. S. *Síntese, caracterização e avaliação farmacológica de novos compostos mesoiônicos*. Joao Pessoa, Programa de Pos-Graduacao em Química, UFPB, **2009**. Mestrado. 149p.

OLIVEIRA, M. B.; MILLER, J.; PEREIRA, A. B.; GALEMBECK, S. E.; MOURA, G. L. C.; SIMAS, A. M. *Phosphorus, Sulfur, Silicon and the Related Elements*, **108**: **75**, **1996**.

OLIVEIRA, C.S.; FALCAO-SILVA, V.S.; SIQUEIRA-JUNIOR, J.P.; HARDING, D.P.; LIRA, B.F.; LORENZO, J.G.F.; BARBOSA-FILHO, J.M.; ATHAYDE-FILHO, P.F. *Molecules*, **16**, **2023-2031**, **2011**.

OLLIS, W. D.; STANFORTH, S. P. *Tetrahedron*, **41**, **2239-2329**, **1985**.

PELLISSIER, H. Asymmetric 1,3-dipolar cycloadditions, *Tetrahedron*, **63**, **2007**, **3235-3285**, **2007**.

OLLIS, W. D.; RAMSDEN, C. A., Meso-ionic compounds. *Advances in Heterocyclic Chemistry* , **19(1)**: **1-121**, **1976**.

PEREIRA, B. A, *Betaínas heterocíclicas: aspectos sintéticos e estruturais de alguns derivados mesoiônicos*, São Paulo, Programa de Pós-Graduação em Química, USP, 1988, Tese de Doutorado, 85p.

PELLISSIER, H., Asymmetric 1,3-dipolar cycloadditions. *Tetrahedron*, **63**: **3235-3285**, **2007**.

POTTS, K. T. *Lect. Heterocyclic. Chem.* **4**, **53**, **1978**.

RAMSDEN, C. A. *Comp. Org. Chem.* **4**, **1171**, **1979**.

RODRIGUES, R.F.; CHARRET, K.S.; SILVA, E.F.; ECHEVARRIA, A.; AMARAL, V.F.; LEON, L.L; CAVALHEIRO-CANTO, M.M. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, **53, 839-842, 2009.**

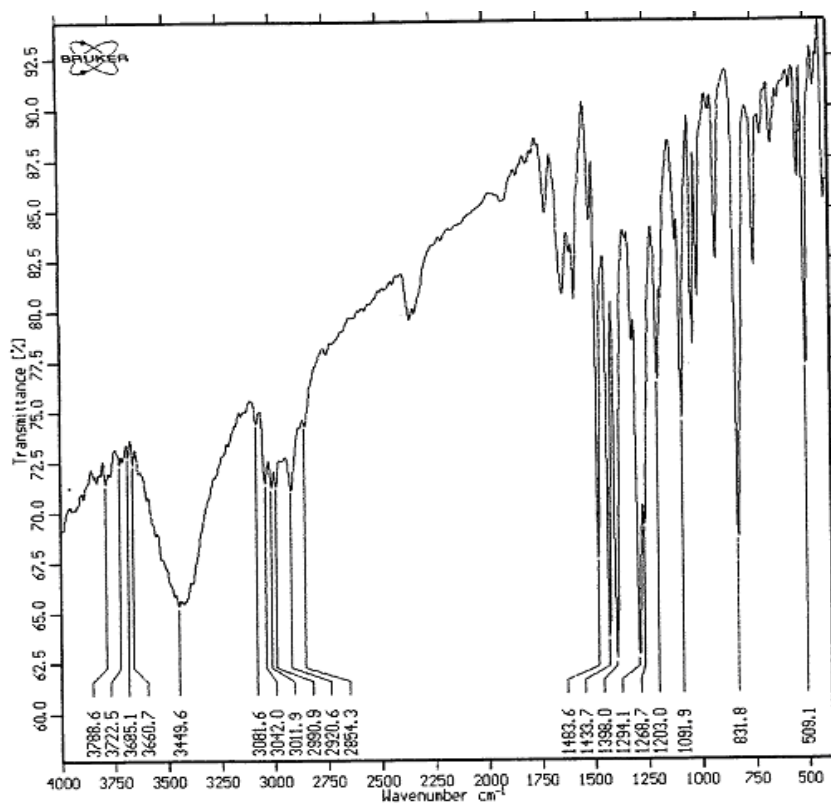
WAGNER, H. and HILL, J. B. *J. Med. Chem.* **17, 1337, 1974.**

WERMUTH, C. G. *The practice of medicinal chemistry*. London: Academic Press. **2003.**

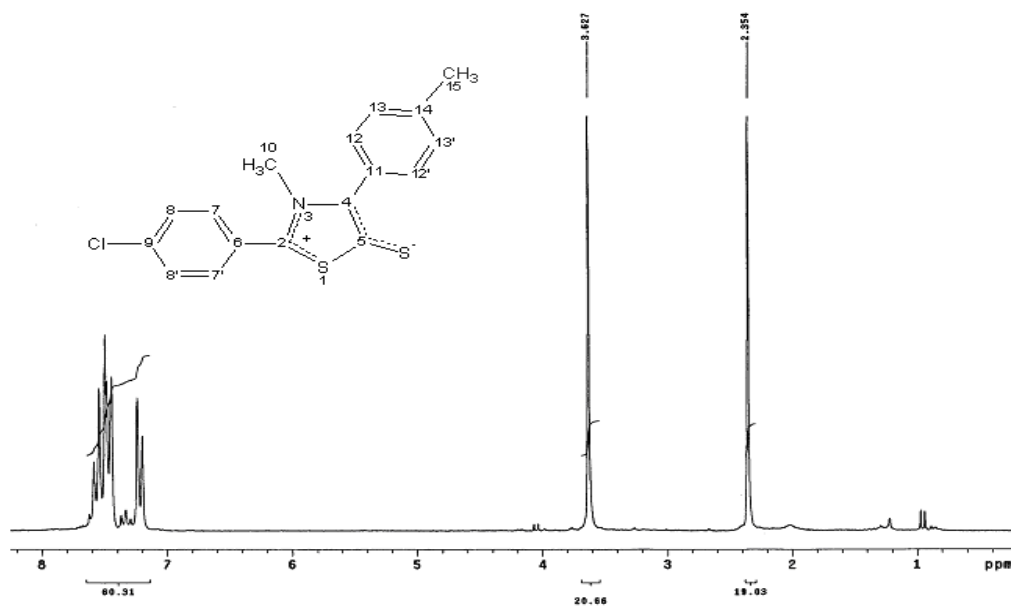
WHO. *The global burden of disease: 2004 update*. Geneva: World Health Organization, **1-146,2008.**

Capítulo 9 ***ANEXOS***

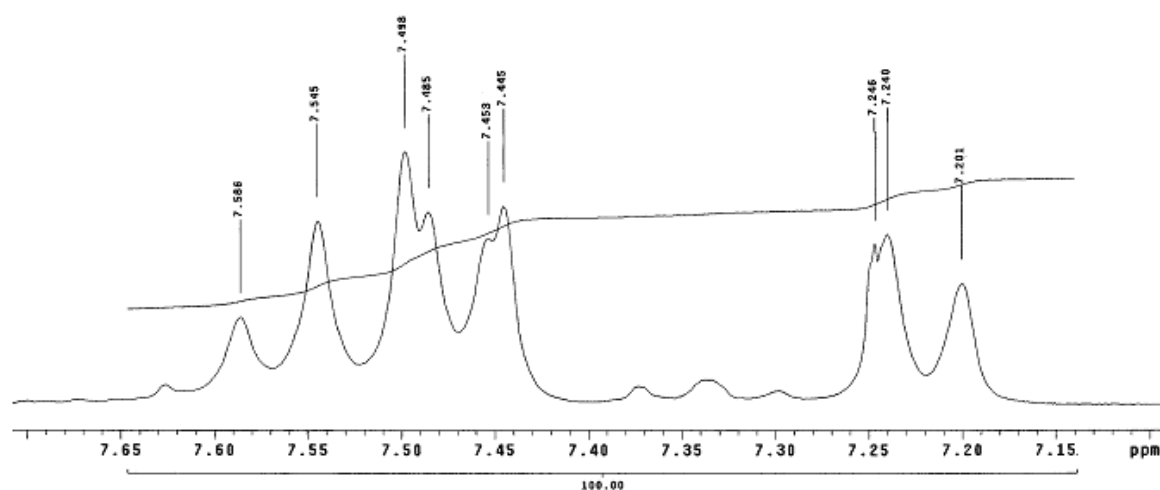
9.0 – ESPECTROS



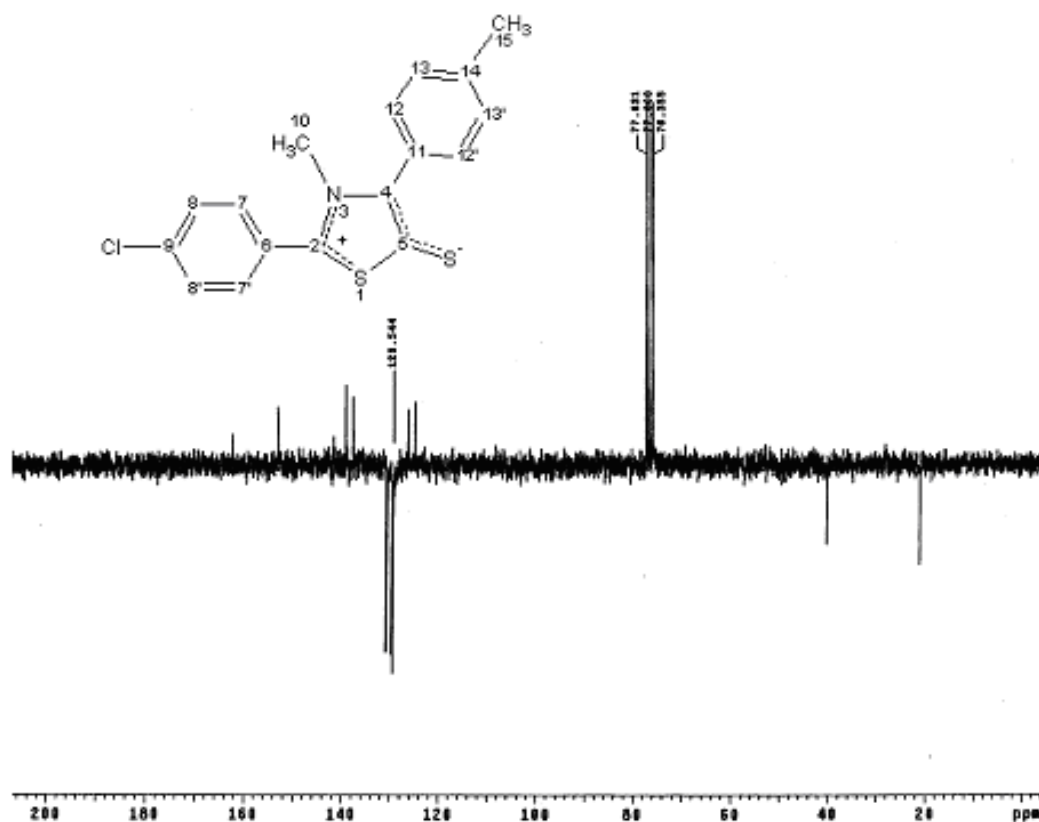
Espectro 9.1: Espectro de infravermelho de MI-1.1 em KBr.



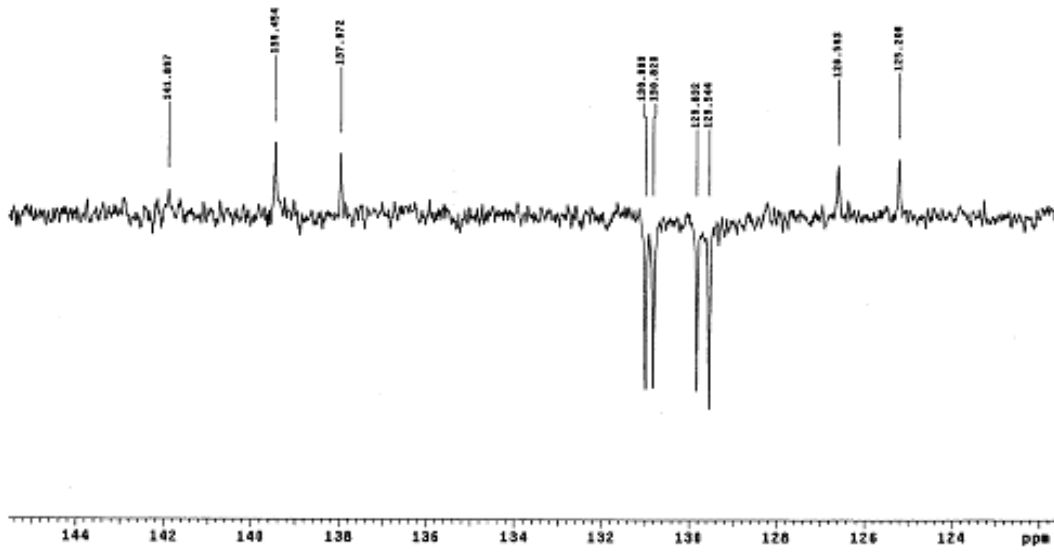
Espectro 9.2: Espectro de RMN ¹H de MI-1.1 (CDCl₃, 200 MHz).



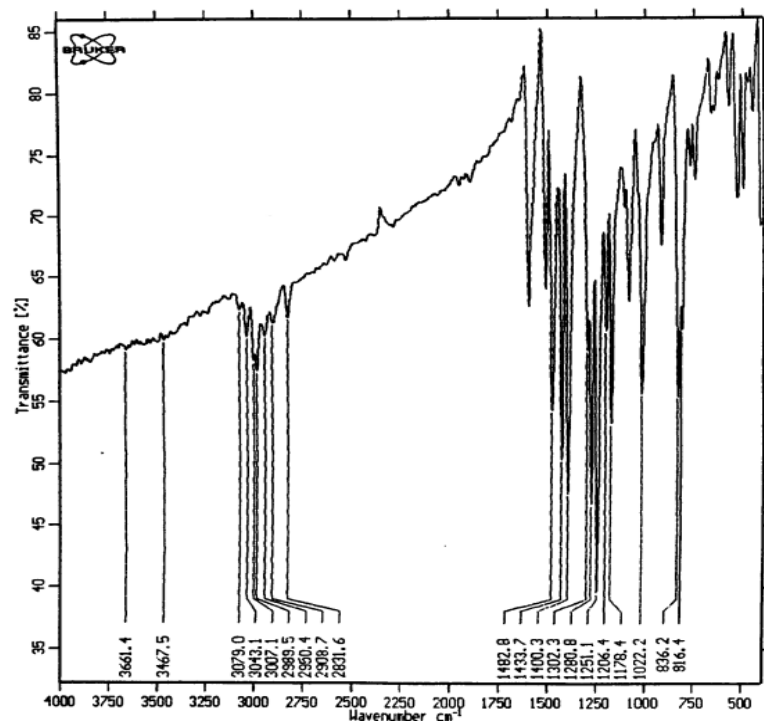
Espectro 9.3: Expansão do espectro de RMN ^1H de MI-1.1 na região δ 7,15 – 7,7 (CDCl_3 , 200 MHz).



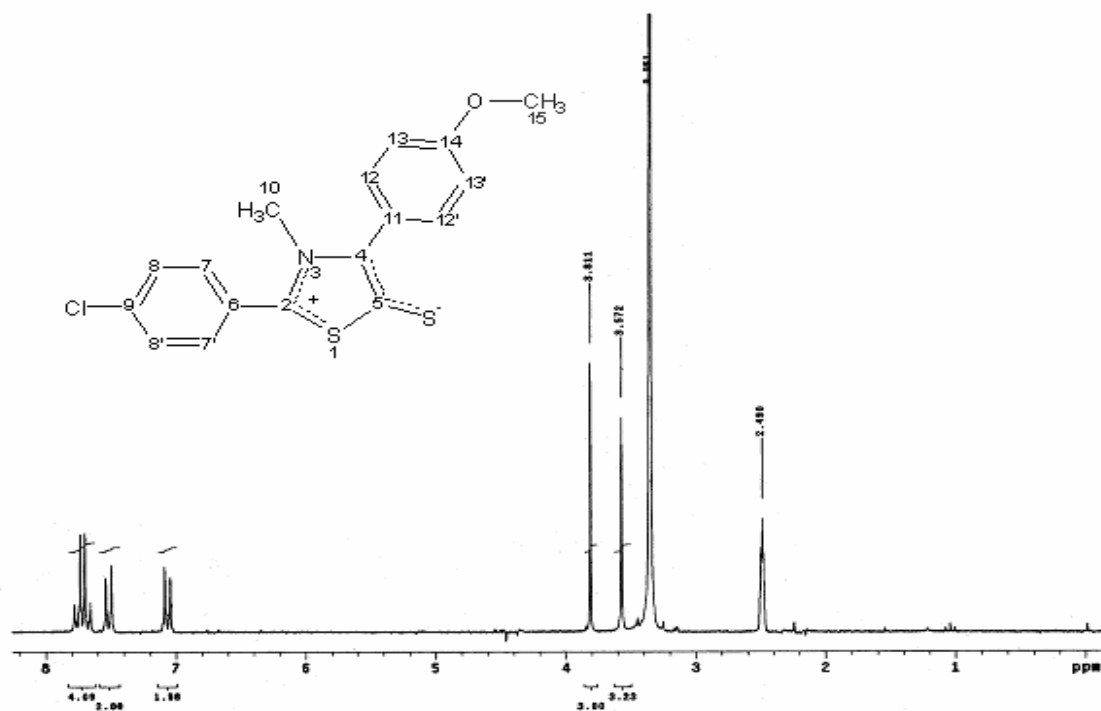
Espectro 9.4: Espectro de RMN ^{13}C (APT) de MI-1.1 (CDCl_3 , 50 MHz).



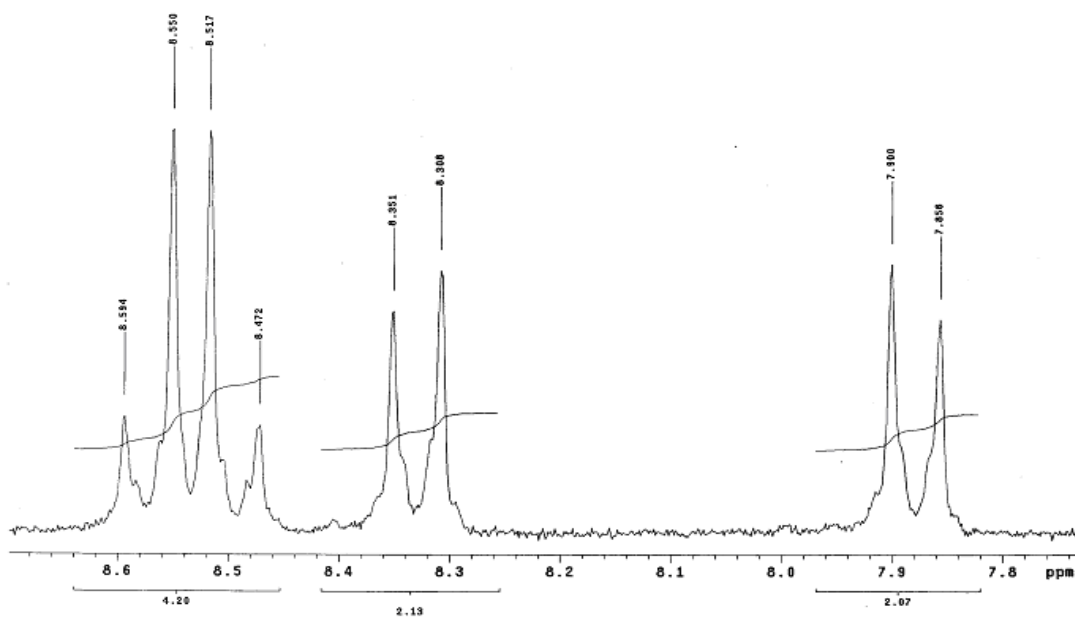
Espectro 9.5: Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de MI-1.1 (CDCl_3 , 50 MHz)



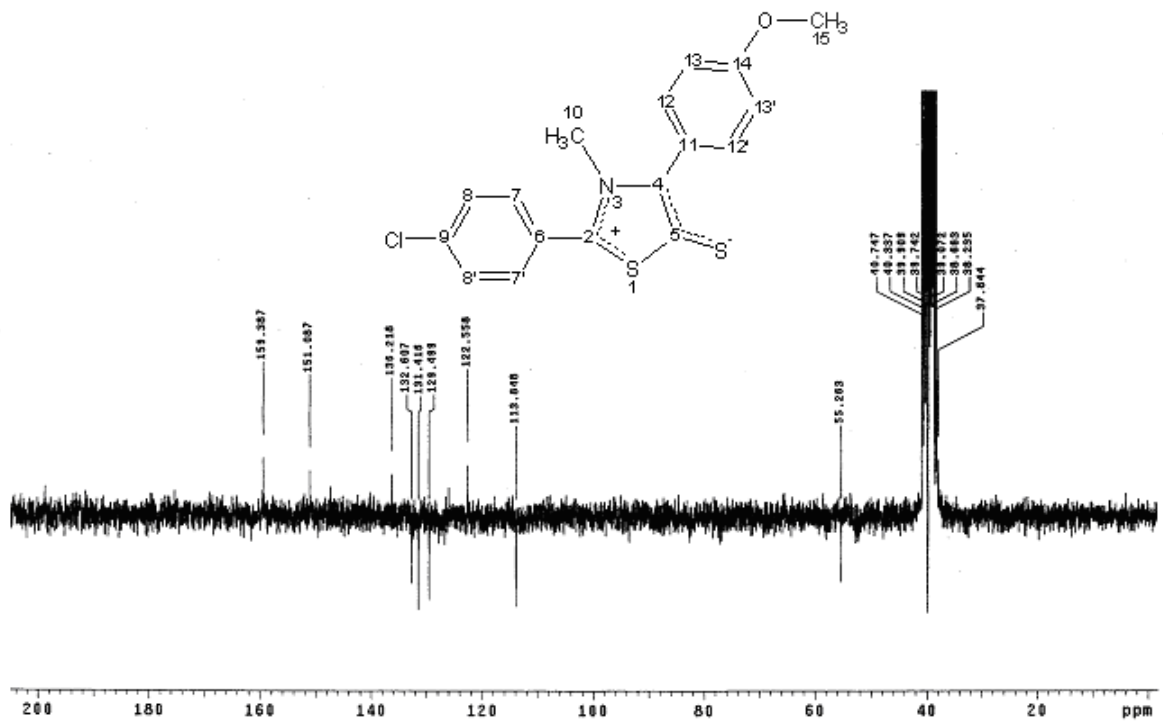
Espectro 9.6: Espectro de infravermelho de MI-1.2 em KBr.



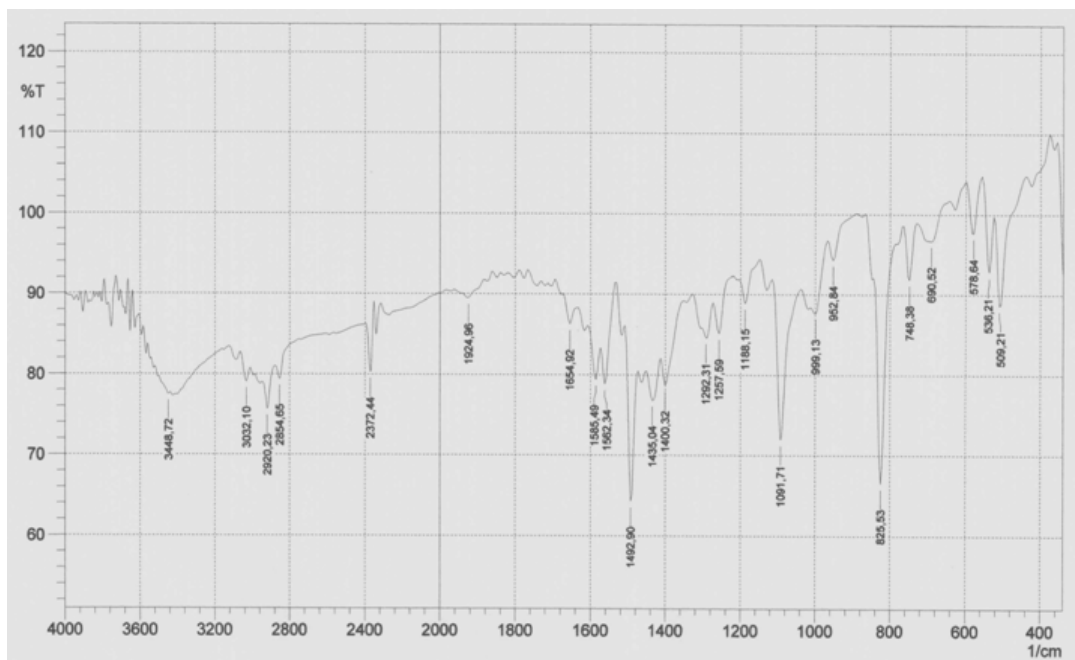
Espectro 9.7: Espectro de RMN ^1H de MI-1.2 (DMSO, 200 MHz).



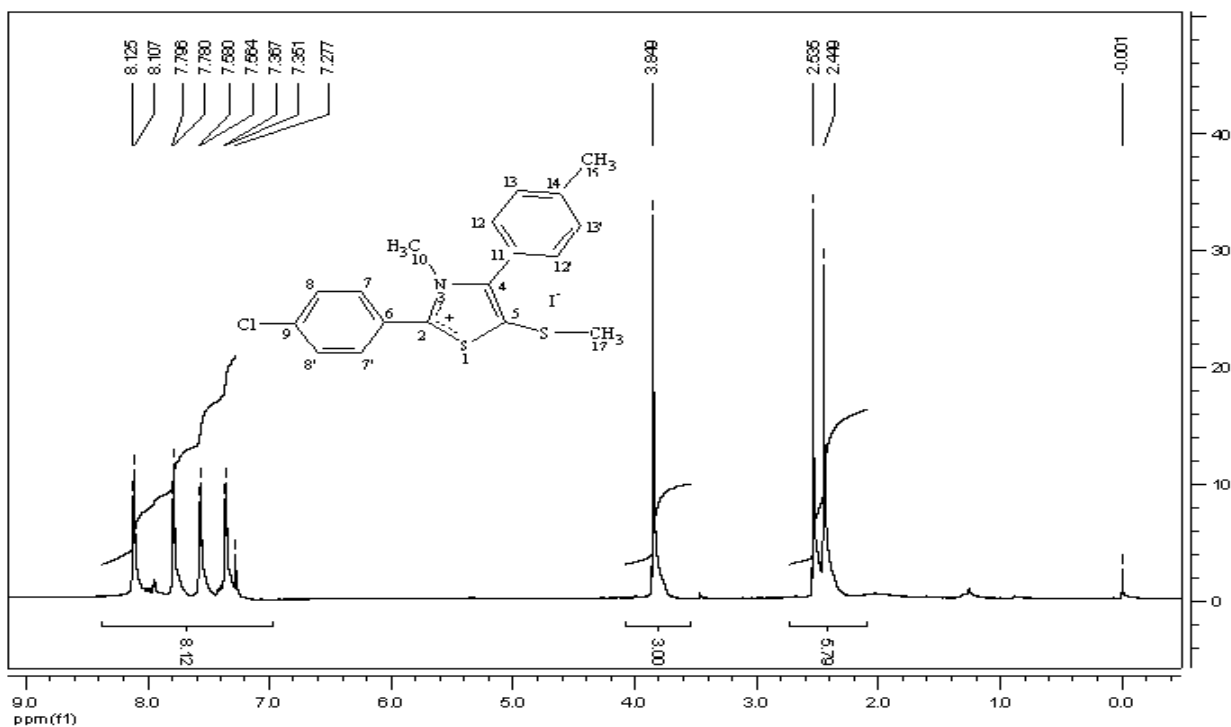
Espectro 9.8: Expansão do espectro de RMN ^1H de MI-1.2 na região δ 7,8 – 8,7 (DMSO, 200 MHz).



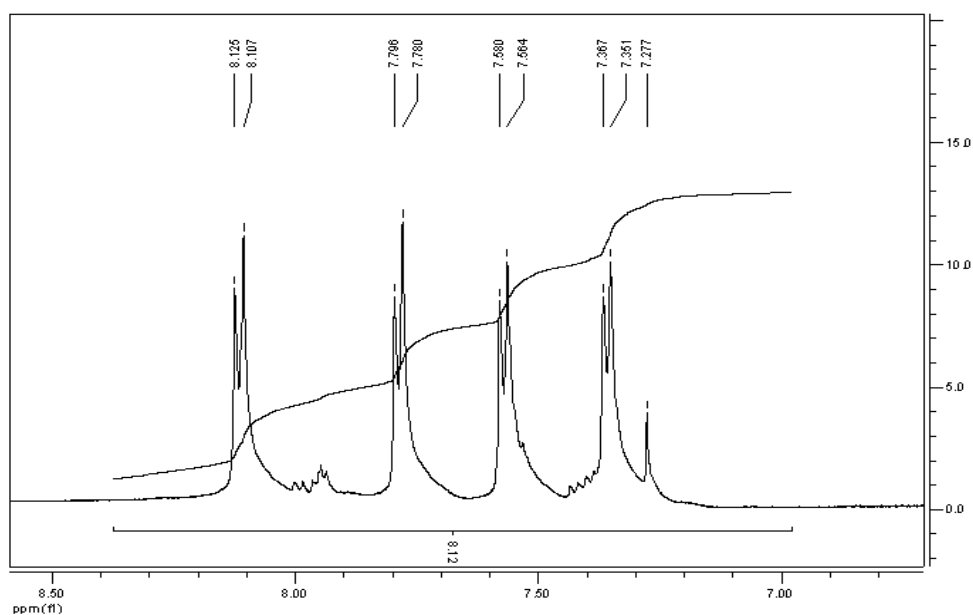
Espectro 9.9: Espectro de RMN ^{13}C de MI-1.2 (DMSO, 50 MHz).



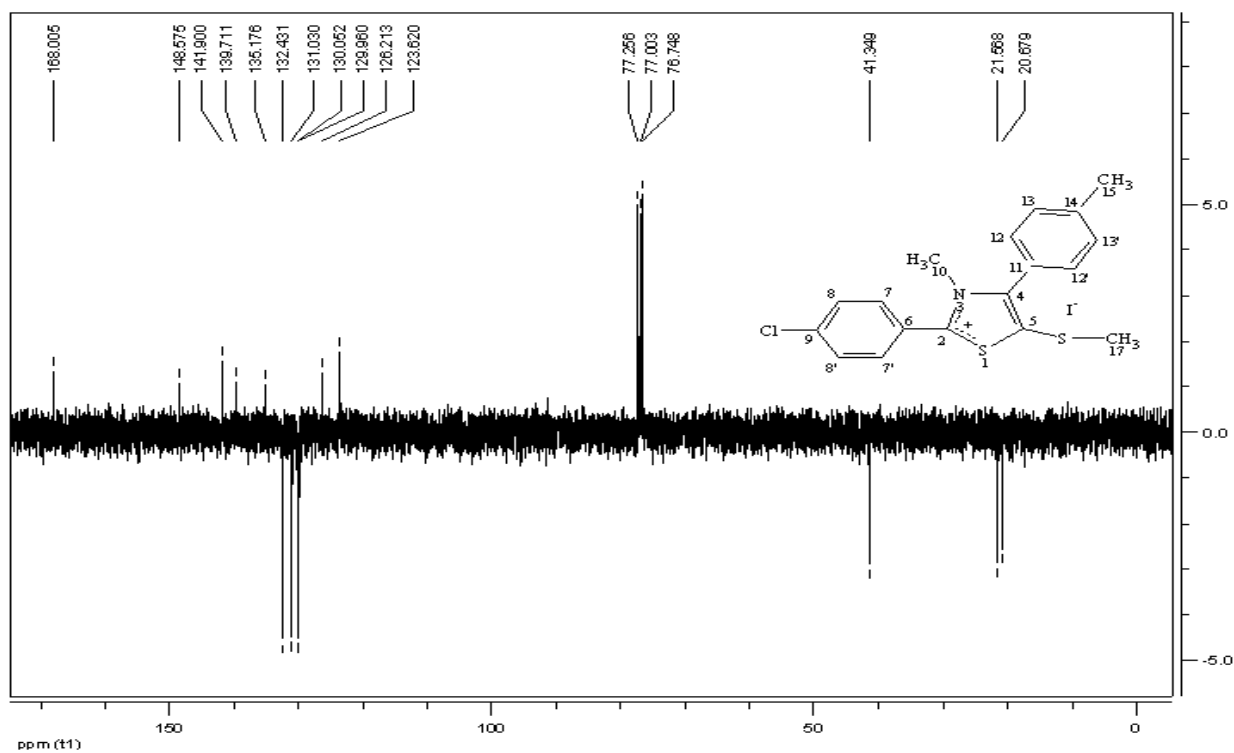
Espectro 9.10: Espectro de infravermelho de MI-2.1 em KBr.



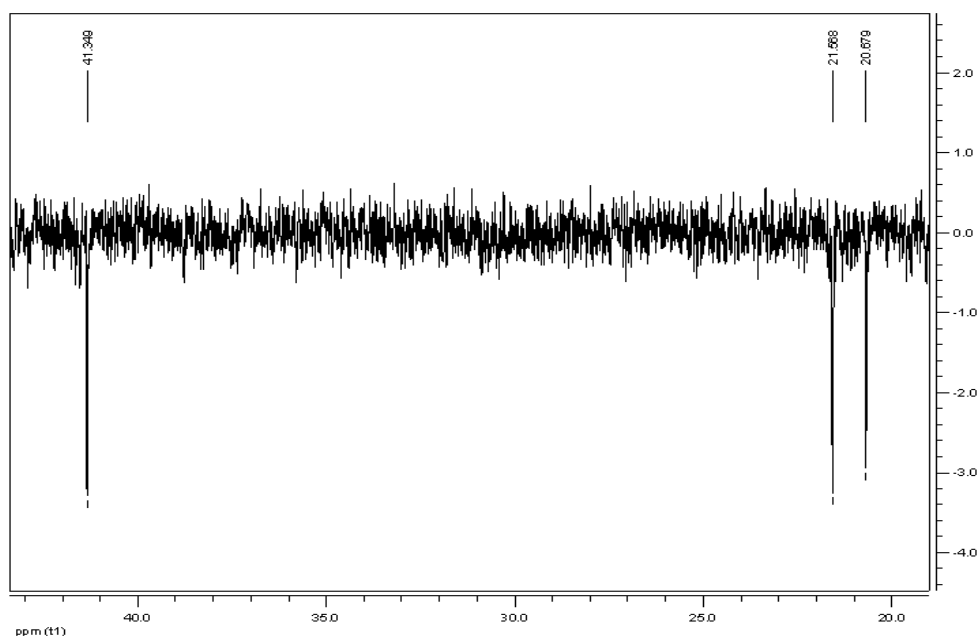
Espectro 9.11: Espectro de RMN ^1H de MI-2.1 (CDCl_3 , 500 MHz).



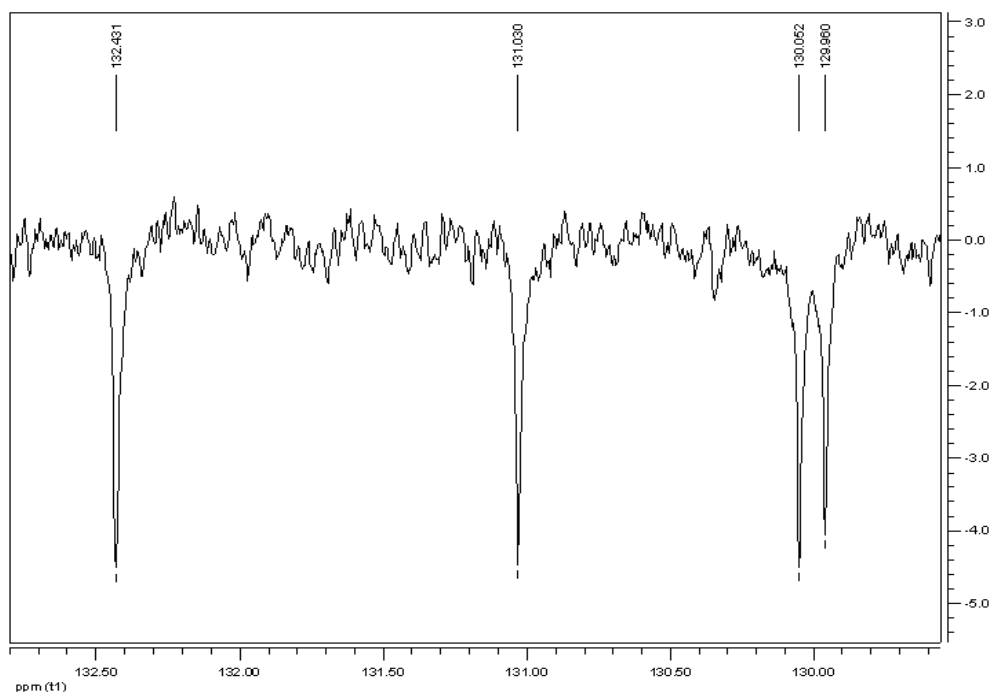
Espectro 9.12: Expansão do espectro de RMN ^1H de MI-2.1 na região de 6,5-7,5 ppm (CDCl_3 , 500 MHz).



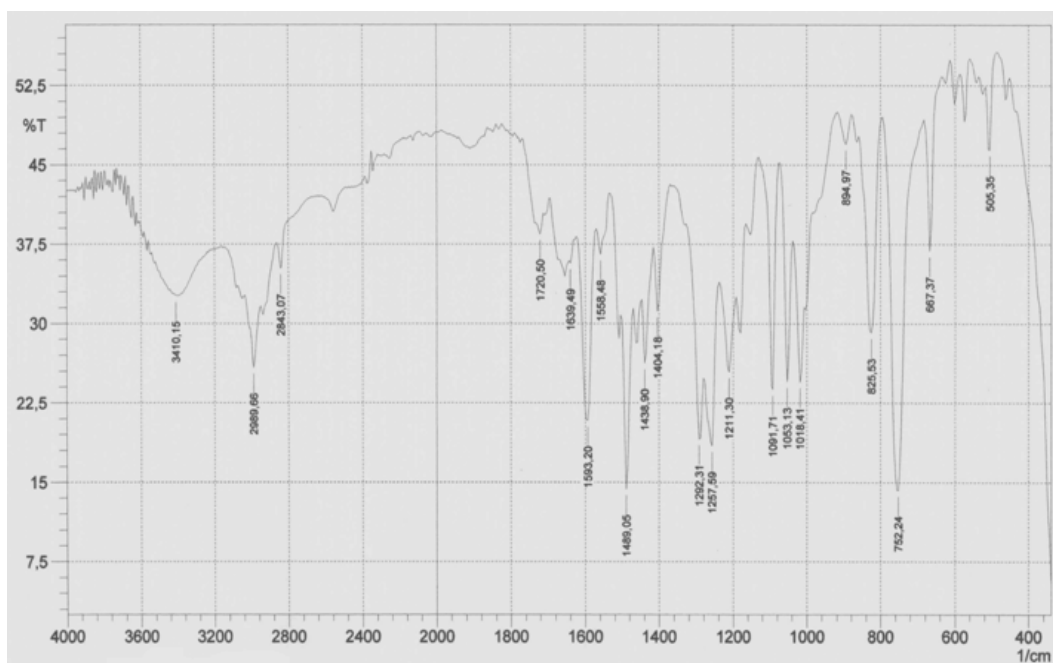
Espectro 9.13: Espectro de RMN ^{13}C de MI-2.1 (CDCl_3 , 125 MHz).



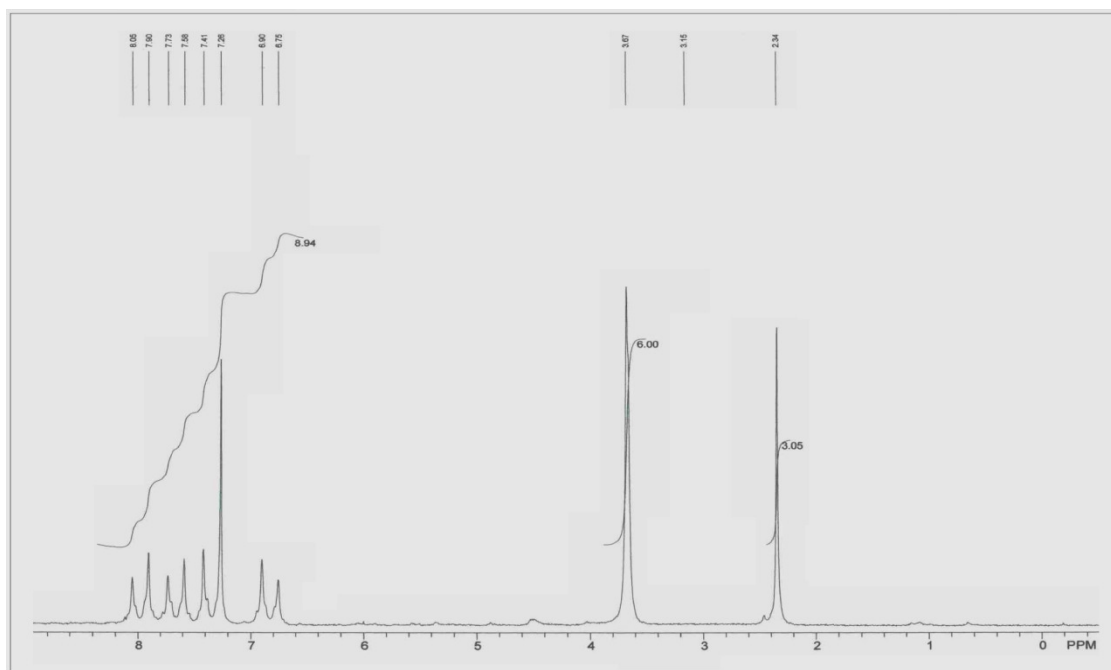
Espectro 9.14: Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de MI-2.1 na região de 20-50 ppm (CDCl_3 , 125 MHz).



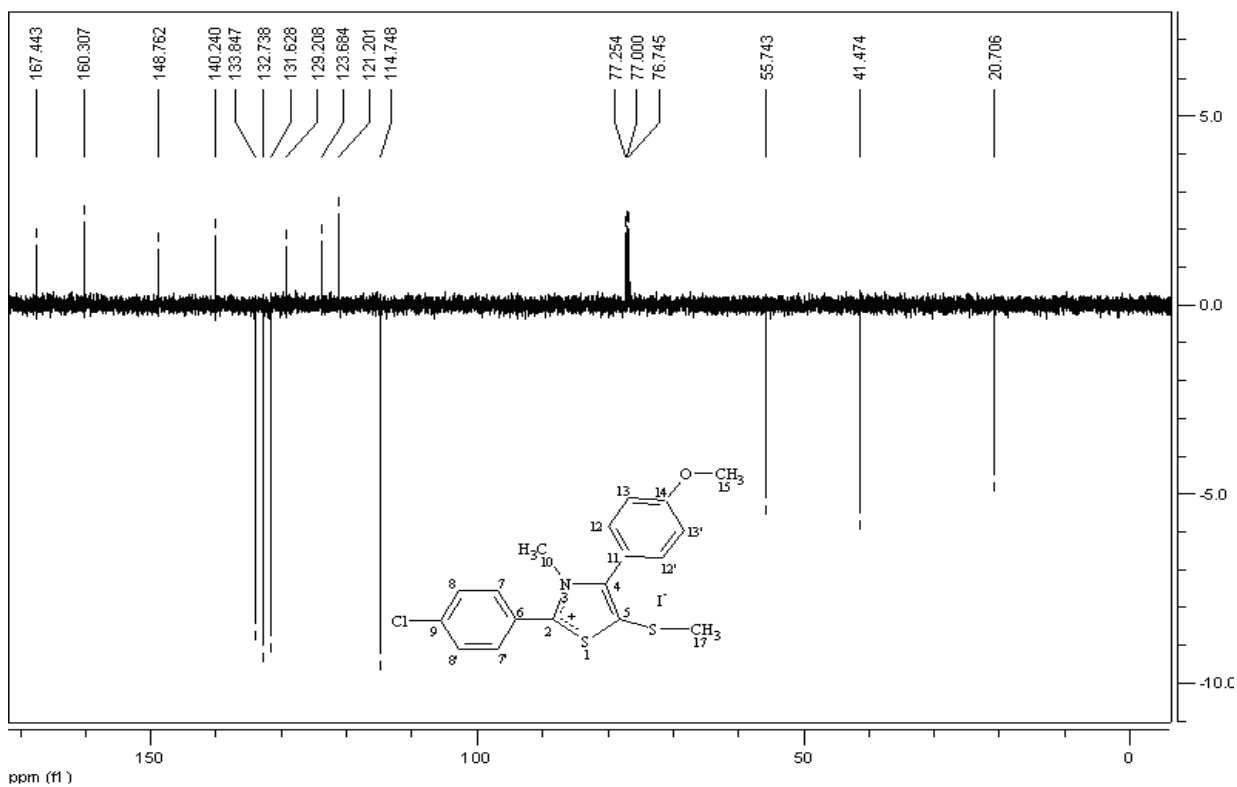
Espectro 9.15: Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de MI - 2.1 na região de 120-140 ppm (CDCl_3 , 125 MHz).



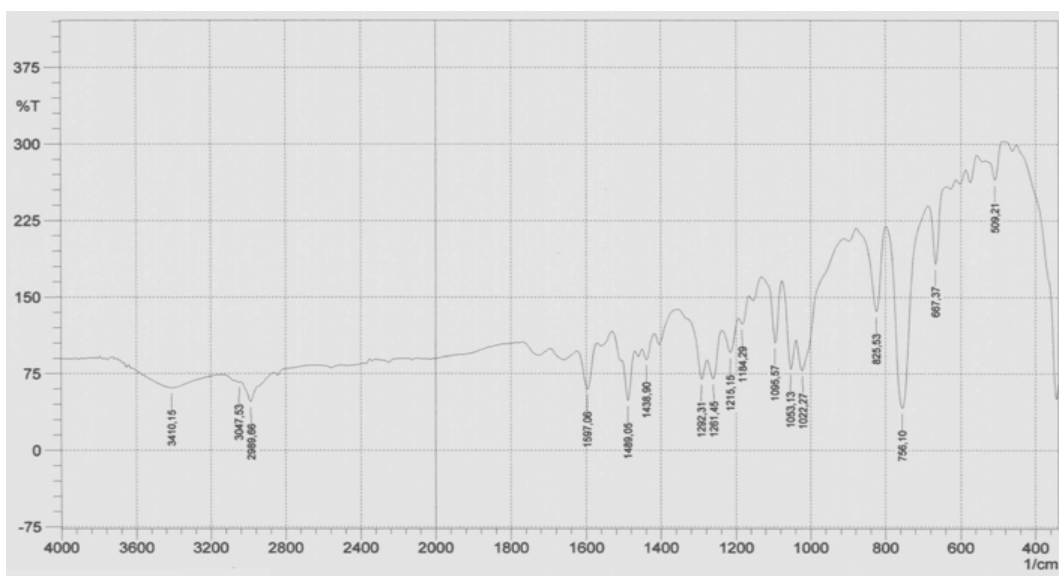
Espectro 9.16: Espectro de infravermelho de MI-2.2 em KBr.



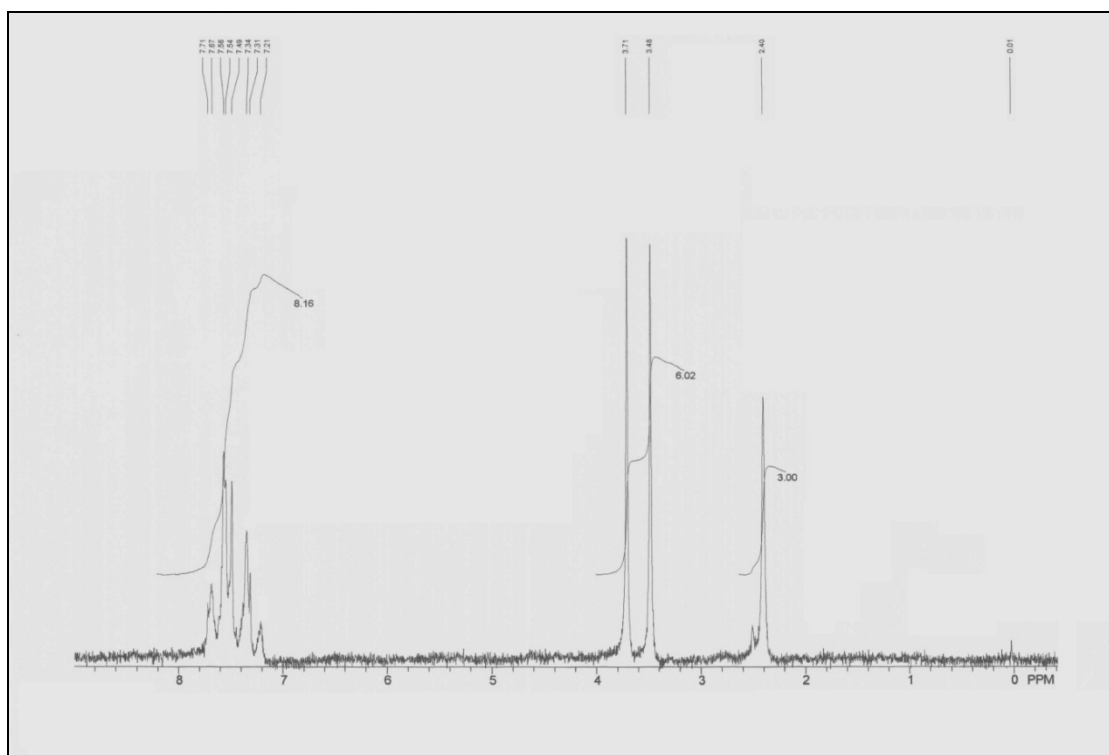
Espectro 9.17: Espectro de RMN ^1H de MI-2.2 (CDCl_3 , 60 MHz).



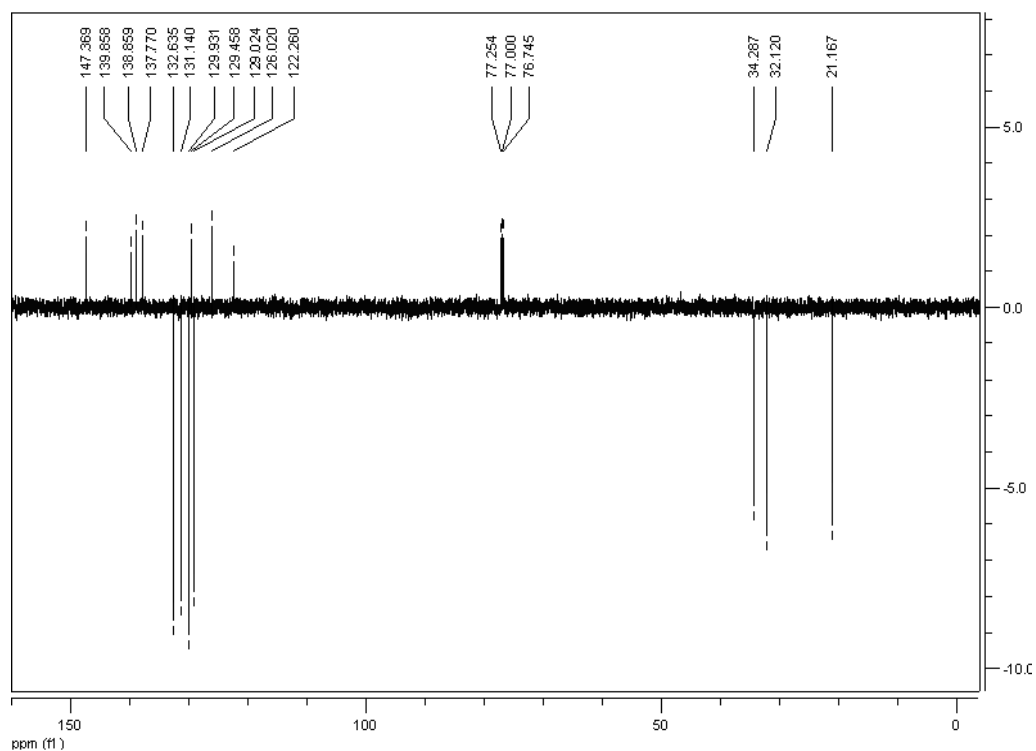
Espectro 9.18: Espectro de RMN ^{13}C (APT) de MI-2.2 (CDCl_3 , 500 MHz).



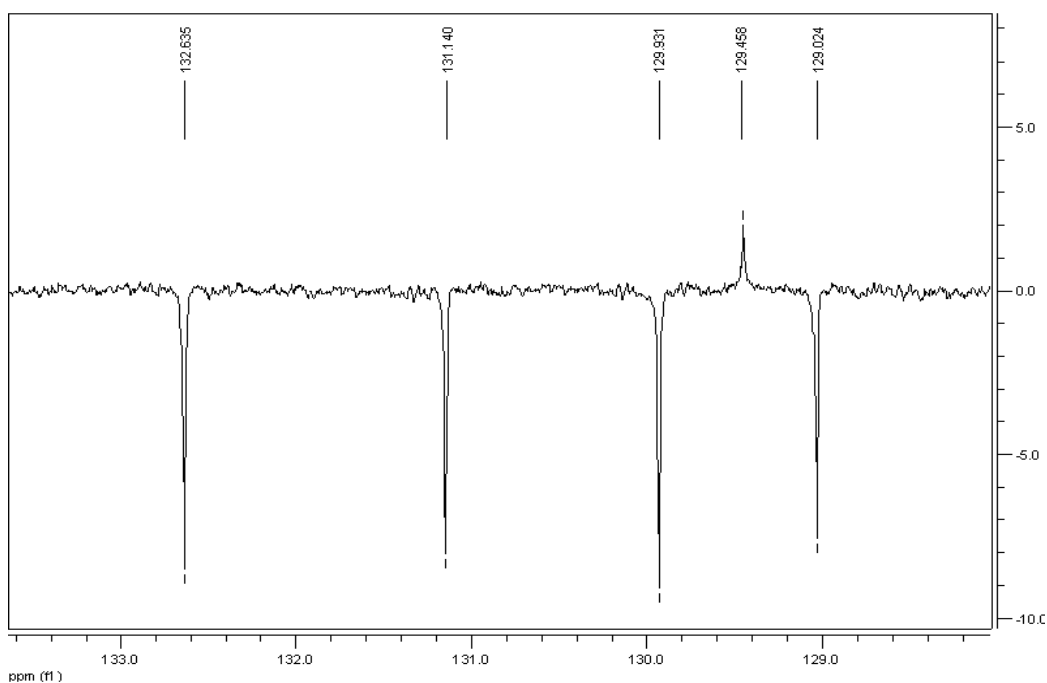
Espectro 9.19: Espectro de infravermelho de MI-3.1 em KBr.



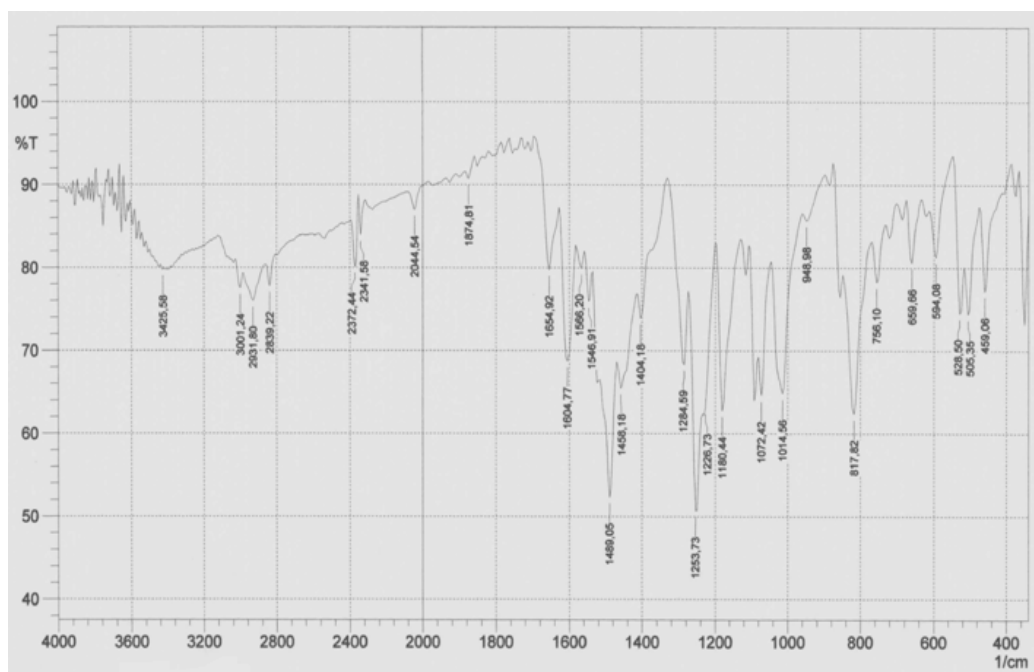
Espectro 9.20: Espectro de RMN ^1H de MI-3.1 (CDCl_3 , 500 MHz).



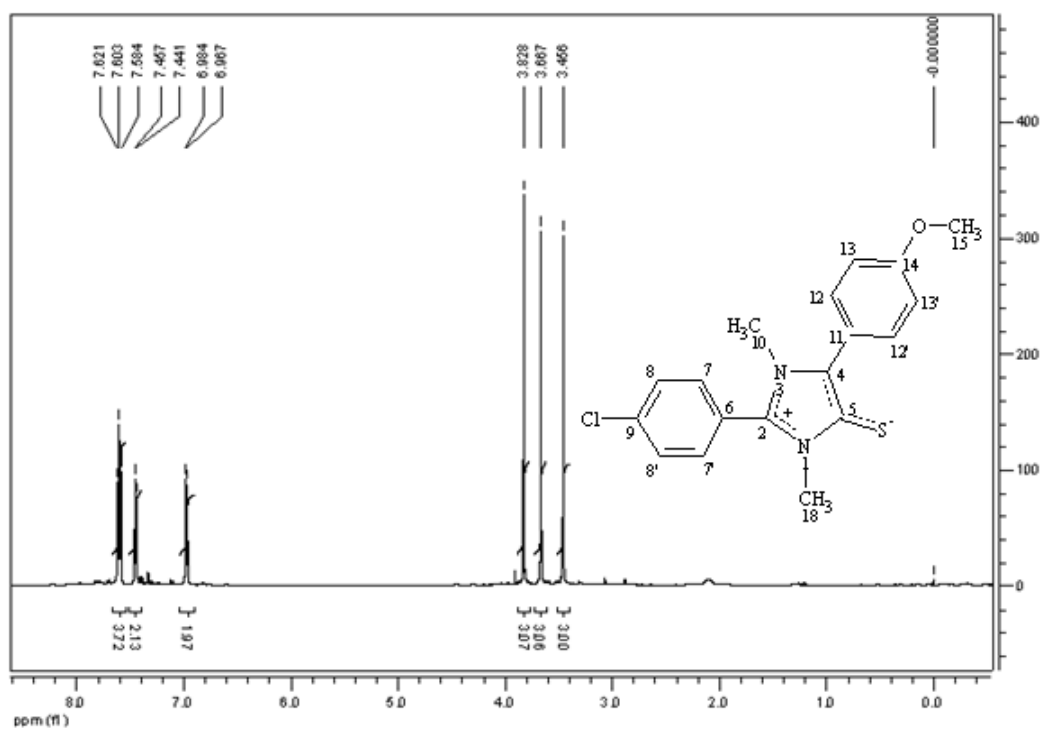
Espectro 9.21: Espectro de RMN ^{13}C (APT) de MI-3.1 (CDCl_3 , 125 MHz).



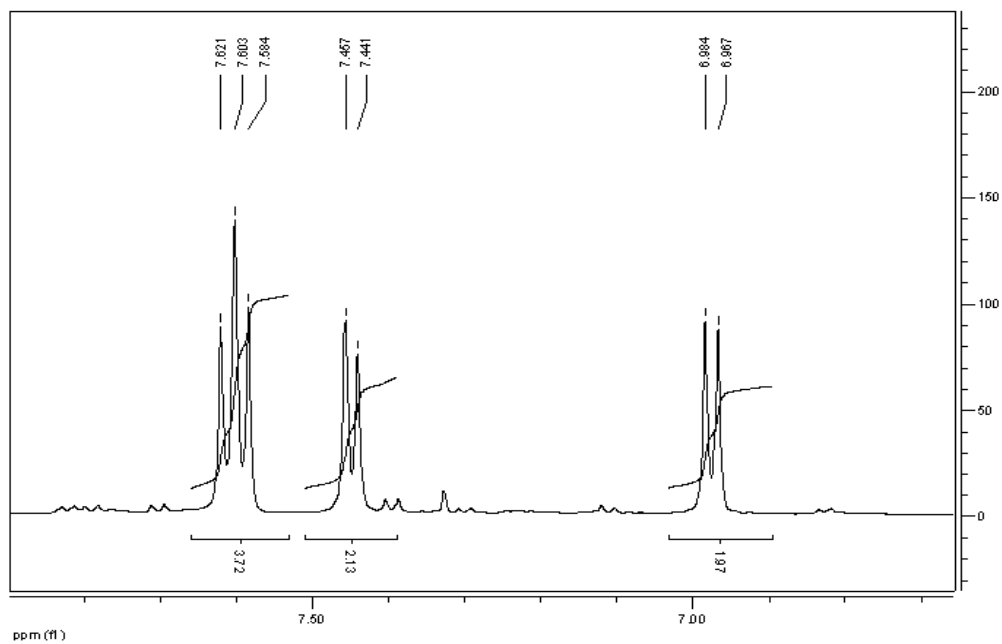
Espectro 9.22: Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de MI-3.1 na região δ 125 – 136 ppm (CDCl_3 , 125 MHz).



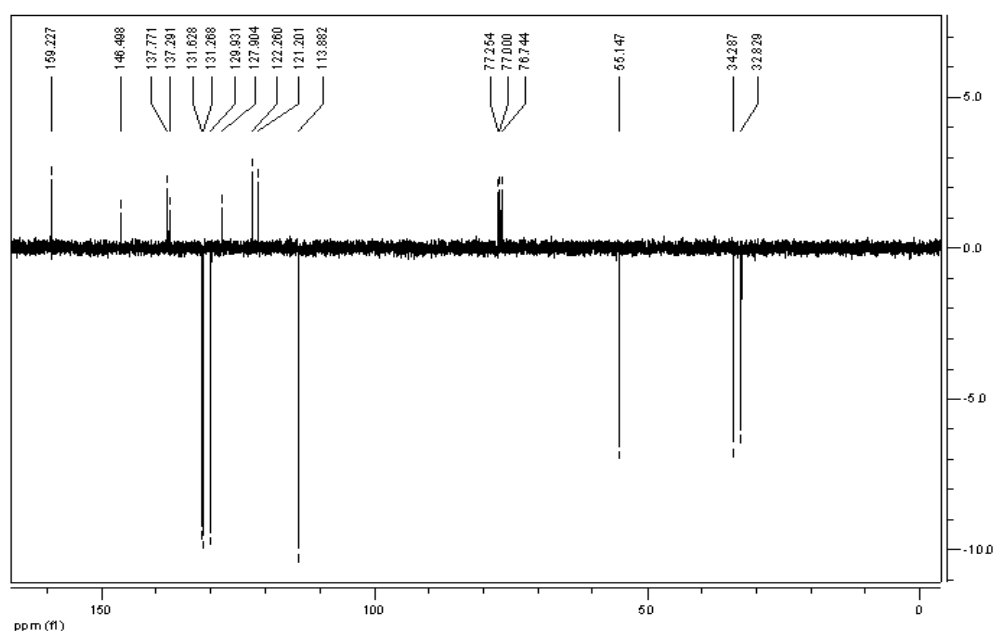
Espectro 9.23: Espectro de infravermelho de MI-3.2 em KBr.



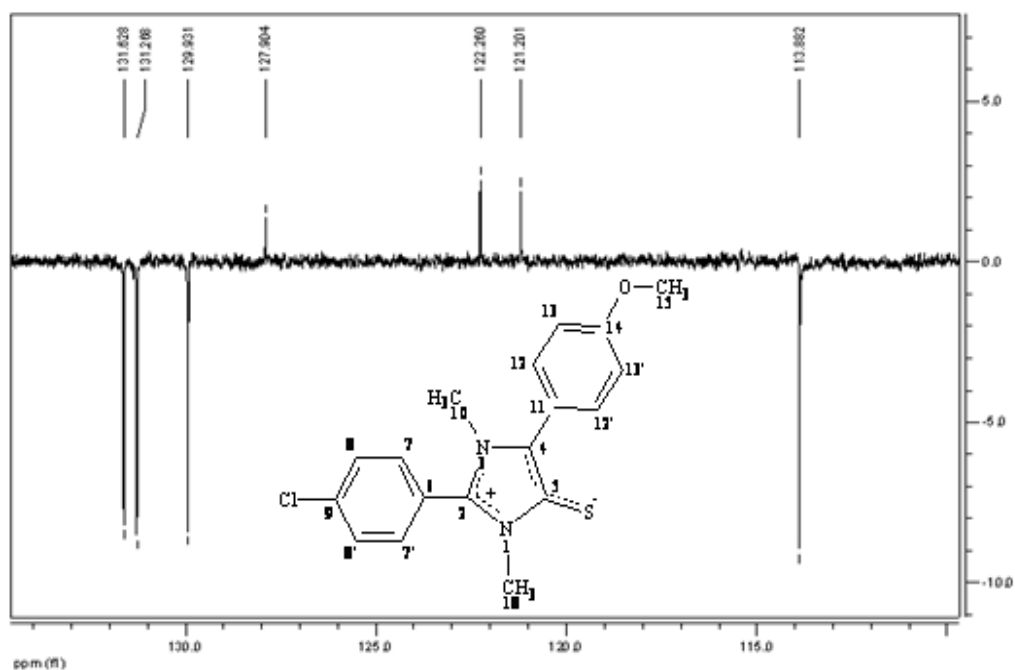
Espectro 9.24: Espectro de RMN ¹H de MI-3.2 (CDCl₃, 500 MHz).



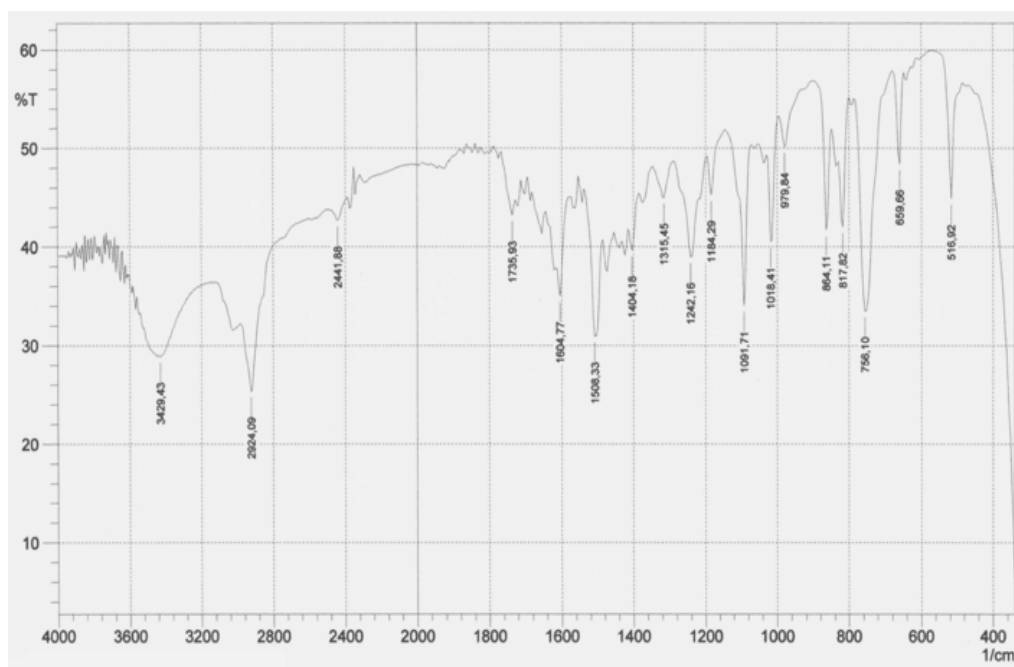
Espectro 9.25: Expansão do espectro de RMN ^1H de MI-3.2 na região δ 6,7 – 7,8 ppm (CDCl_3 , 500 MHz).



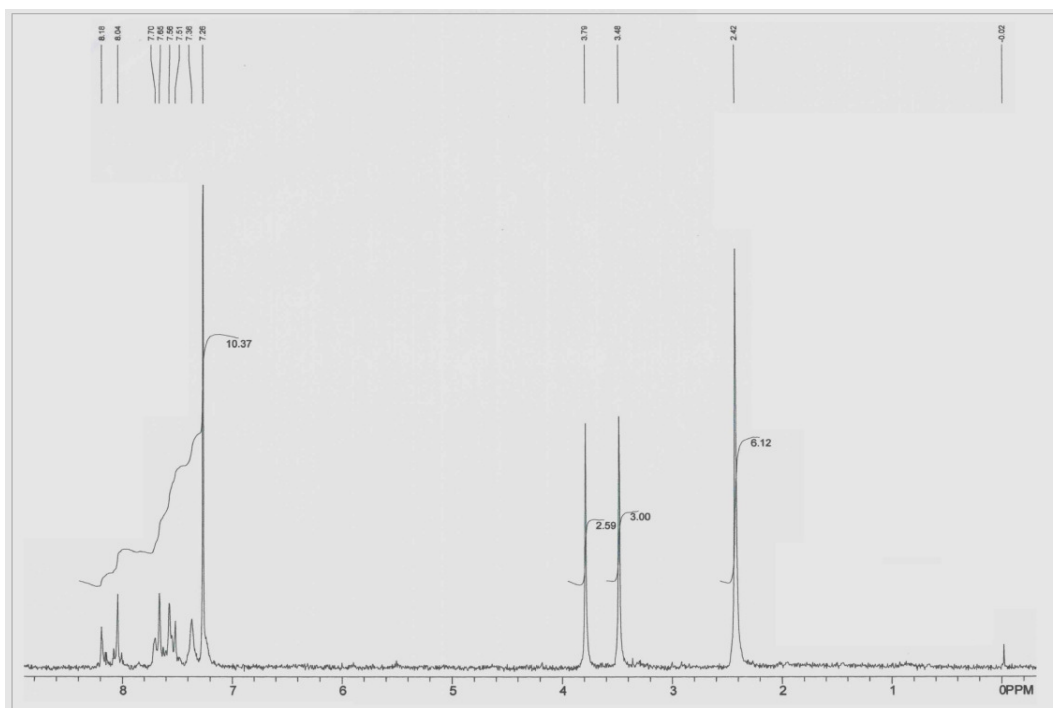
Espectro 9.26: Espectro de RMN ^{13}C (APT) de MI-3.2 (CDCl_3 , 125 MHz).



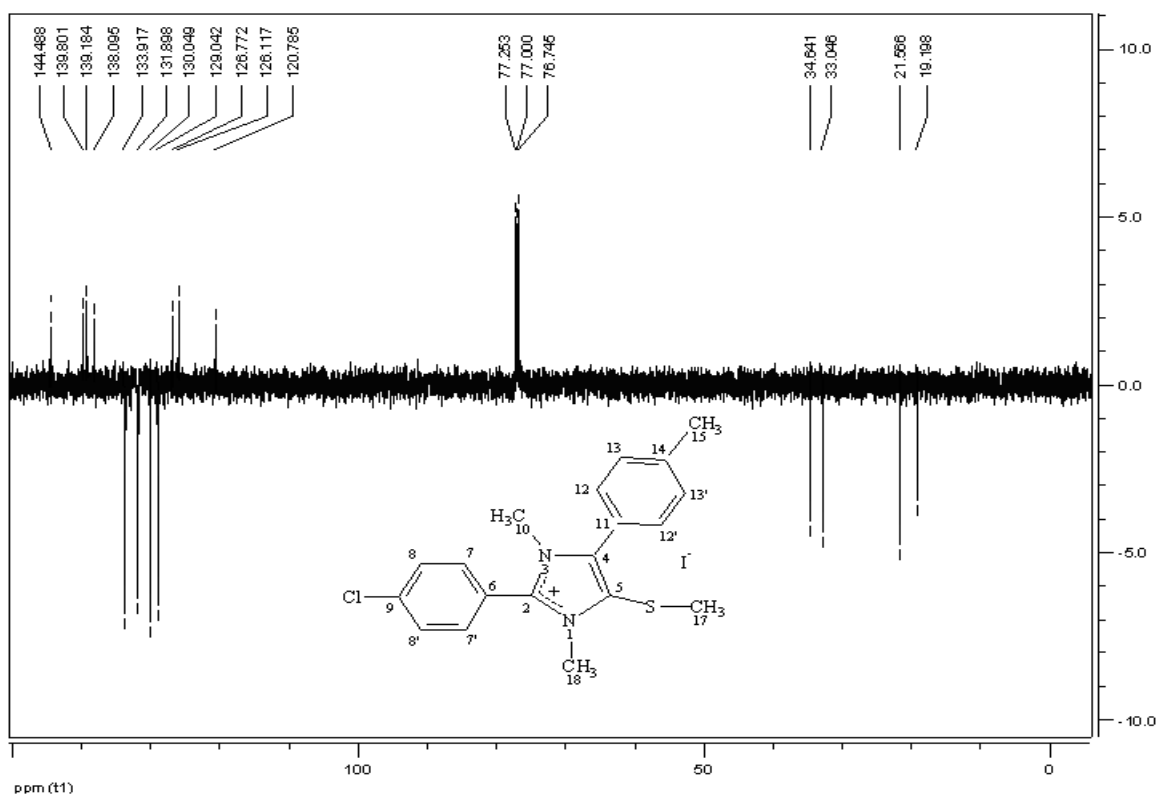
Espectro 9.27: Expansão do espectro de RMN ¹³C (APT) de MI-3.2 na região δ 100 – 140 ppm (CDCl₃, 125 MHz).



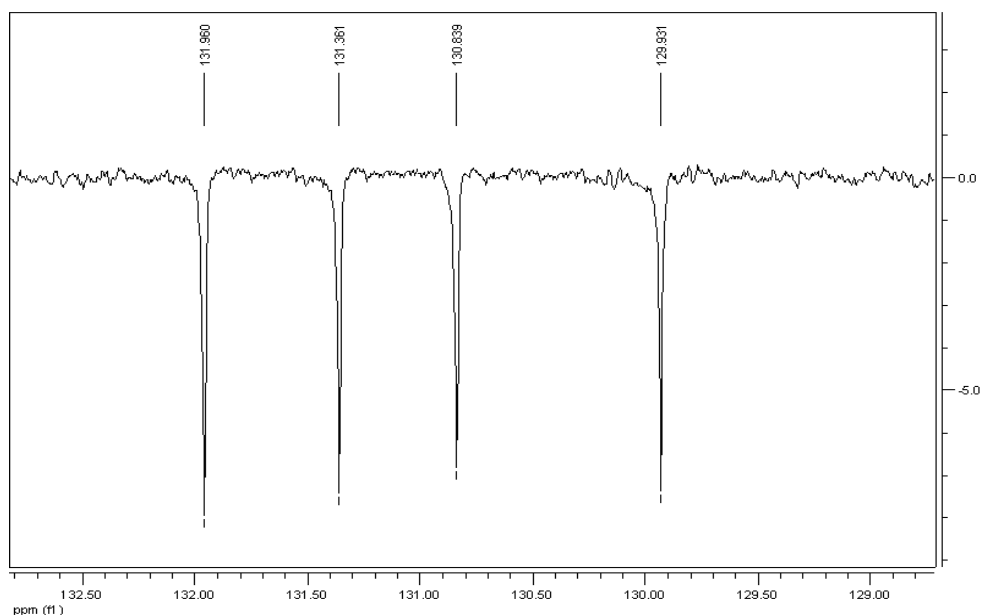
Espectro 9.28: Espectro de infravermelho de MI-4.1 em KBr.



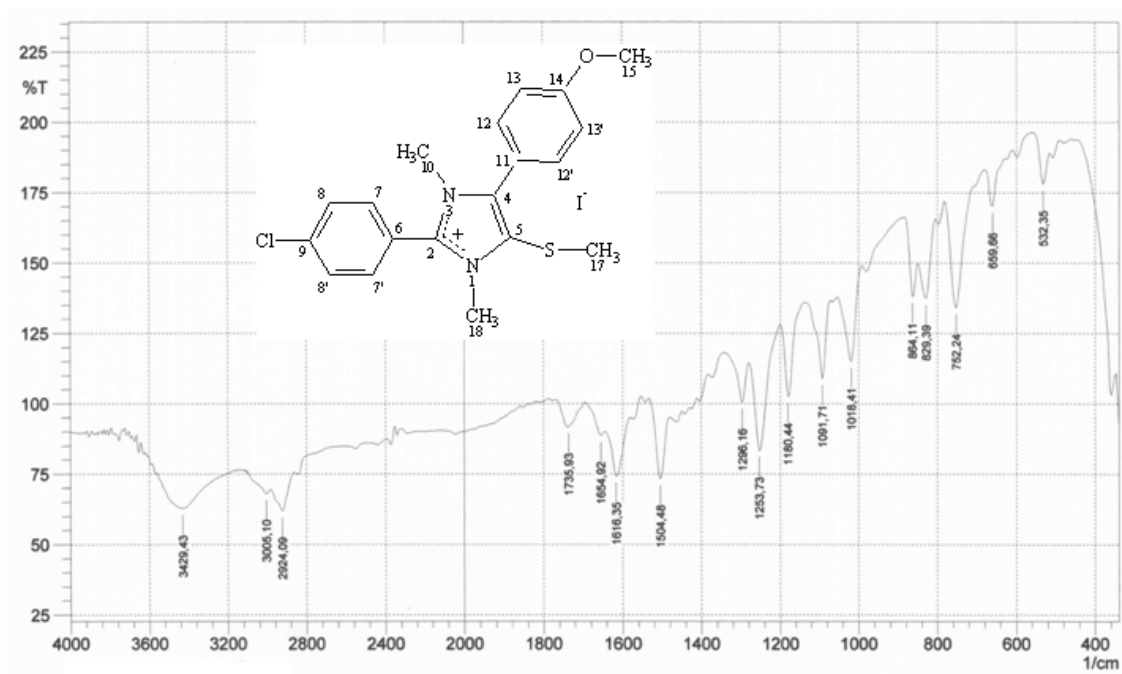
Espectro 9.29: Espectro de RMN ^1H de MI-4.1 (CDCl_3 , 60 MHz).



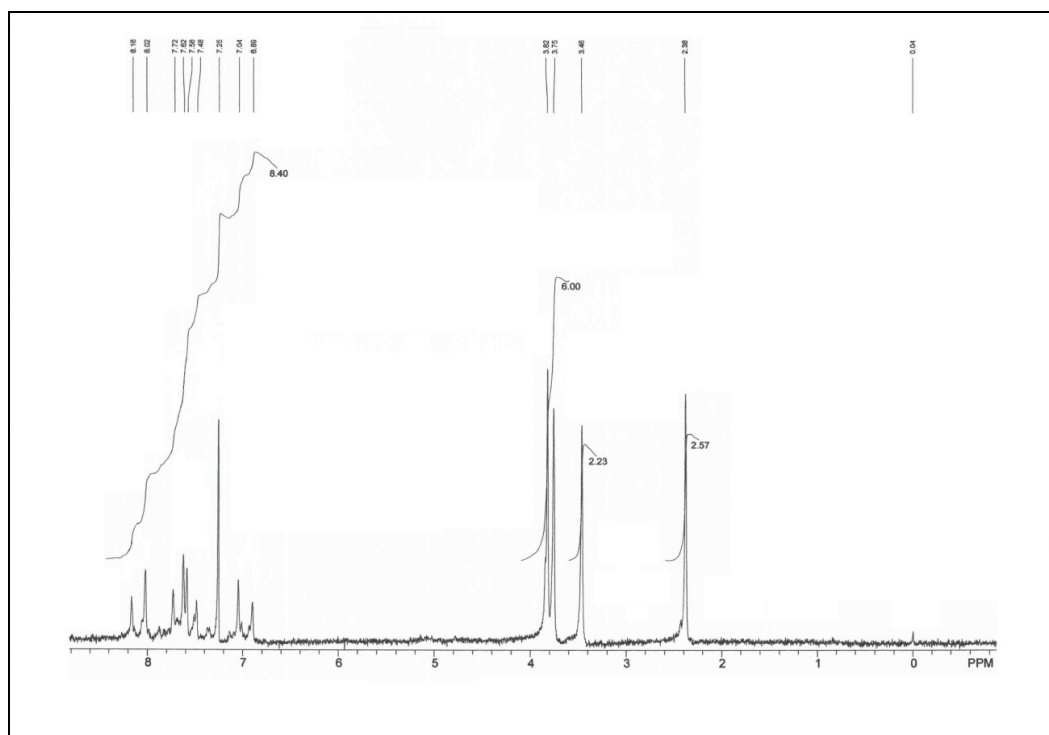
Espectro 9.30: Espectro de RMN ^{13}C (APT) de MI-4.1 (CDCl_3 , 125 MHz).



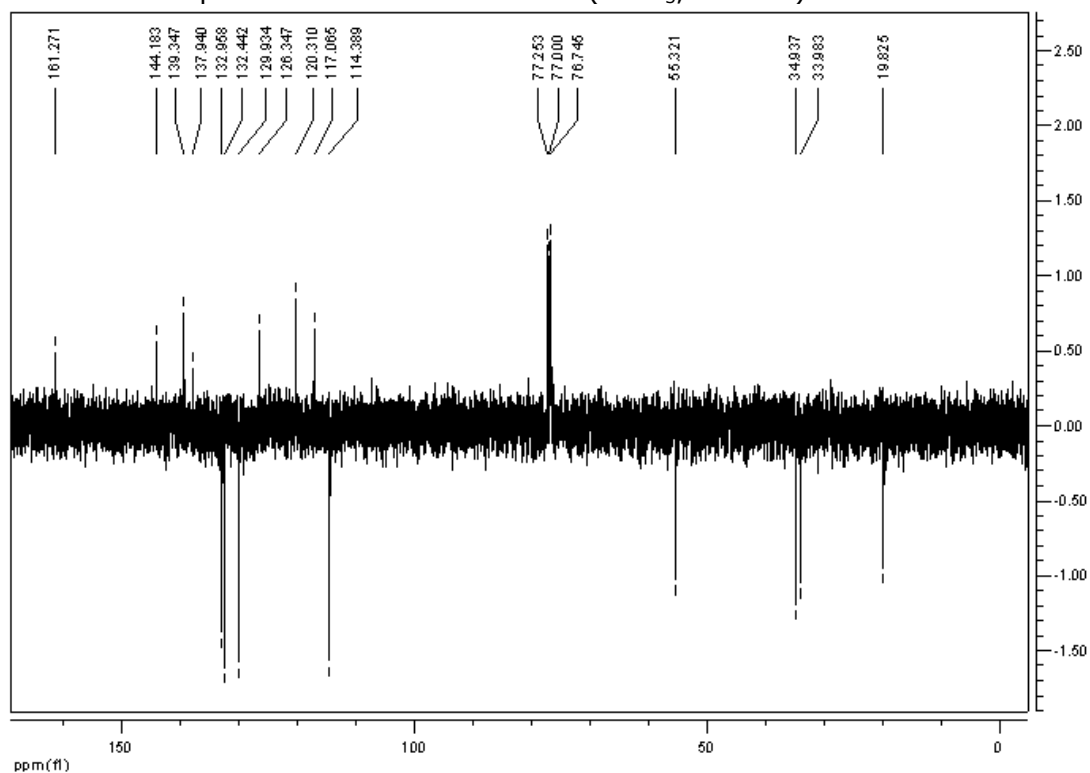
Espectro 9.31: Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de MI-4.1 na região δ 100 – 140 ppm (CDCl_3 , 125 MHz).



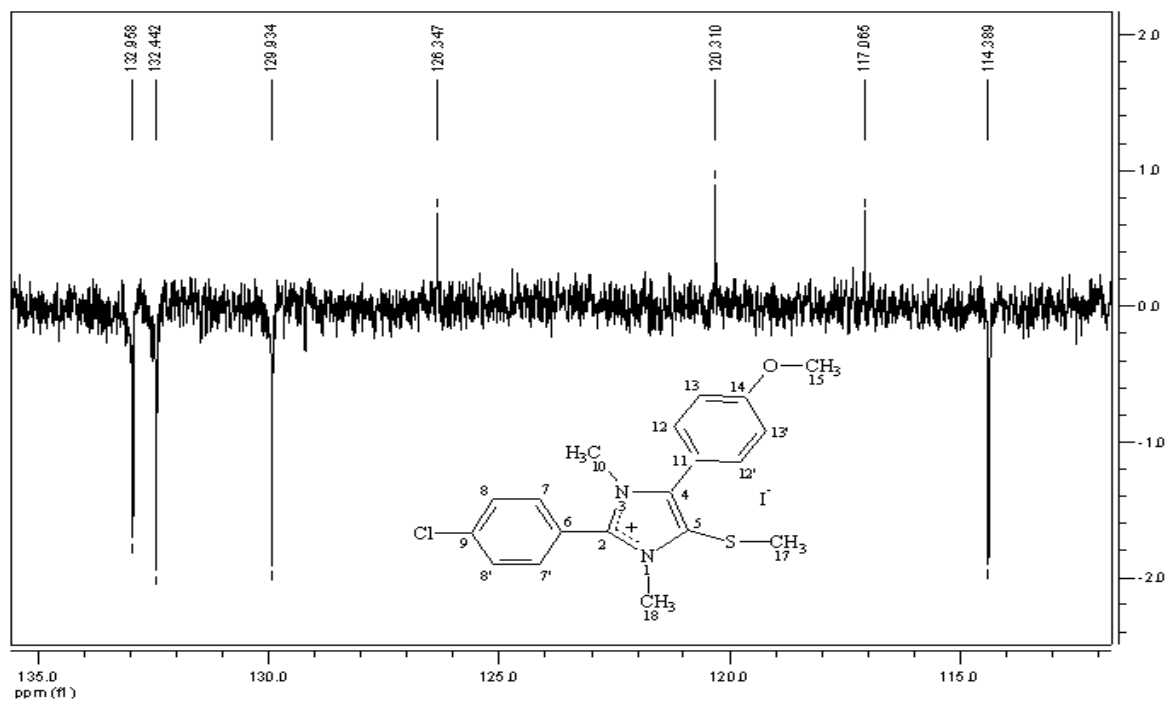
Espectro 9.32: Espectro de infravermelho de MI-4.2 em KBr.



Espectro 9.33: Espectro de RMN ^1H de MI-4.2 (CDCl_3 , 60 MHz).



Espectro 9.34: Espectro de RMN ^{13}C (APT) de MI-4.2 (CDCl_3 , 125 MHz).



Espectro 9.35: Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de MI-4.2 na região δ 102 – 135 ppm (CDCl_3 , 125 MHz).