

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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA
DE NOVOS COMPOSTOS MESOIÔNICOS DE NÚCLEO 1,3,4-
TIADIAZÓLIO-5-TIOLATO E SEUS DERIVADOS
FTALIMIDÍNICOS**

MARIA DA PENHA ALVES JALES FILHA

João Pessoa, Maio de 2006

MARIA DA PENHA ALVES JALES FILHA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA
DE NOVOS COMPOSTOS MESOIÔNICOS DE NÚCLEO 1,3,4-
TIADIAZÓLIO-5-TIOLATO E SEUS DERIVADOS
FTALIMIDÍNICOS**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Química do Departamento de Química, como parte dos pré-requisitos para obtenção do título de Mestre em Química. Área de Concentração: Química Orgânica.

ORIENTADOR: Petrônio Filgueiras de Athayde Filho, PhD

João Pessoa, Maio de 2006

Dedico esta Tese aos meus pais, Luiz Francisco Jales e Maria da Penha Alves Jales que sempre estiveram perto de mim em todos os momentos da minha vida me dando carinho e apoio para que eu prosseguisse com este trabalho.

AGRADECIMENTOS

À direção do Programa de Pós-graduação em Química do DQ-UEPB, pela oportunidade concedida.

Ao meu orientador Petrônio F. Athayde Filho pela orientação e ensinamentos prestados no decorrer deste trabalho.

Ao amigo Bruno Freitas Lira pela orientação e apoio na realização deste trabalho.

À amiga e colega de Graduação e Pós-Graduação Michaelle Santos Lima pela amizade, presença constante e colaboração na realização da parte experimental.

À amiga e colega de Graduação Francinalva Dantas de Medeiros pela amizade e companheirismo nos momentos bons e difíceis durante o decorrer de todos esses anos.

Ao amigo Fabiano Pereira dos Santos pela amizade, orientação e colaboração indispensável na realização deste trabalho.

Ao amigo Roberto Ives de Oliveira pela amizade, estímulo e apoio constantes.

Aos amigos Ana Luciana, André, Daniela, Danilo, Edneuzza, Hermann, Izeneide, Lucian, Maria do Livramento, Maria Fabiana e Raline pela convivência no decorrer desses anos.

Aos funcionários do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da UEPB, pela valiosa contribuição concedida para realização deste trabalho.

Ao funcionário Marcos Pequeno secretário do Programa de Pós-Graduação em Química pela amizade e apoio prestados.

A todas as pessoas, professores, alunos e funcionários que de forma direta ou indireta, contribuíram para na realização desta tese.

Aos meus pais Luiz Francisco Jales e Maria da Penha Alves Jales e ao meu irmão Luiz Fábio Alves Jales pelo amor, estímulo, apoio e educação que me deram para que eu conseguisse realizar esse trabalho.

A Deus pelo amor, força e estímulo que tem me feito sentir em todos os momentos da minha vida.

A Capes pelo apoio financeiro.

RESUMO

A necessidade de desenvolvimento de novos fármacos que sejam efetivos contra algumas doenças ainda sem tratamento e que possam substituir os já existentes, porém a custos menores e dotados de menores efeitos adversos tem impulsionado a comunidade científica a novas e incessantes pesquisas nesta área. Nas últimas décadas os progressos alcançados pela química medicinal sintética estimularam os pesquisadores à procura e ao planejamento racional de novas drogas de origem sintética ou semi-sintética em detrimento da utilização de extratos vegetais brutos. Compostos mesoiônicos possuem características estruturais que despertaram a atenção de pesquisadores na área da química medicinal devido à vasta gama de atividades biológicas atribuídas às suas diferentes classes. Derivados mesoiônicos que apresentem grupos imidínicos como substituintes são potenciais candidatos a compostos bioativos devido à união das propriedades biológicas consagradas conferidas pelo anel heterocíclico que nomeia o grupo com a reconhecida ação biológica do grupo funcional imida. Com o objetivo de observar o futuro aproveitamento desses compostos no que se refere à sua ação biológica, foi despertado o interesse de sintetizar derivados mesoiônicos do sistema 1,3,4-tiadiazólio-5-tiolato contendo grupos imidínicos na sua estrutura. Foram sintetizados dois compostos inéditos: o Mesoiônico 2-(ftalil)-3-(fenil)-1,3,4-tiadiazólio-5-tiolato e o Mesoiônico 2-(benzil-C-ftalil)-3-(fenil)-1,3,4-tiadiazólio-5-tiolato. A metodologia empregada envolveu a seguinte rota sintética: (1) Preparo do ácido contendo o grupo ftalimida ligado à sua estrutura; (2) Preparo do cloreto de ácido derivado da Ftalimida através do tratamento do ácido correspondente com cloreto de tionila; (3) Preparo do β -fenilditiocarbazoato de potássio, um precursor da síntese de sistemas mesoiônicos com grupo diazo ou triazo no anel; (4) Ciclização do derivado hidrazínico N, N-substituído através de sua reação com o cloreto de ácido derivado da Ftalimida e formação dos Mesoiônicos do sistema 1,3,4-tiadiazólio-5-tiolato. Os produtos foram recristalizados em etanol e o rendimento respectivo dos dois compostos foi de 74,41% e 33,40%. As estruturas químicas dos novos derivados mesoiônicos foram confirmadas através de técnicas espectroscópicas de Ressonância Magnética Nuclear uni e bidimensional (APT e HMQC), além de técnicas complementares como a espectroscopia do Infravermelho. A atividade antimicrobiana dos compostos foi avaliada pelo método de difusão em disco de papel em meio sólido (Método Kirby Bauer) e foi observado que os compostos mesoiônicos testados na concentração de 200 $\mu\text{g/mL}$ não apresentaram atividade biológica apreciável frente aos microorganismos testados.

Palavras-chave: Mesoiônico. Imida. 1,3,4-tiadiazólio-5-tiolato.

ABSTRACT

The development need of new medicinal agents that could be more powerful and effective against some yet no treatment diseases and that could displace the more costive old ones has challenged the scientific community to news and everlasting researches in this area. In the last decades improvement reached by the synthetic medicinal chemistry instigated researchers to design and find new synthetic and hemi-synthetic new agents in place to look forward vegetable crude extracts. Mesoionic compounds hold structural features that made medicinal chemistry look them carefully once the different chemical classes of those compounds showed a broad range of biological activities. Imidinic substituted mesoionic derivatives are potentials bioactive compounds candidates due to the linkage between the two well known biologic action of both mesoionic ring and the imidinic functional group. With the aim to investigate the use of these compounds as bioactives ones, mesoionic derivatives from the 1,3,4-thiadiazolium-5-thiolate ring containing imidinic substituents in their structures were synthesized by our research team. The two first compounds planned this way were mesoionic 2-(phtalyl)-3-(phenyl)-1,3,4-thiadiazolium-5-thiolate and mesoionic 2-(phenyl)-C-phtalyl)-3-(phenyl)-1,3,4-thiadiazolium-5-thiolate, both never once related in the literature. The methodology used was based in four steps synthetic pathways: (1) Acid containing phtalymidinic structure preparation; (2) Phtalymidinic chloride preparation by the reaction between phtalymidinic acid prepared before and thionyl chloride; (3) Synthesis of β -Phenyldithiocarbazoate potassium, an hidrazinic N,N-substituted derivative precursor of diazo or triazol rings mesoionic systems; (4) Hidrazinic N,N-substituted derivative ciclization trough its reaction with phtalymidinic acid chloride leading to mesoionics 1,3,4-thiadiazolium-5-thiolate system synthesis. The compounds were recrystalized in ethanol and their yield were 74.41% for the first one and 33, 40% for the second. Their chemical structures were confirmed by spectroscopic methods like mono and bidimensional hydrogen and carbon nuclear magnetic resonance (APT and HMQC) and FT-infrared spectroscopy. Antimicrobial activity of the two new compounds was evaluated by the Kirby Bauer diffusion method. After incubation period, the mesoionic compounds in a concentration of 200 $\mu\text{g/mL}$ did not showed any antimicrobial activity against the fungi and bacteria tested.

Key words: Mesoionic.Imide.1, 3, 4 –thiadiazolium-5-thiolate.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Espectro de RMN ^{13}C (APT) do M-1B (CDCl_3 , 50 MHz)	77
Figura 2:	Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do M-1B na região de 124 – 138 ppm (CDCl_3 , 50 MHz).	77
Figura 3:	Espectro de RMN ^1H de M-1B (CDCl_3 , 200 MHz)	78
Figura 4:	Expansão do espectro de RMN ^1H de M-1B na região 7,5 – 8,0 ppm (CDCl_3 , 200 MHz).	79
Figura 5:	Espectro de correlação heteronuclear (HMQC) do M-1B (CDCl_3 , 200 e 50 MHz).	80
Figura 6:	Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HMQC) do M-1B (CDCl_3 , 200 e 50 MHz).	81
Figura 7:	Espectro de infravermelho do M-1B em KBr, cm^{-1} .	82
Figura 8:	Espectro de RMN ^{13}C (APT) do M-2B (CDCl_3 , 50 MHz).	82
Figura 9:	Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do M-2B na região de 124 – 137 ppm (CDCl_3 , 50 MHz).	83
Figura 10:	Espectro de RMN ^1H de M-2B (CDCl_3 , 200 MHz).	83
Figura 11:	Expansão do espectro de RMN ^1H de M-2B na região 6,5 – 7,9 ppm (CDCl_3 , 200 MHz).	84
Figura 12:	Espectro de correlação heteronuclear (HMQC) do M-2B (CDCl_3 , 200 e 50 MHz).	85
Figura 13:	Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HMQC) do M-2B (CDCl_3 , 200 e 50 MHz).	86
Figura 14:	Espectro de infravermelho do M-2B em KBr, cm^{-1} .	87

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Alguns dos sistemas mesoiônicos tipo A descritos na literatura.	10
Tabela 2	Alguns dos sistemas mesoiônicos do tipo B descritos na literatura.	11
Tabela 3	Deslocamento químico em ppm de RMN ^{13}C de algumas sidnonas-substituídas.	32
Tabela 4	Deslocamento químico de RNM ^{13}C de derivados mesoiônicos do sistema 1,3,4-triazólio-5-tiol.	33
Tabela 5	Deslocamento químico de RMN ^{13}C de derivados mesoiônicos do Sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato.	34
Tabela 6	Comparação dos deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C da ftalilglicina e 2-fenil-ftalilglicina	55
Tabela 7	Valores de bandas de absorção de deformação axial no Espectro de Infravermelho de alguns grupos funcionais de M-1B e M-2B.	56
Tabela 8	Atribuições dos δ dos carbonos quaternários e CH_2 em ppm (M-1B).	59
Tabela 9	Atribuições dos deslocamentos químicos dos carbonos aromáticos em ppm (M-1B).	60
Tabela 10	Atribuições dos deslocamentos químicos dos carbonos quaternários (M-2B)	62
Tabela 11	Atribuições dos deslocamentos químicos dos carbonos alifáticos e/ou aromáticos em ppm (M-2B).	62
Tabela 12	Comparação entre os deslocamentos químicos de ^{13}C e ^1H em ppm entre os compostos M-1B e M-2B.	63
Tabela 13	Resultados dos testes de atividade biológica dos compostos mesoiônicos sintetizados.	71

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

D	-	Debyes
DCC		D iciclohexilcarbodiimida
DMSO		D imetilsufóxido
HMQC	-	H eteronuclear M ultiple Q uantum C oherence
HOMO	-	H ighest O ccupied M olecular O rbital
IV	-	Espectroscopia de Infravermelho
Hz	-	Hertz
J	-	Constante de acoplamento (em Hertz)
LUMO	-	L owest U noccupied M olecular O rbital
m		Multipeto
RMN ¹ H	-	R essonância M agnética N uclear de P rótio
RMN ¹³ C	-	R essonância M agnética N uclear de C arbono Treze
s	-	Singleto
δ	-	Deslocamento químico em parte por milhão – (ppm)
TMS		T etrametilsilano
TNF-α		F ator de N ecrose T umoral-α
UFC		U nidade F ormadora de C olônia

SUMÁRIO

1 – Revisão	1
1.0 – Introdução	2
1.1 – Revisão	2
1.1.1 – Histórico	2
1.1.2 – Conceito e definições de compostos mesoiônicos	5
1.1.3 – Classificação dos compostos mesoiônicos	6
1.1.3.1 – Compostos mesoiônicos tipo A	8
1.1.3.2 – Compostos mesoiônicos tipo B	8
1.1.4 – Propriedades químicas dos compostos mesoiônicos	11
1.1.4.1 – Reação de cicloadição e cicloreversão 1,3-dipolar	11
1.1.4.2 – Tautomerismo anel-cadeia	14
1.1.5 – Representação	15
1.1.6 – Nomenclatura dos compostos mesoiônicos	16
1.1.7 – Síntese de compostos mesoiônicos	17
1.1.7.1 – Síntese envolvendo ciclodesidratação	17
1.1.7.2 – Ciclização de compostos Hidrazínicos N, N-substituídos	19
1.1.7.3 – Interconversão de sistemas mesoiônicos	20
1.1.7.4 – Reações de cicloadição e cicloreversão 1,3-dipolar	21
1.1.8 – Propriedades espectrométricas e espectroscópicas de compostos Mesoiônicos	22
1.1.8.1 – Espectrometria de massa	22
1.1.8.2 – Espectroscopia de infravermelho	27
1.1.8.3 - Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H	29
1.1.8.4 – Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C	31
1.1.9 – Atividade biológica dos compostos mesoiônicos	34
1.1.10 – Fármacos com o grupo funcional Imida	37
2. – Objetivos	41
3. - Estudos Experimentais	43
3.0 – Parte Experimental	44
3.1 – Estudos químicos	44
3.1.1 – Preparação de ftalilglicina	46
3.1.2 – Preparação de 2-fenil-ftalilglicina	47

3.1.3 – Preparação do cloreto de ftalilglicila	47
3.1.4 – Preparação do cloreto de 2-fenil-ftalilglicila	47
3.1.5 – Preparação do β -Fenilditiocarbazoato de Potássio	48
3.1.6 – Preparação do Meso-iônico 2-(ftalil)-3-(fenil) -1,3,4-tiadiazólio-5-tiolato	49
3.1.7 – Preparação do Meso-iônico 2-(benzil-C-ftalil)-3-(fenil) -1,3,4-tiadiazólio-5-tiolato	50
3.2 – Estudos Biológicos	51
4. - Resultados e Discussão	53
4.0 - Resultados e Discussão	54
4.1 – Síntese e caracterização dos compostos intermediários	54
4.2 – Síntese dos compostos meso-iônicos do sistema 1,3,4-tiadiazólio-5-tiolato	55
4.3 – Determinação estrutural dos compostos meso-iônicos do sistema 1,3,4-tiadiazólio-5-tiolato	56
4.4 – Proposta de mecanismos para obtenção dos compostos meso-iônicos	63
4.4.1 – Mecanismo proposto à síntese da ftalilglicina e da 2-fenil-ftalilglicina	64
4.4.2 – Mecanismo proposto à síntese do cloreto de ftalilglicila e do cloreto de 2-fenil-ftalilglicila	65
4.4.3 – Mecanismo proposto à síntese do β -Fenilditiocarbazoato de Potássio	67
4.4.4 – Mecanismos propostos à síntese dos compostos meso-iônicos do sistema 1,3,4-tiadiazólio-5-tiolato	69
4.5 – Ensaio de Atividade Antimicrobiana	70
5. – Conclusões	72
6. – Perspectivas	74
7. – Anexos	76
8. – Referências	88

1. Revisão

1.0 - Introdução

A necessidade de desenvolvimento de novos fármacos que sejam efetivos contra algumas patologias ainda sem tratamento e que possam substituir os já existentes, porém a custos menores e dotados de menores efeitos adversos, tem impulsionado a comunidade científica a novas e incessantes pesquisas nesta área¹.

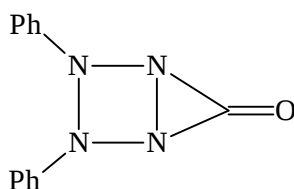
Os progressos alcançados pela química medicinal sintética nas últimas décadas mudaram o panorama da terapêutica moderna, fazendo com que extratos vegetais brutos de composição química complexa e, muitas vezes, obscura, fossem substituídos por substâncias puras de composição e estrutura química definida que, por ventura, poderiam vir a se tornar fármacos e posteriormente medicamentos úteis, de modo que, atualmente, cerca de 85 % dos fármacos disponíveis são de origem sintética². A partir de então, a procura e o planejamento racional de novas drogas de origem sintética ou semi-sintética foi intensificada, dando um grande impulso à Química Medicinal, ciência que trata da concepção, descoberta, planejamento, identificação e preparação de agentes biologicamente ativos, assim como o conhecimento, a nível molecular, do metabolismo, das interações com receptores que determinam a atividade biológica e da construção de relações estrutura-atividade³.

Os compostos mesoiônicos possuem características estruturais que despertaram a atenção de pesquisadores na área da química medicinal, devido à vasta gama de atividades biológicas atribuídas as diferentes classes desses compostos. A relativa facilidade de sua preparação e a possibilidade de geração de diversos tipos de derivados com modificações estruturais planejadas torna os compostos mesoiônicos um alvo promissor para o desenvolvimento de produtos bioativos em diversos sistemas biológicos.

1.1 - Revisão

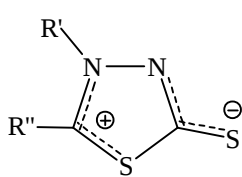
1.1.1 - Histórico

Apesar do termo “mesoiônico” ter sido criado apenas em 1949 por Baker e cols.⁴ a preparação do primeiro composto desta classe de heterocíclicos foi relatada na literatura há mais de cem anos, quando em 1882 Fischer e Besthorn⁵ sintetizaram o primeiro composto atualmente classificado como mesoiônico, chamado na época de “desidroditizona” e representado pela estrutura bicíclica (1):

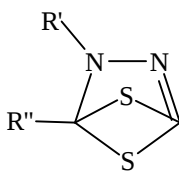


(1)

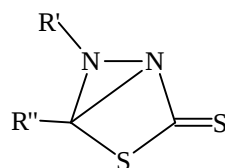
Em 1895, os compostos conhecidos hoje como mesoiônicos do sistema 1,3,4-tiadiazólio-5-tiolato (2), foram sintetizados pela primeira vez por Busch⁶⁻¹⁰ que originalmente chamou de “endo-tiadihidrotiadiazólio” e sugeriu as seguintes estruturas (3) e/ou (4):



(2)

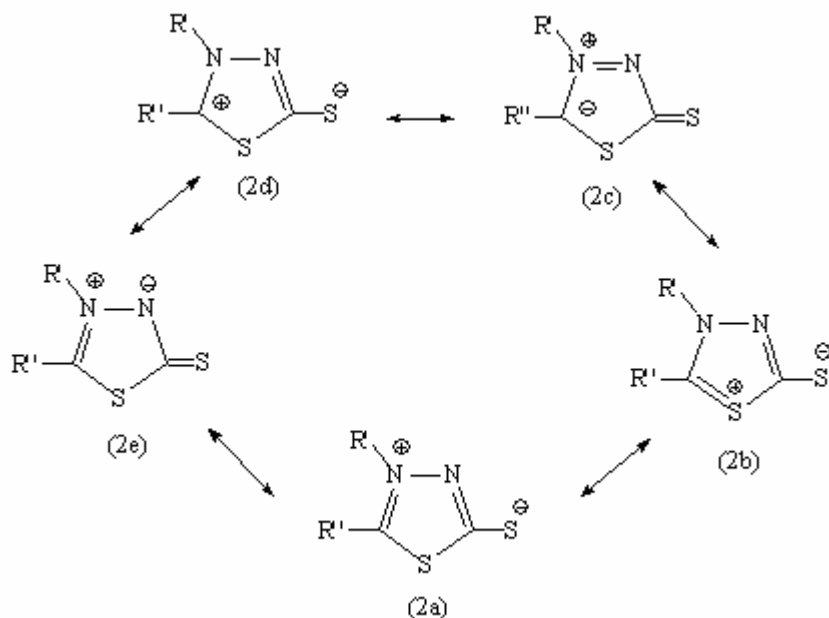


(3)

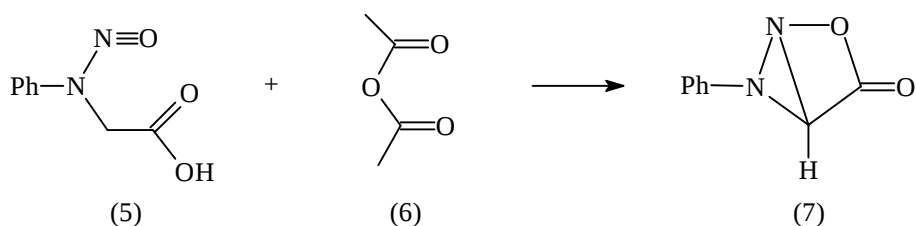


(4)

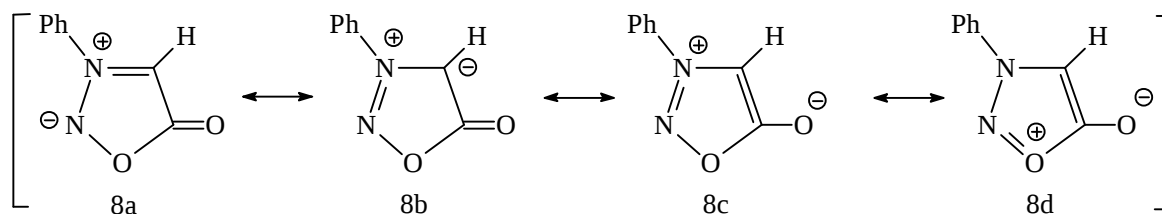
Em 1938, Schönberg¹¹ sugeriu que os compostos sintetizados por Busch poderiam ser melhor representados por estruturas monocíclicas de cinco membros híbridos de ressonância das estruturas (2a – 2e).



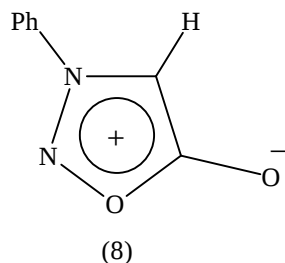
Em 1935, Earl e Mackney^{12, 13} prepararam a N-fenilsidnona (7) a partir da reação entre a N-nitroso-N-fenil-glicina (5) e o anidrido acético (6). Na época a estrutura bicíclica (7) recebeu o nome de “Sydnone”, por ter sido sintetizada na Universidade de Sydney, Austrália.



Entre 1949 e 1957 Baker e Ollis^{4, 14}, através de estudos de ultravioleta, propuseram que a sidnona (7) possuía caráter aromático e que não podia ser representada de maneira adequada por estruturas totalmente covalentes e/ou polares. Sugeriram então que a sidnona fosse representada como híbrida de ressonância das diversas formas canônicas (8a – 8d),



ou seja, imaginaram que o anel da representação (8) possuía caráter aromático devido ao número do tipo $(4n+2)$ de elétrons π , onde n é igual a 1.



A partir da década de 60, muitos estudos mostraram avanços tanto na área da síntese bem como na determinação estrutural desses compostos.

1.1.2 - Conceito e definições de compostos mesoiônicos

O conceito dos compostos mesoiônicos tem sofrido mudanças através dos anos.

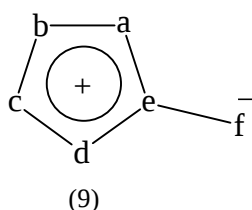
Em 1949 Baker e cols.⁴ propuseram a primeira definição para essa classe de compostos: "(a) um anel aromático de 5 ou 6 membros que não é capaz de ser representado

totalmente por uma estrutura covalente; (b) todos os átomos do anel possuem elétrons π para formar o sexteto deslocalizado; (c) o anel tem uma carga parcial positiva que é compensada por uma carga negativa correspondente num átomo ou grupo exocíclico; (d) o anel deve ser plano ou quase plano e possuir considerável energia de ressonância".

Em 1957 Baker e cols.¹⁴ sugeriram o termo “mesoiônico” para descrever compostos heterocíclicos com características ao mesmo tempo mesoméricas e iônicas.

Em 1976, Ollis e Ramsden¹⁵ resolveram mudar o conceito aplicado a esses compostos anteriormente por Baker e cols.⁴, com o objetivo de limitar o uso do termo “mesoiônico” apenas aos compostos heterocíclicos de 5 membros.

Em 1978, Potts¹⁶ classificou os compostos mesoiônicos como um sistema heterocíclico de 5 membros que não pode ser representado por estruturas normais, covalentes ou polares, sendo melhor representado por um híbrido de todas as formas possíveis carregadas. Além disso, sugeriu que houvesse a existência de um caráter aromático do tipo $(4n+2)$ elétrons π no anel. A partir desta definição, compostos mesoiônicos são betainas heteroaromáticas representadas pela estrutura geral (9), onde **a**, **b**, **c**, **d**, **e** e **f** são átomos ou grupo de átomos, ou derivados do carbono ou heteroátomos.



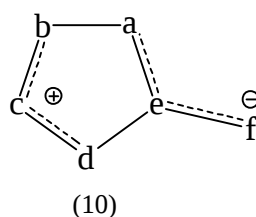
Nos dias atuais, essa definição¹⁷ refere-se à definição de betainas heterocíclicas mesoméricas conjugadas, onde betainas mesoméricas são moléculas neutras conjugadas que podem ser representadas somente por estruturas dipolares nas quais as cargas positivas e negativas estão restritamente deslocalizadas dentro de um sistema π de elétrons.

Em 1992 Miller, Simas e cols.^{18, 19} criaram duas novas definições para esses compostos. A primeira¹⁸ baseia-se em evidências químicas: "Compostos mesoiônicos são betainas com anéis de cinco membros poli-heteroatômicos, estabilizados por deslocalização de elétrons e com momentos dipolares maiores que 5 Debyes (D), nos quais elétrons e uma carga positiva estão deslocalizados sobre parte do anel e sobre grupos ligantes e nos quais elétrons e uma carga negativa, formalmente em um átomo α (normalmente um heteroátomo), estão deslocalizados sobre a parte remanescente do anel. A deslocalização de elétrons e carga negativa podem ser estendidas numa cadeia lateral ligada ao átomo α ". A segunda¹⁹ baseia-se em estudos teóricos: "Compostos mesoiônicos são aqueles caracterizados por: (a) um anel

plano de 5 membros com pelo menos uma cadeia lateral cujo átomo α também esteja situado no plano; (b) um alto momento dipolar e (c) um alto momento quadrupolar".

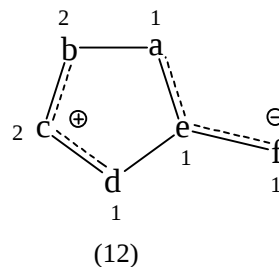
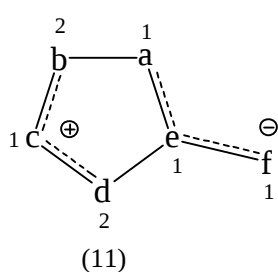
De acordo com as evidências experimentais e teóricas, eles formularam o seguinte conceito²⁰: "Compostos mesoiônicos são betaínas heterocíclicas planas de 5 membros com pelo menos uma cadeia lateral cujo átomo α também está no mesmo plano do anel e com momentos de dipolo da ordem de 5D. Os elétrons estão deslocalizados sobre duas regiões separadas por duas ligações 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".

A partir desta definição²⁰ podemos observar que compostos mesoiônicos não são aromáticos apesar de serem estabilizados por deslocalização de elétrons e cargas. A estrutura (10) é uma forma representativa geral para descrever os compostos mesoiônicos, onde a–f são átomos ou grupo de átomos derivados de carbono ou heteroátomos.



1.1.3 - Classificação dos compostos mesoiônicos

Ollis e Ramsden^{15, 21-23} propuseram que os compostos mesoiônicos estariam divididos em dois grupos: tipo A e tipo B, os quais são representados respectivamente pelas estruturas (11) e (12):

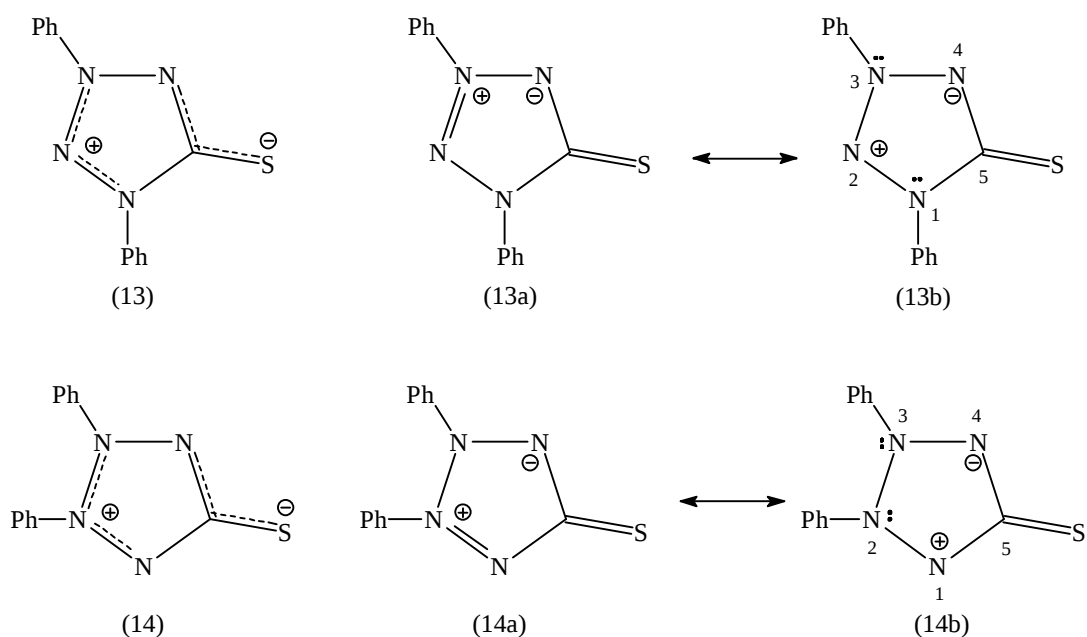


Onde: **a, b, c, d, e** ou **f** podem ser átomos de **C, N, O, S** ou **Se** e que **1** e **2** indicam o número de elétrons π com que cada átomo contribui, num total de 8 deslocalizados nas duas regiões do sistema, dos quais 6 desses elétrons pertencem ao anel de 5 membros e 2 se encontram no átomo exocíclico, deslocalizados no sistema conjugado.

O principal aspecto que os diferencia é o tautomerismo^{15, 24}. No caso do mesoiônico tipo A, o tautômero mais estável é o cíclico e, para o tipo B, a forma mais estável é a acíclica.

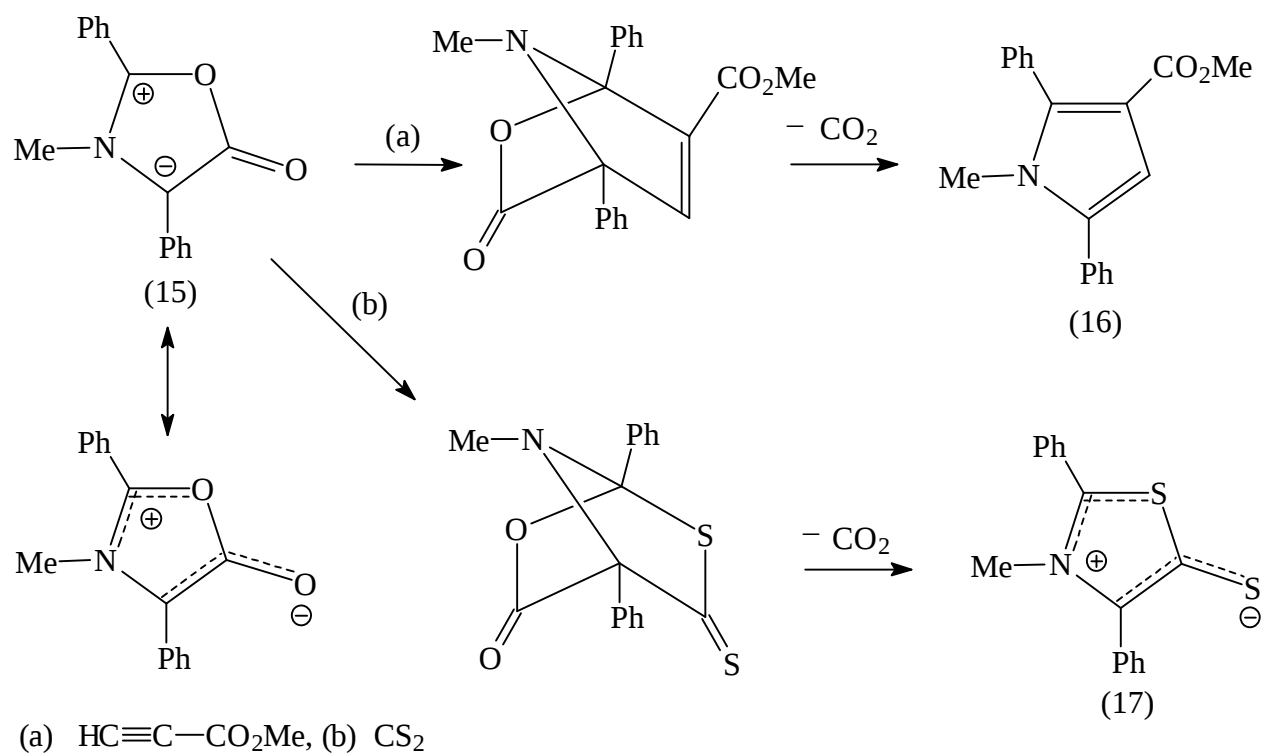
Como exemplo do tipo A temos o composto 1,3-difenil-1,2,3,4-tetrazólio-5-tiolato (13b), enquanto seu isômero desidroditizona (14b) representa o tipo B.

Analisando-se as formas canônicas (13b) e (14b), podemos perceber melhor essa diferença. A contribuição dos dois pares de elétrons na estrutura (13b), nos átomos de nitrogênio 1 e 3 indica que o mesoiônico é do tipo A, enquanto que na estrutura (14b) esses pares de elétrons estão localizados nos átomos de nitrogênio 2 e 3, o que os classifica como sendo do tipo B.



1.1.3.1 - Compostos mesoiônicos do tipo A

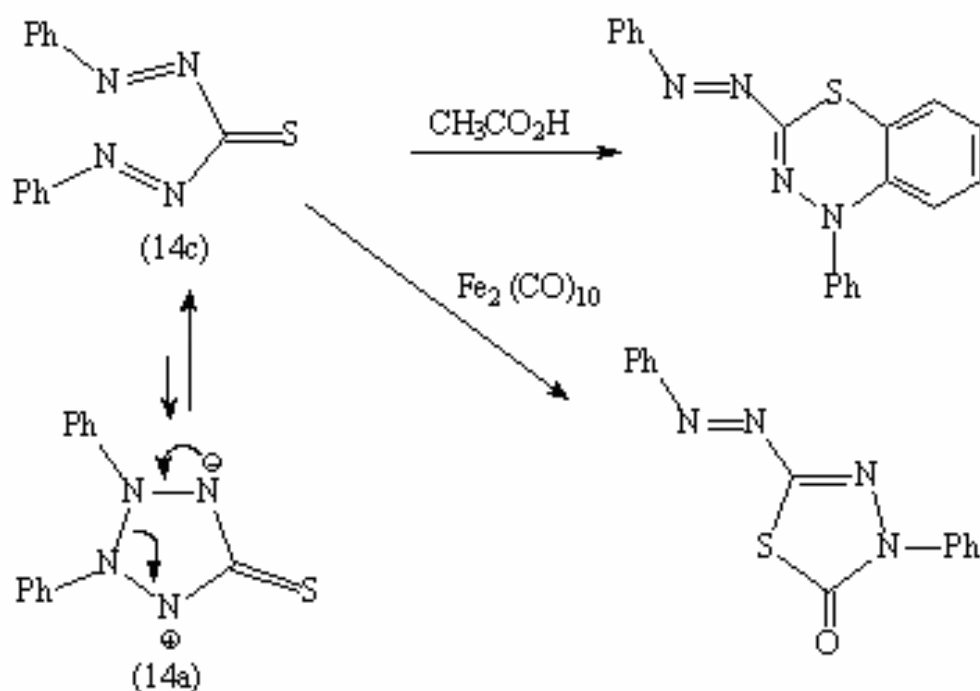
O que caracteriza os compostos mesoiônicos do tipo A é a participação destes nas reações de cicloadição e cicloreversão 1,3-dipolar^{15, 24}. Um exemplo é a reação do mesoiônico 2,4-difenil-3-metil-1,3-oxazólio-5-olato (15) com os dipolarófilos (a)-propargilato de metila e (b)-dissulfeto de carbono, dando os produtos (16) e (17) respectivamente. Observar o esquema 1:



Esquema 1

1.1.3.2 - Compostos mesoiônicos do tipo B

A principal propriedade dos mesoiônicos do tipo B é que sofrem abertura do anel para formar tautômeros acíclicos¹⁵. A reação de desidroditizona (14) é um exemplo de equilíbrio envolvendo os tautômeros (14a $\leftrightarrow$ 14c) onde o tautômero acíclico é o mais estável. Observar



seguinte:

Esquema 2

Fazendo a substituição de **a**, **b**, **c**, **d**, **e** e **f** nas estruturas (11) e (12) por átomos de carbono, nitrogênio, oxigênio e enxofre, podemos obter 144 estruturas mesoiônicas diferentes possíveis do tipo A e 84 do tipo B. Nas tabelas 1 e 2 seguintes alguns sistemas mesoiônicos^{15, 21, 23, 25} dos tipos A e B são mostrados respectivamente:

SISTEMAS MESOIÔNICOS DO TIPO A

Tabela 1: Alguns dos sistemas mesoiônicos tipo A descritos na literatura¹⁵.

SISTEMA Exemplo	átomos ou grupo de átomos					
	A	B	C	D	E	F
OXAZÓLIO						
1,3-oxazólio-5-olato	O	CR	NR	CR	C	O
DIAZÓLIO						
1,3-diazólio-4-olato	NR	CR	NR	CR	C	O
TIAZÓLIO						
1,3-tiazólio-5-tiolato	S	CR	NR	CR	C	S
DITIÓLIO						
1,3-ditiólio-4-olato	S	CR	S	CR	C	O
OXADIAZÓLIO						
1,3,4-oxadiazólio-2-tiolato	O	CR	NR	N	C	S
OXATIAZÓLIO						
1,2,3-oxatiazólio-5-olato	O	N	S	CR	C	O
TRIAZÓLIO						
1,2,3,-triazólio -4-aminida	NR	N	NR	CR	C	NR
TIADIAZÓLIO						
1,3,4-tiadiazólio-4-olato	S	CR	NR	N	C	O
OXATRIAZÓLIO						
1,2,3,4-oxatriazólio-5-tiolato	O	N	NR	N	C	S
TETRAZÓLIO						
1,2,3,4-tetrazólio-5-aminida	NR	N	NR	N	C	NR
TIATRIAZÓLIO						
1,2,3,4-tiatrizólio-5-olato	S	N	NR	N	C	O
DITIADIAZÓLIO						
1,2,3,4-ditiadiazólio-5-olato	S	N	S	N	C	O
DIOXÓLIO						
1,3-dioxólio-4-olato	O	CR	O	CR	C	O
OXATIÓLIO						
1,3-oxatiólio-5-olato	O	CR	S	CR	C	O
SELENAZÓLIO						
1,3-selenazólio-4-olato	NR	CR	Se	CR	C	O

SISTEMAS MESOIÔNICOS DO TIPO B

Tabela 2: Alguns dos sistemas mesoiônicos do tipo B descritos na literatura¹⁵.

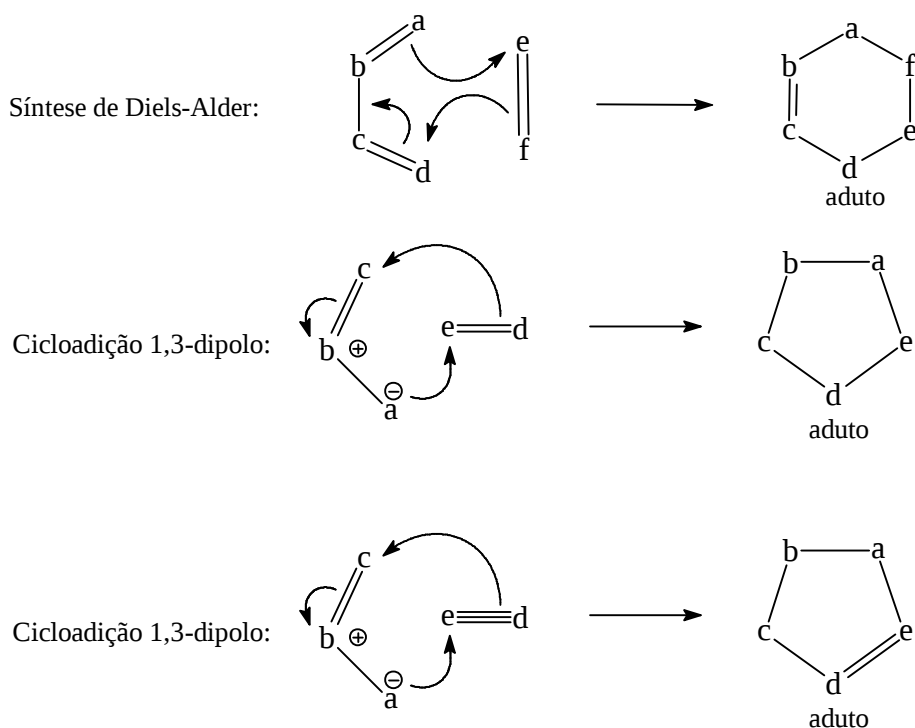
SISTEMA	átomos ou grupos de átomos					
Exemplo	A	B	C	D	E	F
DIOXÓLIO						
1,2-dioxólio-4-olato	CR	O	O	CR	C	O
OXAZÓLIO						
1,2-oxazólio-4-aminida	CR	O	NR	CR	C	NR
DIAZÓLIO						
1,2-diazólio-4-olato	CR	NR	NR	CR	C	O
TIOAZÓLIO						
1,2-tiazólio-4-aminida	CR	S	NR	CR	C	NR
DITIÓLIO						
1,2-ditiólio-4-olato	CR	S	S	CR	C	O
TETRAZÓLIO						
1,2,3,4-tetrazólio-5-olato	N	NR	NR	N	C	O
TIADIAZÓLIO						
1,2,5-tiadiazólio-3-olato	N	S	NR	CR	C	O

1.1.4 - Propriedades químicas dos compostos mesoiônicos

1.1.4.1 - Reação de cicloadição 1,3-dipolar.

A reação de cicloadição 1,3-dipolar é aquela que envolve dois reagentes para formar um composto cíclico. Neste tipo de reação duas novas ligações σ são formadas a partir de duas ligações π dos reagentes. As reações 1,3-dipolar são as mais comuns envolvendo compostos mesoiônicos e seguem o esquema ($3 + 2 \rightarrow 5$), que deve resultar num anel de 5 membros.

Como exemplo de reação de cicloadição, podemos mencionar a reação de Diels-Alder em que anéis de 4 ($2 + 2 \rightarrow 4$) e de 6 membros ($4 + 2 \rightarrow 6$) são formados. Podemos exemplificar as reações de Diels-Alder e reações de cicloadição 1,3-dipolar²⁶ utilizando o esquema 3:

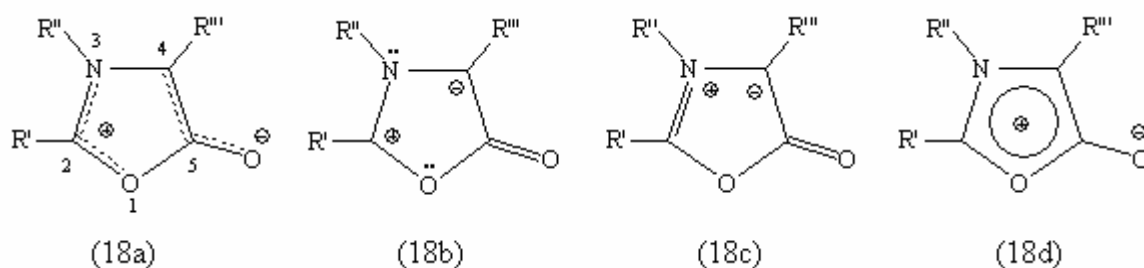


Esquema 3

Podemos explicar satisfatoriamente a seletividade²⁶⁻²⁸ da reação de cicloadição 1,3-dipolar através dos coeficientes dos orbitais de fronteira (HOMO e LUMO). A melhor combinação é aquela em que os orbitais de fronteiras com maiores coeficientes interagem²⁹.

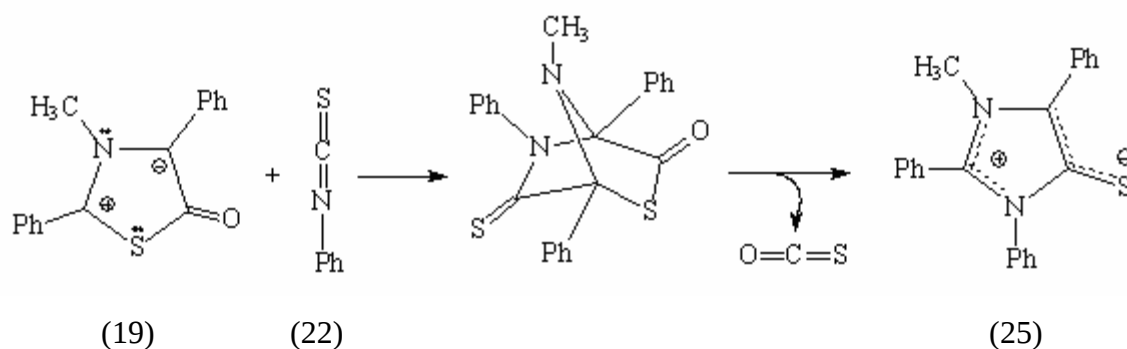
Estudos de cálculos teóricos realizados por Dewar e cols.³⁰ sugerem que munchnona (18a) é o sistema mesoiônico mais reativo para sofrer cicloadição 1,3-dipolar. Estudos de infravermelho mostram que a ligação C–O exocíclico do sistema oxazólio possui um caráter considerável de ligação dupla. Os cálculos de distribuição de cargas formais mostram densidades altas de cargas positivas e negativas em C–2 e C–4, respectivamente, e pequena densidade de carga positiva em N–3. Os cálculos das geometrias e distribuições formais das cargas indicam que os mesoiônicos não podem ser representados suficientemente por uma estrutura clássica.

As estruturas sugeridas (18a), (18b) e (18c) são as representações estruturais mais apropriadas e a estrutura (18d) é considerada incorreta:

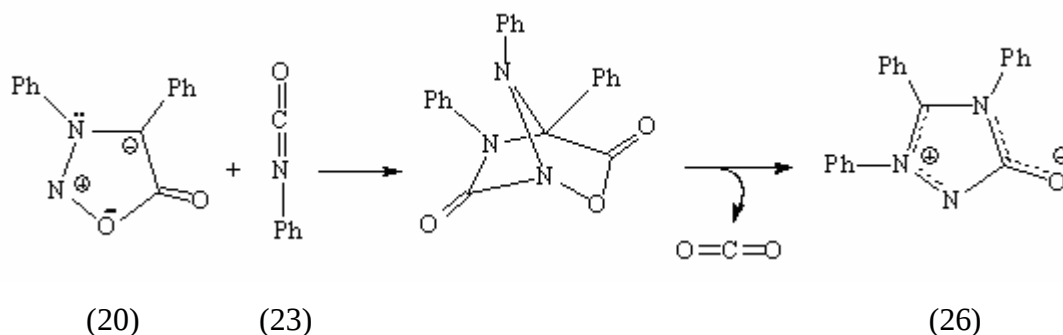


Conforme os estudos feitos por Dewar e cols.²⁸, que estão de acordo com os de Miller, Simas e cols.²⁰, observa-se que os anéis mesoiônicos possuem duas regiões com cargas distintas separadas por ligações simples, que no caso das münchnonas (18a) são as ligações entre O-1 e C-5 e entre N-3 e C-4. Logo não há ressonância cíclica de elétrons π no anel¹⁶ como sugere a estrutura (18d) que é considerada desta forma incorreta. Já as estruturas (18a), (18b) e (18c) sexteto e octeto respectivamente podem ser vistas totalmente como corretas para reações 1,3-dipolar.

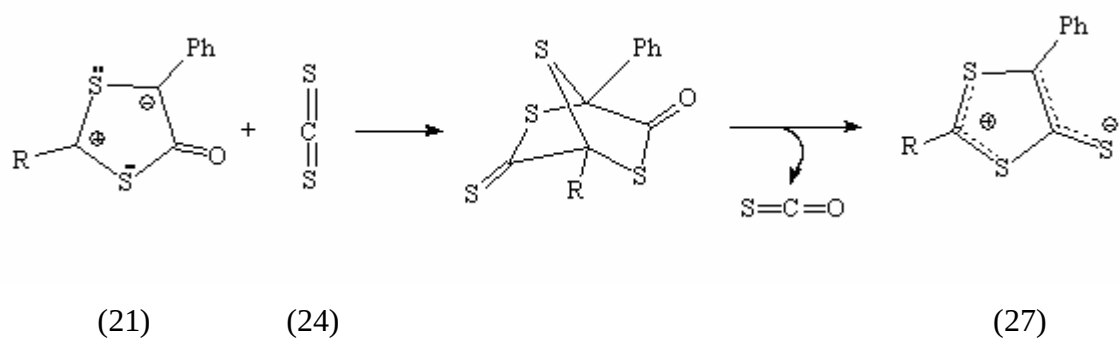
Podemos observar no esquema abaixo três exemplos de reações de cicloadição 1,3-dipolar de compostos mesoiônicos do tipo 1,3-tiazólio-5-olato (19), 1,2,3-oxadiazólio-5-olato (20) e 1,3-ditiólio-5-olato (21), utilizando-se como dipolarófilos, isotiocianato de fenila (22), isocianato de fenila (23) e dissulfeto de carbono (24). Estas reações são de grande valor, pois permitem a formação de outros novos derivados mesoiônicos do tipo 1,3-diazólio-5-tiolato (25)³¹ (esquema 4), 1,3,4-triazólio-2-tiolato (26)³² (esquema 5) e 1,3-ditiólio-5-tiolato (27)³³ (esquema 6) respectivamente:



Esquema 4



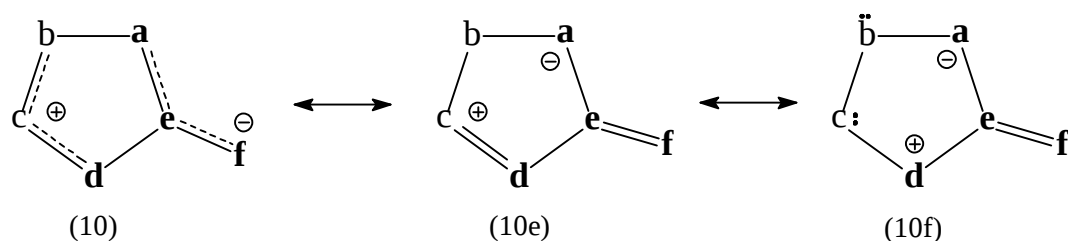
Esquema 5



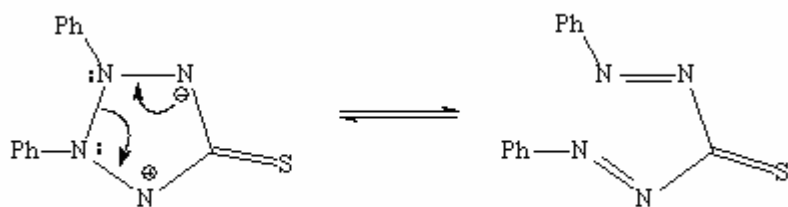
Esquema 6

1.1.4.2 - Tautomerismo anel-cadeia

Uma característica marcante dos compostos mesoiônicos do tipo B é a não participação em reações de cicloadição 1,3-dipolar com dipolarófilos. Isso ocorre pelo fato de o arranjo típico dos heteroátomos que compõem o anel não apresentar uma distribuição tal que caracterize um 1,3-dipolo.



Os compostos mesoiônicos do tipo B sofrem abertura do anel para formar tautômeros acíclicos¹⁵, fato que os diferencia dos mesoiônicos do tipo A. (Esquema 7)

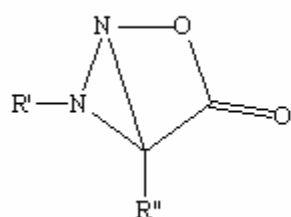


Esquema 7

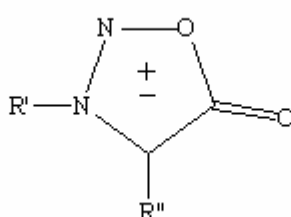
1.1.5 – Representação

Representar um composto heterocíclico como uma estrutura mesoiônica constitui um problema que acompanha todos aqueles que pesquisam esta classe de compostos.

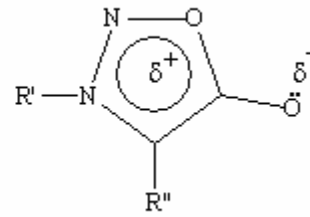
As estruturas seguintes descritas na literatura, mostram as diferentes maneiras de representar o sistema 1,2,3-oxadiazólio-5-olato (28a) – (28f).



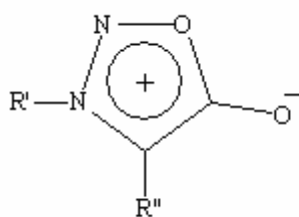
(28a)



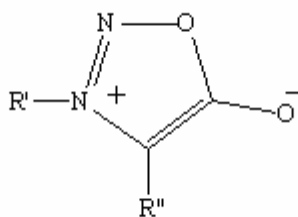
(28b)



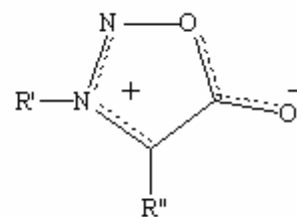
(28c)



(28d)



(28e)



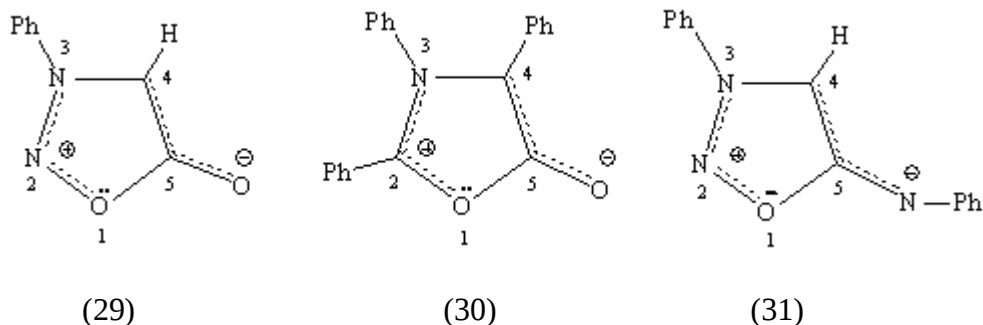
(28f)

Das estruturas mostradas, a representação (28d) chamada betaína heteroarômática, foi a mais utilizada nos últimos anos. A representação (28a) não foi muito apreciada pelos químicos pelo fato desses compostos se tratarem de moléculas orgânicas bicíclicas totalmente covalentes e/ou polares. As representações (28b e 28c) são encontradas comumente nos trabalhos mais antigos e, não teve boa aceitação devido à imprecisão do símbolo ($\pm$) que sugere de forma grosseira a deslocalização das cargas positivas e negativas no anel.

A estrutura eletrônica de (28d) mostra a polarização e a deslocalização de carga positiva dentro do sistema heterocíclico, levando, talvez, a uma falsa idéia de que há uma total deslocalização dos seis elétrons π sobre o anel e, conseqüentemente, que todos os átomos do anel estejam parcialmente carregados. Apesar da estrutura eletrônica (28e) designar os compostos como sendo betaínas heterocíclicas, observa-se que a representação (28f)²⁰ é a mais correta e a mais indicada, pois os caracteriza como betaínas heterocíclicas, onde os elétrons deslocalizados estão separados em duas regiões distintas onde o LUMO é o orbital molecular desocupado de energia mais baixa e o HOMO é o orbital molecular de energia mais alta de acordo com a Teoria do Orbital Molecular de Fronteira.

1.1.6 - Nomenclatura dos compostos mesoiônicos

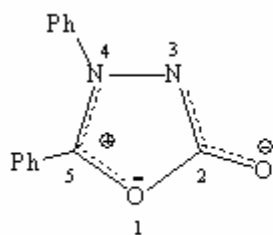
Alguns sistemas mesoiônicos têm nomes usuais tais como: N-fenilsidinona (29), münchnonas (30) e sidnona-imideto (31), conforme estruturas seguintes:



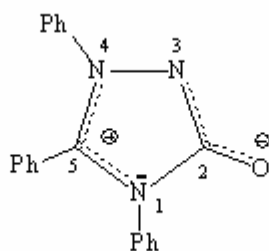
Baseada em normas convencionais da IUPAC, a nomenclatura utilizada pelo Chemical Abstracts denomina essa classe de compostos como sendo derivados de hidróxidos anidros, como por exemplo, a sidnona. Neste caso, o nome da 3-fenilsidinona (29) seria: anidro-3-fenil-5-hidroxi-1-oxa-diazólio-hidróxido. Esta nomenclatura da IUPAC, não é satisfatória, pois pode confundir os compostos mesoiônicos com betaínas.

Atualmente, o sistema mesoiônico é nomeado da seguinte forma: 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; c) quando há dois ou mais heteroátomos diferentes, para a numeração dos átomos que compõem o anel mesoiônico, adota-se a seqüência normalmente empregada para compostos heterocíclicos, ou seja, obedece-se à seguinte seqüência em ordem de prioridade: oxigênio, enxofre e nitrogênio d) 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 d) o átomo no qual o grupo exocíclico está ligado, pode receber, quando possível, o menor número e os derivados imidetos são denominados aminida.

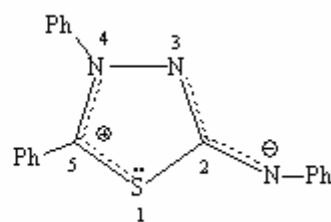
Dessa forma, a 3-fenilsidinona (29) seria denominada mesoiônico 3-fenil-1,2,3-oxadiazólio-5-olato, a münchnona (30) seria mesoiônico 2,3,4-trifenil-1,3-oxazólio-5-olato, a sidnona-imideto (31) seria mesoiônico 3-fenil-1,3,4-oxadiazólio-5-fenilaminida e os derivados (32), (33) e (34) seriam mesoiônico 4,5-difenil-1,3,4-oxadiazólio-2-olato, mesoiônico 1,4,5-trifenil-1,3,4-triazólio-2-tiolato e mesoiônico 4,5-difenil-1,3,4-tiadiazólio-2-fenilaminida respectivamente, conforme as estruturas seguintes:



(32)



(33)



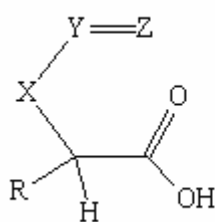
(34)

1.1.7 - Síntese de compostos mesoiônicos

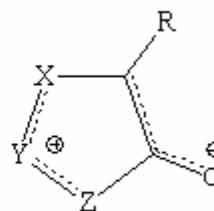
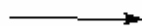
Existe na literatura uma variedade de métodos sintéticos, que têm sido empregados na síntese de compostos mesoiônicos.

1.1.7.1 - Síntese envolvendo ciclodesidratação

Compostos como ácidos carboxílicos substituídos, tais como aminoácidos do tipo geral (35) apresentando pelo menos um átomo de hidrogênio ligado ao átomo de carbono na posição α e que possuam ou formem no meio reacional um grupo com caráter nucleofugitivo participam da síntese de diversos sistemas mesoiônicos do tipo geral (36).

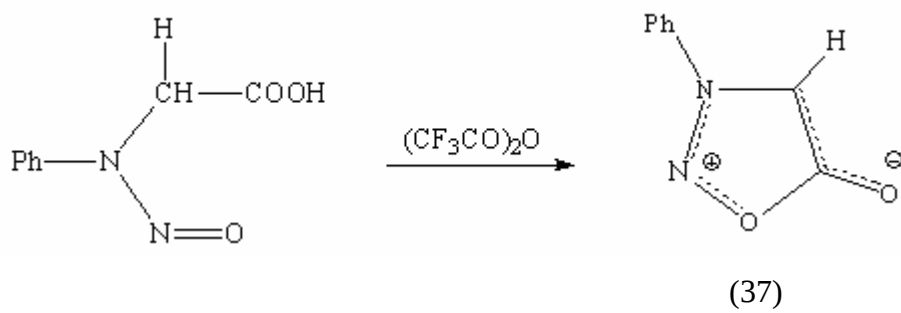


(35)

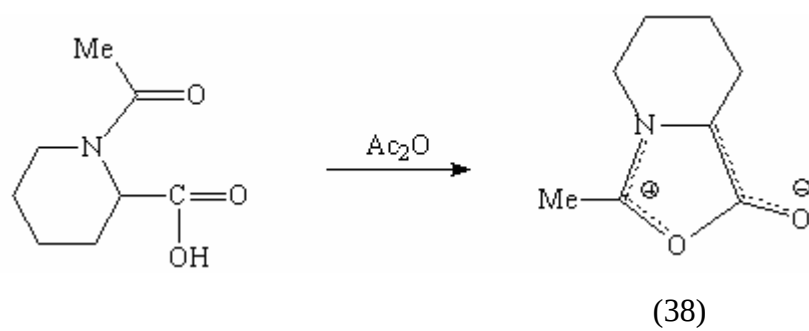


(36)

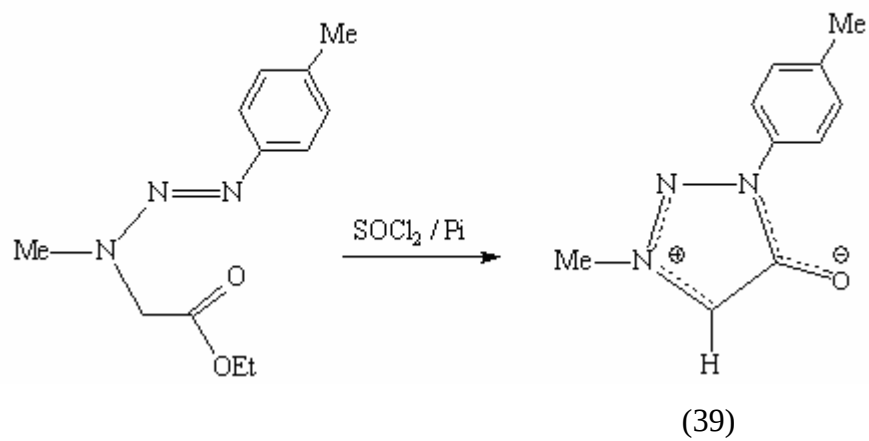
Neste tipo de reação podem ser utilizados agentes desidratantes tais como: anidrido acético, anidrido trifluoroacético, cloreto de tionila e DCC, dependendo da estrutura do composto mesoiônico a ser formado. Encontramos abaixo alguns exemplos, tais como as sínteses de alguns derivados mesoiônicos como: mesoiônico 1,4,5-oxadiazólio-2-olato (37)³⁴ (esquema 8), mesoiônico 1,3-oxazólio-5-olato (38)³⁵ (esquema 9), 1,2,3-triazólio-5-olato (39)³⁶ (esquema 10) e 1,3-oxazólio-5-olato (40)³⁷ (esquema 11) respectivamente:



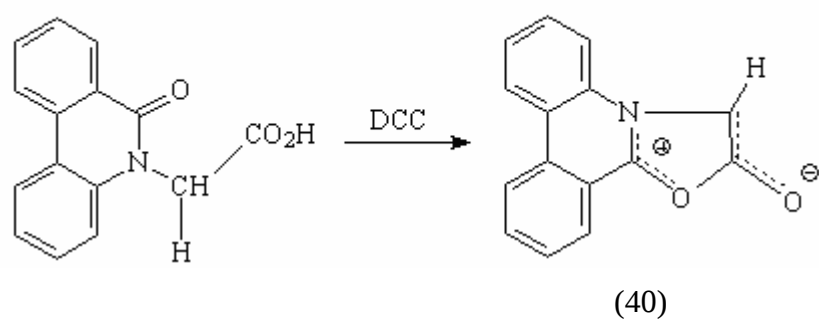
Esquema 8



Esquema 9



Esquema 10

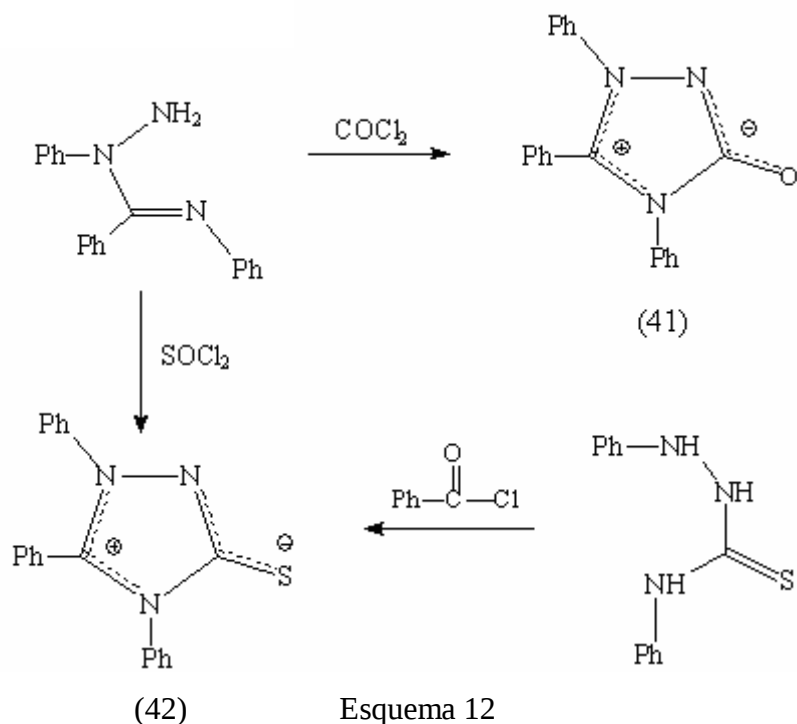


Esquema 11

1.1.7.2 - Ciclização de compostos hidrazínicos N, N-substituídos

Este procedimento é empregado quando se deseja obter sistemas mesoiônicos^{36, 38} com grupo diazo ou triazo no anel a partir de ciclização de derivados hidrazínicos N, N-substituídos. Os reagentes mais comuns neste tipo de reações são: fosgeno, tiofosgeno ou cloretos de ácidos, etc.

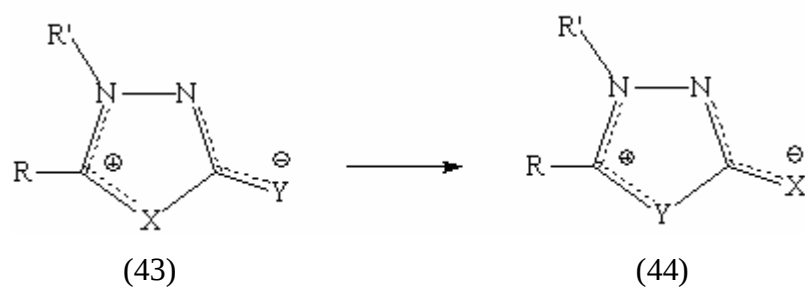
No esquema a seguir podemos observar exemplos desse tipo de reação com obtenção dos derivados mesoiônicos 1,3,4-triazólio-2-olato (41) e 1,3,4-triazólio-2-tiolato (42) :



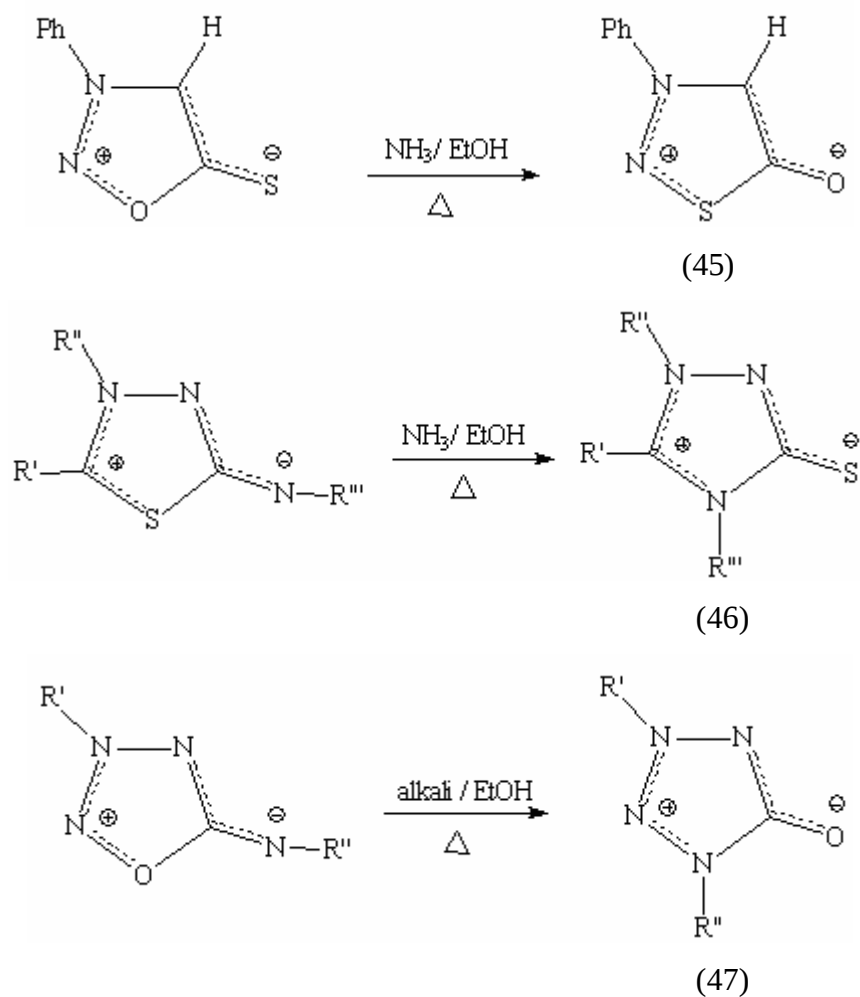
Esquema 12

1.1.7.3 - Interconversão de sistemas mesoiônicos

Existem compostos mesoiônicos capazes de sofrer interconversão com o objetivo de formar um isômero mais estável. Temos como exemplo, compostos que apresentam estruturas genéricas do tipo (43) e (44):



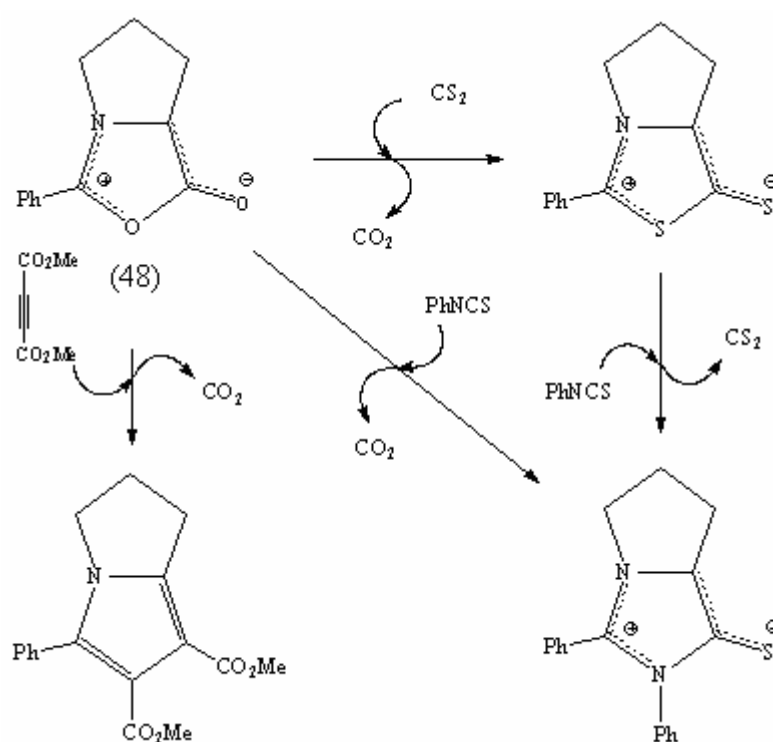
Podemos ilustrar o fenômeno da interconversão através dos três exemplos mostrados no esquema 13 onde os compostos são transformados pelo simples aquecimento em metanol, etanol ou anilina fornecendo outro sistema isomérico mais estável tais como os produtos (45)³⁹, (46)⁴⁰ e (47)⁴¹ respectivamente:



Esquema 13

1.1.7.4 - Reações de cicloadição e cicloneversão 1,3-dipolar

Reações de cicloadição e cicloneversão 1,3-dipolar têm sido usadas com êxito tanto na preparação de derivados heterocíclicos não mesoiônicos, como também na preparação de outros novos derivados mesoiônicos de difícil obtenção por métodos convencionais. No esquema abaixo podem ser vistos exemplos de reação de cicloadição e cicloneversão 1,3-dipolar do mesoiônico 1,3-oxazólio-5-olato (48)^{42, 43} com os respectivos dipolarófilos: dissulfeto de carbono, isotiocianato de fenila e dimetil acetilenodicarboxilato, formando três novos compostos (esquema 14):



Esquema 14

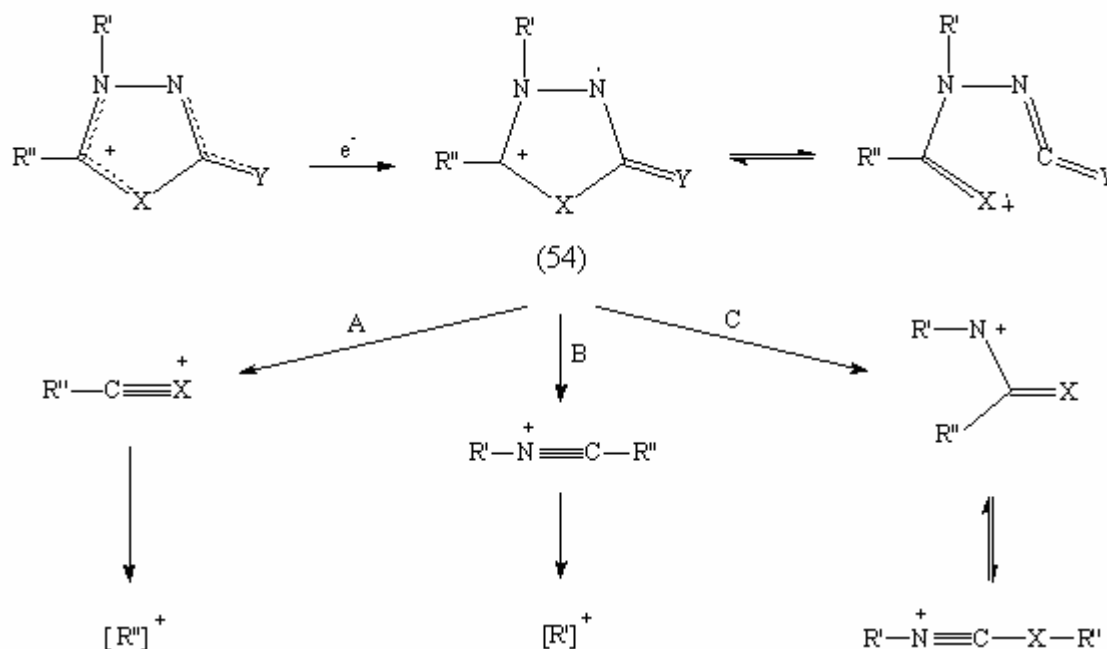
1.1.8 - Propriedades espectrométricas e espectroscópicas de compostos mesoiônicos

Na literatura existem vários trabalhos específicos sobre espectrometria de Massa e espectroscopia de RMN ¹H, ¹³C e IV de determinados tipos de compostos mesoiônicos.

Algumas ferramentas espectrométricas ou espectroscópicas são utilizadas para fins de identificação baseando-se no emprego de métodos comparativos⁴⁴⁻⁴⁷ devido à existência de um grande número de revisões e trabalhos nesta área.

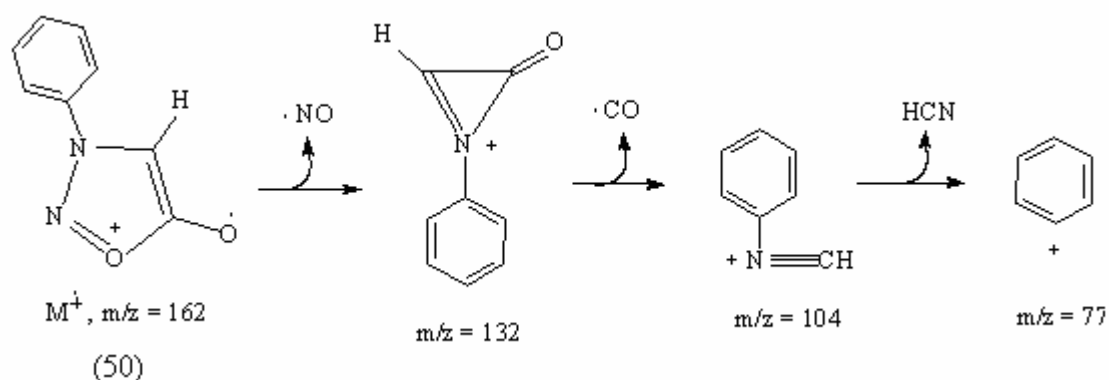
1.1.8.1 - Espectrometria de massa

Estudos realizados sobre o estudo de espectrometria de massa de vários sistemas de compostos mesoiônicos realizados por Ollis e Ramsden⁴⁸ mostraram o padrão de fragmentação de diversas classes de compostos mesoiônicos a partir da estrutura geral (49). O esquema de fragmentação proposto (esquema 15) é bastante simples, no qual o íon molecular fragmenta-se visivelmente em três caminhos principais, A, B e C. O caminho A forma o íon tioacílio $[R''-C \equiv X]^+$, que fragmenta-se em seguida, resultando no íon $[R'']^+$. O caminho B forma o íon nitrílio $[R''-C \equiv N'-R']^+$, que por fragmentação origina o íon $[R']^+$. Em alguns casos, observa-se também a fragmentação pelo caminho C do íon nitrênio, na sua forma rearranjada $[R'-N \equiv C-X-R'']^+$.



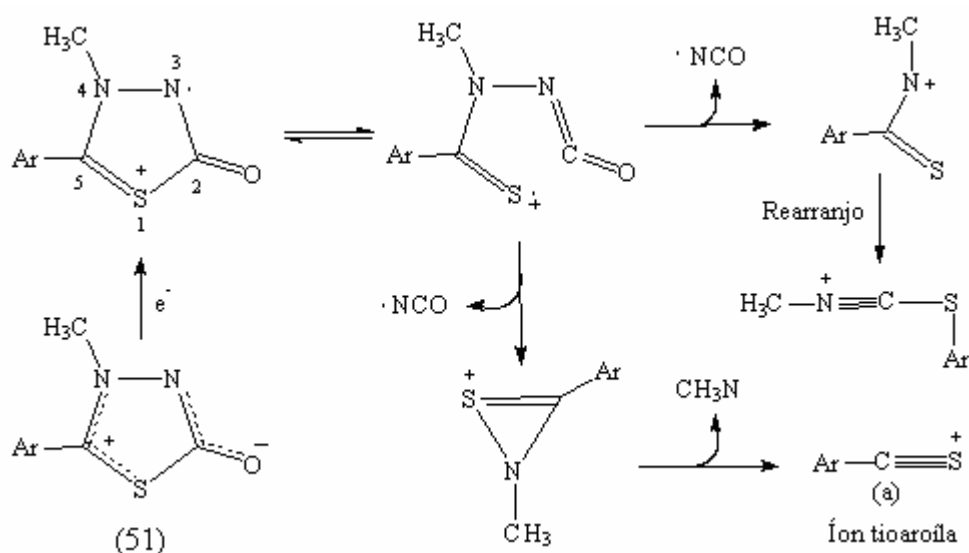
Esquema 15

Dentre os compostos mesoiônicos, as fenilsidnonas (50) foram as mais investigadas e sua espectrometria de massa é, portanto, a mais conhecida. O esquema de fragmentação^{49, 50, 51} se caracteriza pela perda do grupo NO do seu íon molecular, seguido pela eliminação de CO e HCN (esquema 16):



Esquema 16

Diversas fragmentações^{52, 53} observadas nos compostos pertencentes ao sistema 1,3,4-tiadiazólio-2-olato (51) foram estudadas e, em todos os compostos pertencentes a este sistema, observa-se visivelmente a formação do íon tioacílio $[\text{Ar}-\text{C} \equiv \text{S}]^+$. A fissão entre as ligações (C-5 e N-4) e (S-1 e C-2), leva à formação do íon tioacílio (a), que trata-se do pico mais intenso do espectro (esquema 17):



Esquema 17

Podemos observar no esquema 18 que nos compostos mesoiônicos do sistema 1,3,4-tiadiazólio-5-tiolato (52), há alterações no padrão de fragmentação⁵⁴ quando o átomo exocíclico é o enxofre. Há formação dos íons tioacílio (a) e arilnitrílio (b). Em compostos mesoiônicos pertencentes ao sistema (51), que possuem átomos de oxigênio exocíclicos, não se observou este padrão de fragmentação. No entanto, esta fragmentação foi observada para compostos que possuem o grupo N-fenilimideto exocíclico⁵⁴. Foi observado, também, que nesses compostos que possuem o grupo N-fenilimideto exocíclico, ocorre fissão das ligações

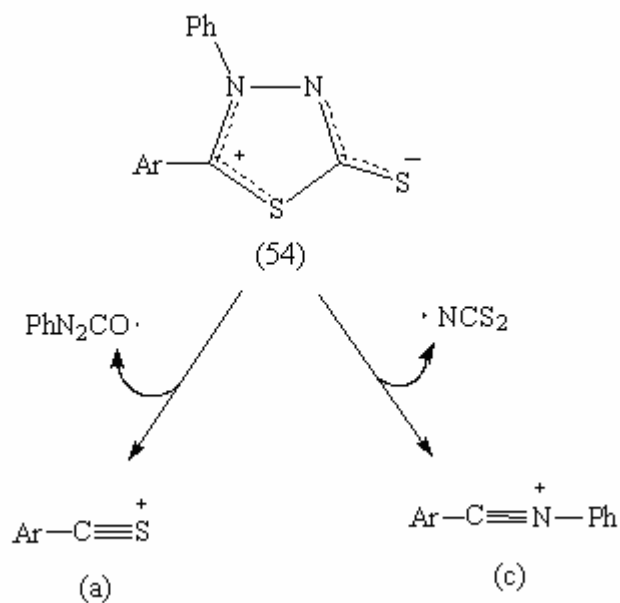
Com a introdução de um grupo fenila na posição N-3 do derivado (52) e obtendo-se o composto (53), leva-se a uma mudança na fragmentação⁵⁴ desses compostos. Observa-se a eliminação de enxofre atômico direto do íon molecular, levando ao intermediário (d), (esquema 19):



Com a introdução de um grupo fenila na posição N-3 do derivado (52) e obtendo-se o composto (53), leva-se a uma mudança na fragmentação⁵⁴ desses compostos. Observa-se a eliminação de enxofre atômico direto do íon molecular, levando ao intermediário (d), (esquema 19):

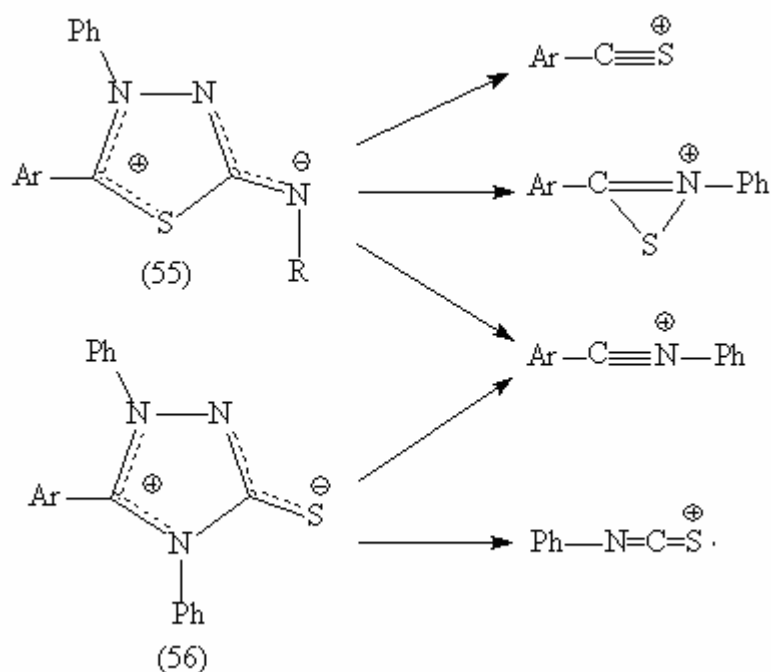


Compostos pertencentes à classe 1,3,4-tiadiazólio-5-tiolato (54a, R = Ph-CH₂-) sintetizados por Barbosa Filho⁵⁵, apresentaram fragmentos característicos de íons tioacílio (a) e arilnitrílio (c), adotando os caminhos de fragmentações indicados por Ollis e Ramsden⁵⁶ (esquema 20):



Esquema 20

Os mesoiônicos do sistema 1,3,4-tiadiazólio-5-aminida (55a, Ar = *p*-Cl-C₆H₅ e R = *p*-Cl-C₆H₅) e (55b, Ar = *p*-Cl-C₆H₅ e R = *p*-F-C₆H₅) sintetizados por Athayde Filho⁴⁴ possuem os íons Ar-C(S)N⁺-Ph e Ph-C≡S⁺ como fragmentos característicos. No entanto, seus isômeros mesoiônicos 1,3,4-triazólio-5-tiolato (56)^{44,45} são caracterizados pelos íons isotiocianio e nitrílio (esquema 21):



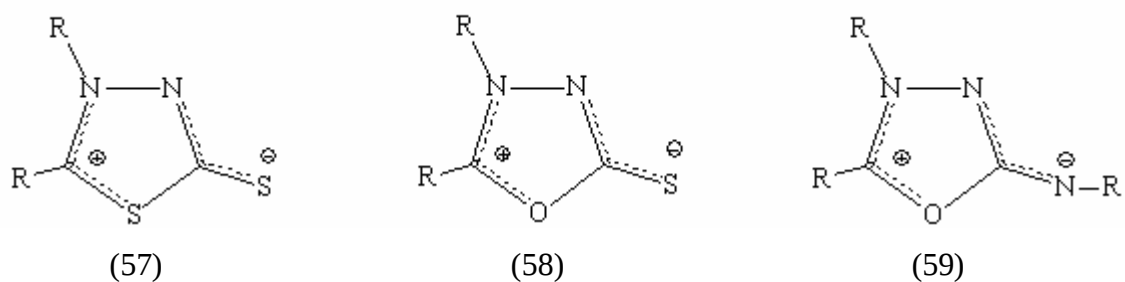
Esquema 21

A espectrometria de massa é uma técnica muito útil na elucidação estrutural de compostos mesoiônicos, principalmente quando se trata de isômeros estruturais que mostram fragmentos bem distintos.

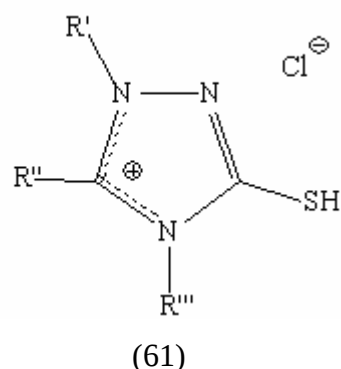
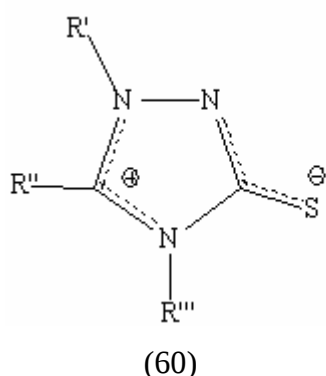
1.1.8.2 - Espectroscopia de infravermelho

A espectroscopia na região do infravermelho é uma ferramenta de grande utilidade na elucidação de compostos mesoiônicos.

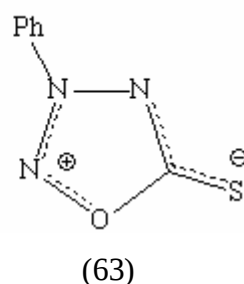
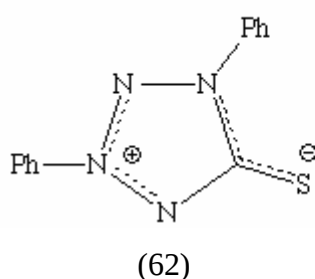
De acordo com a literatura^{48, 57}, podemos visualizar absorções para o estiramento (C-S) exocíclico dos mesoiônicos dos sistemas 1,3,4-tiadiazólio-5-tiolato (57) e 1,3,4-oxadiazólio-5-tiolato (58) que são de 1350 cm⁻¹ e 1420 cm⁻¹, respectivamente. Já os espectros de IV de mesoiônicos do sistema 1,3,4-oxadiazólio-5-aminida (59) mostram fortes absorções na região de 1630-1670 cm⁻¹, atribuídas ao grupo C-N exocíclico⁴⁸.



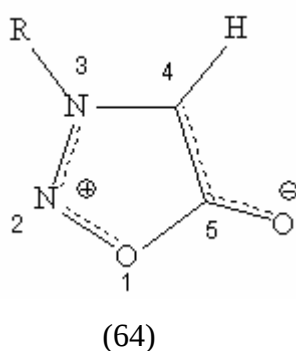
Derivados do sistema 1,3,4-triazólio-5-tiolato (60) apresentam absorção devido ao estiramento da ligação (C-S⁻) em frequências que variam entre 1320 a 1330 cm⁻¹. Já os ácidos conjugados (61) deste mesmo sistema apresentam absorção característica, mas geralmente muito fraca, em aproximadamente 2760 cm⁻¹ de estiramento S-H exocíclico^{44-47, 58}.



Compostos mesoiônicos representantes desta classe (62) apresentam absorção entre 1365 e 1370 cm⁻¹, atribuídas ao estiramento da ligação (C-S⁻), considerada semelhante ao atribuído ao mesoiônico (63), 1365-1375 cm⁻¹.



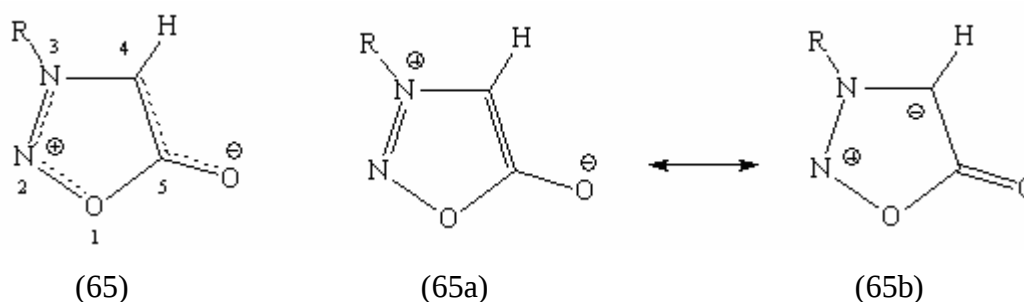
Compostos derivados de sidnonas (64)^{57, 59-61} apresentam frequências de estiramento do grupo C-O exocíclico em torno de 1720-1770 cm⁻¹ e a ligação C-H num intervalo entre 3190 e 3140 cm⁻¹. A absorção de ligação C-H tem sido usada para indicar a presença de sidnonas-4-substituídas nesta posição.



1.1.8.3 - Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H

Os espectros de RMN ^1H dos compostos mesoiônicos são técnicas incapazes de caracterizar por completo a estrutura destes compostos, no entanto quando existem átomos de hidrogênio ou grupo alquila ligados diretamente ao anel, pode-se obter informações relevantes acerca da estrutura destes compostos.

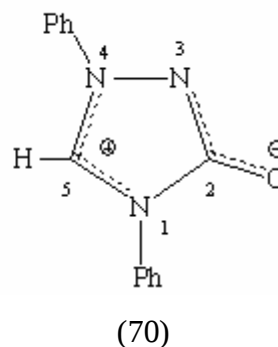
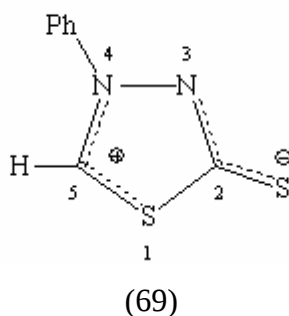
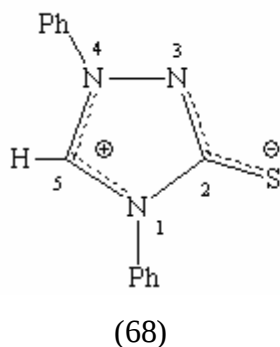
Hidrogênios ligados ao átomo de carbono C-4 dos derivados da sidnona (65) apresentam deslocamentos entre 6,2 e 6,8 ppm. Stewart e cols.⁶² tentaram explicar este inesperado deslocamento químico em campo alto, devido à significativa contribuição da forma canônica (65b), que permite a formação de uma relativa elevada densidade de carga negativa em C-4, o que contribui para uma proteção diamagnética desse hidrogênio.



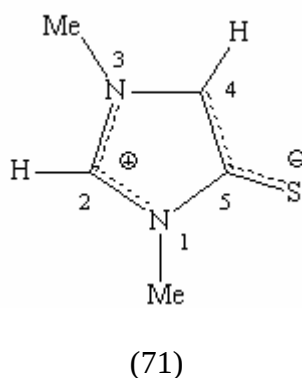
Derivados mesoiônicos do sistema 1,2,3-tiadiazólio-5-olato (66) e seu isômero 1,2,3-oxadiazólio-5-tiolato (67) apresentam deslocamentos químicos para hidrogênios ligados a C-4, em 7,81 e 7,50 ppm respectivamente⁴⁸:



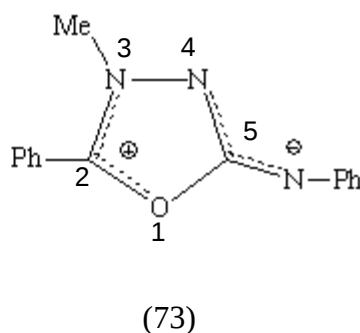
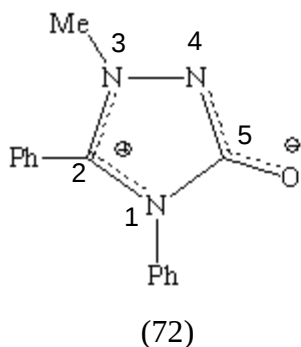
Hidrogênios ligados ao carbono C-5 do anel mesoiônico pertencentes aos sistemas 1,3,4-triazólio-5-tiolato (68), 1,3,4-tiazólio-5-tiolato (69) e 1,3,4-triazólio-5-olato (70), são completamente desprotegidos, devido a uma maior localização de carga positiva nesta região. Os valores dos deslocamentos químicos para os hidrogênios anelares são 10,04; 9,90 e 10,10 ppm, respectivamente^{63, 64}:



Em compostos mesoiônicos como o 1,3-dimetil-1,3-diazólio-5-tiolato (71) que possuem dois átomos de hidrogênios ligados diretamente ao anel, verifica-se que o hidrogênio ligado ao carbono C-4 apresenta deslocamento químico em 6,82 ppm, enquanto que o hidrogênio ligado ao carbono C-2 encontra-se em 8,36 ppm, em campo mais baixo⁶⁵.



O grupo metila ligado diretamente ao átomo de nitrogênio N-3 do anel nos isômeros mesoiônico 1,3,4-triazólio-5-olato (72) e 1,3,4-oxadiazólio-5-fenilaminida (73) apresenta-se como um singlete em 3,67 e 4,94 ppm, respectivamente⁴⁶. Esta desproteção relativa do grupo substituinte metila nos compostos mesoiônicos é devido à elevada densidade de carga positiva encontrada geralmente no nitrogênio (N-3).



Baseando-se na definição proposta por Miller, Simas e cols²⁰ e tomando como exemplo a sidnona (71), podemos compreender os diferentes comportamentos dos hidrogênios ligados ao anel mesoiônico frente a sua posição. Se o hidrogênio estiver

associado ao HOMO, então os prótons apresentam deslocamento químico sempre em campo mais alto, devido ao efeito de blindagem causado pela deslocalização de cargas π negativas. Por outro lado, se o hidrogênio estiver associado ao LUMO, os prótons passam a apresentar deslocamento químico em campo mais baixo devido à desproteção diamagnética causada pela deslocalização de cargas π positivas na região.

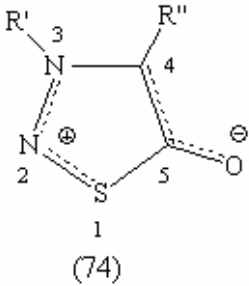
1.1.8.4 - Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C

Ressonância magnética nuclear de ^{13}C é uma técnica indispensável na caracterização das estruturas dos compostos mesoiônicos.

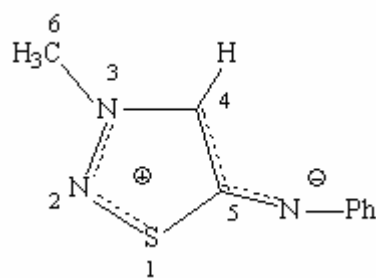
Existem dados recentes na literatura sobre RMN ^{13}C , o bastante, para que possamos elucidar a estrutura desses compostos por métodos comparativos.

Potts e Hearn⁶⁶ realizaram estudos de RMN ^{13}C com a sidnona N-substituída (74) e observaram um deslocamento químico, nos átomos de carbono C-4 e C-5 em torno de 94,93-104,8 ppm e 168,30-168,73 ppm, respectivamente. A tabela 3 mostra valores de deslocamento químico para alguns derivados de sidnonas-substituídas. A introdução de um grupo metila no carbono C-4 resulta num deslocamento químico de aproximadamente 10 ppm para campo mais baixo.

Tabela 3: Deslocamento químico em ppm de RMN ^{13}C de algumas sidnonas-substituídas.

Estrutura	Sidnonas-substituídas	R'	R''	C-4	C-5
 (74)	74a	H ₃ C	H	96,77	109,20
	74b		H	94,23	169,72
	74c		H ₃ C	104,80	168,73
	74d	H ₃ C- 	H	94,93	169,30

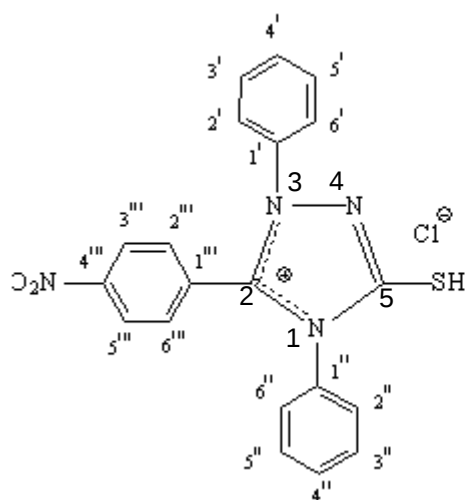
Estudos de RMN ^{13}C realizados por Yashunskii e Kholodov⁶⁷ do mesoiônico 3-metil-1,2,3-tiadiazólio-5-aminida (75) mostram que deslocamentos químicos para os átomos de carbono C-4, C-5 e C-6 foram de 93,30, 170,4 e 40,10 ppm respectivamente.



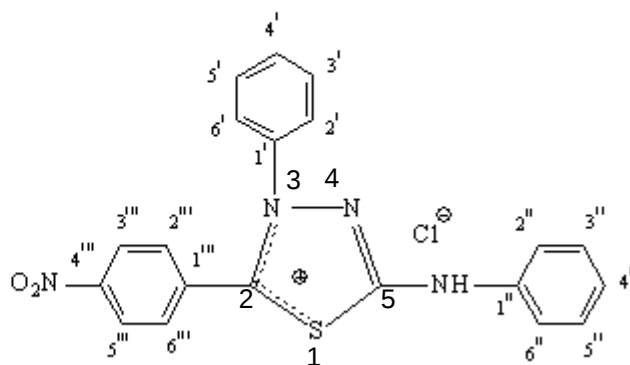
(75)

M. A M. Maciel e cols.⁴⁷ demonstraram através de espectros de RMN ^{13}C que ácidos conjugados mesoiônicos pertencentes ao sistema 1,3,4-triazólio-5-tiol (MI-76) e 1,3,4-tiadiazólio-5-aminida (MI-77) apresentam deslocamento químico de C-5 em torno de 170,4 e 162,2 ppm e C-2 em 146,9 e 163,1 ppm respectivamente e os demais descritos na tabela 4:

Tabela 4: Deslocamento químico de RNM ^{13}C de derivados mesoiônicos do sistema 1,3,4-triazólio-5-tiol.



(76)



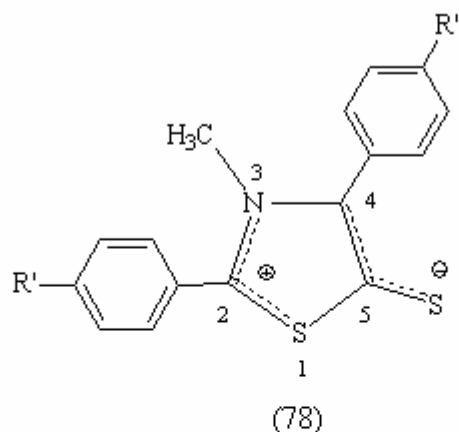
(77)

Carbono	(MI-76)	(MI-77)
1'	137,7	138,4
2', 6'	123,1	123,8
3', 5'	129,7	131,4
4'	128,8	126,0
1''	134,1	138,6
2'', 6''	125,0	117,9
3'', 5''	129,7	128,8
4''	128,8	125,4
1'''	131,1	133,5
2''', 6'''	129,0	128,8
3''', 5'''	124,3	124,9
4'''	149,0	155,9
2	146,9	163,1
5	170,4	162,2

Echevarria⁴⁴, Athayde Filho⁴⁵, Pereira⁴⁶, Montanari⁵⁸, e Fávaro-Bevilacqua⁶⁸ realizaram estudos sobre compostos do sistema 1,3,4-triazólio-5-tiolato e mostraram que os deslocamentos químicos para os carbonos C-2 e C-5 estão em concordância com aqueles mostrados por M. A. M. Maciel³⁷.

Estudos realizados por Athayde Filho⁴⁵ de derivados do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (78) mostram que os carbonos (C-2) associados ao HOMO apresentam deslocamentos químicos entre 159,84 e 169,61 ppm enquanto que os carbonos (C-5) associados ao LUMO apresentam deslocamento químico entre 150,74 a 154,31 ppm (ver tabela 5):

Tabela 5: Deslocamento químico de RMN¹³C de derivados mesoiônicos do Sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato.



Mesoônico	R'	R''	C-2	C-5
78a	H	H	154,31	159,84
78b	Cl	H	152,57	160,77
78c	Cl	(CH ₃) ₂ CH	150,74	169,61

1.1.9 – Propriedades farmacológicas e atividade biológica dos compostos mesoiônicos

Os compostos mesoiônicos apresentam um grande número de atividades biológicas. Acredita-se que esta variedade de atividades deva-se a algumas particularidades desta classe de compostos heterocíclicos:

- Ø Apresentam fortes interações com muitas biomoléculas devido à semelhança de sua estrutura com as de muitas drogas farmacologicamente ativas;
- Ø Interagem eletrostaticamente com duas posições complementares, tal como uma hélice protéica;
- Ø São solúveis em solventes apróticos, o que possibilita sua passagem nas barreiras lipídicas;

Diversas atividades biológicas atribuídas as sidnonas e seus derivados foram citados por Ollis¹⁵ em diversas revistas conceituadas a partir de patentes, principalmente japonesas,

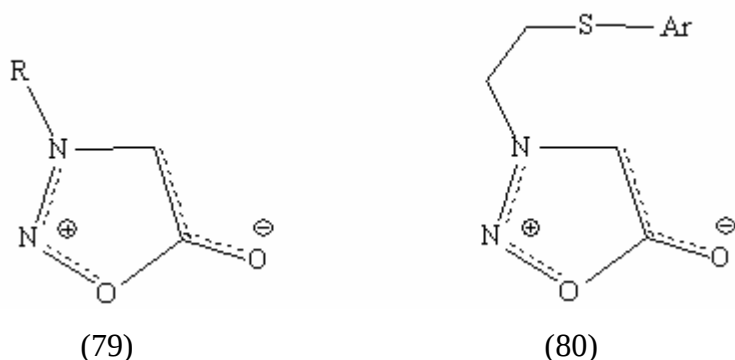
como sendo: antibacterianas, antitumorais, fungicidas, antimalárias, antiparasitárias, analgésicas, antiinflamatórias, hipotensivas, hipoglicêmicas, diuréticas, hepatotóxicas, inseticidas, anticonvulsivantes, etc.

Em 1957, Brookes e Walker⁶⁹ realizaram os primeiros trabalhos considerando as sidnonas como sendo compostos biologicamente ativos.

Excelentes artigos foram publicados por Kier e Roche⁷⁰, sobre as mais diversas atividades biológicas de algumas classes de compostos mesoiônicos. Foram descritas atividades tais como: antibacteriana, antitumoral, antifúngica, antimalárica, analgésicas, antiinflamatórias e anticonvulsivantes.

As sidnonas (mesoiônico 1,2,3-oxadiazólio-5-olato) são consideradas os derivados mesoiônicos mais investigados até o presente momento no que se refere a atividade biológica. Isso se deve ao fato destes compostos serem também os mais exaustivamente estudados e caracterizados quimicamente. Os mesoiônicos 3-alkil-sidnonas (79) mostraram poderosa ação estimulante do sistema nervoso central (SNC) e moderada ação diurética e hipotensiva⁷⁰.

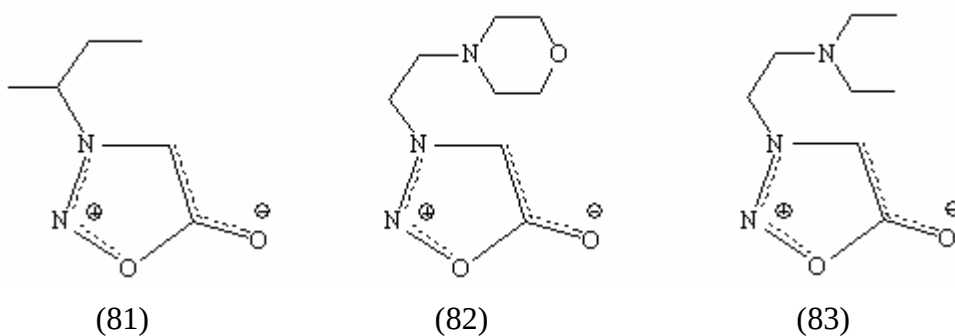
Os mesoiônicos 3-(2-ariltio)-etil-1,2,3-oxadiazólio-5-olatos (80) apresentaram atividade antiinflamatória^{71,72}.



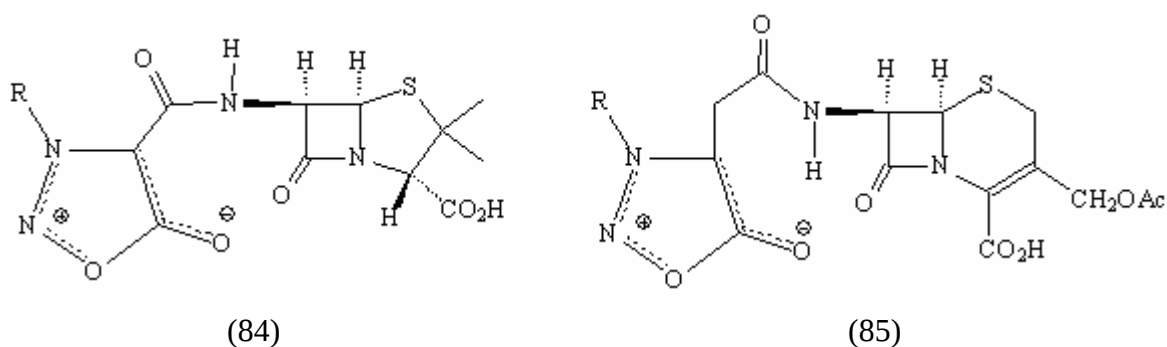
A 3-sec-butil-sidnona (81) foi citada como um forte estimulante do sistema nervoso central (SNC), além de estimulante das vias respiratórias⁷⁰.

Compostos mesoiônicos 3-aminoalkil-sidnonas, apresentam forte ação estimulante do sistema nervoso central (SNC), como é o caso dos mesoiônicos 3-morfolino-etilsidnona (82) e 3-dietilamino etilsidnona (83) que possuem atividades anestésicas^{72, 73}.

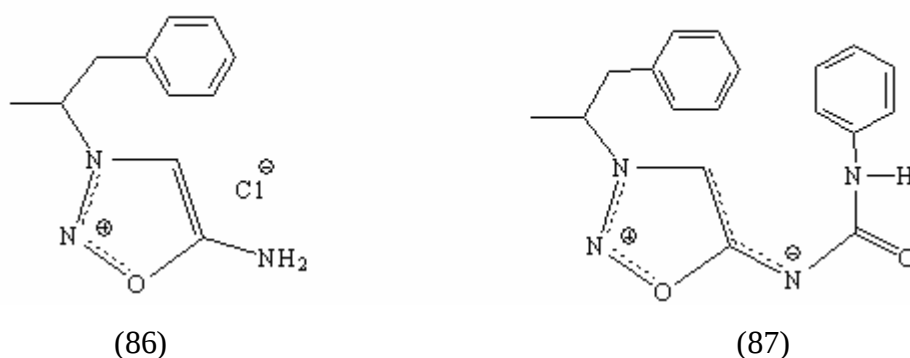
Hill e cols.^{74, 75} observaram a existência de atividade antiinflamatória na série das 3-(2-ariltio)-etil-sidnonas mais potente que a fenilbutazona ou a hidrocortisona, fármacos amplamente utilizados no tratamento das artrites.



Compostos derivados da penicilina (84) e cefalosporina (85) que possuem anel mesoiônico 1,2,3-oxadiazólio-5-olato (sidnona) ligados a sua estrutura, mostraram ação antibacteriana¹⁵ contra *Streptococcus spp* e *Stafilococcus spp in vitro*.



Alguns fármacos derivados de mesoiônicos como cloridrato do mesoiônico 3-(fenilisopropil)-1,2,3-oxadiazólio-5-imideto (86), são utilizados na psiquiatria com o nome “Sydnophen®”, como medicamento de ação psicoestimulante e antidepressiva⁷⁶. Um outro derivado, o mesoiônico 3-(fenilisopropil)-n(6)-fenilcarbamoil-1,2,3-oxadiazólio-5-imideto (87) conhecido com o nome de “Sydnocarb®” foi amplamente usado no tratamento de várias doenças mentais, com muita vantagem em relação aos produtos de ação similar.



As principais atividades biológicas atribuídas as sidnonas-iminas (1,2,3-oxadiazólio-5-imidetos) são: analgésicas, antiinflamatórias, cardiovasculares, estimulantes do sistema nervoso central e além de produzir efeito antidepressivo.

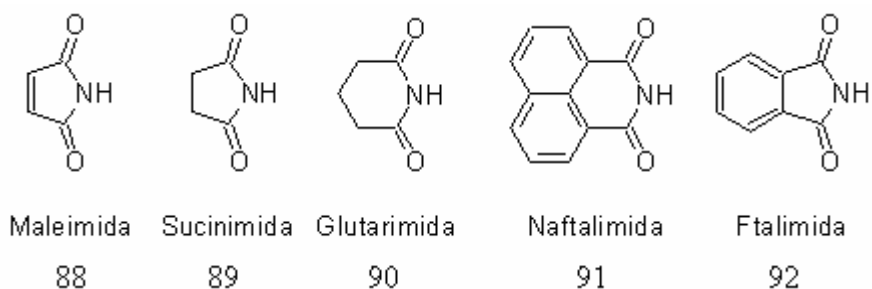
Derivados do sistema 1,3-tiazólio-4-olato têm sido descritos como drogas estimulantes do sistema nervoso central (SNC) e antiinflamatórias. Além disso, seus sais dos sistemas 1,3-tiazólio-4-imidetos, têm sido descritos como agentes antiinflamatórios, sedativos e estimulantes do sistema nervoso central.

Derivados do sistema 1,2,3-triazólio-4-olato são utilizados como herbicidas e os do sistema 1,2,3-triazólio-3-olatos como agentes psicoestimulantes, antiinflamatórios e analgésicos.

É digno de nota que a grande maioria dos trabalhos referentes às sínteses e atividades biológicas dos compostos mesoiônicos, não são publicações em revistas, mas sim, patentes.

1.1.10 – Fármacos com o grupo funcional Imida

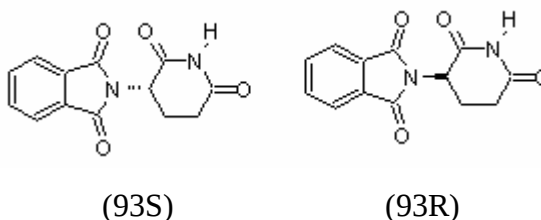
Imidas de cadeia aberta e as cíclicas em especial são amplamente utilizadas como agentes medicinais no tratamento de várias enfermidades^{77, 78}. As imidas cíclicas incluem as Maleimidas (88), Succinimidas (89), Glutarimidas (90), Naftalimidas (91) e Ftalimidas (92), entre outras:



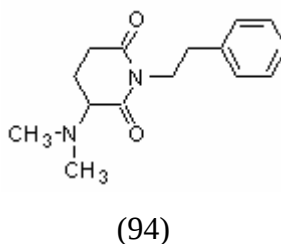
As imidas constituem uma classe química de importantes compostos orgânicos, com múltiplas aplicações. Derivados de ftalimidas são amplamente conhecidos por suas propriedades farmacológicas, exibindo atividade anti-virótica (anti-AIDS)⁷⁹, antiinflamatória (inibidor da produção do TNF- α)⁸⁰, citotóxica (antitumoral e anti-neoplásica)⁸¹, antagonista não-esteroidal androgênico⁸², potente atividade analgésica⁸³, nucleosídeos de reconhecimento molecular específico⁸⁴.

Recentes estudos reverteram a história trágica da Talidomida (93-*R, S*), uma ftalimida, tendo sido descoberto atividades imunomodulatória e inibitória de angiogênese⁸⁵,

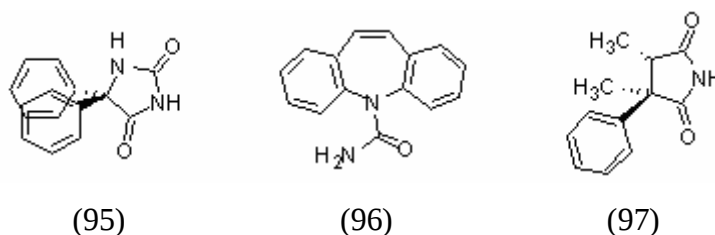
imunossupressoras, no tratamento de pacientes submetidos a transplante de medula óssea⁸⁶ e foi recentemente aprovada para o tratamento do *eritema nodosum leprosum*⁸⁷, uma manifestação desfigurante lepromatosa da doença de Hansen. Propriedades anticonvulsivante e neurotóxica de N-fenil derivados foram descritas para o farmacóforo ftalimida (92)⁸⁸.



A filantimida (94) é um alcalóide isolado de *Phyllanthus sellowianus* Müller Arg.⁸⁹, uma Euforbiácea, com propriedades antibacteriana e antiespasmódica. O uso da planta é muito difundido e seu emprego já constava na Farmacopéia Nacional Argentina (6^a. Edição de 1978) como antidiabética e antiespasmódica⁹⁰, onde é conhecida como “*Sarandí blanco*”. A molécula tem sido tomada como modelo em estudos de modificação molecular para a síntese de análogos com atividade biológica⁹¹.

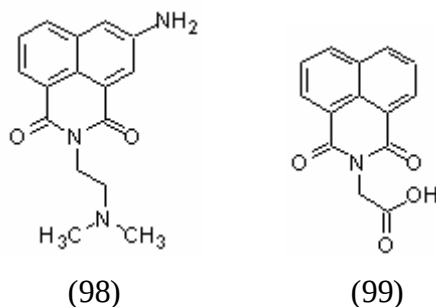


Fenitoína (95) e Carbamazepina (96) são anticonvulsivantes sintéticos clássicos usados principalmente na terapia das crises epilépticas. Imidas estruturalmente semelhantes à fenitoína, como o 3-fenil-3,4-dimetilsuccinimida (97) também exibem propriedades farmacológicas semelhantes⁹², confirmando o princípio geral, porém não absoluto, de que moléculas semelhantes manifestam propriedades biológicas idênticas.



Naftalimidas (91) constituem uma família de novos agentes intercaladores de DNA, fármacos que se acomodam entre os pares de bases, inibindo especificamente topoisomerasas

II, um mecanismo eficiente de matar células. Amonafide (98) (ou *Nafidimide*[®], Laboratório Knoll, Alemanha) é uma imida com ação inibitória sobre a replicação celular. É um antineoplásico com atividade específica contra o câncer do seio e da próstata⁹². O Amonafide (98) alcançou até 1994 os ensaios clínicos da fase II tendo sido interrompido aparentemente por razões toxicológicas⁹³. Outra atividade surpreendente de uma naftalimida é aquela exibida pelo Alrestatin (99) como inibidor de *Aldose-Redutase*.



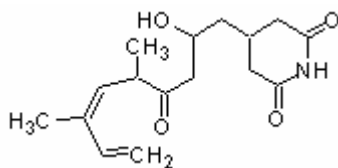
Embora o papel fisiológico da aldose redutase (AR) no indivíduo sadio esteja ainda em debate, acredita-se que seja de importância crucial no desenvolvimento das complicações degenerativas do *Diabetes mellitus*, através da sua habilidade de converter a D-glicose em excesso em D-sorbitol no tecido cujo transporte de glicose é insulina não-dependente⁹⁴. A cegueira no diabético é devida, na sua maior parte, à retinopatia e à catarata, sendo a primeira a principal causa de cegueira no mundo ocidental enquanto que a segunda é uma das três principais causas de cegueira no mundo.

A aldose redutase desempenha um importante papel na morte celular (apoptose) do epitélio cristalino, órgão de principal ocorrência desta enzima⁹⁵. Há longo tempo se considera que o acúmulo excessivo de D-sorbitol nos tecidos de portadores de diabetes contribua para as complicações de longo termo, especialmente aquelas do cristalino e dos nervos.

D-sorbitol é produzido via redução da D-glicose pela aldose redutase, uma enzima NADPH dependente, cuja atividade é incrementada no diabetes⁹⁶. No *Diabetes mellitus* ocorre um notável aumento na quantidade de glicose intracelular em alguns tipos de células tendo como conseqüência um aumento substancial na concentração de D-sorbitol como resultado da ativação da aldose redutase pela hiperglicemia. O contínuo aumento na concentração de D-sorbitol está associado ao dano celular⁹⁷. O excesso de D-sorbitol produzido se acumula nas células de Schwann, originando distúrbios metabólicos que culminam na neuropatia periférica diabética⁹⁸. Assim, inibidores de aldose redutase têm sido desenvolvidos como potenciais agentes terapêuticos na prevenção e retardamento do estabelecimento das complicações diabéticas.

Numerosos antibióticos glutarimídicos foram isolados de *Streptomycetes*. Entre eles a Streptimidona (100) uma glutarimida com ampla atividade possui alta toxicidade contra

leveduras e fungos filamentosos além de exibir eficácia contra *Entamoeba histolytica*. Muitos análogos foram sintetizados desde a descoberta desta imida no início dos anos 70 com o intuito de melhorar a ação antibiótica⁹⁹.



(100)

Compostos mesoiônicos que apresentam grupos imidínicos como substituintes são potenciais candidatos a compostos bioativos devido à associação entre as potencialidades dos mesoiônicos com a reconhecida ação biológica do grupo funcional imida.

2. Objetivos

2.0 - Objetivos

Os estudos químicos estão direcionados à síntese dos compostos mesoiônicos com a finalidade de se obter derivados inéditos do sistema 1,3,4 tiadiazólio-5-tiolato com radicais ftalimidínicos bem como promover a avaliação das potencialidades biológicas dos mesmos.

Especificamente os nossos objetivos são:

- 2.1. Sintetizar ácidos derivados da ftalimida;
- 2.2. Sintetizar novos compostos mesoiônicos do sistema 1,3,4-tiadiazólio-5-tiolato com radicais ftalimidínicos;
- 2.3. Confirmar as estruturas dos compostos sintetizados por meio de técnicas espectroscópicas usuais tais como IV, RMN ^1H e ^{13}C uni (1D) e bidimensionais (2D);
- 2.4. Verificar as possíveis atividades biológicas dos compostos sintetizados;
- 2.5. Propor mecanismos razoáveis às reações de obtenção dos compostos mesoiônicos obtidos.

3. Estudos Experimentais

3.0 - Parte Experimental

As vidrarias e os equipamentos necessários para a execução das reações químicas, purificação e caracterização dos produtos foram encontrados no Laboratório de Síntese Orgânica (DQ-CCEN-UFPB) e no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Universidade Federal da Paraíba (LTF/UFPB).

Os espectros de infravermelho foram obtidos no aparelho BOMEM-MICHELSON SERIES (DQ-CCEN-UFPB).

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C uni e bidimensionais foram obtidos em aparelhos VARIAN MERCURY de 200 MHz para ^1H e 50MHz para ^{13}C (LTF/UFPB) tendo o TMS como referência interna e os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em partes por milhão (ppm).

As feições das bandas em RMN ^1H foram indicadas de acordo com as convenções: s (singlete) e m (multiplete).

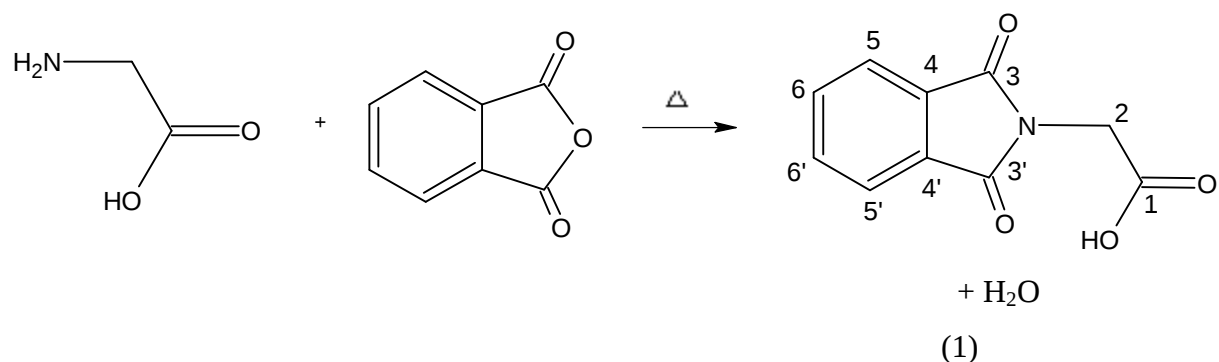
Rotaevaporadores das marcas JANNE & KUNKEL e IKA WERK foram utilizados para evaporação sob pressão reduzida.

Os pontos de fusão foram determinados em placa de aquecimento de platina Kofler acoplada a microscópio Carl-Zeiss e não sofreram correções (LTF/UFPB).

Os solventes e reagentes utilizados dependendo da finalidade do uso foram purificados e secos.

3.1 – Estudos Químicos

3.1.1 - Preparação de ftalilglicina (1)



Uma mistura de anidrido ftálico 6g (40 mmoles) e glicina 3g (40 mmoles) foi triturada em um gral de porcelana e o pó finíssimo obtido foi transferido para um balão de fundo redondo de 250 mL e a mistura foi aquecida em um banho de óleo entre 180-190°C por aproximadamente 20 minutos, tendo-se o cuidado de proteger a mistura contra a umidade até a completa fusão. Depois de resfriada, adicionou-se 100 mL de água destilada e a mistura foi aquecida a 100°C até que o precipitado se dissolvesse por completo. A solução foi filtrada ainda a quente, e ao resfriar forneceu 7,64g de cristais brancos em forma de agulha com rendimento de 92,0 % e ponto de fusão 192-193 °C^{100, 101, 104}.

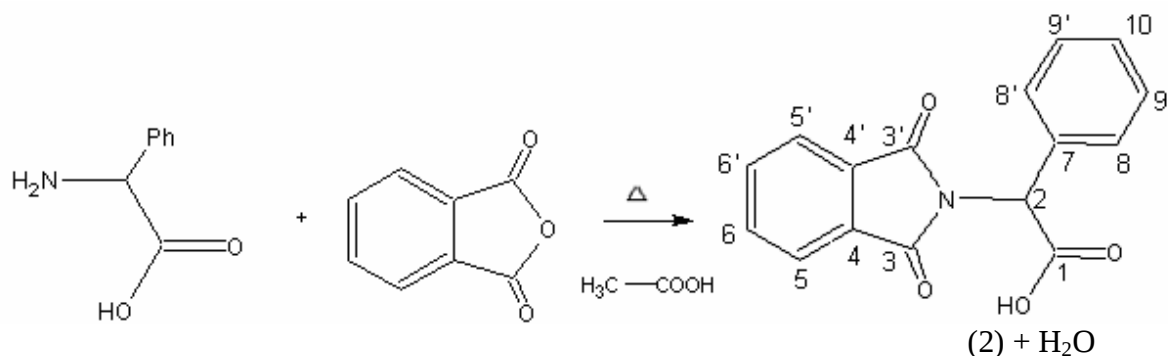
Caracterização

Espectro de infravermelho, (KBr, cm^{-1}): 3570 (deformação axial de O-H de ácido carboxílico); 3062 (C-H, deformação axial de CH aromático); 2985, 2935 (C-H, deformação axial simétrica e assimétrica de C-H, alifático); 1773 (deformação axial de C=O, carbonila de ácido carboxílico); 1725 (deformação axial assimétrica de C=O, de carbonila do anel ftalimida); 1613, 1468 (deformação axial de C=C; anel aromático); 1415 (deformação axial simétrica de C-O, interação de C-OH); 1389 (deformação axial simétrica de C-H, alifático); 1247 (vibração de estiramento, C-N); 1194, 1058 (deformação angular de C-H, aromático); 956, 910 (deformação angular de C-H, fora do plano) e 622, 530 (deformação angular C-C, fora do plano).

Espectro de RMN ^1H , (200 MHz, CDCl_3 , d): 4,93 (s, 2H; H-2); 7,79-7,88 (m, 4H – aromáticos; H-5, H-5' e H-6, H-6').

Espectro de RMN ^{13}C , (50 MHz, CDCl_3 , d): 170,80 (C-1); 168,99 (C-3, 3'); 135,59 (C-6, 6'); 133,29 (C-4, 4'); 124,36 (C-5, 5) e 39,53 (C-2).

3.1.2 - Preparação de 2-fenil-ftalilglicina (2)



Uma solução de anidrido ftálico (2,0g, 1,35 mmol) e 2-fenilglicina (2,04g, 1,35 mmol) dissolvida em 50 mL de ácido acético glacial foi refluxada por quatro horas. A mistura reacional foi rotaevaporada a pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido a quente com 60 mL de água destilada. A solução foi filtrada ainda a quente e ao resfriar forneceu 2,33g de microcristais brancos com rendimento de 72,7% e ponto de fusão 195-197 °C^{102, 104}.

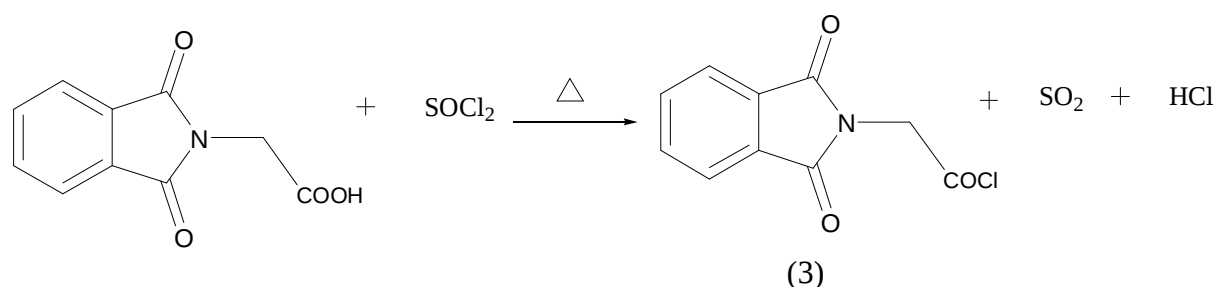
Caracterização

Espectro de infravermelho, (KBr, cm^{-1}): 3475 (deformação axial de O-H de ácido carboxílico); 3063 (C-H, deformação axial de C-H, anel aromático); 2986 (C-H, deformação axial simétrica e assimétrica de C-H, alifático); 1773 (C=O, deformação axial de C=O, carbonila de ácido carboxílico); 1715 (C=O, deformação axial assimétrica de C=O, de carbonila do anel ftalimida); 1600, 1467 (C=C; deformação axial de C-C, anel aromático); 1426 (deformação axial simétrica de C-O, interação de C-OH); 1383 (C-H, deformação axial simétrica de C-H, alifático); 1278, 1186 (vibração de estiramento, C-N); 1108, 1077 (deformação angular no plano de C-H, aromático); 947, 894 (deformação angular de C-H, fora do plano) e 647, 530 (deformação angular de C-C, fora do plano).

Espectro de RMN ^1H , (200 MHz, CDCl_3 , d): 6,02 (s, 1H; H-2); 7,27-7,89 (m, 9H – aromáticos; H-8, H-8', H-9, H-9', H-10, H-5, H-5', H-6 e H-6').

Espectro de RMN ^{13}C , (50 MHz, CDCl_3 , d): 173,34 (C-1); 167,00 (C-3, 3'); 134,30 (C-6, 6'); 133,73 (C-7); 131,65 (C-4, 4'); 129,72 (C-8, 8'); 128,78 (C-10); 128,58 (C-5, 5'); 123,69 (C-9, 9') e 55,57 (C-2).

3.1.3 - Preparação do cloreto de ftalilglicila (3)

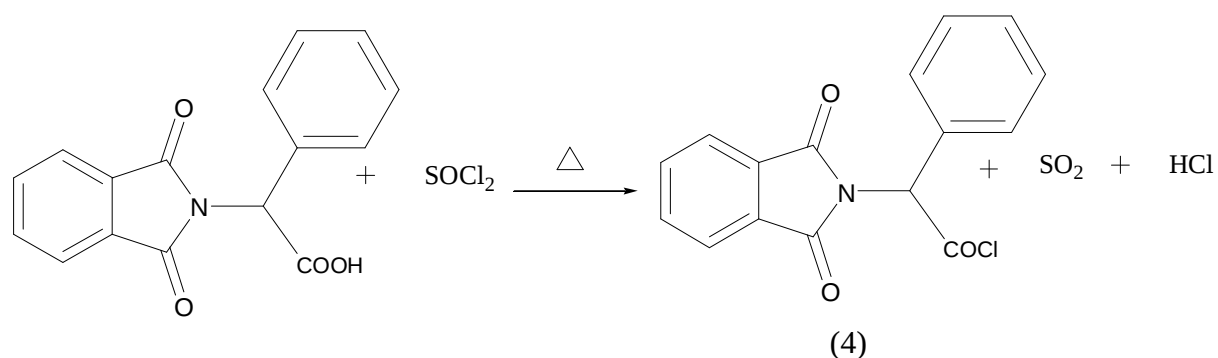


Em um balão de 25 mL foi colocado 4g (19 mmoles) de ftalilglicina e 8 mL (0,1 mol) de cloreto de tionila e em seguida a mistura foi deixada em refluxo brando por 30 min. Após esse tempo, o excesso de cloreto de tionila foi destilado a pressão reduzida. A reação nos forneceu 3,27g de um resíduo cristalino com um rendimento de 75,0 %. O procedimento dessa reação foi executado em capela, além da utilização de aparelhagem seca e protegida com tubo de secagem e devido a grande reatividade de hidrólise o produto foi imediatamente utilizado nas reações subseqüentes¹⁰⁰.

Caracterização

Ponto de fusão: 85-6 °C; teste químico: análise elementar de halogênio¹⁰⁰.

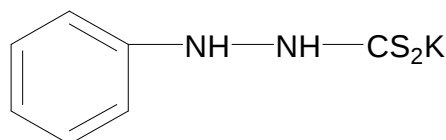
3.1.4 Preparação do cloreto de 2-fenil-ftalilglicila (4)



Conforme metodologia descrita no item 3.1.3, em um balão de 25 mL foi colocado 4g (14 mmoles) de ftalil-2-fenilglicina e 8 mL de cloreto de tionila e logo depois a mistura ficou em refluxo brando por 30 min. O excesso de cloreto de tionila foi destilado a pressão reduzida

e o resíduo cristalino obtido teve um rendimento de aproximadamente 73,0%. O composto obtido por ser facilmente hidrolisável foi utilizado imediatamente após a sua síntese^{102, 104}.

3.1.5. Preparação do β -Fenilditiocarbazoato de Potássio (5)



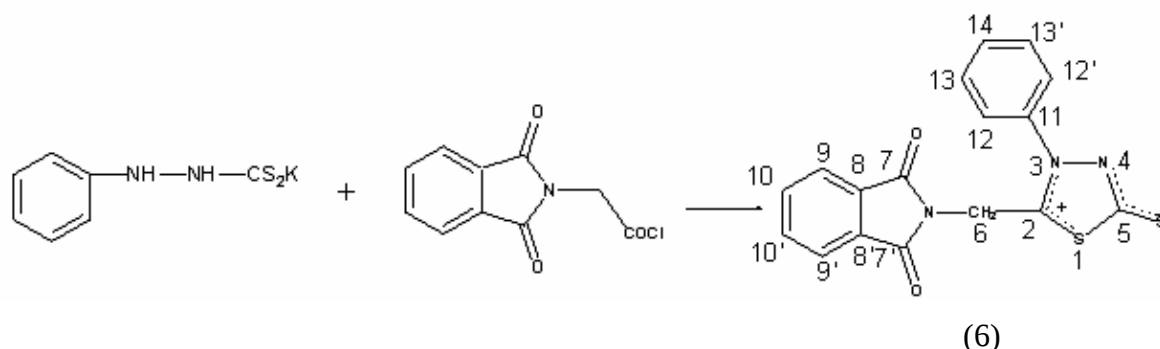
(5)

A uma solução de fenilhidrazina (5 g, 46,30 mmoles) solubilizada em 65 ml de etanol absoluto, sob agitação vigorosa, foi gotejado lentamente 1,75g, (23,15 mmoles) de dissulfeto de carbono. Formou-se rapidamente um precipitado branco de ácido fenilditiocarbazínico. Em seguida foi adicionada lentamente a mistura reacional uma solução de hidróxido de potássio (2,84 g, 50 mmoles) dissolvido em 20 mL de etanol, promovendo a dissolução do ácido e resultando numa solução de coloração laranja correspondente ao fenilditiocarbazoato de potássio formado. Em alguns minutos ocorre a precipitação do sal de potássio que foi imediatamente filtrado a vácuo e em seguida lavado com etanol anidro. Foi obtido 8,77 g de uma massa branca com um rendimento de 85,0%. Como o sal carbazínico se decompõe em contato com o ar, este intermediário foi usado imediatamente à sua preparação^{55, 103}.

Caracterização

Ponto de fusão: 148-150°C.

3.1.6 Preparação do mesoiônico 2-(ftalil)-3-(fenil)-1,3,4-tiadiazólio-5-tiolato – M-1B (6)



Feniditiocarbazinato de potássio (3,28 g, 14 mmoles) foi suspenso em 250 mL de éter anidro e ficou sob agitação constante a temperatura ambiente. O cloreto de ftalilglicila (3,27 g, 14 mmoles) foi adicionado aos poucos à suspensão. Depois da adição, a mistura reacional permaneceu sob agitação por mais quatro horas. O precipitado formado foi filtrado e recristalizado em etanol. Foram obtidos 3,84 g de cristais de coloração amarela com um rendimento de 74,4 % solúveis em CHCl_3 e ponto de fusão entre 242-245 $^{\circ}\text{C}$ ⁵⁵.

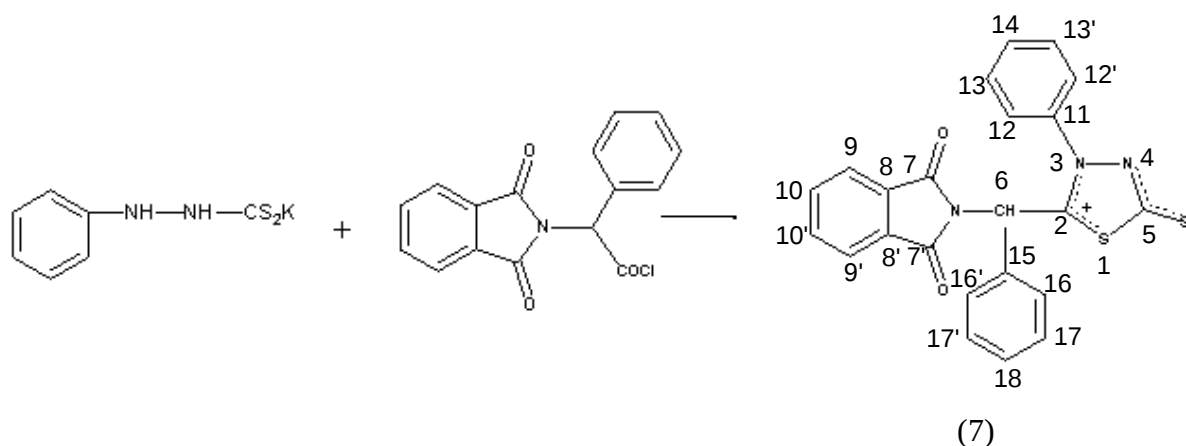
Caracterização

Espectro de infravermelho, (KBr, cm^{-1}): 3049 (deformação axial de C–H aromático); 2932 (deformação axial simétrica e assimétrica de C–H alifático); 1716 (deformação axial assimétrica de C=O de carbonila do anel ftalimida); 1425 (deformação axial simétrica de C–N, do anel mesoiônico); 1393 (deformação axial da ligação C–S no anel mesoiônico); 1310 (deformação axial de C–S⁻, grupo tiolato); 1042 (deformação angular de C–H, no plano). Ver figura 7, pág.82.

Espectro de RMN ^1H , (200 MHz, CDCl_3 , d): 5,00 (s, 2H, H-6), 7,60 (m, 5H, H-12, 12', H-13, 13', H-14) e 7,83 (m, 4H, H-9, 9', H-10, 10'). Ver figura 3, pág.78.

Espectro de RMN ^{13}C , (50 MHz, CDCl_3 , d): 185,36 (C-5), 166,19 (C-2), 163,37 (C-7, 7'), 136,53 (C-11), 135,06 (C-10, 10'), 131,74 (C-13, 13'), 131,08 (C-8, 8'), 130,02 (C-14), 125,45 (C-9, 9'), 124,16 (C-12, 12') e 35,09 (C-6). Ver figura 1, pág.77.

3.1.7 Preparação do mesoiônico 2-(benzil-C-ftalil)-3-(fenil)-1,3,4-tiadiazólio-5-tiolato - M-2B (7)



Conforme metodologia descrita no item 3.1.6, feniditiocarbazinato de potássio (2,24g, 10 mmoles) foi suspenso em 250 mL de éter anidro, sob agitação vigorosa e a temperatura ambiente foi adicionado cloreto de 2-fenil-ftalilglicila (3,2 g, 10 mmoles) lentamente à esta suspensão. A mistura reacional permaneceu sob agitação por quatro horas⁵⁵. O precipitado obtido foi filtrado e recristalizado em etanol. Foram obtidos 1,53 g de cristais de coloração amarela solúveis em CHCl_3 com um rendimento de 33,4 % e ponto de fusão entre 268-270 C.

Caracterização

Espectro de infravermelho, (KBr, cm^{-1}): 3031 cm^{-1} (deformação axial de C-H aromático); 1714 (deformação axial assimétrica de carbonila de imida); 1375 (deformação axial de C-S do anel mesoiônico); 1334 (deformação axial de C-S⁻, grupo tiolato). Ver figura 14, pág.87.

Espectro de RMN ^1H , (200 MHz, CDCl_3 , d): 6,65 (s, 1H, H-6), 7,36 (m, 10H, H-12, 12', H-13, 13', H-14, H-16, 16', H-17, 17' e H-18) e 7,71 (s, 4H, H-9, 9' e H-10, 10'). Ver figura 10, pág.83.

Espectro de RMN ^{13}C , (50 MHz, CDCl_3 , d): 185,98 (C-5), 166,15 (C-2), 166,00 (C-7, 7'), 136,76 (C-15), 134,88 (C-10, 10'), 134,32 (C-11), 131,28 (C-18), 130,64 (C-8, 8'), 130,18 (C-16, 16'), 129,80 (C-14), 129,53 (C-13, 13'), 127,97 (C-17, 17'), 124,58 (C-12, 12'), 123,82 (C-9, 9'), e 51,25 (C-6). Ver figura 8, pág.82.

3.2 - Estudos biológicos

Os ensaios biológicos foram realizados no Laboratório de Micologia Clínica do Departamento de Ciências Farmacêuticas (CCS) – Universidade Federal da Paraíba sob a orientação da professora Edeltrudes de Oliveira Lima, PhD.

O método usado foi a técnica de difusão de disco em meio sólido (Método Kirby Bauer)¹⁰⁵: em placas estéreis, foi depositado 1 mL de cada cepa de microorganismo em suspensão de soro fisiológico, padronizada pelo tubo 0,5 da escala de McFarland e ajustada para 90% T (530 nm), correspondendo aproximadamente a 10^6 UFC. Em seguida adicionou-se 21 mL do meio sólido fundido a 50 °C. Após o meio ficar pronto, foi colocado sobre o mesmo pequenos discos embebidos com aproximadamente 20 µL do M-1B e do M-2B solubilizados em DMSO em 200 µg/mL de concentração. Os ensaios foram incubados a 24-48 h para bactérias e fungos e a temperatura ambiente (28-30 °C).

Foram utilizados representantes de bactérias Gram-positivas, Gram-negativas, leveduras e fungos filamentosos:

Bactéria Gram positiva:

Staphylococcus aureus ATCC-25923

Bactéria Gram negativa:

Escherichia coli ATCC-8739

Leveduras:

Candida albicans LM-3005, *Candida albicans* ATCC-76645, *Candida albicans* ATCC-90028, *Candida krusei* LM 08, *Candida guilliermondii* LM 18 e *Candida parapsilosis* LM 10.

Fungos filamentosos:

Cryptococcus neoformans EPM-00, *Trichophyton rubrum* ATCC-2818, *Mycrosporium canis* ATCC-189, *Aspergillus niger* LM-05, *Aspergillus flavus* FCF-12, *Aspergillus fumigatus* ATCC-16923 e *Curvularia*.

4. Resultados e Discussão

4.0 - Resultados e Discussão

4.1 – Síntese e caracterização dos compostos intermediários

Os resultados obtidos confirmam que as reações entre o anidrido ftálico e a glicina e/ou a 2-fenilglicina ocorreram tanto pela fusão direta bem como pela utilização de refluxo em solução de ácido acético¹⁰⁴.

Nos espectros de infravermelho foram observadas duas bandas fortes: uma em 1773 cm^{-1} e outra ao redor de 1720 cm^{-1} ambas características de deformação axial de carbonila. Tanto para a ftalilglicina como para a 2-fenil-ftalilglicina a banda em 1773 cm^{-1} caracteriza deformação axial de carbonila de ácido carboxílico; tal função é confirmada pelas bandas em 3570 e 3475 cm^{-1} características de estiramento para hidroxila, nos dois compostos. As carbonilas do anel ftalimidínico são confirmadas pelas bandas em 1725 e 1715 cm^{-1} , respectivamente para a ftalilglicina e 2-fenil-ftalilglicina.

Nos espectros de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) observa-se para a ftalilglicina um singlete com integração para dois hidrogênios em 4,93 ppm, referentes aos hidrogênios ligados ao C-2 que sofrem o efeito de desblindagem causado pelo nitrogênio do grupo ftalimidínico. Os hidrogênios aromáticos são caracterizados pelo multipeto entre 7,79-7,88 ppm. No composto 2-fenil-ftalilglicina, verifica-se um singlete com integração para um hidrogênio em 6,02 ppm referente ao hidrogênio ligado ao C-2 que sofre o efeito eletrônico não apenas do nitrogênio (como no composto anterior) como também do grupo fenil, o que explica o fato do mesmo estar mais desprotegido que o hidrogênios correspondentes ligados ao C-2 na ftalilglicina. Os hidrogênios aromáticos estão caracterizados pelo multipeto entre 7,27-7,85 ppm.

Os espectros de RMN ^{13}C -APT (δ , CDCl_3 , 50 MHz) também forneceram dados importantes para elucidação das estruturas. Podemos verificar os deslocamentos químicos em 170,80 ppm e 173,34 ppm que caracterizam os carbonos carboxílicos da ftalilglicina e da 2-fenil-ftalilglicina respectivamente, já que na literatura observa-se deslocamentos característicos de carbonos carboxílicos em aproximadamente 168,00 ppm. Na tabela 6 podemos observar os deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C da ftalilglicina e 2-fenil-ftalilglicina sendo comparados:

Tabela 6. Comparação dos deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C da ftalilglicina (1) e 2-fenil-ftalilglicina (2):

Deslocamentos Posições	$\delta\ ^1\text{H}$ ftalilglicina	$\delta\ ^1\text{H}$ 2-fenil-ftalilglicina	$\delta\ ^{13}\text{C}$ ftalilglicina	$\delta\ ^{13}\text{C}$ 2-fenil-ftalilglicina
1	–	–	170,80	173,34
2	s 4,93	s 6,02	39,53	55,57
3, 3'	–	–	168,99	167,00
4, 4'	–	–	133,29	131,65
5, 5'	m, 7,79-7,88	m, 7,27-7,89	124,36	128,58
6, 6'	m, 7,79-7,88	m, 7,27-7,89	135,59	134,30
7	–	–	–	133,73
8, 8'	–	m, 7,27-7,89	–	129,72
9, 9'	–	m, 7,27-7,89	–	123,69
10	–	m, 7,27-7,89	–	128,78

4.2 – Síntese dos compostos mesoiônicos do sistema 1,3,4 tiadiazólio-5-tiolato

Os resultados mostram que as sínteses foram realizadas com sucesso e os mesoiônicos foram obtidos a partir da ciclização do β -fenilditiocarbazoato de potássio, um derivado hidrazínico N, N-substituído, com os cloretos de ácido preparados a partir dos ácidos derivados ftalimidínicos: cloreto de ftalil-glicila e cloreto de 2-fenil-ftalilglicila. A metodologia⁵⁵ usada nos forneceu dois compostos mesoiônicos inéditos do sistema 1,3,4-tiadiazólio-5-tiolato: mesoiônico 2-(ftalil)-3-(fenil)-1,3,4-tiadiazólio-5-tiolato (M-1B) e mesoiônico 2-(benzil-C-ftalil)-3-(fenil)-1,3,4-tiadiazólio-5-tiolato (M-2B). Os produtos apresentaram coloração amarela e se mostraram solúveis em clorofórmio. Ambos foram recristalizados em etanol e tiveram os seguintes rendimentos: 74,4% e 33,4%, respectivamente para M-1B e M-2B.

4.3 – Determinação estrutural dos compostos mesoiônicos do sistema 1,3,4 – tiadiazólio-5 tiolato

Mesoiônicos do sistema 1,3,4-tiadiazólio-5-tiolato são bastantes conhecidos e, assim, a confirmação espectroscópica das estruturas dos novos compostos por métodos comparativos são bastantes confiáveis⁴⁵.

Na espectroscopia de infravermelho a evidência decisiva para a confirmação deste sistema é a absorção característica do grupo tiolato⁴⁵ (ν C-S⁻, entre 1300-1350 cm⁻¹). No composto M-1B, observamos esta absorção em 1310 cm⁻¹ enquanto no composto M-2B em 1334 cm⁻¹. As bandas fortes em 1716 cm⁻¹ e 1714 cm⁻¹ confirmam os grupos carbonílicos do anel ftalimidínico para M-1B e M-2B, respectivamente. Ver estas absorções na Fig. 7, pág. 82 e na Fig. 14, pág. 87.

As principais bandas de absorção do M-1B e M-2B estão representados na tabela 7:

Tabela 7: Valores de bandas de absorção de deformação axial no Infravermelho de alguns grupos funcionais de M-1B e M-2B.

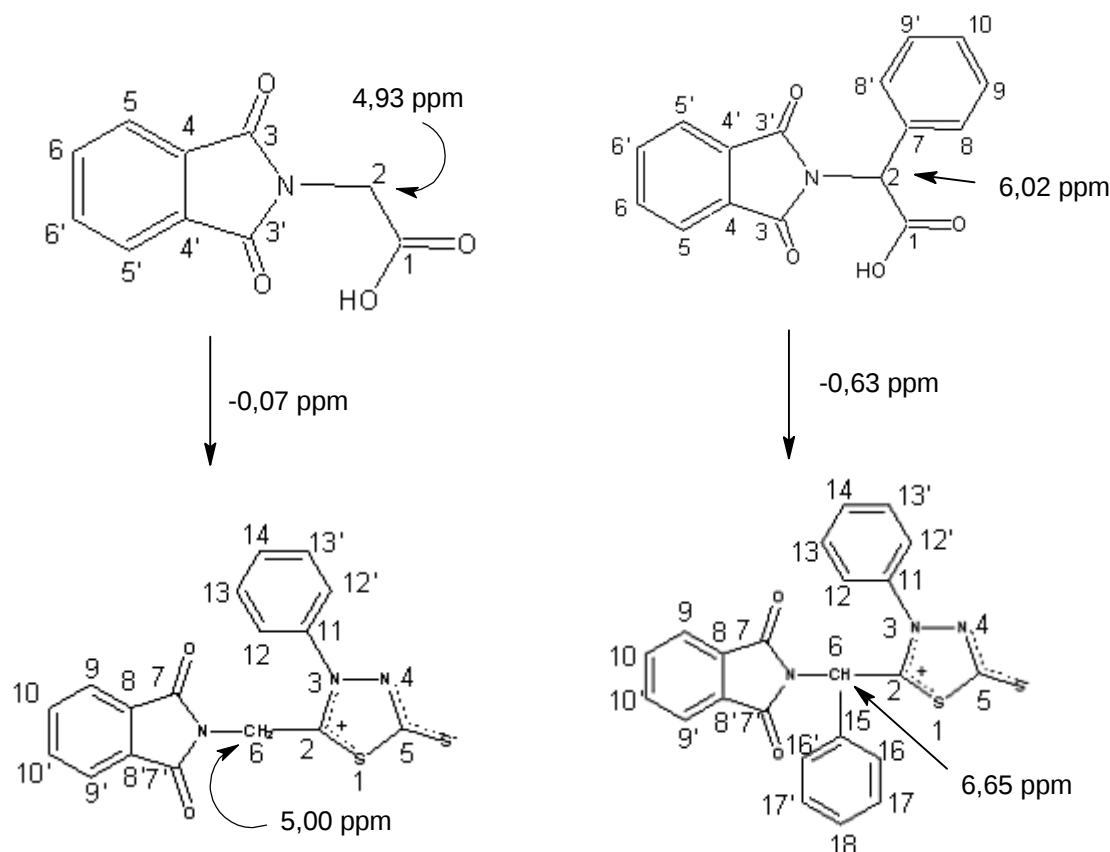
Funções Compostos	n-C-H aromático	n-C=O	n-C-S	n-C-S⁻
M-1B	3049	1716	1393	1310
M-2B	3031	1714	1375	1334

O espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, Fig. 3, pág. 78) de M-1B mostra a presença de três sinais: 5,00 ppm (s, 2H, H-6), 7,60 ppm (m, 5H, H-12, 12', H-13, 13', H-14) e 7,83 ppm (m, 4H, H-9, 9', H-10, 10'). Em 5,00 ppm é observado um singlete com área de integração para dois hidrogênios que, por sua vez, estão ligados ao C-6 adjacentes ao nitrogênio. Na região de aromático observa-se a presença de dois multipletos: um em 7,60 ppm e outro em 7,83 ppm; o primeiro com área de integração para cinco hidrogênios e o segundo com área de integração para quatro hidrogênios, confirmando assim a presença dos grupos fenila e ftalimida, respectivamente. Quando comparamos este valor com o do material de partida (ftalilglicina) 4,93 ppm, observamos um efeito de desblindagem de 0,07 ppm.

Apesar de ser uma pequena diferença, isto é um indicativo de que os hidrogênios ligados ao C-6 do M-1B estão mais desprotegidos do que o mesmo grupo de hidrogênios do material de partida. Esta desproteção pode ser explicada pela proximidade à região positiva do

anel mesoiônico. Este mesmo efeito é observado no deslocamento químico do hidrogênio equivalente do M-2B que é um singlete em 6,65 ppm, enquanto que no precursor 2-fenil-ftalilglicina, o deslocamento é de 6,02 ppm, uma diferença de 0,63 ppm.

O esquema 1 seguinte expressa melhor esses efeitos:



Esquema 1

Observamos para M-2B, um multipeto centrado em 7,36 ppm com área de integração para dez hidrogênios, confirmando a presença de dois grupos fenila enquanto o multipeto em 7,71 ppm é relativo aos quatro hidrogênios ftalimidínicos.

Espectroscopia de RMN de ^{13}C é uma ferramenta importantíssima para esta classe de compostos mesoiônicos. Deslocamentos químicos ao redor de 183,00 ppm são característicos de carbonos dos grupos tiolatos, enquanto os deslocamentos em torno de 163,90 ppm são característicos do C-2 do anel mesoiônico (região positiva).

Especificamente para estas betaínas, os deslocamentos químicos próximos de 166,00 ppm confirmam as presenças dos carbonos carbonílicos do anel ftalimidínico que estão respectivamente para o M-1B e M-2B em 163,37 e 166,00 ppm.

Os carbonos dos anéis aromáticos se apresentam na região característica entre 120 – 135 ppm.

Os deslocamentos em campo mais alto, especificamente em 35,09 ppm, refere-se ao C-6 do M-1B e o deslocamento em 51,25 ppm é atribuído ao carbono de posição equivalente do M-2B. Estudos de RMN bi-dimensional utilizando a técnica HMQC mostram a correlação de 1J (^{13}C - ^1H): 35,09 ppm / 5,00 ppm para M-1B e as correlações 1J (^{13}C - ^1H): 51,25 ppm/ 6,65 ppm para o M-2B. Ver a Fig. 6, pág. 81 e a Fig. 13, pág. 86, respectivamente para os compostos.

A análise do espectro de RMN ^{13}C – APT (CDCl_3 , 50 MHz, Fig. 1, pág. 77), permitiu classificar os 11 sinais de carbono presentes no M-1B em:

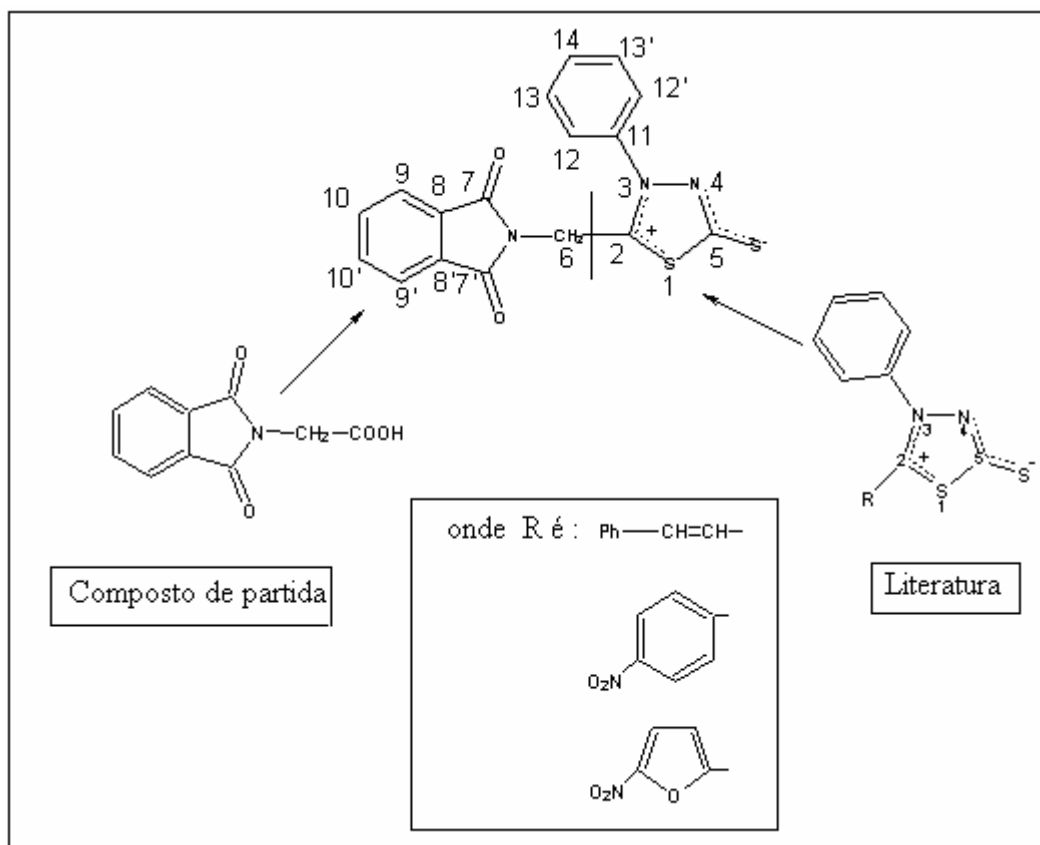
4 6 sinais de carbono quaternário e/ou CH_2 : 185,36 ppm, 166,19 ppm, 163,37 ppm, 136,53 ppm, 131,08 ppm, e 35,09 ppm; o último sinal foi facilmente atribuído ao C-6 .

4 5 sinais de CH aromáticos: 135,06 ppm, 131,74 ppm, 130,02 ppm, 125,45 ppm e 124,16 ppm.

O sinal de carbono em 185,36 ppm foi atribuído ao carbono da posição 5 (grupo tiolato), já que trata-se de um deslocamento químico bastante característico desta posição. Os sinais em 166,19 ppm e 163,37 ppm referem-se respectivamente ao C-2 do anel mesoiônico e às carbonilas magneticamente equivalentes da porção ftalimidínica da molécula. Os sinais restantes em 136,53 ppm e 131,08 ppm foram atribuídos, por exclusão, aos carbonos não-hidrogenados em C-11 e C-8, 8' respectivamente.

Observa-se no espectro de HMQC (RMN bi-dimensional, Fig. 6, pág 81) a correlação entre o C-9, 9' (125,45 ppm) e o C-10, 10' (136,06 ppm) e os hidrogênios ftalimidínicos correspondentes ao multipeto em 7,83 ppm (m, 4H, H-9, 9', H-10, 10').

Os sinais de carbono restantes são atribuídos aos carbonos aromáticos que seguem: 124,16 ppm para C-12, 12', 130,02 ppm para C-13, 13'e 131,74 ppm para C-14, 14'. Além das evidências espectroscópicas, esses valores de deslocamento químico foram atribuídos através de comparações feitas com os deslocamentos nos espectros dos compostos de partida bem como de dados observados na literatura para este sistema⁴⁵. Podemos observar o esquema 2 para melhor compreensão destas atribuições. Os resultados foram comparados com os valores experimentais e estão representados nas tabelas 8 e 9 seguintes.



Esquema 2

Tabela 8. Atribuições dos δ dos carbonos quaternários e CH₂ em ppm (M-1B).

C quaternário ou CH ₂	Literatura*	d ¹³ C experimental
C-2	163,78 ¹ , 163,60 ¹ e 163,04 ¹	166,19
C-5	182,91 ¹ , 183,90 ¹ e 180,01 ¹	185,36
C-6	35,53 ²	35,09
C-7, 7'	168,99 ²	163,37
C-8, 8'	133,29 ²	131,08
C-11	135,64 ¹ , 137,30 ¹ e 137,91 ¹	136,53

*d¹³C baseados em dados da literatura¹ e em comparações feitas com o composto de partida².

Tabela 9. Atribuições dos δ dos carbonos aromáticos em ppm (M-1B):

C aromáticos	Literatura*	$d^{13}\text{C}$ experimental
C-9, 9'	124,36 ²	125,45
C-10, 10'	135,59 ²	135,06
C-12, 12'	130,12 ¹ , 126,08 ¹ e 125,72 ¹	124,16
C-13, 13'	127,23 ¹ , 129,63 ¹ e 128,12 ¹	130,02
C-14	129,86 ¹ , 130,00 ¹ e 129,11 ¹	131,74

** $d^{13}\text{C}$ baseados em dados da literatura¹ e em comparações feitas com o composto de partida².*

Os dados obtidos pela análise espectroscópica, juntamente com as características reacionais dos procedimentos sintéticos permitem-nos propor que o M-1B trata-se do composto inédito Mesoionico 2-(ftalil)-3-(fenil)-1,3,4-tiadiazólio-5-tiolato.

No espectro de infravermelho do M-2B, visualizamos a absorção característica do grupo tiolato em 1334 cm^{-1} o que evidencia o sucesso da reação com conseqüente formação do anel mesoionico.

O espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, Fig. 10, pág. 83) do M-2B mostra a presença de três sinais: 6,65 ppm (s, 1H, H-6), 7,36 ppm (m, 10H, H-12, 12', H-13, 13', H-14, H-16, 16', H-17, 17' e H-18) e 7,71 ppm (m, 4H, H-9, 9' e H-10, 10'); o primeiro característico de H-6 adjacente à nitrogênio e os demais característicos de hidrogênios aromáticos.

Observamos que o multipeto com integração para 10 hidrogênios evidencia a presença de 2 conjuntos aromáticos monosubstituídos enquanto que o multipeto com integração para 4 hidrogênios, a presença de um outro sistema aromático em situação magnética diferente.

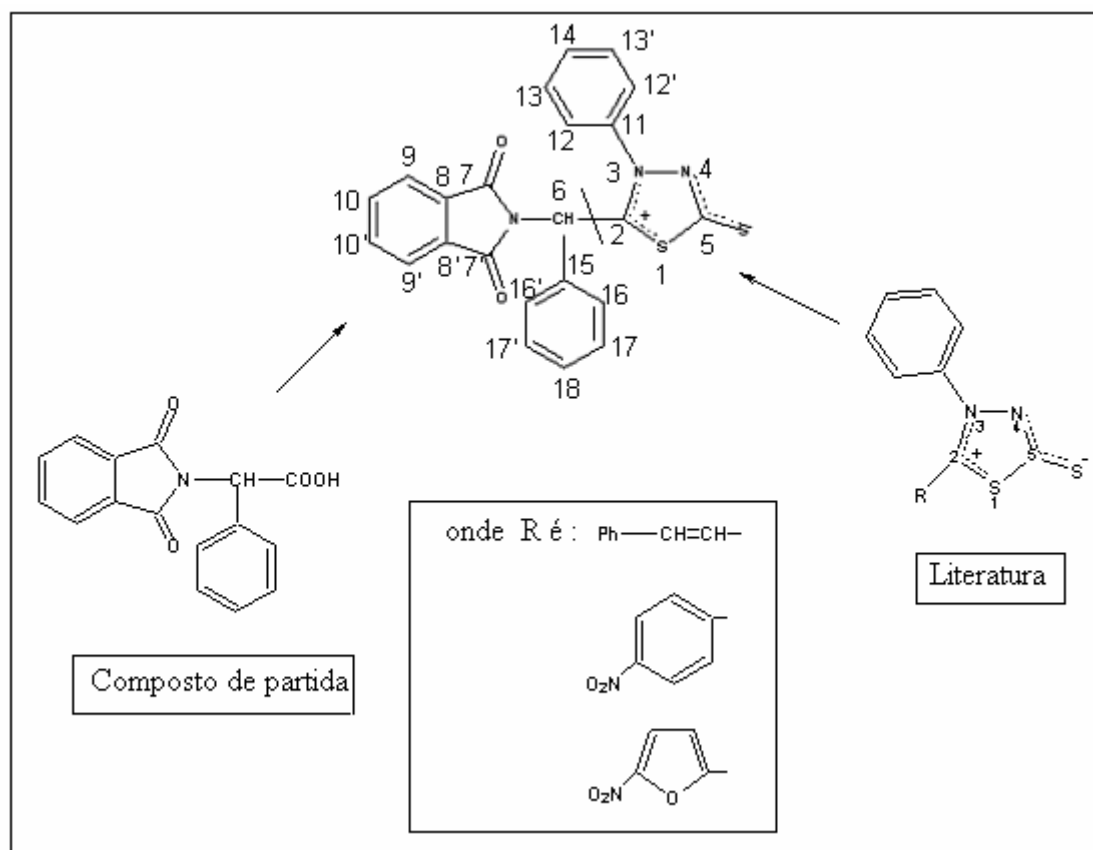
A análise do espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz, Fig. 8, pág. 82) a partir do experimento APT permitiu classificar os 15 sinais de carbono presentes no M-2B em:

4 6 sinais de carbonos quaternários: 185,98 ppm, 166,15 ppm, 166,00 ppm, 136,76 ppm, 134,32 ppm e 130,64 ppm;

4 9 sinais de C-H alifáticos e/ou aromáticos: 134,88 ppm, 131,28 ppm, 130,18 ppm, 129,80 ppm, 129,53 ppm, 127,97 ppm, 124,58 ppm, 123,82 ppm e 51,25 ppm; este último sinal foi facilmente atribuído ao C-6. Tal atribuição é corroborada pela correlação mostrada no espectro HMQC (Fig. 13, pág. 86) entre 6,65 ppm no RMN ^1H com 51,25 ppm no RMN ^{13}C , já discutida anteriormente.

O sinal de carbono em 185,98 ppm foi atribuído ao C-5, deslocamento característico do grupo tiolato, enquanto os sinais em 166,15 ppm e 166,00 ppm referem-se ao C-2 do anel mesoiônico e às carbonilas magneticamente equivalentes da porção ftalimidínica da molécula respectivamente.

O espectro de HMQC (Fig. 13, pág. 86) do M-2B mostra correlações 1J (^{13}C - ^1H) entre o multiplete em 7,71 ppm (s, 4H, H-9, 9'e H-10, 10') de hidrogênios ftalimidínicos; com os sinais em 134,88 ppm e 123,82 ppm correspondentes ao C-10, 10' e ao C-9, 9', respectivamente. Através de comparações feitas com os deslocamentos químicos dos átomos de carbono da fenil-ftalilglicina precursora, bem como de dados da literatura, os sinais puderam ser atribuídos às posições correspondentes na molécula: 166,15 ppm (C-2), 166,00 ppm (C-7, 7'), 136,76 ppm (C-15), 134,88 ppm (C-10, 10'), 134,32 ppm (C-11), 129,53 ppm (C-13, 13'), 130,64 ppm (C-8, 8') 123,82 ppm (C-9, 9'), 127,97 ppm (C-17, 17'), 130,18 ppm (C-16, 16'), 131,28 ppm (C-18), 129,80 ppm (C-14) e 124,58 ppm (C-12, 12'). Observar o esquema 3 para melhor compreensão destas atribuições bem como as tabelas 10 e 11:



Esquema 3

Tabela 10. Atribuições dos δ dos carbonos quaternários em ppm (M-2B):

Carbonos quaternários	Literatura*	$d^{13}C$ experimental
C-2	163,78 ¹ , 163,60 ¹ e 163,04 ¹	166,15
C-5	182,91 ¹ , 183,90 ¹ e 180,01 ¹	185,98
C-7, 7'	167,00 ²	166,00
C-8, 8'	131,65 ²	130,64
C-11	135,64 ¹ , 137,30 ¹ e 137,91 ¹	134,32
C-15	133,73 ²	136,76

** $d^{13}C$ baseados em dados da literatura¹ e em comparações com o composto de partida²*

Tabela 11. Atribuições dos δ dos carbonos alifáticos e/ou aromáticos em ppm (M-2B):

CH alifático e/ou aromáticos	Literatura*	$d^{13}C$ experimental
C-6	55,57 ²	51,25
C-9, 9'	128,58 ²	123,82
C-10, 10'	134,30 ²	134,88
C-12, 12'	130,12 ¹ , 126,08 ¹ e 125,72 ¹	124,58
C-13, 13'	127,23 ¹ , 129,63 ¹ e 128,12 ¹	129,53
C-14	129,86 ¹ , 130,00 ¹ e 129,11 ¹	129,80
C-16, 16'	129,72 ²	130,18
C-17, 17'	123,69 ²	127,97
C-18, 18'	128,78 ²	131,28

** $d^{13}C$ baseados em dados da literatura¹ e em comparações com o composto de partida²*

Os dados obtidos pela análise espectroscópica, juntamente com as características reacionais dos procedimentos sintéticos nos permitem propor que M-2B trata-se do composto inédito Mesoiônico 2-(benzil-C-ftalil)-3-(fenil)-1,3,4-tiadiazólio-5-tiolato.

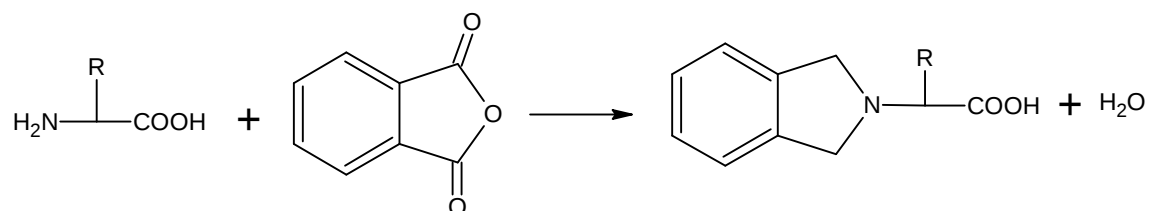
Na tabela 12 observamos a comparação entre os deslocamentos químicos de RMN ^{13}C e RMN 1H entre os compostos M-1B e M-2B.

Tabela 12. Comparação entre os δ de ^{13}C e ^1H em ppm entre os compostos M-1B e M-2B.

Deslocamentos Posições	d ^1H M-1B	d ^1H M-2B	d ^{13}C M-1B	d ^{13}C M-2B
2	–	–	166,19	166, 15
5	–	–	185,36	185, 98
6	S 5,00	s 6,65	35,09	51,25
7, 7'	–	–	163,37	166,00
8, 8'	–	–	131,08	130,64
9, 9'	m 7,83	m 7,71	125,45	123,82
10, 10'	m 7,83	m 7,71	135,06	134,88
11	–	–	136,53	134,32
12, 12'	m 7,60	m 7,36	124,16	124,58
13, 13'	m 7,60	m 7,36	131,74	129,53
14	m 7,60	m 7,36	130,02	129,80
15	–	–	–	136,76
16, 16'	–	m 7,36	–	130,18
17, 17'	–	m 7,36	–	127,97
18	–	m 7,36	–	131,28

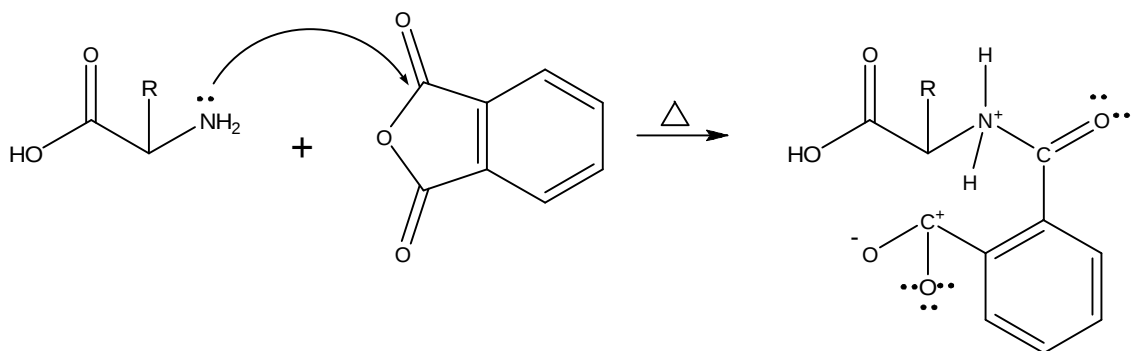
4.4 – Proposta de mecanismos para obtenção dos compostos mesoiônicos

4.4.1 - Mecanismo para síntese da ftalilglicina e da 2-fenil-ftalilglicina

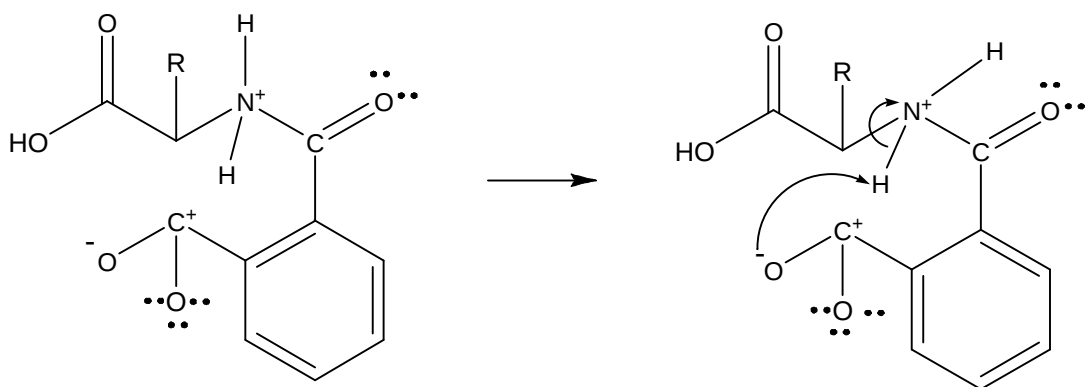


Onde R = H (ftalilglicina) ou Ph (2-fenil-ftalilglicina).

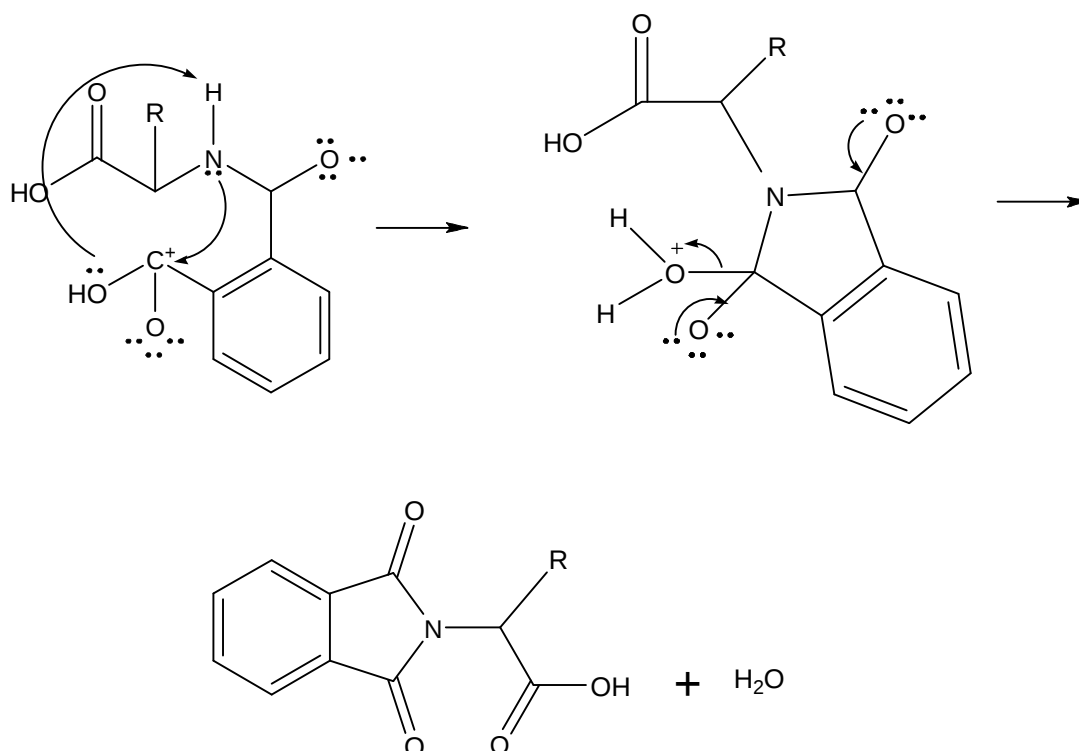
Etapa 01: Ataque nucleofílico do par de elétrons não-compartilhado do nitrogênio do aminoácido a um dos carbonos carbonílicos do anidrido ftálico com abertura do anel catalisada pelo calor.



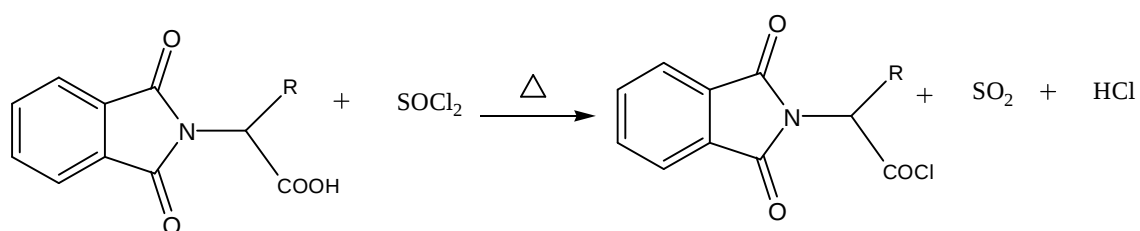
Etapa 02: Ataque nucleofílico do par de elétrons do oxigênio a um dos hidretos ligados ao nitrogênio restituindo seu par de elétrons não-compartilhado.



Etapa 03: Ataque nucleofílico do par de elétrons não-compartilhado do nitrogênio ao carbono carbonílico remanescente, fechando o ciclo e seguido de desidratação intramolecular.

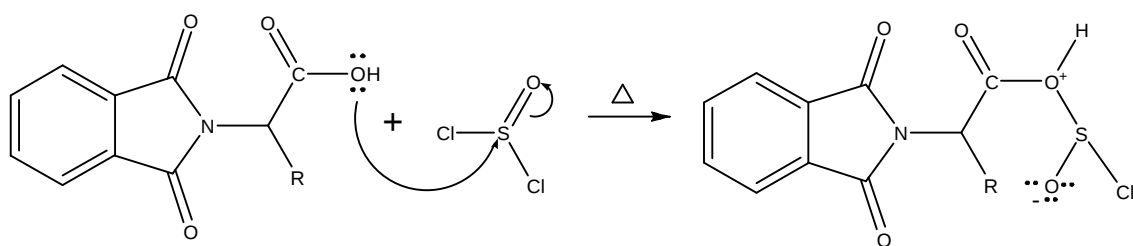


4.4.2 - Mecanismo para a síntese do cloreto de ftalilglicila e do cloreto de 2-fenilftalilglicila

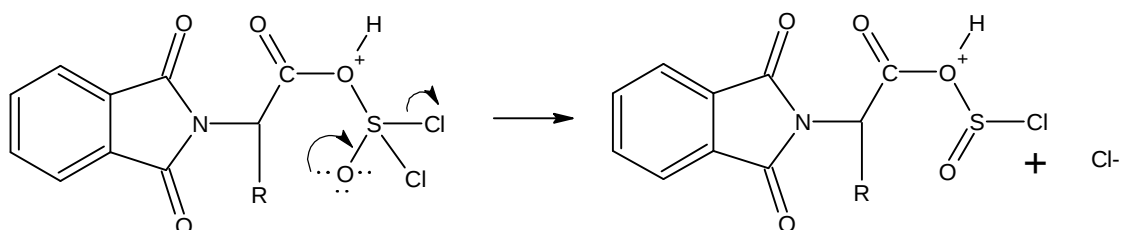


Tal reação ocorre por via de uma substituição nucleofílica na qual a ftalilglicina é inicialmente convertida em um intermediário clorosulfito reativo o qual em seguida é atacado por um íon cloreto nucleofílico. O mesmo processo ocorre na síntese do cloreto de 2-fenilftalilglicila.

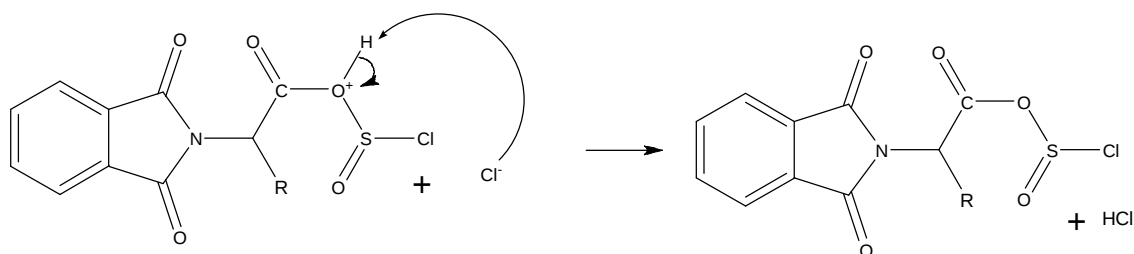
Etapa 01:



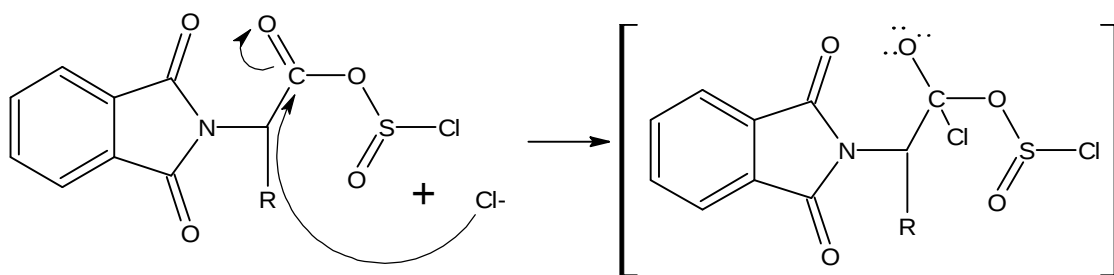
Etapa 02:



Etapa 03:

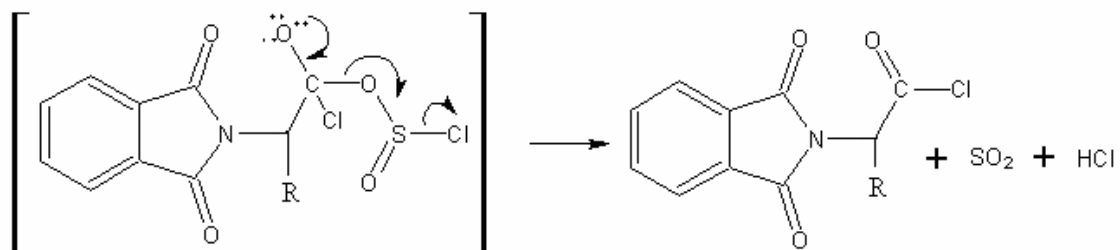


Etapa 04:

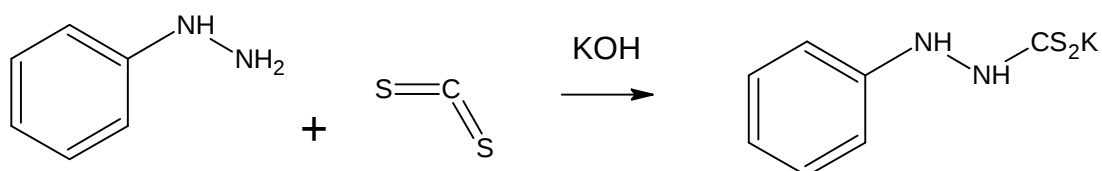


Intermediário instável

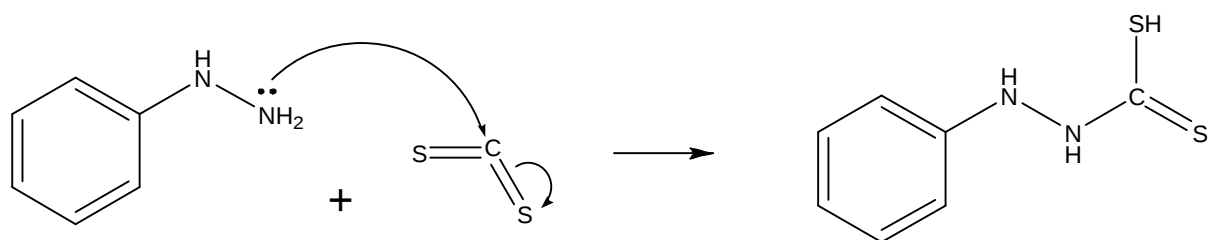
Etapa 05:



4.4.3 - Mecanismo para a síntese do β -Fenilditiocarbazoato de Potássio

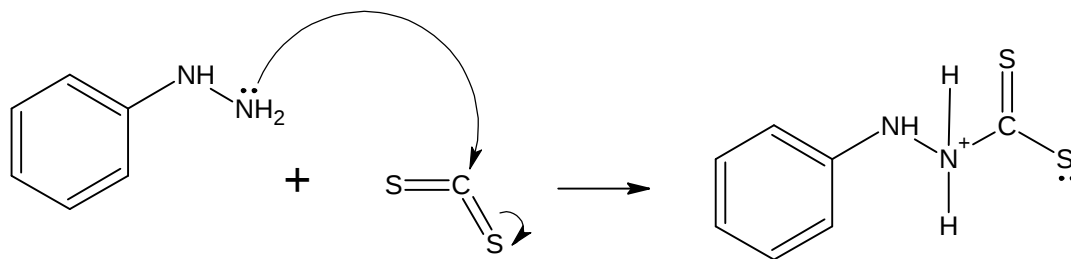


A adição de dissulfeto de carbono à fenilhidrazina em meio alcoólico promove a formação de um intermediário estável. A reação se processa com ataque nucleofílico do par de elétrons não compartilhado da fenilhidrazina ao carbono eletrofílico do dissulfeto de carbono. Em seguida, um dos átomos de enxofre captura um hidrogênio amínico.

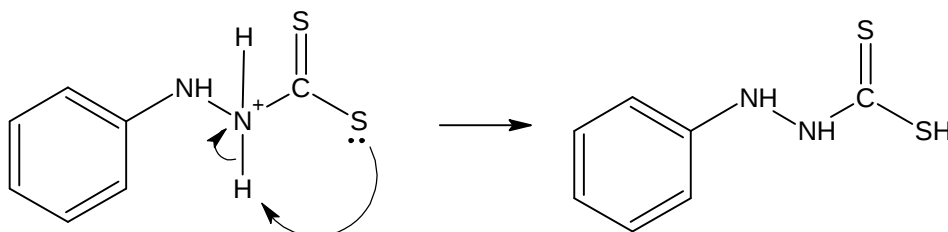


A etapa seguinte da reação prossegue com a adição controlada de hidróxido de potássio alcoólico, com a formação do produto final.

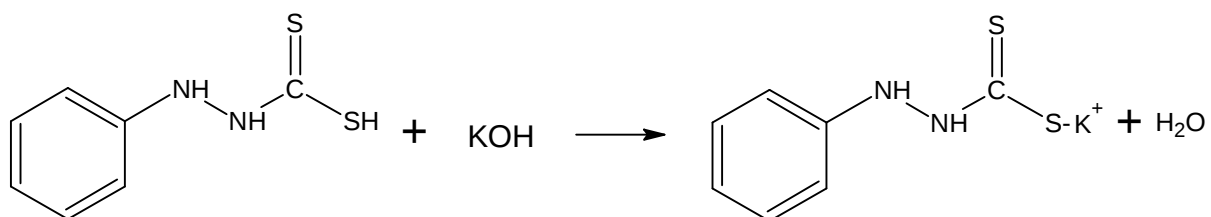
Etapa 01:



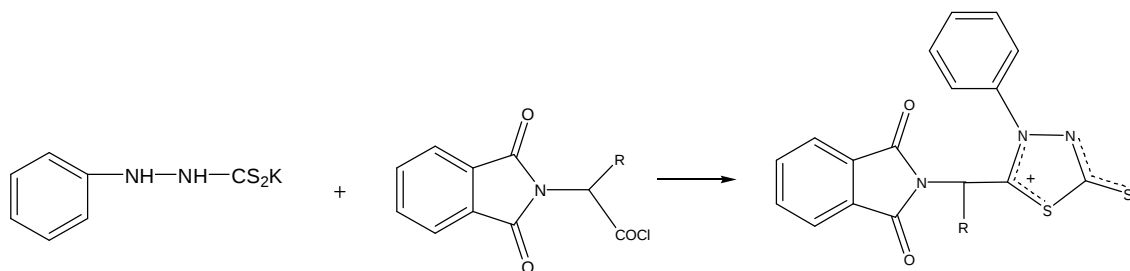
Etapa 02:



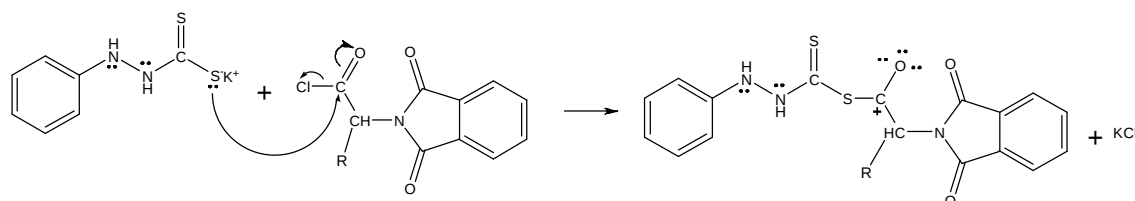
Etapa 03:



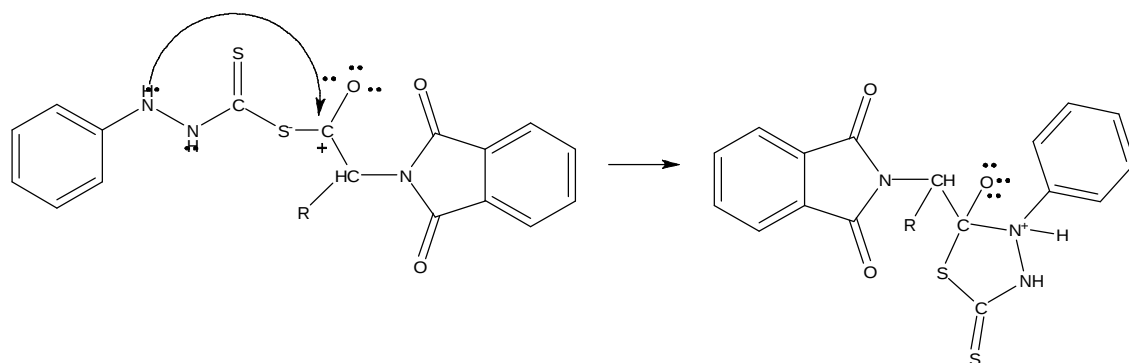
4.4.4 - Mecanismos propostos à síntese dos compostos mesoiônicos do sistema 1,3,4-tiadiazólio-5-tiolato



Etapa 01: Captura do íon K pelo Cl⁻ com conseqüente formação de sal KCl e ligação do enxofre do com carbono β-Fenilditiocarbazoato ao carbono carbonílico remanescente do ácido.

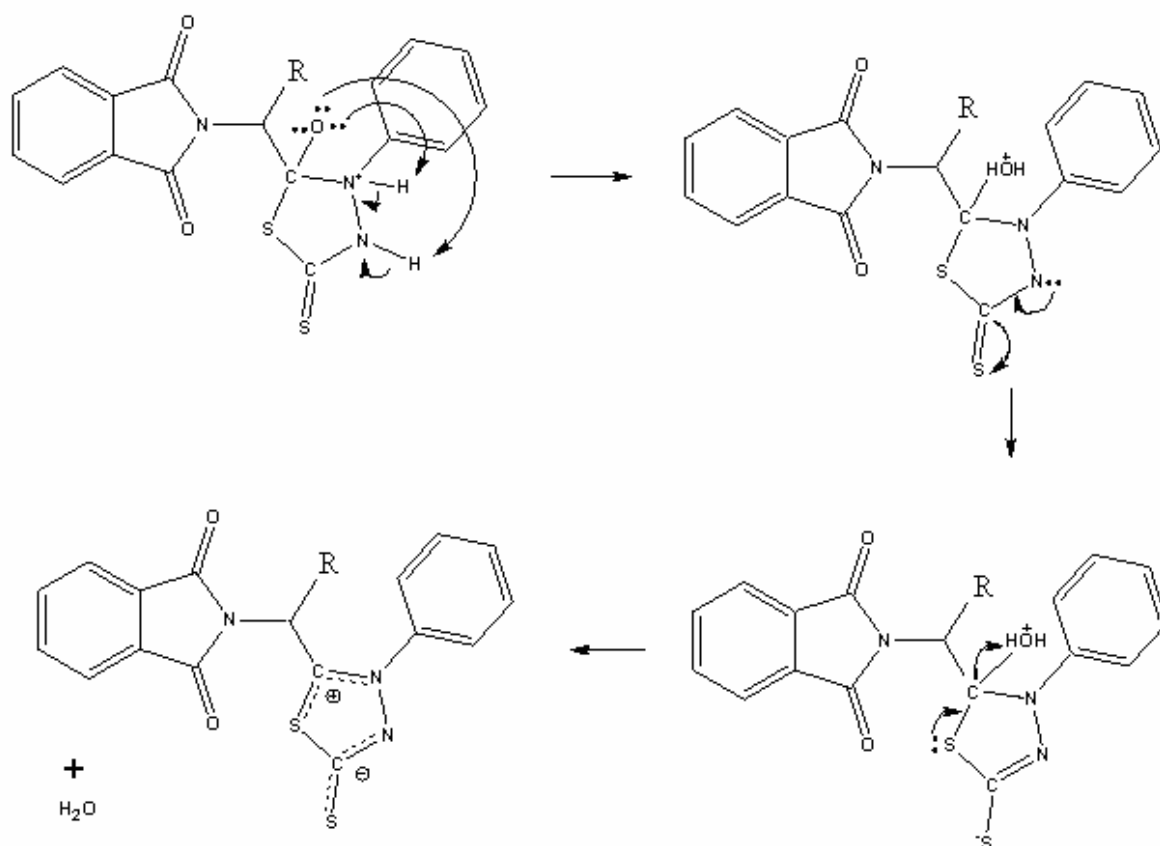


Etapa 02: Ataque nucleofílico do par de elétrons não compartilhado do nitrogênio ligado ao grupo fenila ao carbocátion formado na etapa anterior com conseqüente ciclização.



O ataque nucleofílico poderia ter sido protagonizado pelo nitrogênio vizinho ao nitrogênio que comporta o núcleo fenila; provavelmente essa pode ser uma possibilidade, porém o efeito indutivo negativo do núcleo fenila torna o nitrogênio a ele ligado mais reativo, de modo que esta seja a situação mais provável. Além disso, o núcleo formado teria quatro membros ao invés de cinco, o que não comportaria a distribuição eletrônica subsequente.

Etapa 03: Captura dos hidrogênios ligados ao nitrogênio com formação de álcool protonado e conseqüente redistribuição eletrônica e desidratação intramolecular formando o produto final.



4.5 - Ensaios de Atividade Antimicrobiana

A atividade antimicrobiana dos novos compostos sintetizados foi verificada pelo método de difusão em disco de papel em meio sólido (Método Kirby Bauer)¹⁰⁵ (Tabela 13, pág. 71). As amostras foram dissolvidas em DMSO 15mg/mL e umedecidas em disco de papel os quais ficaram a uma concentração final de 200µg/mL. Após período de incubação, foi observado que os compostos mesoiônicos testados não apresentaram atividade biológica frente a alguns microorganismos (bactérias e fungos) na concentração testada. Esse resultado negativo pode ser atribuído à utilização de uma concentração insuficiente na realização dos ensaios, já que na literatura compostos mesoiônicos deste sistema bem como derivados imidínicos apresentam notável atividade antimicrobiana^{15, 70, 78}. Novos testes com concentrações maiores serão realizados. Novos derivados mesoiônicos do sistema 1,3,4-tiadiazólio-5-tiolato ainda estão sendo sintetizados, bem como outras atividades biológicas ainda serão testadas para os novos compostos e para os dois primeiros aqui relatados.

Tabela 13. Resultados dos testes de atividade biológica dos mesoiônicos sintetizados:

Compostos Microorganismos	M-1B	M-2B
<i>Candida albicans</i> LM-3005	0	0
<i>Candida albicans</i> ATCC-76645	0	0
<i>Candida albicans</i> ATCC-90028	0	0
<i>Candida krusei</i> LM 08	0	0
<i>Candida guilliermondii</i> LM 18	0	0
<i>Candida parapsilosis</i> LM 10	0	0
<i>Cryptococcus neoformans</i> EPM-00	0	0
<i>Trichophyton rubrum</i> ATCC-2818	0	0
<i>Mycrosporum canis</i> ATCC-189	0	0
<i>Aspergillus niger</i> LM-05	0	0
<i>Aspergillus flavus</i> FCF-126	0	0
<i>Aspergillus fumigatus</i> ATCC-16923	0	0
<i>Curvularia</i>	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC-25923	0	0
<i>Escherichia coli</i> ATCC-8739	0	0

5.Conclusões

5.0 – Conclusões

Considerando os estudos realizados nesta dissertação podemos concluir que:

5.1. Foram sintetizados os ácidos derivados da ftalimida;

5.2. Foram sintetizados dois compostos mesoiônicos inéditos do sistema 1,3,4-tiadiazólio-5-tiolato. Os compostos foram recristalizados em etanol e apresentaram rendimentos de 74,4% e 33,4% respectivamente para o M-1B e para o M-2B;

5.3. As estruturas químicas dos novos compostos mesoiônicos foram confirmadas através de técnicas de espectroscopia de infravermelho e de RMN ^1H e ^{13}C uni e bidimensionais (APT e HMQC);

5.4. Os Estudos biológicos “in vitro” realizados para verificar a atividade antimicrobiana mostraram que os compostos não apresentaram atividade biológica na concentração de 200 $\mu\text{g/mL}$ frente aos microorganismos testados: bactéria Gram positiva (*Staphylococcus aureus* ATCC-25923), bactéria gram negativa (*Escherichia coli* ATCC-8739), leveduras (*Candida albicans* LM-3005, *Candida albicans* ATCC-76645, *Candida albicans* ATCC-90028, *Candida krusei* LM 08, *Candida guilliermondii* LM 18 e *Candida parapsilosis* LM 10) e fungos filamentosos (*Cryptococcus neoformans* EPM-00, *Trichophyton rubrum* ATCC-2818, *Mycrosporium canis* ATCC-189, *Aspergillus niger* LM-05, *Aspergillus flavus* FCF-12, *Aspergillus fumigatus* ATCC-16923 e *Curvularia*);

5.5 Foram propostos mecanismos razoáveis para as reações de obtenção dos novos compostos sintetizados.

6. Perspectivas

6.0 – Perspectivas e Propostas Futuras

6.1. Testar a mesma atividade biológica dos compostos sintetizados a concentrações mais elevadas;

6.2. Testar a atividade biológica de outros derivados mesoiônicos e intermediários sintetizados, bem como realizar ensaios com outros tipos de microorganismos, como também testar outros tipos de atividade biológica;

6.3. Sintetizar outros compostos mesoiônicos do sistema 1,3,4 tiadiazólio-5-tiolato;

6.4. Sintetizar novos derivados mesoiônicos do sistema 1,3,4 triazólio-5-tiolato a partir dos compostos já preparados, através de modificação estrutural de seus precursores;

6.5. Realizar estudos termoanalítico e cinético dos compostos mesoiônicos sintetizados, através do processo de decomposição térmica a partir de curvas termogravimétricas dinâmicas e isotérmicas, bem como, determinar possível ordem de estabilidade através da temperatura inicial de decomposição.

7. Anexos

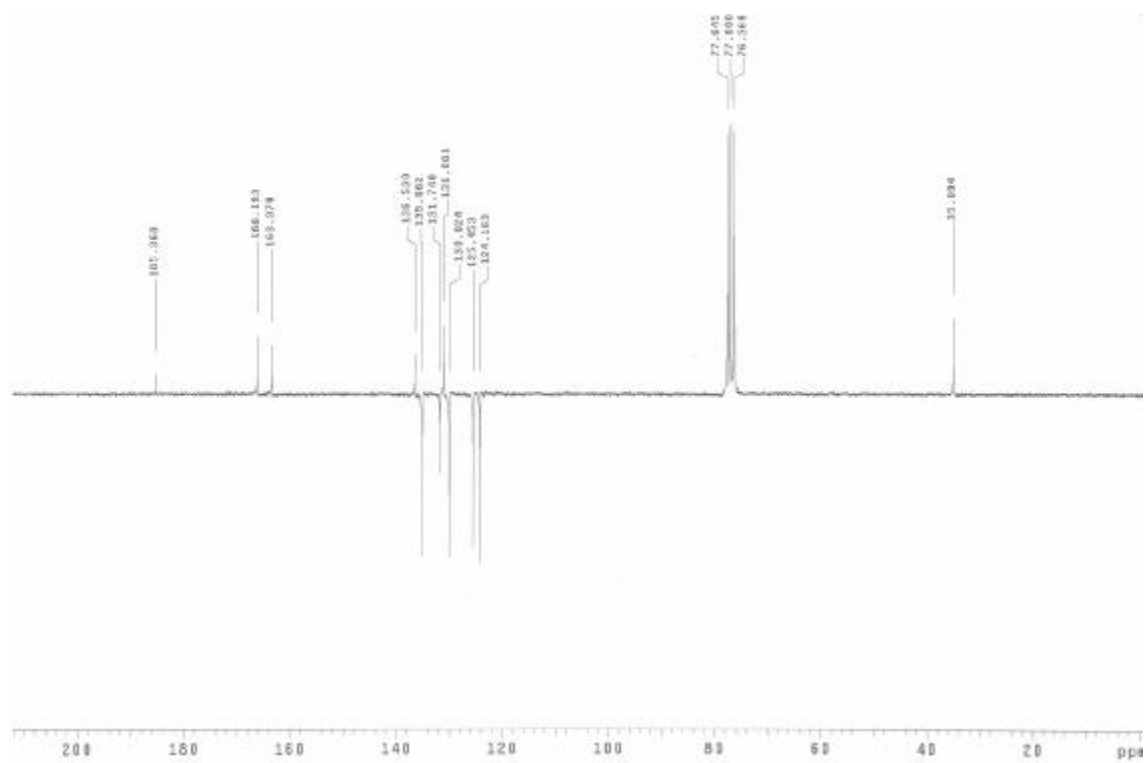


Figura 1 - Espectro de RMN ^{13}C (APT) do **M-1B** (CDCl_3 , 50 MHz).

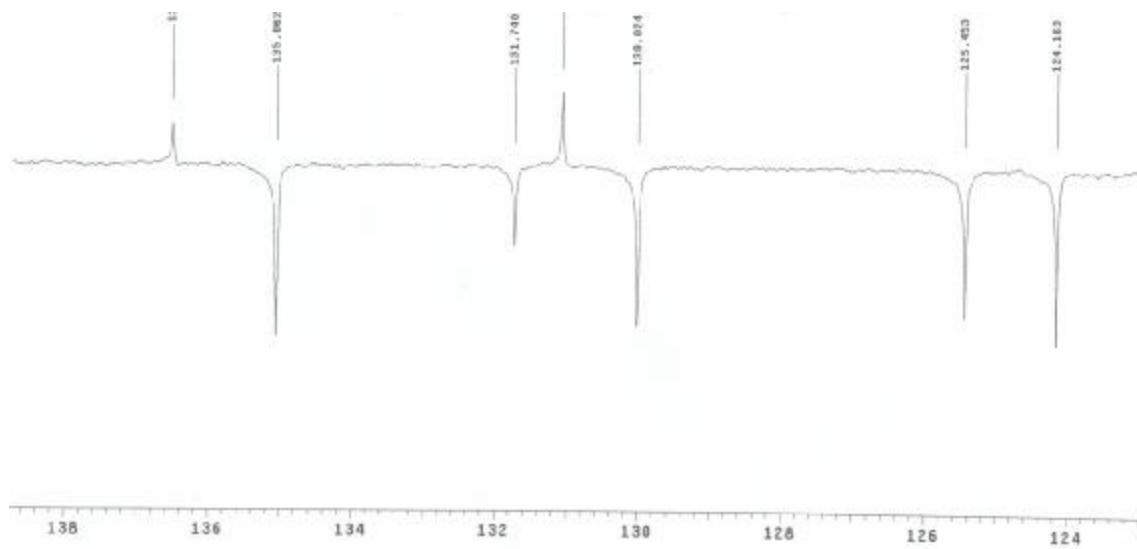


Figura 2 - Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do **M-1B** na região de 124 – 138 ppm (CDCl_3 , 50 MHz).

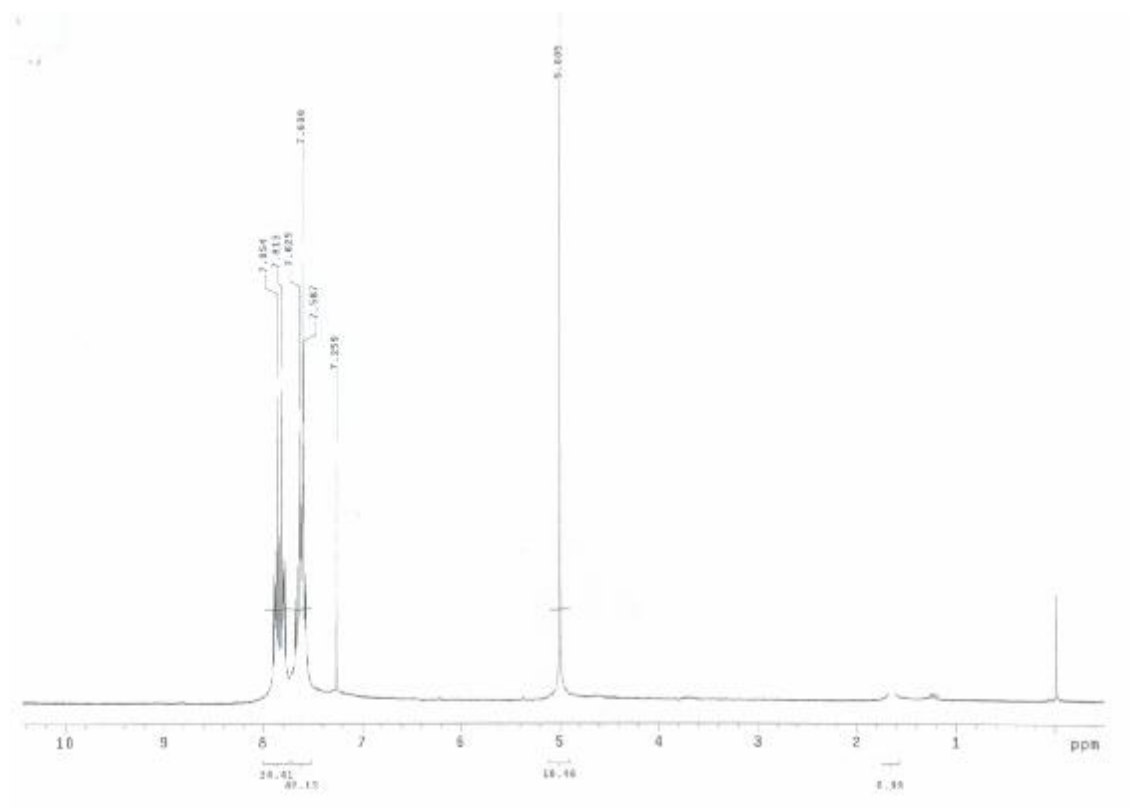


Figura 3 - Espectro de RMN¹H de **M-1B** (CDCl₃, 200 MHz).

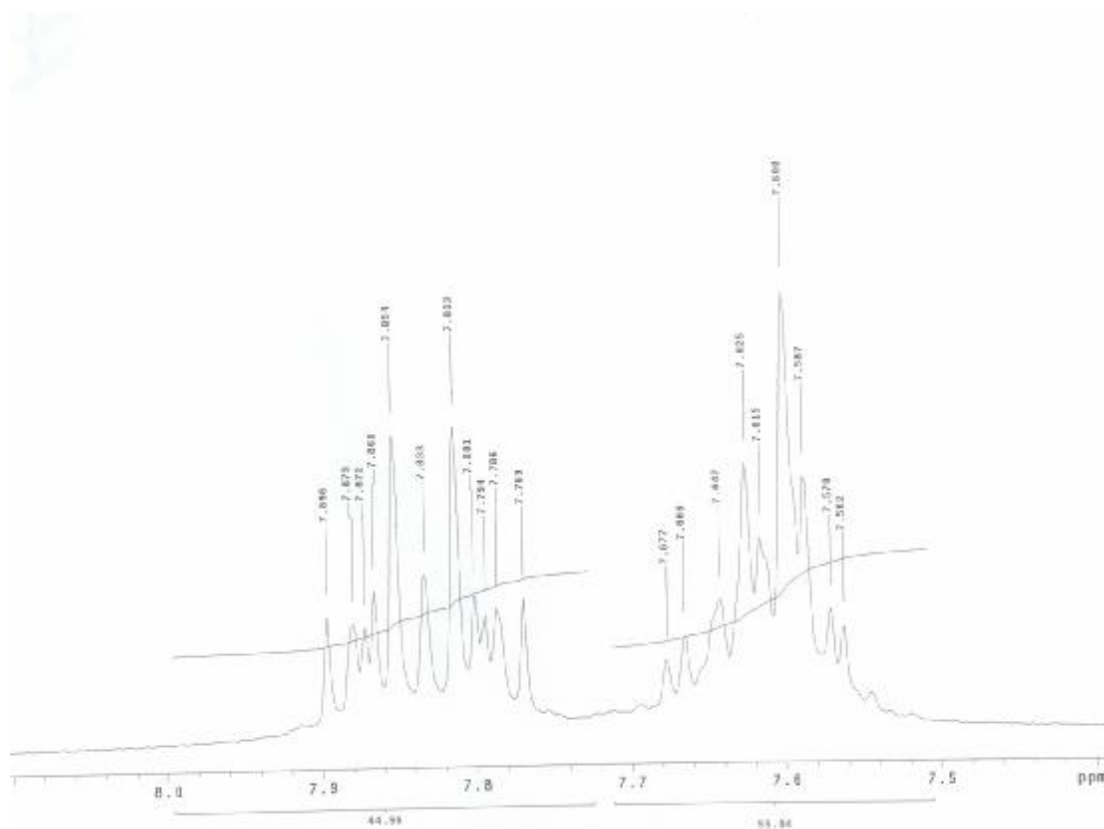


Figura 4 - Expansão do espectro de RMN¹H de **M-1B** na região δ 7,5 – 8,0 (CDCl₃, 200 MHz).

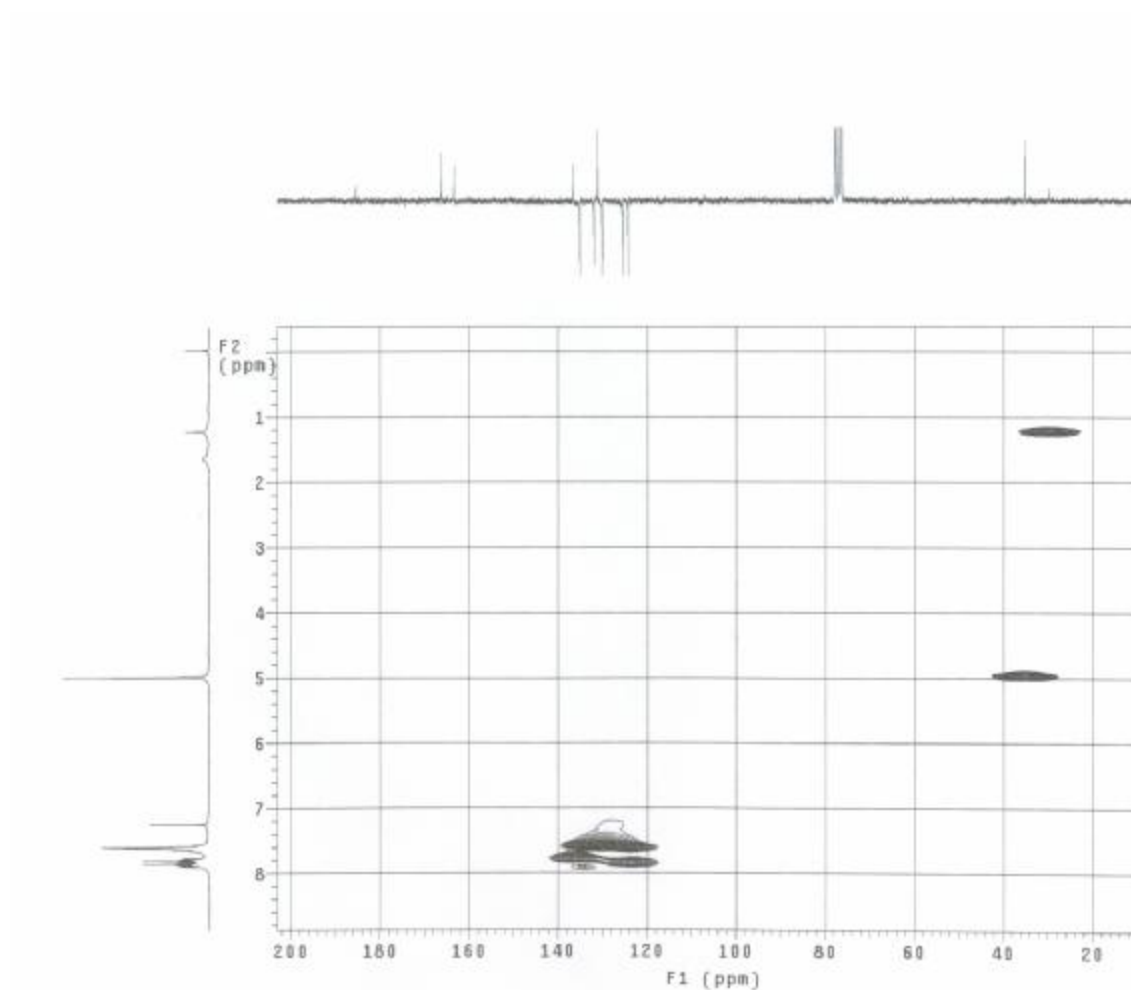


Figura 5 - Espectro de correlação heteronuclear (HMQC) do **M-1B**(CDCl_3 , 200 e 50 MHz).

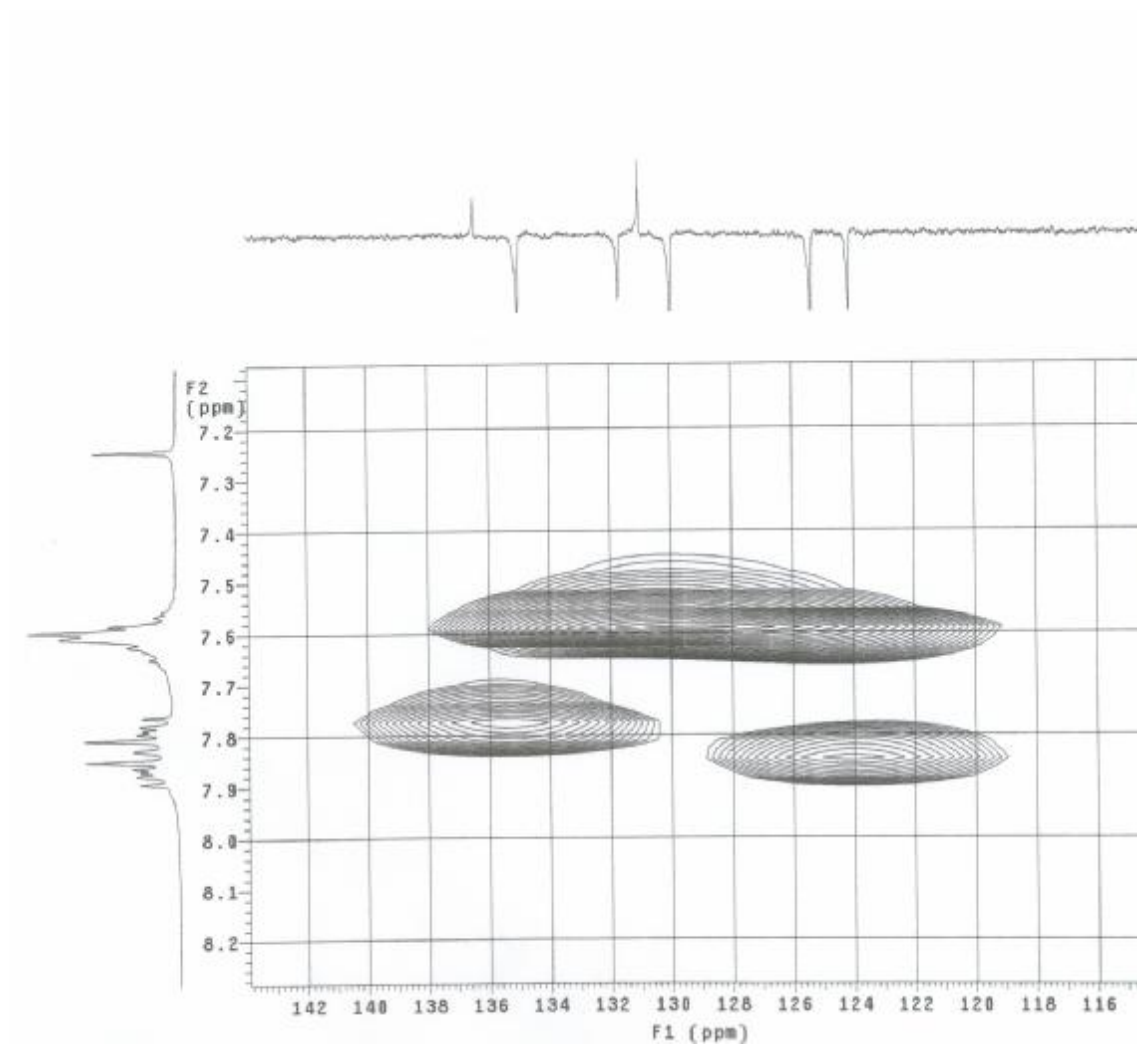


Figura 6 – Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HMQC) do **M-1B** (CDCl₃, 200 e 50 MHz).

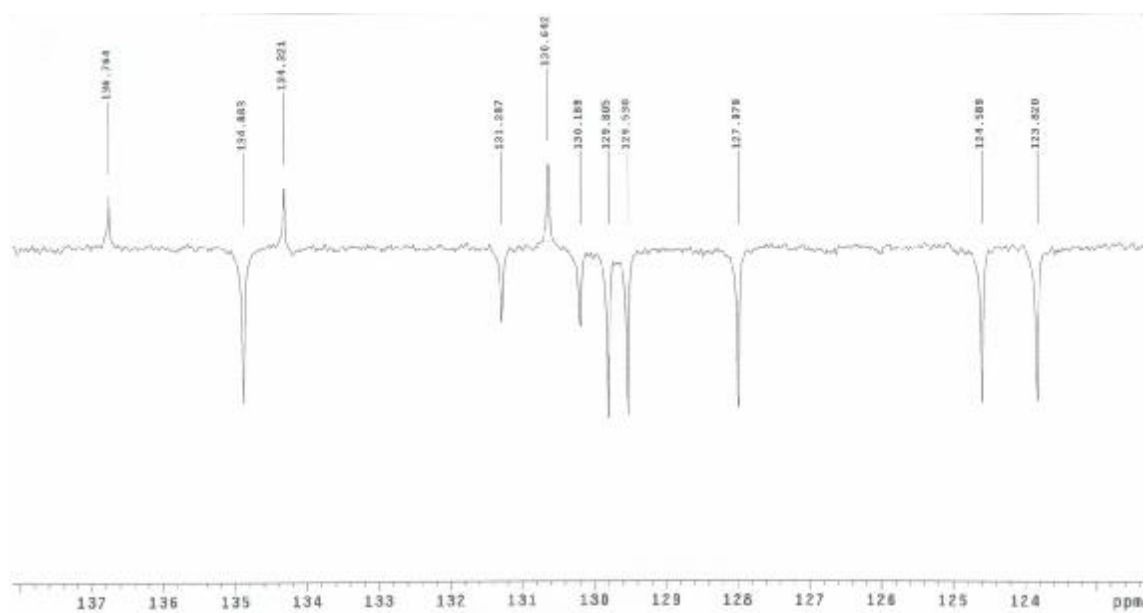


Figura 9 - Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do **M-2B** na região de 124 – 137 ppm (CDCl_3 , 50 MHz).

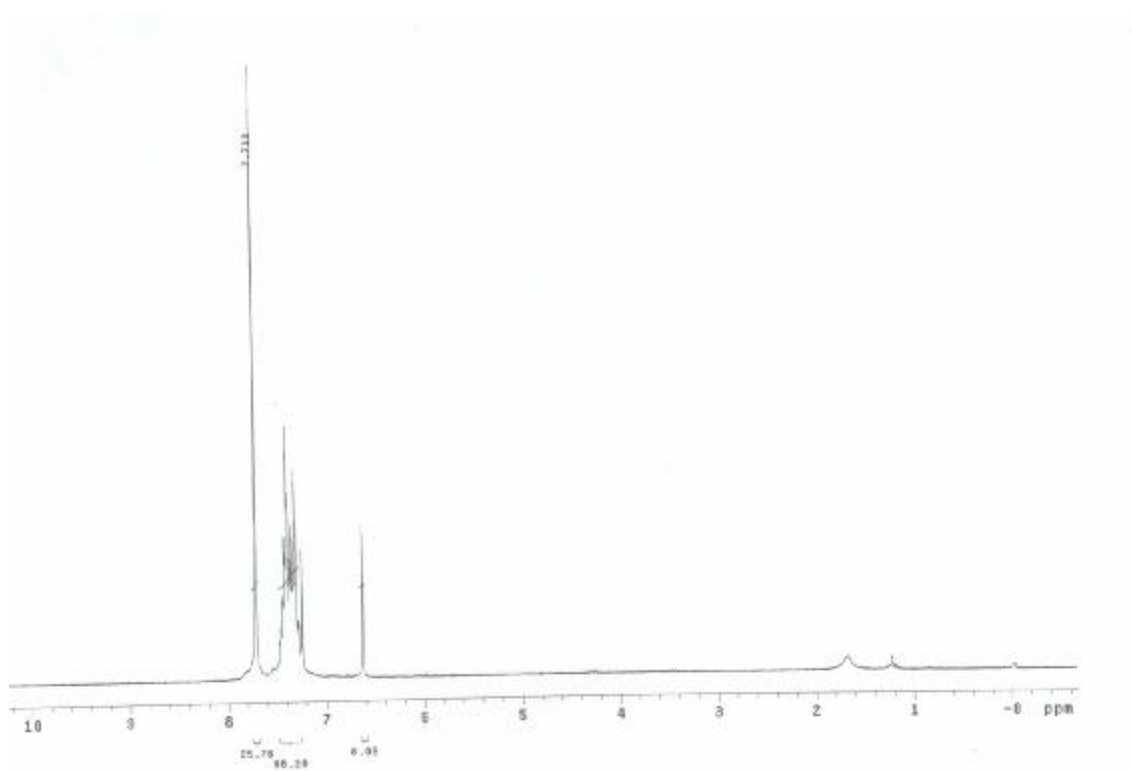


Figura 10 - Espectro de RMN ^1H de **M-2B** (CDCl_3 , 200 MHz).

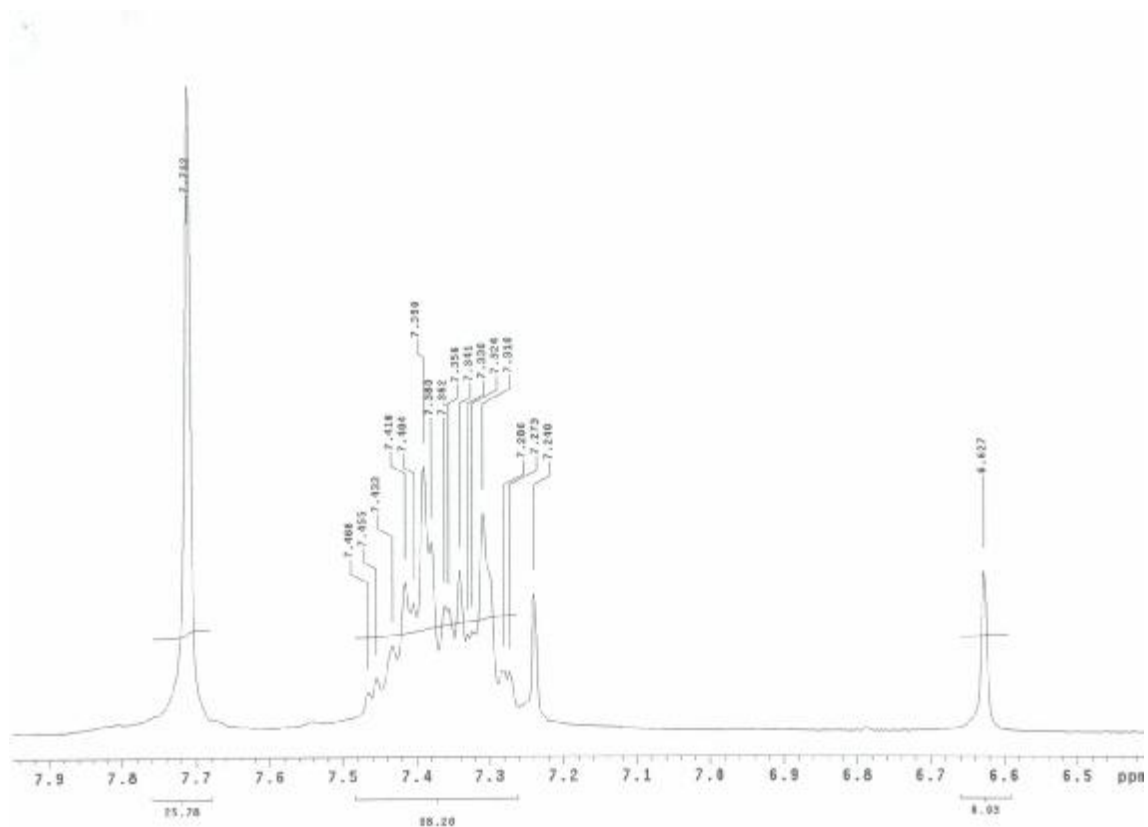


Figura 11 - Expansão do espectro de RMN¹H de **M-2B** na região δ 6,5 – 7,9 (CDCl₃, 200 MHz).

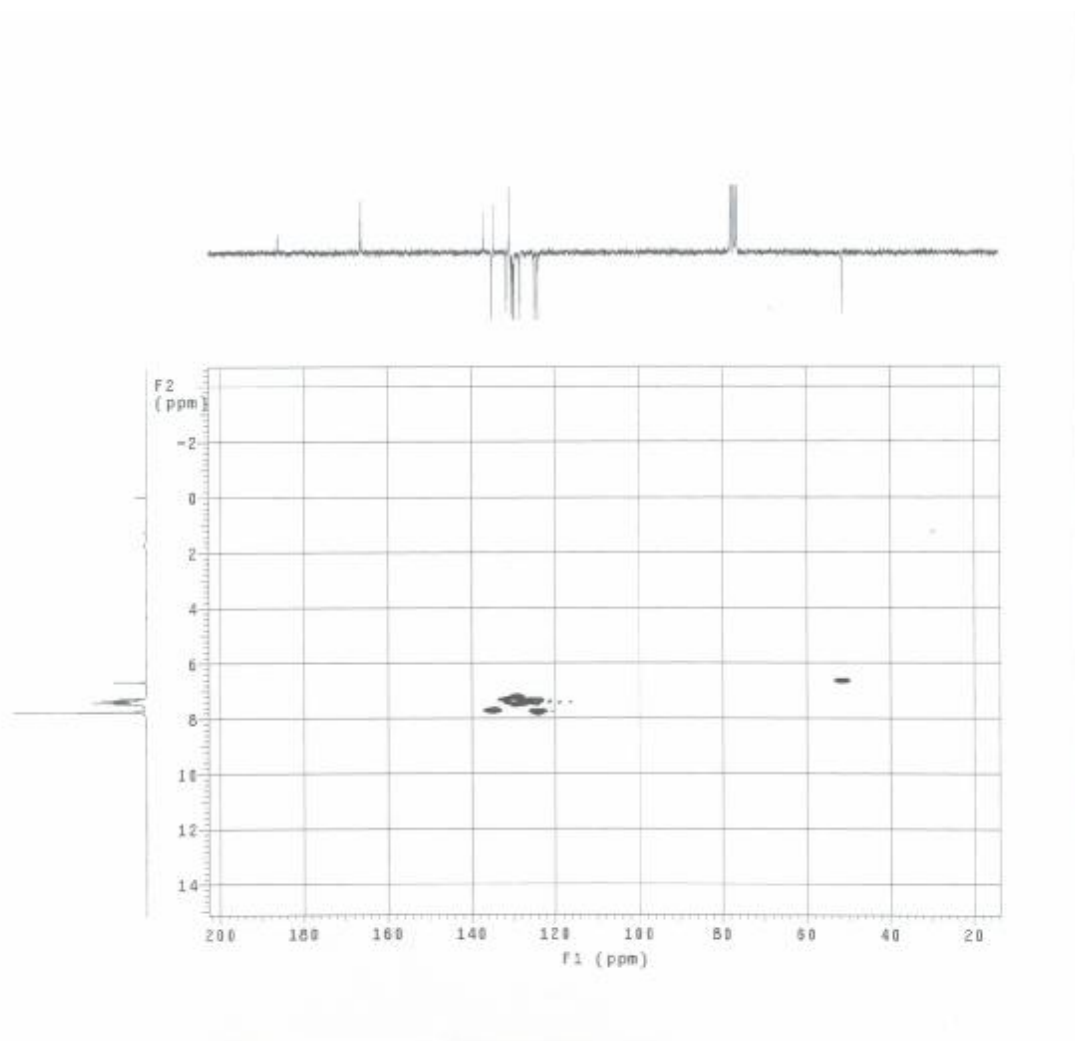


Figura 12 - Espectro de correlação heteronuclear (HMQC) do **M-2B**(CDCl₃, 200 e 50 MHz).

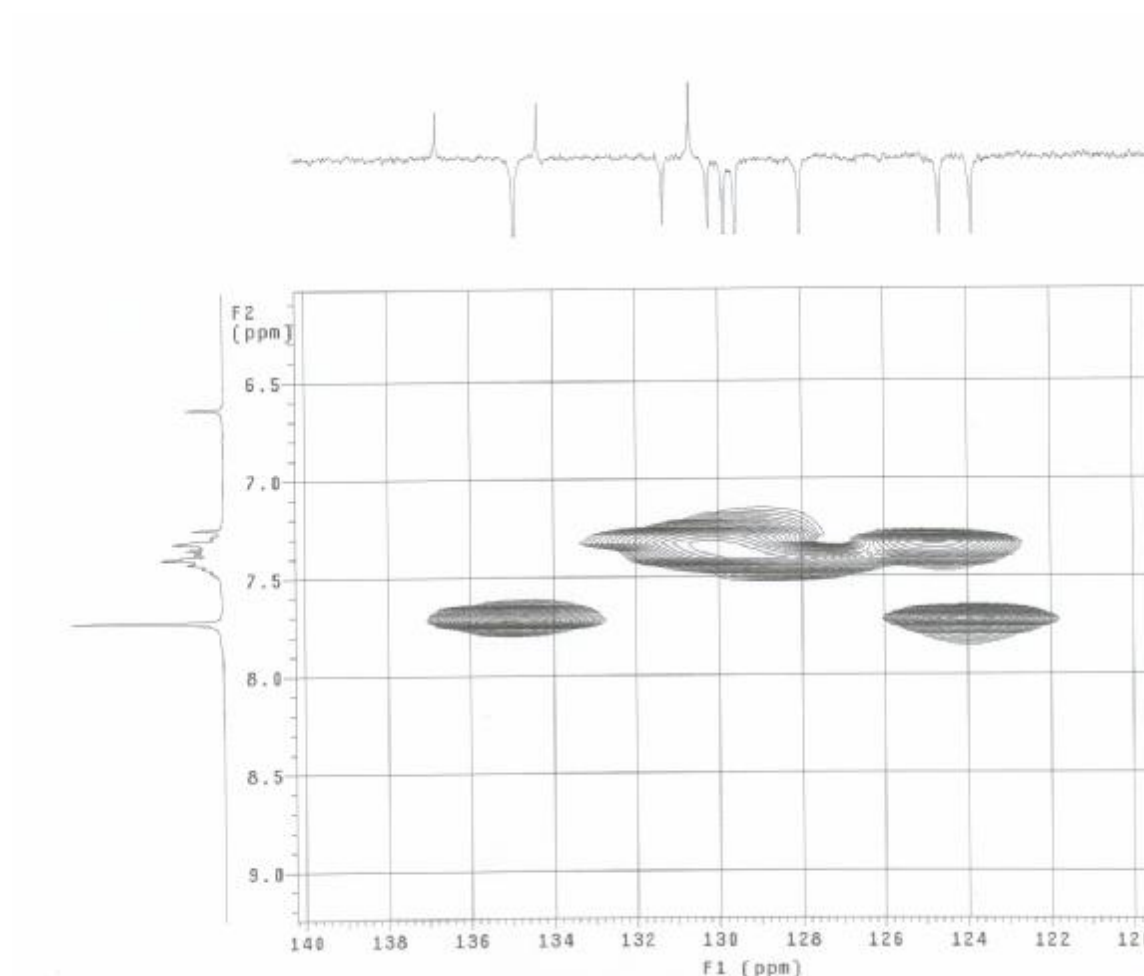


Figura 13 – Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HMQC) do **M-2B** (CDCl₃, 200 e 50 MHz).

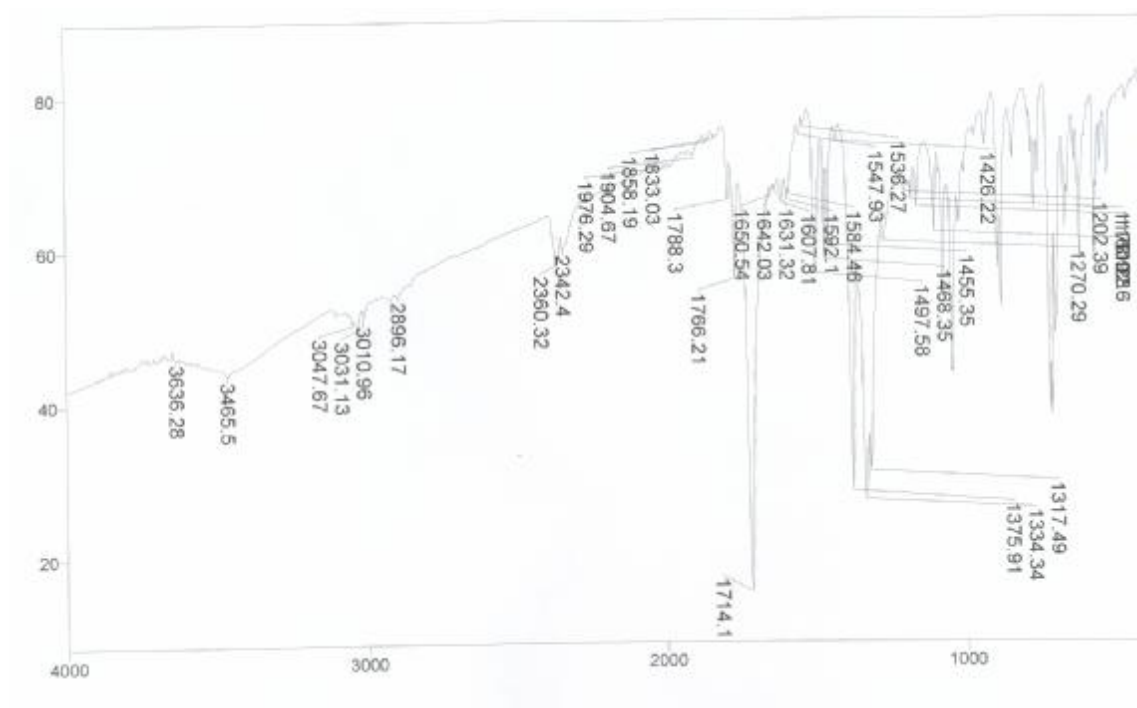


Figura 14 - Espectro de infravermelho do **M-2B** em KBr.

8. Referências Bibliográficas

8.0 Referências Bibliográficas

- ¹. FILHO, V. C., CAMPOS, F., CORRÊA, R., YUNES, R. A., NUNES, R. J. *Química Nova* 26, 230, (2003)
- ². BARREIRO, E.J., FRAGA, C. A. M. *Química Medicinal*. Artmed, Porto Alegre, (2001).
- ³. PATRICK, G. L. *An Introduction to Medical Chemistry*. University Press, (1997).
- ⁴. BAKER, W. M. A.; OLLIS, W. D.; POOLE, V. D. *J. Chem. Soc.* 307 (1949).
- ⁵. FISCHER, E.; BESTHORN, E. *Ann.* **212**, 316 (1882).
- ⁶. BUSCH, M. *Ber. dt. Chem. Gues.* **28**, 2635 (1895).
- ⁷. BUSCH, M. *J. Prakt. Chem.* **60**, 225 (1899).
- ⁸. BUSCH, M.; SCHNEIDER, S. *J. Prakt. Chem.* **67**, 246 (1903).
- ⁹. BUSCH, M. *Ber. dt. Chem. Gues.* **38**, 4049 (1905).
- ¹⁰. BUSCH, M. *J. Prakt. Chem.* **74**, 533 (1906).
- ¹¹. SCHÖNBERG, A. *J. Chem. Soc.* 824 (1938).
- ¹². EARL, J. C.; MACKNEY, A. W. *J. Chem. Soc.* 899 (1935).
- ¹³. EADE, R. A.; EARL, J. C. *J. Chem. Soc.* 591 (1946).
- ¹⁴. BAKER, W. M. A.; OLLIS, W. D. *Quart. Rev.* **11**, 15 (1957).
- ¹⁵. OLLIS, W. D.; Ramsden, C. A. *Adv. Heterocyclic Chem.* **19**, 1 (1976).
- ¹⁶. POTTS, K. T. *Lect. Heterocyclic. Chem.* **4**, 53 (1978).
- ¹⁷. OLLIS, W. D. et al. *Tetrahedron.* **41**, 12, 2339 (1985).
- ¹⁸. CHEUNG, K. K.; GALEMBECK, S. E.; MILLER, J.; OLIVEIRA, M. B.; PESSOA, A.B.; SIMAS, A. M. *Acta Cryst. C*-4, 2630 (1991).
- ¹⁹. SIMAS, A. M.; MILLER, J.; MACIEL, M. A. M. *16^a Reunião Anual da SBQ – Caxambu – MG*, Resumo QT – 01, maio (1993).
- ²⁰. 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).
- ²¹. RAMSDEN, C. A. *Comp. Org. Chem.* **4**, 1171 (1979).
- ²². RAMSDEN, C. A. *Tetrahedron letters.* **33**, 2203 (1977).

- ²³. NEWTON, C. G.; RAMSDEN, C. A. *Tetrahedron*. **38** (20), 2965 (1982).
- ²⁴. HUISGEN, R. *Chem. Soc. Spec. Publ.* **21**, 51, (1976).
- ²⁵. BAKER, W. M. A.; OLLIS, W. D.; POOLE, V. D. *J. Chem. Soc.* 289 (1951).
- ²⁶. HUISGEN, R. *Rev. Real. Acad. Cienc. Exat. Fis. Mate. Madrid*. **65**, 293 (1971).
- ²⁷. HUISGEN, R. *Angew. Chemie, ed Int.* **2** (10), 565 (1963).
- ²⁸. GOTTHARDT, H.; Huisgen, R. *Chem. Ber.* **101**, 552 (1968);
- ²⁹. SHUTSKE, G. M.; AGNEW, M. N. *J. Heterocyclic Chem.* **18**, 1025 (1981).
- ³⁰. DEWAR, M. J. S.; TURCHI, L. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 548 (1976).
- ³¹. POTTS, K. T. et al., *J. Org. Chem.* **39**, 3619 (1974).
- ³². KATO, H.; SHIBA, T.; KITAJIMA, E.; KIYOSAWA, T.; YAMADA, F.; NISHIYAMA, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*. 863 (1976).
- ³³. GOTTHARDT, H.; WEISSHUHN, C. M. *Chem. Ber.* **111**, 3178 (1978).
- ³⁴. FRIDMAN, A. L.; YUFAREVA, E. G.; KOLOBOV, N. A. *Chem. Abstr.* **91**, 123648 (1979).
- ³⁵. UCHIDA, T.; TSUBOKAWA, S.; HARIHARA, K.; MATSUMOTO, K. *J. Heterocyclic Chem.* **15**, 1303 (1978).
- ³⁶. POTTS, K. T.; HUSAIN, S. *J. Org. Chem.* **32**, 2445 (1976).
- ³⁷. POTTS, K. T.; CHEN, S. J.; SZMUSZKOVICZ, S. *J. Org. Chem.* **42**, 2525 (1977).
- ³⁸. MASUDA, K.; ADACHI, J.; SHIBATA, T.; NOMURA, K. *Chem. Pharm. Bull.* **27**, 1638 (1979).
- ³⁹. KIWAN, A. M. ; KASSIM, A. Y. *J. Heterocyclic Chem.* **15**, 133 (1978).
- ⁴⁰. CAWKILL, E.; OLLIS, W. D.; RAMSDEN, C. A.; ROWSON, G. P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 439 (1976); *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 724 (1979).
- ⁴¹. HANLRY, R. N.; OLLIS, W. D. ; RAMSDEN, C. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*. 736 (1979).
- ⁴². BARRETT, C. G.; WALKER, R. *Tetrahedron* **32**, 583 (1976).
- ⁴³. ANDERSON, W. K.; COREY, P. F. *J. Org. Chem.* **20**, 812 (1977).
- ⁴⁴. ECHEVARRIA, A. *Tese de Doutorado*. 1986. IQ-USP, São Paulo.
- ⁴⁵. ATHAYDE FILHO, P. F. A. *Tese de Doutorado*. 1999. DQF-UFPE, Recife.

46. PEREIRA, A. B. *Tese de Doutorado*. 1988. IQ-USP, São Paulo.
47. MACIEL, M. A. M.; ECHEVARRIA, A.; RUMJANEK, V. M. *Química Nova*. **21**, 569-572 (1991).
48. OLLIS, W. D.; RAMSDEN, C. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*. 633 (1974).
49. KJELL, V.; GENDY, M. F. *Org. Mass. Spectron.* **9**(2), 1242 (1974).
50. GOMDIE, R. S.; PRESTON, P. N.; PALMER, M. H. *Org. Mass. Spectron.* **2**, 953 (1969).
51. BOWIE, J. H.; EADE, R. A. ; EARL, J. C. *Austr. J. Chem.* **21**, 1665 (1968).
52. POTTS, K. T.; ARMBRUSTER, R.; HOUGHTON, E. *J. Org. Mass Spectron.* **7**, 203 (1973).
53. DOUGHERTY, R. C.; FOLTZ, R. L.; KIER, L. B. *Tetrahedron*. **26**, 1989 (1970).
54. OLLIS, W. D.; RAMSDEN, C. A. *Chem. Commun.* 1222 (1971).
55. BARBOSA FILHO, J. M. *Dissertação de Mestrado*. 1979. UFRGS.
56. MADER, S. R.; SOHN, J. E.; STUCKS, G. D., Eds. *Materials for Nonlinear Optics: Chemical Perspective*. ACS Symposium Series N^o 455, Washington, DC (1991).
57. STEWART, F. H. *Chen. Ver.* **64**, 129 (1964).
58. MONTANARI, C. A.; SANDALL, J. P. B.; MIYATA, Y.; MILLER, J. J. *Chem. Soc. Perkin Trans 2*, 2571 (1994).
59. HAMMICK, D. L.; VOAD, D. J. *J. Chem. Soc.* 3303 (1961).
60. FUGGER, J.; TIEN, J. M.; HUNSBERGER, I. M. *J. Amer. Chem. Soc.* **77**, 1843 (1955).
61. KIER, L. B. *J. Pharm. Sci.* **55**, 807 (1966).
62. STEWART, F. H.; DANIELI, N. *Chen. Ind.* (London), 1926 (1962).
63. SMITH, R. F.; DEUTSCH, J. L.; ALMETER, P. A.; JOHNSON, D. S.; ROBLYER, S. M.; ROSENTHAL, T. C. *J. Heterocycl. Chem.* **7**, 671 (1970).
64. EVANS, G. W.; MILLIGAN, B. *Austr. J. Chem.* **20**, 1779 (1967).
65. MASUDA, K.; ADACHI, J.; NOMURA, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 956 (1997).
66. POTTS, K. T.; HEARN, W. T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, **8**, 875 (1974).
67. YASHUNSKII, V. G.; KHOLODOV, L. E. *Russian Chemical Reviews*. **49** (1), 28 (1980).
68. FÁVARO-BEVILACQUA, N. M. M. *Tese de doutorado*. 1998. IQ-USP, São Paulo.

- ⁶⁹. BROOKES, P.; WALKER, J. *J. Chem. Soc.* 4409 (1957).
- ⁷⁰. KIER, L. B.; ROCHE, E. B. *J. Pharm. Sci.*: a) **54**(2): 149 (1967); b). *J. Pharm. Sci.* **55**, 807, (1968).
- ⁷¹. HILL, J. B.; RAY, R. E.; WAGNER, H.; ASPINALL, R. L. *J. Med. Chem.* **18**, 50 (1975).
- ⁷². WAGNER, H.; HILL, J. B. *J. Med. Chem.* **17**, 1337 (1974).
- ⁷³. BRUZZESE, T. *J. Pharm. Sci.* **54**, 1042 (1965).
- ⁷⁴. HILL, J. B. *J. Med. Chem.* **18**, 50 (1975)
- ⁷⁵. HILL, J. B.; RAY, R. E.; WAGNER, H. ; ASPINALL, R. L. *J. Med. Chem.* **18**, 50 (1975).
- ⁷⁶. YASHUSKIIAND, V. G.; KHOLODOV, L. B. *Russian Chem. Rev.*, **49**(1), 28 (1980).
- ⁷⁷. HARGREAVES, M. K.; PRITCHARD, J. G.; DAVE, H. R. *Cyclic Carboxylic Monoimides Chem. Rev.* **70** (4) 439 – 469 (1970)
- ⁷⁸. CECHINEL, V.F; CAMPOS, F.; CORRÊA, R.; YUNES, R. A.; NUNES, R. J. *Aspectos químicos e potencial terapêutico de imidas cíclicas: uma revisão da Literatura, Quim. Nova*, **26** (2), 230-241 (2003).
- ⁷⁹. DEERPOORTEN, K.; BALZARINI, J.; CLERCQ, E.; DE POUPAERT, J. H., *Biomed & Pharmacother.* **51**, 464-468 (1997).
- ⁸⁰. MIYACHI, H.; OGASAWARA, A.; AZUMA, A.; HASHIMOTO, Y. *Bioorg. & Med. Chem.***11**, 2095-2102 (1997); COLLIN, X.; ROBERT, J.M. ; WIELGOSZ , G. ; LE BAUT, G.; BOBIN-DUBIGEON, C.; GRIMAUD, N.; PETIT, J.Y. *Eur. J. Med. Chem.* **36**, 639–649 (2001).
- ⁸¹. HALL, I. H.; WONG, O. T.; SCOVILL, J. P. *Biomed & Pharmacother.* **5**, 251-258 (1995).
- ⁸². MIYACHI, H.; AZUMA, A.; KITAMOTO, T.; HAYASHI, K.; KATO, S.; KOGA, M.; SATO, B.; HASHIMOTO, Y. *Bioorg. & Med. Chem, Lett.* **7**, 1483-1488 (1997).
- ⁸³. ANTUNES, R.; BATISTA, H.; SRIVASTAVA, R. M.; THOMAS, G.; ARAÚJO, C. C. *Bioorg. & Med. Chem.Lett.* **8**, 3071-3076 (1998).
- ⁸⁴. LENGELER, D.; WEISZ, K. *Tetrahedron Lett.* **42** (2001) 1479–1481.
- ⁸⁵. MARRIOTT, J. B.; MULLER, G.; DALGLEISH, A. G. *Immunology Today.* **20** (12) 538 (1999); Int. C. Pham-Huy, GALONS, H.; VOISIN, J.; ZHU, J.; RIGHENZI, S.; WARNET, J. M., CLAUDE, J.R.; DUC, H.T. *J. Immunopharmac*, **19** (5), 289-296 (1997).
- ⁸⁶. MARRIOTT, J. B.; MULLER, G.; DALGLEISH, A. G. *Thalidomide as an emerging immunotherapeutic agent, Immunology Today.* **20** (12), 538-540 (1999).
- ⁸⁷. CALABRESE, L.; FLEISCHER, A. B. Jr. *Amer. J. Med.* **108**, 487-495 (2000).
- ⁸⁸. VAMECQ, J.; BAC, P.; HERRENKNECHT, C.; MAUROIS, P.; DELCOURT, P.;

STABLES, J. P. *J. Med. Chem.* **43**, 1311-1319 (2000).

⁸⁹. TEMPESTA, M. S.; CORLEY, D. G.; BEUTLER, J. A.; METRAL, C. J.; YUNES, R.A.; GIACOMOZZI, C. A.; CALIXTO, J. B. *Phyllanthimide, a new alkaoid from Phyllanthus sellowianus*; *J. Nat. Prod.* **3**, 617-618 (1988).

⁹⁰. PARKER, J. *Mil Plantas Medicinales*, Col. Obras Científicas. Buenos Aires. Pp. 208 (1949). Cit. por HNATYSZYN, O. y FERRARO., G. Disponível em: <<http://www.plantasmedicinales.org/etno/etno6.htm>>

⁹¹. DEERPOORTEN, K. van; BALZARINI, J., CLERCQ, E. De, Poupaert, J. H., Biomed & Pharmacother, **51**, 464-468 (1997).

⁹². KORNEK, G., RADERER, M.; DEPISCH, D., et al. *Amonafide as First-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer*, *Eur J Cancer*, **30A** (3), 398-400 (1994).

⁹³. KIM, M.H.; CHOE, Y. S.; SONG, J.S.; KIM, W.J. *Korean J. of Med. Chem.* **4** (2), 133-152 (1994).

⁹⁴. ROGNIAUX, H.; DORSSELAER, A. Van; BARTH, P.; BIELLMANN, J. F.; BARBANTON, J.; ZANDT, M. van; CHEVRIER, B.; HOWARD, E.; MITSCHLER, A.; POTIER, N.; URZHUMTSEVA, L.; MORAS, D.; PODJARNY, A. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **10**, 635-647 (1999).

⁹⁵. MURATA, M.; OHTA, N.; SAKURAI, S.; ALAM S.; TSAI, J.Y.; KADOR, P. F.; SATO, S. *The role of aldose reductase in sugar cataract formation, Chemico-Biological Interactions* **130-132**, 617-625 (2001).

⁹⁶. VINCENT, T. E.; MENDIRATTA, S.; MAY, J. M. *Diabetes Res. and Clinical Practice* **43**, 1-8 (1999).

⁹⁷. DONKOR, I. O.; ABDEL-GHANY, Y. S.; KADOR, P. F.; MIZOGUCHI, T.; MALIK, A. B.; MILLER, D. D. *Synthesis and biological activity of aldose reductase inhibitors with Michael acceptor substituents* *Eur. J. Med. Chem.* **34**, 235-243 (1999).

⁹⁸. UCHIDA, K.; KIGOSHI, T.; NAKANO, S.; ISHII, T.; KITAZAWA, M.; MORIMOTO, S. *Clinical Therapeutics*, **17** (3) 460-466 (1995).

⁹⁹. VOLPP, G. P.; DOUNCHIS, H. *Glutarimide antibiotics. Analogs of streptimidone*, *J. Med. Chem.* **14** (3), 241-242 (1971).

¹⁰⁰. SOARES, B. G.; SOUZA, N. A.; PIRES, D. X. *Teoria e Técnicas de Preparação, Purificação de Compostos Orgânicos*, Ed. Guanabara S. A., Rio de Janeiro, **182-186** (1988).

¹⁰¹. VIDAL, T.; PETIT, A.; LOUPY, A.; RICHARD, E. N. *Tetrahedron*. **56**, 5473 (2000).

¹⁰². VOGEL, A. I. *Química Orgânica II*, 3ª Edição, Livro Técnico S. A., Rio de Janeiro/Brasil, 452, (1971).

¹⁰³. BAKER, W.; OLLIS, W.D.; PHILLIPS, A.; STRAWFORD, T. *J. Chem.Soc.*, 289 (1951).

¹⁰⁴. LIRA, B.F. *Tese de Doutorado-DQF*. 2004. UFPE, Recife.

¹⁰⁵. BAUER, A. N.; KIRBY, W.M.M.; SHERRIS, J.C.; TURCK, M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *American Journal of Clinical Pathology* 45: 993-996, 1966.
