



Universidade de Brasília

Instituto de Química

Síntese de Análogos Succinimidas da (-)-Julocrotina

Saulo Marques da Cunha

Dissertação de Mestrado

Orientador: Prof. Dr. Rafael Oliveira Rocha

Brasília

Agosto de 2013

Universidade de Brasília
Instituto de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

Síntese de Análogos Succinimidas da (-)-Julocrotina

Saulo Marques da Cunha

Dissertação apresentada como parte dos requisitos
para a obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Rafael Oliveira Rocha

Área de concentração: Química Orgânica

Brasília, 15 de Agosto de 2013.

*Aos meus pais, José Salustino e Maria Sidrônia,
e a minha irmã Milena
por me ensinarem a lutar pelos meus ideais
e por me apoiarem em todos momentos da minha vida.*

Agradecimentos

A Deus que norteia meus caminhos principalmente nos momentos mais obscuros.

Aos meus pais, José Salutino e Maria Sidrônia, pelo incentivo, força, apoio, confiança que depositaram em mim e por tanto carinho e dedicação empregados na minha criação.

A minha irmã Milena pelo companheirismo, apoio e torcida.

A minha namorada, Daniela, pelo carinho, e acima de tudo pela paciência por me aturar nesses anos e me apoiar nas minhas ideias nem sempre sensatas.

Ao professor Dr. Rafael Oliveira Rocha, pela oportunidade do projeto, pelo aprendizado durante o período e por inúmeras vezes ter financiado a pesquisa do próprio bolso.

Aos demais professores do LITMO Dra. Inês Sabioni Resck, Dra. Maria Lucília dos Santos, Dra. Maria Márcia Murta e Dr. Angelo Henrique de Lira Machado pela ajuda em diversos momentos de dúvida.

Aos colegas do LITMO: Paulo, Diego, Thiago, João, Felipe, Verônica e Tiago pela amizade e um agradecimento a mais para Milenna, Betinho e Leandro por toda a ajuda prestada no dia a dia do laboratório e pelos inúmeros conselhos.

Aos amigos do LabPol, especialmente minhas orientadoras durante a Graduação, professora Dra. Maria José Araújo Sales e Dra Daniela Schlemmer, pelo apoio e incentivo para encarar a Pós-Graduação.

Aos professores Dr. Heibbe Cristhian Benedito de Oliveira e Wender Alves da Silva pelas conversas e momentos de descontração durante a hora do café.

Aos professores Dr. Angelo Henrique de Lira Machado, Dra. Maria Lucília dos Santos e Dra. Maria Márcia Murta por aceitarem participar da Banca Examinadora.

A UnB e ao Instituto de Química.

A CAPES pela concessão de bolsa de estudos.

Resumo

Compostos heterocíclicos sempre foram foco de estudo em síntese orgânica, tanto por serem utilizados como precursores de estruturas mais complexas, quanto por muitas vezes, estarem presentes em moléculas com potencial biológico. Nos últimos anos, a julocrotina, um alcaloide glutarimida, vem sendo reportada em uma série de publicações devido a sua potencialidade biológica, principalmente seu efeito leishmanicida. Atualmente, existem três diferentes rotas sintéticas descritas na literatura para esta molécula, e apenas uma delas retrata a síntese de análogos. Neste trabalho, foram sintetizados uma série de moléculas estruturalmente análogas à julocrotina empregando derivados succinimídicos, ao invés do anel glutarimida usual, via redução do tamanho do anel imídico formados a partir dos diácidos quirais (*S*)-málico e (*R,R*)-tartárico. Dentre as modificações destaca-se, a substituição do átomo de nitrogênio do grupo acila ligado ao anel imídico por oxigênio, resultando na formação de ésteres. Outra modificação envolveu a substituição da cadeia acila lateral por aminoácidos naturais *N*-Boc protegidos. Além disso, foram testadas duas diferentes metodologias para gerar o substrato imídico (*S*)-3-amino-1-fenetilpirrolidina-2,5-diona. Ao todo, foram sintetizadas 14 diferentes moléculas inéditas, com rendimentos que variaram de 54-94%, todas caracterizadas por espectroscopia de infravermelho e RMN de ^1H e ^{13}C e apresentando.

Abstract

Heterocyclic compounds were always focus of study in organic synthesis, for both use as precursors to more complex structures and by often taking part in molecules with biological potential. In recent years, the glutarimide alkaloid julocrotine has been reported in a number of publications due to its biological potential effect as leishmanicidal. Currently, there are three different synthetic routes described in the literature for this molecule, only one described the synthesis of its analogues. In this work, we synthesized a serial of julocrotine analogous using succinimides derived from diacids chiral (*S*)-malic acid and (*R,R*)-tartaric acid instead of the usual glutarimide ring. Replacement of the nitrogen atom of the acyl group bonded to the imidic ring by oxygen resulted in the formation of esters. Another modification involved the replacement of the acyl side chain for natural amino acids *N*-Boc protected. Also, two different methods were tested to generate the imidic substrate (*S*)-3-amino-1-phenethylpyrrolidine-2,5-dione. Altogether, 14 different molecules previously unreleased were synthesized in yields range from 54-94%, all of the were characterized by infrared spectroscopy and ^1H and ^{13}C NMR.

Sumário

1. Introdução	1
1.1 Imidas Cíclicas	3
1.2 Anéis Glutarimida	8
1.3 A Julocrotina	12
1.4 Anéis Succinimida	16
2. Objetivos	19
3. Resultados e Discussão	21
3.1 Síntese das Imidas	21
3.2 Proteção dos Aminoácidos	25
3.3 Síntese dos Análogos da Julocrotina	28
3.4 Síntese do Substrato (S)-3-amino-1-fenetilpirrolidina-2,5-diona	45
4. Conclusão	57
5. Perspectivas	60
6. Parte Experimental	61
6.1 Materiais e Métodos	62
3.2 Parte Experimental	64
7. Bibliografia	79
Anexos	82

Lista de Abreviaturas e Acrônimos

- Boc** – *tert*-Butilóxicarbonila
Bu – Butila
Cbz – Benziloxicarbonila
CCD – Cromatografia em camada delgada
DCC – Diciclohexilcarbodiimida
DCU – Diclóexiluréia
DIAD – Azodicarboxilato diisopropila
DMAP – 4-Dimetilaminopiridina
DMF – Dimetilformamida
DMSO – Dimetilsulfóxido
DMTMM – Cloreto de 4-(4,6-dimetóxi-[1,3,5]-triazin-2-il) -4-metilmorfolino
EDCI – Hidrocloro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
HMDS – 1,1,1,3,3,3-Hexametildisilazano
Hz – Hertz
IV –Infravermelho
J – Constante de acoplamento
Me – Metila
OMS – Organização Mundial da Saúde
Ph – Fenila
ppm – Partes por milhão
***p*-TsOH** – Ácido *p*-tolueno sulfônico
RMN de ¹³C – Ressonância magnética nuclear
S_N2 – Substituição nucleofílica bimolecular
t.a. – Temperatura Ambiente
TFA – Ácido Trifluoroacético
THF – Tetraidrofurano
TMS – Tetrametilsilano
Ts – Tosila
Ugi-4CR – Reações de Ugi 4 componentes
XXO – Xantina/xantina oxidase
δ –Deslocamento químico

Índice de Figuras

Figura 1. Estrutura do Paclitaxel (Taxol).....	1
Figura 2. Imidas cíclicas mais comuns.	3
Figura 3. Exemplos de moléculas com potencial biológico que apresentam imidas cíclicas em sua estrutura.....	4
Figura 4. Moléculas que possuem o anel glutarimida e possuem atividade anticâncer.....	9
Figura 5. Semelhanças estruturais existentes entre a Glutarimida, Uracila e Timina.	10
Figura 6. Crotonimidas A 20 e B 21 , Cordiarimida A 22 e B 23 e Julocrotina 24	11
Figura 7. Exemplos de moléculas com potencial biológico que apresentam anéis succinimida em sua estrutura.....	Erro! Indicador não definido.
Figura 8. Relação dos principais sinais obtidos pelos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C da imida 41	23
Figura 9. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da imida 41 das regiões referentes aos sinais dos hidrogênios H_1 e H_2	24
Figura 10. Relação dos principais sinais obtidos pelos espectros de RMN ^1H e ^{13}C da imida 42	25
Figura 11. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C evidenciando o sinal de C_2 entre os sinais referentes ao $\text{DMSO-}d_6$	26
Figura 12. Espectro de RMN de ^1H da molécula 43	27
Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C da molécula 43	28
Figura 14. Ampliação do espectro de RMN de ^1H dos principais sinais da molécula 49	30
Figura 15. Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto 57	34
Figura 16. Dupletos referentes à H_{12} a) <i>L</i> -alanina, b) (<i>L</i>)-triptofano e c) (<i>L</i>)-fenilalanina.	36
Figura 17. Espectro de RMN de ^1H da molécula 61	36
Figura 18. Representação do alinhamento de H_{11} com o cone de desblindagem do grupo fenila do composto 61	37
Figura 19. Expansão do espectro de ^{13}C da molécula 56	39
Figura 20. Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto 63	41

Figura 21. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da molécula 62	43
Figura 22. Expansão do espectro de RMN de ^1H da molécula 67	44
Figura 23. Expansão do espectro de ^{13}C da molécula 62	46
Figura 24. Espectro de RMN de ^1H da molécula 71	48
Figura 25. Espectro de RMN de ^1H do produto de condensação entre a fenetilamina e o ácido (<i>S</i>)-aspártico <i>N</i> -Boc protegido.molécula 71	50
Figura 26. Experimento de APT de ^{13}C do produto de condensação entre a fenetilamina e o ácido (<i>S</i>)-aspártico <i>N</i> -Boc protegido.molécula 71	51
Figura 27. Espectro de RMN de ^1H da molécula 72	52
Figura 28. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da molécula 73	54
Figura 29. Moléculas obtidas durante o estudo.	60

Índice de Esquemas

Esquema 1. Metodologia mais comum empregada na formação das imidas cíclicas.	5
Esquema 2. Formação de imidas cíclicas <i>N</i> -substituídas utilizando ácidos âmicos...5	5
Esquema 3. Formação de maleimidas <i>N</i> -substituídas por meio da reação de Mitsunobu.....	6
Esquema 4. Formação de imidas cíclicas <i>N</i> -substituídas utilizando ácido de Lewis e HMDS.....	6
Esquema 5. Formação de ftalimidas e naftalimidas empregando formamida como fonte de nitrogênio sob irradiação de microondas.....	7
Esquema 6. Formação de imidas cíclicas utilizando NH ₂ OH•HCl na presença de DMAP utilizando irradiação de microondas do tipo monomodo e multimodo.....	8
Esquema 7. Síntese da julocrotina proposta por Zheng e colaboradores. ²¹	13
Esquema 8. Síntese da julocrotina realizada por Joussef e Silva. ³⁷	15
Esquema 9. Síntese da julocrotina proposta por Wessjohann e colaboradores. ³⁸ ...	16
Esquema 10. Análogos da julocrotina sintetizados por Wessjohann e colaboradores. ³⁸	17
Esquema 11. Síntese dos análogos da Julocrotina empregando o ácido (<i>S</i>)-málico.	21
Esquema 12. Retrossíntese para a formação dos análogos derivados do ácido (<i>R,R</i>)-tartárico.....	21
Esquema 13. Formação das imidas 41 e 42 por condensação da fenetilamina 40 e os respectivos diácidos quirais 38 e 39	23
Esquema 14. Proteção dos aminoácidos com anidrido Boc.....	27
Esquema 15. Mecanismo de acilação da imida 41 mediada por DCC/DMAP.....	32
Esquema 16. Obtenção da molécula 68 por meio do acoplamento do ácido (<i>S</i>)-2-metil-butírico ao substrato imídico 69	47
Esquema 17. Métodos testados na formação da imida 69	47
Esquema 18. Mecanismo de formação da imida 69 por meio da condensação do ácido aspártico <i>N</i> -Boc protegido com a fenetilamina.	53
Esquema 19. Condições reacionais testadas na obtenção da molécula 77	56

Índice de Tabelas

Tabela 1. Comparação entre os deslocamentos químicos para o espectro de RMN de ^{13}C entre a molécula 41 e a molécula 49	31
Tabela 2. Rendimentos obtidos no acoplamento dos aminoácidos empregados com a imida 41	33
Tabela 3. Deslocamentos químicos e multiplicidade dos H_4 , H_{11} e H_{12}	35
Tabela 4. Comparação entre os deslocamentos químicos para o espectro de RMN de ^{13}C entre a molécula 41 e a molécula 57	38
Tabela 5. Deslocamento dos sinais no espectro de RMN de ^{13}C da imida 58	40
Tabela 6. Rendimentos obtidos no acoplamento dos aminoácidos empregados com a imida 42	41
Tabela 7. Deslocamentos químicos e multiplicidade dos H_3 , H_9 e H_{10}	42
Tabela 8. Comparação entre os deslocamentos químicos para o espectro de RMN de ^{13}C entre a molécula 42 e a molécula 63	45
Tabela 9. Comparativo entre a imida 41 e o produto de condensação entre a fenetilamina e o ácido (S)-aspártico <i>N</i> -Boc protegido 71	49
Tabela 10. Comparativo entre a imida 41 e o produto de condensação entre a fenetilamina e o ácido (S)-aspártico <i>N</i> -Boc protegido 71	51
Tabela 11. Comparativo entre os sinais no espectro de RMN de ^1H da imida 41 e da imida 73	55
Tabela 12. Comparativo entre os sinais no espectro de RMN de ^{13}C da imida 41 e da imida 73	55

1. Introdução

Um dos principais papéis da Química Orgânica é a busca por moléculas que apresentam potencial biológico e que possam ser utilizadas como fármacos, principalmente para o tratamento/cura de doenças que ainda não possuem tratamento apropriado ou que sejam capazes de substituir aqueles já existentes, minimizando custos e efeitos adversos.¹ Muitos desses fármacos são provenientes de padrões extraídos de produtos naturais, tais como: plantas, insetos, pequenos animais, micro-organismos marítimos, etc, e podem servir como potenciais fornecedores de novas moléculas com aplicação biológica e ou farmacológica.

Existem vários exemplos na literatura de fármacos cuja origem é derivada de produtos naturais. Um dos mais famosos é o Paclitaxel (Taxol®) **1**, um diterpeno extraído da casca do Teixo do Pacífico, *T. brevifolia* (Taxaceae), uma árvore de porte médio encontrada em algumas regiões da América do Norte (Figura 1).² O taxol é empregado no tratamento de câncer de mama, ovário e pulmão em estágio avançado. A demanda mundial por este fármaco é de 800–1000 kg/ano e são necessárias cascas de três árvores com mais de cem anos para originar cerca de um grama do fármaco,³ sendo assim, foram necessários investimentos e estudos na área da síntese orgânica de forma que fosse possível obter esse medicamento de forma mais eficiente.

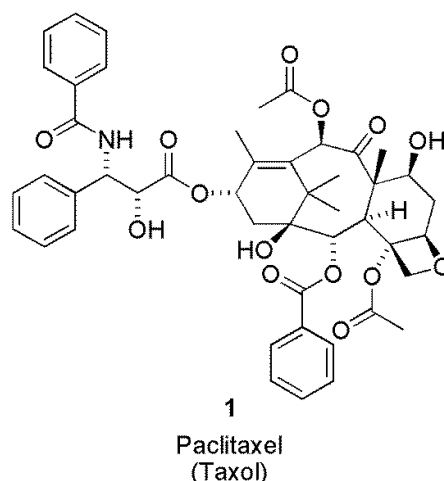


Figura 1. Estrutura do Paclitaxel (Taxol).²

¹ Filho, V. C.; Campos, F.; Corrêa, R. *Quim. Nova* **2003**, 26, 230.

² Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products: a Biosynthetic Approach*, **2008**, Wiley West Sussex, 88.

³ Rawat, J. S.; Nimachow, G.; Dai, O.; Norbu, L.; Loder, T. *Sci. & Cult.* **2011**, 77, 46.

Graças aos esforços aplicados, hoje existem maneiras alternativas de se obter o taxol, como semi-sínteses a partir de outros diterpenóides encontrados em diversas partes de outros membros da família *T. brevifolia* e em outras plantas do gênero *Taxus*.² O importante é observar o papel que a síntese orgânica desempenhou na busca da solução para o problema de limitação existente para a produção do fármaco pois, apesar da natureza ser capaz de proporcionar e prover uma grande quantidade de moléculas ou compostos com potencial biológico, ela continua possuindo certas limitações que podem não suprir a demanda exigida, sendo necessário o desenvolvimento de uma metodologia para a síntese desses compostos.

Além do grande interesse econômico existente d indústria farmacêutica, o preparo de moléculas com potencial biológico também desperta a curiosidade da comunidade científica, pois representa um desafio para a síntese orgânica, impulsionando o desenvolvimento e a criação de novas metodologias sintéticas. Fora isso, exige o conhecimento e o domínio sobre várias reações orgânicas, afim de se obter o produto final da síntese com menor número de etapas possível e com materiais economicamente viáveis.

Nas últimas décadas, várias classes de compostos orgânicos têm sido descritas na literatura como prováveis moléculas com potencial biológico. Dentre as diversas substâncias, aquelas que em geral apresentam estruturas heterocíclicas estão entre a maioria das moléculas clinicamente aceitas. A explicação para este fato reside na estrutura dos heterocíclicos, que permite uma grande variação dos substituintes ao seu redor, que é imprescindível para a indústria farmacêutica.⁴ Além disso, a presença de heteroátomos, como o átomo de nitrogênio, proporciona uma grande mudança na estrutura de molécula cíclica devido à diferença de eletronegatividade em relação ao átomo de carbono – acrescida da disponibilidade dos pares de elétrons não ligantes do heteroátomo.⁵

Justamente por serem heterocíclicos, as imidas cíclicas vem despertado bastante interesse dos pesquisadores no mundo todo. A possibilidade de utilizar uma estrutura cíclica contendo um átomo de nitrogênio localizado entre dois grupos acila, de fácil obtenção e alta versatilidade, torna essa classe de heterocíclicos

⁴ Dua, R.; Shrivastava, S.; Sonwane, S. K.; Srivastava, S. K. *Advan. Biol. Res.* **2011**, *5*, 120.

⁵ Valverde, M. G.; Torroba, T. *Molecules*, **2005**, *10*, 318.

excelentes precursores para a síntese de produtos naturais bem como para a síntese de outros heterociclos mais complexos.¹

1.1 Imidas Cíclicas

Segundo a definição da IUPAC,⁶ imida é um grupo funcional formado por dois grupos acilas ligados a um nitrogênio, $-\text{CO}-\text{N}(\text{R})-\text{CO}-$, onde R pode representar um átomo de hidrogênio, um substituinte alquila ou aromático. Imidas cíclicas são imidas onde existe a junção desses grupos acila por meio de uma cadeia carbônica. Os representantes mais comuns dessa classe de compostos são as maleimidas (**2**), succinimidas (**3**), glutarimidas (**4**), ftalimidas (**5**) e naftalimidas (**6**) (Figura 2).

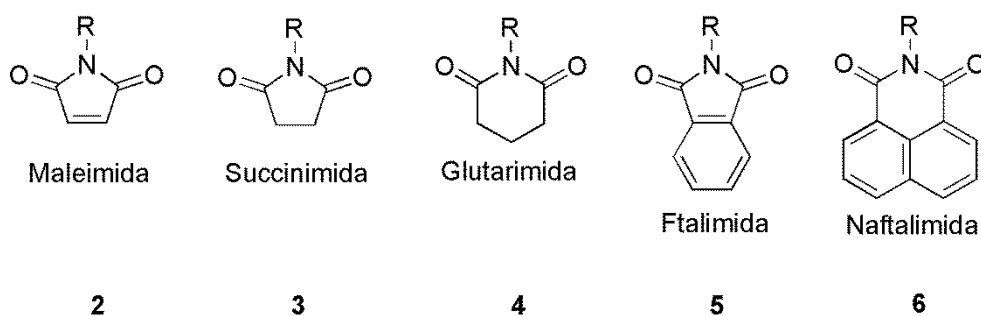


Figura 2. Imidas cíclicas mais comuns.

Como citado anteriormente, as imidas cíclicas são frequentemente utilizadas como núcleo na construção de produtos naturais ou de outros sistemas heterocíclicos. Existe um grande interesse da comunidade científica nessa classe de compostos, especialmente, com relação ao seu potencial terapêutico, pois o anel imídico seria capaz de atravessar membranas biológicas *in vivo* devido ao seu caráter hidrofóbico.⁷

Hargreaves e colaboradores⁷ publicaram, em 1970, um artigo de revisão abordando aspectos biológicos, farmacêuticos, industriais e químicos das imidas cíclicas. Desde então, houve um aumento significativo no interesse por essa classe de compostos que podem ser utilizados na formação de várias moléculas com potencial farmacológico como: atividade ansiolítica e antidepressiva (**7**),⁸ analgésico

⁶ <http://goldbook.iupac.org/I02948.html>, acessado em janeiro de 2013.

⁷ Hargreaves, M. K.; Pritchard, J. G.; Dave, H. R. *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 439.

⁸ Kossakowski, J.; Jarocka, M. *II Farmaco* **2001**, *56*, 785.

(8),⁹ antiangiogênicos (9),¹⁰ antineoplásico (10),¹¹ anti-inflamatório (11),¹² antibiótico (12),¹³ etc. (Figura 3).

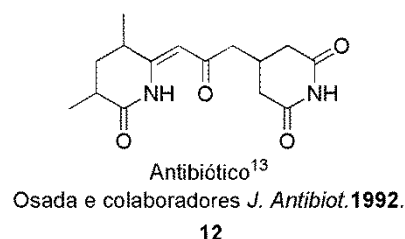
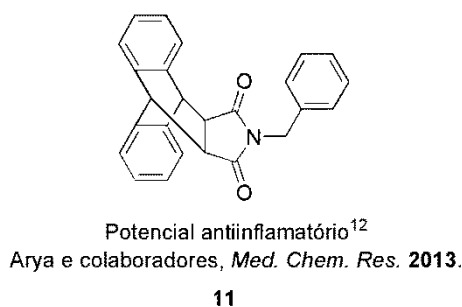
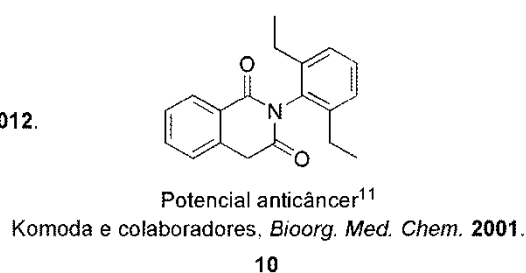
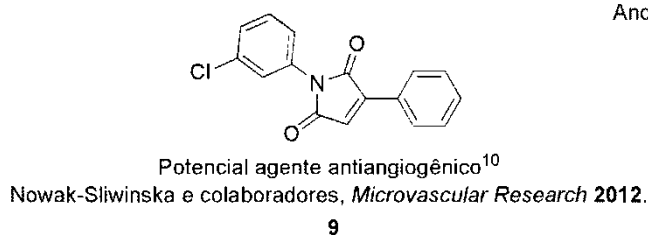
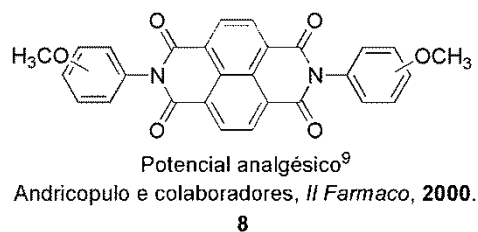
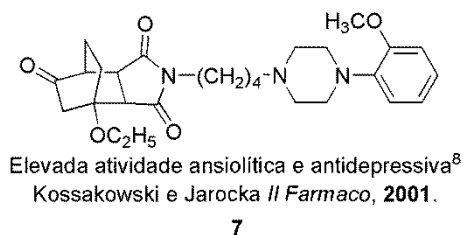


Figura 3. Exemplos de moléculas com potencial biológico que apresentam imidas cíclicas em sua estrutura.

No que diz respeito à preparação das imidas cíclicas, Hargreaves e colaboradores⁷ abordam diversas metodologias de síntese que, ainda hoje, são empregadas com modificações casuais. Um dos procedimentos mais convenientes consiste na utilização de ácidos dicarboxílicos aquecidos até uma temperatura que não seja superior a 200 °C, com uma quantidade equimolar de amônia ou de um

⁹ Andricopulo, A. D.; Müller, L. A.; Cechinel Filho, V.; Cani, G. S.; Roos, J. F.; Corrêa, R.; Santos, A. R. S.; Nunes, R. J.; Yunes, R. A. *II Farmaco* **2000**, *55*, 319.

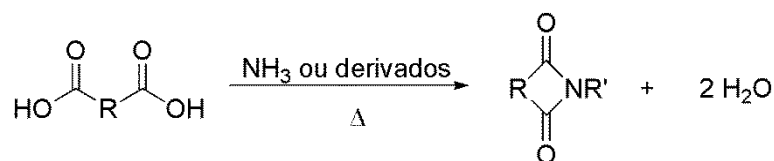
¹⁰ Nowak-Sliwinska, P.; Storto, M.; Cataudella, T.; Ballini, J. P.; Catz, R.; Giorgio, M.; Bergh, H.; Plyte, S.; Wagnières, G. *Microvasc. Res.* **2012**, *83*, 105.

¹¹ Komoda, M.; Kakuta, H.; Takahashi, H.; Fujimoto, Y.; Kadoya, S.; Kato, F.; Hashimoto, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 121.

¹² Arya, S.; Kumar, S.; Rani, R.; Kumar, N.; Roy, P.; Sondhi, S. M. *Med. Chem. Res.* **2013**, Publicado online 05 janeiro 2013.

¹³ Sonoda, T.; Kabayashi, K.; Ubutaka, M.; Osada H.; Isono, K. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1963.

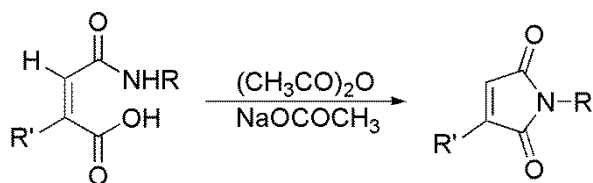
composto que possa produzir amônia no meio reacional, ou ainda, de um derivado substituído da amônia, como aminas (Esquema 1).⁷



Esquema 1. Metodologia mais comum empregada na formação das imidas cíclicas.

Segundo Hargreaves e colaboradores,⁷ pode-se obter bons rendimentos (60-70%) quando são utilizados anidrido de ácidos na obtenção de imidas cíclicas *N*-substituídas por essa metodologia.

Outra metodologia aplicada à síntese de imidas cíclicas *N*-substituídas consiste na utilização de ácidos âmicos, que na presença de anidrido acético e acetato de sódio anidro é ciclizado em sua forma imídica, como foi utilizado por Mehta e colaboradores¹⁴ na formação de maleimidas e citraconamidas *N*-substituídas com bons rendimentos (50-70%), Esquema 2.



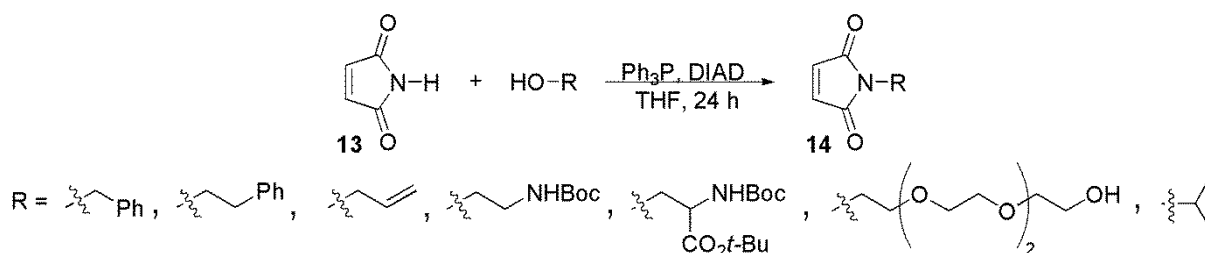
R' = H; R = metila, *n*-propila, *n*-butila, *n*-hexila, *n*-octila, benzila
R' = CH₃ = fenila, benzila

Esquema 2. Formação de imidas cíclicas *N*-substituídas utilizando ácidos âmicos.

A alquilação do átomo de nitrogênio também foi abordada por Walker¹⁵ através da reação de Mitsunobu (Esquema 3). Utilizando condições neutras e temperatura ambiente, Walker¹⁵ sintetizou sete diferentes maleimidas (**14**) com rendimentos variados (31-75%).

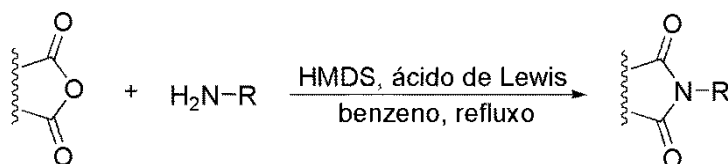
¹⁴ Mehta, N. B.; Phillips, A. P.; Fu, F.; Lui, F.; Brooks, R. E. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1012.

¹⁵ Walker, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 665.



Esquema 3. Formação de maleimidas *N*-substituídas por meio da reação de Mitsunobu.

Em 1997, Reddy e colaboradores¹⁶ propuseram outra alternativa para sintetizar imidas cíclicas *N*-alquiladas utilizando anidridos de ácido e a amina substituída desejada na presença de ácidos de Lewis e 1,1,1,3,3,3-hexametildisililazano (HMDS), alcançando rendimentos elevados (73-97%) em condições bastante brandas (Esquema 4). Foi observado que as condições reacionais preservaram a estereoquímica quando foram utilizadas aminas quirais.



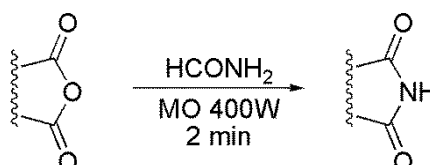
Esquema 4. Formação de imidas cíclicas *N*-substituídas utilizando ácido de Lewis e HMDS.

A preparação de imidas cíclicas por meio de irradiação de microondas também tem sido bastante abordada pelos autores nos últimos anos. Um dos primeiros estudos nessa área foi realizado por Chandrasekhar e colaboradores¹⁷ que sintetizaram imidas cíclicas *N*-substituídas utilizando anidridos de ácido e aminas na presença de uma mistura de pentacloreto de tântalo com sílica-gel (TaCl_5 – sílica gel), como ácido de Lewis. As reações foram realizadas na ausência de solventes, com tempos reacionais curtos (5–7 min) fornecendo as imidas em rendimentos elevados (74-92%).¹⁷

¹⁶ Reddy, P. Y.; Kondo, S.; Toru, T.; Ueno, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2652.

¹⁷ Chandrasekhar, S.; Takhi, M.; Uma, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8089.

Pouco tempo depois, Peng e colaboradores¹⁸ desenvolveram uma metodologia de formação de imidas cíclicas partindo de anidrido de ácido e formamida como fonte de nitrogênio sob irradiação de microondas (Esquema 5). Essa metodologia se mostrou bastante eficiente para a síntese de ftalimidas e naftalimidas, com rendimentos elevados (86-97%) e tempos reacionais de aproximadamente 2 minutos.¹⁸

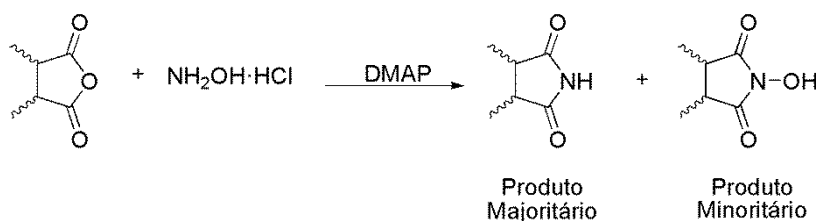


Esquema 5. Formação de ftalimidas e naftalimidas empregando formamida como fonte de nitrogênio sob irradiação de microondas.

Em 2008, Benjamim e Hijji¹⁹ descreveram a síntese de imidas cíclicas não substituídas a partir de anidridos de ácido e cloridrato de hidroxiamina (NH₂OH·HCl) na presença de 4-dimetilaminopiridina (DMAP), utilizando tanto radiação de microondas do tipo monomodo quanto do tipo multimodo (Esquema 6). Independente da escolha do tipo da radiação utilizada verificou-se a presença de imidas cíclicas *N*-hidroxiladas como produto minoritário nessa metodologia. As sínteses utilizando microondas monomodo foram realizadas utilizando temperaturas em torno de 150 °C, com tempos reacionais de 5 minutos e uma potência máxima de saída de 300 W. Os rendimentos obtidos variaram entre 61-81%. As sínteses utilizando microondas multimodo foram realizadas em potência máxima, até o material fundir-se e começasse a borbulhar. Os tempos reacionais aplicados variaram de 1 à 3 minutos e os rendimentos alcançados variaram entre 84-97%.

¹⁸ Peng, Y.; Song, G.; Qian, X. *Synthetic Commun.* **2001**, 31, 1927.

¹⁹ Benjamin, E.; Hijji, Y. *Molecules* **2008**, 13, 157.



Esquema 6. Formação de imidas cíclicas utilizando $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ na presença de DMAP utilizando irradiação de microondas do tipo monomodo e multimodo.

1.2 Anéis Glutarimida

Anéis glutarimida (piperidino-2,6-diona) estão presentes em um grande número de moléculas com potencial farmacológico. Um derivado da glutarimida bastante conhecido é a talidomida (**15**), que durante os anos 50, foi disponibilizada no mercado como um medicamento indicado para o tratamento do enjoo que acometia mulheres grávidas (Figura 4). Na década seguinte, foi evidenciado o efeito teratogênico que o medicamento causava e sua venda foi suspensa. Verificou-se que o efeito sedativo desejado está presente apenas no enantiomêro-*R* e que o enantiomêro-*S* apresentava o efeito teratogênico. Apesar de todos os efeitos negativos provocados no passado, a talidomida é administrada hoje em pacientes que sofrem de hanseníase e as pesquisas apontam na direção de diversas patologias que podem ser tratadas utilizando este fármaco, principalmente câncer.^{20,21}

²⁰ Porter, S. R.; Jorge, Jr. J. *Oral Oncol.* **2002**, 38, 527.

²¹ Teng, B.; Zheng, J.; Huang, P.; Huang, H. *Chin. J. Chem.* **2011**, 29, 1312.

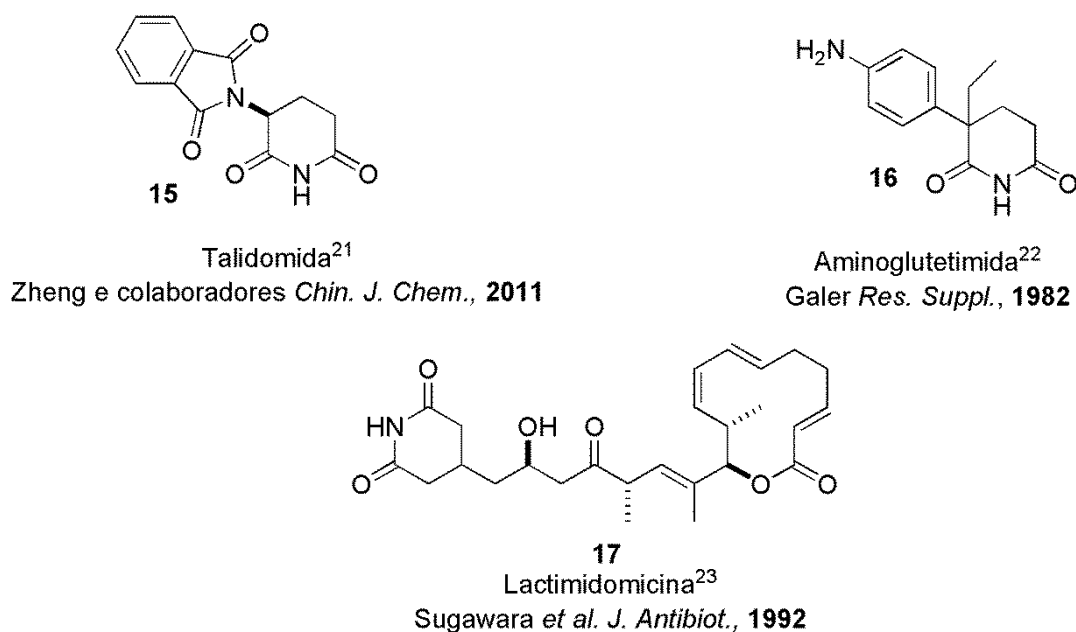


Figura 4. Moléculas que possuem o anel glutarimida e exibem atividade antineoplásica.

Além da talidomida, existem citações na literatura de outras moléculas que possuem o anel glutarimida e são apontadas como potenciais fármacos antineoplásicos. A aminoglutetimida (**16**), um fármaco inicialmente utilizado como anticonvulsivante, mostrou-se altamente efetivo no tratamento de câncer de mama metastático.²² Outro derivado glutarimídico, a lactimidomicina (**17**), um antibiótico macrolídeo obtido através da fermentação da bactéria *Streptomyces amphibiosporus*, exibe forte citotoxicidade contra vários tipos de células tumorais.²³

Anéis glutarimidas também estão presentes em compostos que possuem propriedades bactericida, anti-inflamatória e anticonvulsivante, além dos já citados antineoplásicos.^{13,24,25,26} Todo esse potencial farmacológico encontrado para essas moléculas desperta o interesse nessa classe de compostos, pois se torna evidente que a presença do anel glutarimida proporciona alguma interação especial com vários tipos de sistemas celulares.

²² Gale, K. E. *Cancer Res. Suppl.* **1982**, *42*, 3389.

²³ Sugawara, K.; Nishiyama, Y.; Toda, S.; Komiyama, N.; Hatori, M.; Moriyama, T.; Sawada, Y.; Kamei, H.; Konishi, M.; Oki, T. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1433.

²⁴ Takeri, M.; Tachibana, M.; Kaneda, A.; Ito, A.; Ishikawa, Y.; Nishiyama, S.; Goto, R.; Yamashita, K.; Shibasaki, S.; Hirokata, G.; Ozaki, M.; Todo, S.; Umezawa, K. *Inflamm. Res.* **2011**, *60*, 879.

²⁵ Müller, W. J.; Albertyn, J.; Smit, M. S. *Can. J. Microbiol.* **2007**, *53*, 509.

²⁶ Lee, J.; Son, K.; Kim, M.; Jung, G.; Choi, J.; Lee, E. S.; Park, M. *Arch. Pharm. Res.* **1999**, *22*, 491.

Em 2000, Michalska e colaboradores²⁷ levantaram uma série de suposições à respeito da reatividade e da química envolvida em anéis glutarimida. Segundo os autores, o sistema glutarimídico (piperidino-2,6-diona) sem substituintes no átomo de nitrogênio (–CO-N(H)-CO–) e com substituições na posição α ou β , pode transportar substituintes biologicamente ativos através das membranas celulares, devido à similaridade de características físico-químicas existentes entre glutarimidas e derivados uracila e timina (Figura 5).²⁴

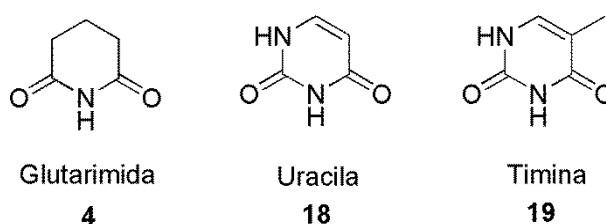


Figura 5. Semelhanças estruturais existentes entre a glutarimida, uracila e timina.

Em um estudo prévio, Michalska e colaboradores,²⁸ utilizando estudos teóricos em mecânica quântica e dados espectroscópicos, verificaram que essa semelhança entre o anel glutarimida e uracila/timina está presente na geometria e na forma como a densidade eletrônica encontra-se distribuída em torno da estrutura imídica bem como na polarização presente na parte externa do anel resultante das ligações dos grupos carboxila e amina.²⁴ Assim, a fração glutarimídica da molécula pode interagir com os receptores específicos para derivados uracila/timina e atravessar membranas biológicas, incluindo membranas nucleares e até mesmo a barreira hematoencefálica.²⁴

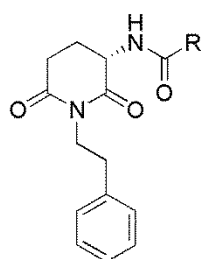
Segundo Michalska, para que anéis glutarimida sejam capazes de atravessar membranas celulares é imprescindível a presença do grupo imida sem substituintes no átomo de nitrogênio. No entanto, estudos realizados por Lafont e colaboradores²⁹ verificaram que a substituição no átomo de nitrogênio de anéis glutarimida pode favorecer o aumento da lipofilicidade da molécula e, conseqüentemente, facilitar a passagem desses compostos através das membranas biológicas.

²⁷ Michalska, D.; Morzyk, B.; Bieńko, D. C.; Wojciechowski, W. *Med. Hypotheses* **2000**, *54*, 472.

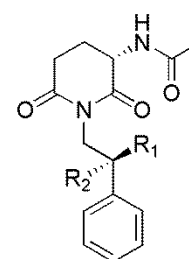
²⁸ Bieńko, D. C.; Michalska, D.; Roszak, S.; Wojciechowski, W.; Nowak, M. J.; Lapinski, L. *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 7834.

²⁹ Estour, F.; Ferranti, V.; Chabenat, C.; Toussaint, E.; Galons, H.; Lafont, O. *J. Pharmaceut. Biomed.* **2007**, *45*, 237.

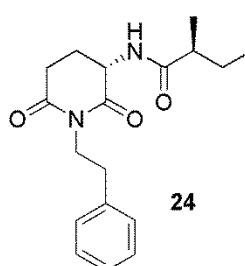
Muitos desses derivados glutarimídicos *N*-substituídos podem ser encontrados em algumas plantas. Em 2007, Guilhon e colaboradores³⁰ isolaram as (*S*)-crotonimidas A (**20**) e B (**21**) de uma espécie de liana da espécie *Croton pullei* var. *Glabor Lanj.*, que cresce em outras árvores presente na região amazônica. Em 2010, Kittakoop e colaboradores³¹ isolaram duas novas moléculas contendo anéis glutarimida, das raízes de uma planta nativa das regiões tropicais da África, América e Ásia, da espécie *Cordia globifera*, as cordiarimidas A (**22**) e B (**23**). Ambas as moléculas foram capazes de inibir a formação do radical ânion superóxido no teste xantina/xantina oxidase (XXO), apresentando valores de IC₅₀ de 54,1 µM para a cordiarimida A (**22**) e 21,7 µM para a cordiarimida B (**23**), sugerindo que essas moléculas podem possuir potencial quimiopreventivo. Outra molécula glutarimídica que pode ser encontrada em plantas é a julocrotina (**24**). Esta, nos últimos anos, tem sido citada com certa frequência devido ao seu potencial biológico.^{30,32}



Crotonimida A³⁰ **20**; R= etil
 Crotonimida B³⁰ **21**; R = isopropil
 Guilhon e colaboradores *Biochem. Syst. Ecol.* **2007**



Cordiarimida A³¹ **22**; R₁ + R₂ = O
 Cordiarimida B³¹ **23**; R₁ = OH, R₂ = H
 Kittakoop e colaboradores *J. Nat. Prod.* **2010**



(-)-Julocrotina³²

Guimarães e colaboradores *Parasitol. Res.* **2010**

Figura 6. Crotonimidas A (**20**) e B (**21**), Cordiarimida A (**22**) e B (**23**) e Julocrotina (**24**).

³⁰ Barbosa, P. S.; Abreu, A. S.; Batista, E. F.; Guilhon, G. M. S. P.; Müller, A. H.; Arruda, M. S. P.; Santos, L. S.; Arruda, A. C.; Secco, R. S. *Biochem. Syst. Ecol.* **2007**, *35*, 887.

³¹ Parks, J.; Gyesltshen, T.; Prachyawarakorn, V.; Mahidol, C.; Ruchirawat, S.; Kittakoop, P. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 992.

³² Guimarães, L. R. C.; Rodrigues, A. N. D.; Marinho, P. S. B.; Muller, A. H.; Guilhon, G. M. S.; Santos, L. S.; Nascimento, J. L. M.; Silva, E. O. *Parasitol. Res.* **2010**, *107*, 1075.

Essa classe de glutarimidas *N*-substituídas tem atraído bastante atenção justamente por apresentarem potencialidade biológica. Além das atividades biológicas citadas das cordiarimidas A (**22**) e B (**23**), a julocrotina (**24**), extraída de uma planta medicinal utilizada por comunidades indígenas amazônicas, apresenta propriedade leishmanicida.³²

A potencialidade que estas moléculas *N*-substituídas podem oferecer ainda não foi completamente abordada, o que origina uma série de perspectivas no estudo não apenas para essas moléculas, mas também de seus derivados.

1.3 A Julocrotina

A julocrotina (**24**) é um alcaloide glutarimida extraído de várias plantas do gênero *Croton*, como a *Julocroton cuneatus* Klotzch, uma árvore pequena presente em boa parte do território sulamericano e conhecida na região amazônica por arapurina, caferana ou manteiga de água. Comunidades indígenas utilizam esta planta para tratar inflamações, problemas gastrointestinais e também como analgésico.³³

Esta molécula foi isolada pela primeira vez da *Juocroton montevidensis* Klotzsch, em 1925 por Anastasi, que na época, não foi capaz de elucidar sua estrutura, mas através de uma série de reações de degradação propôs que a fórmula empírica dessa molécula seria C₁₉H₂₆N₂O₃. Em 1960, Nakano e colaboradores,³⁴ seguindo a metodologia de Anastasi para a obtenção da julocrotina e novamente utilizando reações de degradação, os recursos espectroscópicos disponíveis da época e análise elementar, conseguiram chegar à fórmula empírica C₁₈H₂₄N₂O₃, e assim propor a estrutura da molécula. Entretanto, a confirmação e elucidação estrutural ocorreu apenas em 2008, quando Moreira e colaboradores³⁵ fizeram uso de dados espectroscópicos e cálculos quânticos para confirmar parâmetros geométricos e definir a estrutura da julocrotina como sendo a estrutura **24** representada anteriormente (Figura 6).

³³ Suárez, A. I.; Blanco, Z.; Compagnone, R. S.; Salazar-Bookman, M. M.; Zapata, V.; Alvarado, C. J. *Ethnopharmacology* **2005**, *105*, 99.

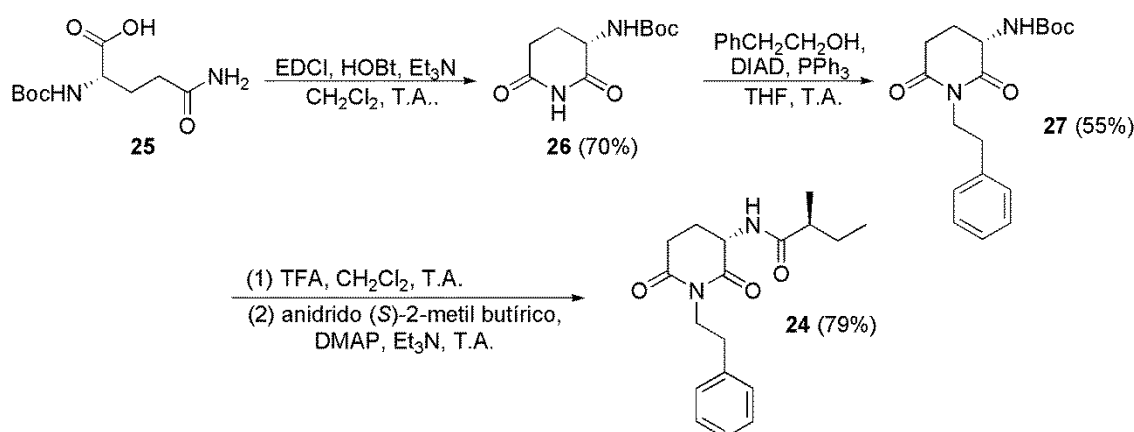
³⁴ Nakano, T.; Djerassi, C.; Corral, R. A.; Orazi, O. O. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1184.

³⁵ Moreira, R. Y. O.; Brasil, D. S. B.; Alves, C. N.; Guilhon, G. M. S. P.; Santos, L. S.; Arruda, M. P.; Müller, A. H.; Barbosa, P. S.; Abreu, A. S.; Silva, E. O.; Rumjanek, V. M.; Souza JR, J.; Silva, A. B. F.; Santos, R. H. A. *Int. J. Quantum Chem.* **2008**, *108*, 513.

Em 2010, Guimarães e colaboradores³² relataram o potencial leishmanicida da julocrotina. Vale ressaltar que a leishmaniose é uma doença negligenciada provocada pelos protozoários do gênero *Leishmania*, sendo considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) uma das seis doenças infecciosas mais importantes.³⁶ Testes sobre o potencial leishmanicida da julocrotina foram realizados *in vitro* utilizando macrófagos de camundongos contaminados com promastigotas da *Leishmania (L) amazonensis* e, posteriormente tratados com julocrotina, constataram a inibição de 80% no desenvolvimento das amastigotas. Além disso, foram relatadas alterações morfológicas nas membranas das promastigotas e considerável redução na quantidade de amastigotas nos vacúolos parasitóforos. Todos esses efeitos foram obtidos sem prejudicar as células hospedeiras.

Em vista do potencial terapêutico que essa molécula pode oferecer no combate ao desenvolvimento do parasita da *Leishmania (L) amazonensis* e devido às pequenas quantidades obtidas quando isolada de fontes naturais, se faz necessário o estudo e desenvolvimento de novas metodologias para sintetizar não apenas a julocrotina, mas também seus derivados em quantidades suficientes para que novos estudos possam ser realizados de forma a investigar o verdadeiro potencial dessa glutarimida *N*-substituída.

A primeira síntese total da (-)-julocrotina foi realizada em 2011 por Zheng e colaboradores²¹ utilizando uma metodologia composta por três etapas e alcançando um rendimento global de 79% (Esquema 7).



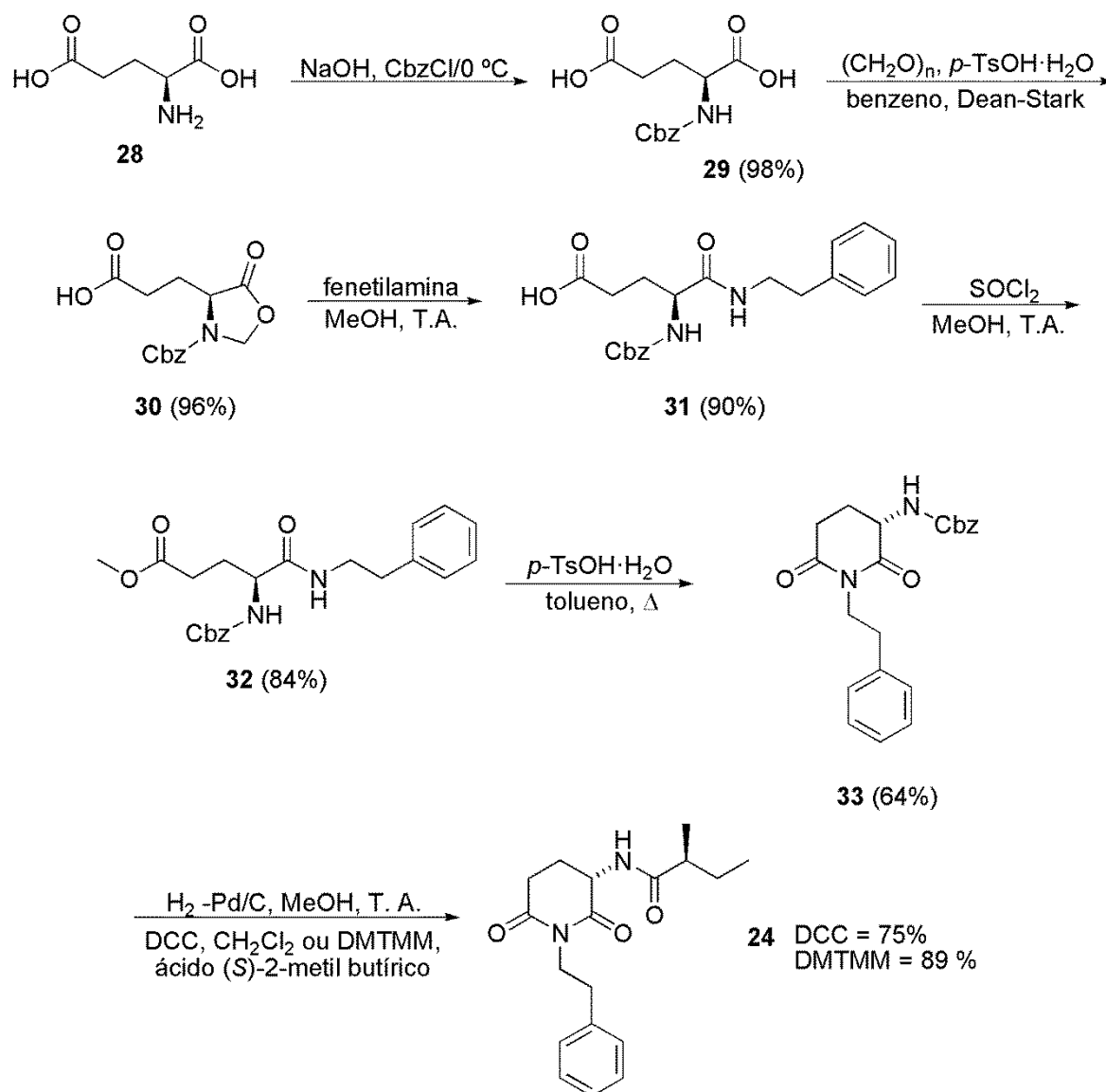
Esquema 7. Síntese da julocrotina proposta por Zheng e colaboradores.²¹

³⁶ Ministério da Saúde, Secretária de Vigilância em Saúde, *Manual De Vigilância Da Leishmaniose Tegumentar Americana*, ISVS, Brasília, **2007**.

O procedimento inicial consistiu na ciclização da *L*-glutamina *N*-Boc protegida **25** na presença de cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), 1-hidróxibenzotriazol (HOBt) e trietilamina (Et₃N) em diclorometano (CH₂Cl₂) para formar o composto **26**. Em seguida, o composto **26** foi *N*-alquilado na porção glutarimida utilizando álcool fenílico através da reação de Mitsunobu, formando o composto **27**. Após o tratamento com ácido trifluoroacético (TFA), o composto **27** sofre *N*-acilação na posição α na presença do anidrido (*S*)-2-metil butírico, formando a julocrotina (**24**).

Ainda em 2011, poucos meses depois, Joussef e Silva³⁷ propuseram uma nova metodologia sintética composta por seis etapas que apresentou rendimento global de 41%, onde o passo chave consistiu na formação do anel glutarimida (Esquema 8).

³⁷ Silva, L. L.; Joussef, A. C. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 1531.

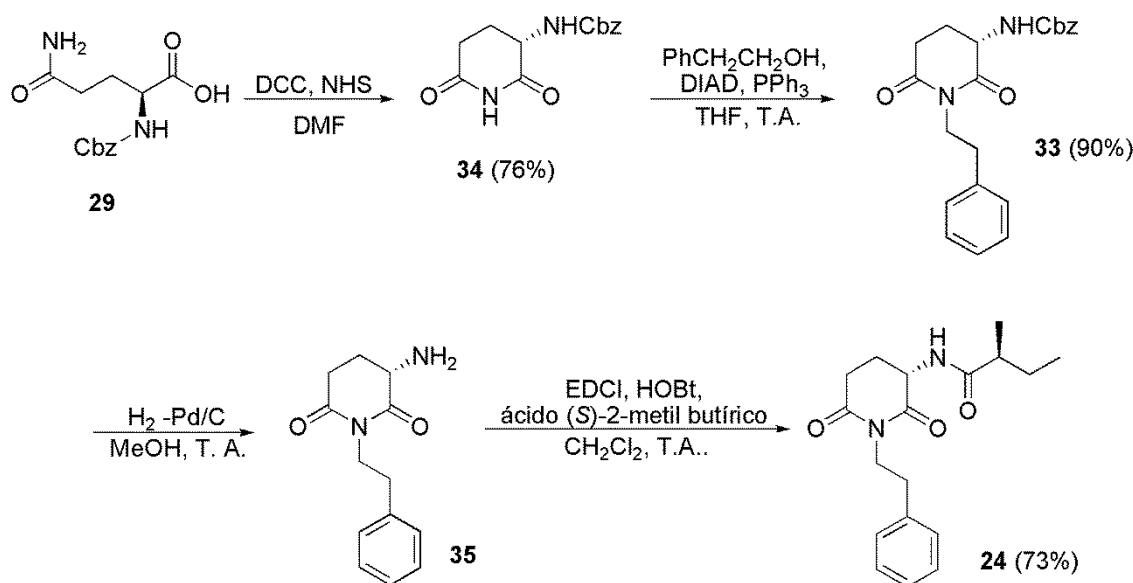


Esquema 8. Síntese da julocrotina realizada por Joussef e Silva.³⁷

A síntese foi iniciada a partir do ácido *L*-glutâmico comercial **28** que em uma primeira etapa foi protegido com cloroformiato de benzila (CbzCl) originando o derivado **29**. Este foi tratado com paraformaldeído $(\text{CH}_2\text{O})_n$ na presença de ácido *p*-toluenossulfônico (*p*-TsOH) gerando a oxazolidinona (**30**), que após a adição de fenetilamina, forneceu a amida **31** por meio da abertura do anel oxazolidínico. A etapa seguinte seria a ciclização da amida **31** formando a estrutura **33**. Entretanto, Joussef e Silva relatam a dificuldade de realizar esse procedimento de forma direta. A estratégia utilizada foi promover a metilação da hidroxila remanescente do grupo carboxila no composto **31**, originando o composto **32**. Este, por sua vez, sofreu ciclização quando posto em refluxo na presença de paraformaldeído $(\text{CH}_2\text{O})_n$ e ácido

p-toluenossulfônico, formando o composto **33**. Por fim, o composto **33** foi desprotegido através da remoção do grupo Cbz, seguida da acilação da amina com ácido (*S*)-2-metil butírico formando a molécula desejada, a (-)-julocrotina.³⁶

Em 2011, Wessjohann e colaboradores³⁸ propuseram uma terceira metodologia de síntese que apresentou rendimento global de 51% em apenas três etapas (Esquema 9).



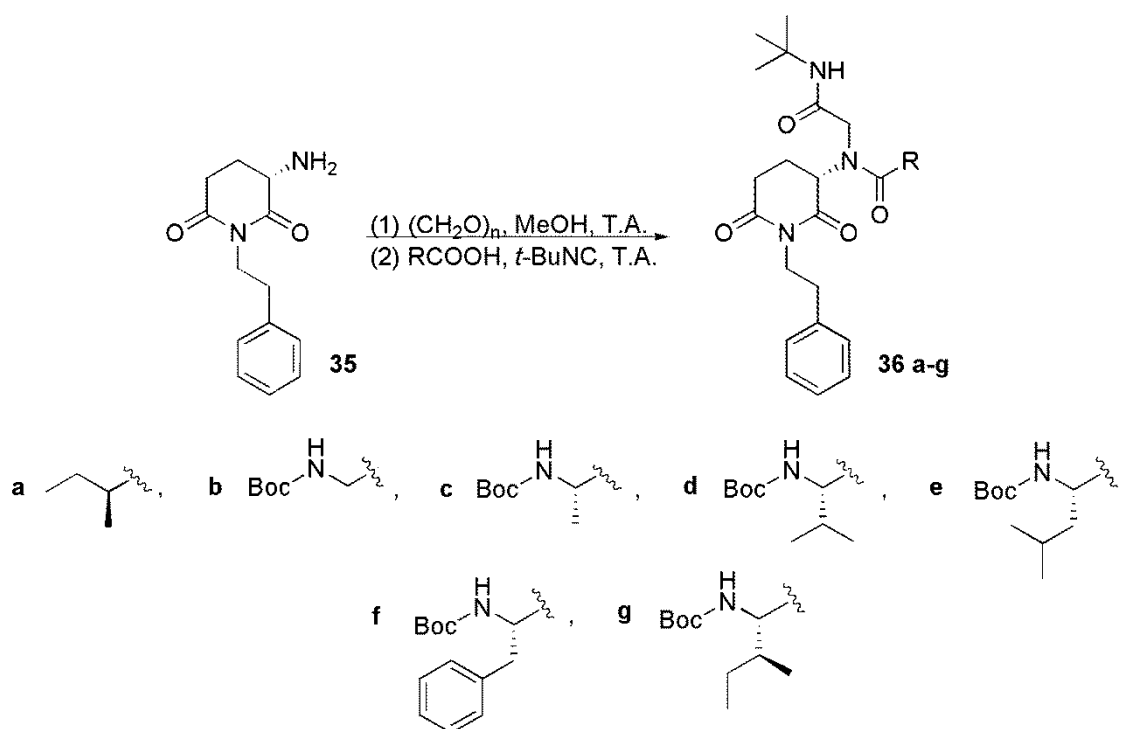
Esquema 9. Síntese da julocrotina proposta por Wessjohann e colaboradores.³⁸

A etapa sintética inicial consistia na ciclização da Cbz-glutamina **29** na presença de dicioexilcarbodiimida (DCC) e *N*-hidróisuccinimida (NHS) dissolvidos em DMF para formar o composto **34**. A *N*-alquilação do composto **34** foi realizada utilizando metodologia similar à aplicada por Zheng e colaboradores,²¹ com álcool fenílico por meio da reação de Mitsunobu, originando o composto **33**. Em seguida, o grupo protetor deste último é removido por meio de hidrogenólise, gerando o composto **35** que, por fim, é prontamente acoplado ao ácido (*S*)-2-metil butírico na presença de EDCI e HOBT em diclorometano, formando a (-)-julocrotina.

Ainda nesse trabalho, Wessjohann e colaboradores³⁸ realizaram a síntese dos primeiros análogos da julocrotina. Os autores utilizaram a estrutura **35** como componente amina em uma reação do tipo Ugi-4CR, onde também foram utilizados

³⁸ Neves Filho, R. A. W.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1504.

o ácido (*S*)-2-metil butírico, aminoácidos hidrofóbicos, formaldeído e o isocianato de *tert*-butila, obtendo rendimentos entre 55-63% (Esquema 10).



Esquema 10. Análogos da julocrotina sintetizados por Wessjohann e colaboradores.³⁸

1.4 Anéis Succinimida

Em vista ao reduzido número de compostos análogos da Julocrotina conhecidos na literatura, se faz necessário o estudo e o desenvolvimento de novas moléculas similares a essa estrutura. A utilização de novos grupos acilas como cadeias laterais e até mesmo outras imidas cíclicas, como succinimidas **3** podem ser exploradas (Figura 2, página 3).

A estrutura química das succinimidas **3** e das glutarimidas **4** são bastante próximas, diferindo apenas por um átomo de carbono no anel imídico. Além disso, assim como as glutarimidas, as succinimidas também apresentam atividade biológica pronunciada, sendo principalmente empregadas como

anticonvulsivantes.³⁹ Essa capacidade de atuar no sistema nervoso central (SNC) pode ser atribuída ao fragmento –CO-NR-CO- presente nos barbituratos e outros fármacos anticonvulsivantes.¹

Além de propriedades anticonvulsivantes, outras atividades biológicas foram relatadas para moléculas contendo o anel succinimida. Em 2001, Kossakowski e Jarocka⁸ sintetizaram uma série de derivados succinimídicos análogos à tandospirona **36**. Dentre elas, a molécula **7** foi a que mais se destacou apresentando forte atividade ansiolítica e antidepressiva (Figura 7). Cechinel e colaboradores,⁴⁰ em seus estudos sobre a funcionalidade farmacológica de imidas cíclicas, observaram o efeito analgésico que o derivado succinimídico **37** possuía. Outras atividades biológicas como inibição enzimática⁴¹ e citotoxicidade em células cancerígenas também foram reportadas.⁴²

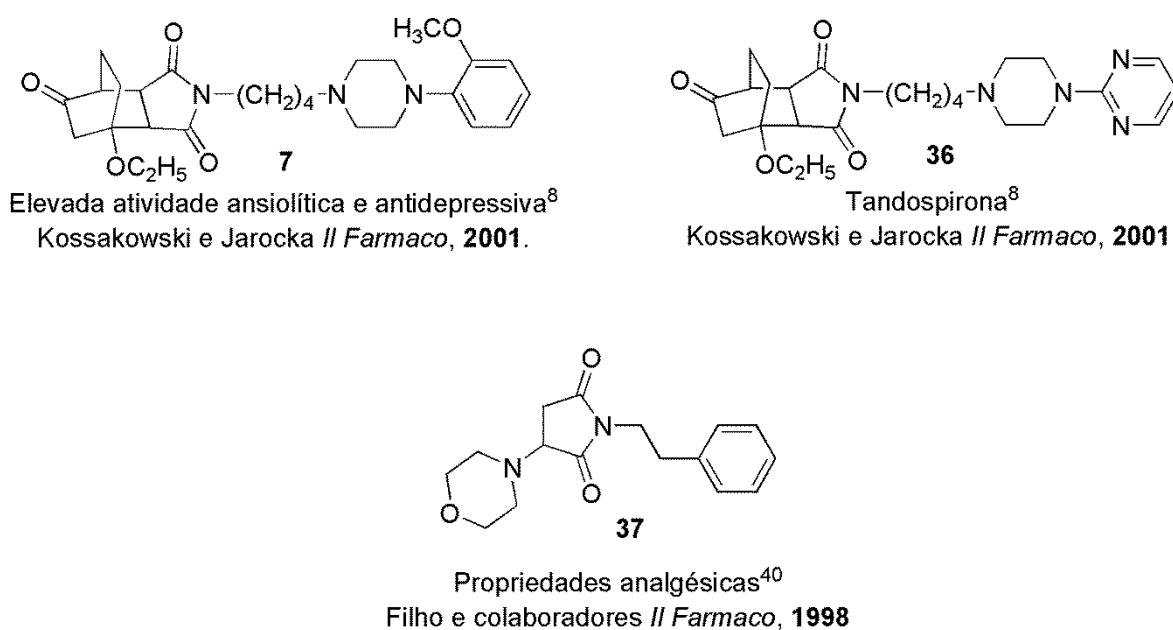


Figura 7. Exemplos de moléculas com potencial biológico que apresentam anéis succinimida em sua estrutura.

³⁹ a) Park, M.; Lee, J.; Choi, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1297. b) Hudkins, R. L.; DeHaven-Hudkins, D. L.; Doukas, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 979.

⁴⁰ Cechinel Filho, V.; Corrêa, R.; Vaz, Z.; Calixto, J. B.; Nunes, R. J.; Pinheiro, T. R.; Andricopulo, A. D.; Yunes, R. A. *II Farmaco* **1998**, 53, 55.

⁴¹ Groutas, W. C.; Brubaker, M. J.; Stanga, M. A.; Castrisos, J. C.; Crowley, J. P.; Schatz, E. J. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1607.

⁴² Malochet-Grivois, C.; Cotelle, P.; Biard, J. F.; Hénichart, J. P.; Debitus, C.; Roussakis, C.; Verbist, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6701.

A semelhança estrutural existente entre glutarimidas e succinimidas, associada à potencialidade biológica apresentada pelas últimas, tornam a succinimida um núcleo atraente para a síntese de moléculas análogas à julocrotina. Adicionalmente, o emprego de substratos imídicos diferentes do original, não está relacionado somente à exploração de novas moléculas, mas também ao estudo do mecanismo de ação, ou seja, se realmente, existe a necessidade de um anel glutarimida para o efeito biológico desejado.

Objetivos

Em virtude do potencial biológico que a julocrotina (**24**) tem a oferecer, e da quase ausência de análogos descritos na literatura, este trabalho teve como objetivo geral a síntese de uma biblioteca de seus análogos estruturais não naturais, empregando-se diferentes aminoácidos como grupo acila lateral, para posterior avaliação biológica quanto à sua atividade leishmanicida entre outras.

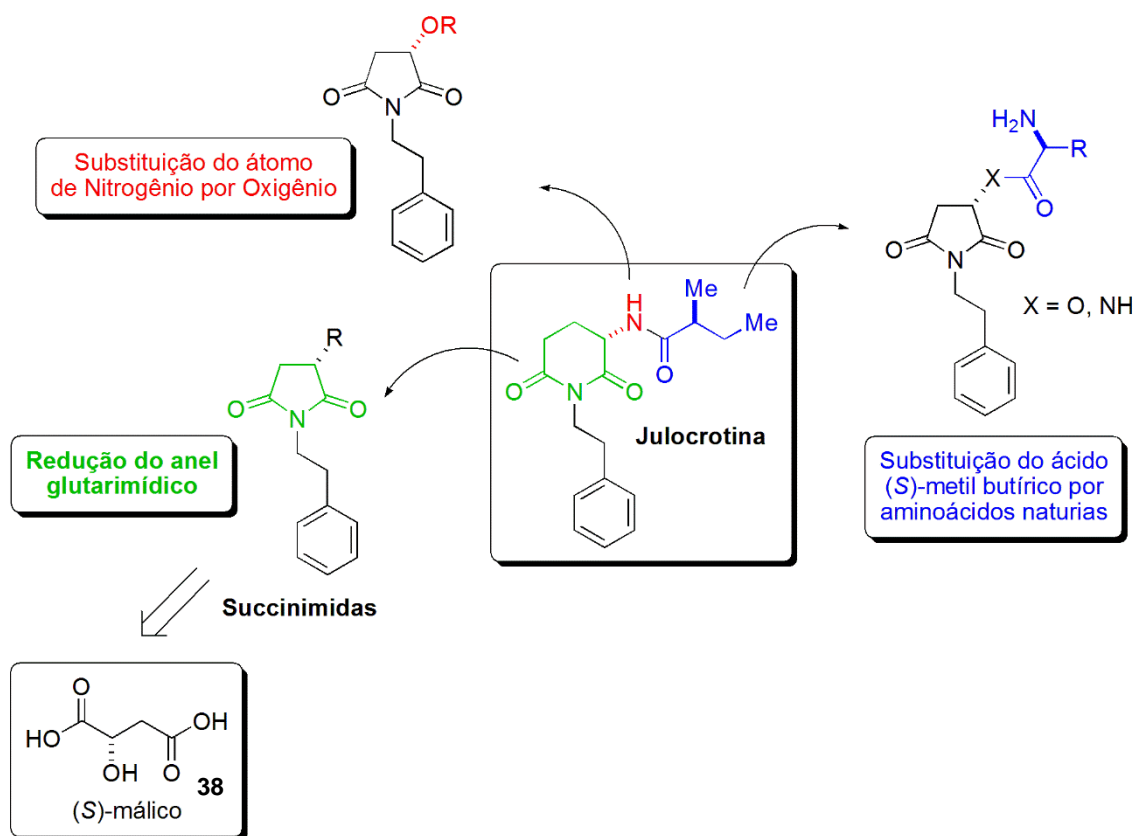
Mais especificamente, as modificações estruturais se deram em diferentes regiões da julocrotina (Esquema 11), tais como:

✓ A diminuição do anel imídico. Todos os análogos foram sintetizados contendo o anel succinimida, ao invés do anel glutarimida. Os núcleos succinimidas foram preparados a partir do diácido quiral (*S*)-málico **38**.

✓ A substituição da cadeia lateral, o ácido (*S*)-2-metil butírico, por aminoácidos naturais *N*-Boc protegidos.

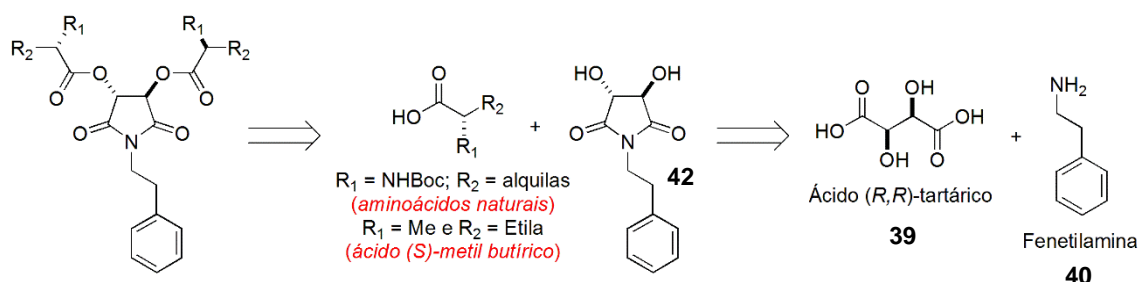
✓ A substituição do átomo de nitrogênio da função amida do centro estereogênico pelo átomo de oxigênio, e conseqüentemente, a formação de análogos com a função éster na cadeia lateral.

✓ A substituição do grupo hidroxila na imida do ácido (*S*)-málico pelo grupo amina, gerando um análogo ainda mais similar com a julocrotina (**24**).



Esquema 11. Síntese dos análogos da Julocrotina empregando o ácido (S)-málico.

Outro objetivo, em relação à modificação estrutural da Julocrotina neste trabalho, foi a síntese de análogos contendo dois centros estereogênicos no anel imídico, possibilitando a introdução de uma nova cadeia lateral no anel succinimida, a partir do ácido (*R,R*)-tartárico **39**, o que proporcionaria um aumento na biblioteca de análogos (Esquema 12).



Esquema 12. Retrossíntese para a formação dos análogos derivados do ácido (*R,R*)-tartárico.

Resultados e Discussão

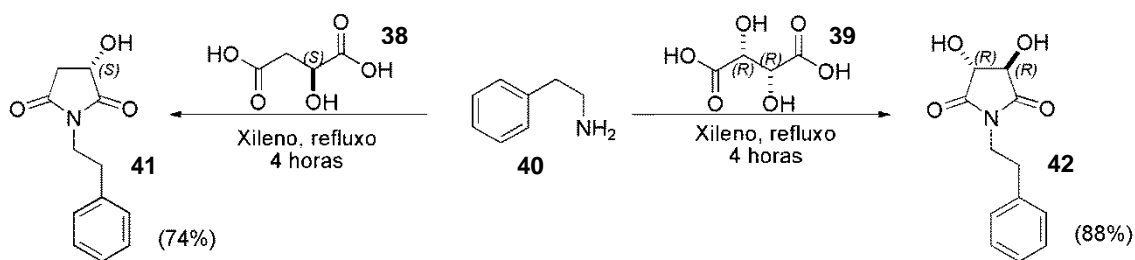
3.1 Síntese das imidas

Como relatado anteriormente, existem poucos estudos sobre análogos da Julocrotina (**24**). Assim, tendo em vista o potencial biológico que esta molécula apresenta e, possivelmente, seus derivados podem oferecer, este trabalho tem por base sintetizar uma biblioteca de análogos contendo anéis imídicos de cinco membros, succinimidas. A opção por esta classe de imida, ao invés da glutarimida presente na julocrotina, deve-se, além da possibilidade de gerar uma série de compostos análogos completamente novos, ao fato que o ácido glutâmico, em geral, formar anéis de cinco membros quando ciclizado, ao invés de anéis de seis membros.

Adicionalmente, a utilização de diácidos como o (*S*)-málico e o (*R,R*)-tartárico deve-se à facilidade de gerar um núcleo bastante parecido com aquele da molécula alvo em uma única etapa, por meio do procedimento bem descrito na literatura.⁴³ Fora isso, a utilização de ácido (*S*)-málico resulta em uma imida com uma hidroxila α à carboxila do grupo imida já com o centro estereogênico definido, promovendo, assim, uma maior diversidade à biblioteca de análogos desejada sem causar nenhum prejuízo, em termos eletrônicos, à essa parte da molécula, tendo em vista que o átomo de oxigênio ser isótero de NH.

Inicialmente, foram sintetizadas as imidas (*S*)-3-hidróxi-1-fenilpirrolidina-2,5-diona (**41**) e a (*3R,4R*)-3,4-diidróxi-1-fenilpirrolidina-2,5-diona (**42**) derivadas dos diácidos quirais (*S*)-málico e (*R,R*)-tártarico, respectivamente, baseado no procedimento de Lee e colaboradores.⁴³ A síntese desses substratos foi alcançada por meio da reação de condensação da fenetilamina **40** com o respectivo diácido sob condições de refluxo em aparelho de Dean-Stark usando xileno como solvente. As imidas **41** e **42** foram isoladas em rendimentos de 74 e 88%, respectivamente (Esquema 13). Ambas as imidas obtidas foram utilizadas nas etapas posteriores sem prévia purificação.

⁴³ Lee, Y. S.; Kang, D. W.; Lee, S. J.; Park, H. J. *Org. Chem.* **1995**, *60*, 7149.



Esquema 13. Formação das imidas **41** e **42** por condensação da fenetilamina **40** e os respectivos diácidos quirais **38** e **39**.

A imida **41**, derivada do ácido (S)-málico, foi caracterizada por espectroscopia de infravermelho, RMN de ^1H e ^{13}C . A Figura 8 mostra as atribuições e os deslocamentos de RMN de ^1H e ^{13}C dos principais sinais do composto **41** em comparação com a literatura.⁴³

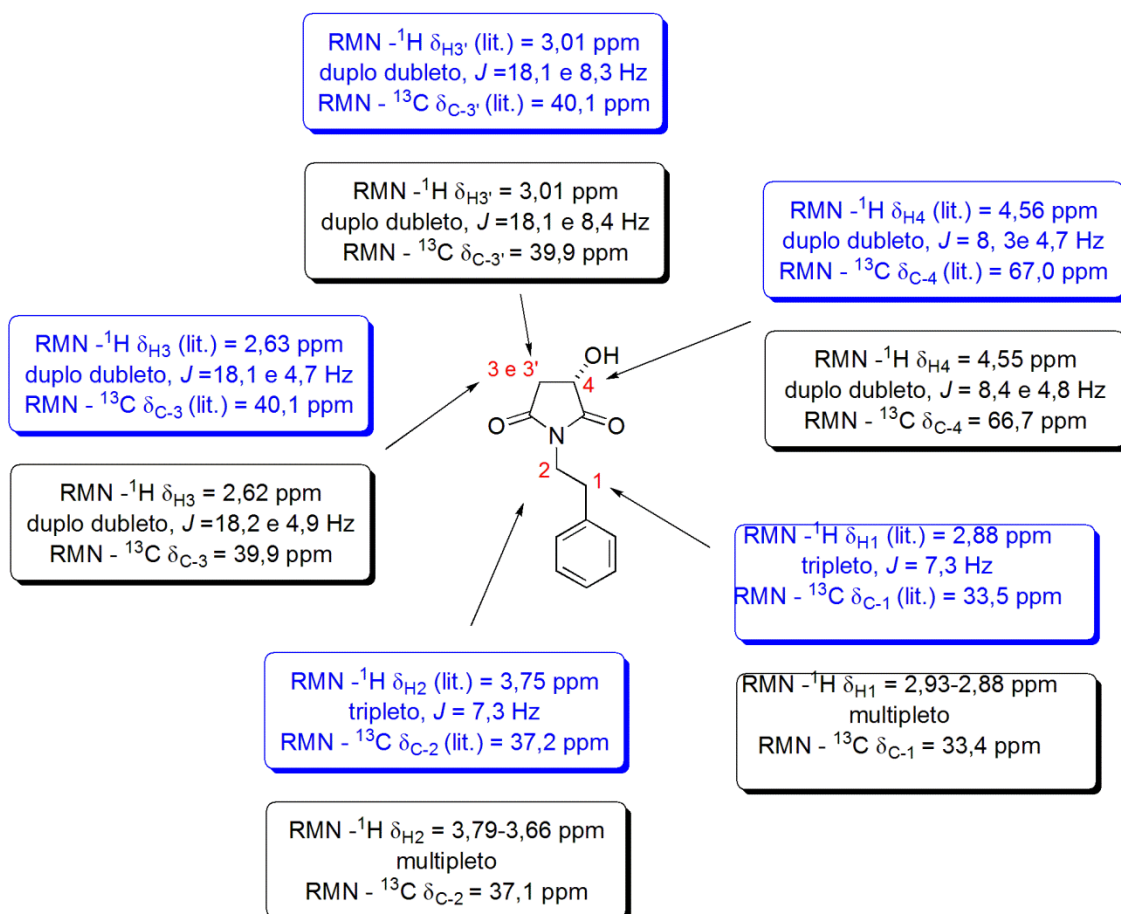


Figura 8. Relação dos principais sinais obtidos pelos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C da imida **41**.

Houve uma diferença na multiplicidade dos H₁ e H₂, onde foram obtidos multipletos e a literatura os descreve como tripletos.⁴³ Ambos os espectros foram obtidos em espectrômetros de 300 MHz e utilizando CDCl₃.

A expansão do espectro da região entre 2,85 a 2,95 ppm evidenciam quatro sinais com integração de 2 hidrogênios, referentes ao grupo metileno (CH₂) na posição α ao anel aromático (H₁) proveniente da fenetilamina da imida **41**, (Figura 9). A altura relativa entre os sinais não se encontra na proporção de 1:3:1, característica de tripletos, como descrita pelos autores na referência que descreve este composto. Mas, apresenta certa simetria, com exceção do sinal em 2,89 ppm que se apresenta menos intenso, sugerindo se tratar de um duplo dubleto. Entretanto, não foi possível perceber qualquer relação entre os sinais, na qual pudesse ser atribuída a multiplicidade e por isso caracterizado como multipletos nessa região do espectro.

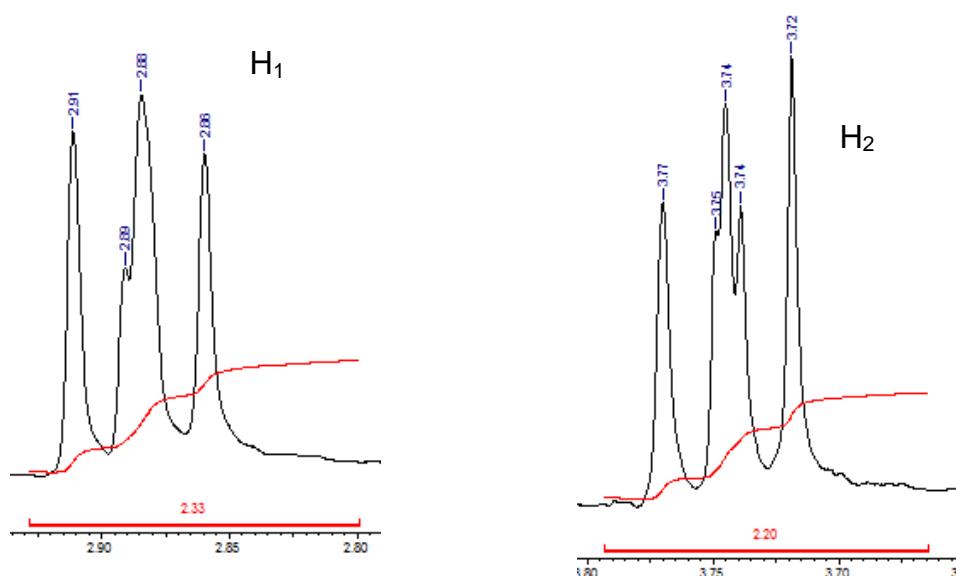


Figura 9. Ampliação do espectro de RMN de ¹H da imida **41** nas regiões referentes aos sinais dos hidrogênios H₁ e H₂.

No caso dos hidrogênios H₂ da imida **41**, a expansão evidencia cinco diferentes sinais referentes ao grupo metileno α ao nitrogênio do anel imídico (Figura 9). Como no caso anterior, também não se encontra a proporção 1:3:1 entre as alturas relativas dos sinais, caracterizado como um tripleto na literatura. Entretanto, pode-se perceber certa relação de altura entre os sinais com deslocamentos em 3,77; 3,75 e 3,74 ppm e entre os sinais maiores em 3,74 e 3,72. Contudo,

novamente não foi possível perceber qualquer correlação entre esses sinais e atribuir sua multiplicidade, sendo por isso, caracterizada como multipletto.

Os demais sinais, aqueles que não foram citados na Figura 8, são: um singletto largo em 4,30 ppm, cujo sinal é referente ao hidrogênio ligado à hidroxila do centro quiral na e o multipletto na região de 7,36-7,14 ppm, referentes aos hidrogênios do anel aromático

A imida **42**, derivada do ácido (*R,R*)-tartárico, foi caracterizada por espectroscopias de infravermelho, RMN de ^1H e ^{13}C . A Figura 10 mostra as atribuições e os deslocamentos de RMN de ^1H e ^{13}C dos principais sinais.

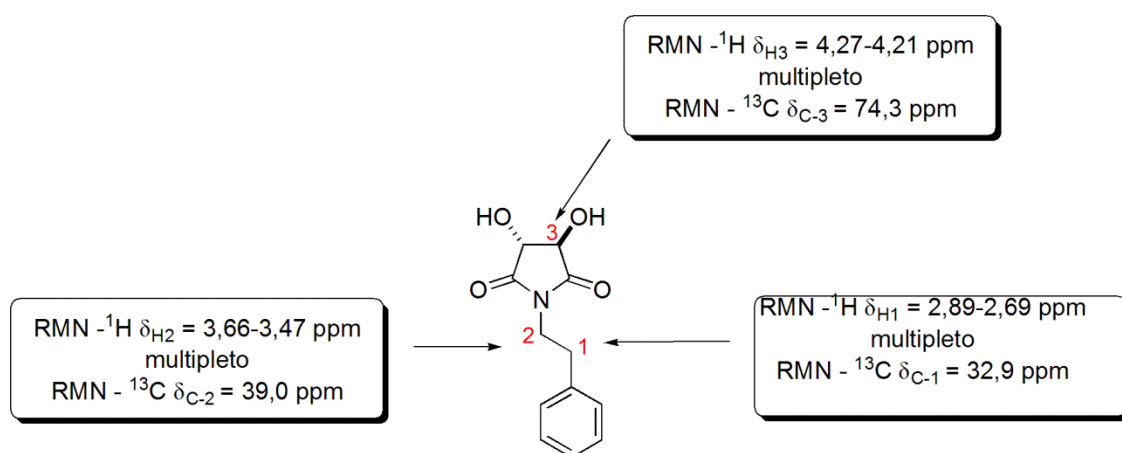


Figura 10. Relação dos principais sinais obtidos pelos espectros de RMN ^1H e ^{13}C da imida **42**.

Assim como no caso da imida **41**, o derivado imídico resultante da condensação da fenetilamina com o ácido tartárico também gerou dois mutipletos para os hidrogênios H_1 e H_2 . Os hidrogênios carbinólicos apresentam o mesmo deslocamento químico como um multipletto na região 4,27-4,21 ppm.

Além dos sinais relatados acima, o espectro de RMN de ^1H da molécula **42**, apresenta outros dois multipletos: um na região de 7,32-7,15 ppm referentes aos hidrogênios do anel aromático e outro na região 6,31-6,25 ppm referentes aos hidrogênios das duas hidroxilas.

O espectro de RMN de ^{13}C revela que o sinal referente a C_2 , com deslocamento em 39,0 ppm, encontra-se entre os sinais na região do solvente empregado na obtenção do espectro, neste caso, o $\text{DMSO-}d_6$ (Figura 11).

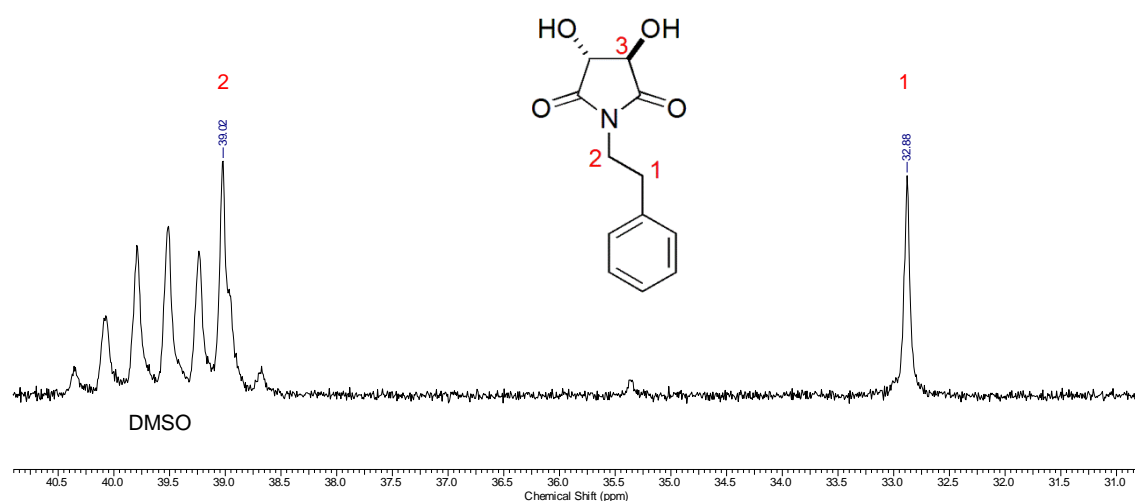


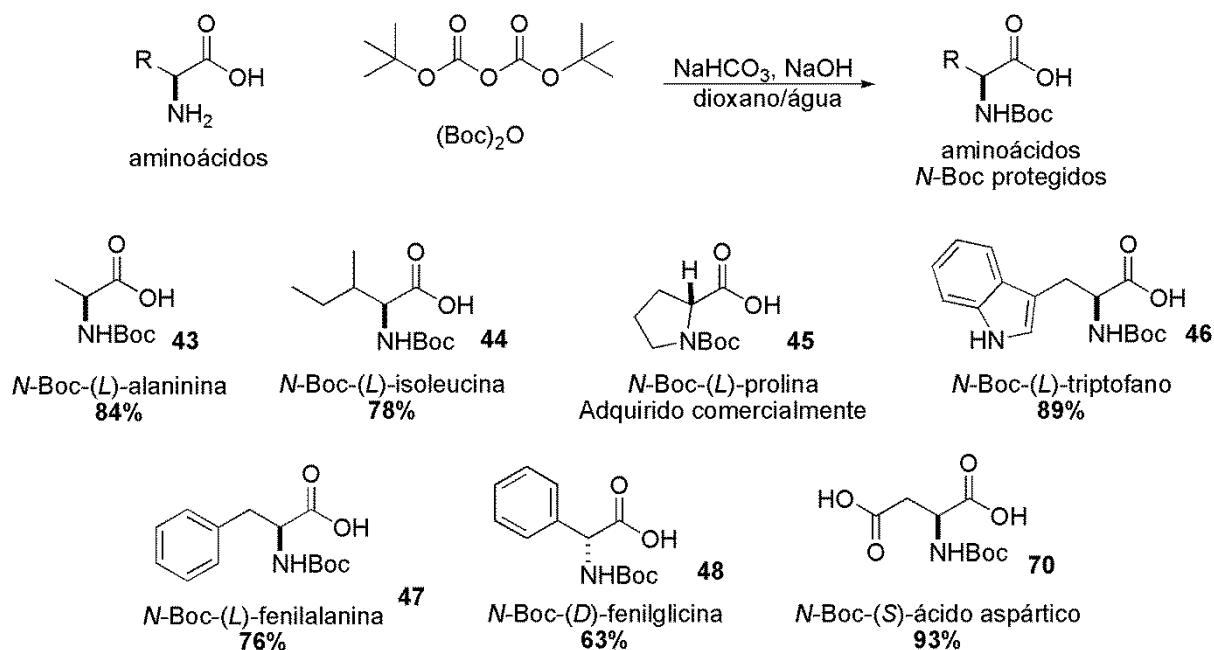
Figura 11. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **42** evidenciando o sinal de C_2 entre os sinais referentes ao $\text{DMSO-}d_6$.

3.2 Proteção dos aminoácidos

Como um dos objetivos foi investigar a substituição do ácido (S)-metil butírico da cadeia lateral da julocrotina por aminoácidos naturais, fez-se necessária a proteção de alguns aminoácidos disponíveis no laboratório. A proteção do grupamento amino presente nos aminoácidos foi realizada de acordo com o procedimento utilizado por Žinič e colaboradores,⁴⁴ empregando di-*tert*-butilcarbonato, também conhecido como anidrido Boc $[(\text{Boc})_2\text{O}]$. Essa metodologia apresentou bons rendimentos e os compostos obtidos por essa metodologia foram empregados nas etapas seguintes sem prévia purificação.

Os aminoácidos selecionados para essa etapa do trabalho foram: (L)-alanina (**43**), (L)-isoleucina (**44**), (L)-prolina (**45**), (L)-triptofano (**46**), (L)-fenilalanina (**47**) e (D)-fenilglicina (**48**). O esquema abaixo relaciona os aminoácidos protegidos e os rendimentos obtidos.

⁴⁴ Čaplar, V.; Žinič, M.; Pozzo, J. L.; Fages, F.; Miedlen-Gundert, G.; Vögtle, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4048.



Esquema 14. Proteção dos aminoácidos com anidrido Boc.

A formação do carbamato através da proteção do grupo amino pôde ser confirmada por meio da espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C , como pode ser visto nas Figuras 12 e 13.

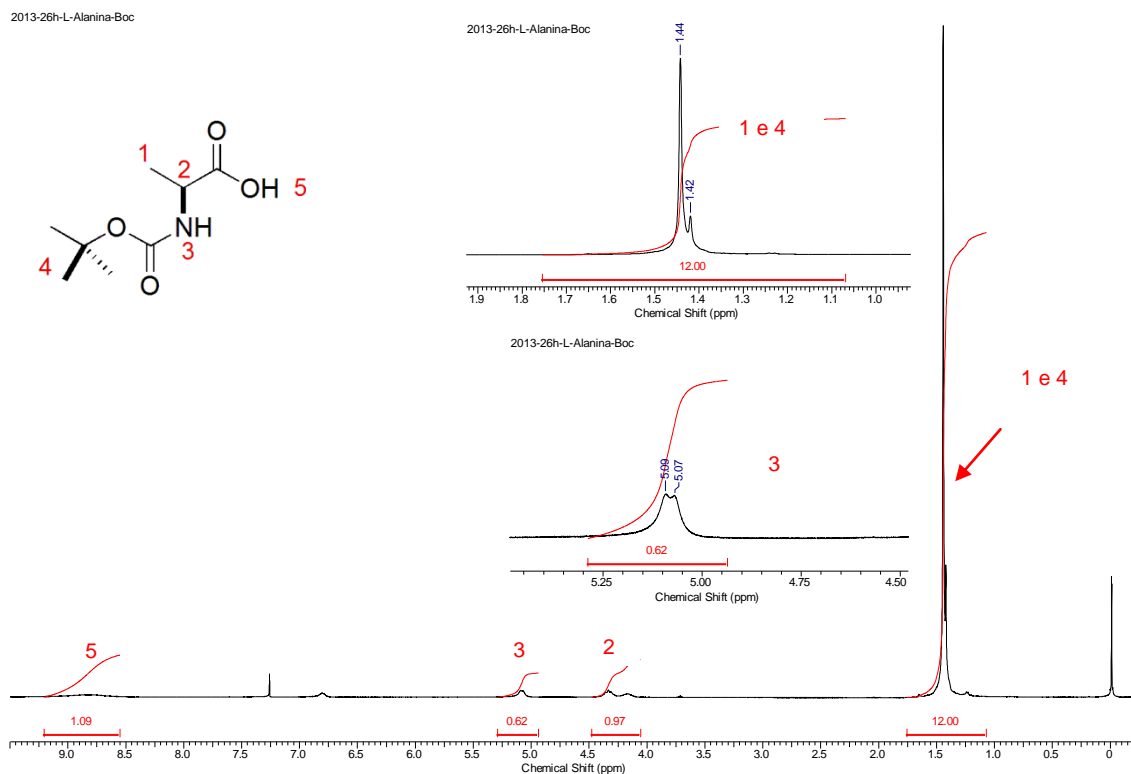


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H da molécula 43.

Como pode ser observada na Figura 12, a introdução do grupo protetor Boc acarreta no surgimento de um singleto bastante intenso em 1,44 ppm referente ao grupo *t*-butila, H₄. Bastante próximo à esse sinal, em 1,42 ppm, encontra-se um sinal de menor intensidade, sobreposto ao singleto do grupo *t*-butila, referente ao grupo metila do aminoácido (*L*)-alanina. O sinal característico à H₂, o hidrogênio ligado ao carbono assimétrico, apresenta-se como um multipletto na região de 4,48-4,08 ppm. O dupletto, levemente alargado, encontrado em 5,08 ppm é referente ao nitrogênio do agora grupo carbamato. Em 8,82 ppm é possível observar um sinal bastante largo referente à hidroxila, H₅, do grupo ácido da molécula.

Por meio do espectro de RMN de ¹³C pôde-se confirmar a introdução do grupo Boc com base nos sinais em 28,2 ppm, C₃, e em 80,1 ppm, C₄ referentes aos sinais característicos do grupo *t*-butila bem como os sinais em 156,8 e 155,4 referentes ao carbono do grupo carboxila do carbonato. Com exceção dos sinais atinentes aos carbonos C₁ e C₃, foi observado o aparecimento de duplicação dos sinais, provavelmente, indicando a presença de rotâmeros.

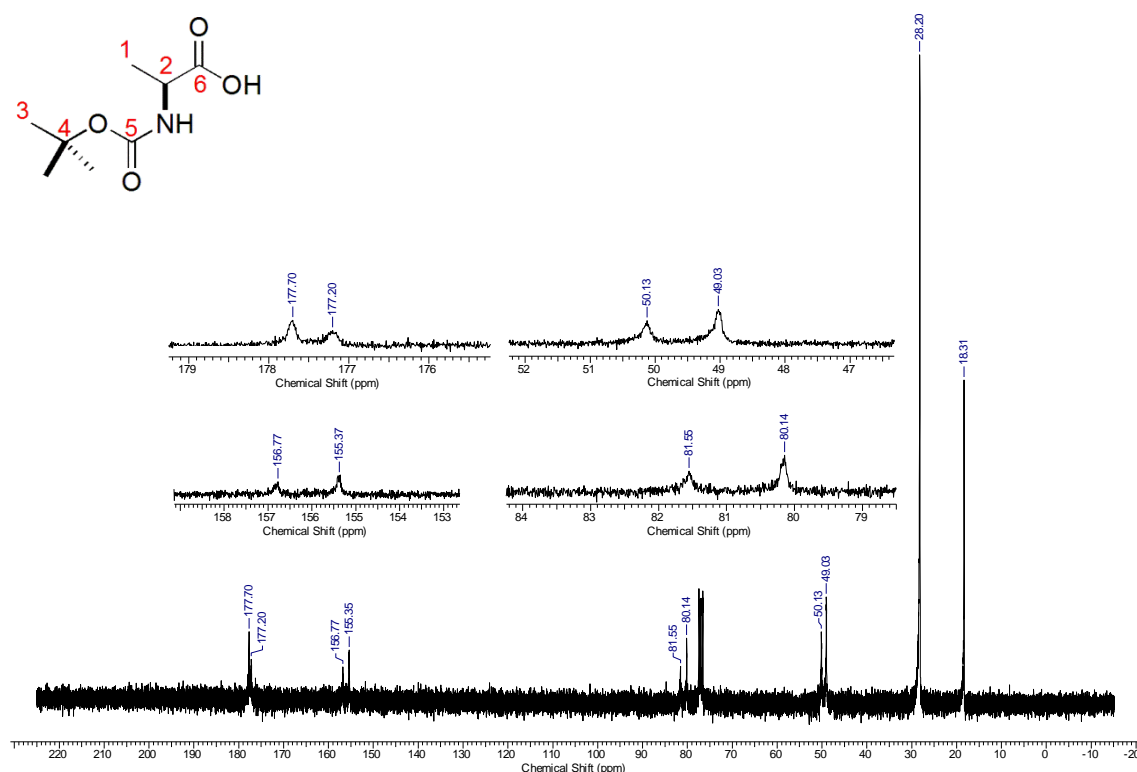


Figura 13. Espectro de RMN de ¹³C da molécula 43.

3.3 Síntese dos análogos da Julocrotina

Como reportado anteriormente neste trabalho, existem atualmente três diferentes rotas sintéticas para a julocrotina **24**.^{21,37,38} Todas elas utilizam o ácido (S)-2-metil-butírico para introduzir a cadeia acila lateral ao final de suas sínteses. Com o intuito de gerar um análogo mais semelhante à molécula **24**, o ácido (S)-2-metil-butírico foi adquirido comercialmente e acoplado à imida **41**.

O acoplamento do ácido (S)-2-metil-butírico ao substrato imídico foi realizado empregando-se o procedimento de Andrade e colaboradores.⁴⁵ Desta forma, 1,0 equivalente da imida **41** foi misturada a 0,13 equivalentes de DMAP, 1,3 equivalentes do ácido (S)-2-metil-butírico e 1,3 equivalentes de DCC, em CH₂Cl₂, previamente seco. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD) e, após o término da reação e o tratamento adequado, o material obtido foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel, fornecendo um óleo levemente amarelado com rendimento de 64% e caracterizado por espectroscopia de infravermelho, RMN de ¹H e ¹³C.

A Figura 14 mostra a ampliação do espectro de RMN de ¹H referentes aos sinais dos hidrogênios H₁, H₂, H₃, H_{3'} e H₄ para o composto **49**. Pode-se perceber o aumento de mais de 0,8 ppm no deslocamento de H₄ em relação ao seu predecessor **41**, evidenciando o sucesso da reação e a formação do éster. O grupo acila retira densidade eletrônica das ligações vizinhas, ocasionando a desblindagem de H₄. Estudos simples e preliminares de minimização de energia realizados no programa ChemDraw 3D Ultra versão 8, pelo método semi-empírico MPOC e mecânica molecular MM2, revelam que, possivelmente, o H₄ está alinhado com o cone de desblindagem originado ao redor da ligação C=O oriunda do ácido (S)-2-metil-butírico, aumentando assim, seu deslocamento em comparação com seu antecessor não acilado (Figura 14).

⁴⁵ Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O.; Vercillo, O. E.; Silva, W. A.; Matos, R. A. F. *Synlett*. **2003**, 15, 2351.

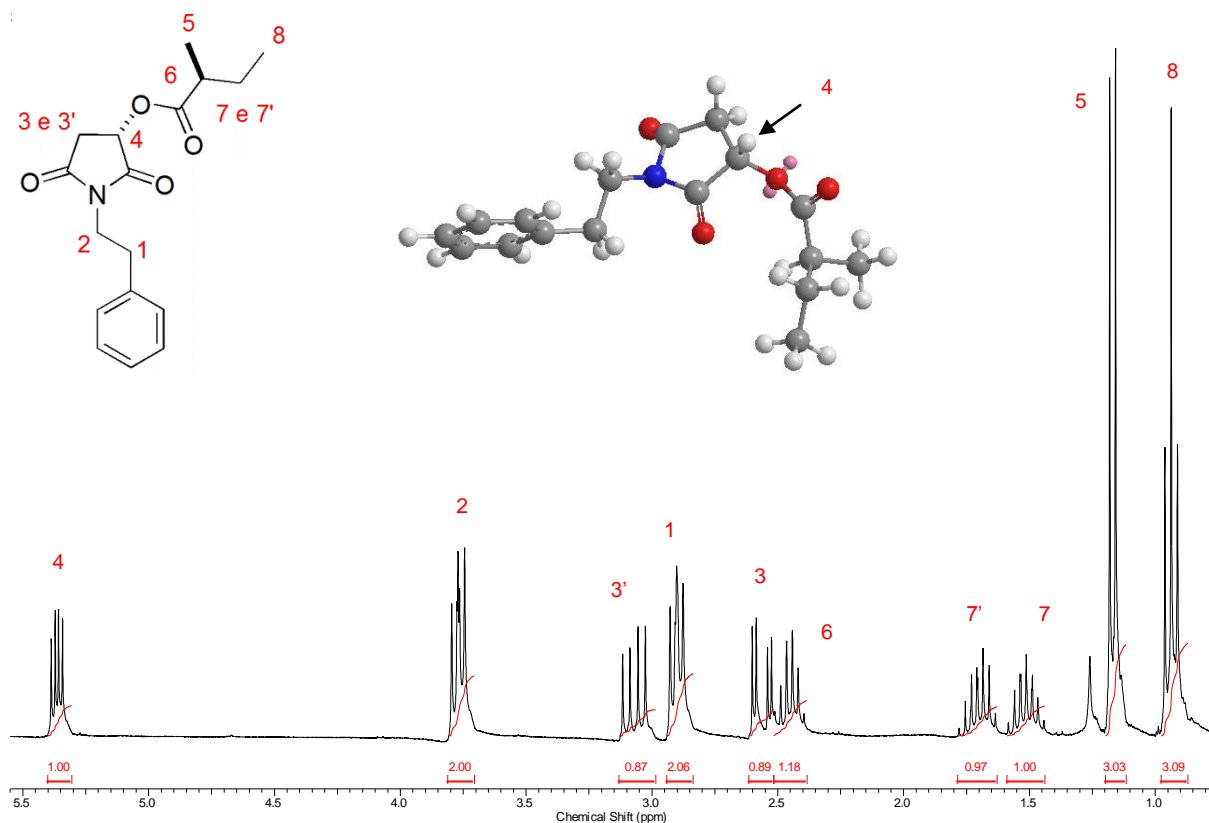


Figura 14. Ampliação do espectro de RMN de ^1H dos principais sinais da molécula **49**.

Os demais sinais, H_5 , H_6 , H_7 , H_7' e H_8 , são todos oriundos do ácido (*S*)-2-metil-butírico. O duplete em 1,17 ppm, com 3 hidrogênios de integração é relativo ao grupo metila ligado ao carbono assimétrico na posição α à carboxila de éster. O sinal em 2,45 ppm é referente ao hidrogênio ligado ao carbono assimétrico e sua multiplicidade é definida como um quarteto de dupletos por conta do acoplamento com os três hidrogênios equivalentes também ligados ao carbono quiral e com o acoplamento aos hidrogênios diastereotópicos H_7 e H_7' . Estes, são definidos como dois multipletos de integração de 1 hidrogênio para cada sinal cujos deslocamentos são 1,50 e 1,65 ppm. Ambos acoplam 3J com os hidrogênios vizinhos H_6 e H_8 e acoplam 4J com H_5 . Por fim, o tripleto em 0,98 ppm, H_8 , é referente ao grupo metila no final da cadeia.

Ainda com relação ao espectro de RMN de ^1H da molécula **49**, é possível perceber um sinal em 1,26 ppm referente à dicioxiluréia (DCU, **52**) formada como subproduto da reação entre o substrato imídico **41** e o ácido (*S*)-2-metil-butírico

empregando-se DCC/DMAP como agentes de acoplamentos. Não foi possível a remoção total da DCU no processo de purificação por cromatografia em coluna.

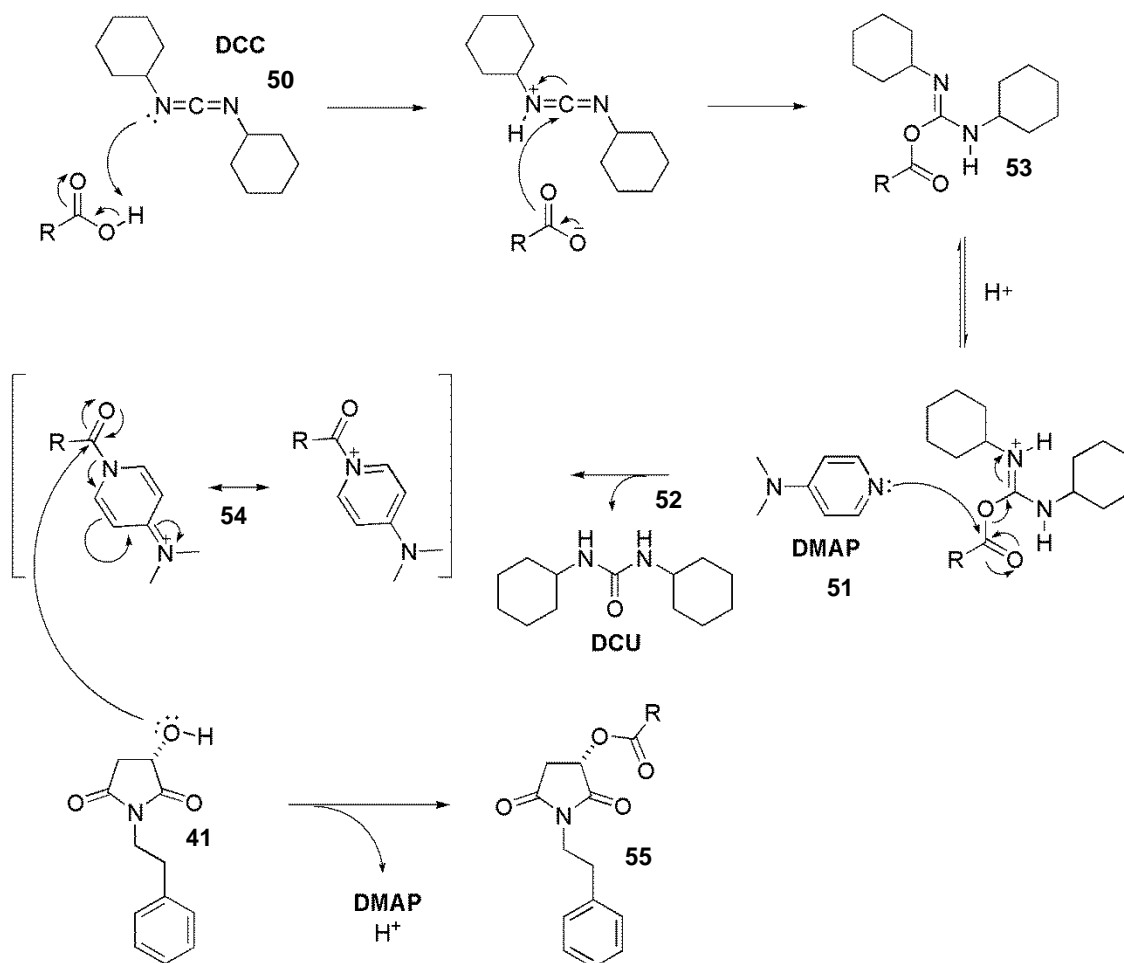
A Tabela 1 evidencia a comparação entre os deslocamentos químicos dos átomos de carbono das moléculas **41** e **49**.

Tabela 1. Comparação entre os deslocamentos químicos para o espectro de RMN de ^{13}C entre a molécula **41** e a molécula **49** empregando CDCl_3 como solvente.

Carbono	δ (ppm)	
	Composto 41	Composto 49
1	33,4	33,3
2	39,9	40,5
3	37,1	35,6
4	66,7	67,1
5	126,7	126,8
6	128,8	128,8
7	128,5	128,6
8	137,4	137,5
9	178,2	175,6
10	174,1	173,4
11		16,3
12		40,1
13		26,6
14		11,5
15		173,1

O mecanismo da reação de acilação intermediada por DCC/DMAP envolve a formação do aza anidrido do ácido carboxílico (**53**). Este sofre um ataque nucleofílico do DMAP,⁴⁶ originando o íon *N*-acilpiridínio (**54**), um agente acilante altamente reativo, e o subproduto DCU. Em seguida, o intermediário *N*-acilpiridínio sofre ataque nucleofílico do grupo hidroxila da imida **41**, originando o grupo éster na posição α à carboxila do grupo imida **55** e regenerando o DMAP (Esquema 15).

⁴⁶ Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522.



Esquema 15. Mecanismo de acilação da imida **41** mediada por DCC/DMAP.

A metodologia proposta por Andrade e colaboradores⁴⁵ utiliza a filtração à vácuo como forma de remover a DCU do meio reacional. No entanto, era perceptível que mesmo utilizando essa metodologia e lavando-se o precipitado com AcOEt gelado, parte do DCU permanecia na amostra. A alternativa encontrada foi deixar a fase orgânica em repouso no congelador por aproximadamente 4 horas. Para novamente filtrar o material e por fim, purificá-lo por coluna cromatográfica de sílica-gel. Ainda assim, em alguns casos, pôde-se perceber traços de DCU na amostra, como aquele presente na Figura 14.

Além do ácido (*S*)-2-metil-butírico, também foram utilizados aminoácidos como variações da cadeia acilada lateral. A utilização dos aminoácidos foi motivada pelo fato de ser uma matéria prima barata em comparação com o alto valor agregado apresentado pelos ácidos quirais, como o (*S*)-2-metil-butírico. Além disso, a utilização de aminoácidos pode favorecer a formação de ligações de hidrogênio e outras interações em sítios ativos de enzimas, por se tratar de moléculas muito mais

funcionalizadas, o que possibilitaria um aumento na atividade biológica e comparada à Julocrotina.

A metodologia aplicada no acoplamento dos aminoácidos com as imidas **41** e **42** foi a mesma empregada para o ácido butírico.⁴⁵ Entretanto, foi constatada necessidade de um tempo reacional maior para a completa formação dos produtos, elevando o tempo reacional de 3 para 48 horas.

Os aminoácidos selecionados para essa etapa do trabalho foram: (*L*)-alanina, (*L*)-isoleucina, (*L*)-prolina, (*L*)-triptofano, (*L*)-fenilalanina e (*D*)-fenilglicina; todos previamente protegidos com o anidrido BOC, como descrito na seção anterior. Todas as moléculas obtidas foram caracterizadas por espectroscopia de infravermelho e RMN de ¹H e ¹³C.

A Tabela 2 relaciona os aminoácidos *N*-Boc protegidos utilizados para realizar os acoplamentos com a imida **41** e os rendimentos obtidos.

Tabela 2. Rendimentos obtidos no acoplamento dos aminoácidos *N*-Boc protegidos empregados com a imida **41**.

Aminoácido	Molécula	Rendimento (%)
<i>N</i> -Boc-(<i>L</i>)-alanina	56	62
<i>N</i> -Boc- (<i>L</i>)-isoleucina	57	75
<i>N</i> -Boc- (<i>L</i>)-prolina	58	93
<i>N</i> -Boc- (<i>L</i>)-triptofano	59	94
<i>N</i> -Boc- (<i>L</i>)-fenilalanina	60	62
<i>N</i> -Boc- (<i>D</i>)-fenilglicina	61	51

Como a metodologia empregada é idêntica àquela utilizada para o ácido (*S*)-2-metil-butírico e os aminoácidos possuem estruturas bem definidas, diferindo apenas pelo grupo R ligado ao carbono assimétrico, serão discutidos os espectros de apenas uma das moléculas obtidas, tendo em vista que a discussão pode se estender sobre as demais.

A Figura 15 mostra a expansão dos principais sinais no espectro de RMN de ¹H, em CDCl₃, da molécula **57**.

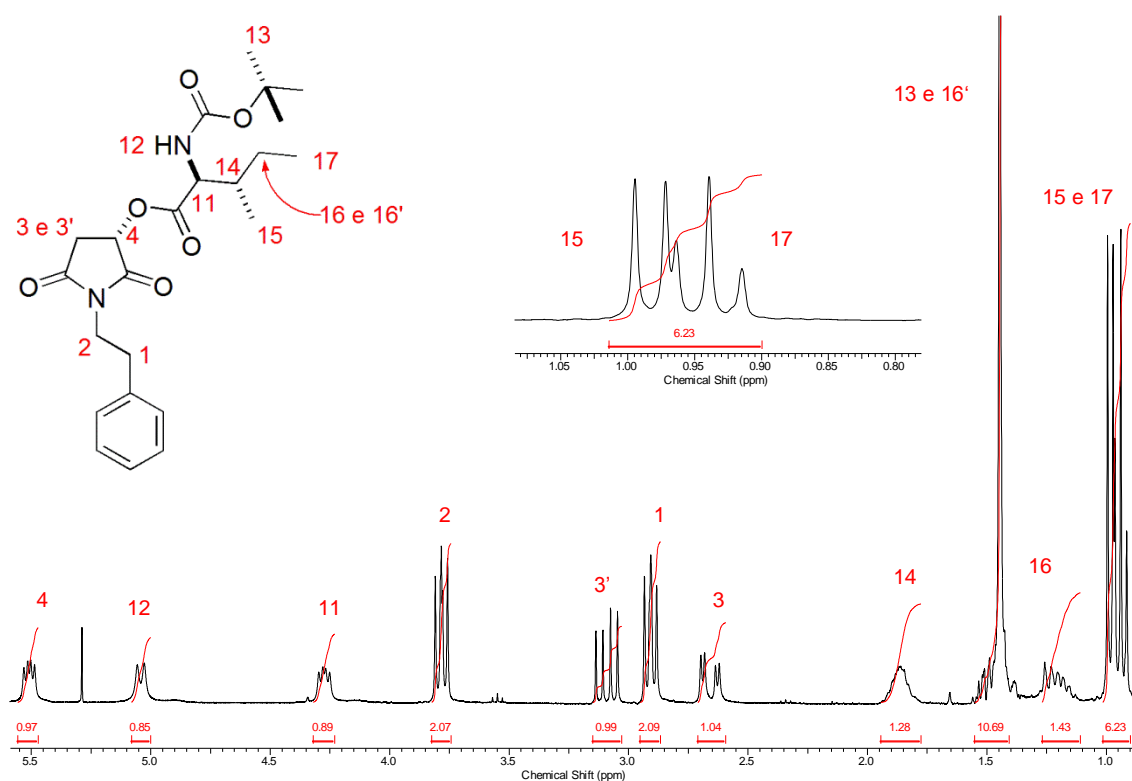


Figura 15. Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto **57**.

Os sinais referentes à H_1 , H_2 , H_3 e H_3' apresentam deslocamentos bastante parecidos com aqueles presentes no substrato imídico **41**. Os sinais referentes à H_{13} e H_{14} - H_{17} são referentes aos hidrogênios do grupo protetor Boc e aos hidrogênios referentes à estrutura da isoleucina, respectivamente. Na região entre 1,00 e 0,90 ppm existem dois sinais sobrepostos referentes aos hidrogênios das duas metilas H_{15} (d) e H_{17} (t). Na região em 1,94-1,78 encontra-se o multipletto referente ao hidrogênio H_{14} ligado a um dos carbonos assimétricos da estrutura da isoleucina. O multipletto presente na faixa de 1,56-1,36, região onde se encontram também os sinais dos hidrogênios referentes ao grupo protetor Boc, e o multipletto em 1,27-1,11 são referentes aos H_{16} e H_{16}' diastereotópicos. A integração nessas regiões pode estar levemente alterada por conta de algum resíduo de DCU presente na amostra.

Os sinais referentes aos hidrogênios H_{11} e H_{12} estão presentes em todos os aminoácidos, com exceção de H_{12} na *N*-Boc-(*L*)-prolina, e juntamente com o sinal H_4 são aqueles que mais se destacam na caracterização da molécula.

Na Tabela 3 estão reunidos os deslocamentos e a multiplicidade dos hidrogênios H_4 , H_{11} e H_{12} de todas as moléculas obtidas através do acoplamento dos aminoácidos protegidos com o substrato imídico **41**.

Tabela 3. Deslocamentos químicos e multiplicidade dos H₄, H₁₁ e H₁₂.

Molécula	H ₄ ppm (Multiplicidade)	H ₁₁ ppm (Multiplicidade)	H ₁₂ ppm (Multiplicidade)
Ala 56^a	5,55 (dd)	4,12-4,01 (m)	7,43 (d)
Ile 57^b	5,51 (dd)	4,27 (dd)	5,04 (d)
Pro 58^c	5,58-5,46 (m)	4,38-4,25 (m)	–
Trp 59^a	5,55 (dd)	4,34-4,24 (m)	7,55 (d)
Phe 60^a	5,56 (dd)	4,30-4,20 (m)	7,41 (d)
Phg 61^b		5,50-5,16 (m) ^d	

^a Espectro obtido utilizando DMSO-*d*₆ como solvente.

^b Espectro obtido utilizando CDCl₃ como solvente.

^c Espectro obtido utilizando CD₃OD como solvente.

^d Multipleteo com 3 hidrogênios na integração

A análise da Tabela 3 permite observar o efeito do solvente sobre os deslocamentos dos hidrogênios analisados. Com relação ao hidrogênio H₄ houve uma leve variação nos deslocamentos observados, em torno de 5,55 ppm, mesmo utilizando-se diferentes solventes. Com relação à multiplicidade desse sinal, na maioria dos casos foi observado como duplo dupletos, com exceção das moléculas **58** e **61**, resultantes dos acoplamentos com a *N*-Boc-(*L*)-prolina e com a *N*-Boc-(*D*)-fenilglicina, respectivamente, que se apresentaram como multipletos. A última será discutida um pouco mais à frente.

O sinal de H₁₁ é referente ao hidrogênio ligado ao carbono assimétrico oriundo do aminoácido. Nesse caso, existe uma ligeira variação dos deslocamentos, que ainda assim se mostram bastante próximos, com exceção do sinal entre 4,12-4,01 ppm. A multiplicidade desse sinal foi caracterizada como um multipleteo na maioria dos casos, sendo assinalada como duplo dupleteo apenas no caso do derivado da *N*-Boc-(*L*)-isoleucina.

O sinal referente ao hidrogênio H₁₂ é onde se encontra as maiores discrepâncias com relação ao efeito do solvente. Esse sinal refere-se ao hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio do grupo amino dos aminoácidos *N*-Boc protegidos utilizados. No caso dos acoplamentos envolvendo os derivados *N*-Boc-(*L*)-alanina, *N*-Boc-(*L*)-triptofano e *N*-Boc-(*L*)-fenilalanina, todos com DMSO-*d*₆, percebe-se o sinal entre 7,55-7,40 ppm, sempre na forma de um dupleteo, à esquerda dos sinais referentes aos hidrogênios aromáticos (Figura 16).

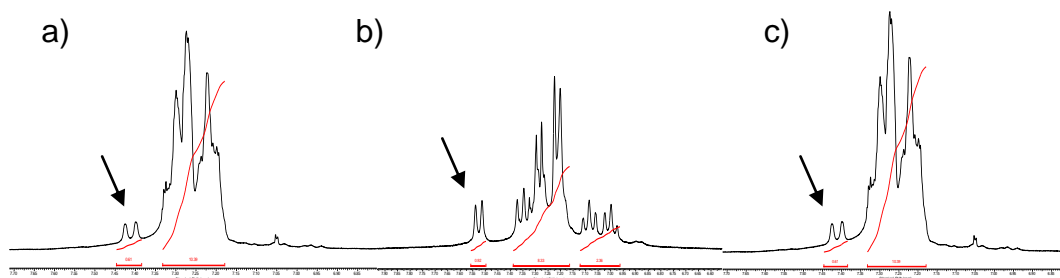


Figura 16. Dupletos referentes à H₁₂ a) *L*-alanina, b) (*L*)-triptofano e c) (*L*)-fenilalanina.

No caso do derivado da (*L*)-isoleucina, o espectro foi adquirido em CDCl₃, e foi possível perceber um duplete largo caracterizando esse sinal em 5,04 ppm.

O espectro de RMN de ¹H do derivado da (*D*)-fenilglicina, também adquirido em CDCl₃, apresentou um único sinal, na forma de um multiplete, na região que se estende de 5,50-5,16 ppm (Figura 17).

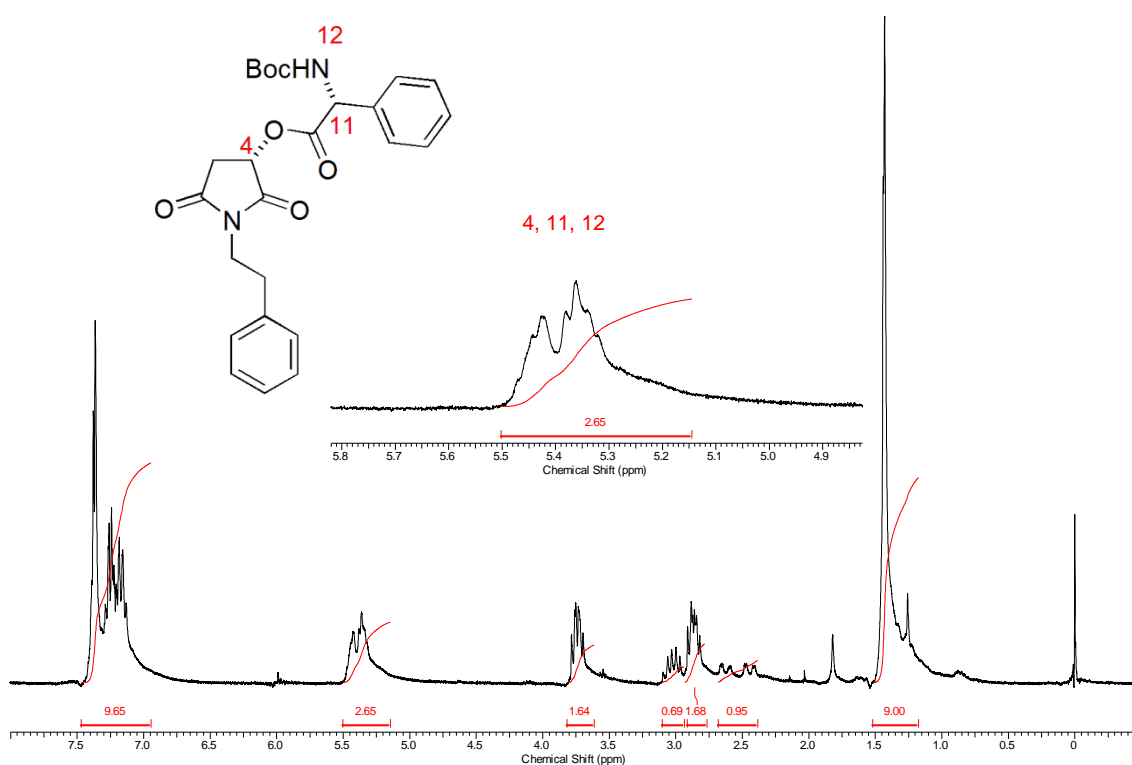


Figura 17. Espectro de RMN de ¹H da molécula 61.

Tal como o derivado da *N*-Boc-(*L*)-isoleucina, o espectro de RMN de ¹H do derivado da (*D*)-fenilglicina foi obtido em CDCl₃. Por comparação entre as duas moléculas, espera-se que haja alguma semelhança para os deslocamentos dos

sinais, assim como ocorreu para as moléculas cujo espectro foi obtido em DMSO- d_6 . Analisando a Tabela 3, percebe-se que os sinais relativos aos hidrogênios H_4 e H_{12} do derivado da (*L*)-isoleucina (**57**) estão muito próximos do intervalo que está compreendido o multiplete do derivado da *N*-Boc-(*D*)-fenilglicina (**61**), sendo o sinal de H_{11} a grande discrepância existente entre os deslocamentos analisados. Essa grande diferença pode ser atribuída à ausência de um metileno (CH_2) espaçador na molécula da fenilglicina, presente em vários aminoácidos como a fenilalanina, triptofano entre outros. Dessa forma, o hidrogênio H_{11} do centro estereogênico da fenilglicina está ligado a um carbono que além dos grupos amina e carboxila, está ligado a um grupo fenila, ocasionando o deslocamento extra para campo mais desblindado.

Estudos preliminares de minimização de energia realizados no programa ChemDraw 3D Ultra versão 8, pelo método semi-empírico MPOC e mecânica molecular MM2, revelam, que possivelmente, o H_{11} está alinhado com o cone de desblindagem originado na região próxima ao anel aromático da subunidade fenilglicina, promovendo o aumento de deslocamento observado nesse caso em comparação com os derivados dos demais aminoácidos (Figura 18).

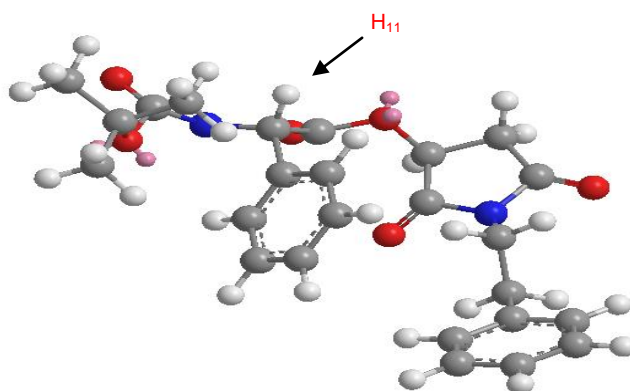
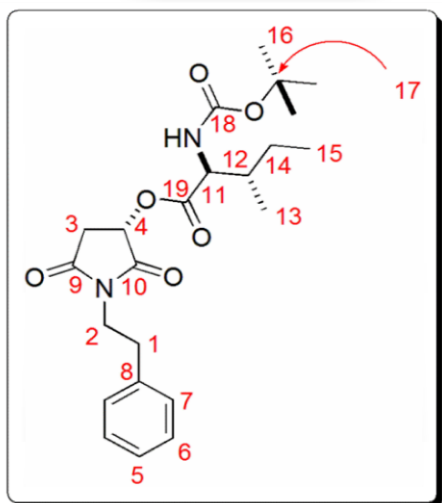
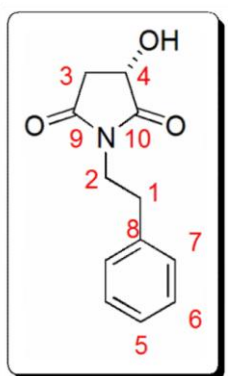


Figura 18. Representação do alinhamento de H_{11} com o cone de desblindagem do grupo fenila do composto **61**.

Os espectros de RMN de ^{13}C não apresentam mudanças significativas após o acoplamento dos aminoácidos como pode ser observado na comparação entre a molécula **57** e o substrato imídico **41** (Tabela 4).

Tabela 4. Comparação entre os deslocamentos químicos para o espectro de RMN de ^{13}C entre as moléculas **41** e **57**.



Carbono	δ (ppm)	
	Composto 41	Composto 57
1	33,4	33,3
2	39,9	40,2
3	37,1	35,3
4	66,7	67,4
5	126,7	126,8
6	128,8	128,8
7	128,5	128,6
8	137,4	137,3
9	178,2	172,8
10	174,1	172,7
11		57,9
12		37,8
13		15,5
14		24,9
15		11,5
16		28,3
17		80,1
18		155,5
19		171,6

Assim como no espectro de RMN de ^1H , o RMN de ^{13}C também sofreu considerável influência do solvente. As moléculas **56**, **59** e **60**, derivadas da *N*-Boc-(*L*)-alanina, *N*-Boc-(*L*)-triptofano e *N*-Boc-(*L*)-fenilalanina, respectivamente, cujos espectros foram obtidos usando $\text{DMSO}-d_6$ como solvente, o sinal referente ao grupo metileno (C2) na posição α ao átomo de nitrogênio imídico, não pode ser observado com nitidez, acreditando que este sinal esteja superposto a um dos sinais do solvente como pode ser visto abaixo, na expansão do RMN de ^{13}C da molécula **56** (Figura 19).

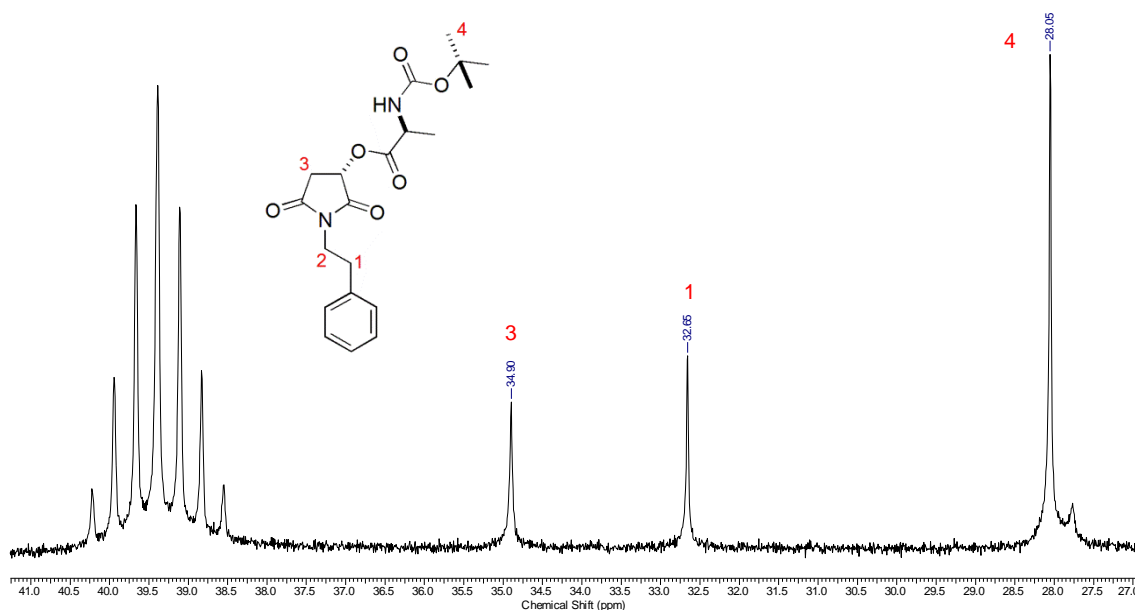
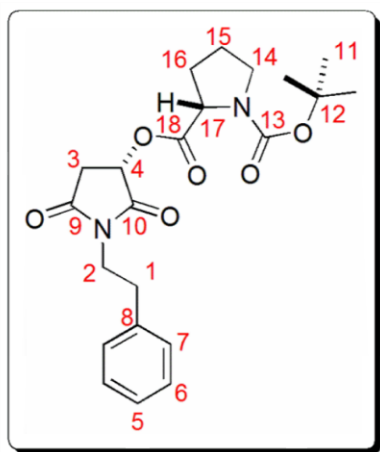


Figura 19. Expansão do espectro de ^{13}C da molécula **56**.

Como reportado anteriormente, para o derivado imídico originado à partir da condensação da fenetilamina com o ácido (*R,R*)-tartárico, o sinal referente ao carbono (C2) aparece parcialmente encoberto entre os sinais do DMSO- d_6 (Figura 11). Entretanto, diferentemente do observado para a imida **42**, não foi possível identificar os sinais referentes a esse carbono nos seus respectivos espectros.

Ainda com relação aos espectros de ^{13}C das moléculas analisadas, foi possível perceber a formação de rotâmeros nos compostos **58**, **60** e **61**, derivados da *N*-Boc-(*L*)-prolina, *N*-Boc-(*L*)-fenilalanina e *N*-Boc-(*D*)-fenilglicina, respectivamente. Apesar dos rotâmeros terem sido detectados nos três tipos de solventes utilizados, o efeito foi mais pronunciados no caso no composto **58**, onde foi utilizado CD_3OD (Tabela 5). Apenas os sinais referentes aos carbonos C1, C2, C3 e aromáticos não apresentaram rotâmeros.

Tabela 5. Deslocamento dos sinais no espectro de RMN de ^{13}C da imida **58**.

Carbano	δ (ppm)
1	34,2
2	41,2
3	36,0
4	69,7; 69,5
5	127,7
6	129,9
7	129,6
8	139,2
9	175,4; 175,2
10	175,1; 175,0
11	28,7; 28,6
12	81,8; 81,6
13	156,2; 155,6
14	47,9; 47,5
15	25,3; 24,4
16	31,6; 30,8
17	60,1; 60,0
18	173,6; 173,5

A imida **42**, oriunda da ciclização do ácido (*R,R*)-tartárico também foi empregada juntamente com os aminoácidos como forma de gerar novos análogos da julocrotina.

O procedimento utilizado para condensar os aminoácidos protegidos no substrato imídico **42** foi o mesmo empregado anteriormente, dobrando-se apenas as quantidades dos agentes acopladores, DCC e DMAP, e dos aminoácidos utilizados. Todas as moléculas obtidas foram caracterizadas por espectroscopia de infravermelho e RMN de ^1H e ^{13}C .

A Tabela 6 relaciona os aminoácidos protegidos utilizados para realizar os acoplamentos com a imida **42** e os rendimentos obtidos.

Tabela 6. Rendimentos obtidos no acoplamento dos aminoácidos empregados com a imida **42**.

Aminoácido	Molécula	Rendimento (%)
<i>N</i> -Boc-(<i>L</i>)-alanina	62	67
<i>N</i> -Boc- (<i>L</i>)-isoleucina	63	62
<i>N</i> -Boc- (<i>L</i>)-prolina	64	51
<i>N</i> -Boc- (<i>L</i>)-triptofano	65	83
<i>N</i> -Boc- (<i>L</i>)-fenilalanina	66	57
<i>N</i> -Boc- (<i>D</i>)-fenilglicina	67	64

Tendo em vista que os aminoácidos protegidos possuem estruturas bem definidas, diferindo apenas pelo grupo R ligado ao carbono assimétrico, serão discutidos os espectros de apenas um dos compostos obtidos, podendo a discussão ser estendida para os demais compostos por analogia.

A Figura 20 mostra a expansão dos principais sinais no espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 da molécula **63**.

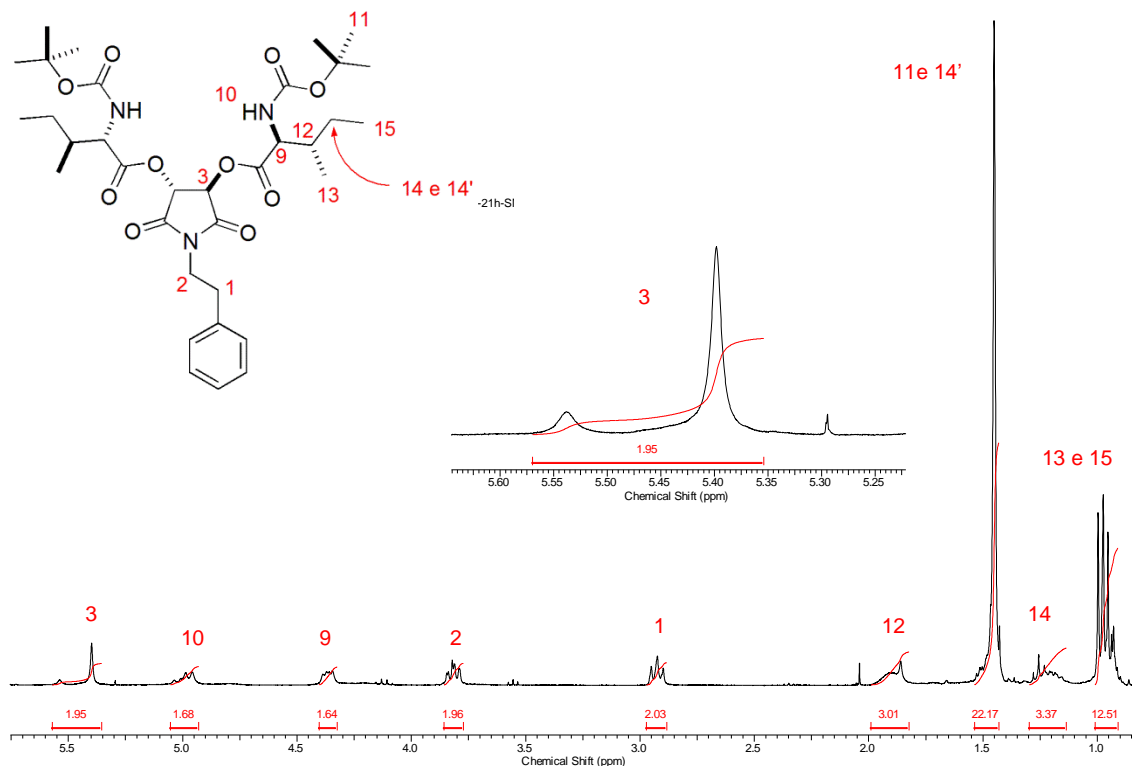


Figura 20. Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto **63**.

A análise realizada anteriormente para o composto **57**, derivada do ácido (*L*)-málico, pode ser estendida para a molécula **63**, considerando-se algumas ressalvas. O sinal referente à H₃ faz alusão aos dois hidrogênios carbinólicos. A segunda observação, refere-se aos hidrogênios H₉ e H₁₀, agora considerados na caracterização do composto juntamente com H₃.

Na Tabela 7 estão reunidos os deslocamentos e a multiplicidade dos hidrogênios H₃, H₉ e H₁₀ de todas as moléculas obtidas através dos acoplamentos dos aminoácidos protegidos com o substrato imídico **42**.

Tabela 7. Deslocamentos químicos e multiplicidade dos H₃, H₉ e H₁₀.

	Molécula	H ₃ ppm (Multiplicidade)	H ₉ ppm (Multiplicidade)	H ₁₀ ppm (Multiplicidade)
Ala	62^a	5,83 - 5,75 (m)	4,11 (t)	7,43 (d)
Ile	63^b	5,57 - 5,35 (m)	4,37 (dd)	4,99 (dd)
Pro	64^a	5,95 - 5,81 (m)	4,32 (dd)	–
Trp	65^a	5,97 - 5,85 (m)	4,42 - 4,16 (m)	7,57 (d)
Phe	66^a	5.90 - 5.77 (m)	4,28 (ddd)	7,49 (d)
Phg	67^b		5,60 - 5,16 (m) ^c	

^a Espectro obtido utilizando DMSO-*d*₆ como solvente.

^b Espectro obtido utilizando CDCl₃ como solvente.

^c Multipleteo com 6 hidrogênios na integração.

A análise da Tabela 7 permite observar um aumento de 0,3 ppm no deslocamento dos hidrogênios ligados aos carbonos assimétricos do anel succinimida, H₃, nos espectros obtidos utilizando DMSO-*d*₆ como solvente.

Os deslocamentos químicos apresentados para H₉ mostraram-se bastante próximos, mesmo quando diferentes solventes foram utilizados. A grande discrepância fica a cargo da molécula **67**, obtida pelo acoplamento da imida **42** com a *N*-Boc-(*D*)-fenilglicina, que como relatado anteriormente, sofre um efeito extra no seu deslocamento devido ao cone de desblindagem gerado em torno do anel aromático.

Com relação à multiplicidade de H₉, não foi possível observar a multiplicidade no caso de algumas moléculas devido à sobreposição de sinais, por exemplo, como no caso da molécula **62**, derivada do acoplamento da *N*-Boc-(*L*)-alanina (Figura 21).

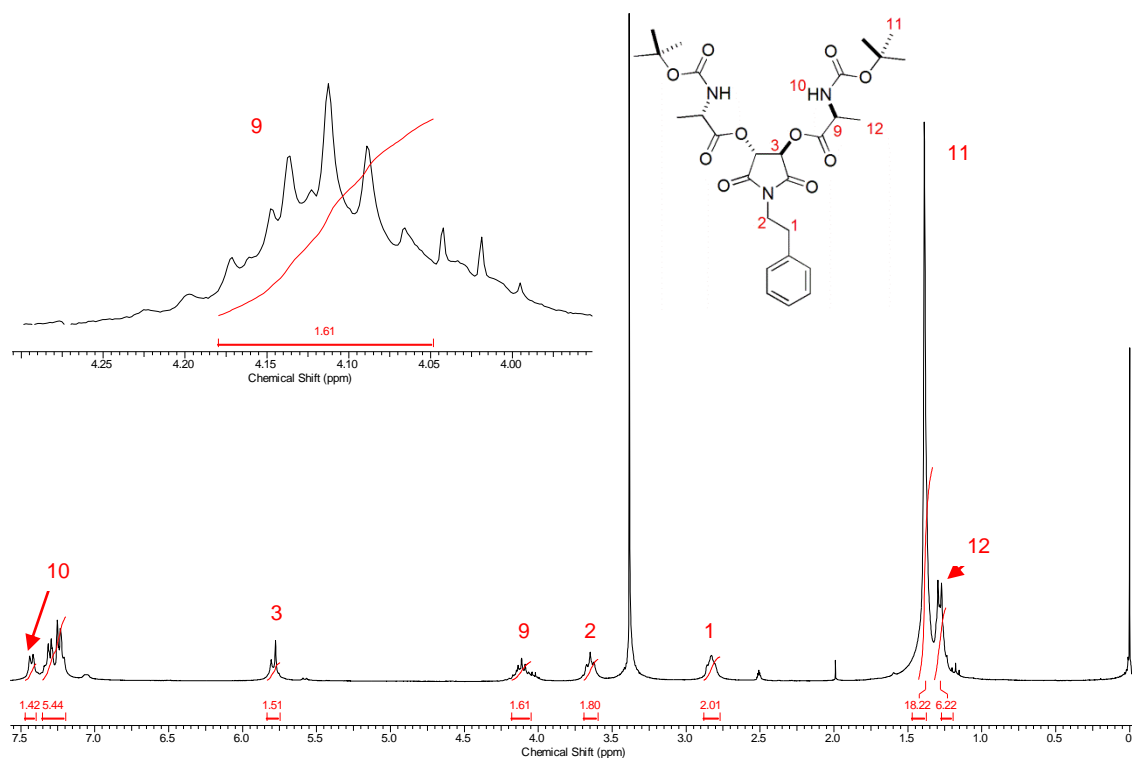


Figura 21. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da molécula **62**.

O sinal referente a H_{10} , hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio do grupo amina dos aminoácidos, tal como reportado anteriormente, também sofre influência do solvente. O aparecimento de um duplete em torno de 7,50 ppm, sempre à esquerda dos sinais dos hidrogênios aromáticos pode ser percebida nas análises realizadas em $\text{DMSO-}d_6$, moléculas **62**, **64**, **65** e **66**. A molécula **63**, acoplamento da imida **42** com a *N*-Boc-(*L*)-isoleucina (Figura 20), apresentou este hidrogênio como um duplo duplete em 4,99 ppm quando foi empregado CDCl_3 como solvente.

Assim como no caso anterior, o acoplamento com a *N*-Boc-(*D*)-fenilglicina resultou em um multiplete, com integração de 6 hidrogênios, na região que se estende de 5,60-5,16 ppm (Figura 22).

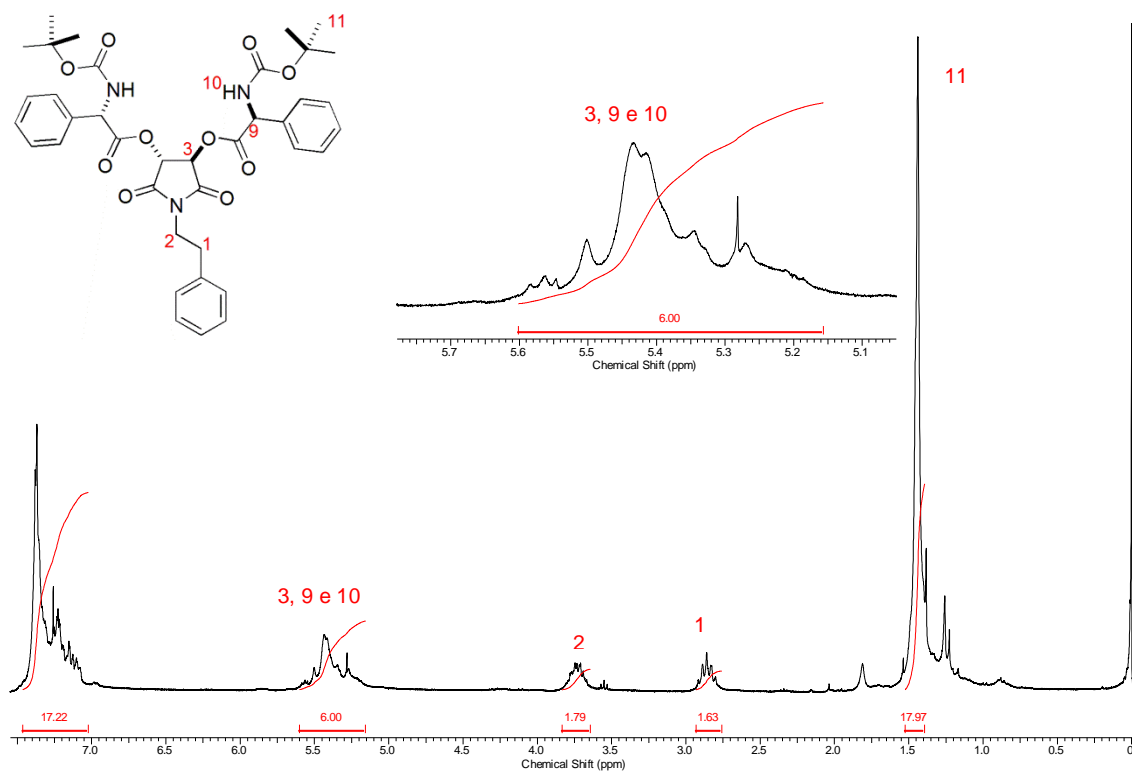
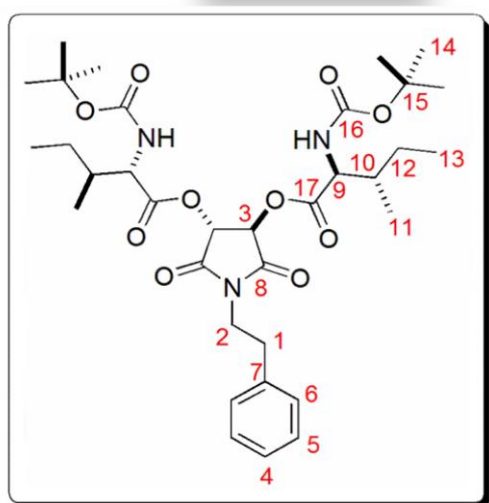
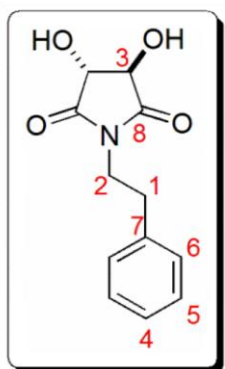


Figura 22. Expansão do espectro de RMN de ^1H da molécula **67**.

O espectro de RMN de ^{13}C não apresentou grandes mudanças após o acoplamento dos aminoácidos protegidos, como pode ser observado na comparação entre a molécula **63** e o substrato imídico **42** (Tabela 8).

Tabela 8. Comparação entre os deslocamentos químicos para o espectro de RMN de ^{13}C entre a molécula **42** e a molécula **63**.



Carbono	δ (ppm)	
	Composto 42	Composto 63
1	32,9	33,2
2	39,0	40,7
3	74,3	73,3
4	126,5	126,9; 126,8
5	128,7	128,9; 128,8
6	128,5	128,7; 128,6
7	138,1	137,2
8	174,5	171,7; 171,3
9		38,0; 37,9
10		172,7
11		15,3
12		24,8
13		11,6; 11,5
14		28,3
15		80,2
16		155,3
17		168,6

Assim como para as moléculas derivadas da imida **41**, a influência do solvente também foi percebida nos espectros de ^{13}C dos compostos que fizeram uso do derivado imídico **42**. Os compostos **62**, **64**, **65** e **66**, derivados da *N*-Boc-(*L*)-alanina, *N*-Boc-(*L*)-prolina, *N*-Boc-(*L*)-triptofano e *N*-Boc-(*L*)-fenilalanina, cujos espectros foram obtidos empregando DMSO- d_6 como solvente deuterado, não foi possível observar com nitidez o sinal relativo ao grupo metileno (CH_2) ligado ao átomo de nitrogênio do anel imídico (Figura 23). Tal fato deve-se ao sinal referente ao carbono C2 coincidir com os sinais referentes ao DMSO- d_6 , não sendo possível observar esse sinal no espectro.

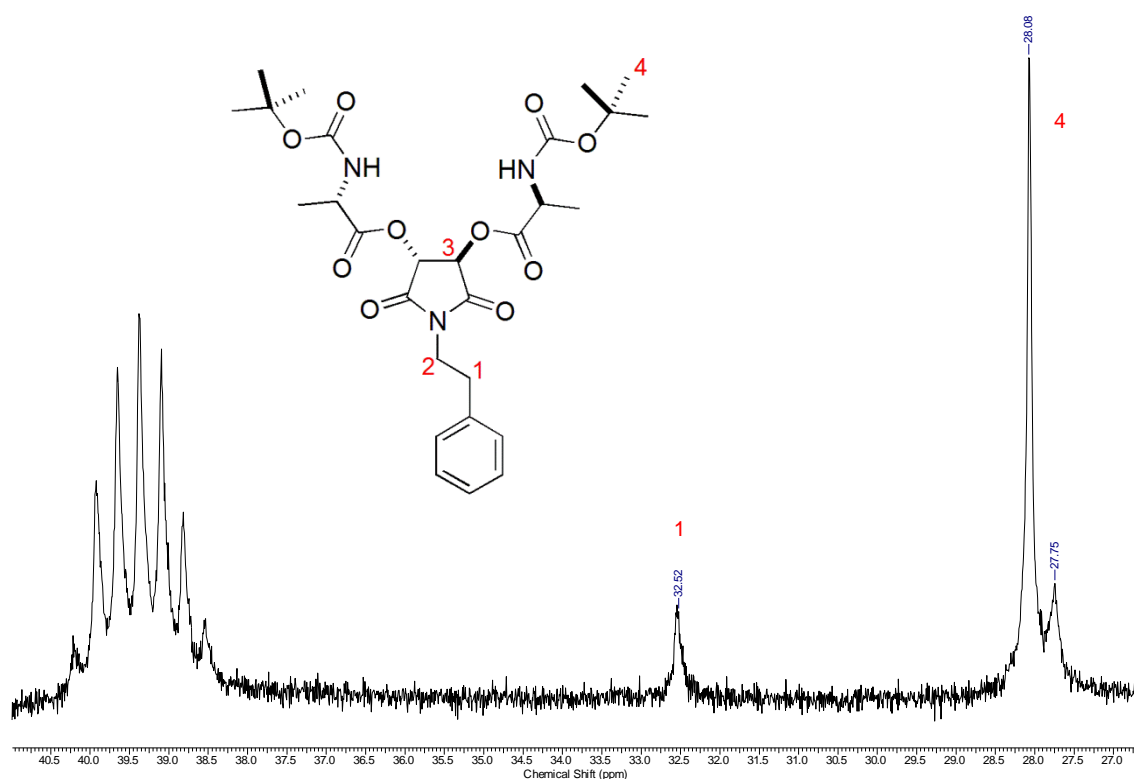


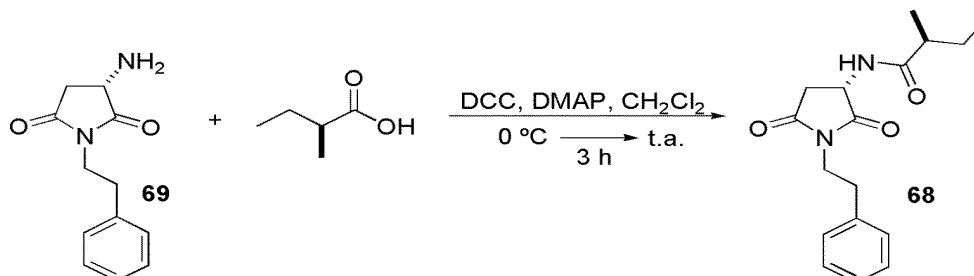
Figura 23. Expansão do espectro de ^{13}C da molécula **62**.

O aparecimento de rotâmeros foi observado para todos os espectros de RMN de ^{13}C quando a imida **42** foi aplicada nas reações de acoplamento, independentemente de qual solvente deuterado tenha sido empregado na análise.

3.4 Síntese da (S)-3-amino-1-fenetilpirrolidina-2,5-diona

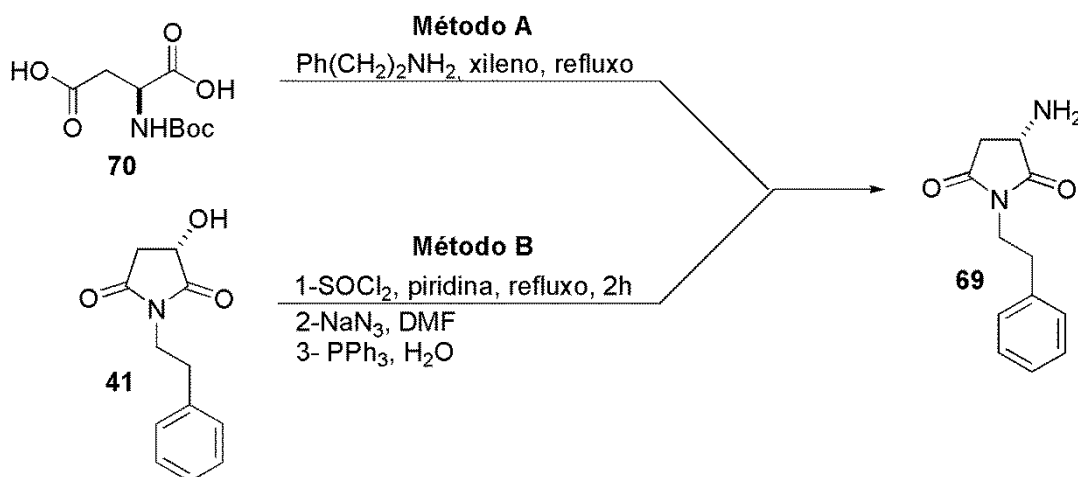
A julocrotina (**24**), como apresentado anteriormente, apresenta uma cadeia acilada na posição α á carboxila do grupo imida. Essa cadeia acilada está ligada ao anel imídico por meio do átomo de nitrogênio do grupo amida. Os análogos empregados neste trabalho consistem de derivados imídicos do ácido málico e tartárico, originando hidroxilas nas posições α às carboxilas do grupo imida. Assim sendo, seria bastante interessante gerar um análogo da julocrotina que diferisse apenas no tamanho do anel imídico apresentado, para que em estudos posteriores fosse analisada a real necessidade do anel glutarimida presente na julocrotina e se a substituição desse anel por um anel succinimida acarretaria em alguma mudança na atividade biológica da molécula.

O análogo mais próximo à Julocrotina, empregando um anel succinimida, seria a molécula (2*S*)-2-metil-*N*-((*S*)-2,5-dioxo-1-fenilpirrolidin-3-il)butanamida **68**. Uma análise retrossintética desta molécula sugere que a sua obtenção poderia ser bastante simples por meio do acoplamento do ácido (*S*)-2-metil-butírico ao substrato imídico (*S*)-3-amino-1-fenilpirrolidina-2,5-diona (**69**) (Esquema 16).



Esquema 16. Obtenção da molécula **68** por meio do acoplamento do ácido (*S*)-2-metil-butírico ao substrato imídico **69**.

O levantamento bibliográfico realizado não identificou nenhuma metodologia para a síntese da molécula **69**, tornando a sua obtenção ainda mais atrativa. Para a síntese da molécula **69** foram testadas duas diferentes metodologias (Esquema 17). No método A, tentou-se promover a condensação da fenetilamina com o diácido (*S*)-aspártico, previamente protegido com anidrido-Boc. O método B, consistiu em reações de dupla inversão, empregando-se a imida **41**, derivada do ácido málico, com posterior tratamento com cloreto de tionila (SOCl_2) e azida de sódio (NaN_3), através de reações de substituição nucleofílica do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$, seguida da redução do grupo azida inserido.



Esquema 17. Métodos testados na formação da imida **69**.

O procedimento utilizado na rota A é similar ao empregado na obtenção das imidas derivadas do ácido málico e tartárico, com exceção dos tempos reacionais de refluxo que foram maiores que aqueles utilizados por Lee e colaboradores.⁴³ O ácido aspártico *N*-Boc **70** usado nessa etapa foi previamente protegido com anidrido Boc, de forma idêntica ao utilizado para os aminoácidos nas etapas anteriores.⁴⁴ O produto da condensação isolado foi obtido como um sólido branco opaco, com 19% de rendimento e foi caracterizado por espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C.

A Figura 24 mostra o espectro de RMN de ¹H para o produto de condensação da fenetilamina (**40**) com o ácido (*S*)-aspártico *N*-Boc protegido (**70**) e na Tabela 9, um comparativo entre esse produto e a imida **41**.

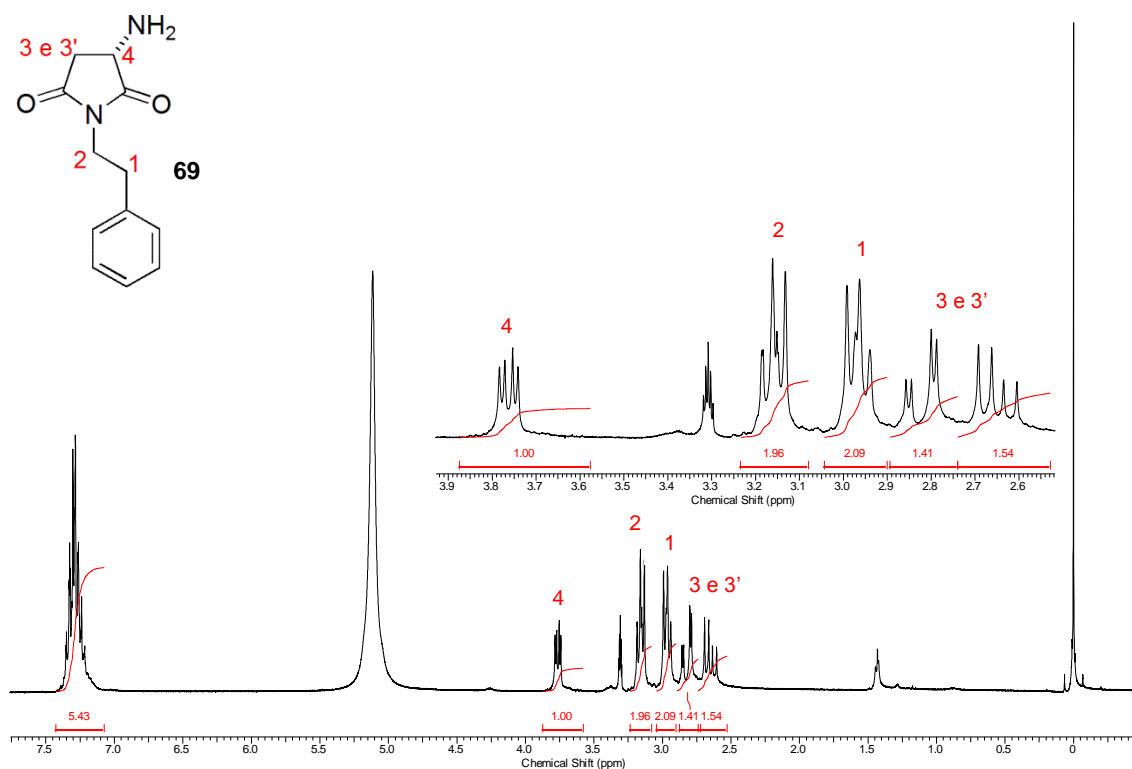
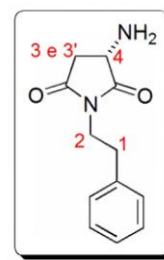
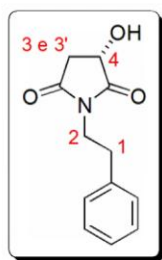


Figura 24. Espectro de RMN de ¹H da molécula **69**.

Tabela 9. Comparativo entre a imida **41** e o composto **69**.

H	Composto 41			Composto 69		
	δ (ppm)	Multiplicidade	Integração	δ (ppm)	Multiplicidade	Integração
1	2,93-2,80	m	2	3,04-2,90	m	2
2	3,79-3,66	m	2	3,23-3,08	m	2
3	2,62	dd	1	2,65	dd	1
3'	3,01	dd	1	2,82	dd	1
4	4,55	dd	1	3,76	dd	1

A comparação entre os principais sinais das duas moléculas pode ser observada na Tabela 9. Observa-se uma diferença em torno de 0,5 ppm para os hidrogênios H₂ entre as moléculas, e de 0,2 ppm em relação aos hidrogênios H₃. A maior discrepância nos deslocamentos químicos é observada para o hidrogênio H₄, que no composto **69**, é encontrado cerca de 0,8 ppm mais blindado que o na molécula **41**. Essa blindagem pronunciada deve-se, possivelmente, ao átomo de nitrogênio do grupo amina que retira uma quantidade menor de densidade eletrônica das ligações vizinhas, quando comparada ao átomo de oxigênio presente na hidroxila do substrato imídico **41**. Dessa forma, o efeito de desblindagem é menos pronunciado que no caso referente à imida **41**.

Ainda com relação ao espectro de RMN de ¹H da molécula obtida, é possível observar a presença de um multiplete entre 1,49-1,39 ppm que foi desconsiderado durante a integração. Entretanto, como o aminoácido empregado na etapa de ciclização encontrava-se protegido com Boc e nenhum sinal desse grupo protetor foi encontrada no espectro de RMN de ¹H, levantou-se a hipótese que esse sinal poderia ser referente à algum resíduo de Boc no produto obtido.

O espectro de RMN de ¹³C do produto revelou a inexistência de sinais referentes ao grupo protetor Boc na amostra (Figura 25).

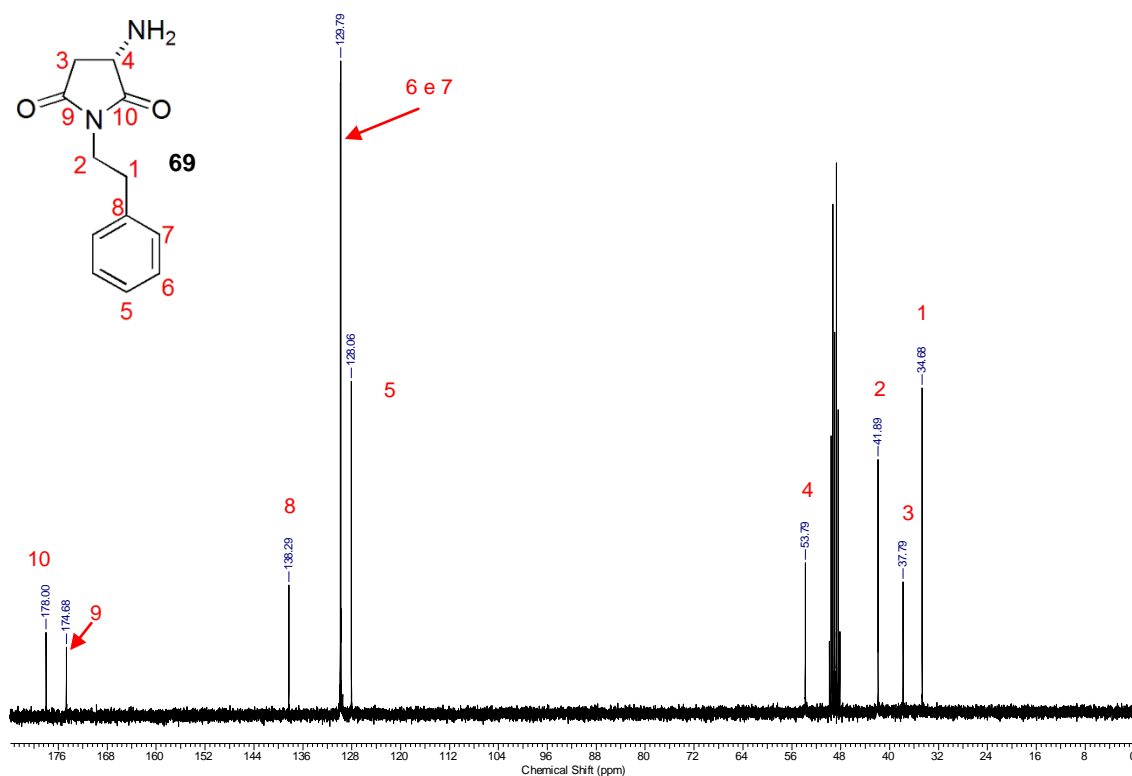


Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **69**.

Como discutido anteriormente, o sinal referente a esse grupo protetor era evidenciado por um sinal de intensidade bastante pronunciada em torno de 28,0 ppm, que não é encontrado nesse espectro. Ainda assim, para que não houvesse qualquer dúvida relativa à presença de Boc na amostra, foi realizado um experimento de APT de ^{13}C dessa amostra (Figura 26). A ausência de sinais negativos no espectro de APT de ^{13}C na região próxima à 28 ppm comprovou a não existência de nenhum resíduo de Boc na amostra, sendo o multipletto na região 1,49-1,39 ppm caracterizado como impureza.

A clivagem da ligação amídica do carbamato pode ter ocorrido em virtude das elevadas temperaturas exigidas para promover o refluxo. O simples aquecimento de uma amostra com grupo protetor Boc a temperatura em torno de 185 °C pode promover a desproteção termolítica.⁴⁷

⁴⁷ Rawal, V. H.; Jones, R. J. Cava, M. P. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 19.

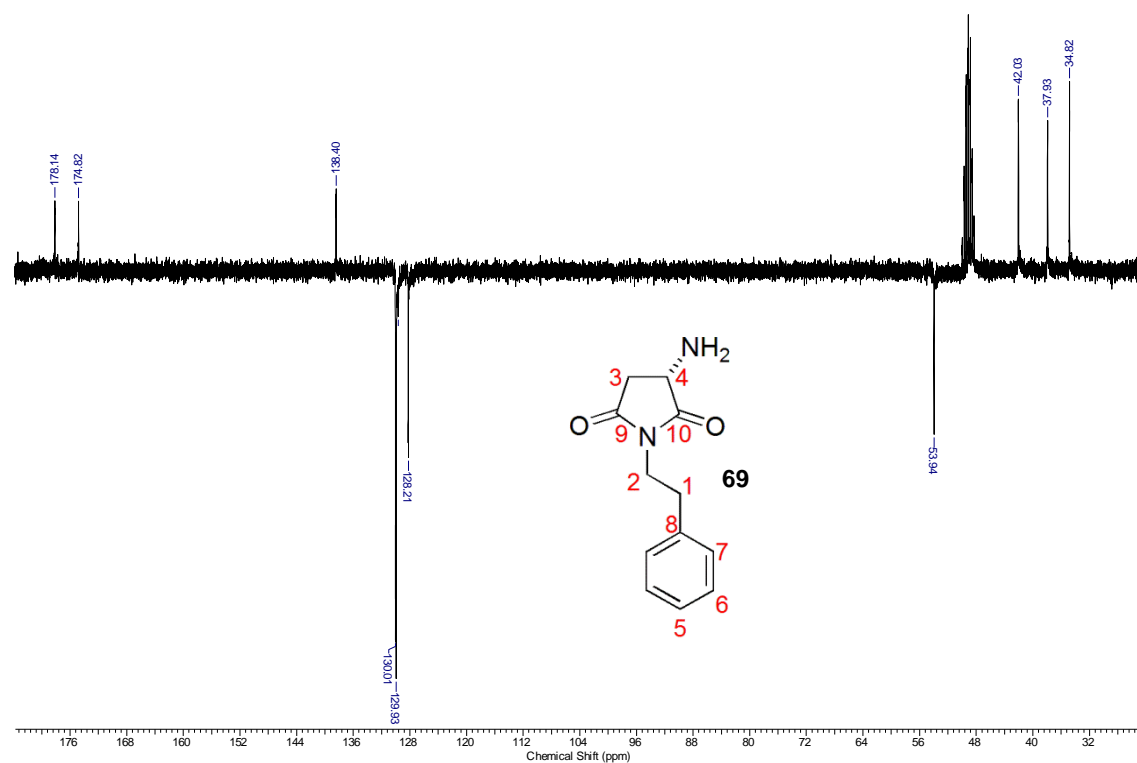
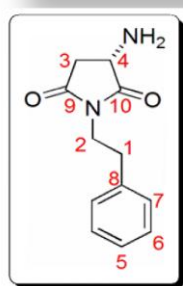
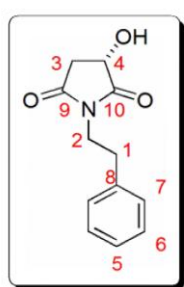


Figura 26. Experimento de APT de ^{13}C do composto **69**.

A Tabela 10 mostra um comparativo entre os deslocamentos químicos de ^{13}C do substrato imídico **41** e do composto **69**.

Tabela 10. Comparativo entre a imida **41** e o composto **69**.



Carbono	δ (ppm)	δ (ppm)
	Composto 41	Composto 69
1	33,4	34,7
2	39,9	41,9
3	37,1	37,8
4	66,7	53,8
5	126,7	128,1
6	128,8	129,9
7	128,5	129,8
8	137,4	138,3
9	178,2	178,0
10	174,1	174,7

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C também apresentaram um grande semelhança entre a imida **41** e o produto obtido pelo método A na obtenção da molécula **69**. A grande diferença entre os deslocamentos químicos observados para as duas moléculas, deve-se ao carbono C4, ligados aos heteroátomos. Assim, como no espectro de RMN de ^1H a diferença de deslocamento entre o produto obtido pela metodologia A e o derivado imídico do ácido (S)-málico deve-se ao átomo de nitrogênio que retira uma menor quantidade de densidade eletrônica das ligações à sua volta, em comparação com o oxigênio presente na hidroxila da molécula **41**.

Levando-se em consideração a grande semelhança obtida entre as moléculas, assumiu-se que o produto de condensação entre a fenetilamina (**40**) e o ácido (S)-aspártico-*N*-Boc protegido (**70**) fosse de fato a molécula **69**.

A obtenção do análogo **68** dependia apenas do acoplamento do substrato imídico **69** com o ácido (S)-2-metil-butírico. No entanto, por precaução, foi realizado o acoplamento entre o substrato **69** com o ácido butírico originando a molécula **71**, devido ao elevado preço do ácido quiral. O procedimento sintético empregado para a reação de acoplamento foi o mesmo utilizado anteriormente para a obtenção dos outros análogos.⁴⁵ O material obtido foi caracterizado por RMN de ^1H e pode ser visto na Figura 27.

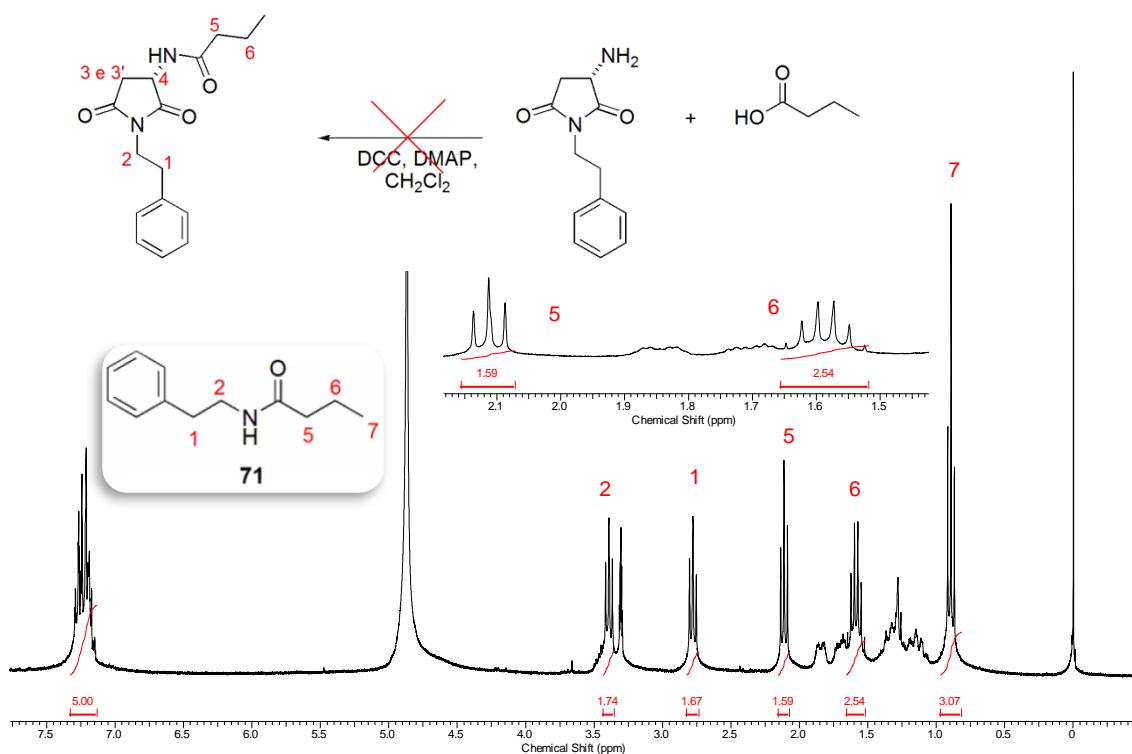
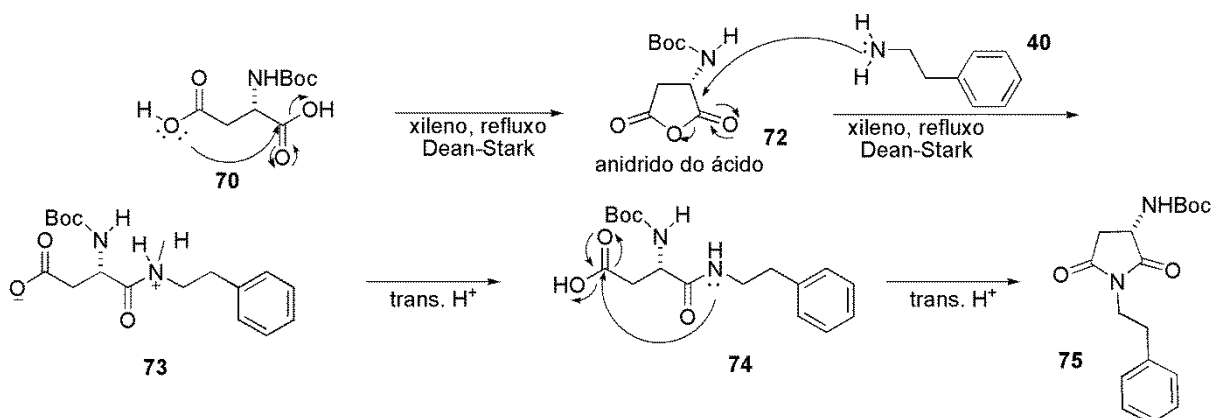


Figura 27. Espectro de RMN de ^1H da molécula **71**.

A análise do espectro de RMN de ^1H não revela nenhum sinal referente à parte imídica da molécula **69**. É possível observar os sinais referentes aos dois grupos $-\text{CH}_2-$ oriundos da fenetilamina, H_1 e H_2 , e outros três diferentes sinais relativos à subunidade do ácido butírico, parcialmente encobertos por resíduos de DCU. Não há sinal referente aos hidrogênios diastereotópicos H_3 e H_3' e nem ao hidrogênio ligado ao carbono quaternário H_4 . Assim sendo, o produto de acoplamento entre o ácido butírico e o produto de condensação da fenetilamina com o ácido aspártico *N*-Boc protegido corresponde à molécula **71** (Figura 27). Como a molécula **71** não corresponde à estrutura desejada e considerando-se que as condições reacionais empregadas na reação de acoplamento não resultariam na degradação do núcleo imídico **69**, concluiu-se que a reação de condensação da fenetilamina com o ácido aspártico *N*-Boc protegido não corresponde à molécula **69**, e sim à uma mistura entre esses dois reagentes.

A não formação do substrato imídico **69** pode ter sido ocasionada devido à pouca solubilidade do ácido aspártico em solventes orgânicos. Existem dados referentes à solubilidade desse ácido em álcool etílico, água, soluções ácidas e soluções aquosas salinas.⁴⁸ A insolubilidade do ácido (*S*)-aspártico em xileno, mesmo em temperaturas muito altas, provavelmente, foi a principal razão para a não formação do anidrido do ácido (**72**), etapa fundamental para a formação da ligação amídica inicial e posterior formação da imida (Esquema 18).



Esquema 18. Mecanismo de formação da imida **69** por meio da condensação do ácido aspártico *N*-Boc protegido com a fenetilamina.

⁴⁸ Wang, J.; Wang, J.; Liu, J.; Wang, S.; Pei, J. *J. Chem. Eng. Data* **2010**, *55*, 1735.

Como a metodologia A não apresentou o resultado desejado, o foco foi direcionado integralmente para o método B. Nesta metodologia a imida **41**, derivada do ácido málico seria submetida uma reação de dupla inversão envolvendo SOCl_2 e NaN_3 e, em seguida, seria reduzido o grupo azida ao grupo amina.

Realizou-se a reação de substituição nucleofílica bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$) empregando-se o procedimento utilizado por Cordero e colaboradores.⁴⁹ A substituição do grupo hidroxila na imida **41** por um átomo de cloro, se deu pela reação com SOCl_2 . O produto (*R*)-3-cloro-1-fenilpirrolidina-2,5-diona **76** foi obtido como um sólido amarelo claro com 82% de rendimento.

O composto **76** foi caracterizado por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C . A Figura 28 apresenta uma ampliação do espectro de RMN de ^1H da imida **76** e a Tabela 12 mostra uma comparação dessa imida com a seu respectivo predecessor.

A análise da Figura 28 e da Tabela 11 permite observar várias semelhanças entre as duas imidas, tanto com relação aos deslocamentos químicos dos sinais quanto com as multiplicidades observadas. A grande diferença percebida, deve-se aos hidrogênios H_3 e $\text{H}_{3'}$ que variaram cerca de 0,2 ppm de um molécula com relação à outra.

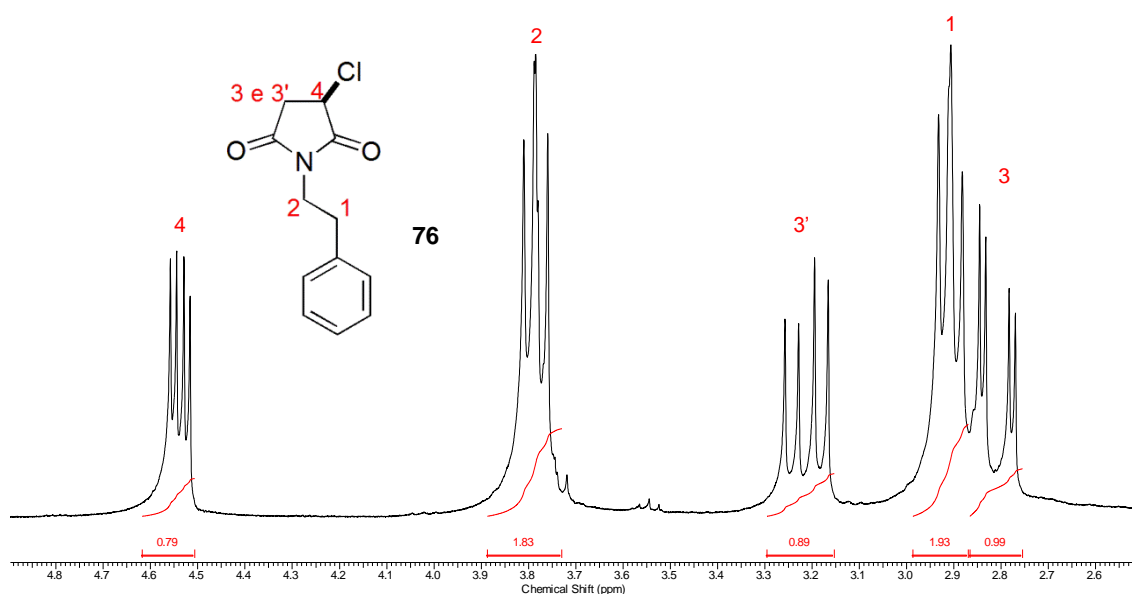
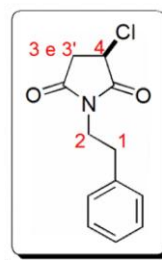
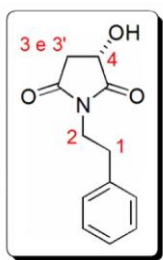


Figura 28. Ampliação do espectro de RMN de ^1H composto **76**.

⁴⁹ Cordero, F. M.; Pisaneschi, F.; Batista, K. M.; Valenza, S.; Macheti, F.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 856.

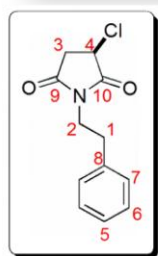
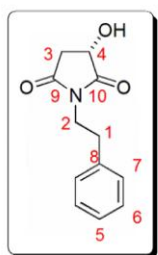
Tabela 11. Comparativo entre os sinais do espectro de RMN de ^1H da imida **41** e da imida **76**.



Composto 41				Composto 76		
H	δ (ppm)	Multiplicidade	Integração	δ (ppm)	Multiplicidade	Integração
1	2,93-2,80	m	2	2,99-2,87	m	2
2	3,79-3,66	m	2	3,89-3,73	m	2
3	2,62	dd	1	2,81	dd	1
3'	3,01	dd	1	3,21	dd	1
4	4,55	dd	1	4,54	dd	1

A Tabela 12 mostra um comparativo entre os deslocamentos químicos de ^{13}C do substrato imídico **41** e a imida **72**.

Tabela 12. Comparativo entre os sinais do espectro de RMN de ^{13}C da imida **41** e da imida **76**.

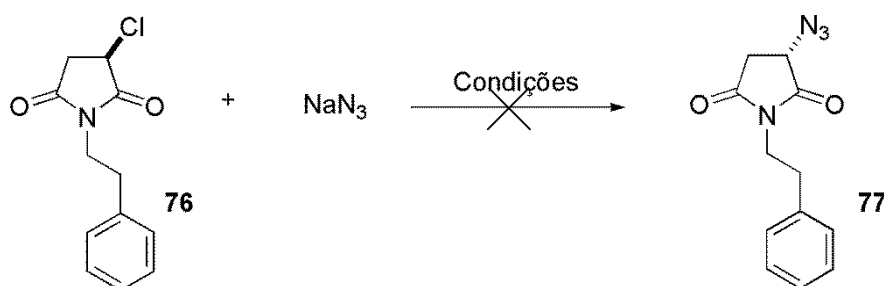


Carbono	δ (ppm) Composto 41	δ (ppm) Composto 76
1	33,4	33,1
2	39,9	40,4
3	37,1	39,0
4	66,7	48,5
5	126,7	126,8
6	128,8	128,7
7	128,5	128,5
8	137,4	137,1
9	178,2	172,7
10	174,1	172,6

A análise da Tabela 12 revela algumas mudanças entre as duas imidas analisadas. Como observado no RMN de ^1H para os hidrogênios H_3 e H_3' , existe uma leve diferença entre os deslocamentos químicos dos carbonos C_3 das imidas **41** e **76**, revelando que tanto o átomo de carbono quanto os átomos de hidrogênio sofrem influência do átomo de cloro ligado ao carbono quiral, possivelmente, devido a retirada de densidade eletrônica dos átomos vizinhos por indução.

Em C_4 é possível perceber a grande influência do átomo de cloro, blindando o átomo de carbono em quase 20 ppm em comparação com seu antecessor hidroxilado. Tal diferença, pode ser atribuída ao fato de o átomo de cloro que, apesar de retirar densidade eletrônica das ligações vizinhas por indução, pode também promover a blindagem dos átomos diretamente à ele ligados por ressonância. De forma que ligações próximas ao cloro podem se apresentar mais blindadas que às referentes ao substrato hidroxilado.

A etapa seguinte na obtenção da imida **69** pelo método B envolvia uma segunda reação do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$, substituindo-se o átomo de cloro por um grupo azida. O procedimento utilizado foi similar ao empregado por Cordero e colaboradores, variando-se a temperatura e o tempo de reação (Esquema 19).⁴⁹



Entrada	Condições
1	DMF, 40 °C, 16 h
2	DMF, 40 °C, 24 h
3	DMF, 40 °C, 48 h
4	DMF, 40 °C, 72 h
5	DMF, 40 °C, 96 h
6	DMF, 90 °C, 24 h
7	DMF, 90 °C, 48 h
8	DMF, refluxo, 48 h

Esquema 19. Condições reacionais testadas na obtenção da molécula **77**.

Em nenhuma das condições reacionais testadas obteve-se o produto **77** desejado. Pela análise dos espectros de RMN de ^1H nota-se que ao final da reação, após tratamento usual, os materiais de partida foram recuperados, não sendo possível prosseguir com a síntese da imida **69**.

Conclusão

O objetivo principal deste trabalho era o desenvolvimento de uma biblioteca de análogos estruturais, não naturais da julocrotina empregando-se substratos succinimídicos e aminoácidos como grupo acila lateral. Ao todo foram sintetizadas 14 moléculas inéditas com rendimentos globais que variaram de 51-94% (Figura 29).

A utilização da imida **41**, derivada da condensação da fenetilamina com o ácido (S)-málico, como substrato imídico, nas reações de acoplamento com DCC/DMAP gerou 7 moléculas diferentes com rendimentos que variaram de 51-94%. A molécula **49**, análogo estruturalmente mais próximo à julocrotina gerado, foi obtida com 64% de rendimento empregando-se o procedimento de Andrade e colaboradores.⁴⁵ As moléculas **56–61**, derivadas do acoplamento com os aminoácidos *N*-Boc protegidos, necessitaram de maiores tempos reacionais para serem obtidas, 48 horas, e os melhores rendimentos foram apresentados para as moléculas **58** e **59** derivadas do acoplamento com os aminoácidos (*L*)-prolina e (*L*)-triptofano, respectivamente.

A ampliação da biblioteca para moléculas contendo dois centros estereogênicos foi realizada utilizando a imida **42**, obtida por meio da condensação do ácido (*R,R*)-tartárico com a fenetilamina. Foram obtidas outras 6 moléculas empregando o substrato imídico **42** com rendimentos de 51–84%. Coincidentemente, como no caso da imida **41** o maior rendimento obtido entre as reações de acoplamento com os aminoácidos *N*-Boc protegidos foi alcançado empregando-se o (*L*)-triptofano. Além disso, pode-se perceber uma certa proximidade entre os rendimentos obtidos nas reações de acoplamento envolvendo ambas as imidas e os aminoácidos (*L*)-alanina e (*L*)-fenilalanina.

Foram testadas duas diferentes metodologias de obtenção do substrato imídico (*S*)-3-amino-1-fenilpirrolidina-2,5-diona (**69**), também inédito. A primeira metodologia consistiu na condensação do ácido aspártico *N*-Boc protegido com a fenetilamina sob refluxo em xileno. Em um primeiro momento imaginou-se que o substrato desejado havia sido formado; entretanto, reações posteriores confirmaram que não houve a formação do substrato (*S*)-3-amino-1-fenilpirrolidina-2,5-diona.

A segunda metodologia partia do substrato imídico **41** e consistia em duas reações de substituição nucleofílica do tipo S_N2 consecutivas, seguidas de uma reação de redução. A substituição da hidroxila na posição α à carboxila por um átomo de cloro, originou a também inédita imida **72** com rendimento de 82%. A etapa seguinte, substituição do átomo de cloro por um grupo azida não foi alcançada, mesmo após a variação das condições reacionais o que impossibilitou a síntese do derivado análogo mais próximo estruturalmente da julocrotina.

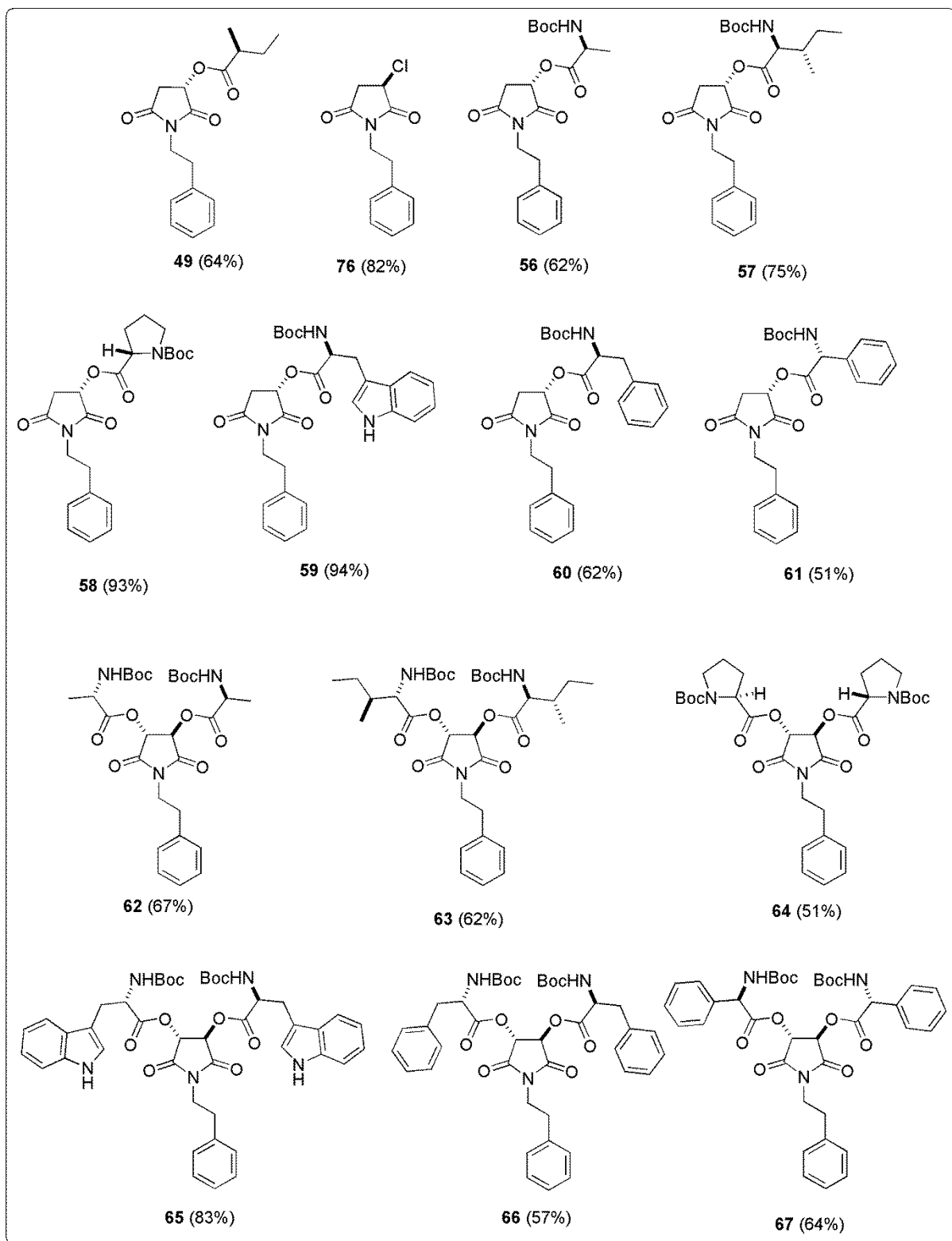


Figura 29. Moléculas obtidas durante o estudo.

Perspectivas

Em virtude da quantidade de novas moléculas desenvolvidas nesse trabalho e das possibilidades de estudos que elas podem desencadear, diversas perspectivas podem ser citadas:

- ✓ Realizar testes de avaliação biológica quanto à sua atividade leishmanicida, entre outras.
- ✓ Remover o grupo protetor Boc das moléculas deixando as aminas livres para interagirem com outras moléculas e sítios ativos.
- ✓ Ampliar ainda mais a biblioteca de análogos gerados por meio do acoplamento com outros aminoácidos, principalmente aqueles que possuem grupos ou átomos polares em suas estruturas.
- ✓ Substituir o átomo de oxigênio ligado ao carbono estereogênico da imida **41** por nitrogênio e possivelmente enxofre.
- ✓ Inserção de nucleófilos via intermediários *N*-acilimínios às moléculas sintetizadas, promovendo uma variação ainda maior dos tipos de análogos desenvolvidos.

Parte Experimental

6.1 Materiais e Métodos

O cloreto de tionila e a fenetilamiana foram previamente purificados por destilação. Os solventes, obtidos a partir de fontes comerciais, foram tratados antes de serem utilizados de acordo com a literatura.⁵⁰ O diclorometano e a piridina foram ambos tratados utilizando hidreto de cálcio e destilados previamente, sendo a última, armazenada em peneira molecular 3 Å. O dioxano empregado como solvente foi refluxado em sódio metálico para remoção de impurezas.

As análises de cromatografia em camada delgada foram realizadas utilizando cromatoplacas em alumínio revestidas em sílica gel 60 F 254 (Merck®) com filme de 0.2 mm de espessura. As placas cromatográficas com indicador de fluorescência contendo as amostras foram inicialmente reveladas utilizando uma lâmpada UV e posteriormente, embebidas em solução alcoólica de ácido fosfomolibídico 5% e em solução alcoólica de permanganato de potássio, no caso dos acoplamentos realizados utilizando a da (3*R*,4*R*)-3,4-diidróxi-1fenetilpirrolidina-2,5-diona, e aquecidas.

As purificações por cromatografia de adsorção foram realizadas utilizando sílica gel comum (70-230 mesh). Os eluentes empregados foram acetato de etila e hexano e as concentrações das soluções estão descritas nos procedimentos experimentais.

Os espectros de Infravermelho foram obtidos no espectrofotômetro Varian FT 640-IR, utilizando pastilhas de brometo de potássio (KBr) e frequências expressas em cm^{-1} .

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H , 300 MHz) e carbono (RMN de ^{13}C , 75 MHz) foram adquiridos no aparelho Varian Mercury Plus 7,04 T. As multiplicidades das absorções em RMN de ^1H foram indicadas seguindo a convenção: singlete (s), singlete largo (sl), dubleto (d), duplo dubleto (dd), duplo tripleto (dt), tripleto (t), quarteto (q), quarteto de dubleto (qd) quinteto (qu) e multipletto (m). Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm). As constantes de acoplamento estão expressas em Hertz (Hz). As amostras analisadas foram dissolvidas nos seguintes solventes deuterados: clorofórmio (CDCl_3), metanol (CD_3OD) e dimetilsulfóxido ($\text{DMSO-}d_6$). Para os

⁵⁰Amargo W.L.F. *Purification of Laboratory Chemicals* 2000, Butterworth Heinemann.

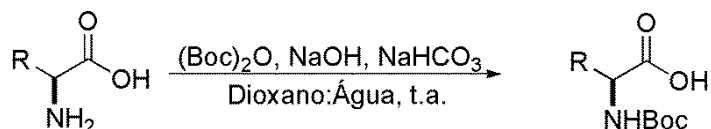
espectros de RMN de ^1H foi utilizado como referência interna o tetrametilsilano TMS (0,0 ppm) e para os espectros de RMN de ^{13}C , o clorofórmio deuterado (77,00 ppm), metanol deuterado (49,15 ppm) e dimetilsulfóxido deuterado (39,51 ppm). Os espectros foram processados no programa ACD Labs 12.01.

As análises de desvio ótico foram realizadas em um polarímetro digital da marca Bellingham & Stanley LTD ADP220.

Os nomes dos compostos foram atribuídos por meio do programa ChemDraw Ultra 8.0 que segue as regras da IUPAC.

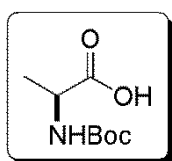
6.2 Parte Experimental

Procedimento Geral para Síntese dos Aminoácidos *N*-Boc Protegidos⁴⁴



Em um balão de 100 mL, foram adicionados 10,0 mmol do (*L*)-aminoácido natural em 30 mL de uma mistura dioxano/água (2:1). Essa mistura foi alcalinizada adicionando-se 10 mL de uma solução de NaOH (1 M) e resfriada em banho de gelo. Em seguida, foram adicionados 15 mmol de anidrido Boc ((Boc)₂O) (3,272 g) e 10,0 mmol de NaHCO₃ (840 mg) à mistura reacional que permaneceu em agitação à temperatura ambiente por 16 horas. A mistura reacional foi evaporada até metade do volume à pressão reduzida em evaporador rotatório, diluída em 40 mL de AcOEt, resfriada em banho de gelo e teve o pH ajustado entre 2,5-3 por meio da adição de solução de KHSO₄ (1M). A fração aquosa foi extraída com AcOEt (2 X 20 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e foram lavados sucessivamente com água destilada, secos em sulfato de sódio anidro, filtrados e evaporados em evaporador rotatório, obtendo rendimentos que variaram de 63-89%.

Alanina *N*-Boc Protegida (43)



Características: Sólido branco

Rendimento: 85%

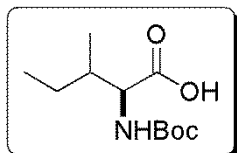
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, ν_{max} /cm⁻¹, E-1.1): 3385; 2999; 1738; 1689; 1548; 1233; 1164.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, E-1.2): δ 8,82 (sl, 1 H); 5,08 (d, 1 H, *J* = 7,4 Hz); 4,48 - 4,08 (m, 1 H); 1,59 - 1,19 (m, 12 H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-1.3): δ 177,8; 177,2; 156,8; 155,4; 81,6; 80,2; 50,2; 49,1; 28,3; 18,4.

Isoleucina *N*-Boc Protegida (44)



Características: sólido branco

Rendimento: 85%

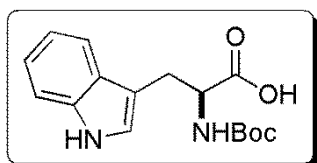
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, E-2.1): 3462; 3354; 3310; 2967; 1727; 1700; 1675; 1553; 1419; 1367; 1296; 1171; 781; 611.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-2.2): δ 7,61 (sl, 1 H); 5,05 (d, 1 H, $J = 9,3$ Hz); 4,29 (dd, 1 H, $J = 5,1, 8,9$ Hz); 1,97 - 1,85 (m, 1 H); 1,44 (s, 10 H); 1,29 - 1,13 (m, 1 H); 1,00 - 0,88 (m, 6 H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-2.3): δ 176,8; 176,5; 156,9; 155,8; 81,5; 80,0; 59,0; 57,8; 37,7; 28,2; 24,8; 15,5; 11,6.

Triptofano *N*-Boc Protegido (46)



Purificação: Recristalização em éter etílico

Características: sólido branco opaco

Rendimento: 82%

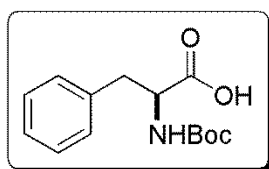
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, E-3.1): 3374; 3346; 3059; 2979; 2928; 1721; 1650; 1402; 1246; 1165; 743;

RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD , E-3.2): δ 7,57 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz); 7,32 (d, 1 H, $J = 8,1$ Hz); 7,13 - 6,96 (m, 3 H); 4,42 (dd, 1 H, $J = 4,9, 7,3$ Hz); 3,36 - 3,26 (m, 2 H); 3,12 (dd, 1 H, $J = 7,8, 14,5$ Hz); 1,38 (s, 7 H); 1,20 (sl, 2 H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD , E-3.3): δ 175,9; 138,0; 128,9; 124,4; 122,3; 119,7; 119,3; 112,2; 111,0; 80,5; 55,9; 28,7; 28,3.

Fenilalanina *N*-Boc Protegida (47)



Características: Sólido castanho claro

Rendimento: 93%

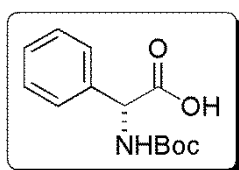
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, E-4.1): 3315; 3091; 2978; 2935; 1712; 1649; 1410; 1158; 698.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-4.2): δ 7,35 - 7,07 (m, 5 H); 4,99 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz); 4,66 - 4,48 (m, 1 H); 3,25 - 2,99 (m, 2 H); 1,41 (s, 6 H); 1,28 (sl, 3 H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-4.3): δ 176,3; 155,4; 135,8; 129,3; 128,5; 127,0; 80,3; 54,3; 37,8; 28,3; 27,9.

Fenilglicina *N*-Boc Protegida (48)



Características: Sólido branco

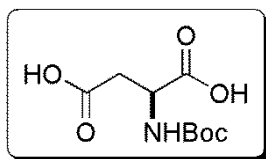
Rendimento: 93%

Dados Espectroscópicos:

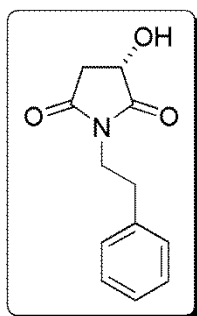
IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, E-5.1): 3411; 3365; 2982; 2932; 1715; 1688; 1524; 1167; 696.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-5.2): δ 8,10 - 7,90 (m, 1 H); 7,48 - 7,38 (m, 2 H); 7,38 - 7,19 (m, 3 H); 5,13 (d, 1 H, $J = 5,3$ Hz), 1,43 (sl, 3 H); 1,21 (s, 6 H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-5.3): δ 173,4; 156,9; 138,3; 128,9; 128,4; 127,9; 127,2; 81,6; 58,8; 28,3; 28,0.

Ácido Aspártico *N*-Boc Protegido (70)**Características:** Sólido branco**Rendimento:** 93%**Dados Espectroscópicos:****IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-6.1):** 3358; 2979; 2932; 1706; 1692; 1536; 1300; 1173; 646.**RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD , E-6.2):** δ 4,46 (t, 1 H, $J = 6,0$ Hz); 2,92 - 2,61 (m, 2 H); 1,44 (s, 9 H).**RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD , E-6.3):** δ 170,3; 169,8; 153,4; 76,3; 47,0; 32,9; 24,3.**Procedimento Geral Para Obtenção das Imidas 41 e 42⁴³**

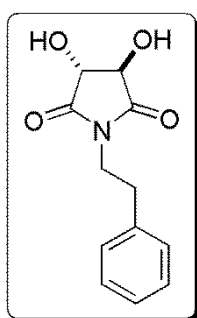
Em uma balão de duas bocas, equipado com *Dean-Stark* e condensador, foram adicionados 10,0 mmol do diácido quiral em 30,0 mL de xileno. A mistura reacional foi posta em refluxo por 30 min e, em seguida, foram adicionados 11,0 mmol de fenetilamina previamente destilada; feito isso, a reação foi novamente refluxada por mais 4 horas. Passado o tempo de reação, resfriou-se a solução em banho de gelo e filtrou-se o sólido formado, lavando-o com éter gelado, gerando pequenos cristais brancos. Os rendimentos alcançados variaram entre 74-88%.

(*S*)-3-hidroxi-1-fenetilpirrolidina-2,5-diona (41)**Características:** Sólido branco**Dados Espectroscópicos:****IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-7.1):** 3469; 1777; 1700; 1441; 1346; 1254; 1150; 1104; 755; 700; 498.**RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-7.2):** δ 7,36 - 7,14 (m, 5 H); 4,55

(dd, 1 H, $J = 4,8, 8,4$ Hz); 4,30 (sl, 1 H); 3,79 - 3,66 (m, 2 H); 3,01 (dd, 1 H, $J = 8,4, 18,1$ Hz); 2,93 - 2,80 (m, 2 H); 2,62 (dd, 1 H, $J = 4,9, 18,2$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-7.3): δ 178,2; 174,1; 137,4; 128,8; 128,5; 126,7; 66,7; 39,9; 37,1; 33,4.

(3*R*,4*R*)-3,4-diidroxi-1-fenetilpirrolidina-2,5-diona (42)



Características: Sólido branco

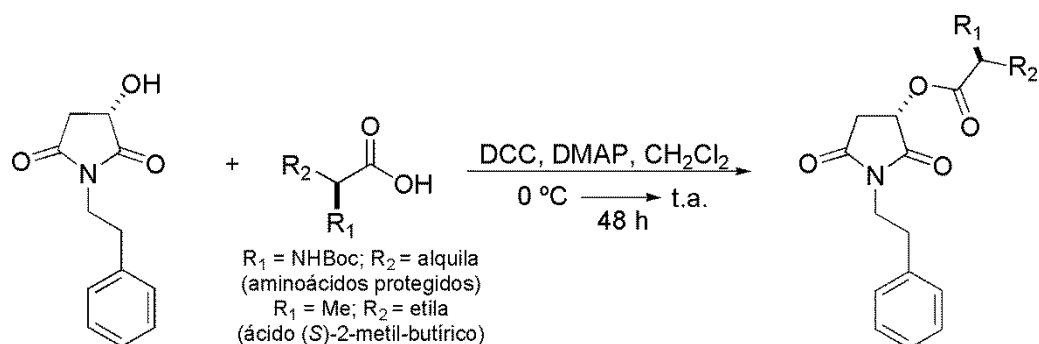
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, E-8.1): 3376; 1719; 1695; 1415; 1347; 1150; 1101; 1075; 1019; 747; 698.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, E-8.2): δ 7,33 - 7,26 (m, 2 H), 7,24 - 7,14 (m, 3 H), 6,31 - 6,25 (m, 2 H), 4,27 - 4,21 (m, 2 H), 3,66 - 3,47 (m, 2 H), 2,89 - 2,69 (m, 2 H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-8.3): δ 174,5; 138,1; 128,7; 128,5; 126,5; 74,3; 39,0; 32,9.

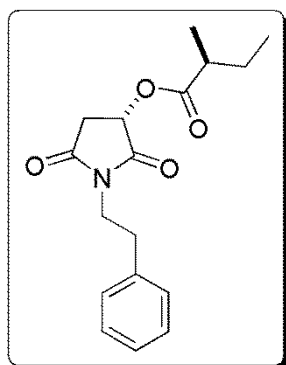
Procedimento Geral Para Acoplamento do Ácido (S)-2-metil-butírico e dos Aminoácidos N-Boc Protegidos à imida 41⁴⁵



Em um balão de 25 mL foram adicionados 219 mg (1,00 mmol) da (S)-3-hidroxi-1-fenetilpirrolidina-2,5-diona em 5,0 mL de CH_2Cl_2 seco. Em seguida, foram

adicionados 15,8 mg de DMAP (0,13 mmol), 268 mg de DCC (1,30 mmol) e 1,30 mmol do aminoácido *N*-Boc protegido. A mistura reacional foi mantida em atmosfera inerte e agitação magnética à 0° C por 10 min e mais 48 horas à temperatura ambiente. Passado esse período, a mistura reacional foi filtrada à vácuo sob uma camada de celite, lavando-se o precipitado com AcOEt gelado. O filtrado foi extraído com 15 mL de solução saturada de NaHCO₃. A fase aquosa foi extraída com 10 mL de AcOEt. As frações orgânicas foram combinadas, secas em sulfato de sódio anidro e postas no congelador por 4 horas. O líquido resultante foi novamente filtrado e evaporado em evaporador rotatório à pressão reduzida. O óleo obtido foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel (gradiente 20% acetato de etila/hexano), alcançando rendimentos que variam de 62-95%.

(2S)-(S)-2,5-Dioxo-1-fenetilpirrolidin-3-il-2-metilbutanoato 49



Características: óleo amarelo claro

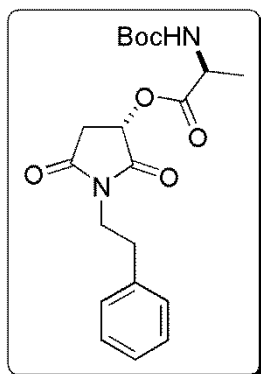
$[\alpha]_D = 46,9$ (c 1,2 x 10⁻³ MeOH)

Dados espectroscópicos

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-9.1): 2973; 2941; 1740; 1714; 1412; 1145; 711; 698.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, E-9.2): δ 7,33 - 7,15 (m, 5H), 5,36 (dd, $J = 4,7, 8,7$ Hz, 1H), 3,81 - 3,70 (m, 2H), 3,07 (dd, $J = 8,8, 18,2$ Hz, 1H), 2,90 (dd, $J = 6,9, 8,6$ Hz, 2H), 2,56 (dd, 1 H, $J = 4,7, 18,2$ Hz), 2,45 (qd, $J = 7,0, 13,8$ Hz, 1H), 1,79 - 1,63 (m, 1 H), 1,59 - 1,44 (m, 1 H), 1,17 (d, 3 H, $J = 7,0$ Hz), 0,94 (t, 3 H, $J = 7,4$ Hz).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, E- 9.3): δ 175,6; 173,4; 173,1; 137,5; 128,8; 128,6; 126,8; 67,1; 40,5; 40,1; 35,6; 33,3; 26,6; 16,3; 11,5.

t-Butil-(S)-1-(((S)-2,5-dioxo-1-fenetilpirrolidin-3-iloxi)carbonil)etilcarbamato 56

Características: óleo viscoso branco

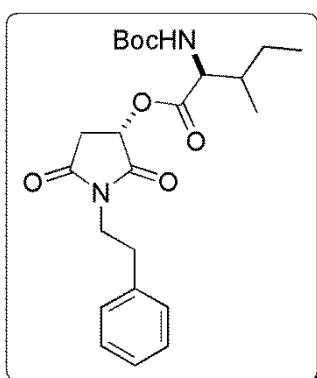
$[\alpha]_D = 4,67$ (c 2,14 x 10⁻³ MeOH)

Dados espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-10.1): 3370; 1746; 1713; 1673; 1524; 1163; 700.

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD, E-10.2): $\delta = 7,43$ (d, 1 H, $J = 7,1$ Hz); 7,34 - 7,18 (m, 5 H); 5,55 (dd, 1 H, $J = 4,3, 8,6$ Hz); 4,12 - 4,01 (m, 1 H); 3,61 (t, 2 H, $J = 7,6$ Hz); 3,11 (dd, 1 H, $J = 8,6, 17,8$ Hz); 2,84 - 2,75 (m, 2 H); 2,62 (dd, 1 H, $J = 4,3, 18,0$ Hz); 1,38 (s, 9 H); 1,26 (d, 3 H, $J = 7,3$ Hz).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, E- 10.3): δ 173,6; 173,3; 172,3; 155,2; 137,9; 128,5; 128,4; 126,4; 78,3; 67,8; 48,8; 34,9; 32,7; 28,1; 16,5.

t-Butil(1S)-1-(((S)-2,5-dioxo-1-fenetilpirrolidin-3-iloxi)carbonil-2-metil-butil-carbamato 57

Características: óleo viscoso amarelo claro

$[\alpha]_D = 25,6$ (c 2,34 x 10⁻³ MeOH)

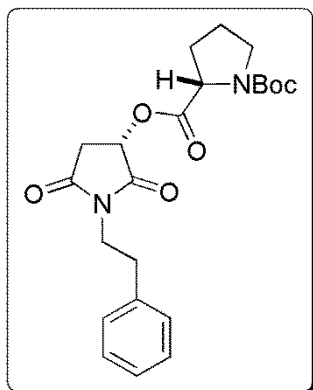
Dados espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E- 11.1): 3381; 2979; 2966; 2935; 1723; 1701; 1514; 1405; 1366; 1156; 1082; 746; 413.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, E-11.2): δ 7,34 - 7,17 (m, 5 H); 5,51 (dd, 1 H, $J = 4,8, 8,6$ Hz); 5,04 (d, 1 H, $J = 9,0$ Hz); 4,27 (dd, 1 H, $J = 5,0, 8,6$ Hz); 3,78 (dd, 2 H, $J = 6,9, 8,5$ Hz); 3,09 (dd, $J = 8,8, 1$ H, 18,3 Hz); 2,95 - 2,87 (m, 2 H); 2,66 (dd, 1 H, $J = 4,8, 18,3$ Hz); 1,94 - 1,78 (m, 1 H); 1,45 (s, 9 H); 1,56 - 1,36 (m, 1 H) 1,27 - 1,11 (m, 1 H), 0,98 (d, 3 H, $J = 6,9$ Hz); 0,94 (t, 3 H, $J = 7,3$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , E-11.3): δ 172,8; 172,7; 171,6; 155,5; 137,3; 128,8; 128,6; 126,8; 80,1; 67,4; 57,9; 40,2; 37,8; 35,3; 33,3; 28,3; 24,9; 15,5; 11,5.

***t*-Butil(S)-2,5-dioxo-1-fenetilpirrolidin-3-il pirrolidina-1,2-dicarboxilato 58**



Características: óleo viscoso branco opaco

$[\alpha]_D = -11,5$ (c 1,74 x 10⁻³ MeOH)

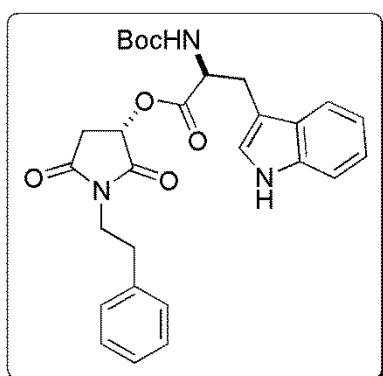
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-12.1): 2980; 2974; 2947; 2866; 1750; 1711; 1693; 1400; 1154; 699.

RMN de ^1H (300 MHz, CD₃OD, E-12.2): δ 7,36 - 7,13 (m, 5 H); 5,58 - 5,46 (m, 1 H); 4,38 - 4,25 (m, 1 H); 3,71 (dd, 2 H, $J = 6,4, 9,0$ Hz); 3,55 - 3,35 (m, 2 H); 3,12 (ddd, 1 H, $J = 6,9, 8,7, 18,2$ Hz); 2,95 - 2,82 (m, 2 H); 2,79 - 2,57 (m, 1 H); 2,37 - 2,18 (m, 1 H); 2,10 - 1,86 (m, 3 H); 1,44 (d, 9 H, $J = 8,6$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CD₃OD, E-12.3): δ 175,4; 175,2; 175,1; 175,0; 173,6; 173,5; 156,2; 155,6; 139,2; 129,9; 129,6; 127,7; 81,8; 81,6; 69,7; 69,5; 60,1; 60,0; 47,9; 47,5; 41,2; 36,0; 34,2; 31,6; 30,8; 28,7; 28,6; 25,3; 24,4.

***t*-Butil(S)-1-(((S)-2,5-dioxo-1-fenetilpirrolidin-3-iloxi)carbonil)-2-(1*H*-indol-il)-etil-cabamato 59**



Características: óleo viscoso amarelo

$[\alpha]_D = 12,3$ (c 2,43 x 10⁻³ MeOH)

Dados Espectroscópicos:

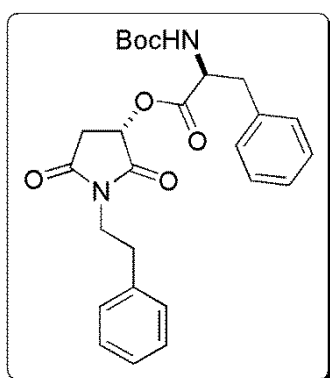
IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-13.1): 3400; 3376; 2979; 2930; 1713; 1686; 1520; 1160; 741.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , E-13.2): δ 10,89 (sl, 1 H); 7,53 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz); 7,39 - 7,16 (m, 8 H), 7,12 - 6,96 (m, 2 H), 5,55 (dd, 1 H, $J = 4,3, 8,6$ Hz); 4,34 - 4,24

(m, 1 H), 3,67 - 3,58 (m, 2 H), 3,23 - 3,01 (m, 3 H), 2,85 - 2,75 (m, 2 H), 2,59 (dd, 1 H, $J = 4,0, 18,1$ Hz); 1,34 (s, 7 H), 1,26 (d, 3 H, $J = 4,2$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , E- 13.3): δ 173,7; 173,5; 171,6; 155,4; 138,0; 136,1; 128,7; 128,5; 127,1; 126,5; 123,9; 121,0; 118,4; 118,1; 111,5; 109,5; 78,5; 68,1; 54,5; 35,0; 32,8; 28,1.

***t*-Butil(S)-1-(((S)-2,5-dioxo-1-fenetilpirrolidin-3-iloxi)carbonil)-2-fenetilcarbamato
60**



Características: óleo viscoso branco opaco

$[\alpha]_D = 25,6$ (c 2,34 x 10⁻³ MeOH)

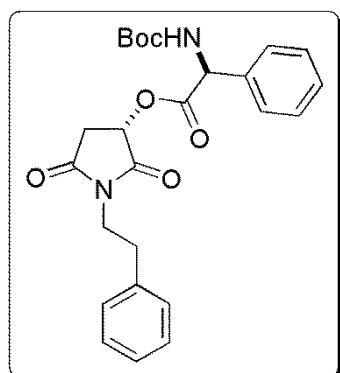
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, E-14.1): 3373; 3029; 2973; 2935; 1744; 1714; 1677; 1519; 1161; 698.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , E-14.2): δ 7,41 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz); 7,33 - 7,18 (m, 10 H); 5,56 (dd, 1 H, $J = 4,2, 8,8$ Hz); 4,30 - 4,20 (m, 1 H); 3,62 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H); 3,17 - 3,00 (m, 2 H); 2,90 (dd, 1 H, $J = 10,4, 13,2$ Hz); 2,80 (t, 2 H, $J = 7,5$ Hz); 2,61 (dd, 1 H, $J = 3,9, 18,0$ Hz); 1,38 - 1,28 (m, 9 H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , E-14.3): δ 174,1; 173,8; 171,8; 155,8; 155,8; 138,4; 137,8; 129,6; 129,1; 128,9; 128,7; 126,9; 78,9; 68,5; 55,3; 55,3; 26,5; 35,4; 33,2; 28,5.

***t*-Butil(*S*)-(((*S*)-2,5-dioxo-1-fenetilpirrolidin-3-iloxi)carbonil)(fenil)metilcarbamato
61**



Características: óleo viscoso branco

$[\alpha]_D = 19,5$ (c 2,05 x 10⁻³ MeOH)

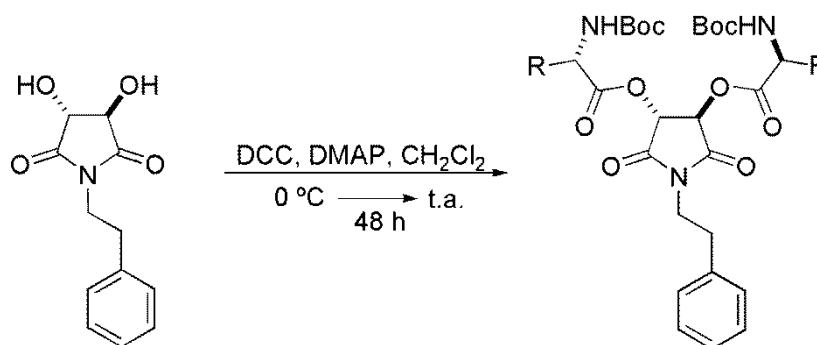
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-15.1): 3371; 2978; 2933; 1755; 1715; 1497; 1404; 1366; 1153; 1052; 1022; 752; 699.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, E-15.2): δ 7,37 (d, 4 H, $J = 4,2$ Hz); 7,33-7,09 (m, 6 H); 5,50-5,16 (m, 3 H); 3,80-3,64 (m, 2 H); 3,11-2,94 (m, 1 H); 2,94-2,77 (m, 2 H); 2,63-2,39 (m, 1H); 1,50-1,29 (m, 9 H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, E-15.3): δ 172,7; 172,6; 172,4; 172,3; 170,3; 170,2; 154,9; 154,7; 137,2; 135,5; 135,2; 129,1; 129,0; 128,9; 128,8; 128,7; 128,5; 127,3; 127,3; 126,7; 80,4; 68,2; 67,9; 57,6; 40,1; 40,1; 35,1; 33,2; 33,1; 28,2.

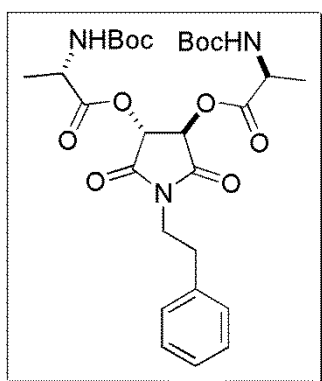
Procedimento Geral Para Acoplamento dos Aminoácidos *N*-Boc Protegidos à imida 42⁴⁵



Em um balão de 25 mL foram adicionados 235,2 mg (1,00 mmol) da (*3R,4R*)-3,4-dihidróxi-1-fenetilpirrolidina-2,5-diona em 5,0 mL de CH₂Cl₂ seco. Em seguida, foram adicionados 31,8 mg de DMAP (0,26 mmol), 536,5 mg de DCC (1,30 mmol) e 2,6 mmol do aminoácido *N*-Boc protegido. A mistura reacional foi mantida em atmosfera inerte e agitação magnética à 0° C por 10 min e mais 48 horas à

temperatura ambiente. Passado esse período, a mistura reacional foi filtrada à vácuo sob uma camada de celite, lavando-se o precipitado com AcOEt gelado. O filtrado foi lavado com 15 mL de solução saturada de NaHCO₃. A fase aquosa foi extraída com 10 mL de AcOEt. As frações orgânicas foram combinadas, secas em sulfato de sódio anidro e postas no congelador por 4 horas. O líquido resultante foi novamente filtrado e evaporado em evaporador rotatório à pressão reduzida. O óleo obtido foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel (gradiente 20-80% acetato de etila/hexano), alcançando rendimentos que variam de 62-95%.

Ímida 62



Características: óleo viscoso branco opaco

$[\alpha]_D = 19,5$ (c 2,57 x 10⁻³ MeOH)

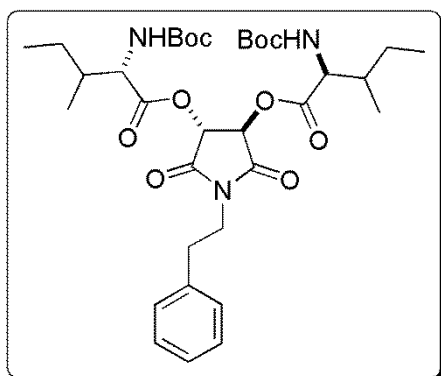
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-16.1): 3404; 2981; 2936; 1762; 1728; 1510; 1394; 1252; 1165; 1070; 701.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, E-16.2): δ 7,43 (d, 2 H, $J = 6,6$ Hz); 7,35 - 7,20 (m, 5 H); 5,83 - 5,75 (m, 2 H); 4,11 (t, 2 H, $J = 7,0$ Hz); 3,65 (t, 2 H, $J = 7,3$ Hz); 2,88 - 2,77 (m, 2 H); 1,39 (s, 18 H); 1,28 (d, 6 H, $J = 7,5$ Hz).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, E-16.3): δ 172,4; 169,1; 155,0; 137,8; 128,5; 128,5; 126,5; 78,7; 78,3; 72,4; 72,1; 49,8; 48,6; 32,5; 28,1; 27,7; 16,7; 16,4.

Imida 63



Características: óleo viscoso amarelo claro

$[\alpha]_D = 39,9$ (c 2,51 x 10⁻³ MeOH)

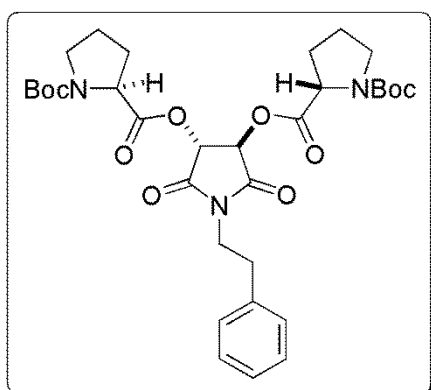
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-17.1): 3350; 3451; 3412; 2972; 2935; 1757; 1729; 1502; 1366; 1252; 1164; 1019;700.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, E-17.2): δ 7,34 - 7,17 (m, 5 H); 5,57 - 5,35 (m, 2 H); 4,99 (dd, 2 H, 8,7 Hz, 15 Hz); 4,37 (dd, 2 H, *J* = 4,3, 8,3 Hz); 3,86 - 3,77 (m, 2 H); 2,92 (t, 2 H, *J* = 7,8 Hz); 1,86 (m, 2 H); 1,45 (s, 20 H); 1,30 - 1,14 (m, 2 H); 1,01 - 0,92 (m, 12 H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, E-17.3): δ 171,7; 171,3; 168,6; 155,3; 137,2; 128,9; 128,8; 128,7; 128,6; 126,9; 126,8; 80,2; 73,3; 57,7; 40,7; 38,0; 37,9; 33,2; 28,3; 24,8; 15,3; 11,6; 11,5.

Imida 64



Características: óleo viscoso branco

$[\alpha]_D = 29,8$ (c 2,35 x 10⁻³ MeOH)

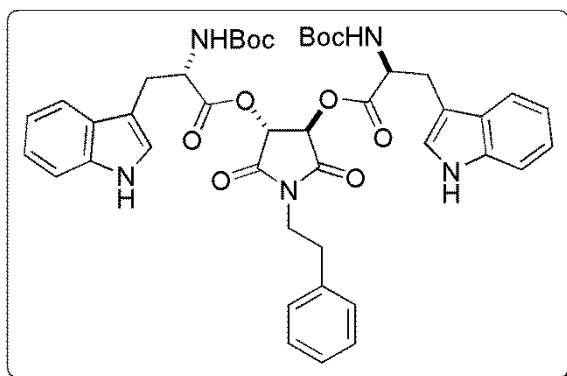
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-18.1): 2978; 2934; 2884; 1764; 1731; 1700; 1400; 1256; 1165; 1088; 701.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, E-18.2): δ 7,38 - 7,15 (m, 5 H); 5,95 - 5,81 (m, 2 H); 4,32 (dd, 2 H, *J* = 2,9, 8,8 Hz); 3,71 - 3,59 (m, 2 H); 2,88 - 2,75 (m, 2 H); 2,33 - 2,11 (m, 2 H); 2,04 - 1,71 (m, 6 H); 1,44 - 1,29 (m, 18 H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , E-18.3): δ 172,1; 171,9; 171,6; 171,4; 168,9; 168,8; 153,4; 152,7; 137,8; 128,5; 128,5; 126,5; 79,2; 79,1; 72,7; 72,6; 58,1; 46,2; 46,0; 32,5; 30,2; 29,9; 28,0; 27,8; 23,7; 23,6; 22,9; 22,7.

Imida 65



Características: óleo viscoso laranja

$[\alpha]_D = 74,8$ (c $2,54 \times 10^{-3}$ MeOH)

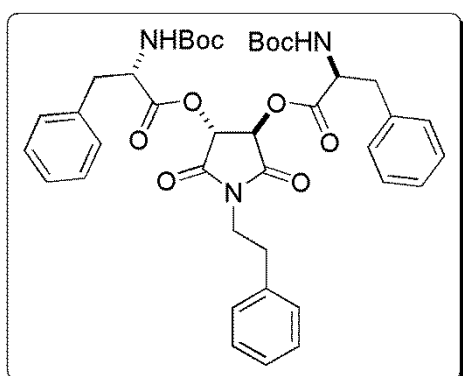
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-19.1): 3413; 2976; 2930; 2854; 1759; 1727; 1503; 1366; 1151; 1162; 743.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , E-19.2): δ 10,89 (sl, 2 H); 7,57 (d, 2 H, $J = 4,3$ Hz); 7,49 - 7,18 (m, 11 H); 7,18 - 6,89 (m, 4 H); 5,97 - 5,85 (m, 2 H); 4,42 - 4,16 (m, 2 H); 3,70 (t, 2 H, $J = 7,1$ Hz); 3,24 (dd, 2 H, $J = 4,3, 14,6$ Hz); 3,04 (dd, 2 H, $J = 10,0, 15,0$ Hz); 2,88 (t, 2 H, $J = 8,1$ Hz); 1,45 - 1,08 (m, 18 H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , E-19.3): δ 171,7; 169,1; 155,3; 137,8; 136,0; 128,6; 128,5; 126,9; 126,5; 123,9; 121,0; 118,4; 117,9; 111,4; 109,5; 78,4; 72,6; 54,4; 33,3; 32,6; 28,0.

Imida 66



Características: óleo viscoso branco opaco

$[\alpha]_D = 49,3$ (c $2,23 \times 10^{-3}$ MeOH)

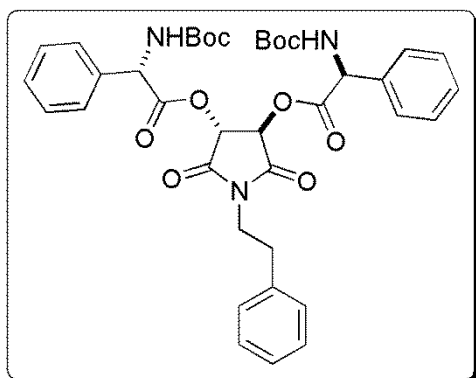
Dados espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-20.1): 3411; 2978; 2933; 1761; 1728; 1499; 1367; 1152; 1164; 1021749; 700.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , E-20.2): δ 7,49 (d, 2 H, $J = 7,8$ Hz), 7,41 - 7,20 (m, 15 H); 5,90 - 5,77 (m, 2 H); 4,28 (ddd, 2 H, $J = 4,4, 7,9, 10,5$ Hz); 3,72 - 3,58 (m, 2 H); 3,09 (dd, 2 H, $J = 4,3, 13,9$ Hz); 2,96 - 2,75 (m, 4 H); 1,32 (s, 18 H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , E-20.3): δ 171,3; 168,9; 155,2; 137,7; 137,2; 129,0; 128,5; 128,4; 128,2; 126,5; 78,4; 78,3; 72,5; 54,9; 35,9; 32,5; 28,0.

Ímida 67



Características: óleo visco branco

$[\alpha]_D = 76,5$ (c $1,96 \times 10^{-3}$ MeOH)

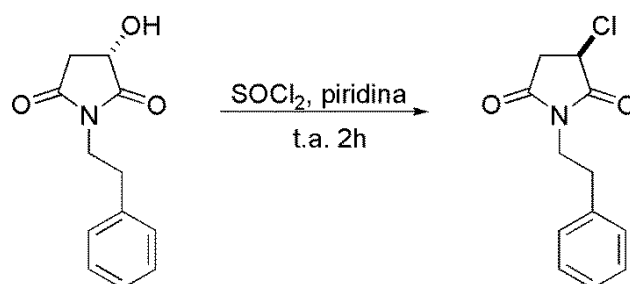
Dados espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-21.1): 336; 2978; 2932; 1763; 1729; 1497; 1367; 1249; 1162; 1051; 1026; 699.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E21.2): δ 7,46 - 7,06 (m, 15 H), 5,60 - 5,16 (m, 6 H), 3,83 - 3,64 (m, 2 H), 2,86 (quin, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 1,44 (sl, 18 H).

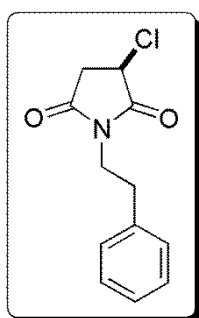
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-21.3): δ 170,1; 168,1; 168,0; 154,7; 154,7; 137,0; 136,9; 135,5; 135,4; 129,1; 129,1; 129,1; 128,9; 128,8; 128,8; 128,7; 128,6; 127,5; 127,4; 127,4; 126,9; 80,5; 73,4; 73,2; 73,0; 72,8; 57,4; 40,7; 40,6; 40,5; 33,1; 33,1; 33,0; 28,3.

Obtenção da (*R*)-3-cloro-1-fenetilpirrolidina-2,5-diona



Em um balão de 10 mL, foram adicionados 219,2 mg (1 mmol) da (*S*)-3-hidróxi-1-1fenetilpirrolidina-2,5-diona em 2 mL de cloreto de tionila (SOCl_2) previamente destilado. Em seguida, foram adicionados, gota-a-gota, 0,08 mL (1mmol) de piridina à temperatura ambiente. A mistura reacional foi posta em refluxo por 2 horas e o material resultante foi evaporado à pressão reduzida em evaporador rotatório. O óleo obtido foi purificado por meio de coluna cromatográfica de sílica gel (20% acetato de etila / 80% hexano) resultando em um sólido amarelado com 82 % de rendimento.

(*R*)-3-Cloro-1-fenetilpirrolidinona-2,5-diona 72



Características: óleo amarelo claro

$[\alpha]_D = 46,9$ (c 2,13 x 10^{-3} MeOH)

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, E-22.1): 2944; 1712; 1698; 1433; 1409; 1343; 1255; 1161; 1150; 957; 697.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-22.2): δ 7,40 - 7,16 (m, 5 H); 4,54 (dd, 1 H, $J = 4,0, 8,6$ Hz); 3,89 - 3,73 (m, 2 H); 3,21 (dd, 1 H, $J = 8,6, 18,8$ Hz); 2,99 - 2,87 (m, 2 H); 2,81 (dd, 1 H, $J = 4,0, 18,8$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-22.3): δ 172,7; 172,6; 137,1; 128,7; 128,5; 126,8; 48,5; 40,4; 39,0; 33,1.

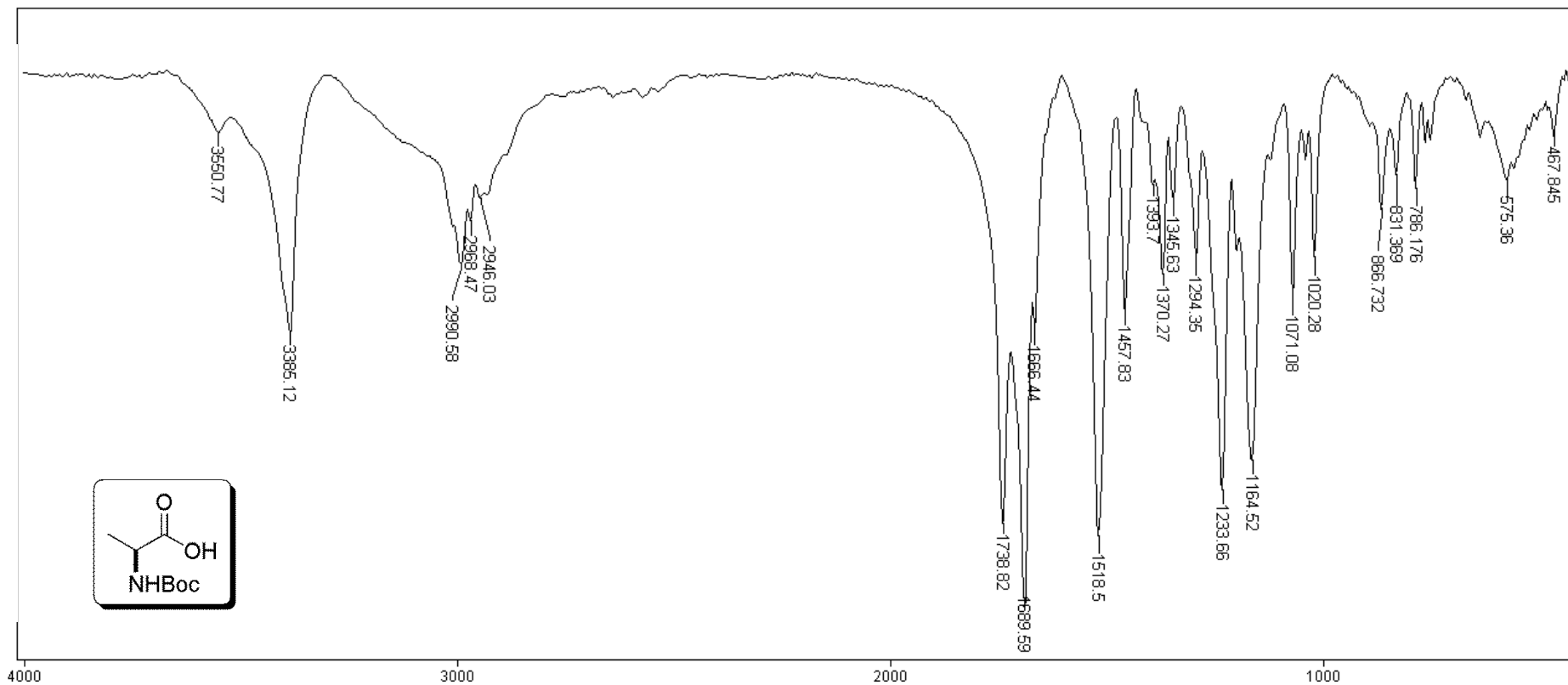
Bibliografia

- ¹ Filho, V. C.; Campos, F.; Corrêa, R. *Quim. Nova* **2003**, 26, 230.
- ² Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products: a biosynthetic approach*, **2008**, Wiley West Sussex, 88.
- ³ Rawat, J. S.; Nimachow, G.; Dai, O.; Norbu, L.; Loder, T. *Sci. & Cult.* **2011**, 77, 46.
- ⁴ Dua, R.; Shrivastava, S.; Sonwane, S. K.; Srivastava, S. K. *Advan. Biol. Res.* **2011**, 5, 120.
- ⁵ Valverde, M. G.; Torroba, T. *Molecules*, **2005**, 10, 318.
- ⁶ <http://goldbook.iupac.org/I02948.html>, acessado em janeiro de 2013.
- ⁷ Hargreaves, M. K.; Pritchard, J. G.; Dave, H. R. *Chem. Rev.* **1970**, 70, 439.
- ⁸ Kossakowski, J.; Jarocka, M. *Il Farmaco*. **2001**, 56, 785.
- ⁹ Andricopulo, A. D.; Müller, L. A.; Cechinel Filho, V.; Cani, G. S.; Roos, J. F.; Corrêa, R.; Santos, A. R. S.; Nunes, R. J.; Yunes, R. A. *Il Farmaco* **2000**, 55, 319.
- ¹⁰ Nowak-Sliwinska, P.; Storto, M.; Cataudella, T.; Ballini, J. P.; Catz, R.; Giorgio, M.; Bergh, H.; Plyte, S.; Wagnières, G. *Microvasc. Res.* **2012**, 83, 105.
- ¹¹ Komoda, M.; Kakuta, H.; Takahashi, H.; Fujimoto, Y.; Kadoya, S.; Kato, F.; Hashimoto, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 121.
- ¹² Arya, S.; Kumar, S.; Rani, R.; Kumar, N.; Roy, P.; Sondhi, S. M. *Med. Chem. Res.* **2013**, Publicado online 05 janeiro 2013.
- ¹³ Sonoda, T.; Kabayashi, K.; Ubutaka, M.; Osada H.; Isono, K. *J. Antibiot.* **1992**, 45, 1963.
- ¹⁴ Mehta, N. B.; Phillips, A. P.; Fu, F.; Lui, F.; Brooks, R. E. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1012.
- ¹⁵ Walker, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 665.
- ¹⁶ Reddy, P. Y.; Kondo, S.; Toru, T.; Ueno, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2652.
- ¹⁷ Chandrasekhar, S.; Takhi, M.; Uma, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8089.
- ¹⁸ Peng, Y.; Song, G.; Qian, X. *Synthetic Commun.* **2001**, 31, 1927.
- ¹⁹ Benjamin, E.; Hijji, Y. *Molecules* **2008**, 13, 157.
- ²⁰ Porter, S. R.; Jorge, Jr. J. *Oral Oncol.* **2002**, 38, 527.
- ²¹ Teng, B.; Zheng, J.; Huang, P.; Huang, H. *Chin. J. Chem.* **2011**, 29, 1312.
- ²² Gale, K. E. *Cancer Res. Suppl.* **1982**, 42, 3389.

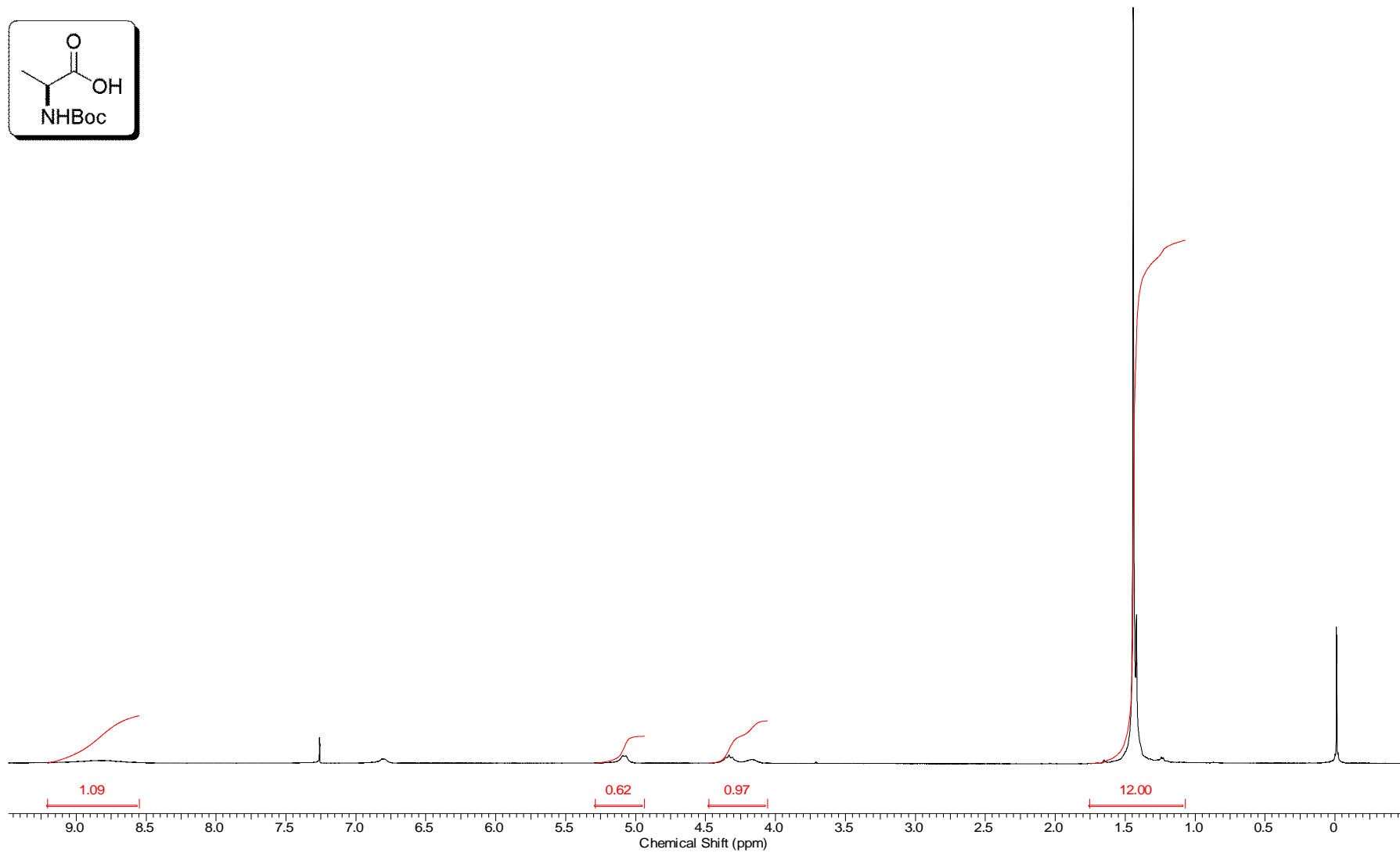
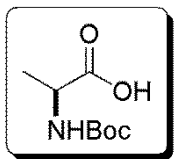
- ²³ Sugawara, K.; Nishiyama, Y.; Toda, S.; Komiyama, N.; Hatori, M.; Moriyama, T.; Sawada, Y.; Kamei, H.; Konishi, M.; Oki, T. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1433.
- ²⁴ Takeri, M.; Tachibana, M.; Kaneda, A.; Ito, A.; Ishikawa, Y.; Nishiyama, S.; Goto, R.; Yamashita, K.; Shibasaki, S.; Hirokata, G.; Ozaki, M.; Todo, S.; Umezawa, K. *Inflamm. Res.* **2011**, *60*, 879.
- ²⁵ Müller, W. J.; Albertyn, J.; Smit, M. S. *Can. J. Microbiol.* **2007**, *53*, 509.
- ²⁶ Lee, J.; Son, K.; Kim, M.; Jung, G.; Choi, J.; Lee, E. S.; Park, M. *Arch. Pharm. Res.* **1999**, *22*, 491.
- ²⁷ Michalska, D.; Morzyk, B.; Bieńko, D. C.; Wojciechowski, W. *Med. Hypotheses* **2000**, *54*, 472.
- ²⁸ Bieńko, D. C.; Michalska, D.; Roszak, S.; Wojciechowski, W.; Nowak, M. J.; Lapinski, L. *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 7834.
- ²⁹ Estour, F.; Ferranti, V.; Chabenat, C.; Toussaint, E.; Galons, H.; Lafont, O. *J. Pharmaceut. Biomed.* **2007**, *45*, 237
- ³⁰ Barbosa, P. S.; Abreu, A. S.; Batista, E. F.; Guilhon, G. M. S. P.; Müller, A. H.; Arruda, M. S. P.; Santos, L. S.; Arruda, A. C.; Secco, R. S. *Biochem. Syst. Ecol.* **2007**, *35*, 887.
- ³¹ Parks, J.; Gyesltshen, T.; Prachyawarakorn, V.; Mahidol, C.; Ruchirawat, S.; Kittakoop, P. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 992.
- ³² Guimarães, L. R. C.; Rodrigues, A. N. D.; Marinho, P. S. B.; Muller, A. H.; Guilhon, G. M. S.; Santos, L. S.; Nascimento, J. L. M.; Silva, E. O. *Parasitol. Res.* **2010**, *107*, 1075.
- ³³ Suárez, A. I.; Blanco, Z.; Compagnone, R. S.; Salazar-Bookman, M. M.; Zapata, V.; Alvarado, C. *J. Ethnopharmacology* **2005**, *105*, 99.
- ³⁴ Nakano, T.; Djerassi, C.; Corral, R. A.; Orazi, O. O. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1184.
- ³⁵ Moreira, R. Y. O.; Brasil, D. S. B.; Alves, C. N.; Guilhon, G. M. S. P.; Santos, L. S.; Arruda, M. P.; Müller, A. H.; Barbosa, P. S.; Abreu, A. S.; Silva, E. O.; Rumjanek, V. M.; Souza JR, J.; Silva, A. B. F.; Santos, R. H. A. *Int. J. Quantum Chem.* **2008**, *108*, 513.
- ³⁶ Ministério da Saúde, Secretária de Vigilância em Saúde, *Manual De Vigilância Da Leishmaniose Tegumentar Americana*, ISVS, Brasília, **2007**.
- ³⁷ Silva, L. L.; Joussef, A. C. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 1351.
- ³⁸ Neves Filho, R. A. W.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1504.

- ³⁹ a) Park, M.; Lee, J.; Choi, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1297. b) Hudkins, R. L.; DeHaven-Hudkins, D. L.; Doukas, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 979.
- ⁴⁰ Filho, V. C.; Corrêa, R.; Vaz, Z.; Calixto, J. B.; Nunes, R. J.; Pinheiro, T. R.; Andricopulo, A. D.; Yunes, R. A. *Il Farmaco* **1998**, *53*, 55.
- ⁴¹ Groutas, W. C.; Brubaker, M. J.; Stanga, M. A.; Castrisos, J. C.; Crowley, J. P.; Schatz, E. J. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1607.
- ⁴² Malochet-Grivois, C.; Cotelle, P.; Biard, J. F.; Hénichart, J. P.; Debitus, C.; Roussakis, C.; Verbist, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6701.
- ⁴³ Lee, Y. S.; Kang, D. W.; Lee, S. J.; Park, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7149.
- ⁴⁴ Čaplar, V.; Žinič, M.; Pozzo, J. L.; Fages, F.; Miedlen-Gundert, G.; Vögtle, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4048.
- ⁴⁵ Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O.; Vercillo, O. E.; Silva, W. A.; Matos, R. A. F. *Synlett.* **2003**, *15*, 2351.
- ⁴⁶ Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522.
- ⁴⁷ Rawal, V. H.; Jones, R. J. Cava, M. P. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 19.
- ⁴⁸ Wang, J.; Wang, J.; Liu, J.; Wang, S.; Pei, J. *J. Chem. Eng. Data* **2010**, *55*, 1735.
- ⁴⁹ Cordero, F. M.; Pisaneschi, F.; Batista, K. M.; Valenza, S.; Macheti, F.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 856.
- ⁵⁰ Amargo W.L.F *Purification of Laboratory Chemicals* **2000**, Butterworth Heinemann.

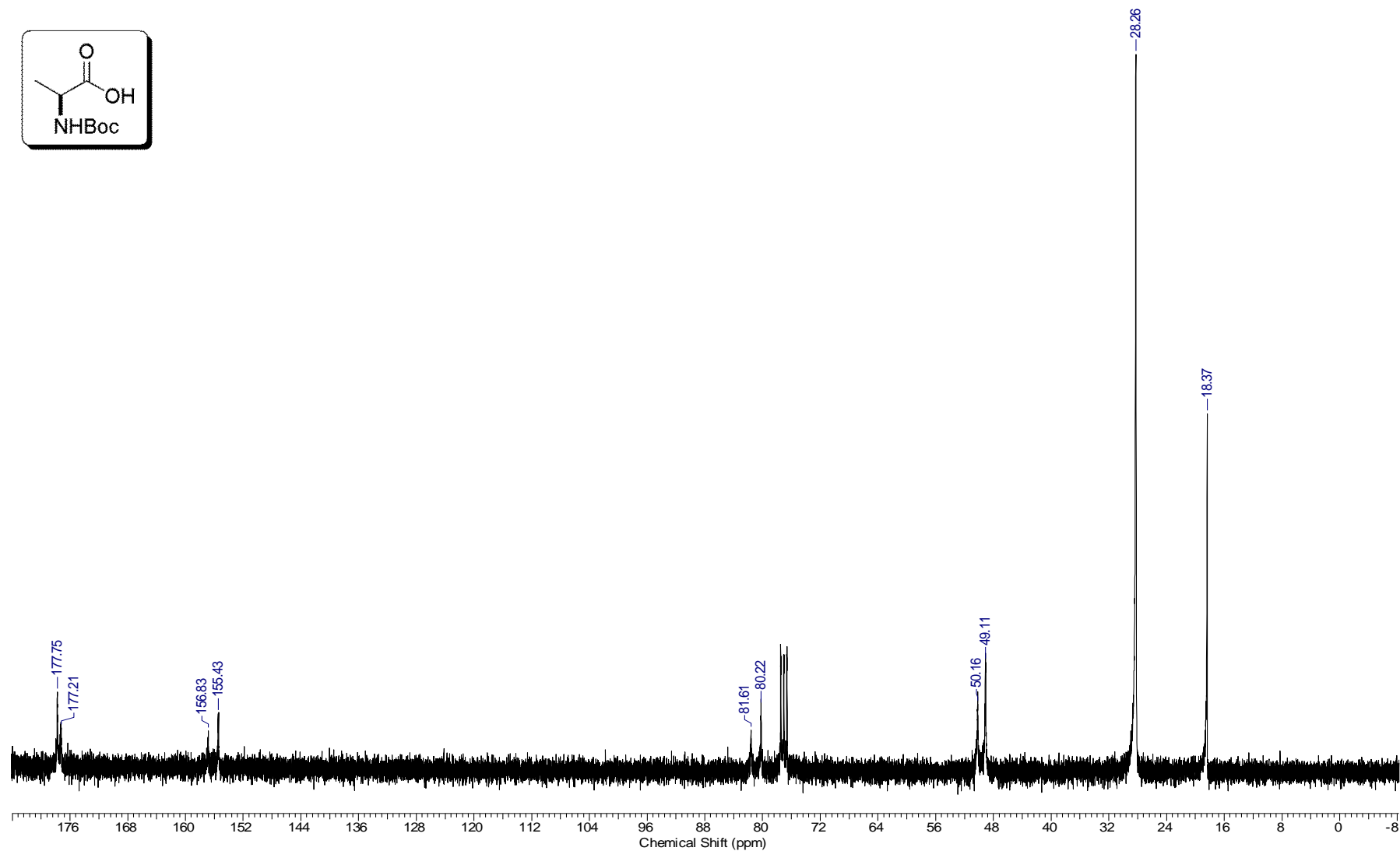
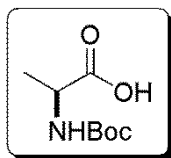
Anexos



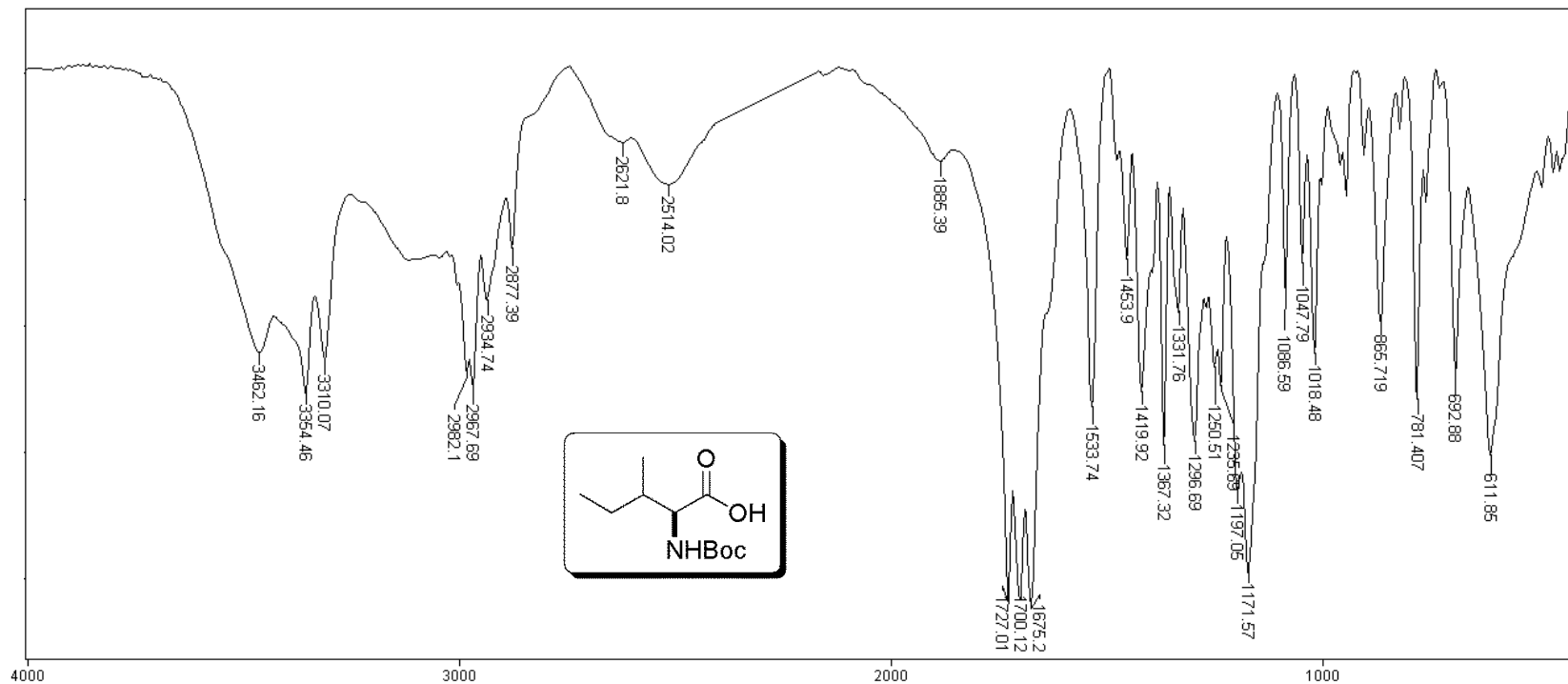
Espectro E – 1.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 43



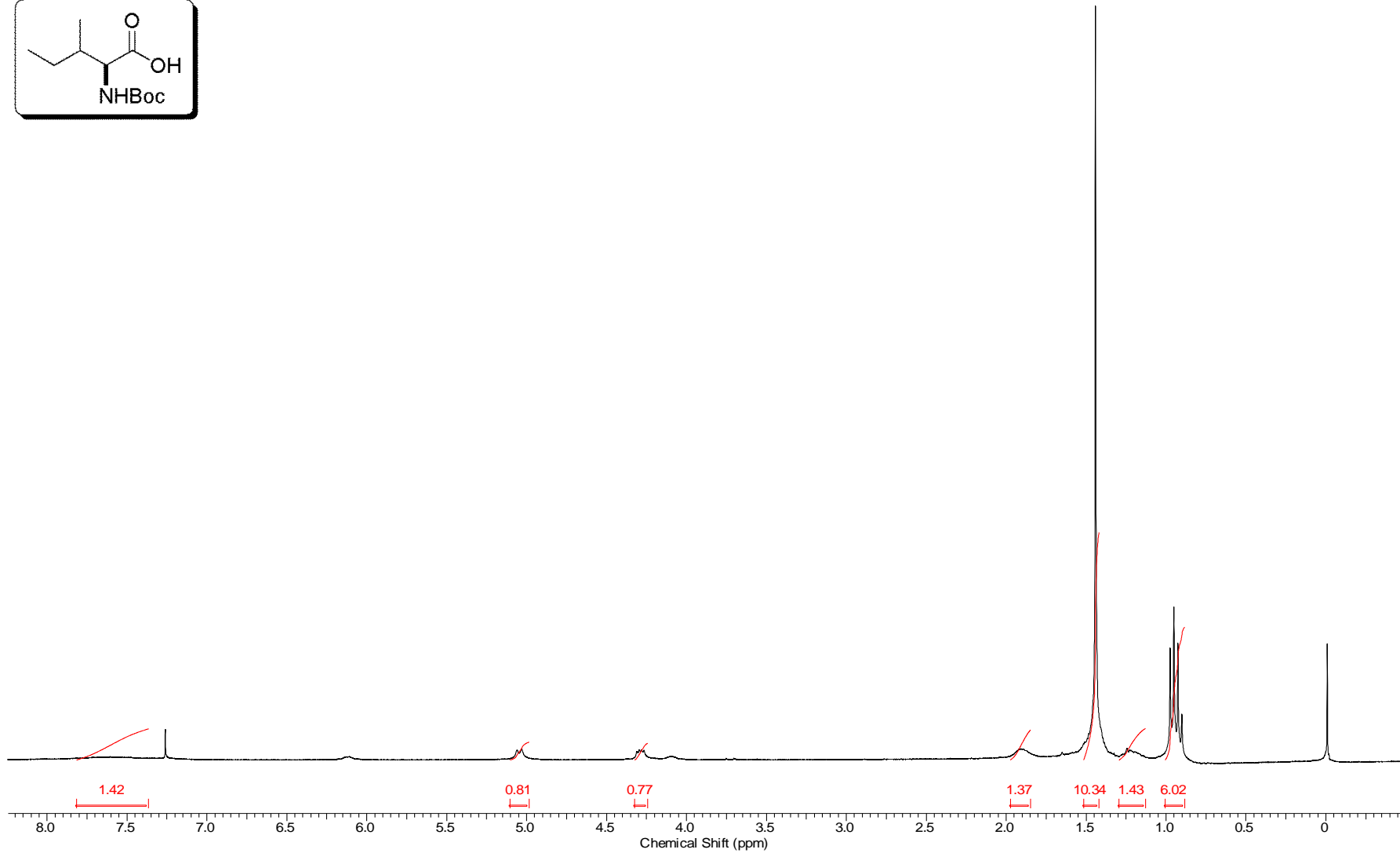
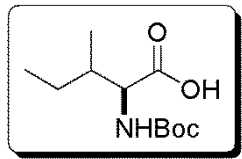
Espectro E - 1.2 - (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) - Composto 43



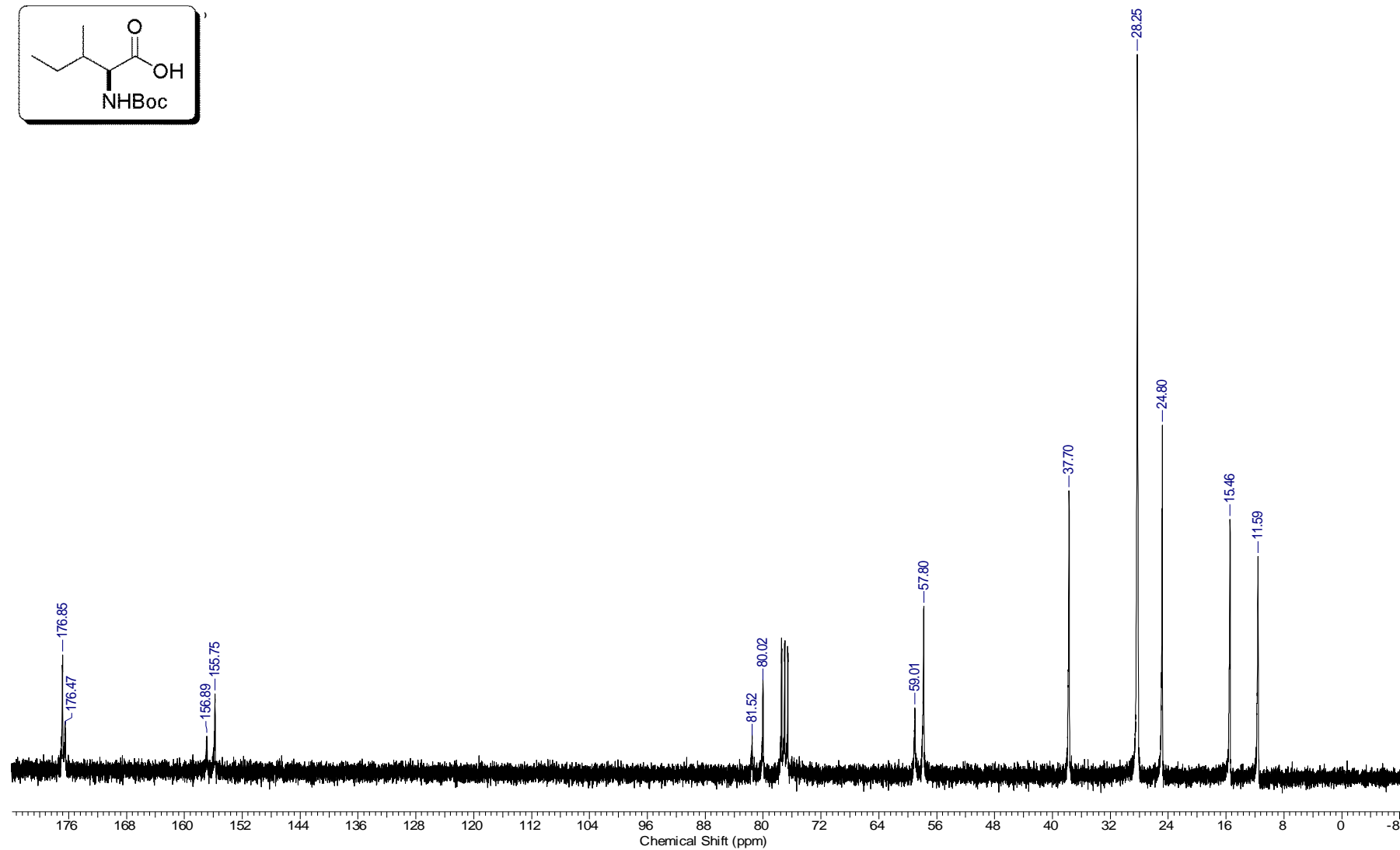
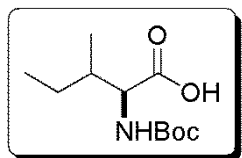
Espectro E - 1.3 - (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) - Composto 43



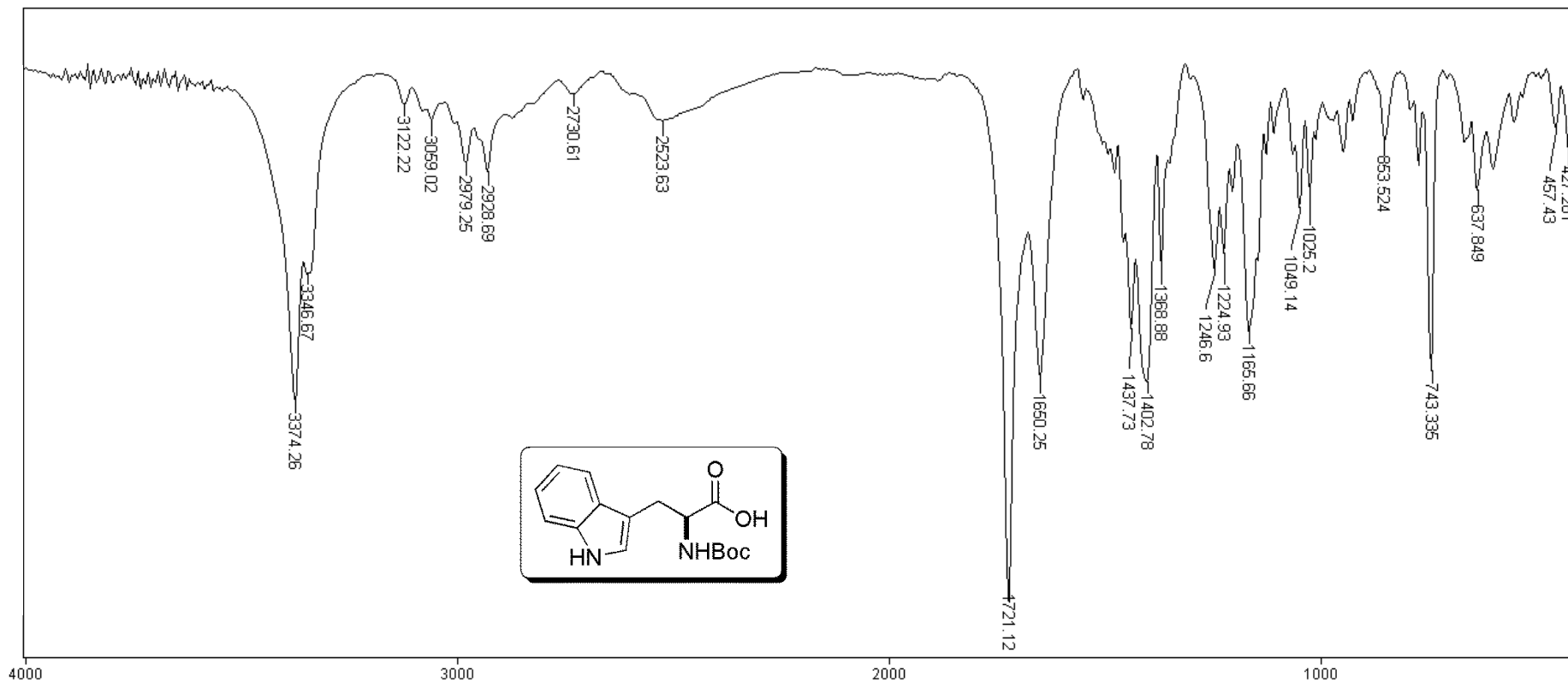
Espectro E – 2.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 44



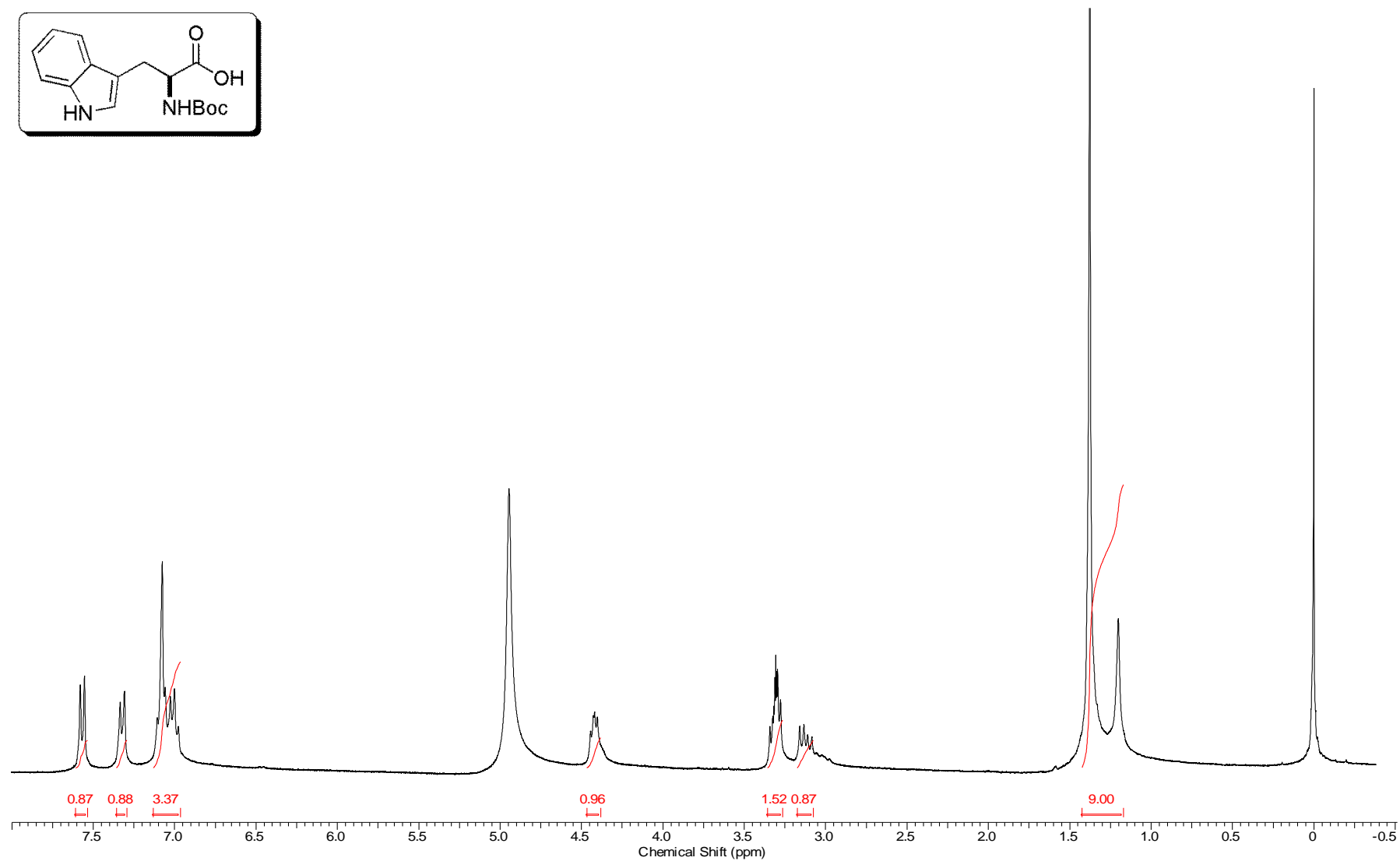
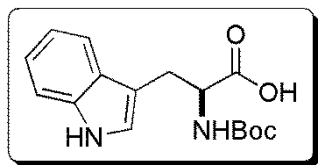
Espectro E - 2.2 - (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) - Composto 44



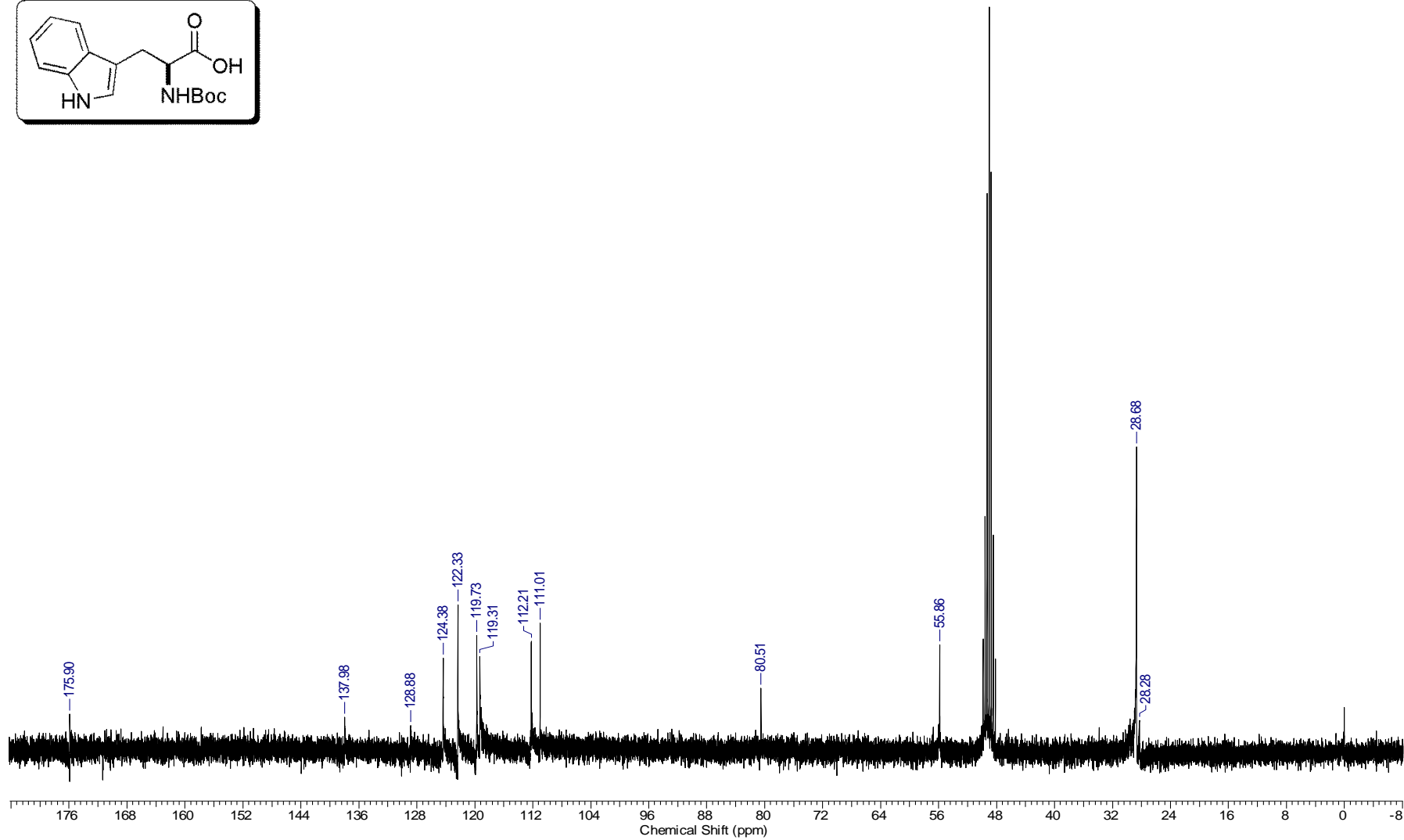
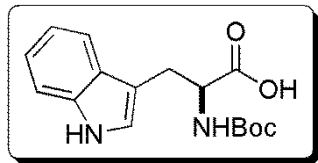
Espectro E - 2.3 - (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) - Composto 44



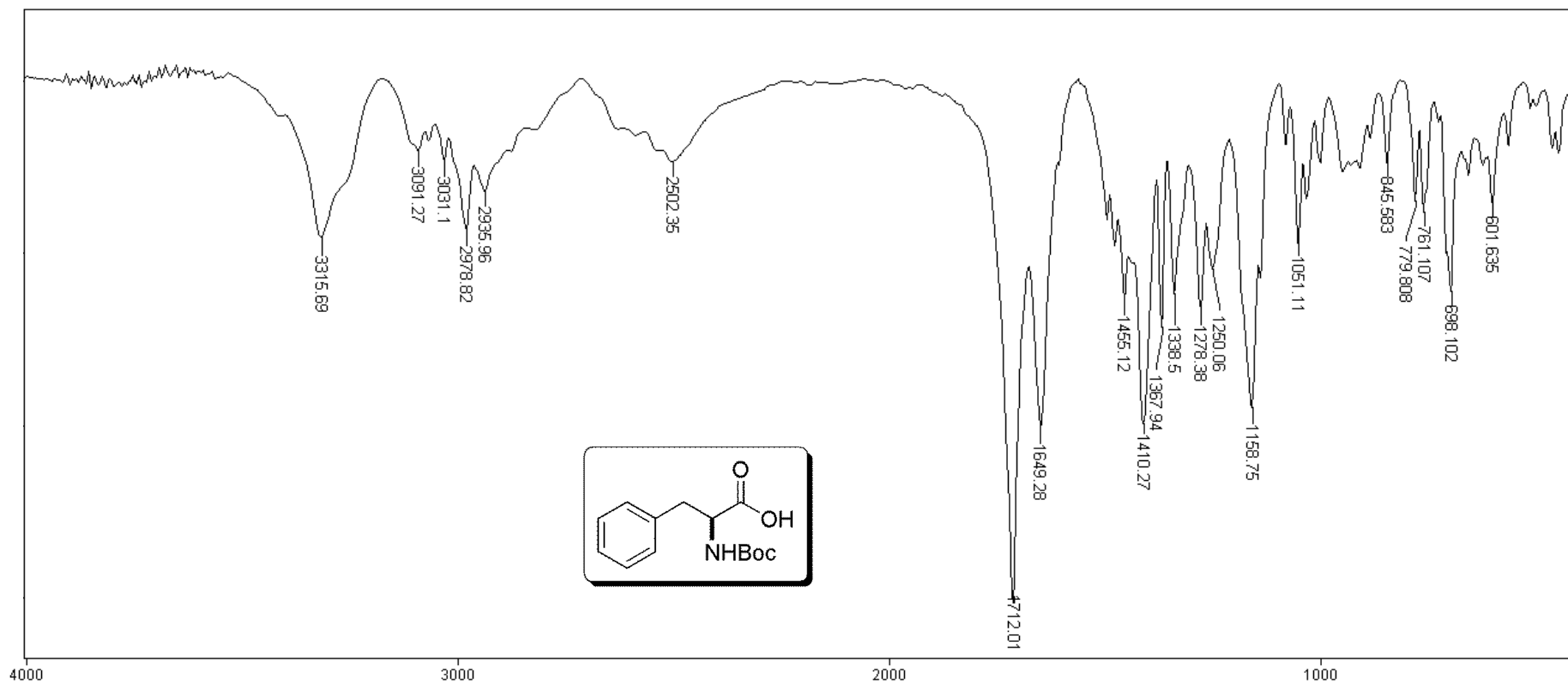
Espectro E – 3.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 46



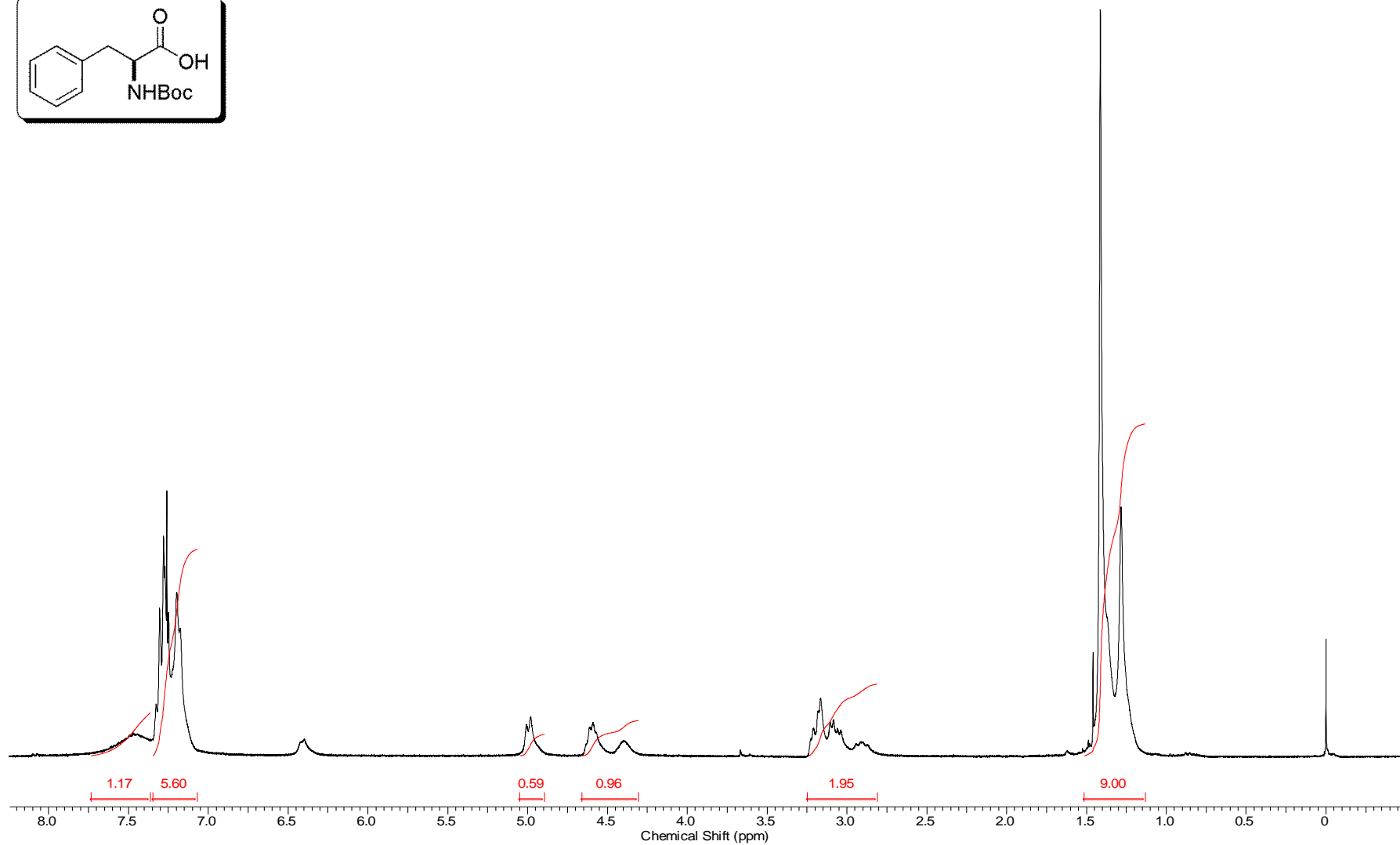
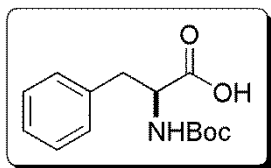
Espectro E – 3.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CD_3OD) – Composto 46



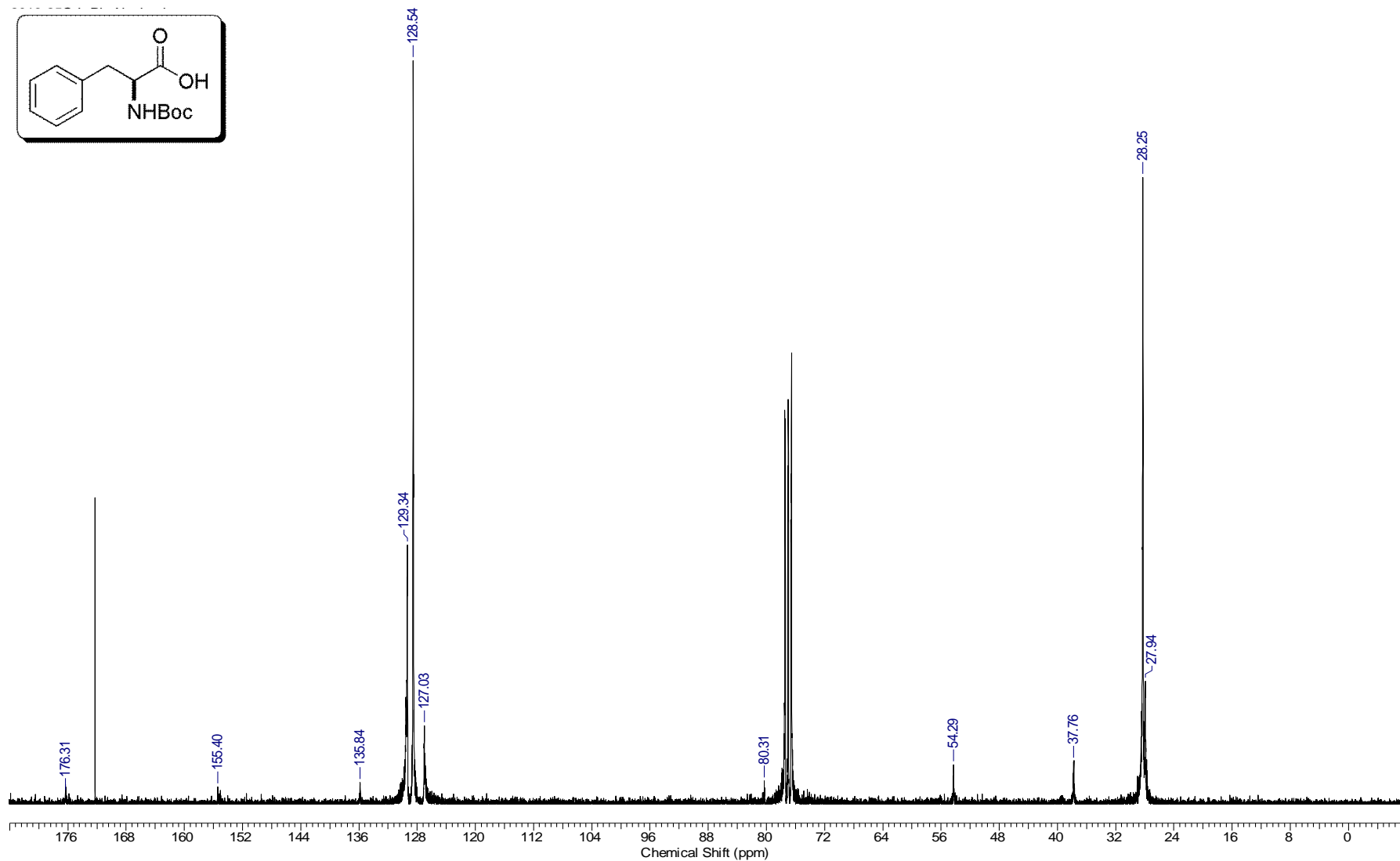
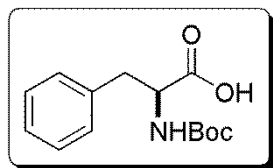
Espectro E – 3.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CD_3OD) – Composto 46



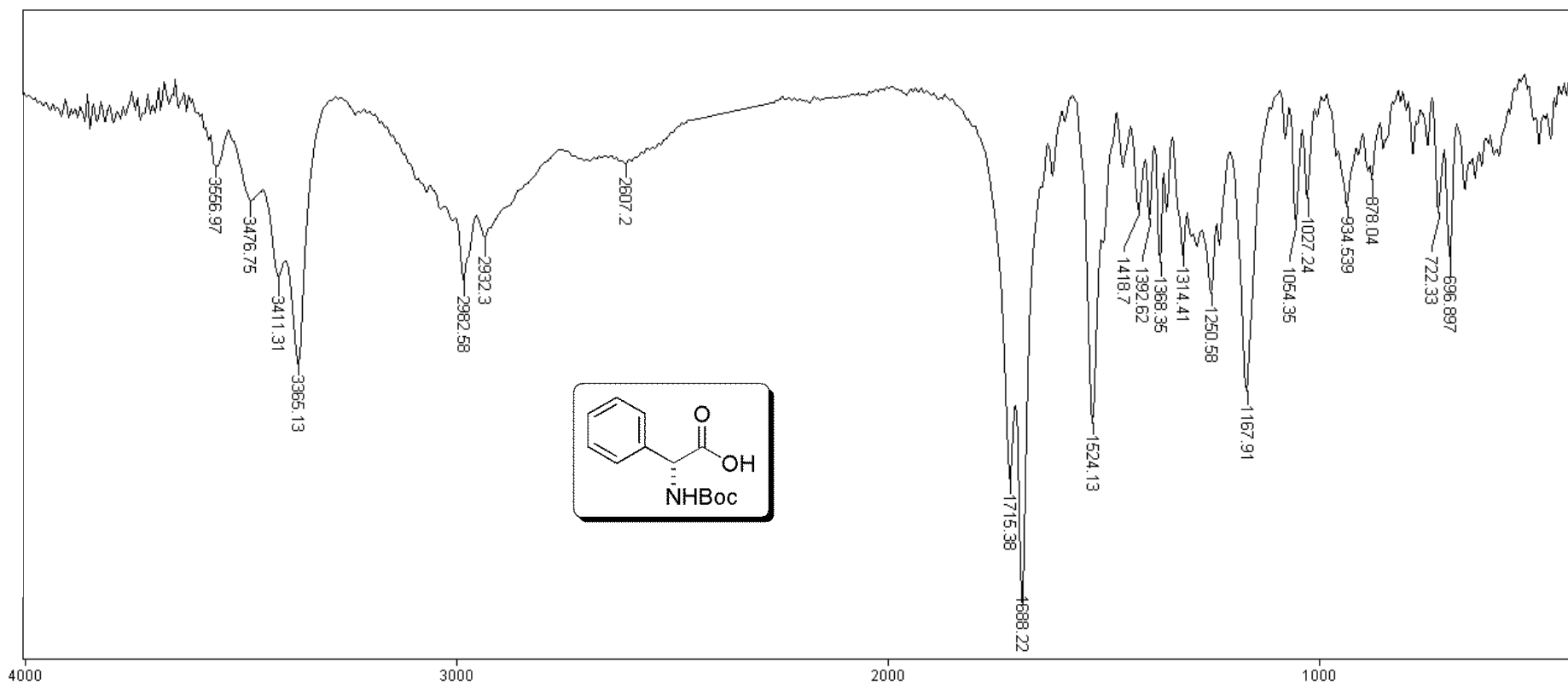
Espectro E – 4.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 47



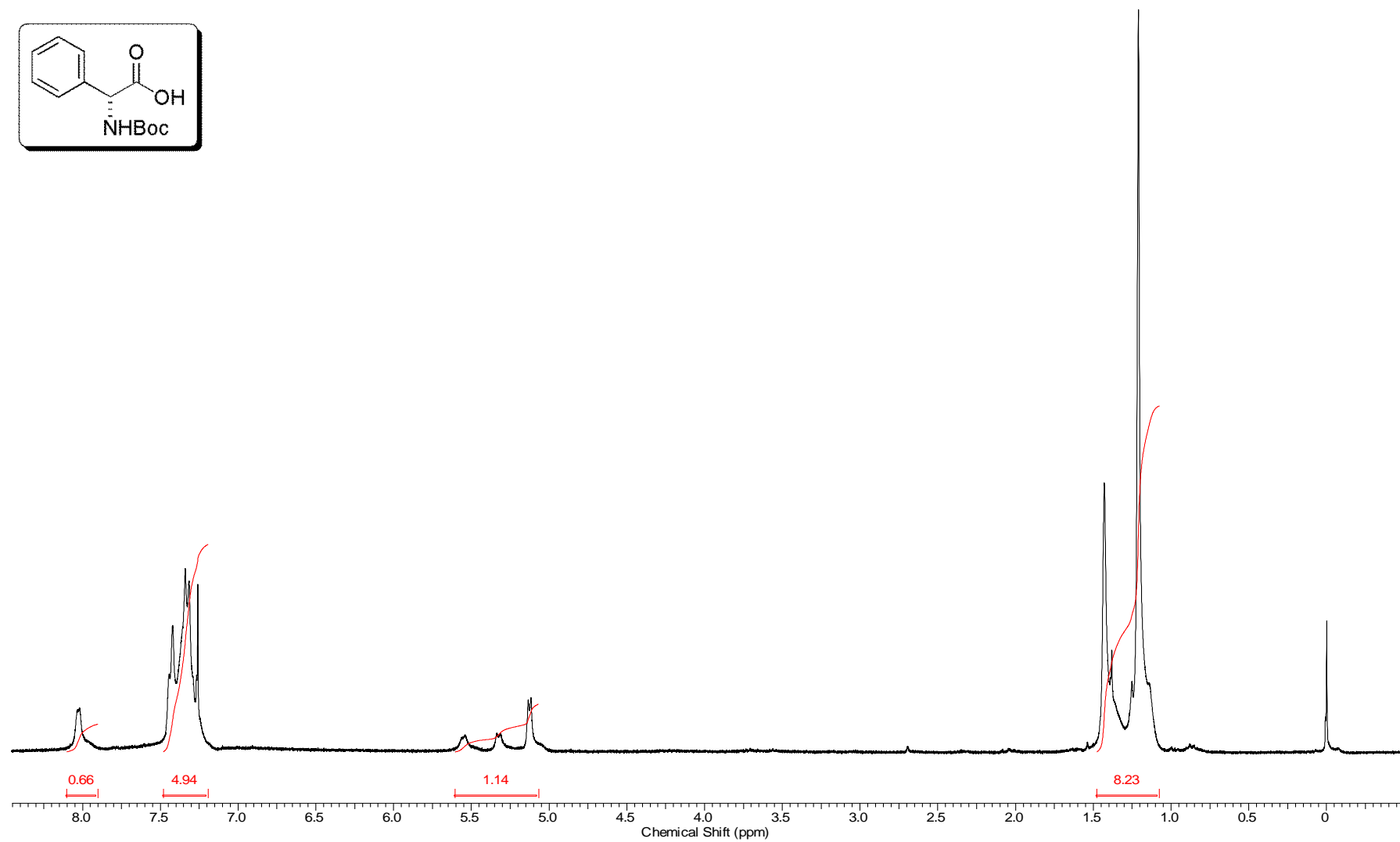
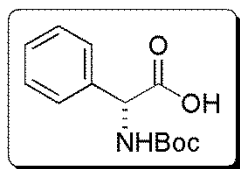
Espectro E - 4.2 - (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) - Composto 47



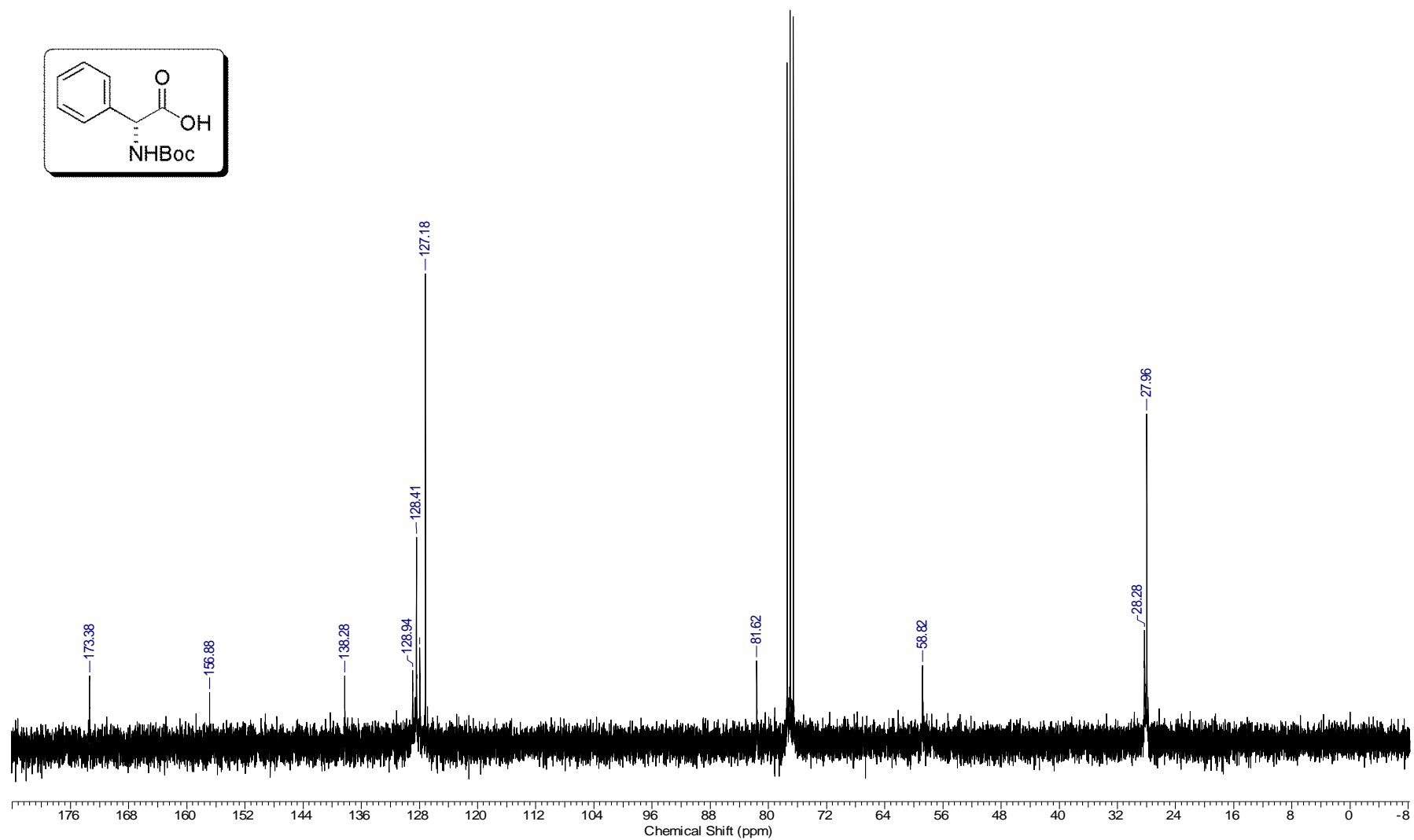
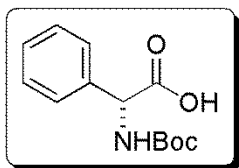
Espectro E - 4.3 - (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) - Composto 47



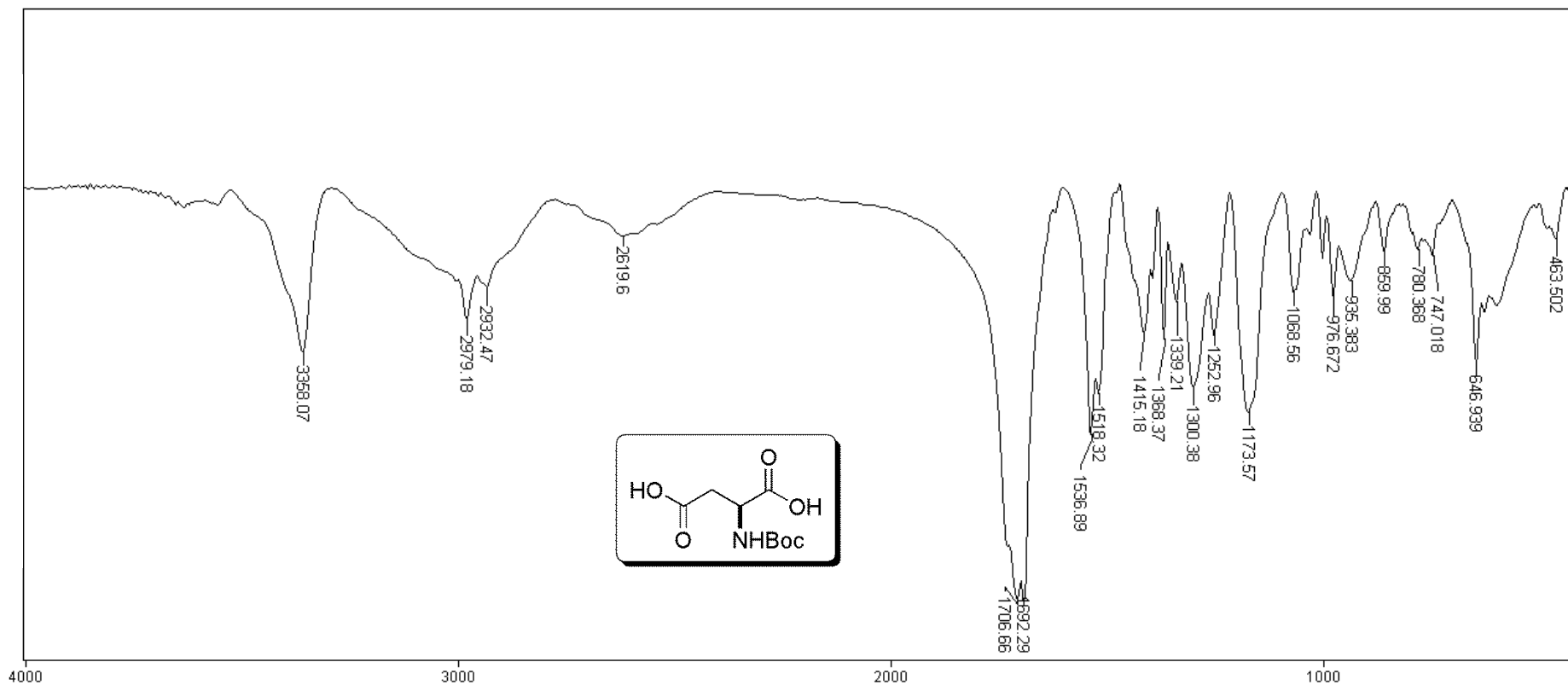
Espectro E – 5.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 48



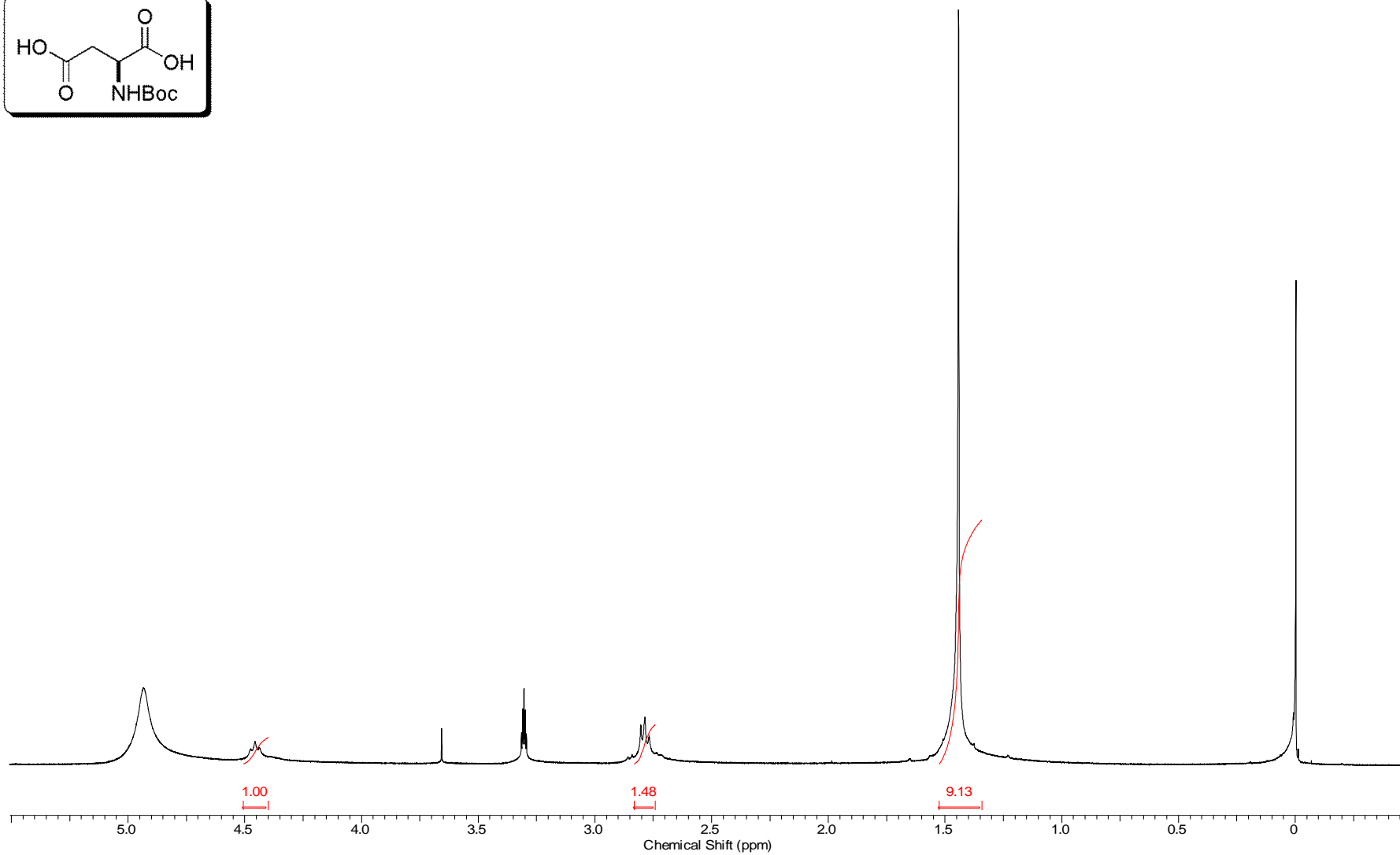
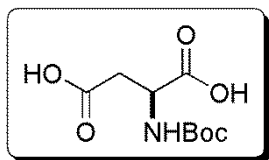
Espectro E – 5.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 48



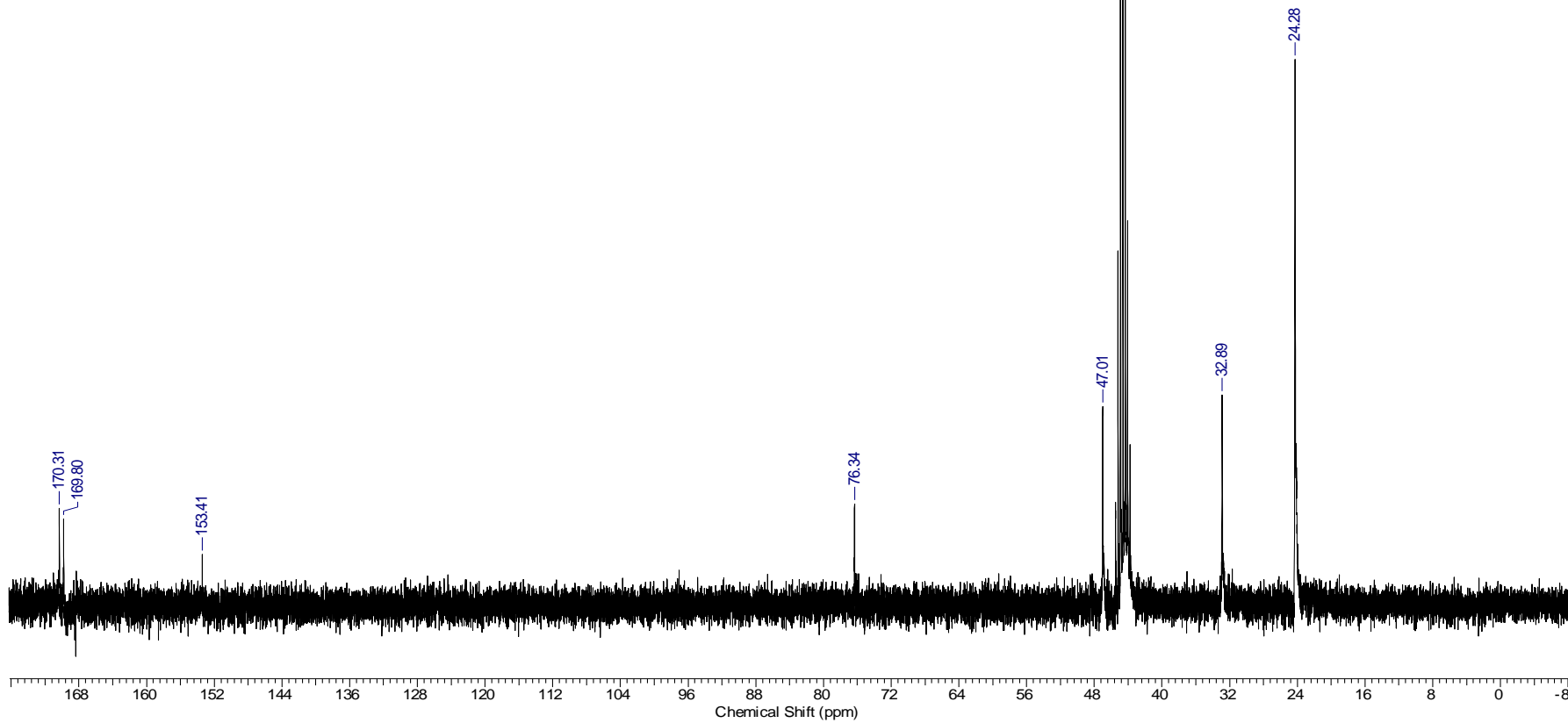
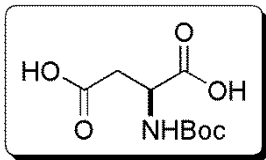
Espectro E – 5.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 48



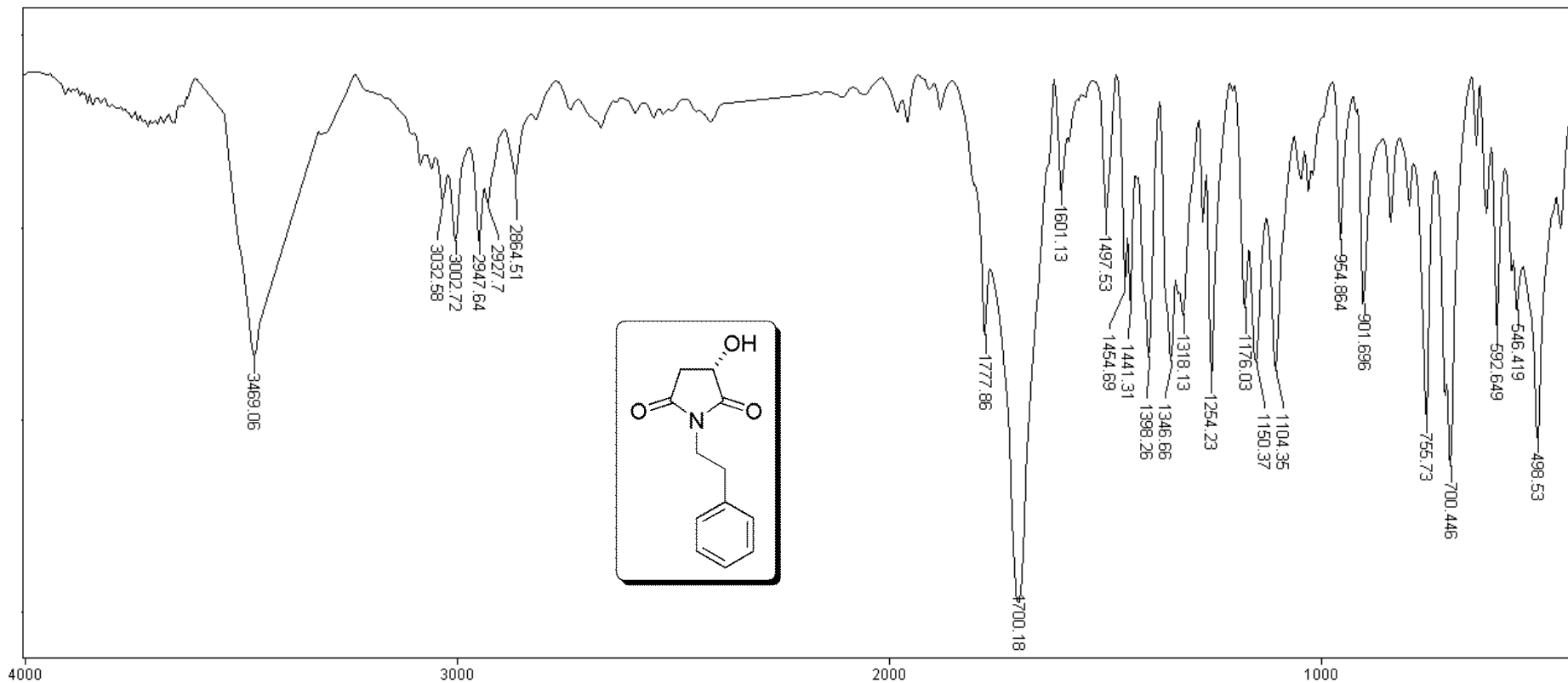
Espectro E – 6.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 70



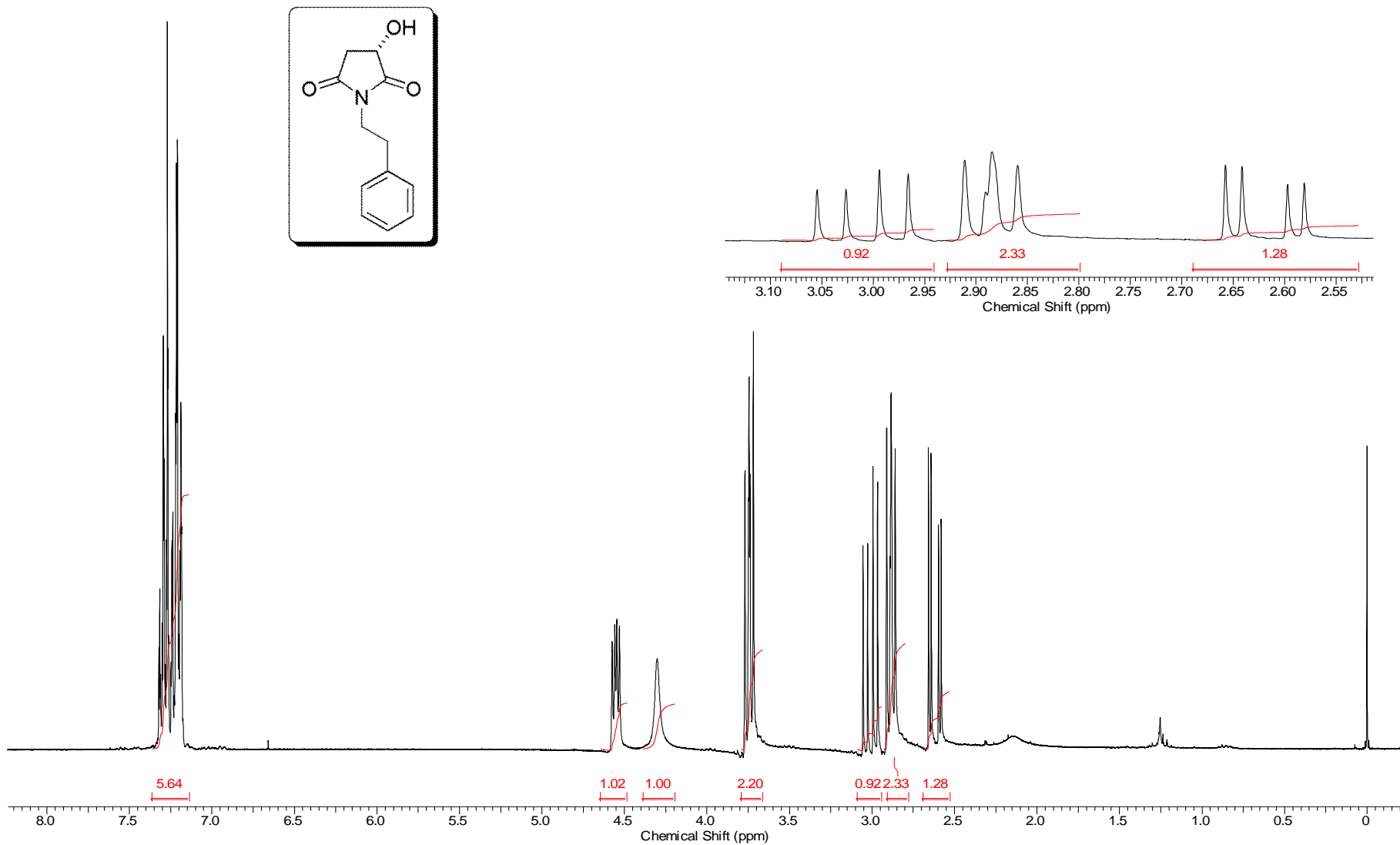
Espectro E – 6.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CD_3OD) – Composto 70



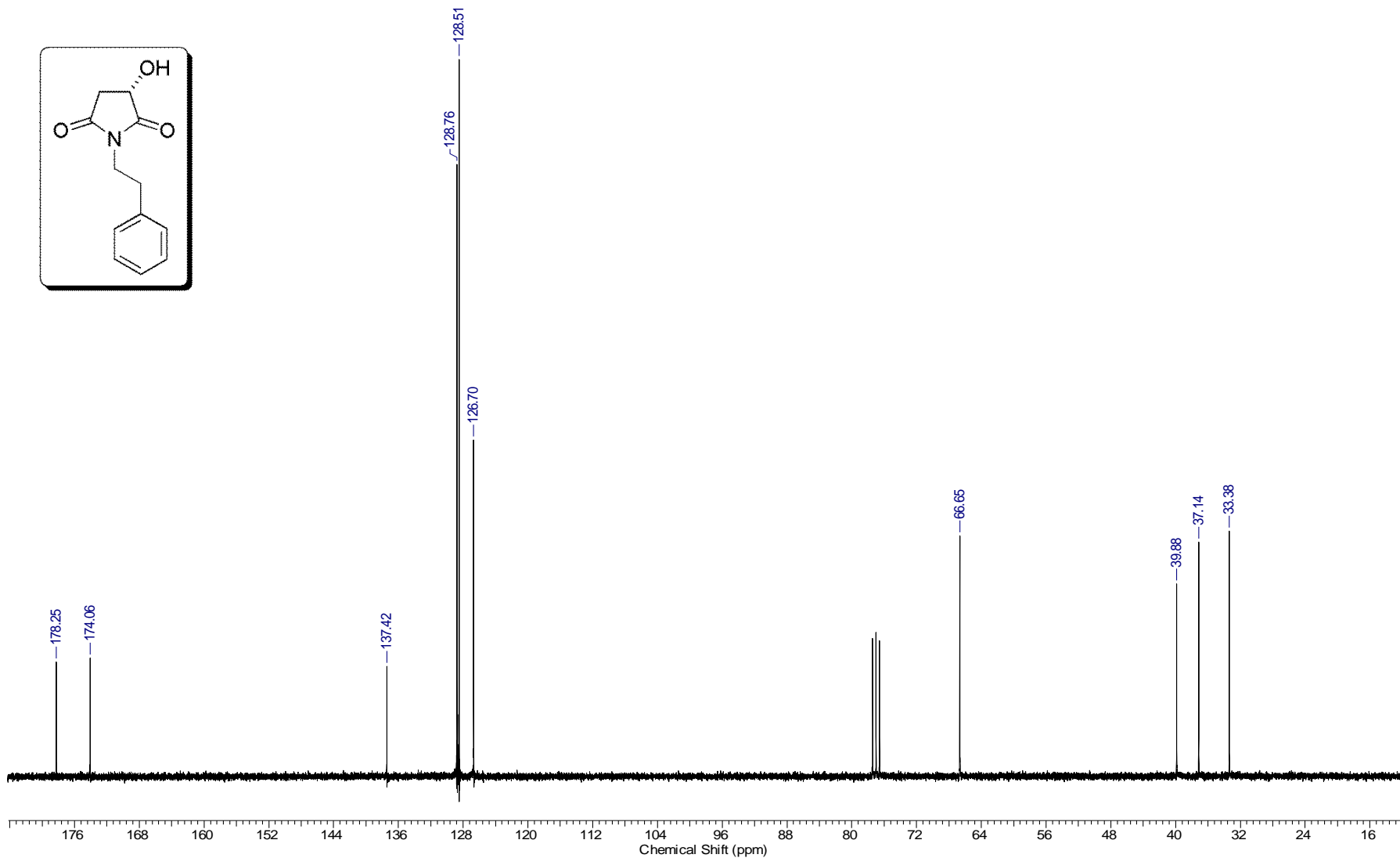
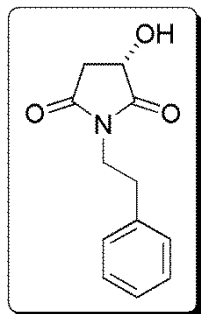
Espectro E – 6.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CD_3OD) – Composto 70



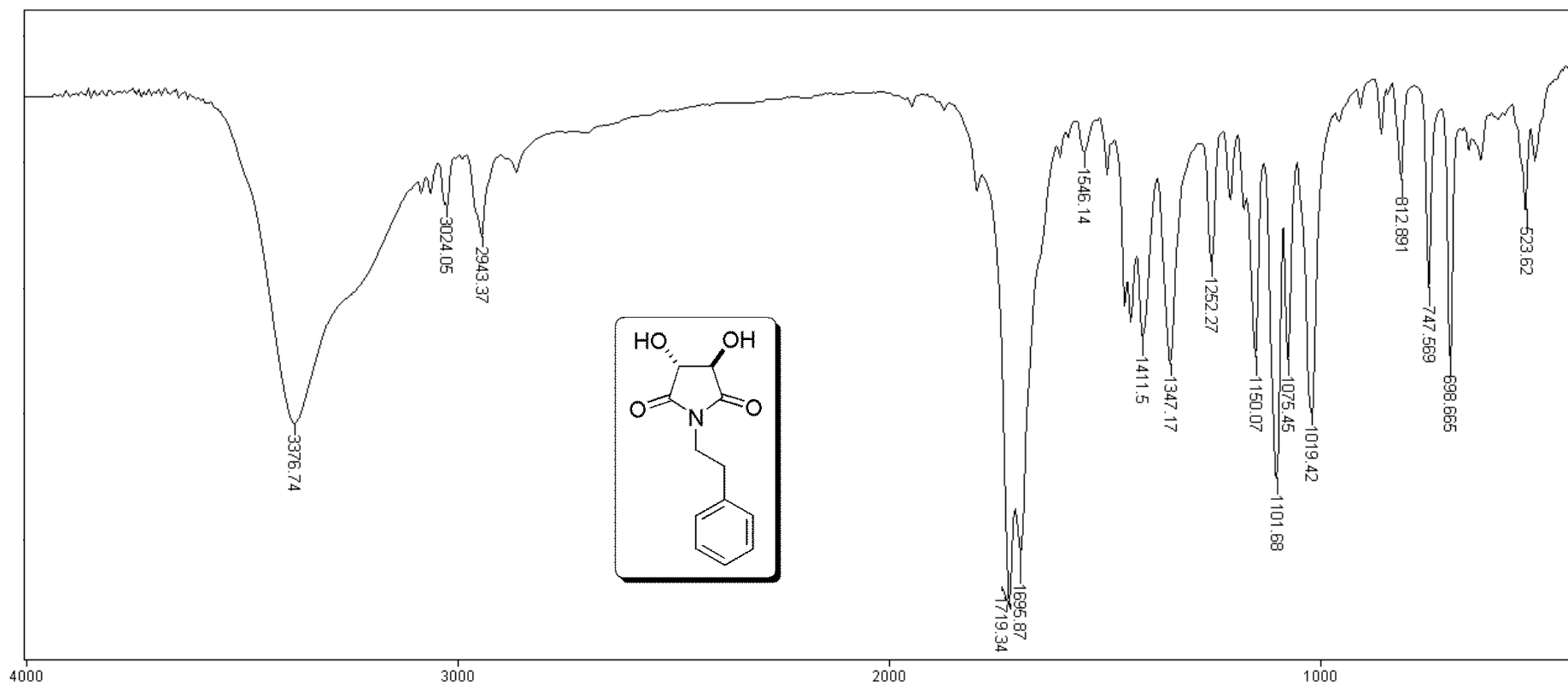
Espectro E – 7.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 41



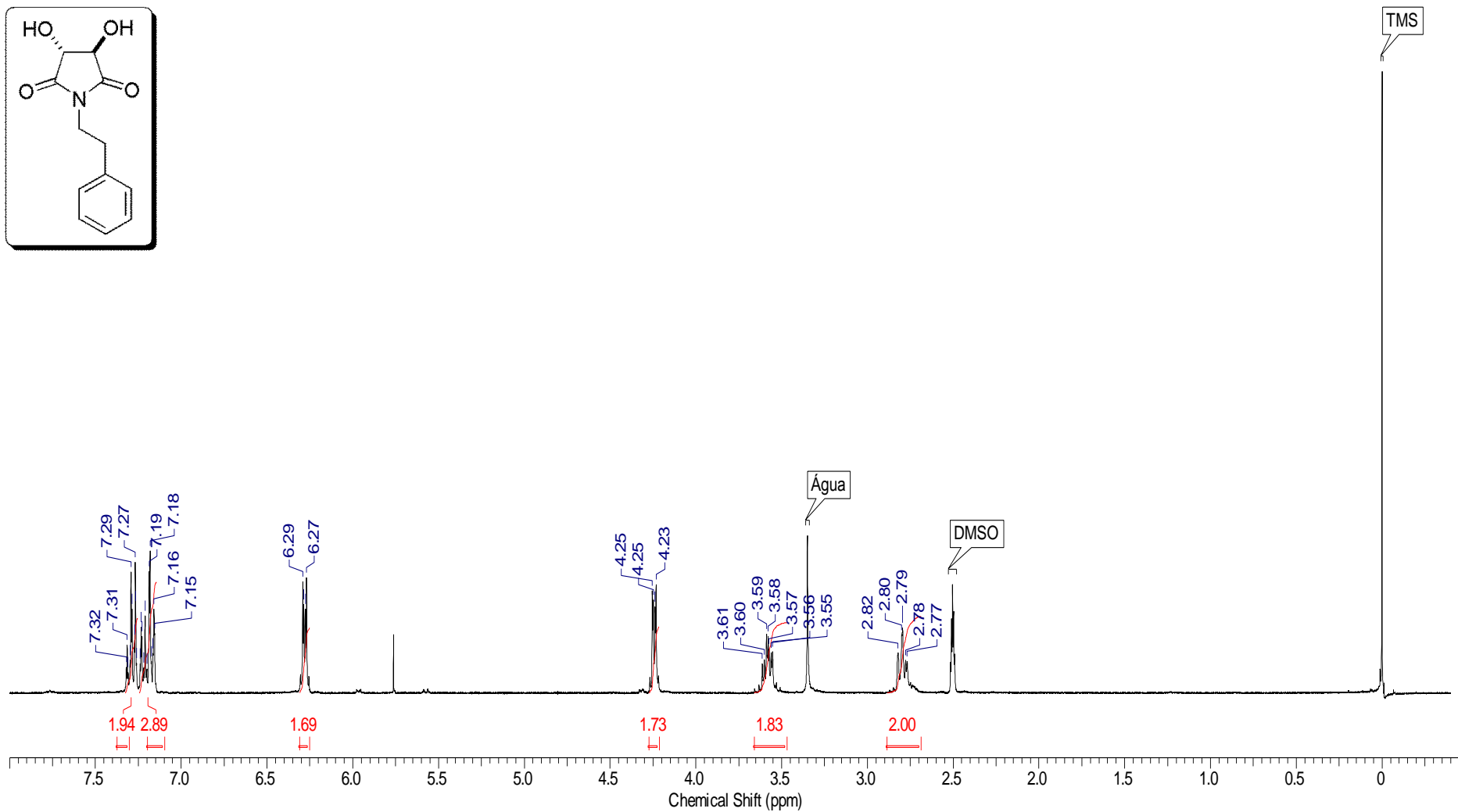
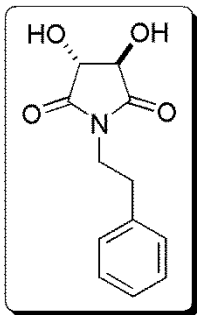
Espectro E – 7.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto 41



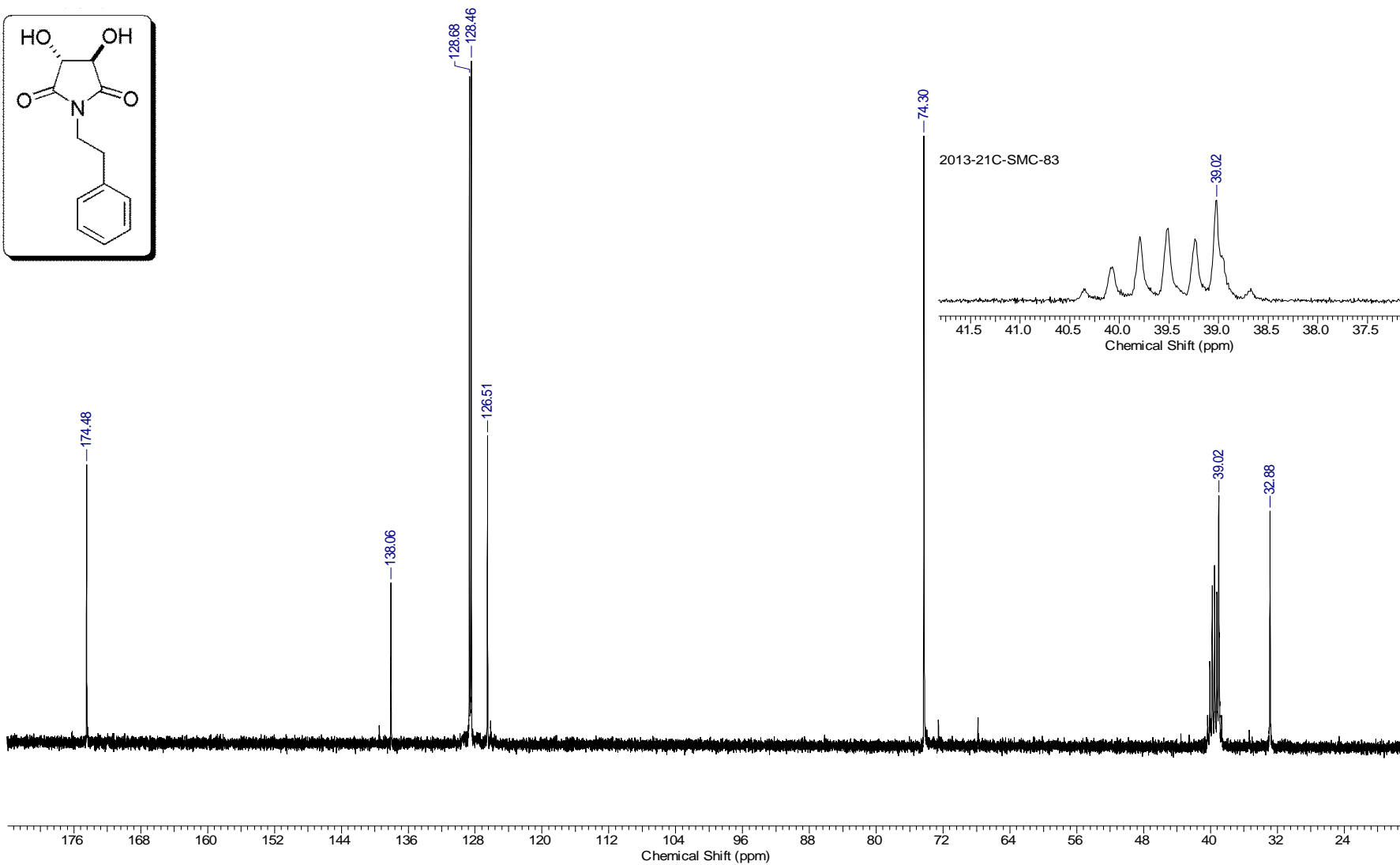
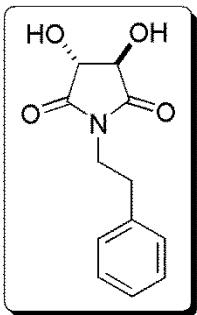
Espectro E – 7.3 – (RMN de ¹³C, 75,45 MHz, CDCl₃) – Composto 41



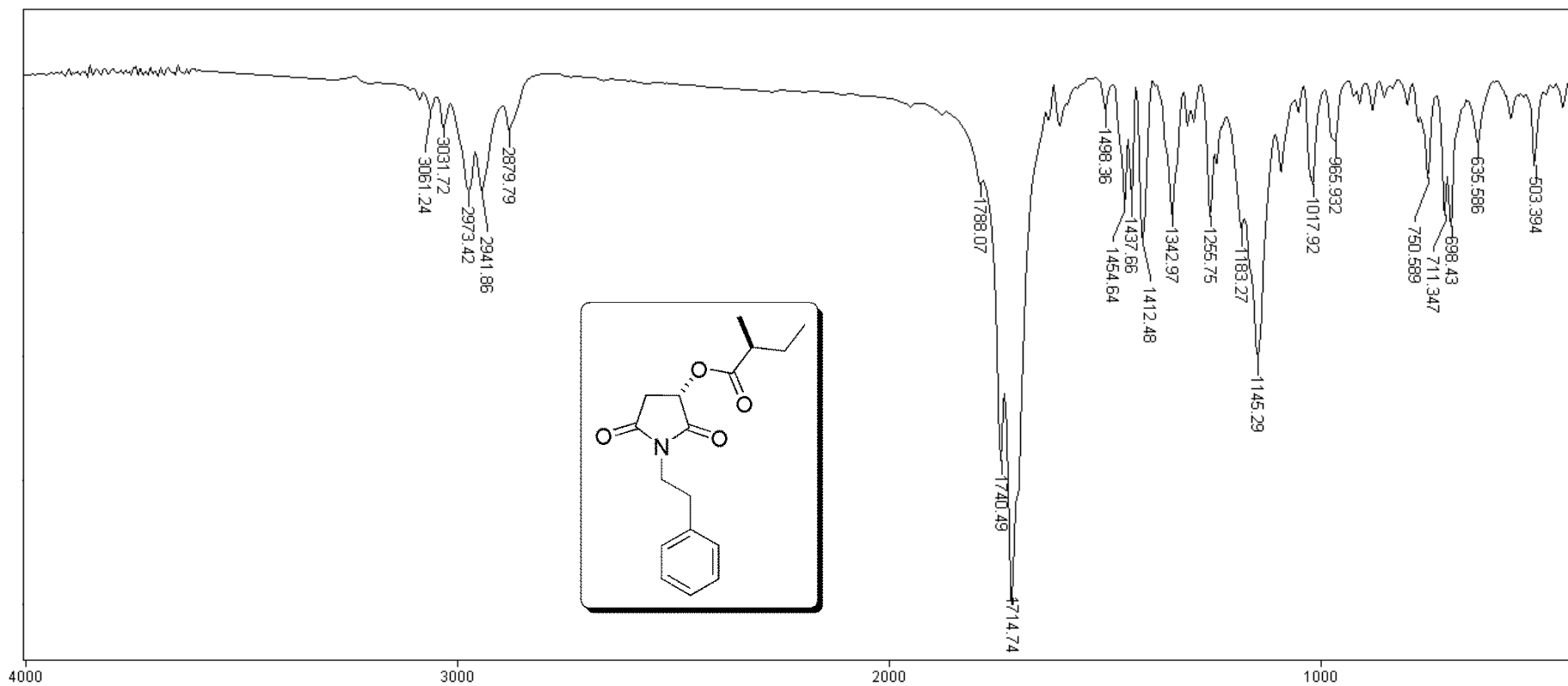
Espectro E – 8.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 42



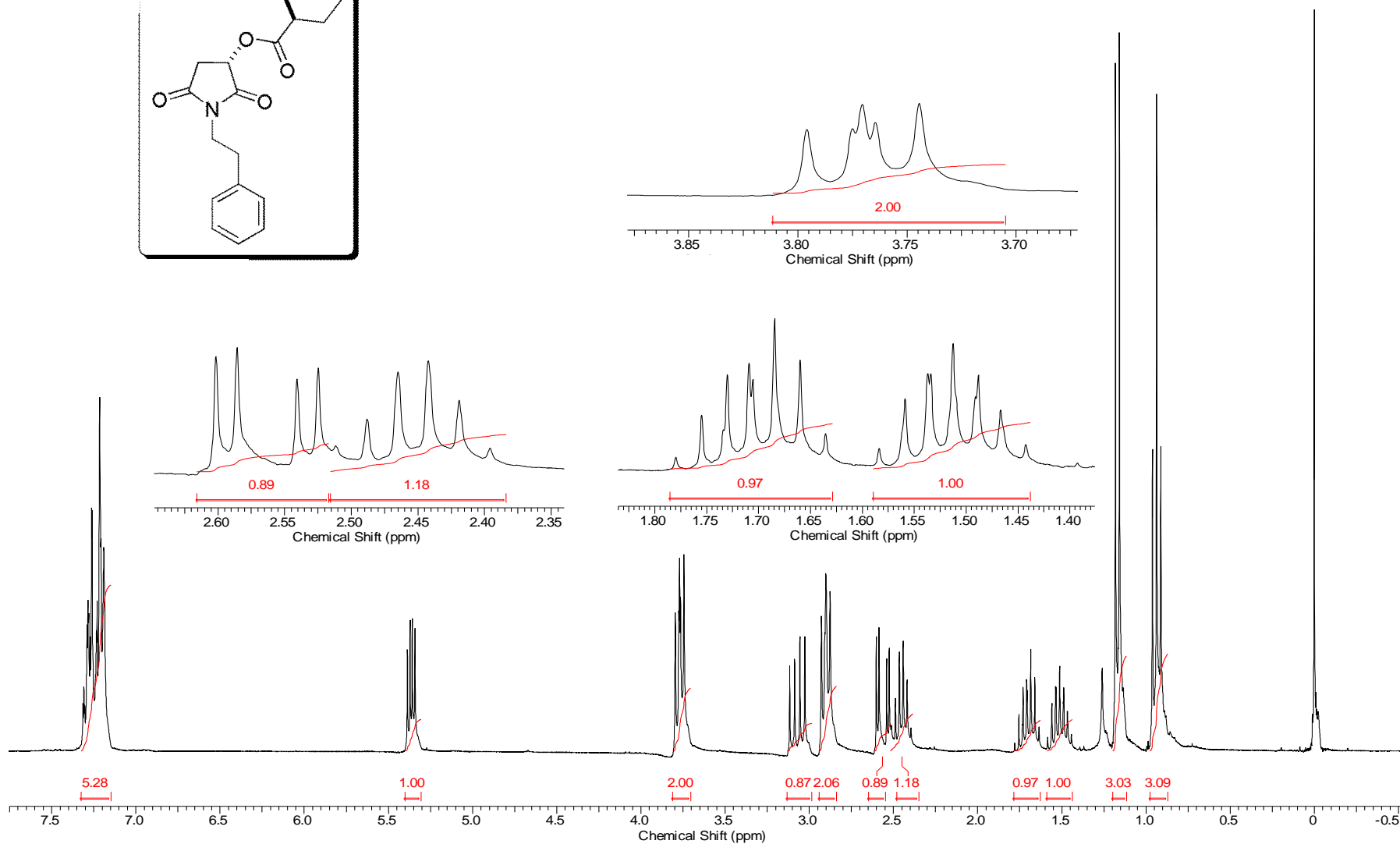
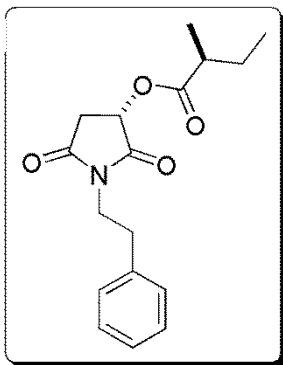
Espectro E – 8.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) – Composto 42



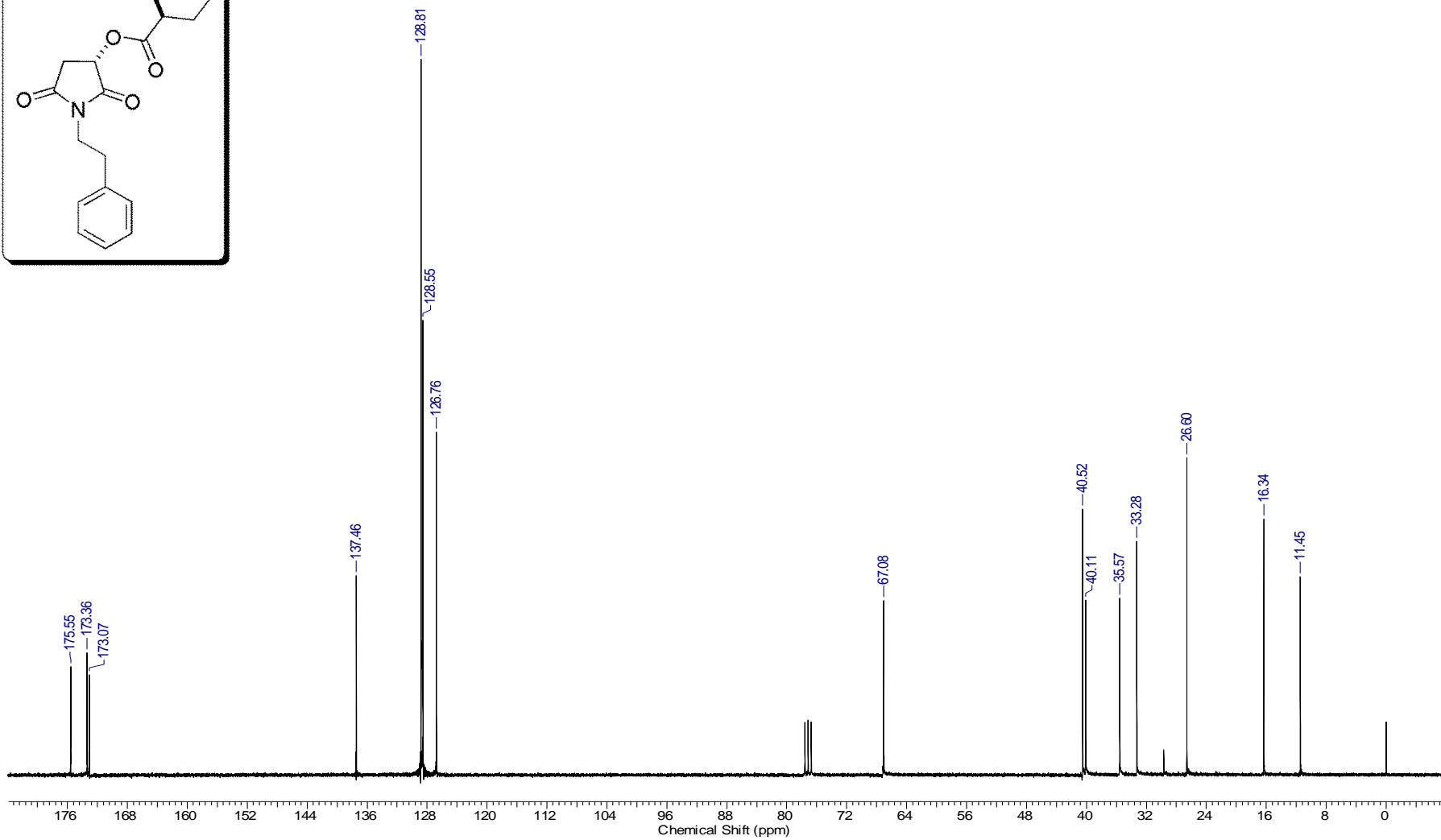
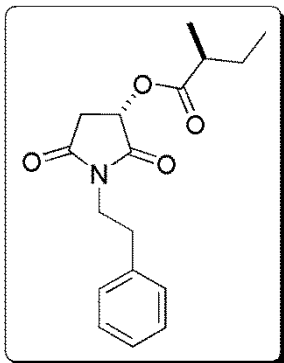
Espectro E – 8.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) – Composto 42



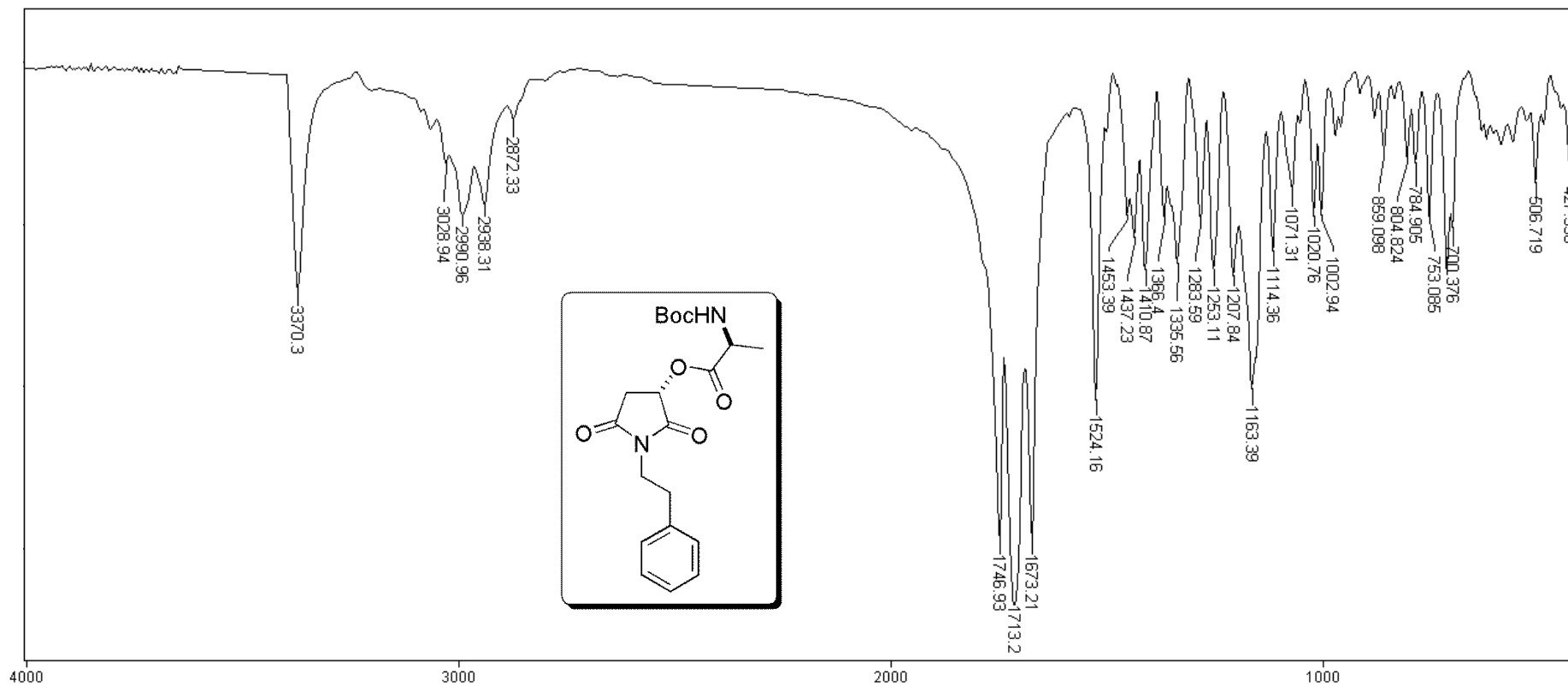
Espectro E – 9.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 49



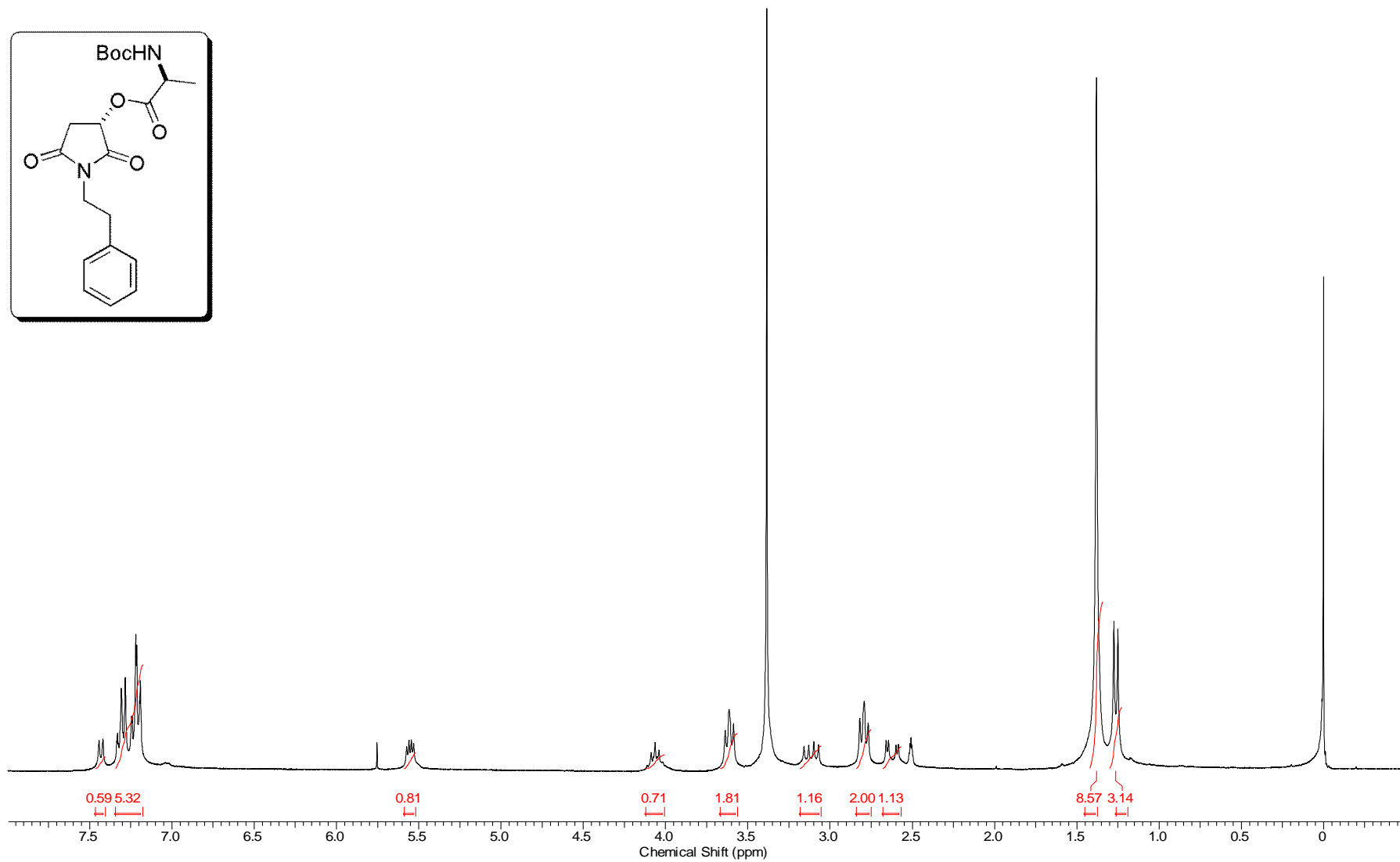
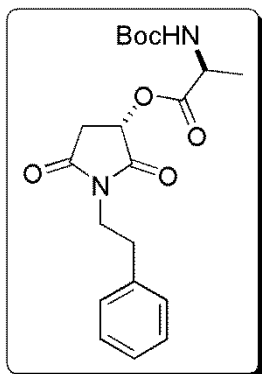
Espectro E – 9.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 49



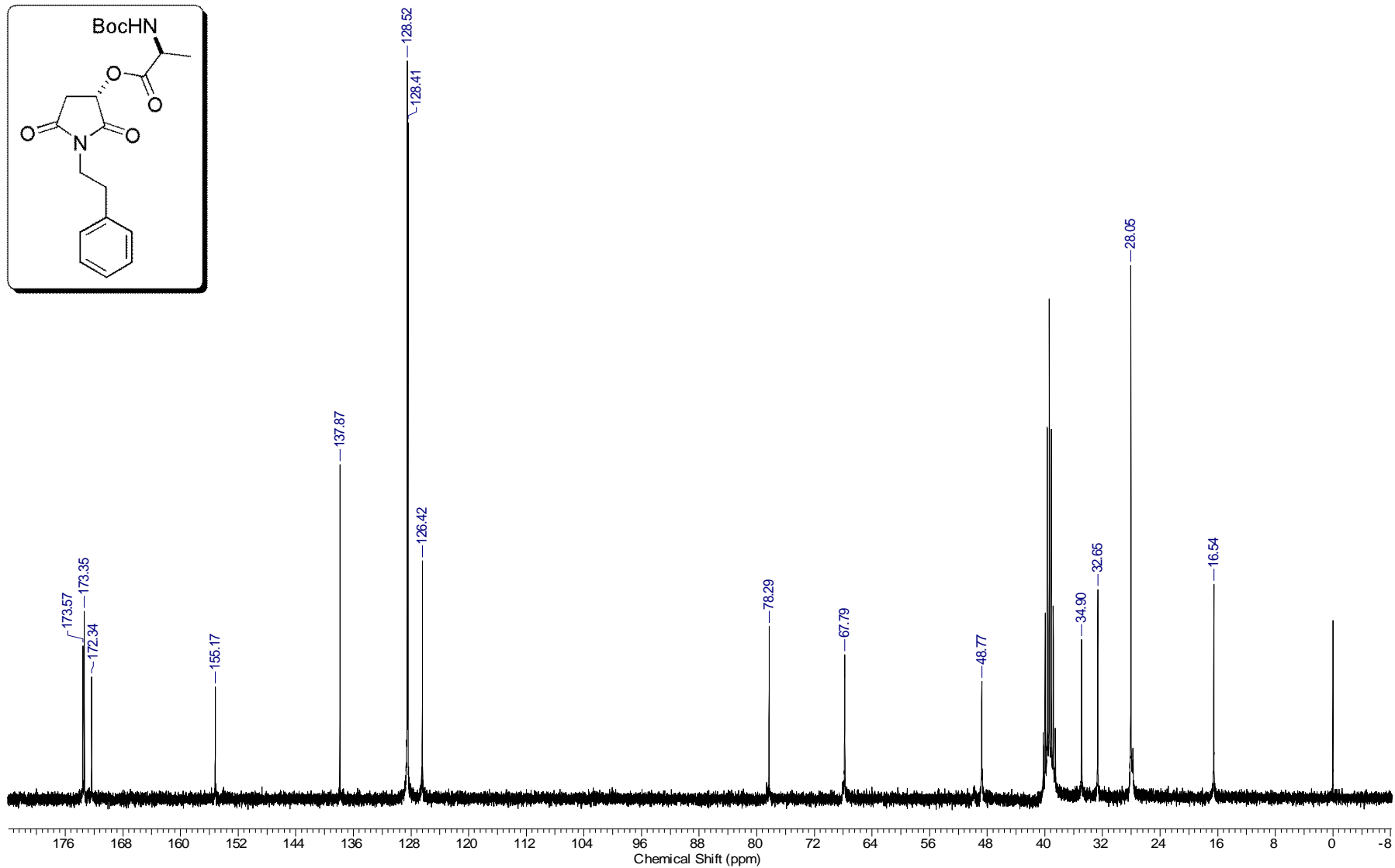
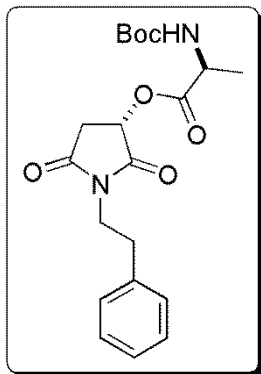
Espectro E – 9.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 49



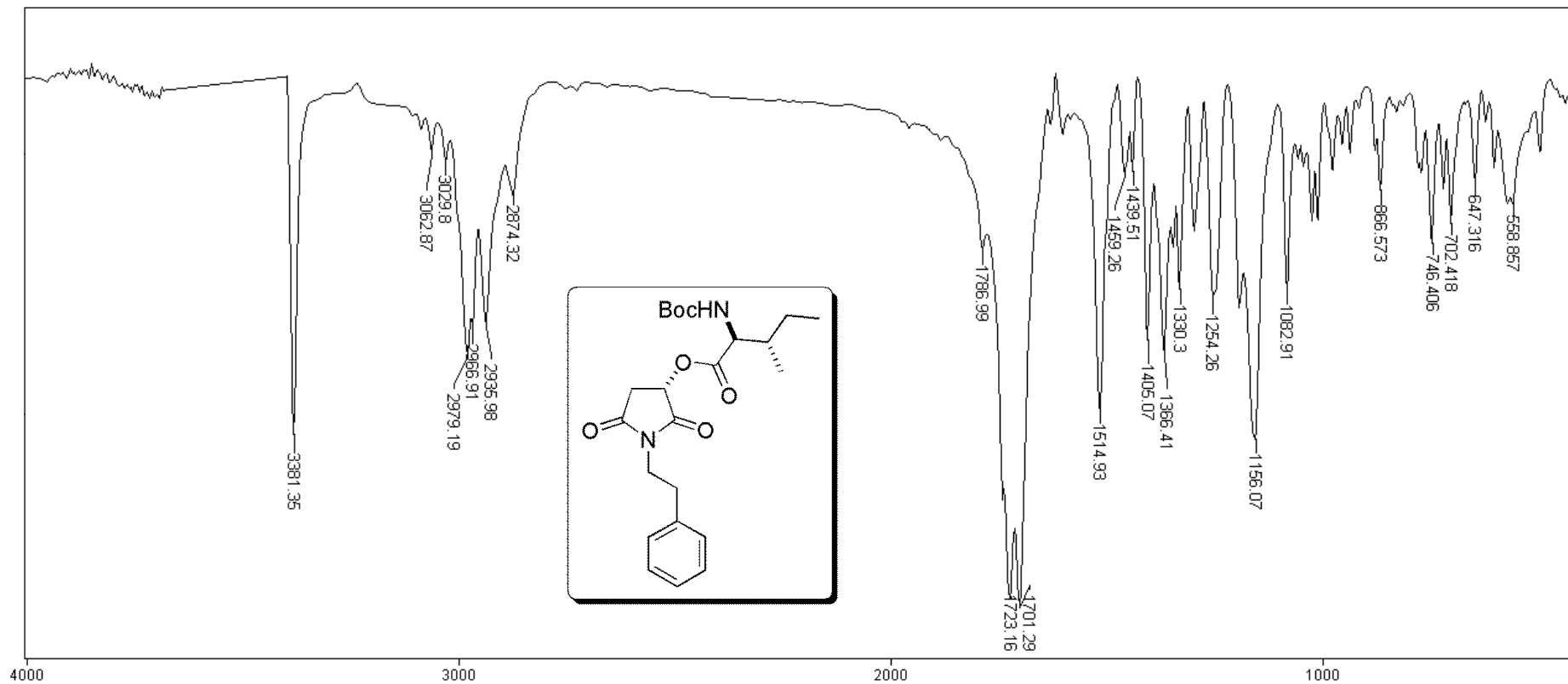
Espectro E – 10.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 56



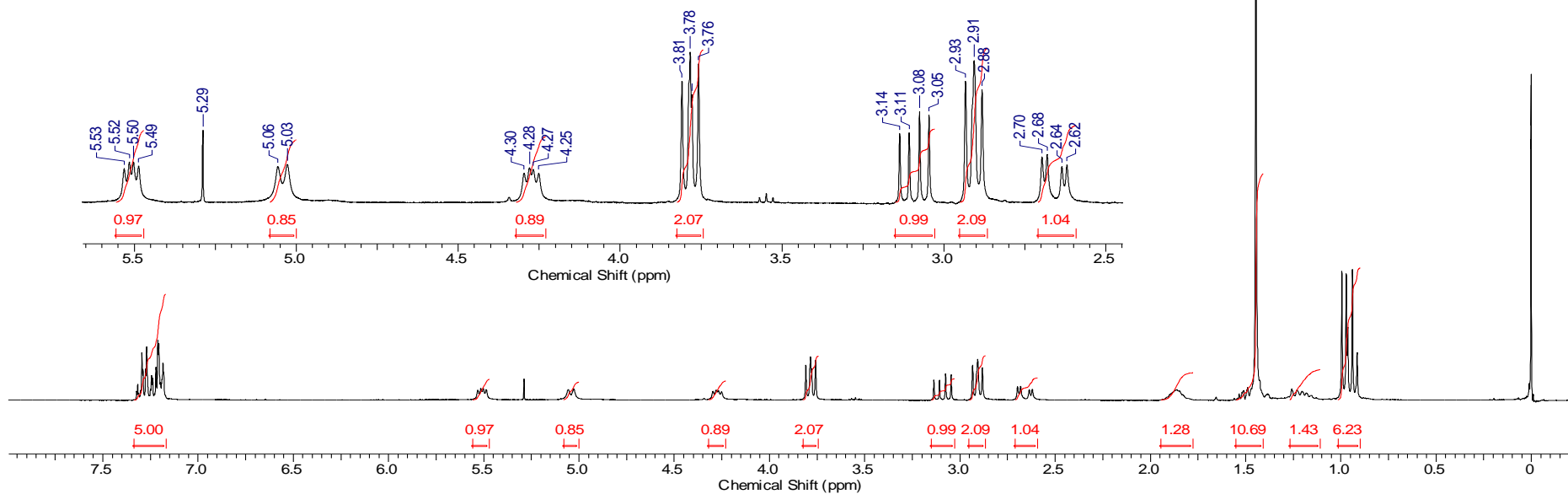
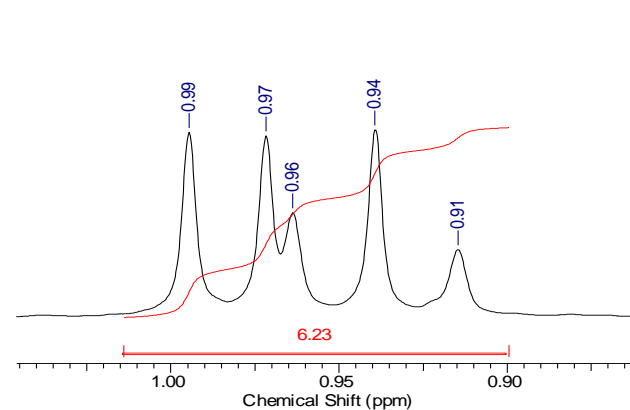
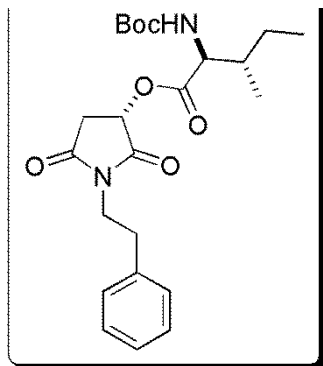
Espectro E - 10.2 - (RMN de ¹H, 300 MHz, DMSO-d₆) - Composto 56



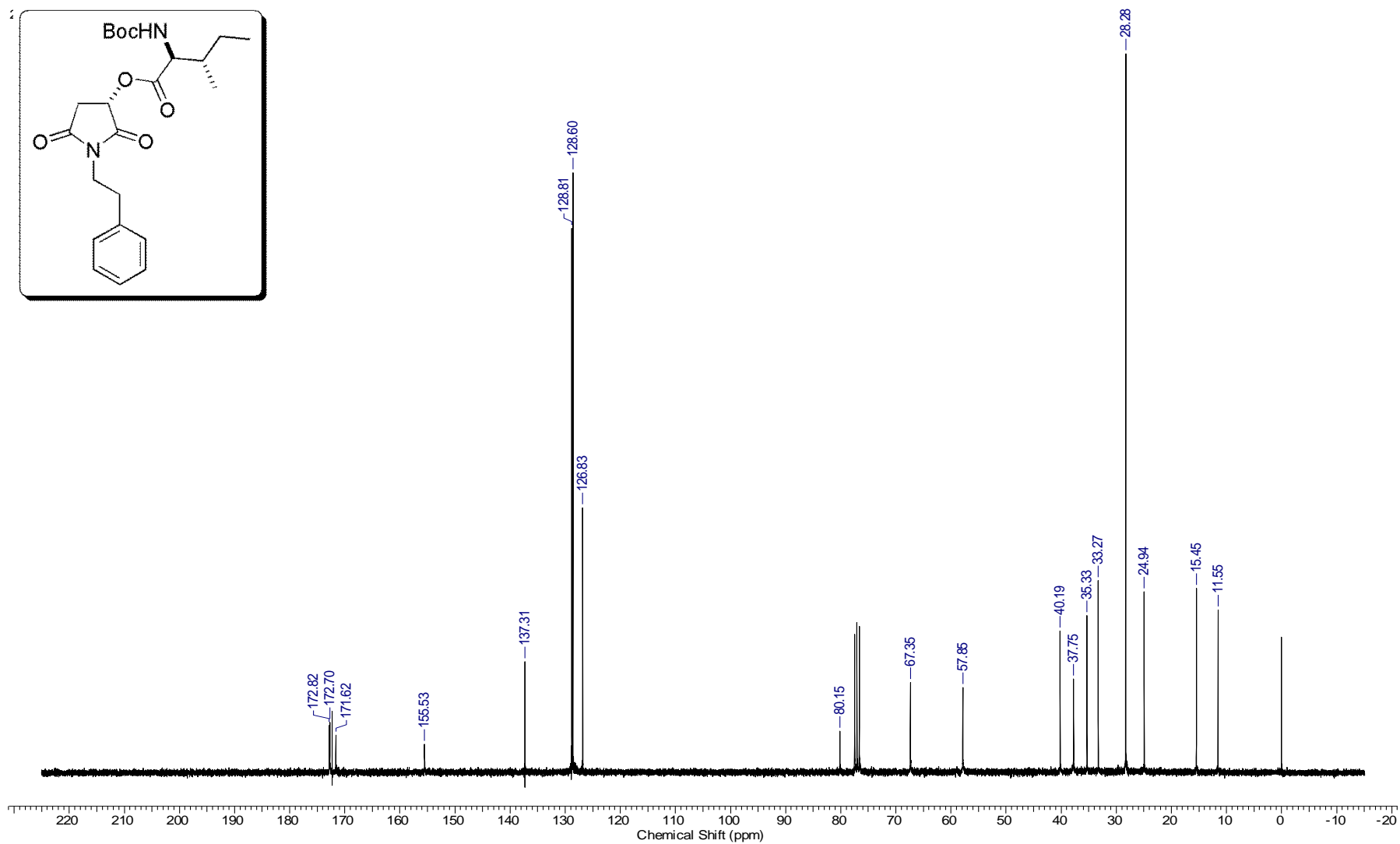
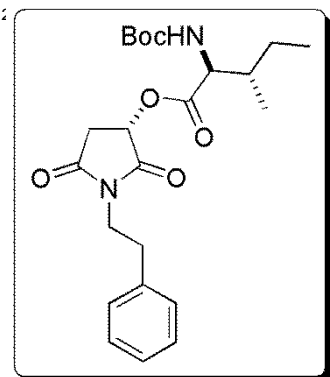
Espectro E – 10.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) – Composto 56



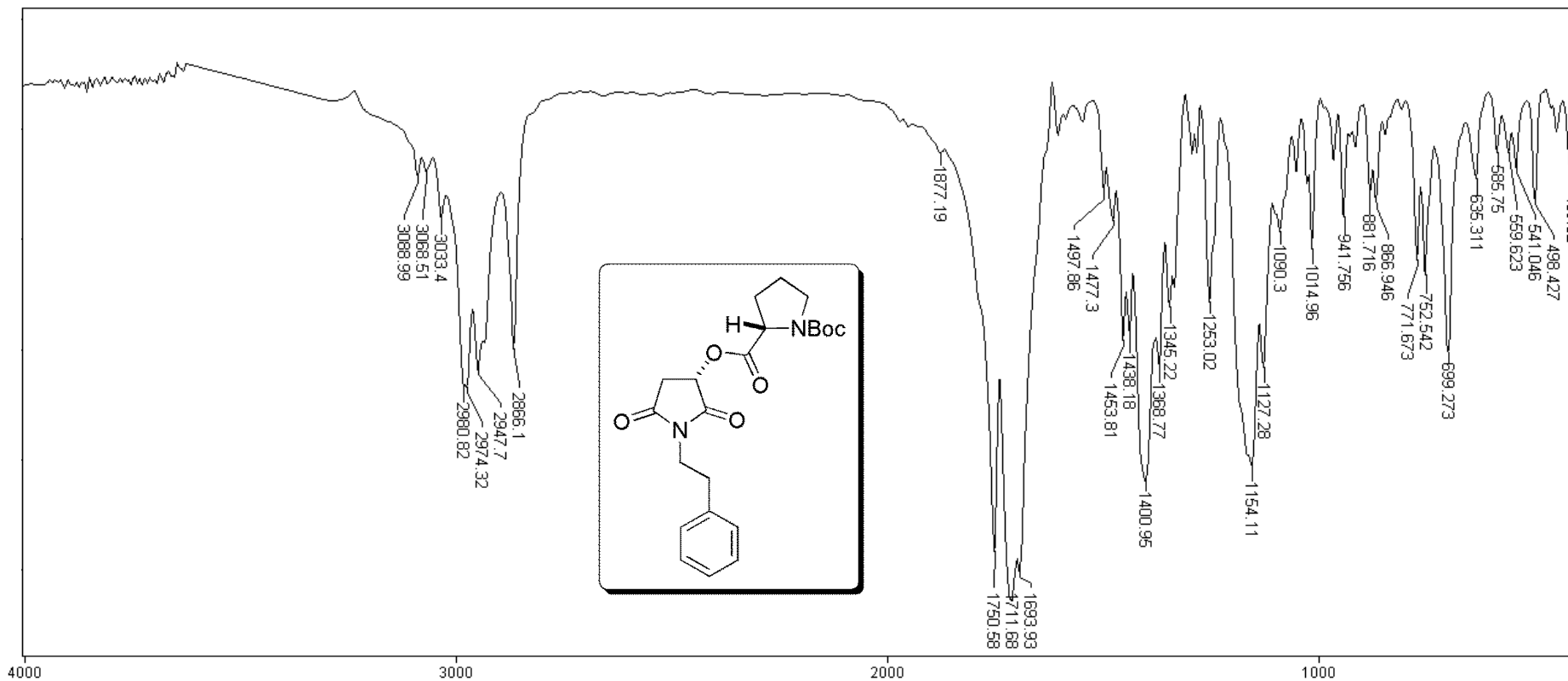
Espectro E – 11.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 57



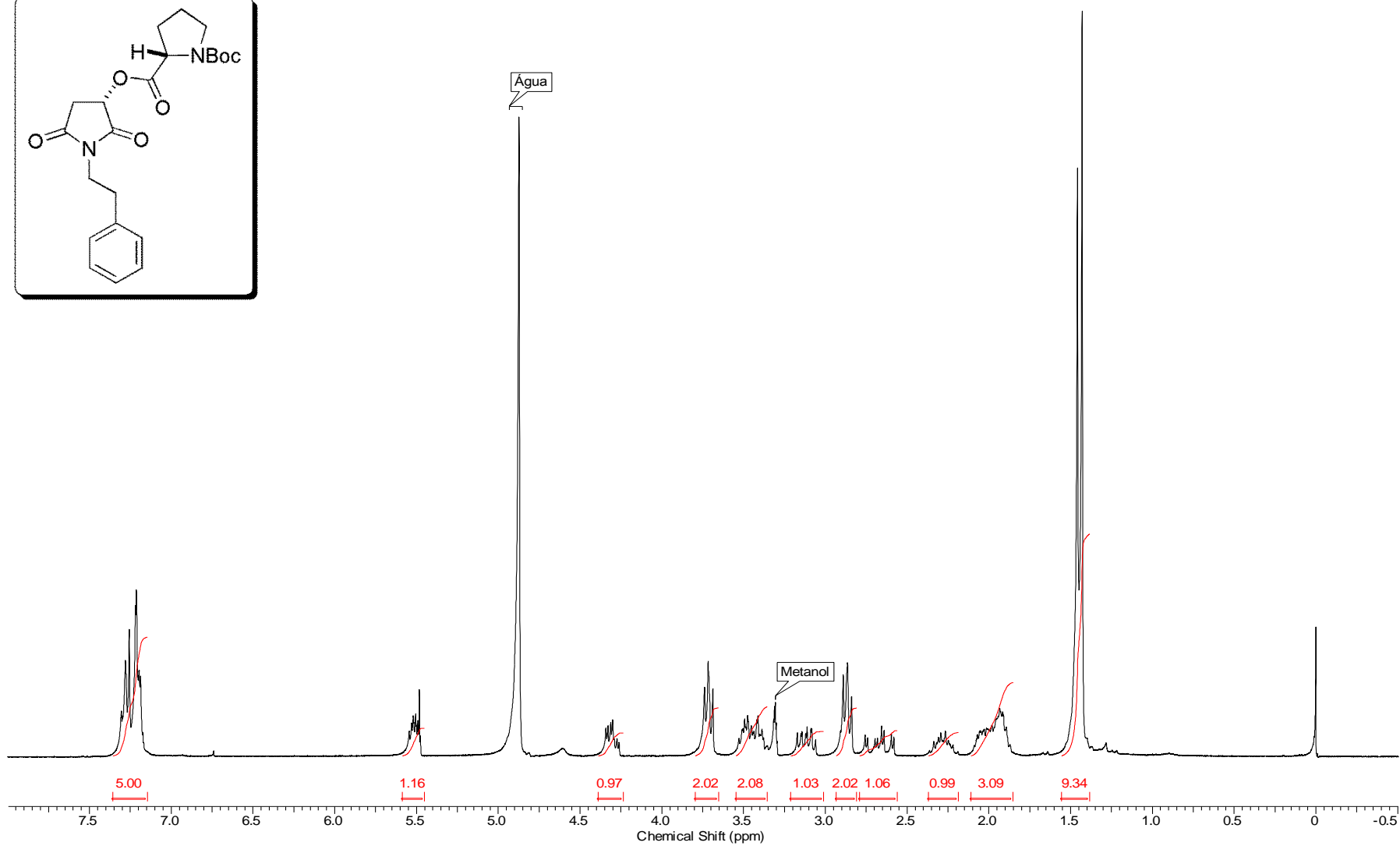
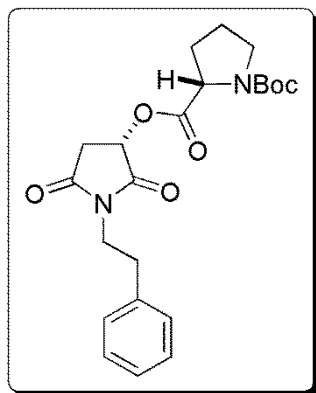
Espectro E – 11.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 57



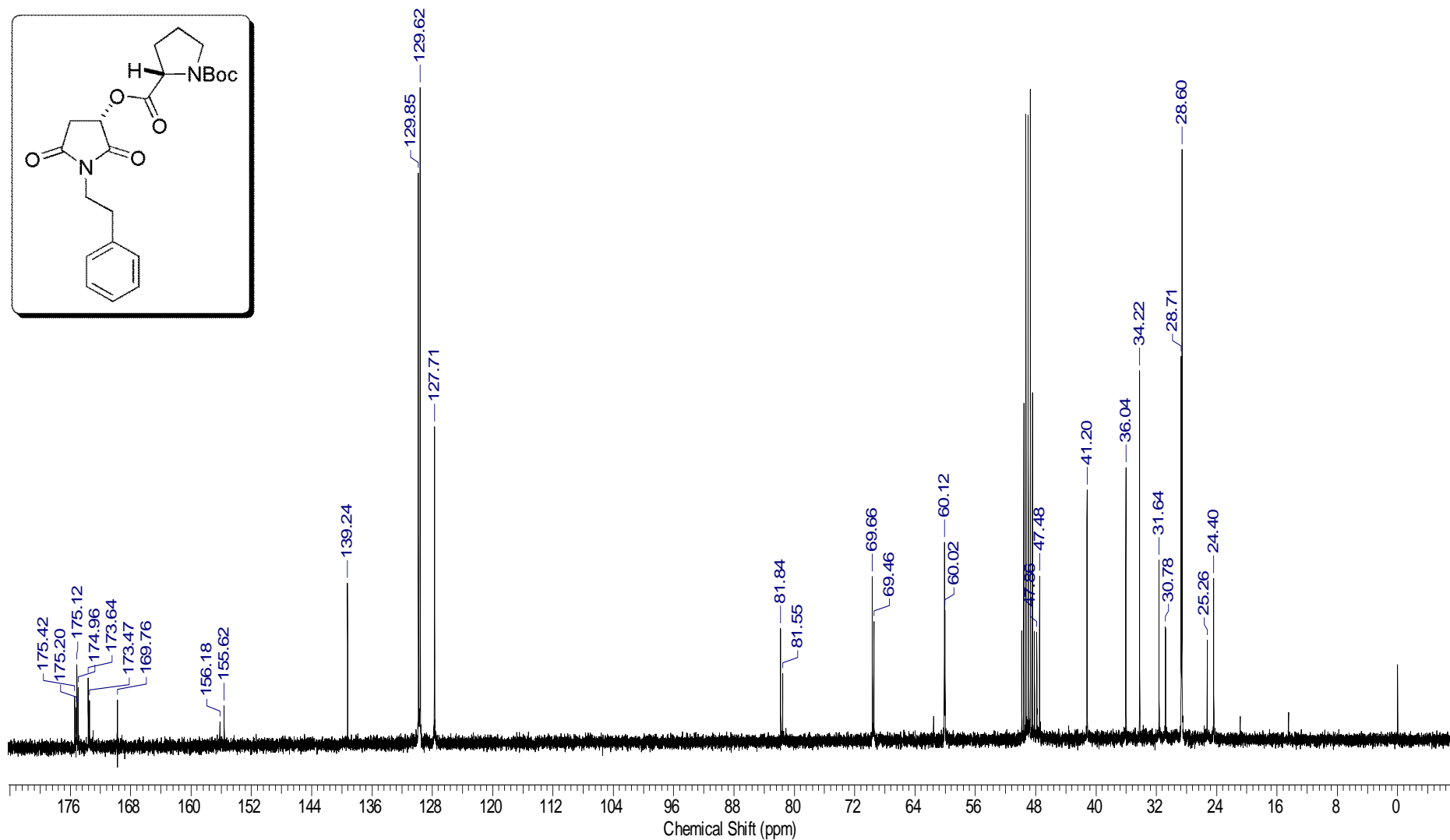
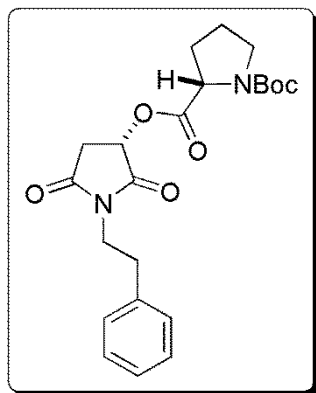
Espectro E – 11.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 57



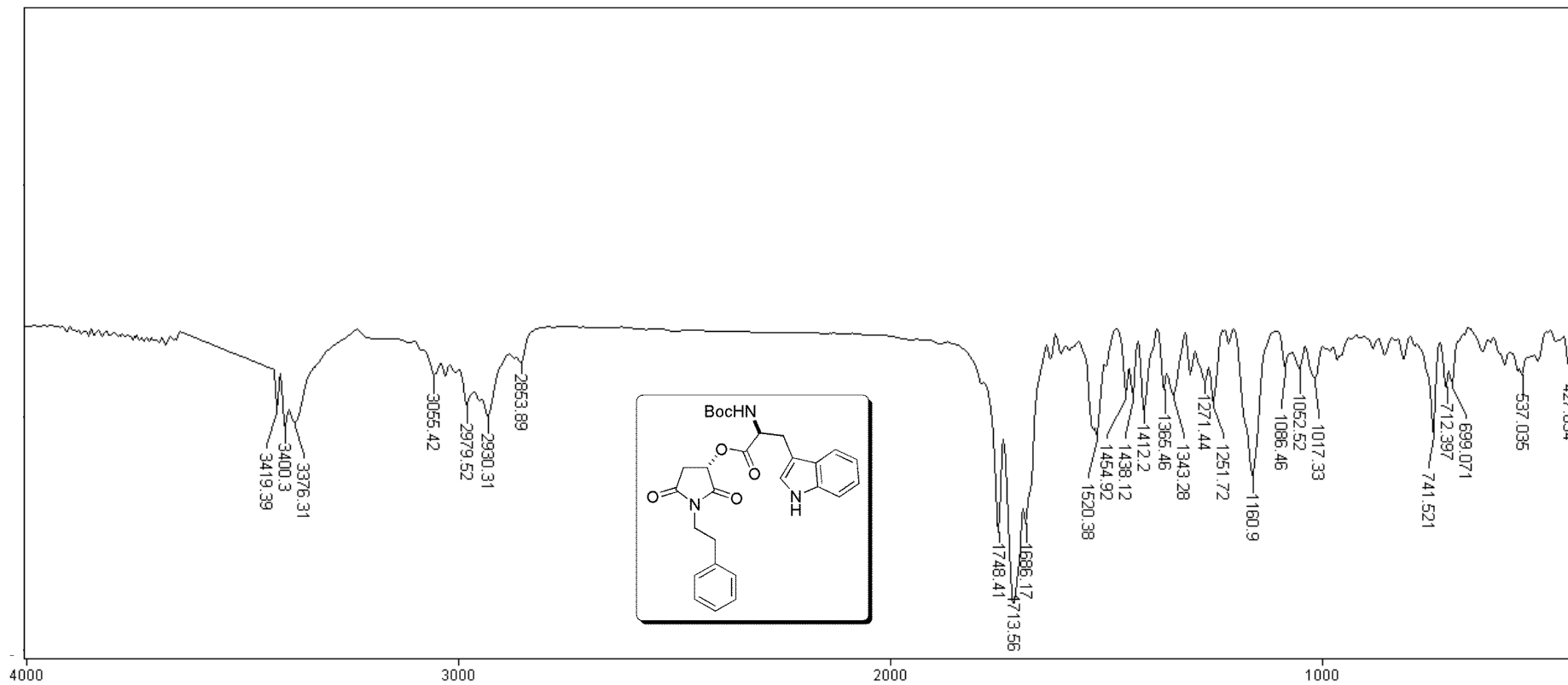
Espectro E – 12.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 58



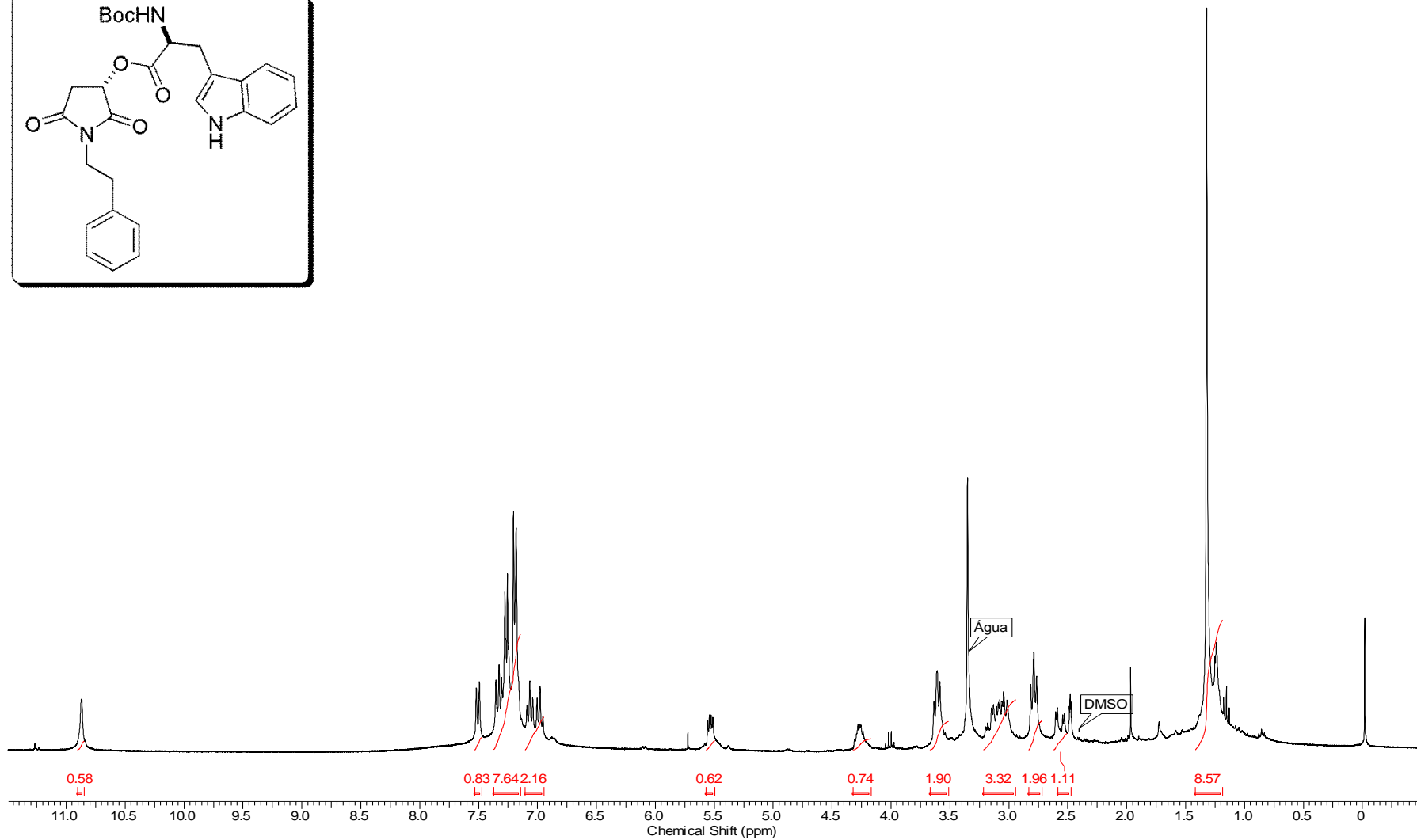
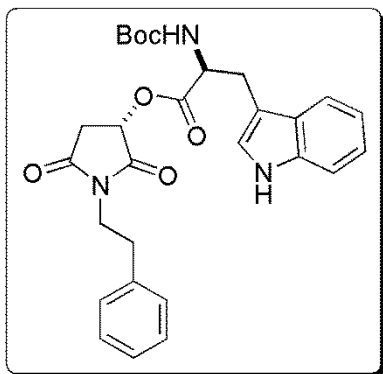
Espectro E – 12.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CD₃OD) – Composto 58



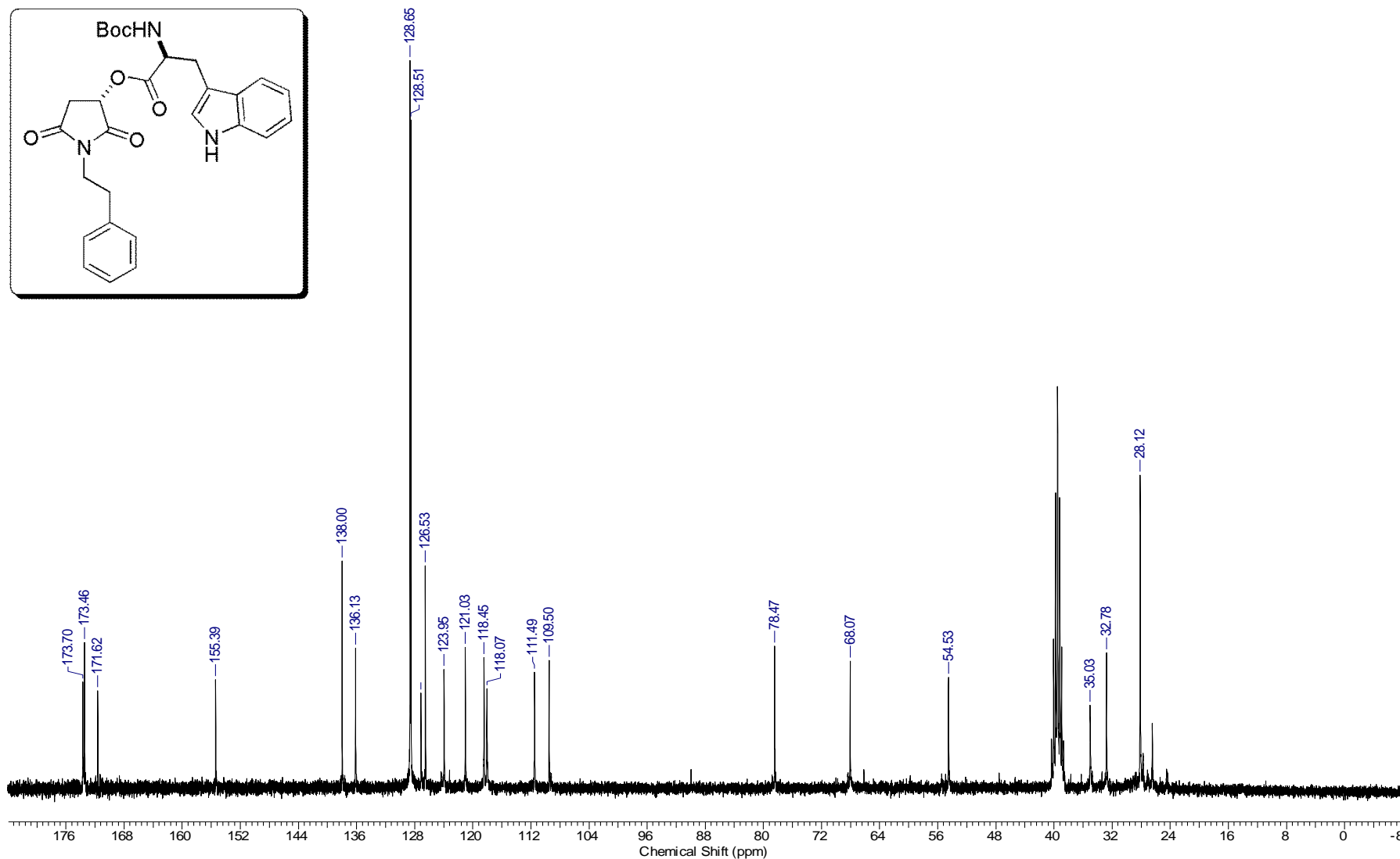
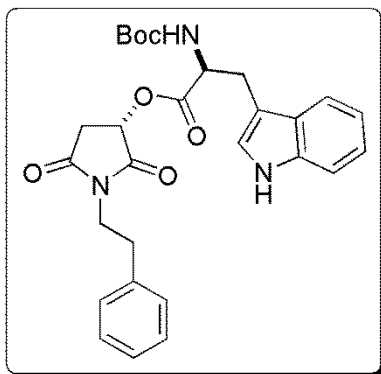
Espectro E – 12.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CD_3OD) – Composto 58



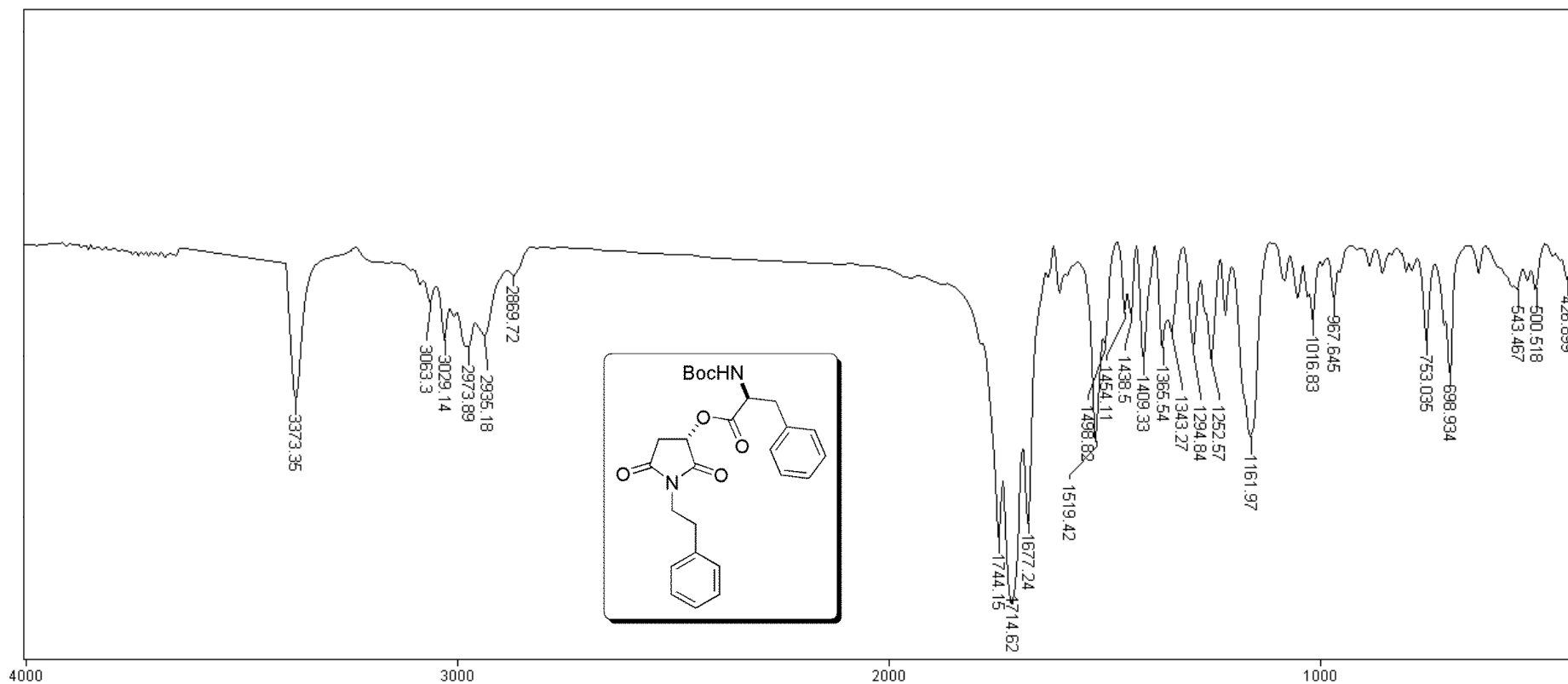
Espectro E – 13.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 59



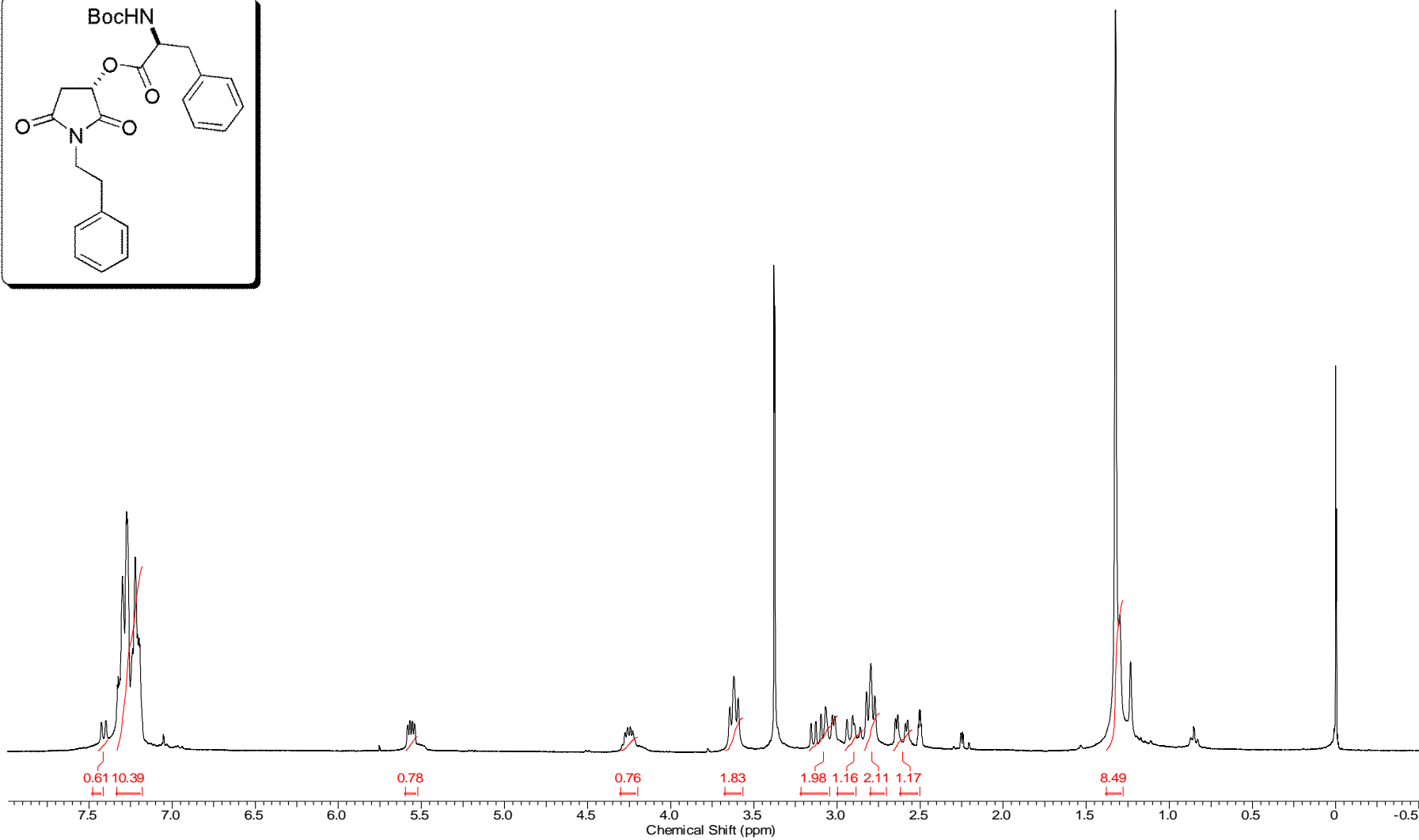
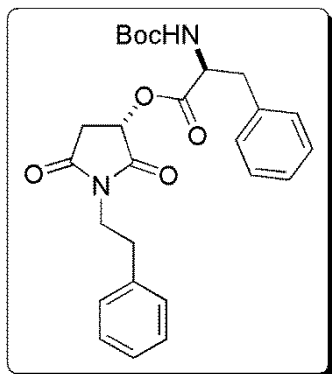
Espectro E – 13.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, DMSO-*d*₆) – Composto 59



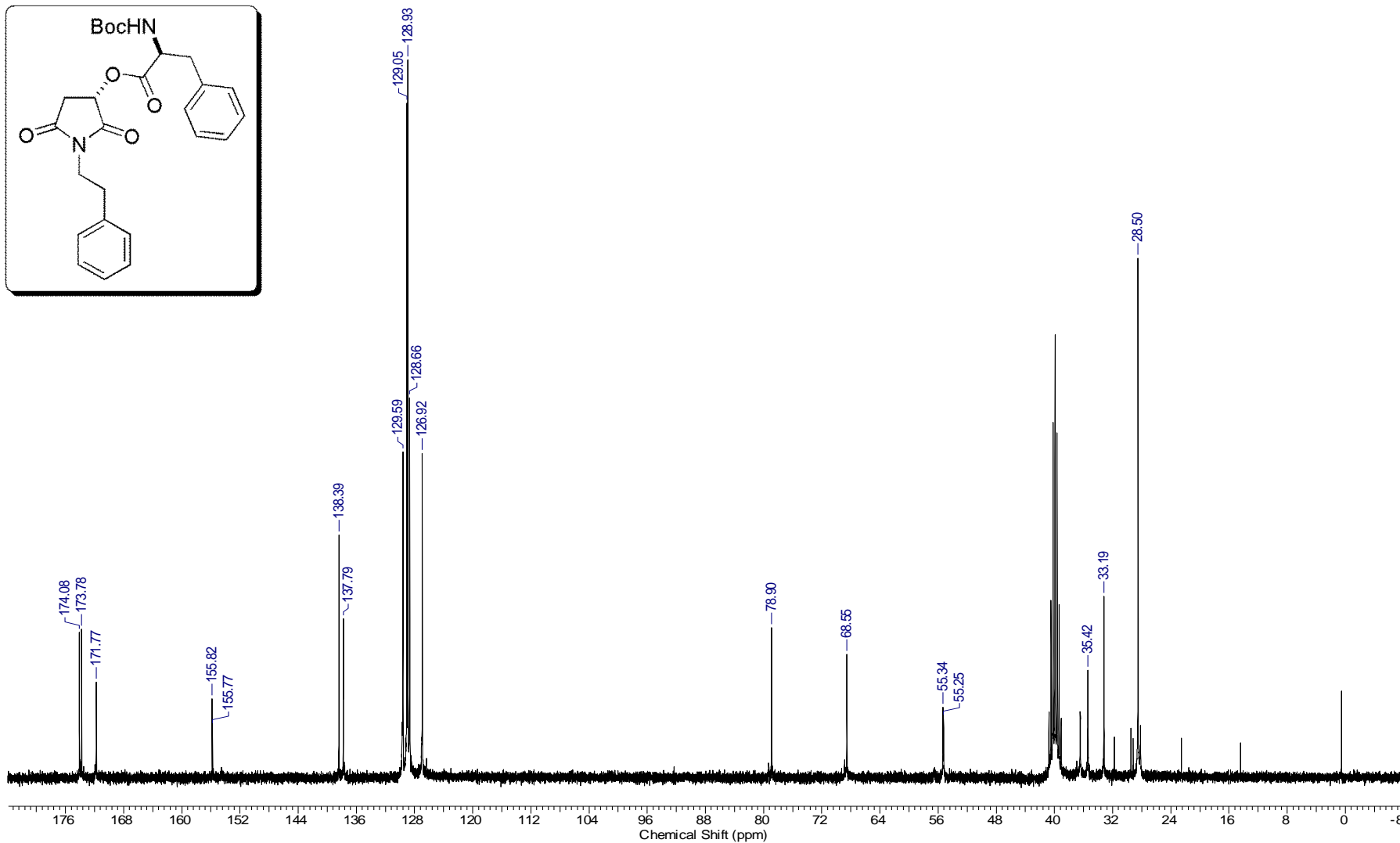
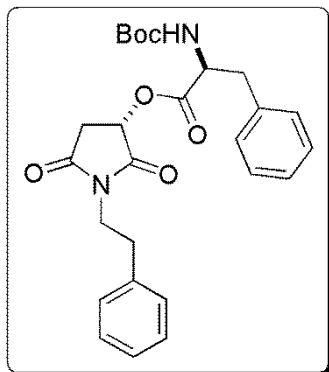
Espectro E – 13.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, DMSO- d_6) – Composto 59



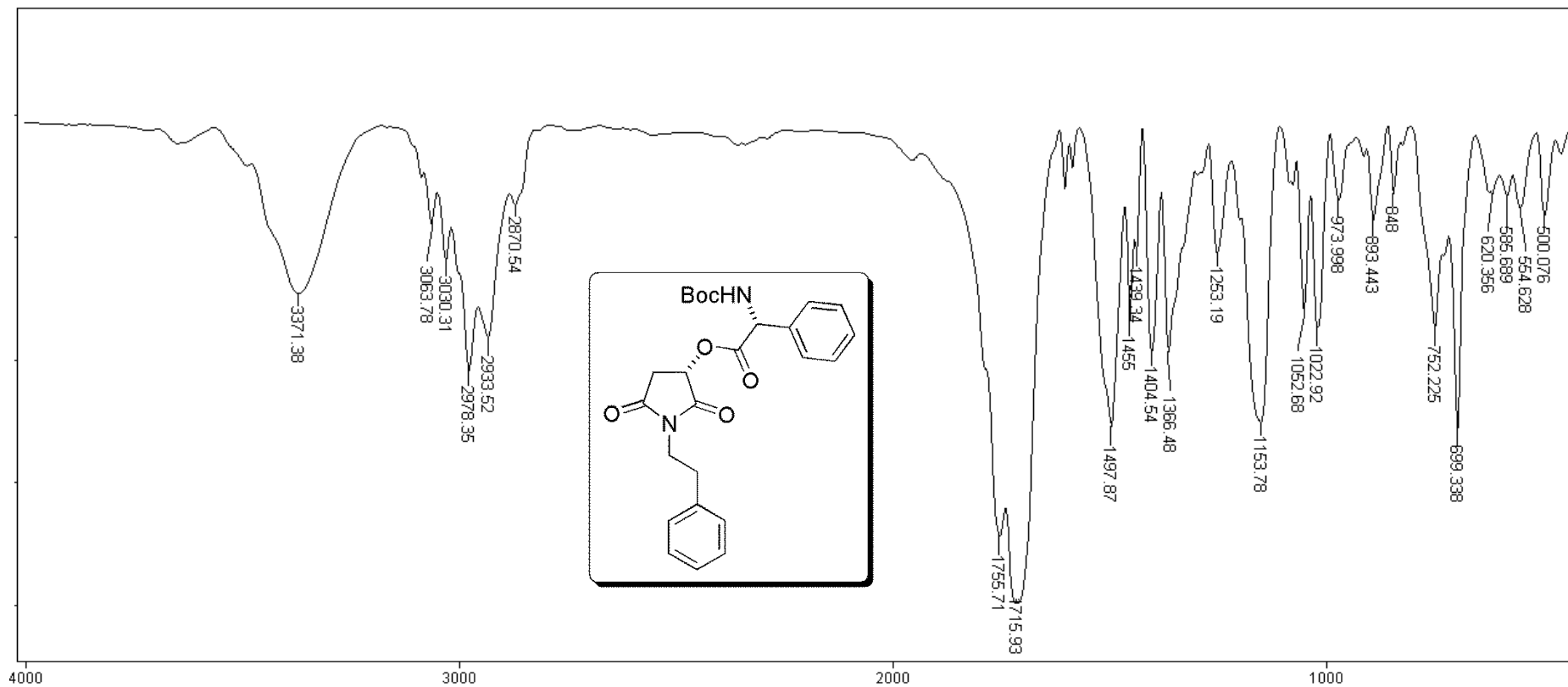
Espectro E – 14.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 60



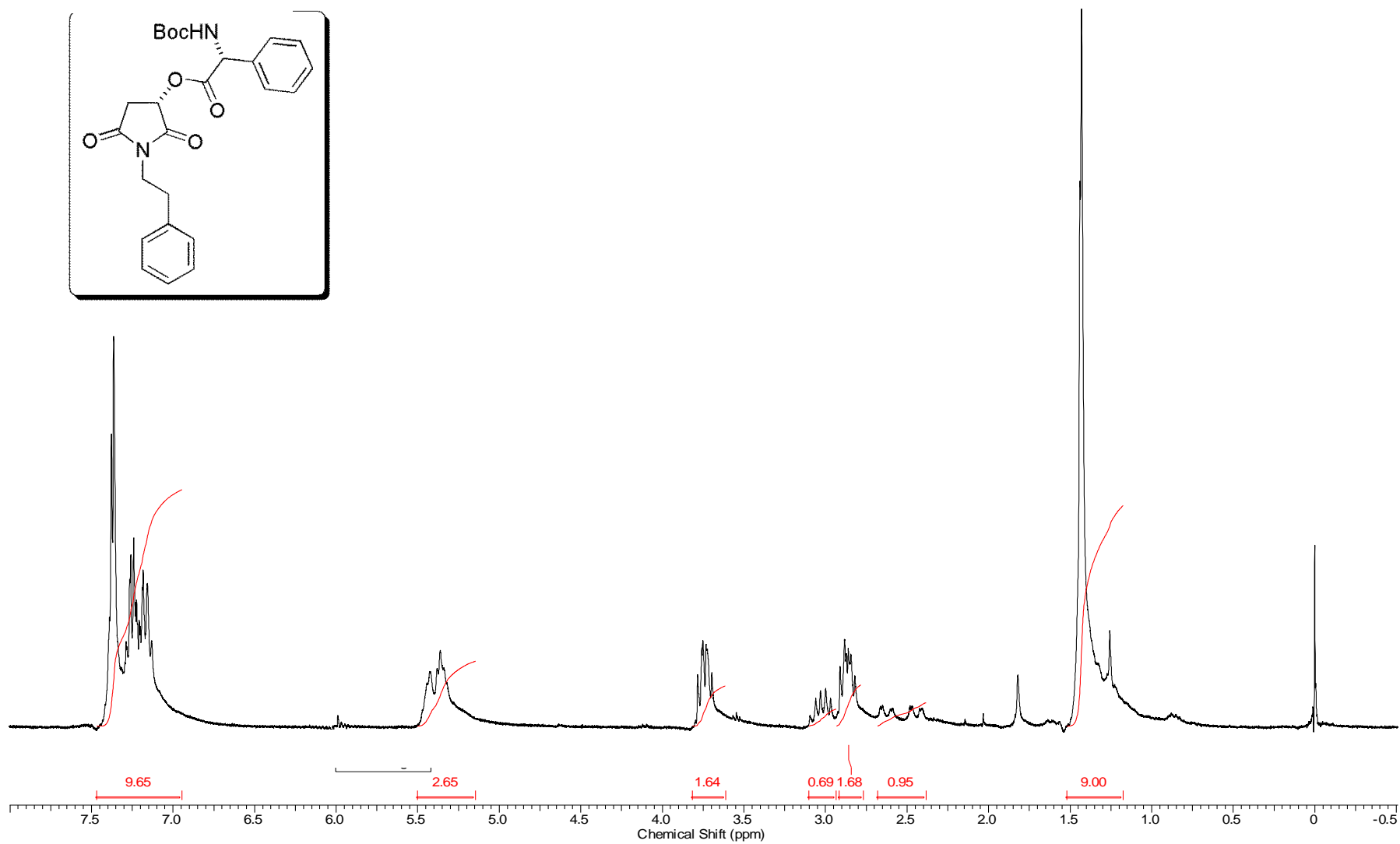
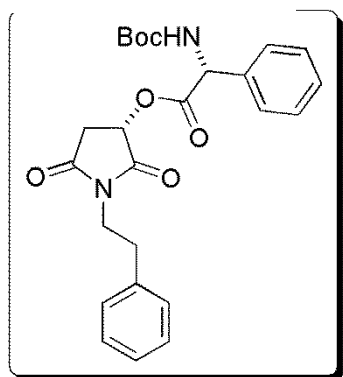
Espectro E – 14.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CD_3OD) – Composto 60



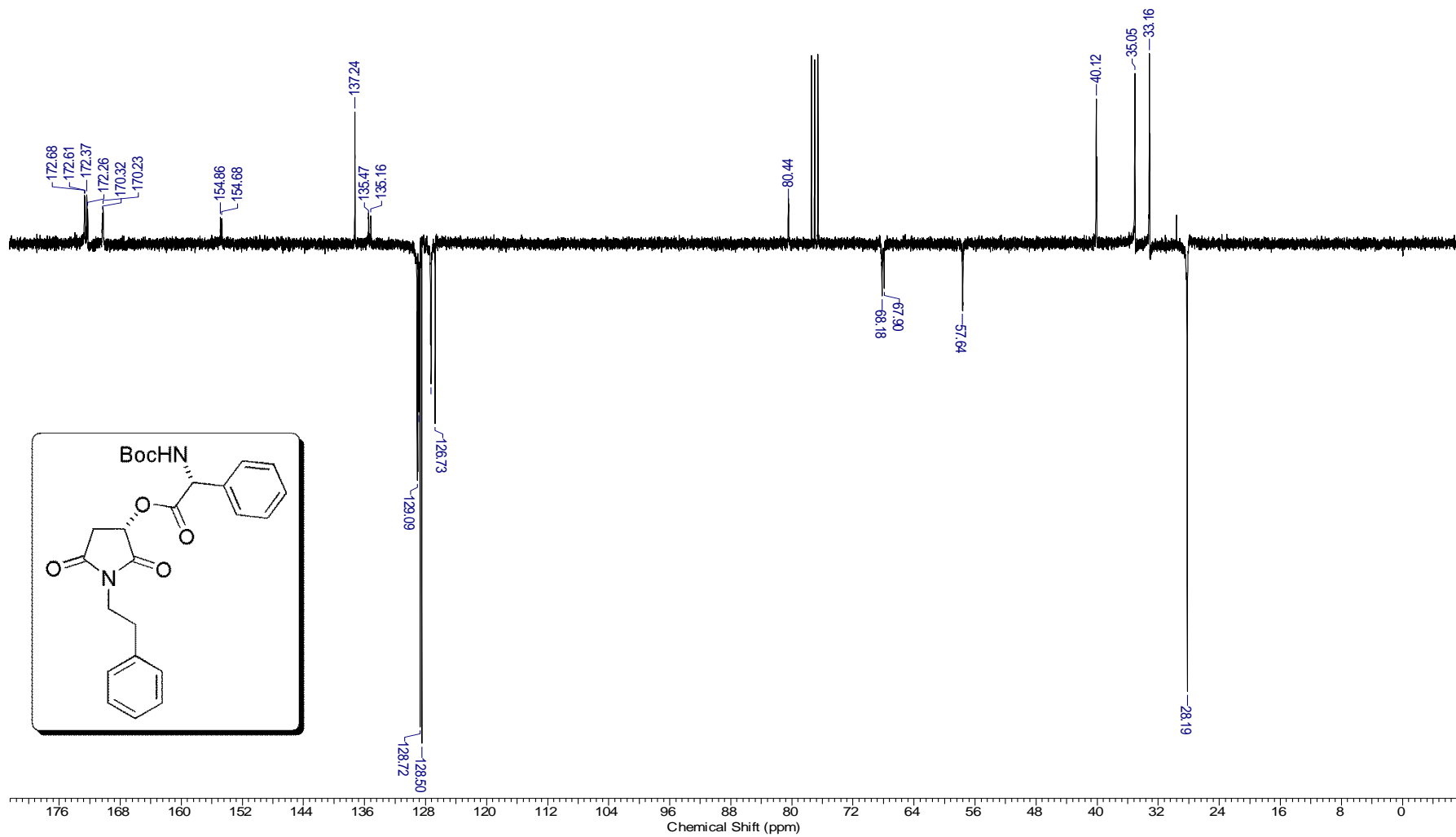
Espectro E – 14.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CD_3OD) – Composto 60



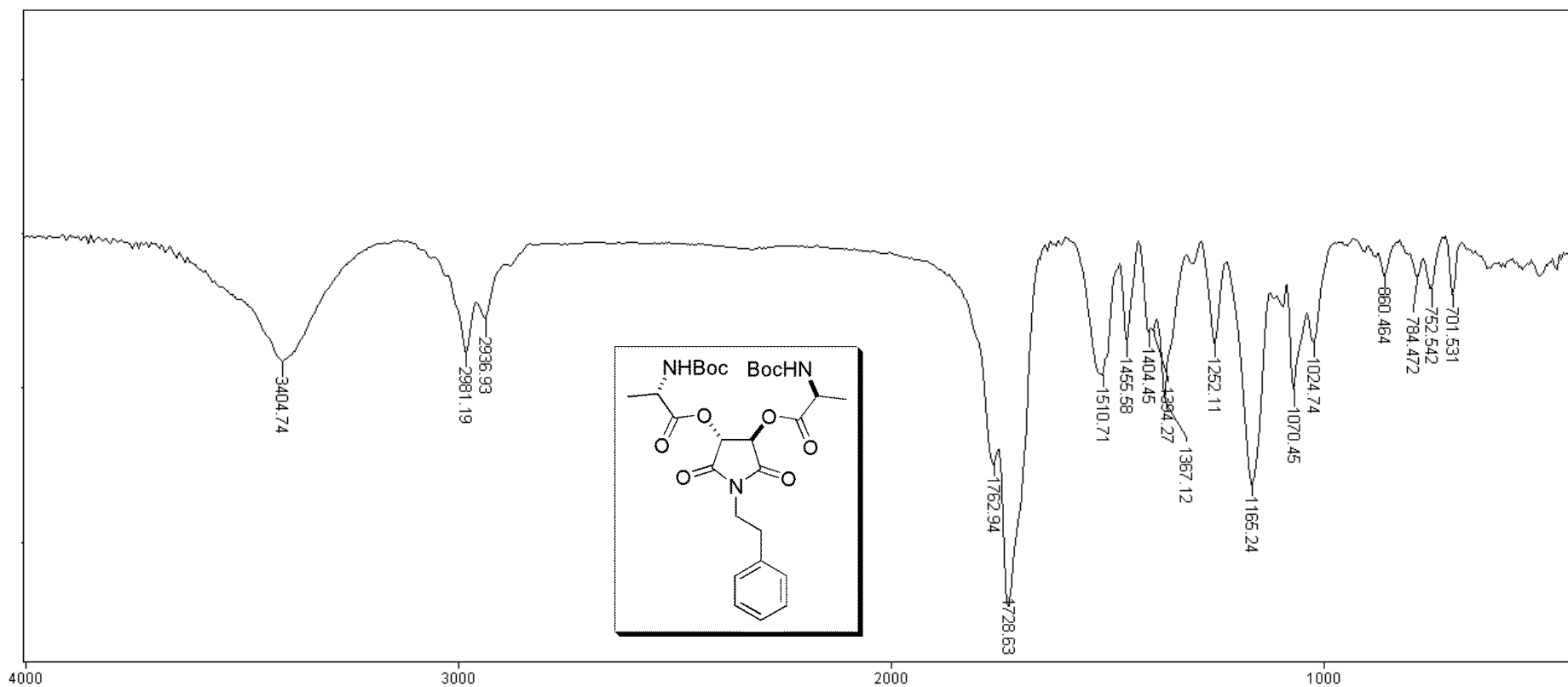
Espectro E – 15.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 61



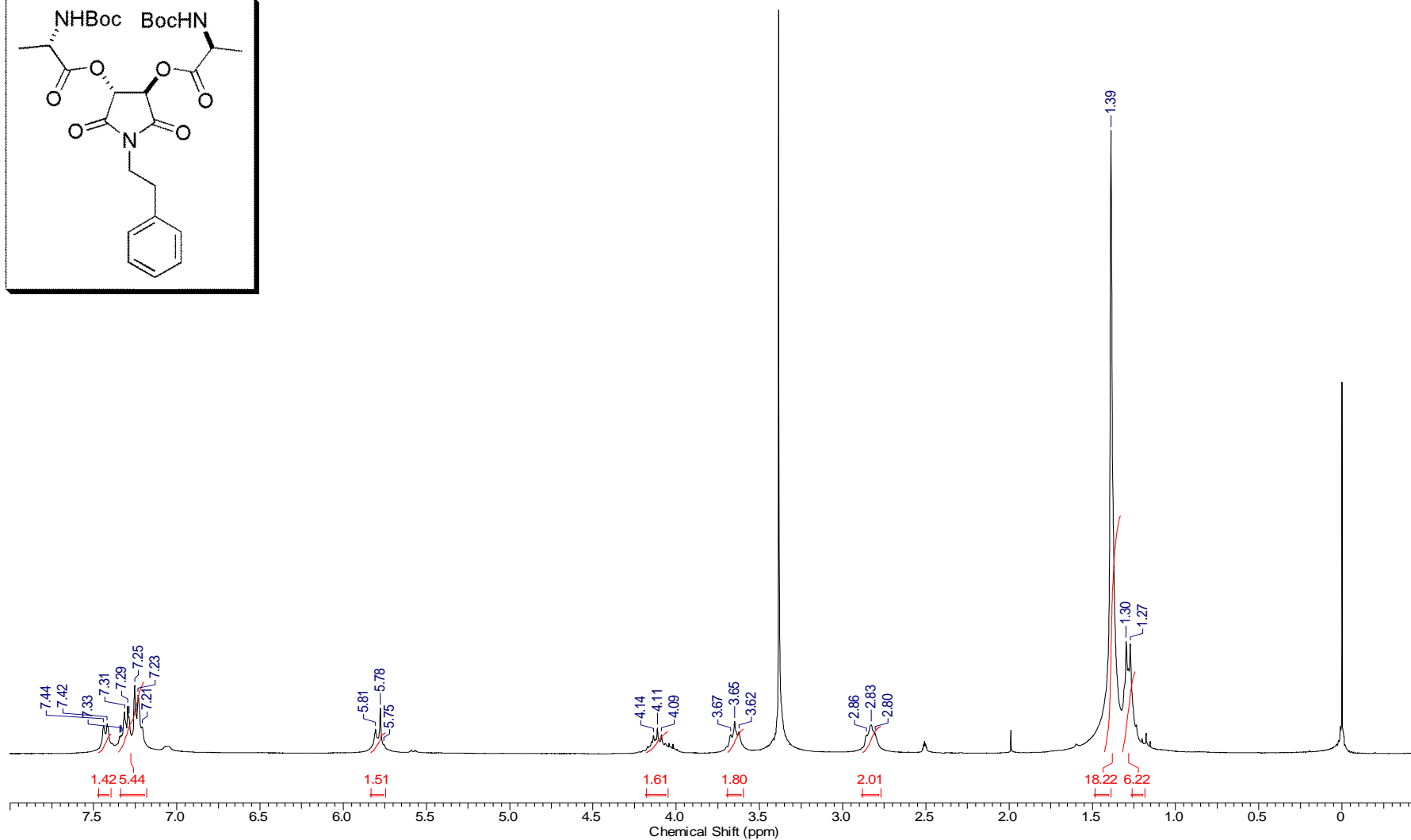
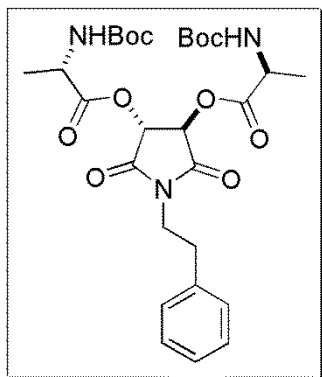
Espectro E - 15.2 - (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) - Composto 61



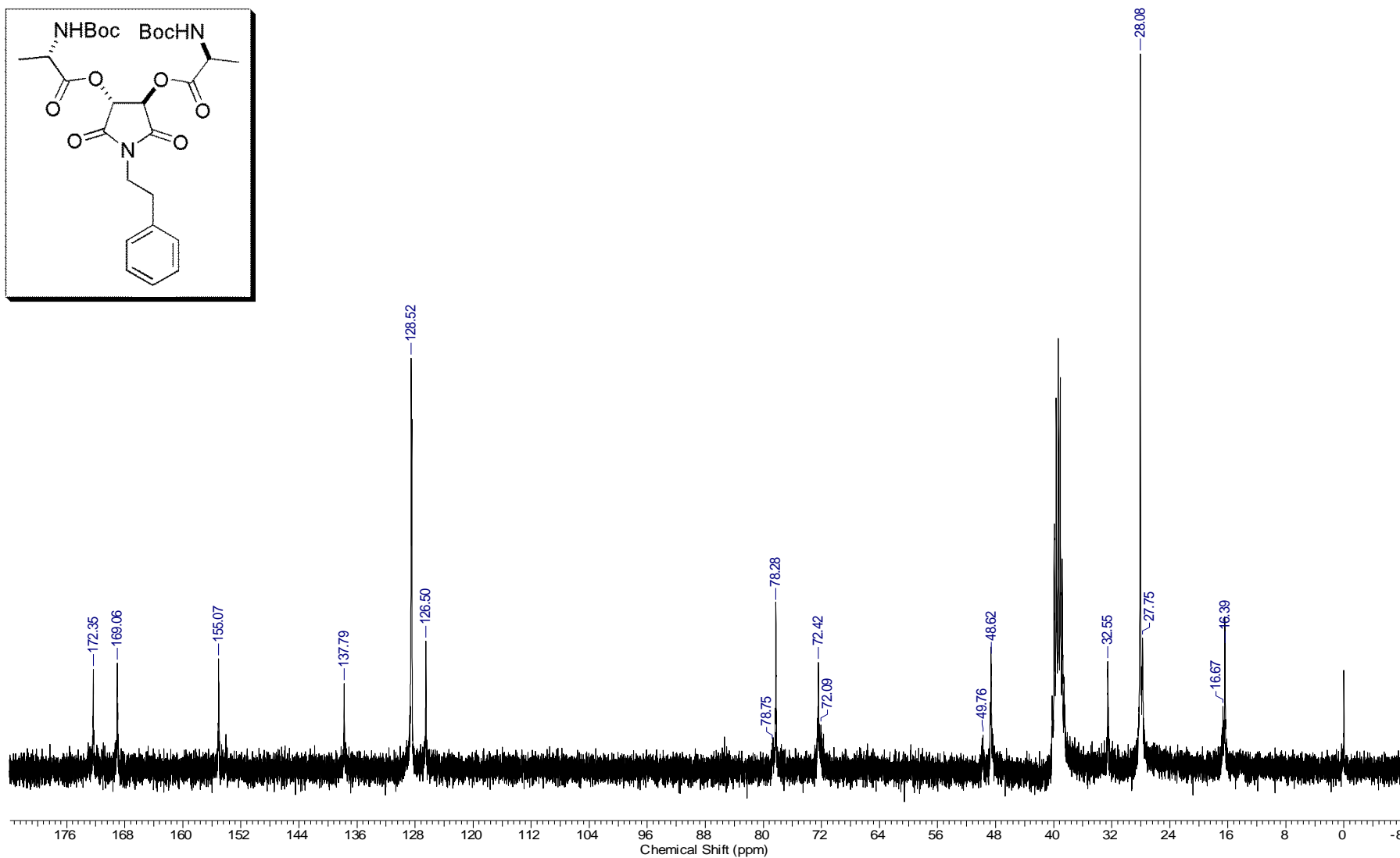
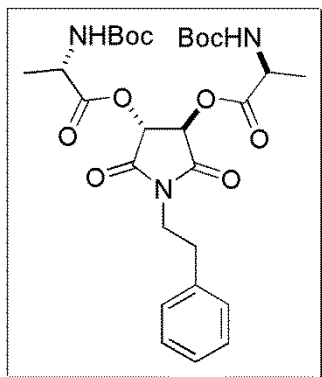
Espectro E - 15.3 - (RMN de ^{13}C , APT, 75,45 MHz, CDCl_3) - Composto 61



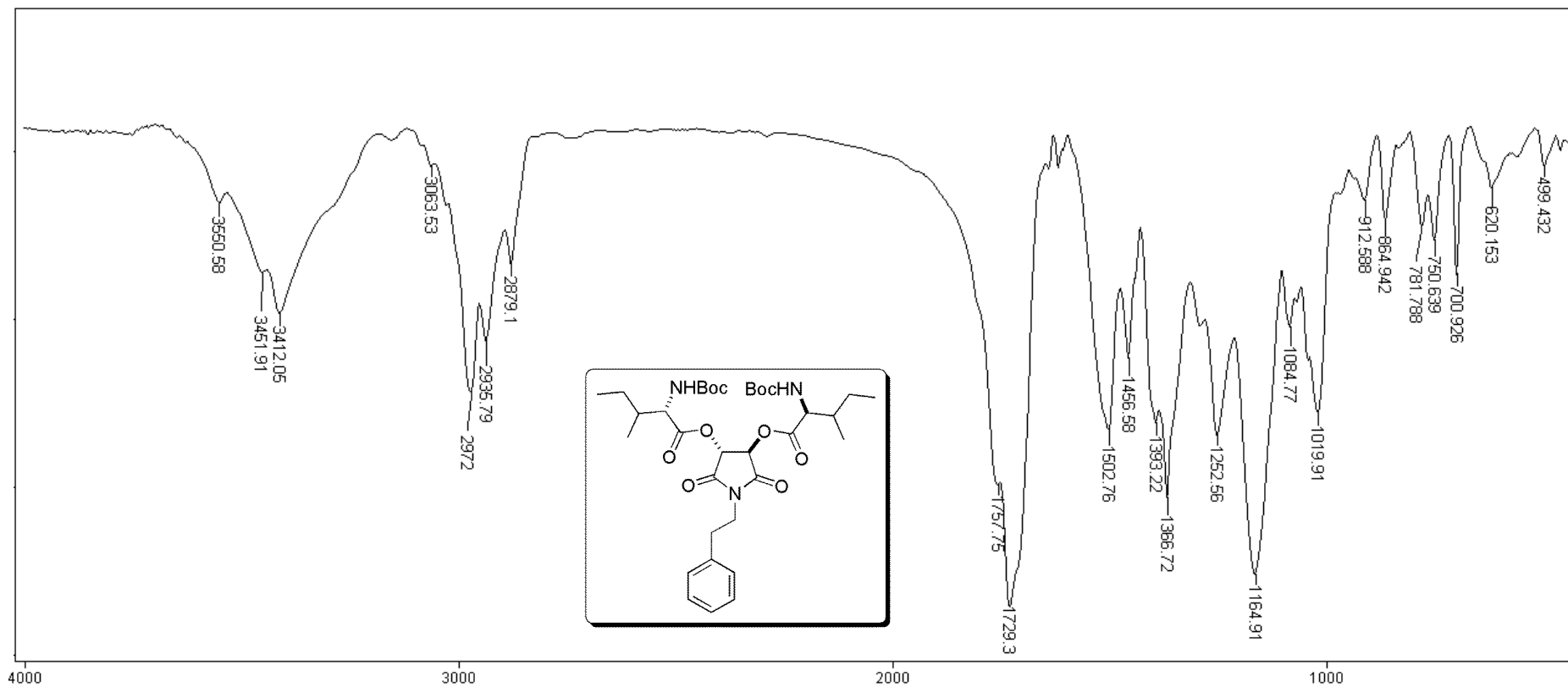
Espectro E – 16.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 62



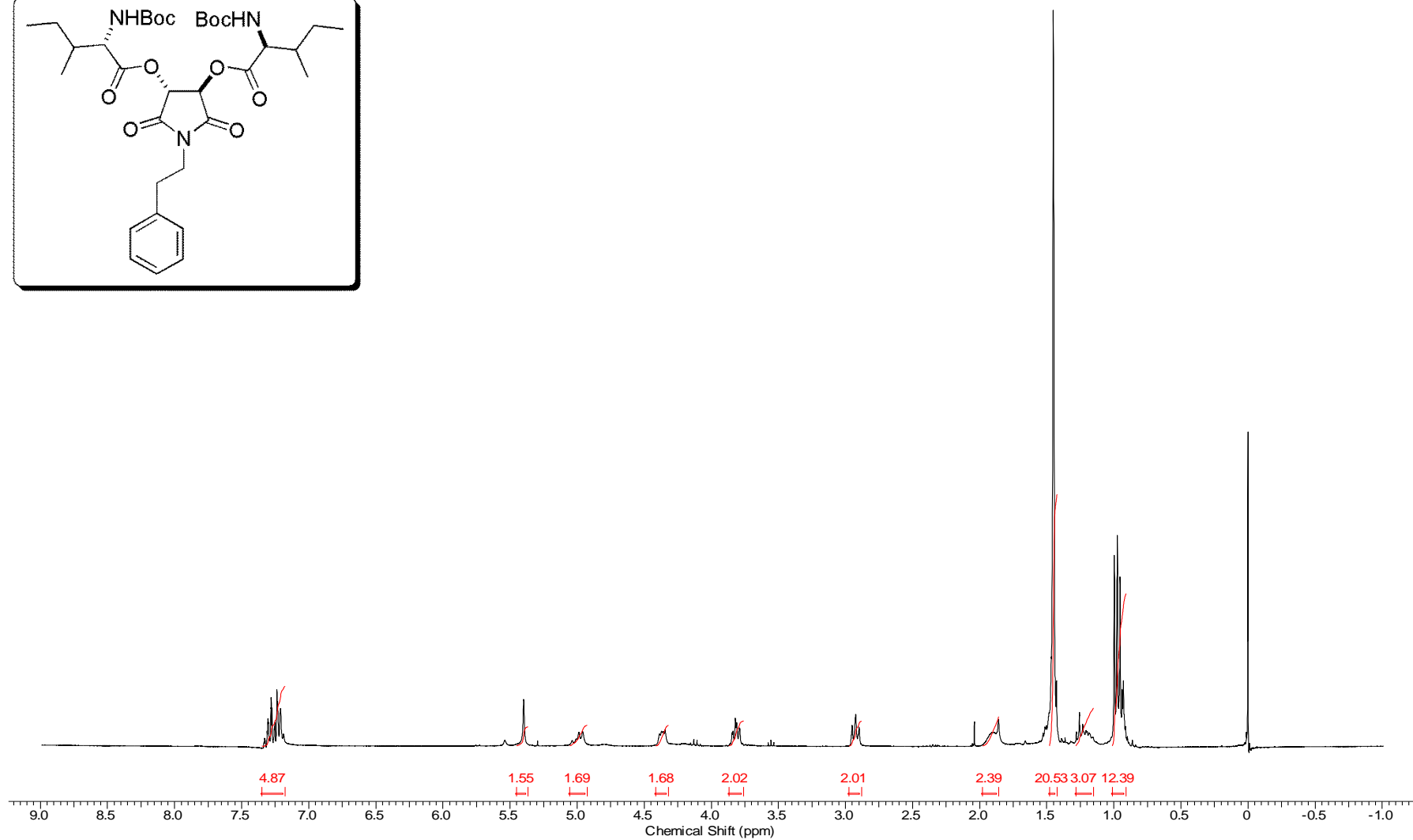
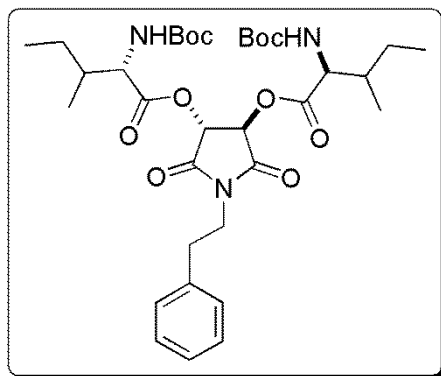
Espectro E – 16.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) – Composto 62



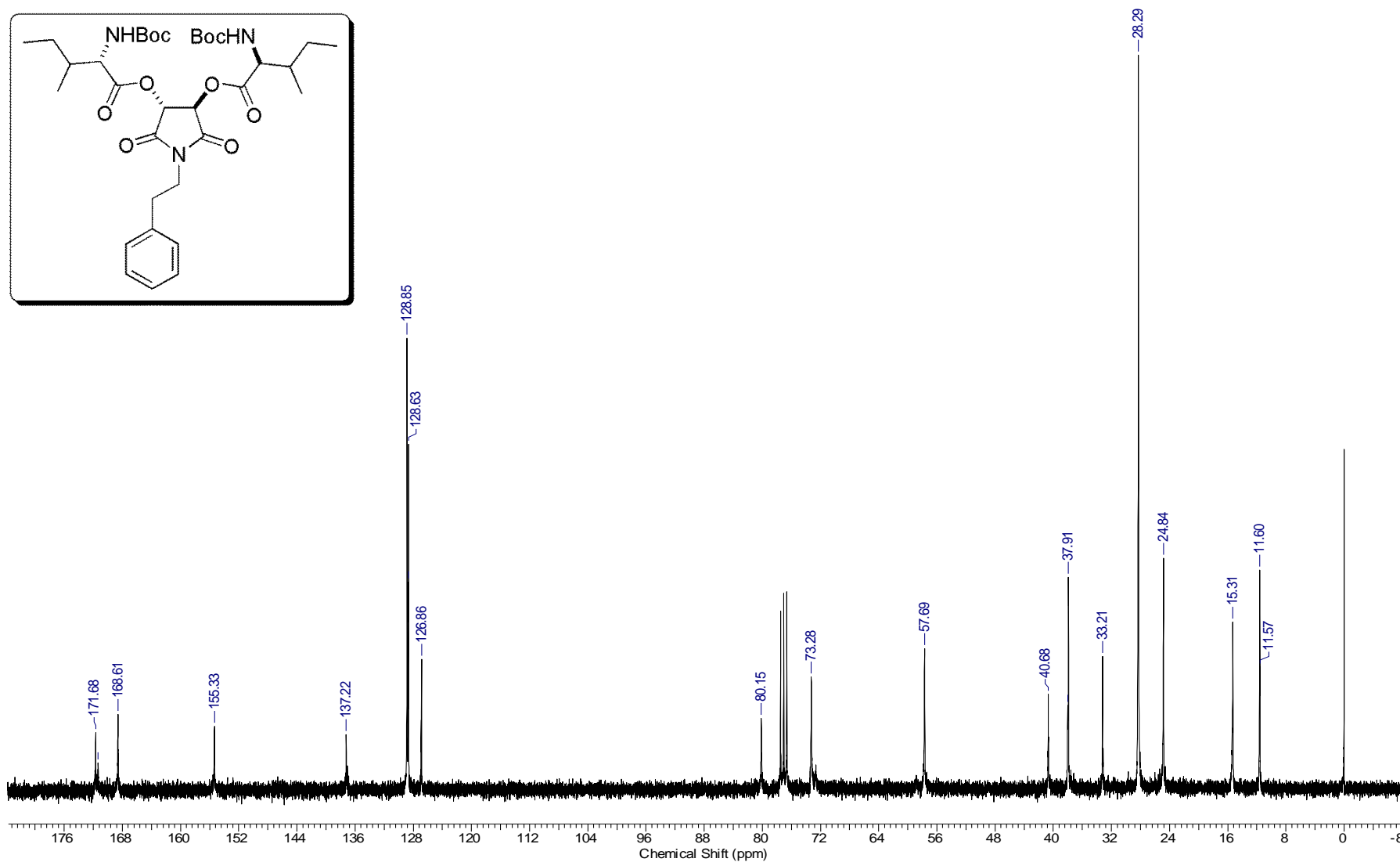
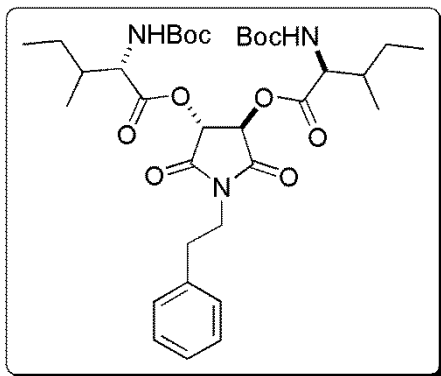
Espectro E – 16.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, DMSO- d_6) – Composto 62



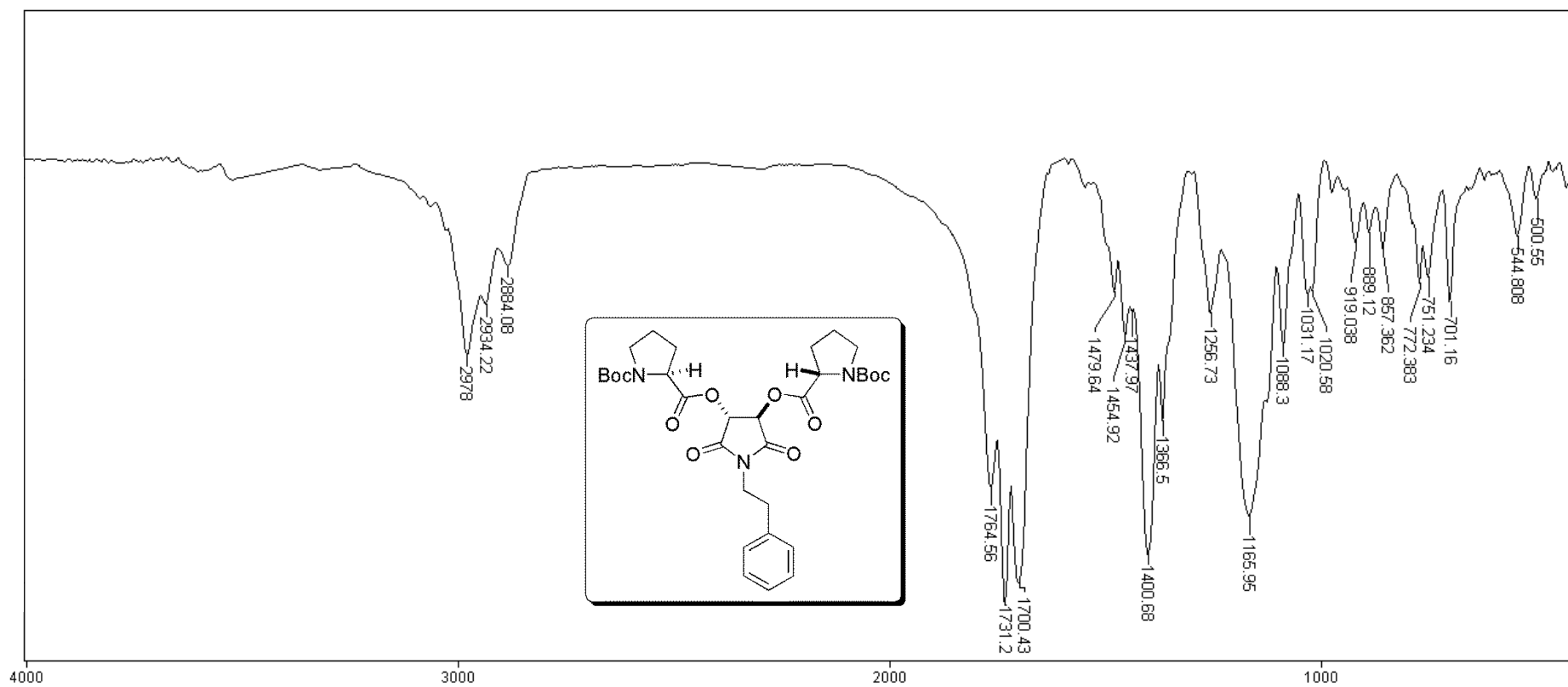
Espectro E – 17.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 63



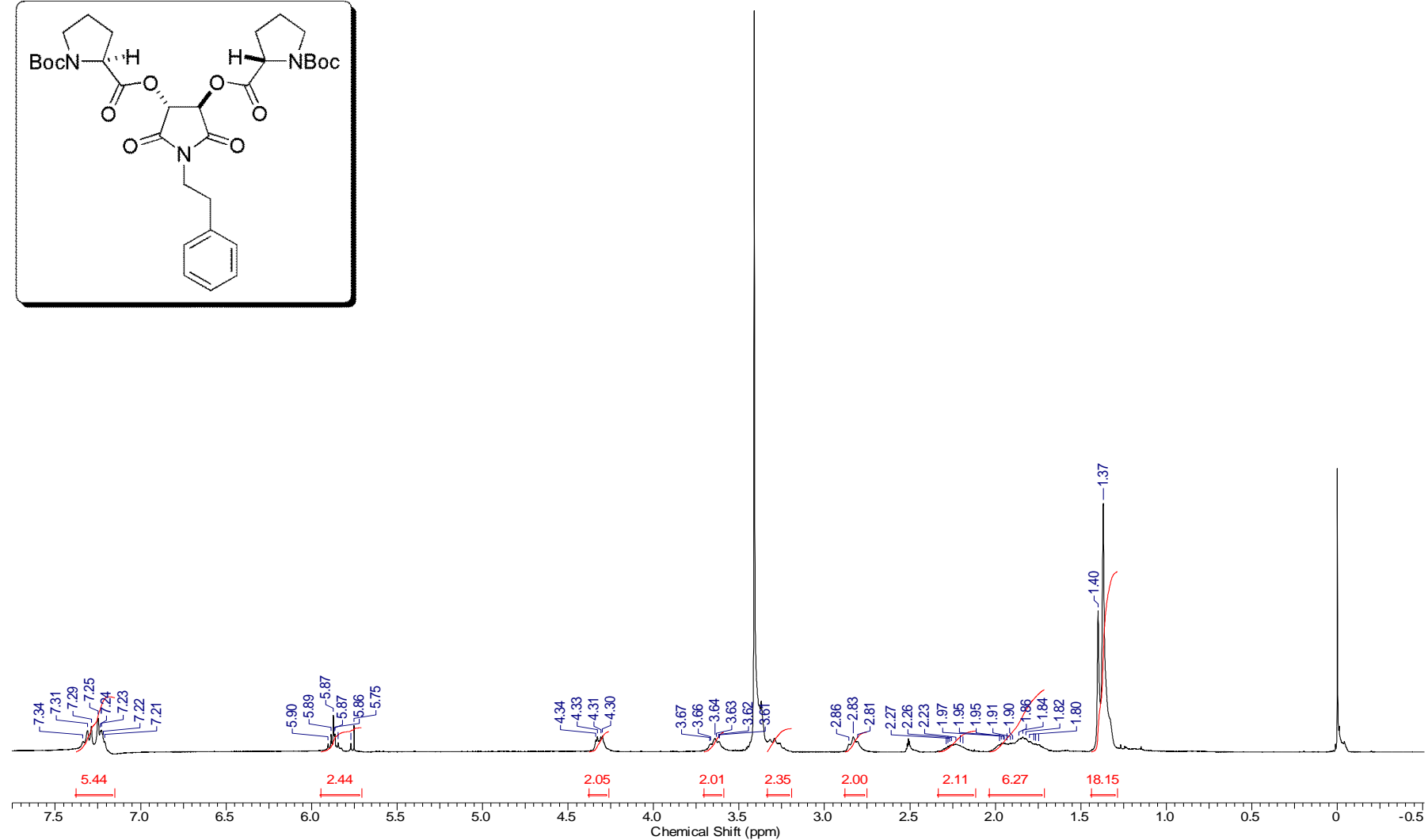
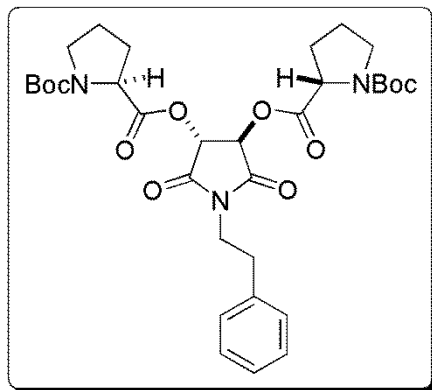
Espectro E – 17.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 63



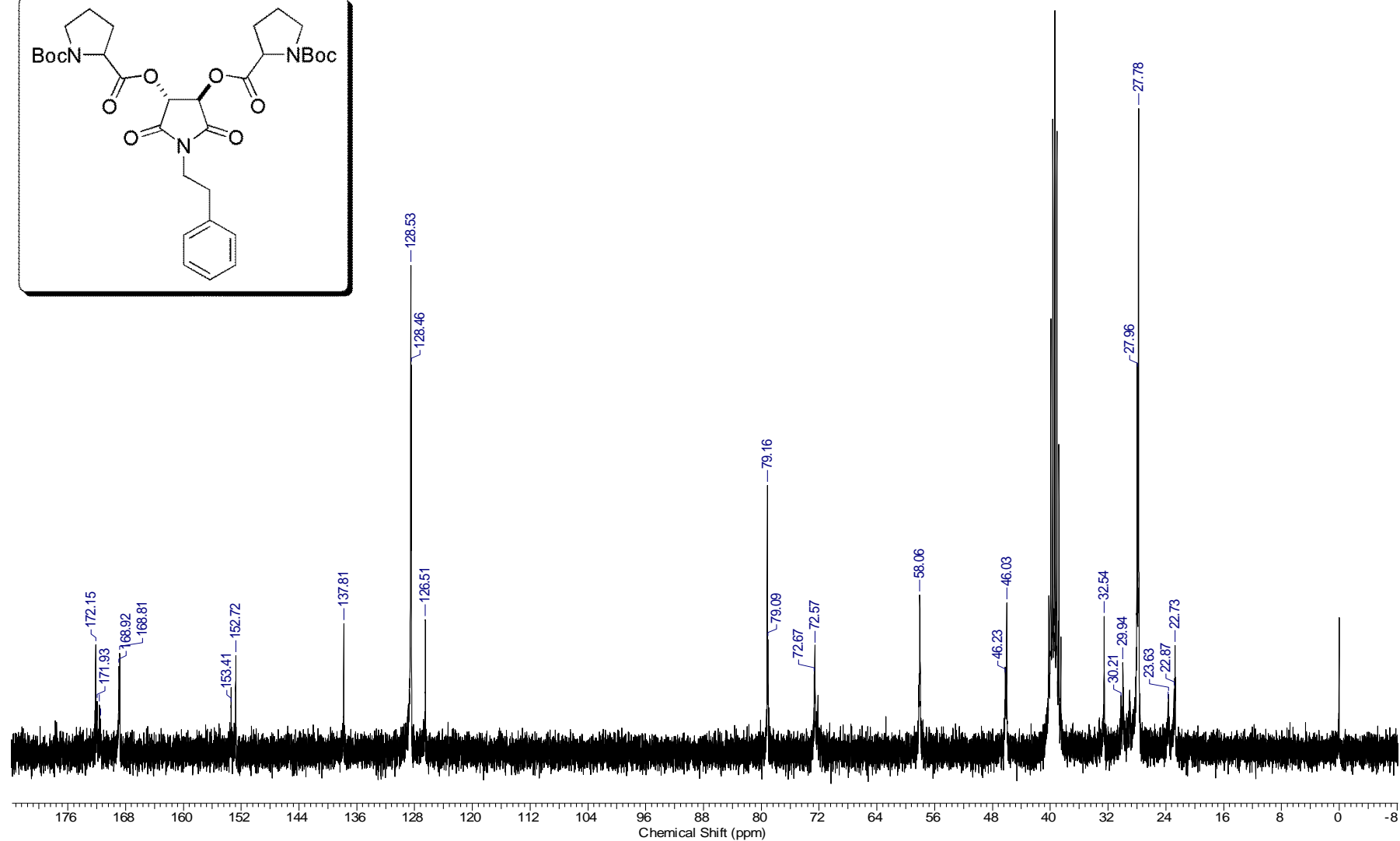
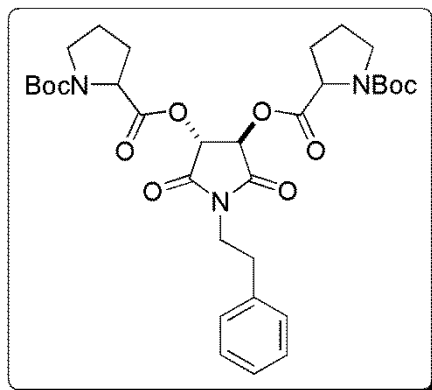
Espectro E – 17.3 – (RMN de ¹³C, 75,45 MHz, CDCl₃) – Composto 63



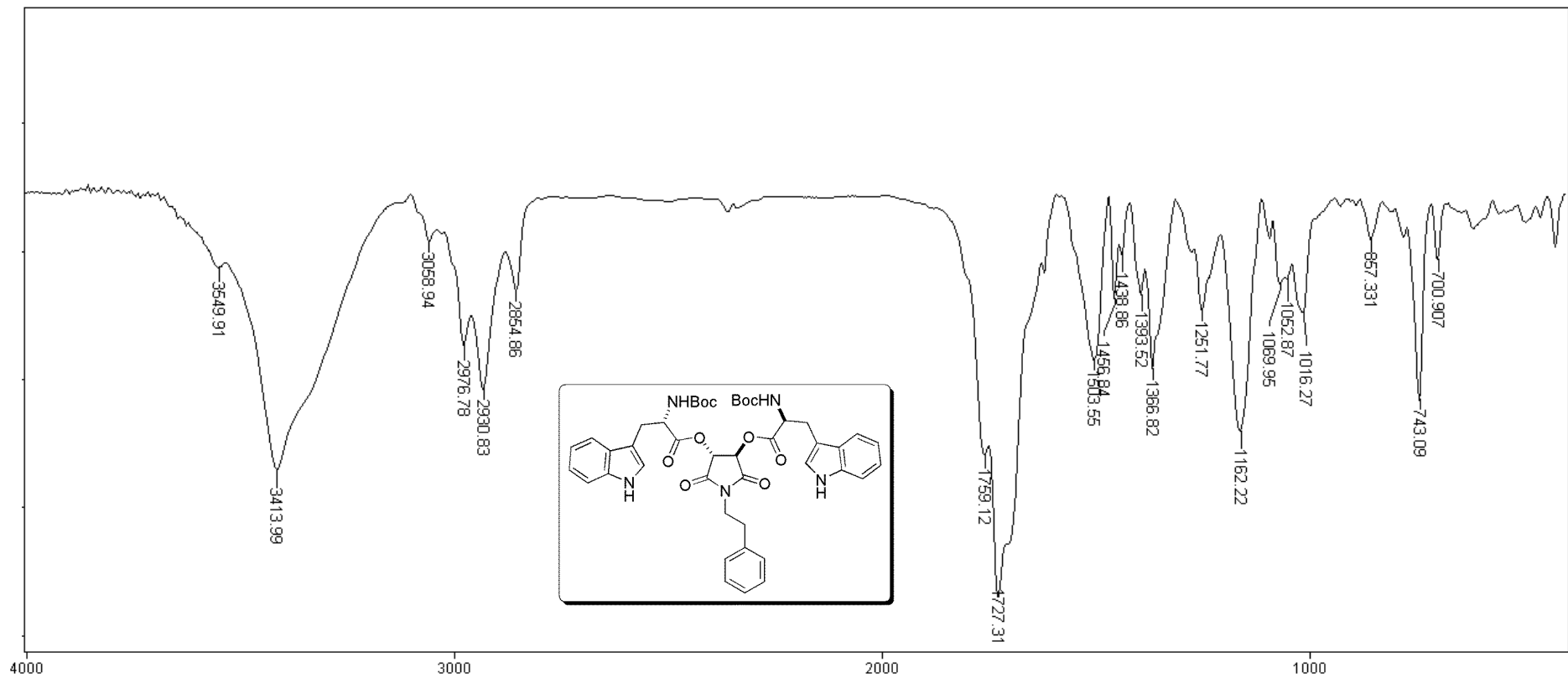
Espectro E – 18.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 64



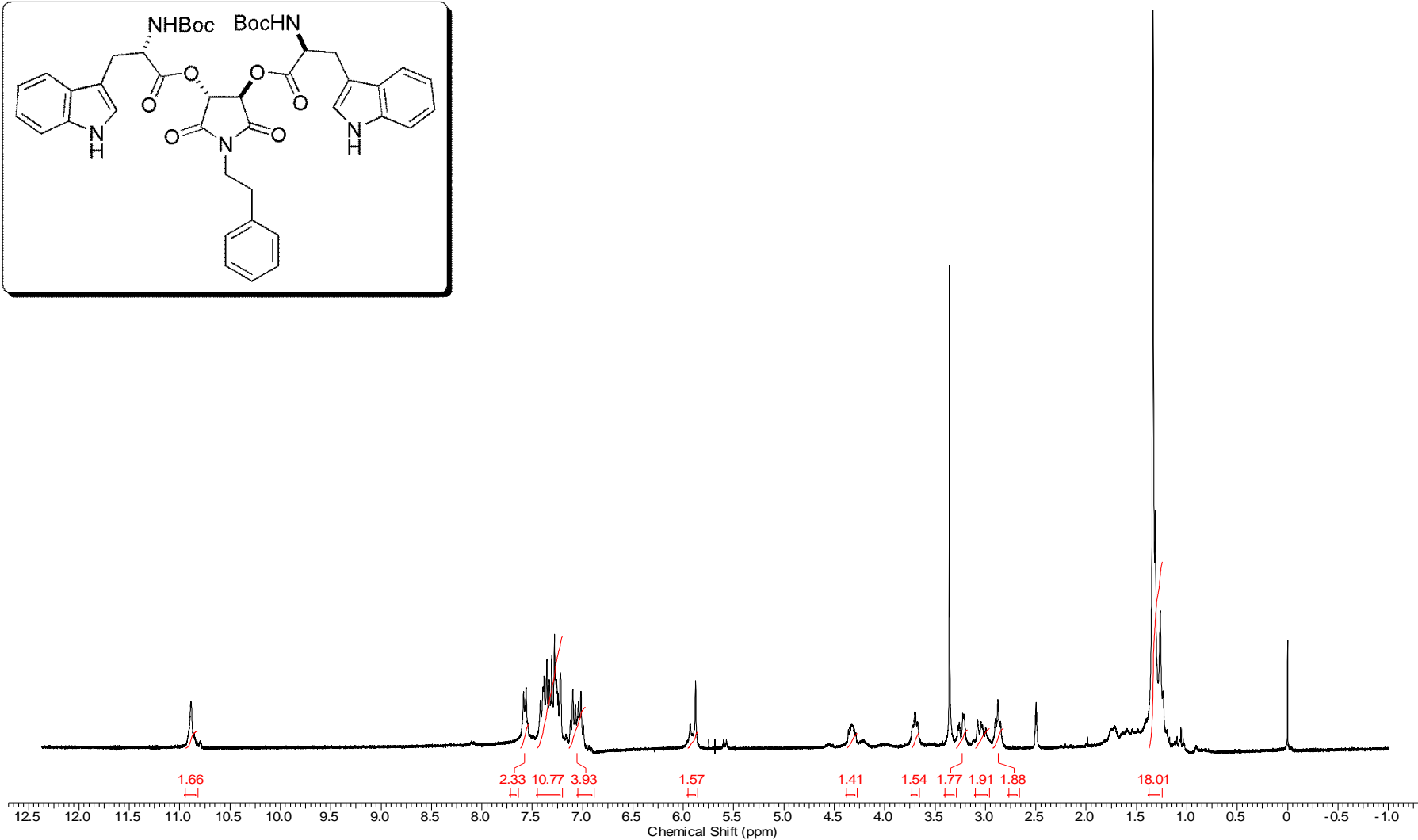
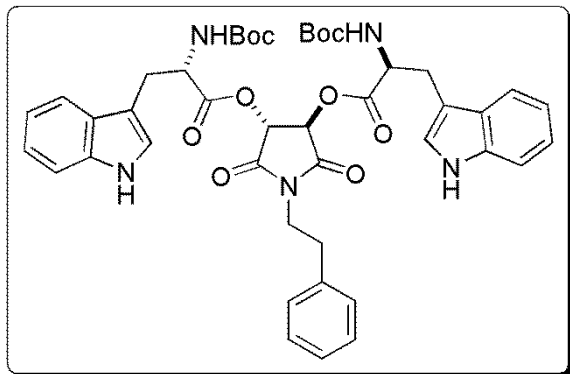
Espectro E – 18.2 – (RMN de ^1H , 300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) – Composto 64



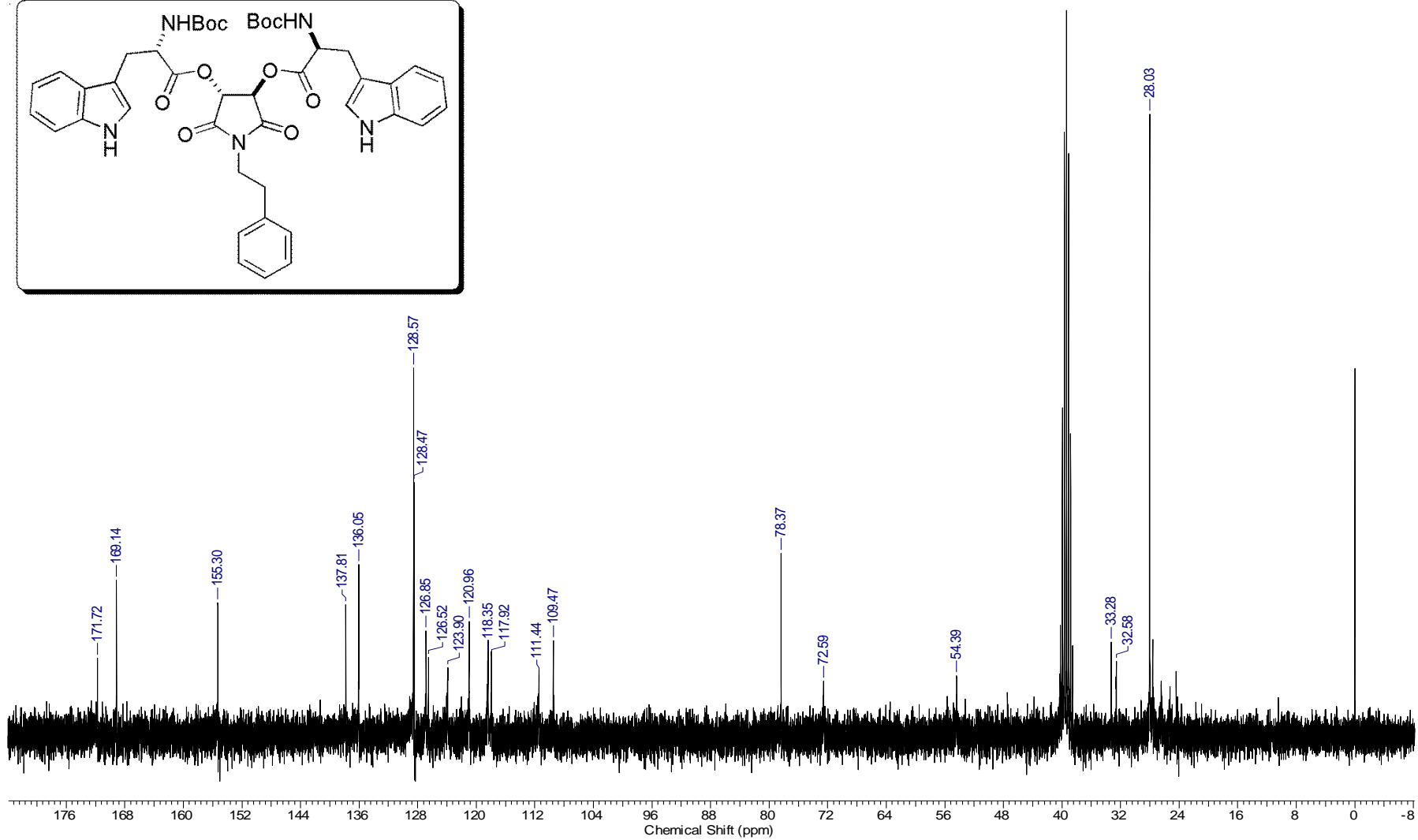
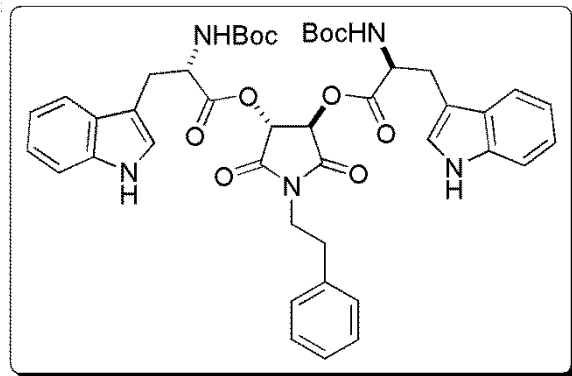
Espectro E – 18.3 – (RMN de ¹³C, 75,45 MHz, DMSO-*d*₆) – Composto 64



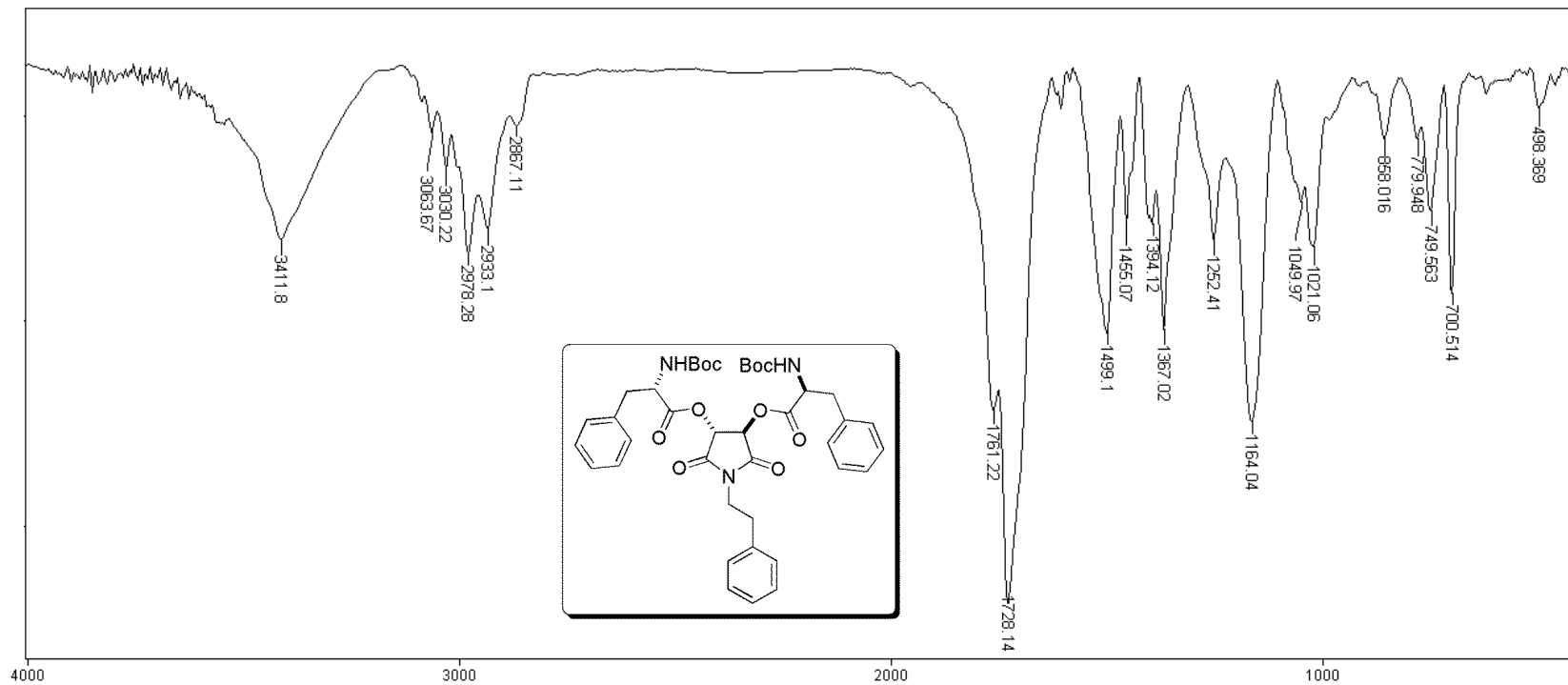
Espectro E – 19.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 65



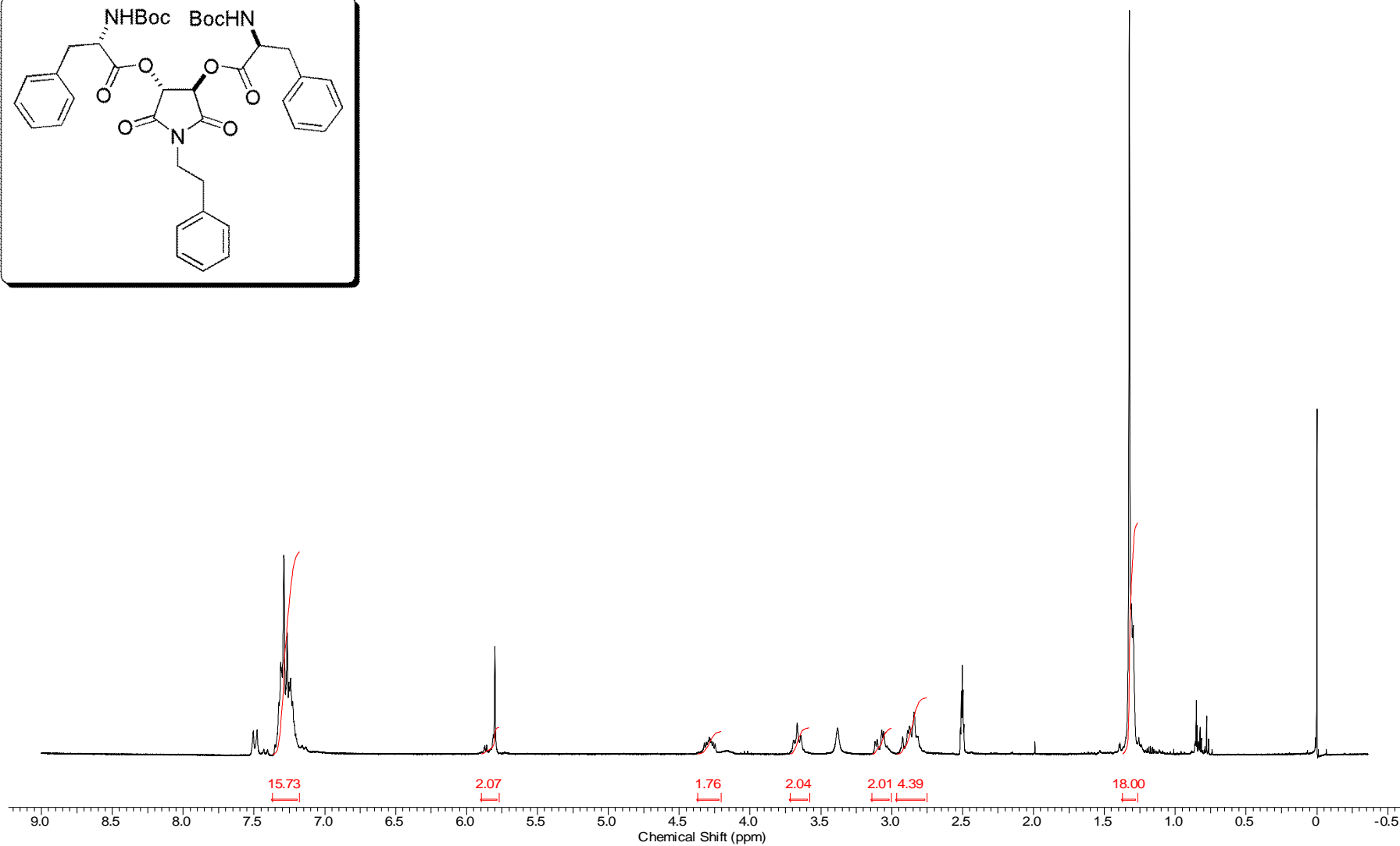
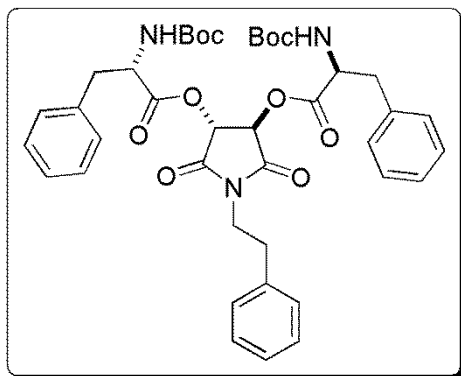
Espectro E – 19.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, DMSO-*d*₆) – Composto 65



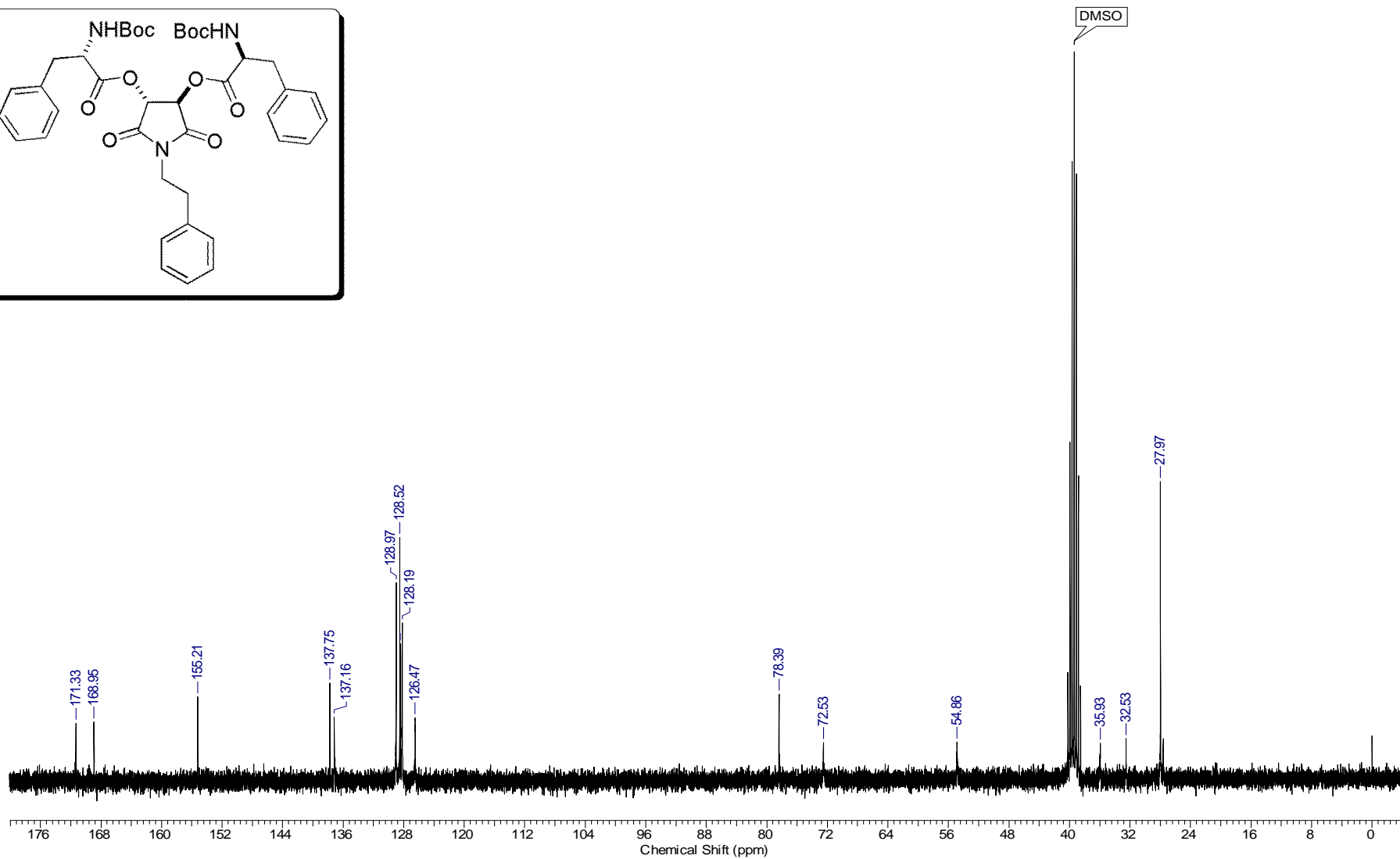
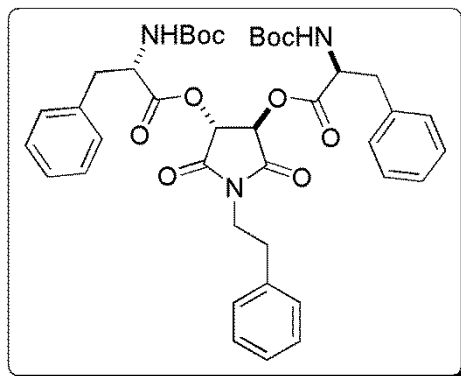
Espectro E – 19.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) – Composto 65



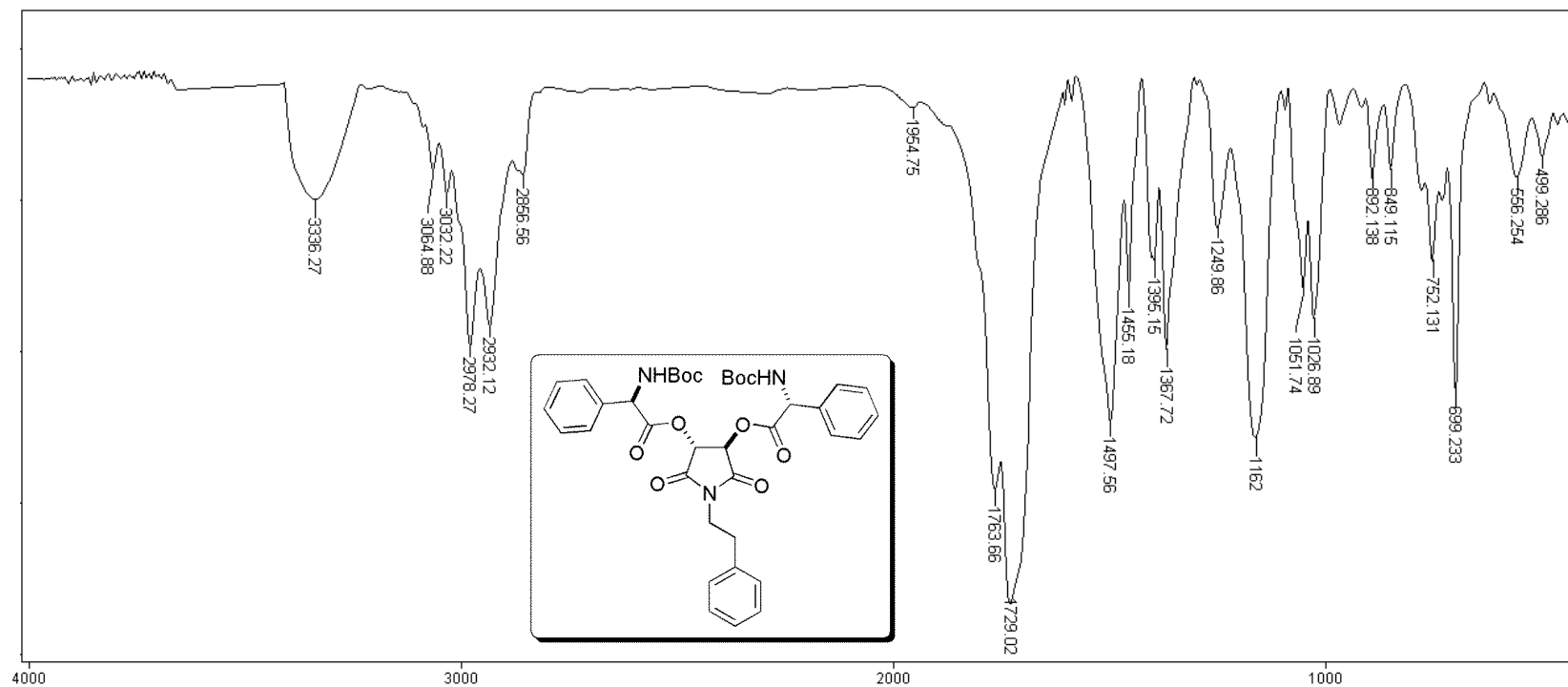
Espectro E – 20.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 66



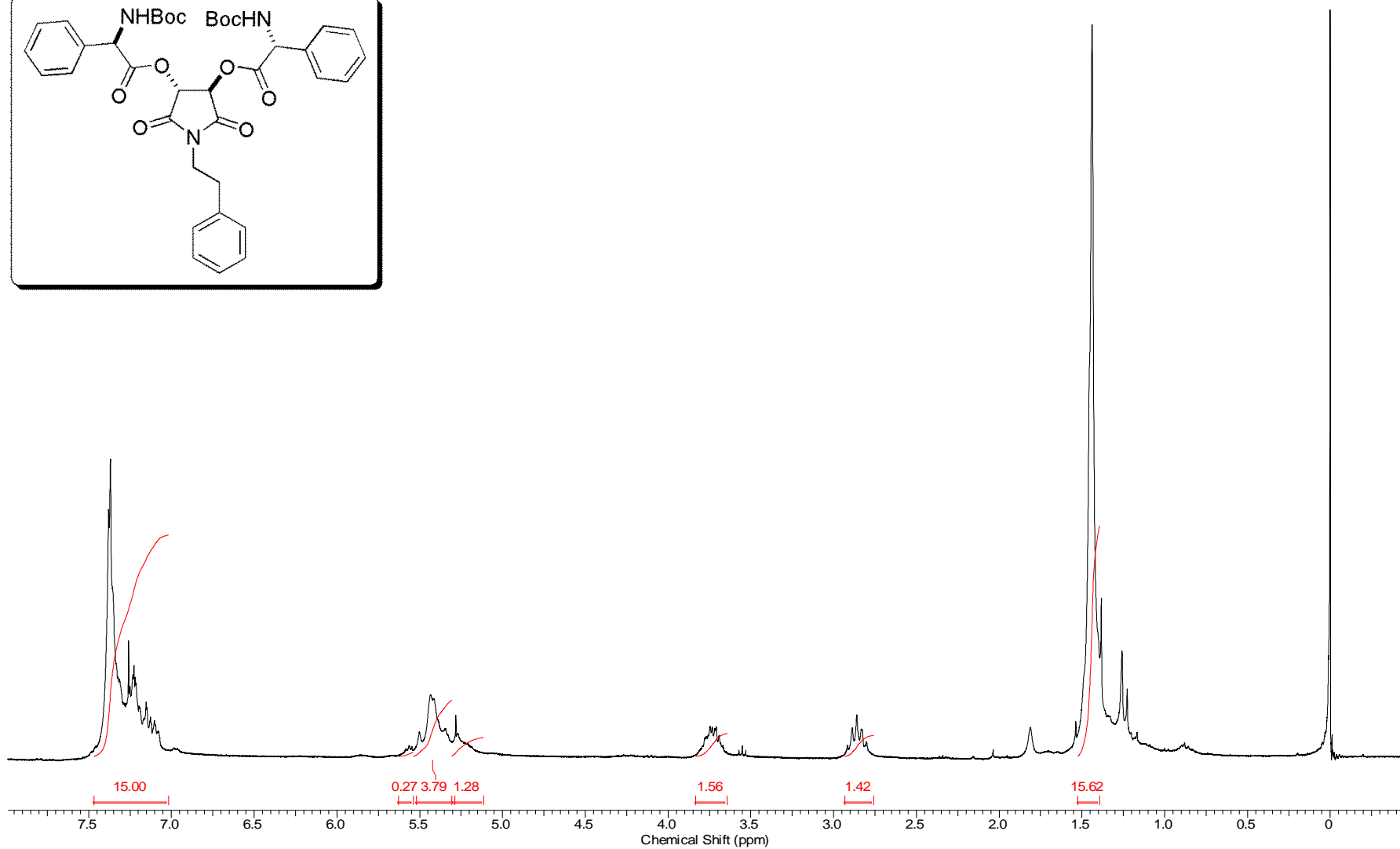
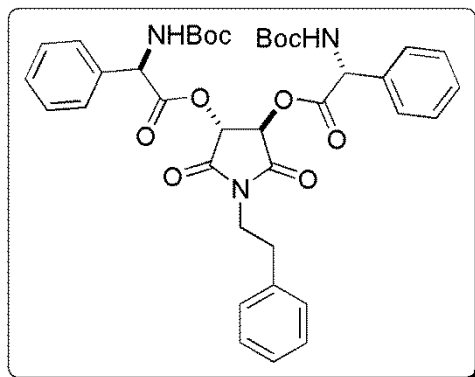
Espectro E – 20.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, DMSO-*d*₆) – Composto 66



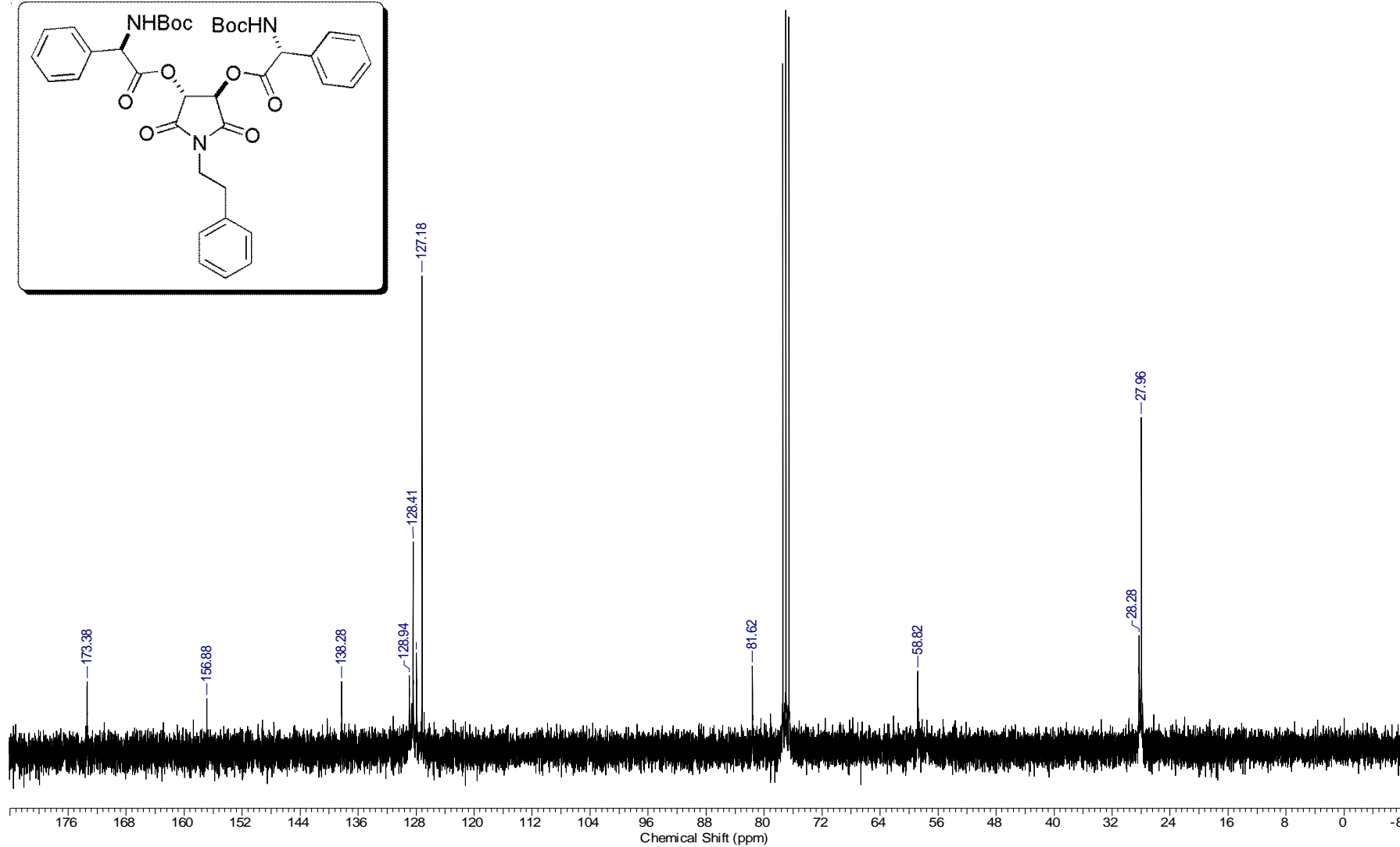
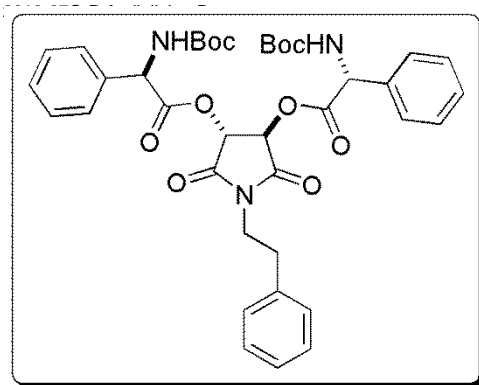
Espectro E – 20.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, DMSO- d_6) – Composto 66



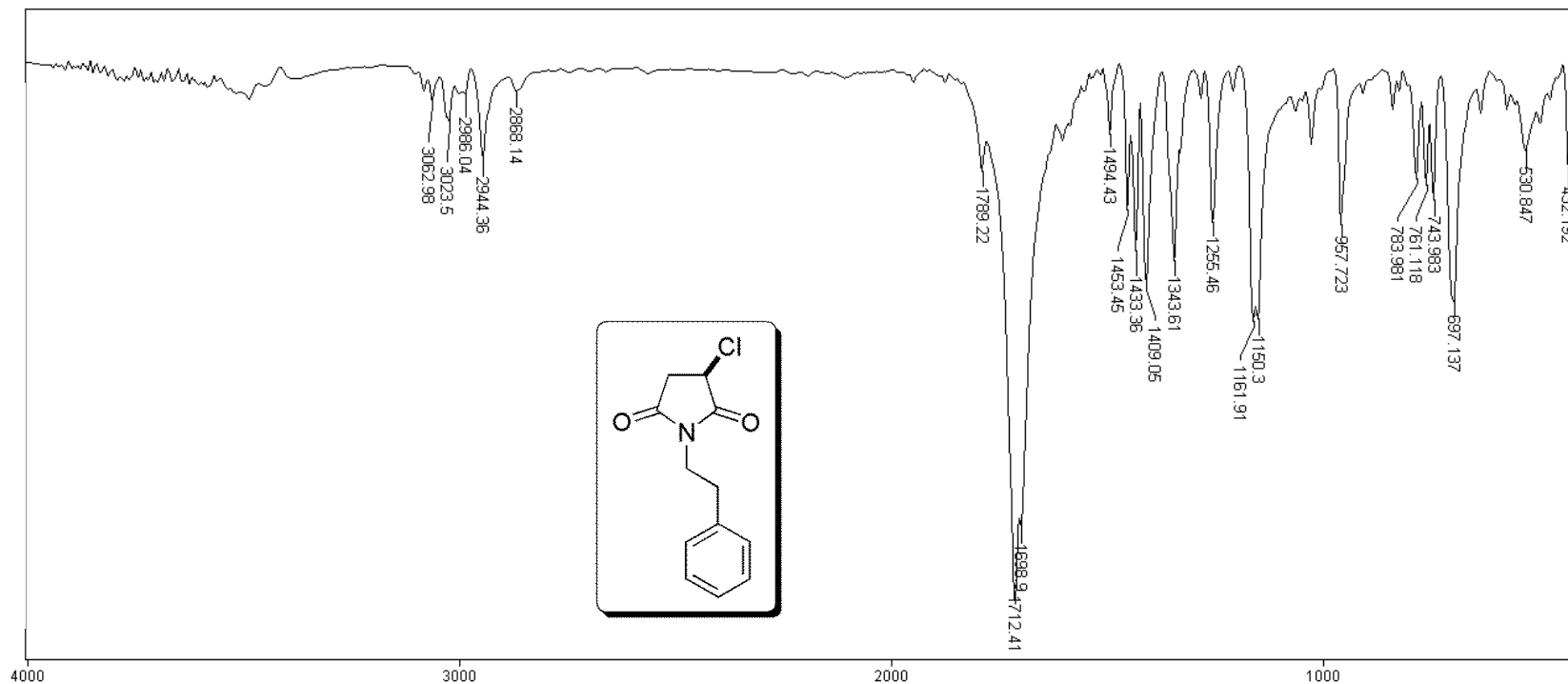
Espectro E – 21.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 67



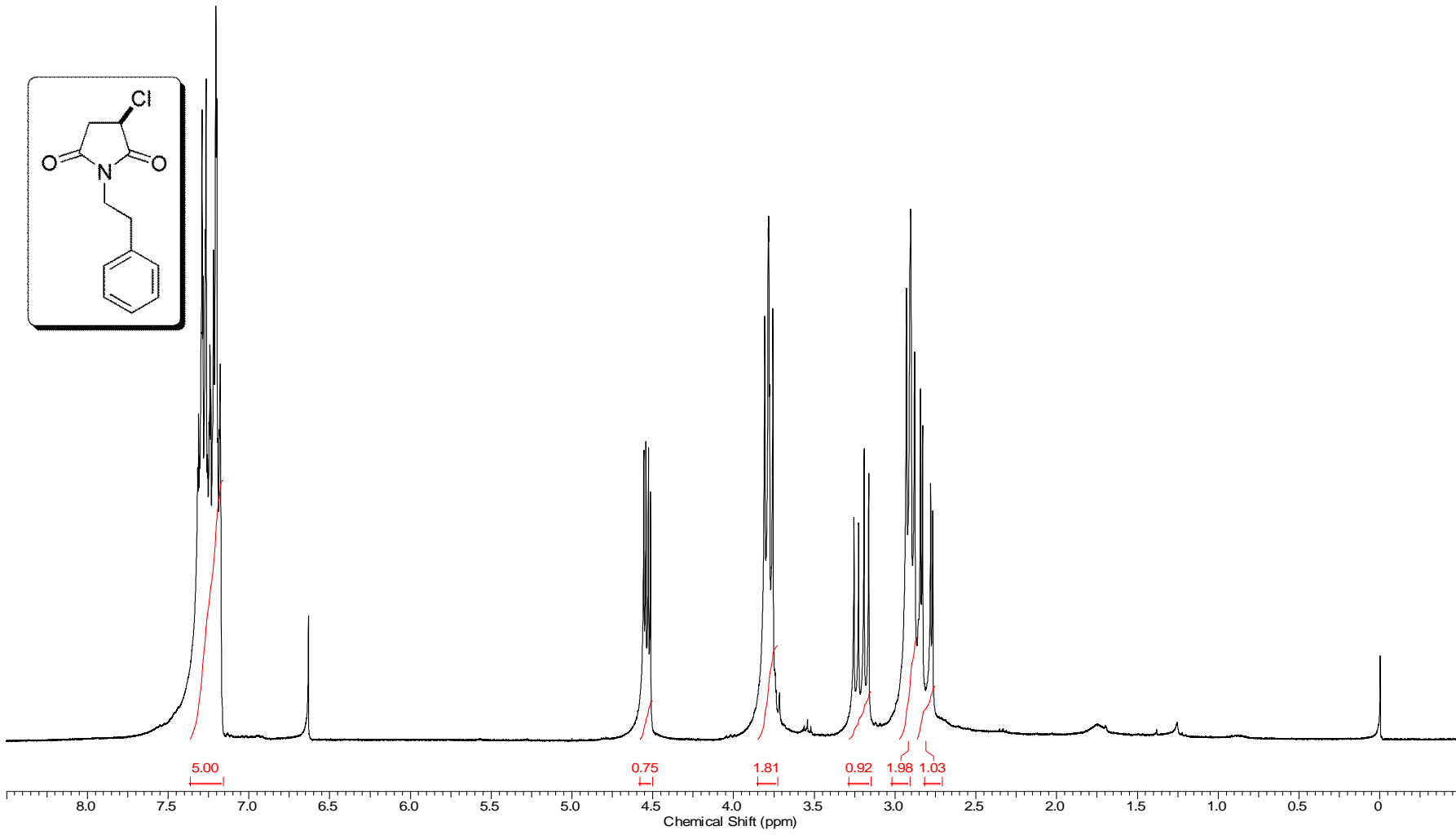
Espectro E – 21.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto 67



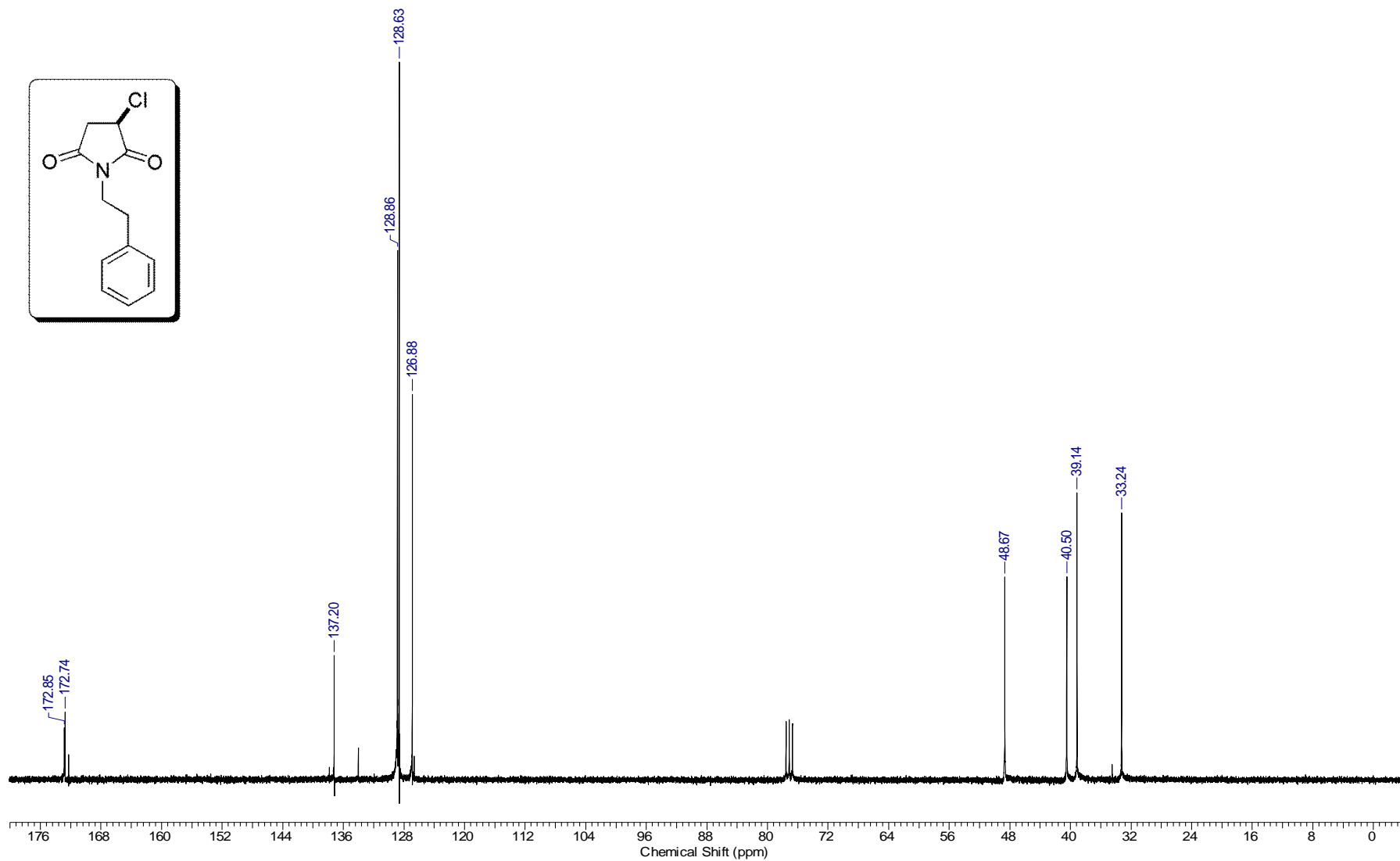
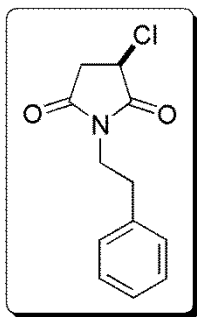
Espectro E – 21.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 67



Espectro E – 22.1 – (Infravermelho - KBr) – Composto 72



Espectro E – 22.2 – (RMN de ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto 72



Espectro E – 22.3 – (RMN de ^{13}C , 75,45 MHz, CDCl_3) – Composto 72