



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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

***ESTUDOS QUÍMICOS DOS COMPOSTOS
HETEROCÍCLICOS MESOIÔNICOS E SUA
POTENCIALIDADE ANTIFÚNGICA***

HELIVALDO DIÓGENES DA SILVA SOUZA

SAPIENTIA ÆDIFICAT

João Pessoa – PB

Dezembro/2012



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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

***ESTUDOS QUÍMICOS DOS COMPOSTOS
HETEROCÍCLICOS MESOIÔNICOS E SUA
POTENCIALIDADE ANTIFÚNGICA***

HELIVALDO DIÓGENES DA SILVA SOUZA*

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

1º Orientador: Prof. Dr. Petrônio Filgueiras Athayde Filho

2º Orientador: Prof. Dr. Bruno de Freitas Lira

*Bolsista CAPES

João Pessoa – PB

Dezembro/2012

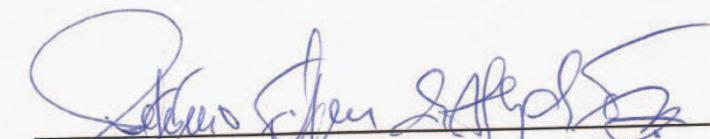
S729e Souza, Helivaldo Diógenes da Silva.
Estudos químicos dos compostos heterocíclicos mesoiônicos e sua potencialidade antifúngica / Helivaldo Diógenes da Silva Souza.-- João Pessoa, 2012.
166f. : il.
Orientadores: Petrônio Filgueiras Athayde Filho, Bruno de Freitas Lira
Dissertação (Mestrado) – UFPB/CCEN
1. Química Orgânica. 2. Compostos mesoiônicos.
3. Atividade antifúngica. 4. 1,3-tiazólio-5-tiolato. 5. 1,3-diazólio-tiolato.

UFPB/BC

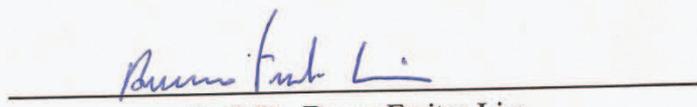
CDU: 547(043)

“Estudos Químicos dos Compostos Heterocíclicos Meso-iônicos e sua Potencialidade Antifúngica”.

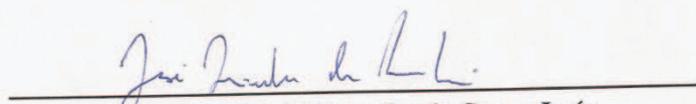
Dissertação de Mestrado de Helivaldo Diogenes da Silva Souza aprovada pela banca examinadora em 10 de dezembro de 2012:



Prof. Dr. Petronio Filgueiras de Athayde Filho
Orientador/Presidente



Prof. Dr. Bruno Freitas Lira
2º. Orientador



Prof. Dr. José Alixandre de Sousa Luís
Examinador



Prof. Dr. José Rodrigues de Carvalho Filho
Examinador

Dedicatória

Dedico esta dissertação aos meus pais – Ariosvaldo e Fernanda – por sempre apoiar minhas decisões e pela educação que foi proporcionado a minha pessoa. E aos meus avós, João Alexandre e Maria da Penha (*in memoriam*) pelo seu amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por estar comigo em todos os momentos da minha vida, sem nunca me deixar desistir.

Aos meus tios, Ariosmar, Arivaldo, Alexandre, Vera, Dora, Dedinha, Elísio, Humberto que sempre me apoiaram e nunca me fez desistir dos meus sonhos.

Ao Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho que me proporcionou uma chance de participar da sua equipe na graduação, por aceitar como orientando, pela confiança em minha pessoa, pela paciência, amizade e é dessa forma que lhe agradeço, tornando a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Bruno de Freitas Lira, pela orientação e pela amizade que foi adquirida ao longo desses anos, nos momentos mais difíceis o senhor sobre me apoiar. Nunca fez que desistisse das minhas obrigações. Muito obrigado.

Aos Prof. Dr. José Rodrigues, Prof.^a Dr.^a Regiane, Prof. Dr. Edvan Prof.^a Dr.^a Juliana pelos ensinamentos adquiridos no decorrer desses anos.

Ao mestre Caluête, pela sua amizade durante esse longo tempo

A Prof.^a Dr.^a Edeltrudes do Laboratório de Micologia (CCS) que realizou os estudos de atividade antifúngica.

Aos irmãos de início de curso de graduação, Juliana Kelly e Helton Jader, muito obrigado pela amizade nos momentos mais alegres e difíceis da minha vida. Obrigado por aturarem-me.

Aos meus amigos Bruno, Marlio, Jóas, Djailson, Helder e Jean, amigos que são irmãos. Agradeço a Deus pela suas amizades.

A minha namorada Michelle, pela paciência e carinho que tem comigo. Obrigado por fazer parte da minha vida.

Aos meus amigos Yndrews, Jean, Renata e Edileuza pelos momentos de alegria, paciência, conselho e pelas viagens que foram feitas. Muito obrigado por fazerem parte da minha vida.

A minha família LPBS e agregados: Gabi, Clarissa, Claudia, Yuri, Isabelle, Severino, Cleinaldo, Sandro, Roxana, Malu, Rogério, Matheus, Daniella, Higo, Rafael, Normando e Fernanda pela ajuda, conversas, alegria e pela preocupação. Agradeço a cada um pela suas amizades. Obrigado.

Aos amigos de curso: Tâmara, Isabel, Augusto, Aninha, Lane, Laís, Maria, Ana Paula, Paulo, Kerick.

Ao secretário da Pós-Graduação em Química, Marcos Pequeno.

A Capes, pelo apoio financeiro.

E a todos aqueles que, de maneira direta ou indireta, contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

Título: Estudos químicos dos compostos heterocíclicos mesoiônicos e suas potencialidades antifúngicas

Entre os compostos da classe heterocíclica, os mesoiônicos são betaínas heterocíclicas planas e não aromáticas estabilizadas por deslocalização de elétrons. Apresentam propriedades que podem ser aplicadas na área de cristais líquidos, óptica não-linear e principalmente na área de desenvolvimentos de novos fármacos, uma vez que esses compostos possuem um amplo espectro de atividades biológicas tais como: antibacteriana, antitumoral, antifúngica, antimalárica, analgésica, antiinflamatória, anticonvulsivante, etc. Neste trabalho relatamos a síntese e caracterização dos compostos mesoiônicos da classe 1,3-tiazólio-5-tiolato (**MI-H1.1, MI-H1.2, MI-H1.3**) na forma de base livre e seus derivados na forma de sais S-metilados e S-etilados (**MI-H2.1, MI-H2.2, MI-H2.3, MI-H2.4, MI-H2.5 e MI-H2.6**) e dos compostos mesoiônicos da classe 1,3-diazólio-5-tiolato (**MI-H4.1, MI-H4.2, MI-H4.3 e MI-H4.4**) na forma de base livre e seus derivados na forma de sais S-etilados (**MI-H5.1, MI-H5.2 e MI-H5.3**). Todos os compostos foram devidamente caracterizados por técnicas espectroscópicas de IV, RMN de ^1H e ^{13}C . Dos dezesseis compostos, apenas os compostos **MI-H1.1, MI-H1.2, MI-H2.2, MI-H2.5, MI-H3.2 e MI-H3.4** foram avaliados na atividade antifúngica e 4 deles apresentaram ótima atividade inibindo cinco das seis espécies de *Candida* com CIM na faixa de 64 $\mu\text{g/mL}$.

Palavras-chave: Compostos Mesoiônicos, Atividade Antifúngica, 1,3-tiazólio-5-tiolato, 1,3-diazólio-5-tiolato

ABSTRACT

Title: Chemical Studies of Mesoionic Heterocyclic Compounds and their Antifungal Potential

Heterocyclic compounds like mesoionics are flat and nonaromatic betaines stabilized by electron delocalization. Some of their properties enable these compounds to be used in crystal liquid field, nonlinear optics and development of new drugs since betaines possess a broad spectrum of biological activities such as antibacterial, antitumor, antifungal, antimalarial, anticonvulsant, etc. The aim of this work was the synthesis and characterization of the following mesoionic compounds 1,3-thiazolium-5-thiolate class in free base form (**MI-H1.1, MI-H1.2, MI-H1.3**) and derivatives as S-methylated and S-ethylated salts (**MI-H2.1, MI-H2.2, MI-H2.3, MI-H2.4, MI-H2.5 e MI-H2.6**) and of the mesoionic compounds 1,3-diazolio-5-thiolate class in free base form (**MI-H4.1, MI-H4.2, MI-H4.3 e MI-H4.4**) and derivatives as S-ethylated salts (**MI-H5.1, MI-H5.2 e MI-H5.3**). These compounds were properly characterized by spectroscopic techniques such as IR, ¹H and ¹³C NMR. The compounds **MI-H1.1, MI-H1.2, MI-H2.2, MI-H2.5, MI-H3.2 e MI-H3.4** tested to antifungal activity and the results showed the four of the present activity to inhibit five of six *Candidum* species with MIC in the range of 64 µg/mL.

Keyword: Mesoionic Compounds, Antifungal Activity, 1,3-thiazolium-5-thiolate and 1,3-diazolio-5-thiolate.

Lista de Esquema

Esquema 2.1. Reação de ciclodesidratação de N-nitroso-N-fenil-glicina....	5
Esquema 2.2. Formas canônicas do composto fenil-sidnona proposto.....	6
Esquema 2.3. Reação do mesoiônico através da cicloadição e cicloversão com os dipolarófilos.....	9
Esquema 2.4. Os tautômeros da desidroditizona 13a e 13b.....	10
Esquema 2.5. Formação do composto mesoiônico da classe 1,3-oxazólio-5-olato.....	13
Esquema 2.6. Formação do composto mesoiônico da classe 1,4,5-oxadiazólio-2-olato.....	14
Esquema 2.7. Formação do composto mesoiônico da classe 1,2,3-triazólio-4-olato.....	14
Esquema 2.8. Formação do composto mesoiônico da classe 1,3-oxazólio-5-olato.....	14
Esquema 2.9. Síntese de Diels-Alder.....	15
Esquema 2.10. Cicloadição 1,3-dipolo.....	15
Esquema 2.11. O mesoiônico da classe 1,3-tiazólio-5-olato reagindo com isotiocianato de fenila, pela cicloadição 1,3-dipolar.....	16
Esquema 2.12. O mesoiônico da classe 1,2,3-oxadiazólio-5-olato reagindo com isocianato de fenila, pela cicloadição 1,3-dipolar.....	16
Esquema 2.13. – Obtenção de pirazóis a partir da cicloadição 1,3-dipolar da sidnona com DMAD.....	17
Esquema 2.14. O mesoiônico da classe 1,3-oxazólio-5-olato reagindo com DMAD, pela cicloadição 1,3-dipolar.....	17
Esquema 2.15. Conversão do mesoiônico da classe 1,2,3-oxadiazólio-5-tiolato para o mesoiônico da classe 1,3,4-tiadiazólio-5-olato.....	18
Esquema 2.16. Conversão do mesoiônico da classe 1,3,4-tiadiazólio-5-aminida para o mesoiônico da classe 1,3,4-triadiazólio-5-tiolato.....	18
Esquema 2.17. - Tautomeria dos compostos mesoiônicos do tipo B.....	18
Esquema 2.18. Reação da desidroditizona com 1-dietilaminopropino.....	19
Esquema 4.1. Reações envolvidas para a obtenção dos derivados de me....	28

Esquema 4.2. Formação da aminonitrila.....	29
Esquema 4.3. Hidrólise ácida da aminonitrila.....	29
Esquema 4.4. Reação genérica da Síntese dos Amidoácidos.....	30
Esquema 4.5. Esquema proposto para a síntese do mesoiônico da classe 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-H1) a partir da reação de ciclodesidratação com anidrido acético seguido de uma cicloadição e cicloreversão 1,3-dipolar com dissulfeto de carbono.....	31
Esquema 4.6. Obtenção dos derivados mesoiônicos do sistema 1,3-tiazolio-5-tiolato.....	32
Esquema 4.7. Obtenção dos compostos mesoiônicos do sistema 1,3-diazolio-5-tiolato.....	34
Esquema 4.8. Obtenção dos derivados mesoiônicos do sistema 1,3-diazolio-5-tiolato.....	35

Lista de Figura

Figura 1. Representação das estruturas dos compostos mesoiônicos.....	12
Figura 2. Espectro de RMN de ^1H do MI-H1.1.....	114
Figura 3. Expansão do espectro de RMN ^1H de MI-H1.1.....	114
Figura 4. Espectro de HMN ^{13}C de MI-H1.1.....	115
Figura 5. Espectro de infravermelho de MI-H1.1 em KBr.....	115
Figura 6. Espectro de RMN de ^1H do MI-H1.2.....	116
Figura 7. Expansão do espectro de RMN ^1H de MI-H1.2.....	116
Figura 8. Espectro de HMN ^{13}C de MI-H1.2.....	117
Figura 9. Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de MI-H1.2.....	117
Figura 10. Espectro de infravermelho de MI-H1.2.....	118
Figura 11. Espectro de RMN de ^1H do MI-H1.3.....	118
Figura 12. Expansão do espectro de RMN ^1H de MI-H1.3.....	119
Figura 13. Espectro de HMN ^{13}C de MI-H1.....	119
Figura 14. Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de MI-H1.3.....	120
Figura 15. Espectro de infravermelho de MI-1.3 em KBr.....	120
Figura 16. Espectro de RMN de ^1H do MI-H2.1.....	121
Figura 17. Espectro de HMN ^{13}C de MI-H2.1.....	121
Figura 18. Espectro de infravermelho de MI-H2.1 em KBr.....	122
Figura 19. Espectro de RMN de ^1H do MI-H2.2.....	122
Figura 20. Expansão do espectro de RMN ^1H de MI-2.2.....	123
Figura 21. Espectro de HMN ^{13}C de MI-H2.2.....	123
Figura 22. Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de MI-H2.2.....	124
Figura 23. Espectro de infravermelho de MI-H2.2 em KBr.....	124
Figura 24. Espectro de RMN de ^1H do MI-H2.3.....	125
Figura 25. Espectro de HMN ^{13}C de MI-H2.3.....	125
Figura 26. Espectro de infravermelho de MI-H2.3 em KBr.....	126
Figura 27. Espectro de RMN de ^1H do MI-H2.4.....	126
Figura 28. Espectro de HMN ^{13}C de MI-H2.4.....	127
Figura 29. Espectro de infravermelho de MI-H2.4 em KBr.....	127
Figura 30. Espectro de RMN de ^1H do MI-H2.5.....	128
Figura 31. Espectro de HMN ^{13}C de MI-H2.5.....	128
Figura 32. Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de MI-H2.5.....	129

Figura 33. Espectro de infravermelho de MI-H2.5 em KBr.....	129
Figura 34. Espectro de RMN de ^1H do MI-H2.6.....	130
Figura 35. Espectro de HMN ^{13}C de MI-H2.6.....	130
Figura 36. Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de MI-H2.6.....	131
Figura 37. Espectro de infravermelho de MI-H2.6 em KBr.....	131
Figura 38. Espectro de RMN de ^1H do MI-H3.1.....	132
Figura 39. Espectro de HMN ^{13}C de MI-H3.1.....	132
Figura 40. Espectro de infravermelho de MI-H3.1.....	133
Figura 41. Espectro de RMN de ^1H do MI-H3.2.....	133
Figura 42. Espectro de HMN ^{13}C de MI-H3.2.....	134
Figura 43. Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de MI-H3.2.....	134
Figura 44. Espectro de infravermelho de MI-H3.2 em KBr.....	135
Figura 45. Espectro de RMN de ^1H do MI-H3.3.....	135
Figura 46. Expansão do espectro de RMN ^1H de MI-H3.3.....	136
Figura 47. Espectro de HMN ^{13}C de MI-H3.3.....	136
Figura 48. Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de MI-H3.3.....	137
Figura 49. Espectro de infravermelho de MI-H3.3 em KBr.....	137
Figura 50. Espectro de RMN de ^1H do MI-H3.4.....	138
Figura 51. Espectro de HMN ^{13}C de MI-H3.4.....	138
Figura 52. Espectro de infravermelho de MI-H3.4.....	139
Figura 53. Espectro de RMN de ^1H do MI-H4.1.....	139
Figura 54. Espectro de HMN ^{13}C de MI-H4.1.....	140
Figura 55. Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de MI-H4.1.....	140
Figura 56. Espectro de infravermelho de MI-H4.1.....	141
Figura 57. Espectro de RMN de ^1H do MI-H4.2.....	141
Figura 58. Espectro de HMN ^{13}C de MI-H4.2.....	142
Figura 59. Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de MI-H4.2.....	142
Figura 60. Espectro de infravermelho de MI-H4.2 em KBr.....	143
Figura 61. Espectro de RMN de ^1H do MI-H4.3.....	143
Figura 62. Espectro de HMN ^{13}C de MI-H4.3.....	144
Figura 63. Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de MI-H4.3.....	144
Figura 64. Espectro de infravermelho de MI-H4.3 em KBr.....	145

Lista de Tabela

Tabela 2.1: Alguns dos sistemas mesoiônicos tipo A descritos na literatura.....	10
Tabela 2.2: Alguns dos sistemas mesoiônicos tipo B descritos na literatura.....	11
Tabela 4.1–Pontos de fusão e rendimentos dos derivados mesoiônicos (MI-H1).....	32
Tabela 4.2–Pontos de fusão e rendimentos dos derivados mesoiônicos (MI-H2).....	33
Tabela 4.3–Pontos de fusão e rendimentos dos derivados mesoiônicos (MI-H3).....	34
Tabela 4.4–Pontos de fusão e rendimentos dos derivados mesoiônicos (MI-H4).....	35
Tabela 4.5 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50 MHz) em (DMSO- d_6) de MI-H1.1.Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.....	37
Tabela 4.6 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50 MHz) em (DMSO- d_6) de MI-H1.2. Os deslocamentosquímicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.....	38
Tabela 4.7 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de MI-H1.3. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).....	39
Tabela 4.8 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) em (CDCl_3) de MI-H1.3. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.....	40
Tabela 4.9 - Dados dos espectros de RMN ^1H (60 MHz) e ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3)de MI-H2.1. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.....	42
Tabela 4.10 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3)de MI-H2.2. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.....	43
Tabela 4.11 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de MI-H2.3. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).....	44

Tabela 4.12 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) em (CDCl_3) de MI-H2.3. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.....	45
Tabela 5.13 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de MI-H2.4. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).....	46
Tabela 4.14 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) em (CDCl_3) de MI-H2.4. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.....	47
Tabela 4.15 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de MI-H2.5. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).....	48
Tabela 4.16 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) em (CDCl_3) de MI-H2.5. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.....	49
Tabela 4.17 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de MI-H2.6. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).....	50
Tabela 4.18 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) em (CDCl_3) de MI-H2.6. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.....	52
Tabela 4.19 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de MI-H3.1. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.....	53
Tabela 4.20 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de MI-H3.2. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.....	54
Tabela 4.21 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de MI-H3.3. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).....	55
Tabela 4.22 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) em (CDCl_3) de MI-H3.3. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.....	57
Tabela 4.23 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de MI-H3.4. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).....	58
Tabela 4.24 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) em (CDCl_3) de MI-H3.4. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.....	59

Tabela 4.25 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de MI-H4.1. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).....	60
Tabela 4.26 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) em (CDCl_3) de MI-H4.1. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.....	61
Tabela 4.27 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de MI-H4.2. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).....	62
Tabela 4.28 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) em (CDCl_3) de MI-H4.1. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.....	64
Tabela 4.29 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de MI-H4.3. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).....	65
Tabela 4.30 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) em (CDCl_3) de MI-H4.1. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.....	66
Tabela 4.31-Atividade antifúngica dos compostos (MI-H1.1), (MI-H1.2), (MI-H2.2), (MI-H3.2), (MI-H4.2) e (MI-H4.4).....	68

Lista de Abreviatura

Ar	-	Arila
DMAD	-	Dicarboxilato de dimetilacetileno
d	-	duplete
DMSO	-	Dimetilsufóxido
EtOH	-	Etanol
HOMO	-	Higest occupied molecular orbital
Hz	-	Hertz
IV	-	Espectroscopia de infravermelho
J	-	Constante de acoplamento
LUMO	-	Lowest unoccupied molecular orbital
MeOH	-	Metanol
MI	-	Mesoiônico
Mmol	-	milimol
m	-	multiplete
q	-	quarteto
RMN ¹ H	-	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ¹³ C	-	Ressonância magnética nuclear de carbono
s	-	Singleto
δ	-	Deslocamento químico em partes por milhão – (ppm)

SUMÁRIO

1.0. Introdução.....	2
2.0. Fundamentação Teórica.....	4
2.1. Uma breve história sobre os compostos mesoiônicos.....	5
2.2. Definição de compostos mesoiônicos.....	6
2.3. Classificação dos Mesoiônicos.....	8
2.4. Representação dos compostos mesoiônicos.....	12
2.5. Síntese de compostos mesoiônicos.....	13
2.5.1. Reação de Cicledesidratação.....	13
2.5.2. Reação de Cicloadição/ Cicloversão 1,3-dipolar.....	14
2.5.3. Interconversão de sistemas mesoiônicos.....	17
2.6. Tautomerismo anel-cadeia.....	18
2.7. Compostos mesoiônicos e suas atividades biológicas.....	19
3.0. Objetivo Geral	24
3.1. Objetivos Específicos.....	24
4.0. Resultados e Discussão.....	25
4.1. Síntese dos derivados mesoiônicos.....	26
4.1.2. Síntese de Strecker: Formação dos α – Aminoácidos.....	28
4.1.3. Síntese de Amidoácido: N-aroilação do Aminoácido.....	30
4.1.4. Síntese do Composto Mesoiônico do Sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-H1).....	31
4.1.5. Síntese dos Derivados Mesoiônicos do Sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-H2) em forma de sais S-metilado e S-etilado.....	32
4.1.6. Síntese do Composto Mesoiônico do Sistema 1,3-diazólio-5-tiolato (MI-H3).....	33
4.1.7. Síntese dos Derivados Mesoiônicos do Sistema 1,3-diazólio-5-tiolato (MI-H4) em forma de sais S-etilado.....	35
4.2. Determinação estrutural dos novos compostos derivados mesoiônicos através das técnicas de RMN ^1H e ^{13}C e Espectroscopia de IV.....	36
4.2.1. Interpretação dos Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto MI-H1.1.....	36

4.2.2. Interpretação dos Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto MI-H1.2.....	37
4.2.3. Interpretação dos Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto MI-H1.3.....	38
4.2.4. Interpretação dos Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto MI-H2.1.....	41
4.2.5. Interpretação dos Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto MI-H2.2.....	42
4.2.6. Interpretação dos Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto MI-H2.3.....	43
4.2.7. Interpretação dos Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto MI-H2.4.....	46
4.2.8. Interpretação dos Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto MI-H2.5.....	48
4.2.9. Interpretação dos Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto MI-H2.6.....	50
4.2.10. Interpretação dos Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto MI-H3.1.....	52
4.2.11. Interpretação dos Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto MI-H3.2.....	53
4.2.12. Interpretação dos Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto MI-H3.3.....	55
4.2.13. Interpretação dos Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto MI-H3.4.....	57
4.2.14. Interpretação dos Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto MI-H4.1.....	59
4.2.15. Interpretação dos Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto MI-H4.2.....	62
4.2.16. Interpretação dos Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto MI-H4.3.....	64
4.2.17. Interpretação dos Espectros de Infravermelho dos compostos mesoiônicos.....	66
4.3. Atividade antifúngica dos derivados dos mesoiônicos.....	67
5.0. Conclusões e Perspectivas.....	70

5.1. Conclusões.....	71
5.2. Perspectivas.....	71
6.0. Experimental.....	72
6.1. Materiais.....	73
6.2. Instrumentos.....	73
6.3. Síntese e caracterização dos compostos intermediários...	73
6.3.1. Procedimento Geral de Preparação de Aminoácido.....	73
6.3.2. Preparação de N-metil-C-4-metóxifenilglicina (5).....	74
6.3.3. Preparação de N-metil-C-4-metilfenilglicina (6).....	75
6.3.4. Procedimento Geral de Preparação da N-(4-aryl)-N-metil-C-4-aryl-glicina (7).....	77
6.3.5. Preparação do N-(4-clorobenzoil)-N-metil-C-4-metóxifenilglicina (8).....	77
6.3.6. Preparação do N-(4-clorobenzoil)-N-metil-C-4-metilfenilglicina (9).....	79
6.3.7. Preparação do N-benzoil-N-metil-C-4-metilfenilglicina (10)..	80
6.4. Síntese e caracterização dos compostos mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato.....	81
6.4.1. Procedimento Geral de Preparação do mesoiônico 2-(4-aryl)-3-metil-4-(4-aryl)- 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-H1).....	81
6.4.2. Preparação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metóxifenil)- 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-H1.1).....	82
6.4.3. Preparação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)- 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-H1.2).....	83
6.4.4- Preparação do mesoiônico 2-fenil-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-H1.3).....	84
6.5. Síntese e caracterização de derivados mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato na forma de sal alquilado.....	85
6.5.1. Preparação do Iodeto de 2-(4-aryl)-3-metil-4-(4-aryl)- 1,3-tiazólio-5-alquiltio (MI-H2).....	85
6.5.2. Preparação do Iodeto de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metóxifenil)- 1,3-tiazólio-5- metiltio (MI-H2.1).....	86
6.5.3. Preparação do Iodeto de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)- 1,3-tiazólio-5-metiltio (MI-H2.2).....	88

6.5.4. Preparação do Iodeto de 2-fenil-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-etiltio (MI-H2.3).....	89
6.5.5. Preparação do Iodeto de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metóxfenil)- 1,3-tiazólio-5-etiltio (MI-H2.4).....	90
6.5.6. Preparação do Iodeto de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)- 1,3-tiazólio-5-etiltio (MI-H2.5).....	91
6.5.7. Preparação do Iodeto de 2-fenil-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-etiltio (MI-H3.3).....	93
6.6. Síntese e caracterização dos compostos mesoiônicos do sistema 1,3-diazólio-5-tiolato.....	94
6.6.1. Procedimento Geral da Preparação do mesoiônico 2-(4-aril)-1-alkil-3-metil-4-(4-aril)- 1,3-diazólio-5-tiolato (MI-H3).....	94
6.6.2. Preparação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-1-isopropil-3-metil-4-(4-metóxfenil)- 1,3-diazólio-5-tiolato (MI-H3.1).....	94
6.6.3. Preparação do Mesoiônico 2-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-4-(4-metilfenil)-1,3-diazólio-5-tiolato (MI-H3.2).....	96
6.6.4. Preparação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-1-isopropil-3-metil-4-(4-metóxfenil)- 1,3-diazólio-5-tiolato (MI-H3.3).....	97
6.6.5. Preparação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-1-isopropil-3-metil-4-(4-metilfenil)- 1,3-diazólio-5-tiolato (MI-H3.4).....	98
6.7. Síntese e caracterização de derivados mesoiônicos do sistema 1,3-diazólio-5-tiolato na forma de sal alkilado.....	99
6.7.1. Procedimento Geral de Preparação do Iodeto de 2-(4-aroil)-1-alkil-3-metil-4-(4-aroil)- 1,3-diazólio-5-alkiltio (MI-H4).....	100
6.7.2. Preparação do Iodeto de 2-(4-clorofenil)-1-isopropil-3-metil-4-(4-metoxifenil)- 1,3-diazólio-5-etiltio (MI-H4.1).....	100
6.7.3. Preparação do Iodeto de 2-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-4-(4-metoxifenil)- 1,3-diazólio-5-etiltio (MI-H4.2).....	101
6.7.4. Preparação do Iodeto de 2-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-4-(4-metilfenil)- 1,3-diazólio-5-etiltio (MI-H5.3).....	103
6.8. Estudos Biológicos.....	104
6.8.1. Atividade antifúngica.....	104
6.8.2. Substâncias Testadas.....	104
6.8.3. Microorganismos testados.....	105

6.8.4. Meios de Cultura.....	105
6.8.5. Determinação da Concentração Inibidora Mínima (CIM)....	105
7.0. Referências.....	107
Anexos.....	113

Capítulo 1

Introdução

1.0. Introdução

As doenças infecciosas causadas por microrganismos têm aumentado gradativamente ao longo das últimas décadas, levando às taxas consideráveis de morbidade e óbito, principalmente pela baixa disponibilidade dos medicamentos disponíveis e o desenvolvimento de cepas resistentes (SMITH et al, 2005; GIBBONS et al, 2004).

A química medicinal tem evoluído significativamente nos últimos anos, sendo uma área de importância quando se procura desenvolver novos fármacos com bioatividade. Neste contexto, vale ressaltar que a síntese orgânica é a principal fonte de obtenção dos medicamentos, correspondendo a cerca de 75% do total de fármacos disponíveis no mercado farmacêutico. A busca de produtos farmacêuticos provindos dos produtos sintéticos tem gerado relevantes estudos que buscam sempre uma substância mais próxima do ideal, com menor toxicidade e maior interação com os alvos biológicos, além de melhor custo efetivo (LESSA, 2001)

Neste sentido, os compostos heterocíclicos têm um lugar especial na química medicinal. A notável capacidade de núcleos heterocíclicos de servir como unidades reativas contribuem largamente para o seu valor como tradicionais unidades-chaves de numerosos fármacos, (BOSTRÖM et al, 2012). A maioria dos produtos farmacêuticos que assemelham-se aos produtos naturais com atividade biológica são heterocíclicos que são significativos no desenvolvimento de novos fármacos contra variados tipos de doenças (MARTINS et al, 2008).

Dentre as classe dos compostos heterocíclicos, os compostos atualmente classificados como mesoiônicos (OLLIS et al, 1976; POTTS et al, 1978), constituem um grupo de betaínas heterocíclicas, que representam uma importante unidade de construção para o desenvolvimento de novos fármacos, uma vez que esses compostos apresentam uma larga gama de atividades biológicas tais como: antibacteriana, antitumoral, antifúngica, antimalárica, analgésica, antiinflamatória, anticonvulsivante, etc. A facilidade de sua preparação e a possibilidade de geração de diversos tipos de derivados torna os compostos mesoiônicos uma fonte promissor para o desenvolvimento de produtos bioativos, e de suas excepcionais propriedades químicas e físicas que ampliam seu campo de aplicação, como por exemplo, na área da óptica não-

linear e de participar das reações de cicloadição 1,3- dipolar na síntese de novos derivados heterocíclicos (LIRA et al, 2004; HUISGEM, 1963).

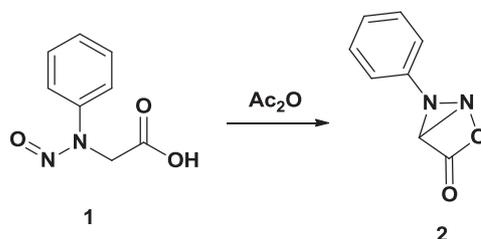
Capítulo 2

Fundamentação Teórica

2.0 – Fundamentação Teórica

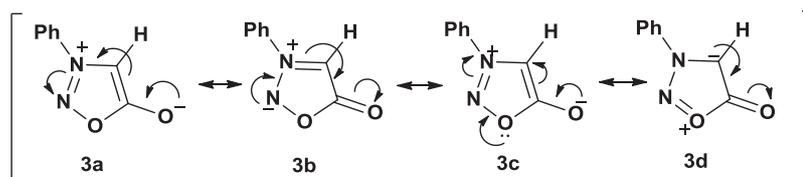
2.1- Uma breve história sobre os compostos mesoiônicos

Em 1935, Earl e Mackney observaram um produto relativamente estável e cristalino a partir da reação entre a N-nitroso-N-fenil-glicina (1) e anidrido acético, onde o composto pode ser decomposto com ácidos ou bases sobre aquecimento. Posteriormente, eles verificaram que essa reação tratava-se de uma ciclodesidratação e atribuíram à estrutura bicíclica semelhante a uma β -lactona-bicíclica o nome de "Sydnone" (2), por ter sido sintetizada na Universidade de Sydney, Austrália.



Esquema 2.1 - Reação de ciclodesidratação de N-nitroso-N-fenil-glicina com anidrido acético

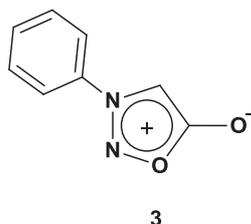
Baker (1949) e Ollis (1957) mostraram que a estrutura bicíclica (2) proposta por Earl e Mackney era insatisfatória, pois possuía propriedades diferentes das esperadas para aquela estrutura. As β -lactonas são geralmente instáveis sob aquecimento, facilmente liberando CO₂ quando aquecidas, já as sidnonas não sofreram decomposição por aquecimento – por exemplo a N-fenil-sidnona, sublimava sem sofrer decomposição. Através dos estudos de ultravioleta, observaram que esses compostos tinham caráter aromático e colocaram-nas como pertencente a uma família de compostos heterocíclicos, que não podem ser representados adequadamente por estruturas totalmente covalentes ou totalmente polares. Baker et al, propuseram então que a sidnona fosse representada como híbrido de ressonância das diversas formas canônicas (3a – 3d), esquema 2.2.



Esquema 2.2 - Formas canônicas do composto fenil-sidnona proposto por (Baker et al em 1949).

Como pode ser visto nas estruturas de ressonância acima (Esquema 2.2), não é possível escrever uma estrutura covalente para a sidnona sem separar as cargas positivas e negativas.

Na estrutura (3), a presença do caráter aromático é feita pelo critério de que todos os átomos que constituem o anel devem ter hibridização sp^2 e o anel deve ter $(4n+2)$ de elétrons π (Regra de Hückel) deslocalizadas sobre todos os átomos do anel, com $n = 1$.



A aromaticidade do anel na estrutura (3) é explicada pela teoria clássica do sexteto. Um total de sete elétrons $2p_z$ é fornecido pelos cinco átomos do anel com um elétron $2p_z$ no átomo exocíclico. O sexteto de elétrons será obtido quando um dos sete elétrons $2p_z$ está emparelhado com o elétron no átomo exocíclico. O anel terá uma carga fracionada positiva equilibrada pela carga negativa correspondente localizada num átomo ou grupo de átomos ligado ao anel.

2.2 – Definição de compostos mesoiônicos

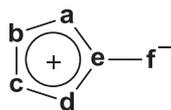
Com as observações feitas na estrutura (3), Baker e Ollis (1949), sugeriram o termo “composto mesoiônico” para essa classe de substâncias heterocíclicas, por se tratarem de compostos com características mesoméricas e iônicas ao mesmo tempo.

Com o intuito de representar a estrutura dos compostos mesoiônicos, Baker et al (1949), propuseram a primeira definição para essa nova classe: “um composto pode ser apropriadamente chamado mesoiônico, se for um composto

heterocíclico de cinco ou possivelmente de seis membros que não pode ser representado de forma satisfatória por qualquer estrutura covalente, possui um sexteto de elétrons pela contribuição dos átomos que constituem o anel, onde o mesmo possui uma carga parcial positiva que é equilibrada por uma carga negativa correspondente localizada num átomo ou grupo exocíclico". Quando esta definição foi proposta, reconheceu-se que uma ambigüidade inevitável foi associada com a palavra "satisfatoriamente". A adoção do termo mesoiônico e seu uso freqüente de acordo com a definição acima tinham demonstrado a sua utilidade.

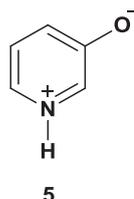
Ollis e Ramsden (1976) sugeriram modificação na definição original dos compostos mesoiônicos com o objetivo de estreitar o uso do termo apenas aos compostos heterocíclicos de cinco membros.

Uma nova interpretação desta questão foi sugerida por Potts (1978), que classificou os compostos mesoiônicos como um sistema heterocíclico de cinco membros que não pode ser representado por estruturas normais, covalentes ou polares, sendo exposto por um híbrido de todas as formas possíveis carregadas, envolvendo no anel a presença de um caráter aromático do tipo $(4n+2)$ elétrons π . Segundo esta definição, compostos mesoiônicos são betaínas heteroaromáticas representadas pela estrutura geral (4), onde **a**, **b**, **c**, **d**, **e** e **f** são átomos ou grupo de átomos, ou derivados do carbono ou heteroátomos.



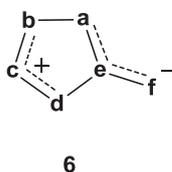
4

Com essa definição, os mesoiônicos são descritos como betaínas heterocíclicas mesoméricas conjugadas. As betaínas (5) mesoméricas são moléculas neutras conjugadas que podem ser representadas somente por estruturas dipolares nas quais as cargas positivas e negativas estão restritamente deslocalizadas dentro de um sistema π de elétrons.



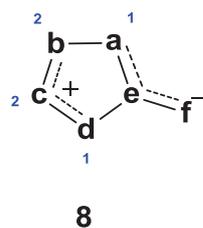
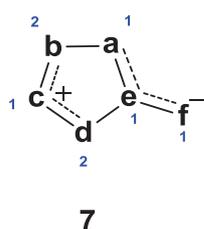
Oliveira et al (1996) definiu os compostos mesoiônicos como betaínas heterocíclicas planares de cinco membros com pelo menos uma cadeia lateral cujo átomo α é também plano ao anel e com o momento de dipolo de 5D. Os elétrons π deslocalizados estão sobre duas regiões separadas por aquelas que são essencialmente ligações simples. Uma região a qual inclui o átomo α da cadeia lateral é associada com o HOMO e a carga π negativa, enquanto a outra é associada com o LUMO e a carga π positiva.

De acordo com esta definição (OLIVEIRA *et al*, 1996) podemos afirmar que compostos mesoiônicos não são aromáticos apesar de serem altamente estabilizados por deslocalização de elétrons e cargas. A definição proposta pode ser vista na estrutura (6) onde **a**, **b**, **c**, **d**, **e** e **f** são comumente átomos de C, N, O, S ou Se.



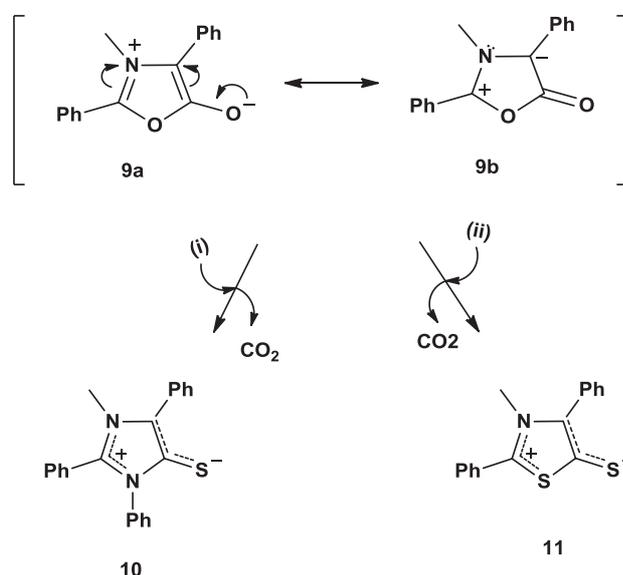
2.3 - Classificação dos Mesoiônicos

Segundo Ollis (1976) e Ramsden (1979), os compostos mesoiônicos, estão atualmente divididos em dois grupos distintos: tipo A e tipo B, os quais, conforme representação proposta mais recente para os compostos mesoiônicos é respectivamente representada por (7) e (8)



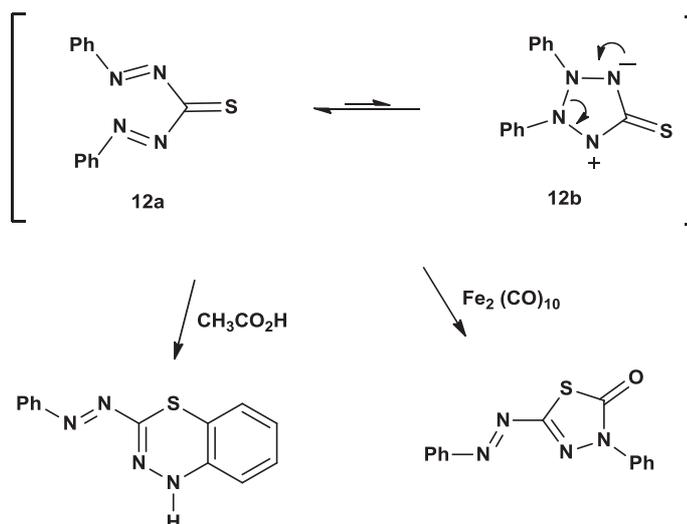
onde: **a**, **b**, **c**, **d**, **e** e **f** podem ser átomos de **C**, **N**, **O**, **S** ou **Se** e **1** e **2** representam o número de elétrons π com que cada átomo contribui, num total de 8 elétrons deslocalizados nas duas regiões do sistema, dos quais 6 desses elétrons pertencem ao anel de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

A característica dos mesoiônicos do tipo A é a participação das reações de cicloadição e cicloversão 1-3 dipolar (OLLIS *et al*, 1976; HUISGEN, 1976). Um exemplo típico é a reação do mesoiônico 2,4-difenil-3-metil-1,3-oxazólio-5-olato (9a \leftrightarrow 9b) com os dipolarófilos (i) isotiocianato de fenila e (ii) dissulfeto de carbono, gerando os produtos (10) e (11) respectivamente



Esquema 2.3 – Reação do mesoiônico através da cicloadição e cicloversão com os dipolarófilos: a) isotiocianato de fenila e b) dissulfeto de carbono

Já os compostos mesoiônicos do tipo B possuem propriedades químicas bem diferentes. A principal característica é que sofrem abertura do anel para formar tautômeros acíclicos (OLLIS *et al*, 1976). A reação de desidroditizona é um exemplo de equilíbrio envolvendo os tautômeros (12a \leftrightarrow 12b).



Esquema 2.4 – Os tautômeros da desidroditizona 13a e 13b

Substituindo-se apropriadamente **a**, **b**, **c**, **d**, **e** e **f** nas estruturas **(7)** e **(8)** por átomos de carbono, nitrogênio, oxigênio e enxofre, podemos obter grande variedade de estruturas mesoiônicas diferentes do tipo A quanto do tipo B.

A tabela 2.1 a seguir mostra alguns sistemas mesoiônicos (OLLIS *et al*, 1976; RAMSDEN *et al*, 1979; NEWTON *et al*, 1982; BAKER *et al*, 1951) dos tipos A **(8)**:

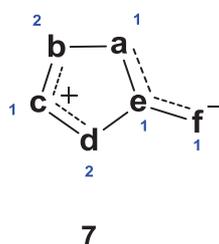


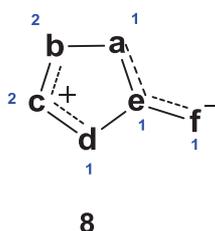
Tabela 2.1: Alguns dos sistemas mesoiônicos tipo A descritos na literatura.

SISTEMA	átomos ou grupo de átomos					
	a	b	c	d	e	f
Exemplo	a	b	c	d	e	f
OXAZÓLIO						
1,3-oxazólio-5-olato	O	CR	NR	CR	C	O
DIAZÓLIO						
1,3-diazólio-4-olato	NR	CR	NR	CR	C	O
DITIÓLIO						
1,3-ditiólio-4-olato	S	CR	S	CR	C	O
TIAZÓLIO						
1,3-tiazólio-5-tiolato	S	CR	NR	CR	C	S
OXADIAZÓLIO						
1,3,4-oxadiazólio-2-tiolato	O	CR	NR	N	C	S
OXATIAZÓLIO						
1,3,2-oxatiazólio-5-olato	O	N	S	CR	C	O
TRIAZÓLIO						
1,2,3,-triazólio -4-aminida	NR	N	NR	CR	C	NR

Cont. Tabela 2.1: Alguns dos sistemas mesoiônicos tipo A descritos na literatura.

SISTEMA	átomos ou grupo de átomos					
	a	b	c	d	e	f
Exemplo						
TIADIAZÓLIO						
1,3,4-tiadiazólio-4-olato	S	CR	NR	N	C	O
OXATRIAZÓLIO						
1,2,3,4-oxatriazólio-5-tiolato	O	N	NR	N	C	S
TETRAZÓLIO						
1,2,3,4-tetrazólio-5-aminida	NR	N	NR	N	C	NR
TIATRIAZÓLIO						
1,2,3,4-tiatriazólio-5-olato	S	N	NR	N	C	O
DITIADIAZÓLIO						
1,2,3,4-ditiadiazólio-5-olato	S	N	S	N	C	O
DIOXÓLIO						
1,3-dioxólio-4-olato	O	CR	O	CR	C	O
OXATIÓLIO						
1,3-oxatiólio-5-olato	O	CR	S	CR	C	O
SELENAZÓLIO						
1,3-selenazólio-4-olato	NR	CR	Se	CR	C	O

A tabela 2.2 a seguir mostra alguns sistemas mesoiônicos (OLLIS *et al*, 1976; RAMSDEN *et al*, 1979; NEWTON *et al*, 1982; BAKER *et al*, 1951) dos tipos B (8).

**Tabela 3.2:** Alguns dos sistemas mesoiônicos tipo B descritos na literatura.

SISTEMA	átomos ou grupo de átomos					
	a	b	c	d	e	f
Exemplo						
DIOXÓLIO						
1,2-dioxólio-4-olato	CR	O	O	CR	C	O
OXAZÓLIO						
1,2-oxazólio-4-aminida	CR	O	NR	CR	C	NR
DIAZÓLIO						
1,2-diazólio-4-olato	CR	NR	NR	CR	C	O
TIOAZÓLIO						
1,2-tiazólio-4-aminida	CR	S	NR	CR	C	NR
DITIÓLIO						
1,2-ditiólio-4-olato	CR	S	S	CR	C	O
TETRAZÓLIO						
1,2,3,4-tetrazólio-5-olato	N	NR	S	CR	C	O
TIADIAZÓLIO						
1,2,5-tiadiazólio-3-olato	N	S	NR	CR	C	O

2.4 - Representação dos compostos mesoiônicos

Representar um composto heterocíclico como uma estrutura mesoiônica não tem sido uma tarefa muito fácil e este problema parece que ainda vai continuar para aqueles que pesquisam esta classe de compostos. Vários símbolos envolvendo sinais positivos e negativos foram utilizados para descrever as estruturas dos compostos mesoiônicos.

As estruturas abaixo encontradas na literatura, mostram as diferentes formas de representação, aqui exemplificadas para o sistema 1,2,3-oxadiazólio-5-olato (13a) – (13e), onde a estrutura 13e será adotada neste trabalho.

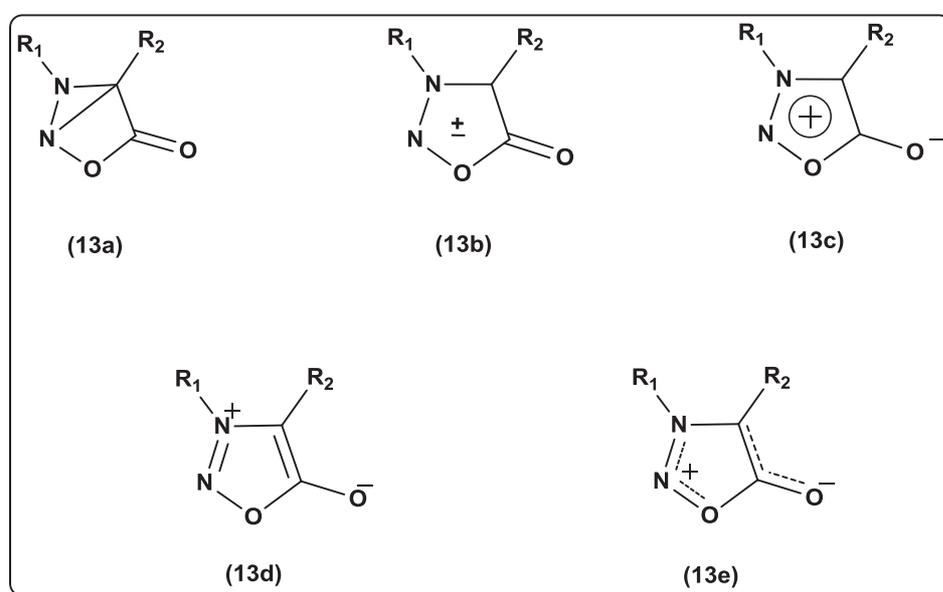


Figura 2.1 - Representação das estruturas dos compostos mesoiônicos

A representação (13a) não é adequada por se tratar de uma molécula bicíclica totalmente covalente que entra em contradição com a definição de compostos mesoiônicos. A representação da estrutura (13b) não teve boa aceitação no meio acadêmico devido ao simbolismo \pm que causava confusão e era vago. Já a representação (13d) parece ser adequada por estar em concordância com a formação de uma espécie iônica 1,3-dipolar como proposto por (BAKER et al, 1949). Dentre as diversas formas mostradas, a representação (13c) foi a mais utilizada nos últimos anos, esta representação transmite-nos uma falsa idéia de que a carga positiva está deslocalizada sobre todos os átomos do anel heterocíclico. Já a estrutura (13e) é a representação adequada de um

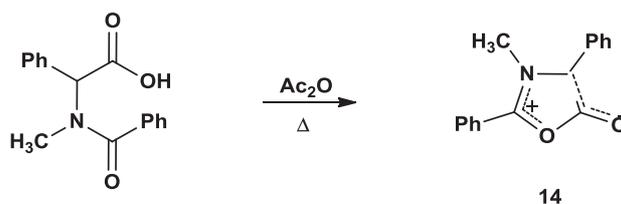
composto mesoiônico, uma vez que, ela está em concordância com a definição atual dada por (OLIVEIRA et al, 1996).

2.5 - Síntese de compostos mesoiônicos

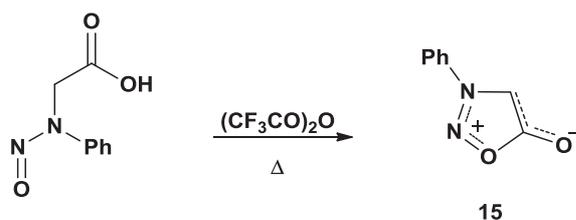
Conforme o sistema desejado, os compostos mesoiônicos são obtidos por várias rotas sintéticas diferentes (BAKER *et al*, 1951). Entretanto, dois métodos são bastante empregados: os processos que envolvem ciclodesidratação (fechamento do anel heterocíclico) bem como as reações de cicloadição/cicloversão 1,3-dipolar, que permite a transformação de um composto mesoiônico em outro (UCHIDA *et al*, 1978; CHEN *et al*, 1977; HUSAIN *et al*, 1977; FRIDMAN *et al*, 1979).

2.5.1 - Reação de Ciclodesidratação

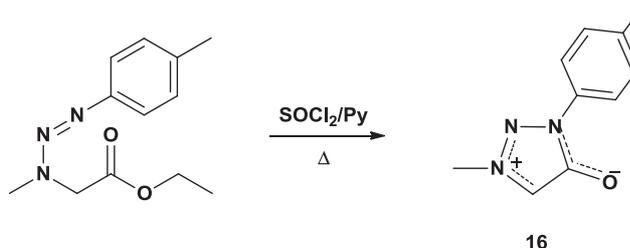
Derivados carboxilados, apresentando hidrogênio- α e que possuem, ou ainda formam no meio reacional, um grupo com caráter abandonador ligado ao carbono carbonílico, são facilmente desidratados, ciclizando-se para formar o composto mesoiônico. Dependendo do sistema a ser formado usam-se agentes desidratantes, tais como: anidrido acético, anidrido trifluoroacético, cloreto de tionila e dicitclohexilcarbodiimida. Segue-se alguns exemplos na síntese dos compostos mesoiônicos, dentre: mesoiônico 1,3-oxazólio-5-olato (14) (UCHIDA *et al*, 1978) (Esquema 2.5); mesoiônico 1,4,5-oxadiazólio-2-olato (15) FRIDMAN *et al*, 1979) (Esquema 2.6); 1,2,3-triazólio-5-olato (16) HUSAIN *et al*, 1977) (Esquema 2.7); 1,3-oxazólio-5-olato (17) (CHEN *et al*, 1977) (Esquema 2.8).



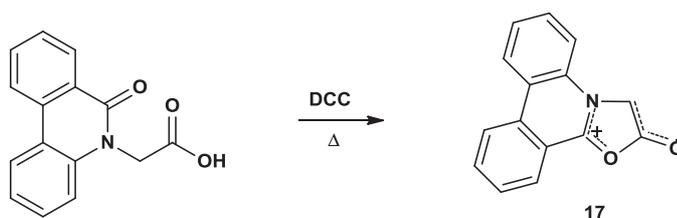
Esquema 2.5 – Formação do composto mesoiônico da classe 1,3-oxazólio-5-olato



Esquema 2.6 – Formação do composto mesoiônico da classe 1,4,5-oxadiazolio-2-olato



Esquema 2.7 – Formação do composto mesoiônico da classe 1,2,3-triazolio-4-olato

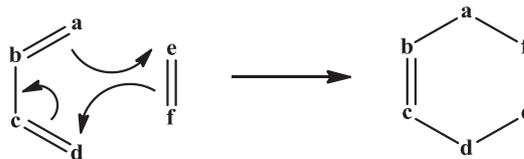


Esquema 2.8 – Formação do composto mesoiônico da classe 1,3-oxazólio-5-olato

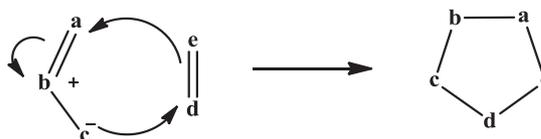
2.5.2 - Reações de Cicloadição/Cicloversão 1,3-dipolar

As reações de cicloadição consistem na reação de um composto dipolarófilo com um composto que possui característica 1,3-dipolo que se unem para formar um composto cíclico, formando duas novas ligações σ a partir de duas ligações π . A maioria dos dipolarófilos são alquenos, alquinos e moléculas possuindo grupos funcionais heteroatômicos relacionados, tais como: carbonilas e nitrilas.

A reação de Diels-Alder é um exemplo de cicloadição em que anéis clotetragonais ($2 + 2 \rightarrow 4$) e ciclohexagonais ($4 + 2 \rightarrow 6$), ou seja, anéis de 4 e 6 membros são formados. Reações de Diels-Alder e reações de cicloadição 1,3-dipolar (BAKER *et al*, 1951) podem ser exemplificadas genericamente como segue

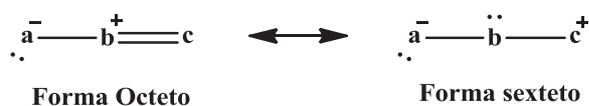


Esquema 2.9 - Síntese de Diels-Alder



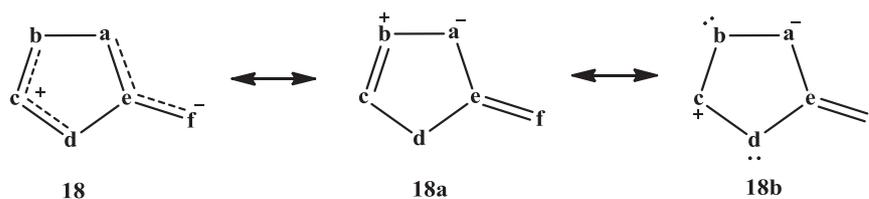
Esquema 2.10 - Cicloadição 1,3-dipolar

Podemos definir um 1,3-dipolo com estabilização por octeto, aquele no qual o átomo "c" pode ser associado a um sexteto eletrônico, ou seja, sua camada de valência está incompleta (associada a uma carga positiva formal) e o átomo "a" possui um par de elétrons não compartilhado (carregado negativamente), como o esqueleto indicado abaixo

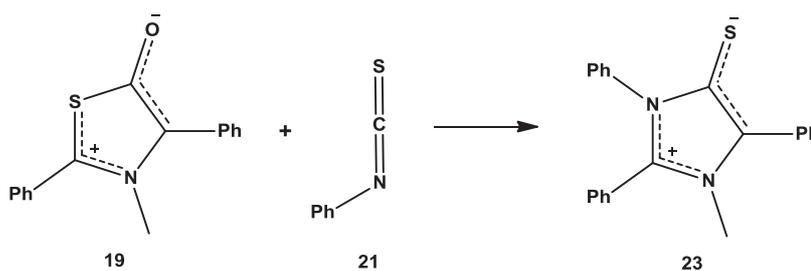


Segundo Huisgen (1971), a estabilização deste 1,3-dipolo é possível quando o átomo central "b" possui um par de elétrons não compartilhado capaz de compensar a deficiência eletrônica no átomo "c" por formação de uma ligação dupla a esse átomo. Nesta outra estrutura mesomérica, todos os átomos que constituem o 1,3-dipolo possuem suas camadas de valência completas, sendo designada como "fórmula de octeto" e o dipolo é chamado, então, de "1,3-dipolo com estabilização interna por octeto".

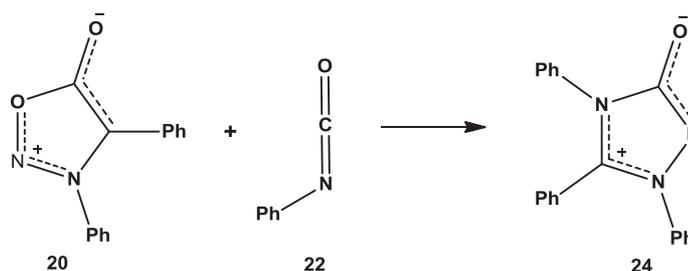
As reações 1,3-dipolar são as mais comuns envolvendo compostos mesoiônicos e seguem o esquema (3 + 2 → 5), que deve coincidir com um anel ciclopentagonal. O caráter 1,3-dipolar de compostos mesoiônicos (18) pode ser visto através das seguintes formas canônicas, onde (18a ↔ 18b), constitui em um 1,3-dipolo com octeto e sexteto, respectivamente



Compostos mesoiônicos podem ser obtidos a partir de outros mesoiônicos via reação de cicloadição e cicloversão 1,3 - dipolar. No esquema abaixo são mostrados dois exemplos de reações de cicloadição 1,3-dipolar de compostos mesoiônicos da classe 1,3-tiazólio-5-olato (19) e da classe 1,2,3-oxadiazólio-5-olato (20), utilizando-se como dipolarófilos, isotiocianato de fenila (21), isocianato de fenila (22). Estas reações são de grande importância devido à formação de outros novos derivados mesoiônicos da classe 1,3-diazólio-5-tiolato (23) (POTTS *et al*, 1974) (esquema 2.11) e da classe 1,3,4-triazólio-2-tiolato (24) (KATO *et al*, 1976) (esquema 2.12) respectivamente.



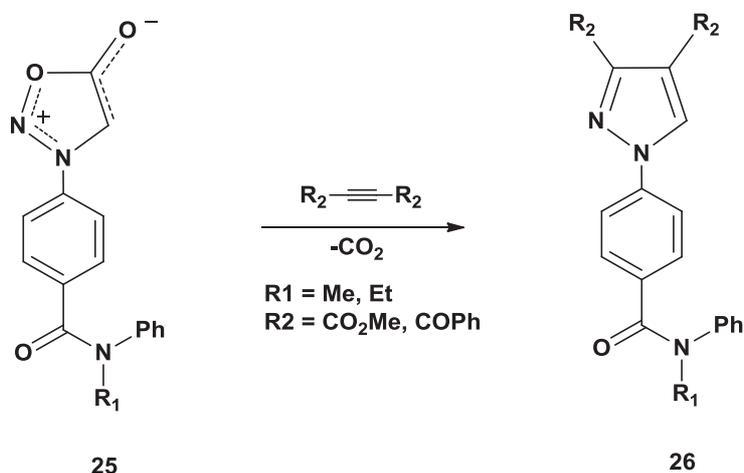
Esquema 2.11 - O mesoiônico da classe 1,3-tiazólio-5-olato reagindo com isotiocianato de fenila, pela cicloadição 1,3-dipolar



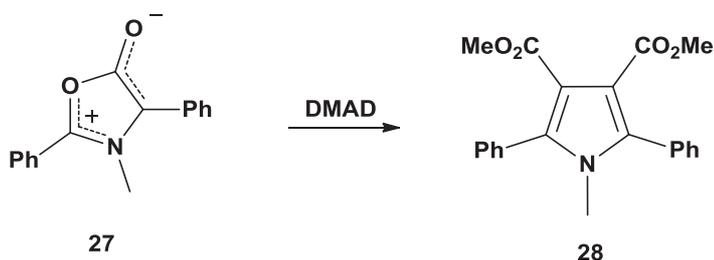
Esquema 2.12 - O mesoiônico da classe 1,2,3-oxadiazólio-5-olato reagindo com isocianato de fenila, pela cicloadição 1,3-dipolar

Podem ser obtidos compostos heterocíclicos a partir da reação de cicloadição 1,3-dipolar reagindo compostos mesoiônicos com dipolarófilos. Badachikar *et al* (1986) reagiu o mesoiônico 1,2,3-oxadiazólio-5-olato (25) dicarboxilato de dimetilacetileno (DMAD) para preparar uma série de compostos

pirazóis (26) com atividade antibacteriana (Esquema 2.13). O mesoiônico 1,3-oxazólio-5-olato (27) reage, então, com DMAD por uma cicloadição 1,3-dipolar, liberando dióxido de carbono e formando o produto (28) (Esquema 2.14).



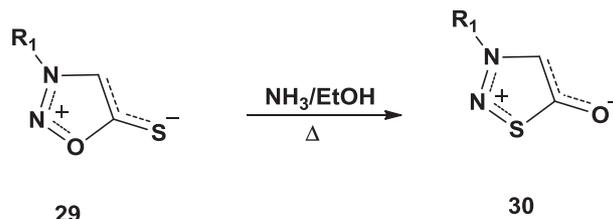
Esquema 2.13- Obtenção de pirazóis a partir da cicloadição 1,3-dipolar da sidnona com DMAD



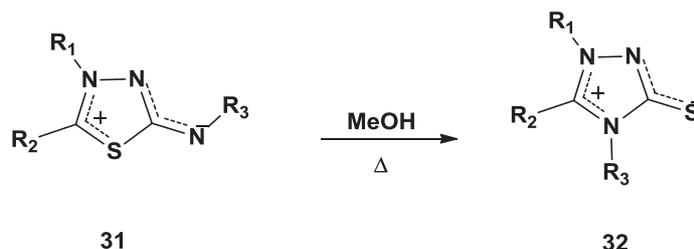
Esquema 2.14 - O mesoiônico da classe 1,3-oxazólio-5-olato reagindo com DMAD, pela cicloadição 1,3-dipolar

2.5.3 - Interconversão de sistemas mesoiônicos

Alguns compostos mesoiônicos podem se interconverter no sentido de formar um isômero mais estável. A interconversão ocorre pelo simples aquecimento de compostos mesoiônicos em metanol ou etanol. Alguns exemplos são mostrados nos esquemas 2.15 e 2.16 com a formação dos produtos (30) (KIWAN *et al*, 1978) e (32) (CAWKILL *et al*, 1976-1979) respectivamente no sistema isomérico mais estável.



Esquema 2.15 - Conversão do mesoiônico da classe 1,2,3-oxadiazólio-5-tiolato para o mesoiônico da classe 1,3,4-tiadiazólio-5-olato

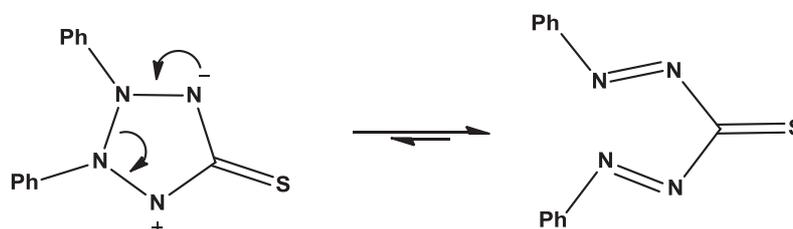


Esquema 2.16 - Conversão do mesoiônico da classe 1,3,4-triadiazólio-5-aminida para o mesoiônico da classe 1,3,4-triadiazólio-5-tiolato

2.6 - Tauterismo anel-cadeia

Um aspecto importante do comportamento químico dos compostos mesoiônicos do (tipo B) é a não participação em reações de cicloadição 1,3-dipolar com dipolarófilos (POTTS *et al*, 1977).

Uma importante característica de compostos mesoiônicos do tipo B é que sofrem abertura do anel para formar tautômeros acíclicos (POTTS *et al*, 1977) (Esquema 2.17).

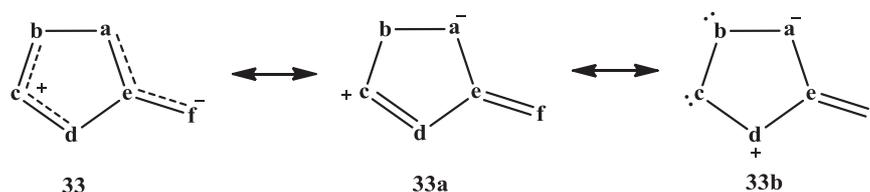


Esquema 2.17 - Tautomeria dos compostos mesoiônicos do tipo B

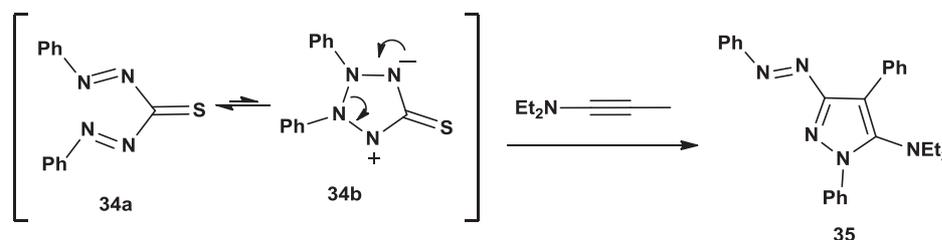
O tautomerismo anel-cadeia em compostos mesoiônicos do tipo B (33), cujo sistema não se comporta como um 1,3-dipolo sem estabilização interna com octeto tem possibilitado a explicação mecanística de várias reações destes

sistemas heterocíclicos, ao contrário dos compostos mesoiônicos do tipo A, cujo sistema se comporta como 1,3-dipolo com estabilização interna com octeto.

Estes grupos de compostos são característicos porque o elemento central "e" dos 1,3-dipolos (33a ↔ 33b), associados à sua estrutura, é um átomo de carbono ligado ao átomo exocíclico do sistema mesoiônico e que não possui um par de elétrons não compartilhado para estabilizar "internamente" os 1,3-dipolos a eles associados, ou seja, a distribuição dos heteroátomos que compõem o anel mesoiônico não apresenta as características de distribuição 1,3-dipolar.



Um exemplo ilustrativo de reação envolvendo tautômeros acíclicos é a reação do tautômero acíclico da desidroditizona (34a) com 1-dietilaminopropino, fornecendo derivado de pirazol (35) com bom rendimento (esquema 2.18).



Esquema 2.18 – Reação da desidroditizona com 1-dietilaminopropino

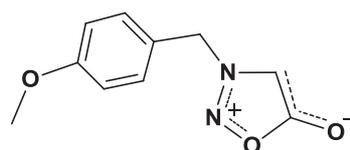
3.7 – Compostos mesoiônicos e suas atividades biológicas

A principal aplicabilidade dos compostos mesoiônicos dá-se na variedade de atividades biológicas apresentadas por estes compostos betaínicos. Acredita-se que essa versatilidade esteja relacionada à fatores estruturais e eletrônicos tais como: as características betaínicas que levam as fortes interações com muitas biomoléculas, semelhança de sua estrutura com às de muitas substâncias farmacologicamente ativas, ou ainda, à sua habilidade de interagir

eletrostaticamente com duas posições complementares, tal como uma hélice protéica (LIRA, 2004).

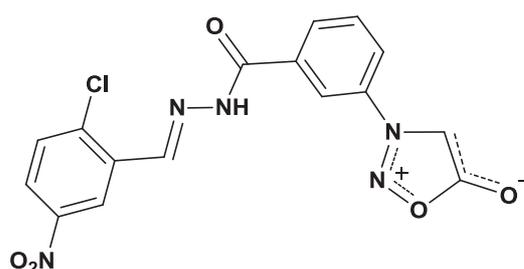
Vários estudos relatam sobre diversas atividades biológicas de classes de compostos mesoiônicos, detectando atividades tais como: antibacteriana, antitumoral, antifúngica, antimalárica, analgésicas, antiinflamatórias e anticonvulsivantes (OLLIS *et al*, 1976; KIER *et al*, 1967; ROCHE *et al*, 1968).

Entre os derivados mesoiônicos, as sidnonas (mesoiônico 1,2,3-oxadiazólio-5-olato) têm sido as mais extensivamente estudadas até o presente momento, possivelmente por terem sido também as mais extensivamente estudadas e caracterizadas quimicamente. Greco *et al* (1962) examinaram uma série de sidnonas para a atividade anticancer e verificou-se por que o 3-(p-metoxibenzil) sidnona (36) era eficaz contra o carcinoma-755 em camundongos e foi inativa aos sistemas sarcoma-180 e leucemia-1210 (L1210).



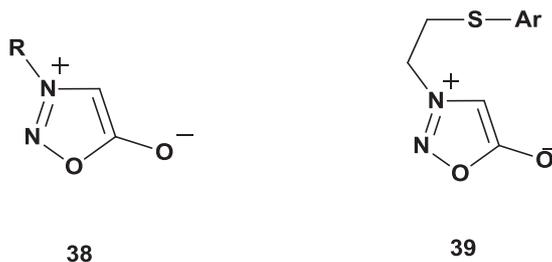
36

Mohamed *et al* (2004) verificou que o derivado de sidnona (37) apresentou uma alta atividade antibacteriana.

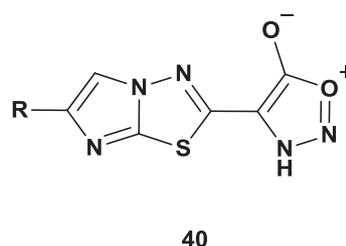


37

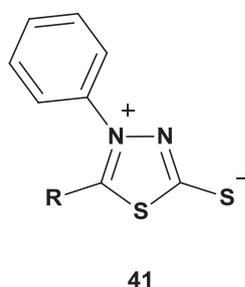
Os mesoiônicos 3-alkil-sidnonas (38) apresentam forte ação estimulante do sistema nervoso central (SNC) e moderada ação diurética e hipotensiva (HIIL *et al*, 1975). Os mesoiônicos 3-(2-ariltio)-etil-1,2,3-oxadiazólio-5-olatos (39) apresentaram atividade antiinflamatória (HIIL *et al*, 1975; WAGNER *et al*, 1974).



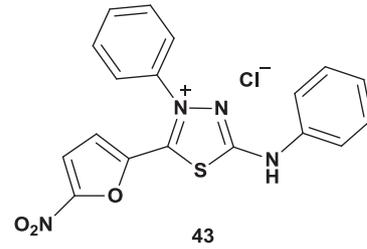
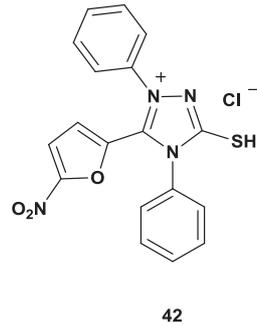
Uma nova série de 3-arilsidnona (40) apresenta moderadamente atividade tuberculostática e antimicrobiana (GIREESH *et al*, 2011).



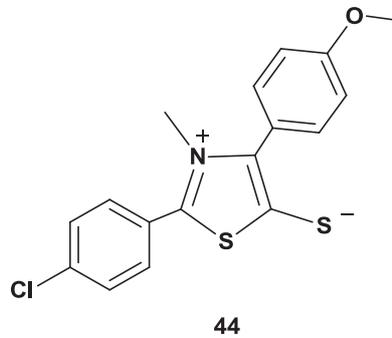
Derivados de mesoiônicos do sistema 1,3,4-tiadiazólio-2-tiolato 5-substituídos (41) foram ativos frente a *Staphilococcus aureus*, *Diplococcus pneumoniae* e *Escherichia coli* (STEWART *et al*, 1965).



Athayde-Filho (1996) relatou boas atividades antimicrobianas do cloridrato mesoiônico do sistema 1,3,4-triazólio-2-tiolato (42) contra bactérias gram-positivas e álcool-ácido-resistentes; relativa atividade contra *C. albicans* e escassa atividade antifúngica. Em recente pesquisa Oliveira (2011) relatou que o mesoiônico (42) e um do derivado na forma de cloridrato do sistema 1,3,4-tiadiazólio-5-aminida (43), que modulam a resistência bacteriana da *Staphylococcus Aureus* quando usados como adjuvantes de antibióticos como a tetraciclina e eritromicina.



Lira (2004) verificou a atividade cardiovascular do composto mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metóxfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (44), indicando que o composto mesoiônico é uma potente substância vasorrelaxante.



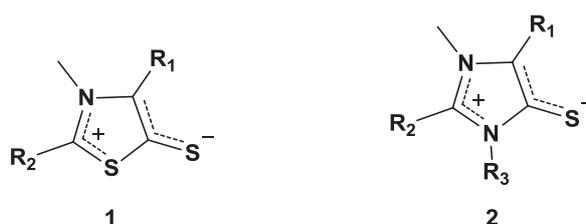
Compostos da classe dos derivados 1,2,3-triazólio-4-olato são utilizados como herbicidas e os da classe 1,2,3-triazólio-3-olatos como agentes psicoestimulantes, antiinflamatórios e analgésicos.

Capítulo 3

Objetivo

3.0 - Objetivo Geral

Este trabalho teve por objetivo a síntese de novos compostos heterocíclicos mesoiônicos da classes 1,3-tiazólio-5-tiolato (1) na forma de base livre e na forma de sais S-metilado e S-etilado e da classe 1,3-diazólio-5-tiolato (6) na forma de base livre e na forma de sais e S-etilado e a avaliação de suas potencialidades como agentes antimicrobianos.



3.1 - Objetivos Específicos

- Obtenção dos compostos intermediários chave: Aminoácidos pela síntese de Strecker entre aldeídos aromáticos e aminas primárias;
- Sintetizar os compostos mesoiônicos da classe 1,3-tiazólio-5-tiolato, na forma de base livre e na forma de sais S-metilado e S-etilado;
- Sintetizar os compostos mesoiônicos da classe 1,3-diazólio-5-tiolato, na forma de base livre e na forma de sais S-etilado;
- Caracterizar os produtos finais por métodos físicos usuais como: espectroscopia de infravermelho; ressonância magnética nuclear unidimensional (^1H e ^{13}C);
- Avaliar a atividade antifúngica das moléculas sintetizadas.

Capítulo 4

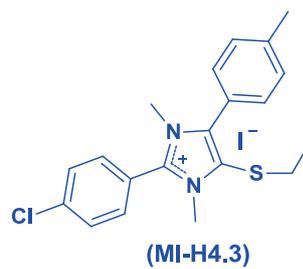
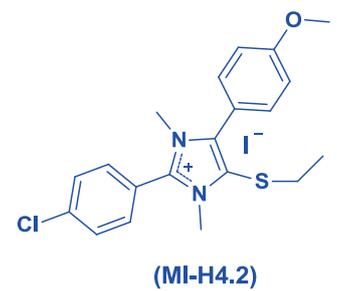
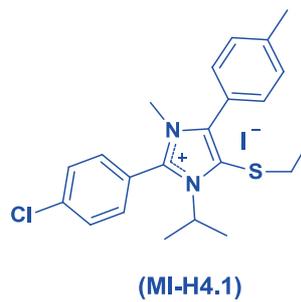
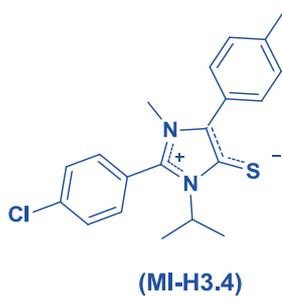
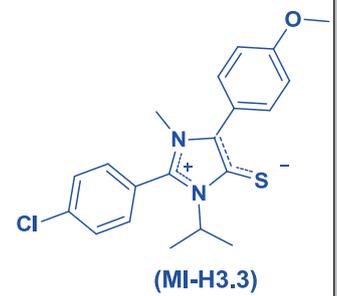
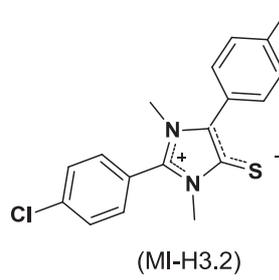
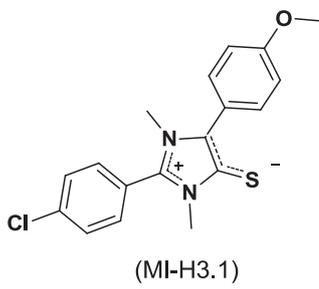
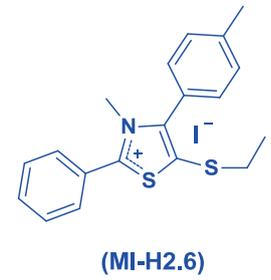
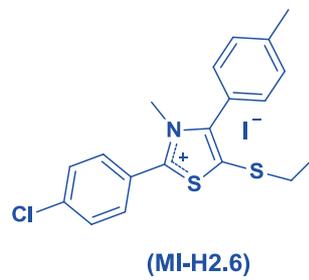
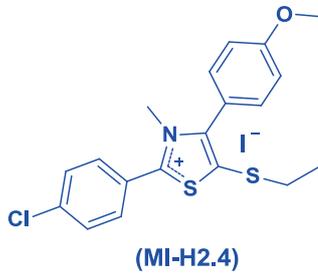
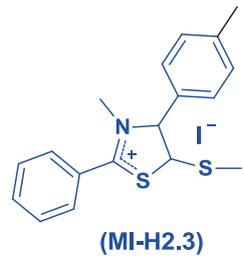
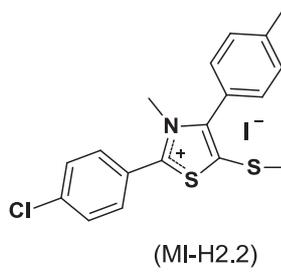
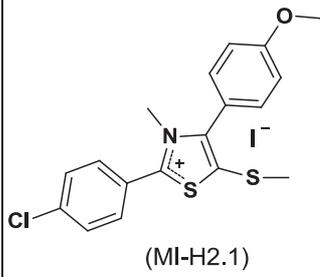
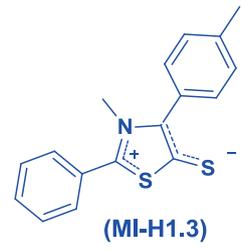
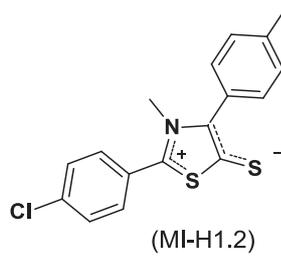
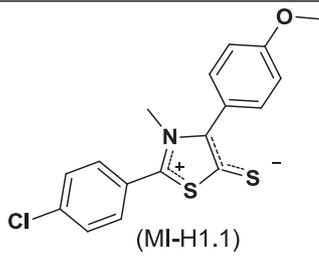
Resultados e Discussão

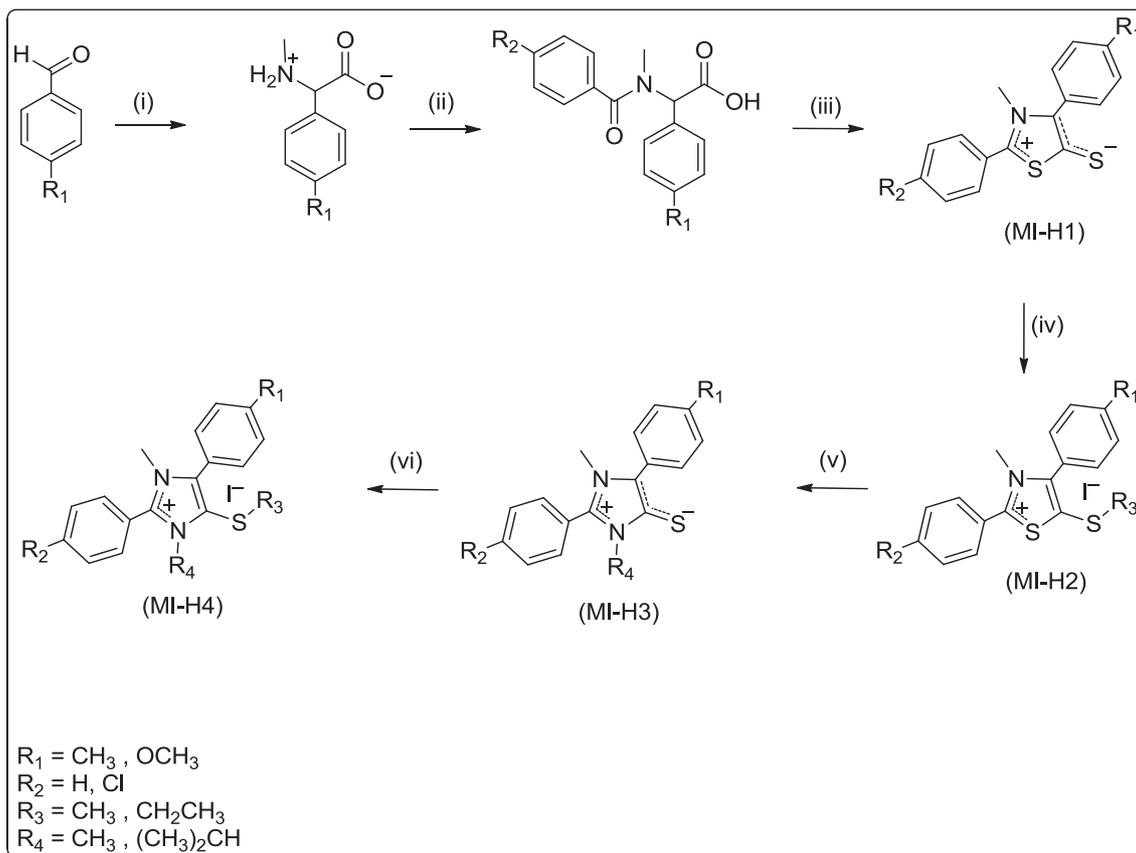
4.0. Resultados e Discussão

Neste capítulo, descreveremos sobre a estratégia sintética para a síntese dos compostos mesoiônicos que foi iniciado nos trabalhos (LIRA, 2004 e FIGUEIRÔA, 2011), bem como a caracterização estrutural e uma breve discussão sobre a atividade antifúngica.

4.1. Síntese dos derivados mesoiônicos

Os derivados mesoiônicos foram obtidos a partir: **(i)** corresponde a síntese de Strecker de aldeído aromático p-substituído, cianeto de potássio e cloreto de metilamônio fornecendo o N-metil-C-arilglicina com bons rendimentos. Em **(ii)** foi realizado uma aroilação de 2 fornecendo a N-metil-N-aroil-C-arilglicina **3** e **(iii)** ciclodesidratação de 3 com anidrido acético seguida de cicloadição e cicloversão 1,3-dipolar com dissulfeto de carbono, obtendo-se, assim, três compostos mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato na forma de base livre (**MI-H1.1**, **MI-H1.2** e **MI-H1.3**), **(iv)** pela alquilação dos compostos MI-H1.1, MI-H1.2 e MI-H1.3 com iodeto de metila e etila foram obtidos seis derivados de mesoiônicos na forma de sais S-metilado e S-etilado dos sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (**MI-H2.1**, **MI-H2.2**, **MI-H2.3**, **MI-H2.4**, **MI-H2.5** e **MI-H2.6**), **(v)** o tratamento dos derivados de mesoiônico MI-H2.1, MI-H2.2, MI-H2.4 e MI-H2.5 com isopropilamina e com metilamina forneceram quatro compostos mesoiônicos do sistema 1,3-diazólio-5-tiolato na forma de base livre (**MI-H3.1**, **MI-H3.2**, **MI-H3.3** e **MI-H4.3**), **(vi)** alquilação do MI-H3.3, MI-H3.1 e MI-H3.2 com iodeto de etila forneceu três derivados mesoiônico na forma de sal S-etilado do sistema 1,3-diazólio-5-tiolato (**MI-H4.1**, **MI-H4.2** e **MI-H4.3**) conforme o esquema 4.1. Dos 16 compostos sintetizados, 10 (azul) são inéditos na literatura.

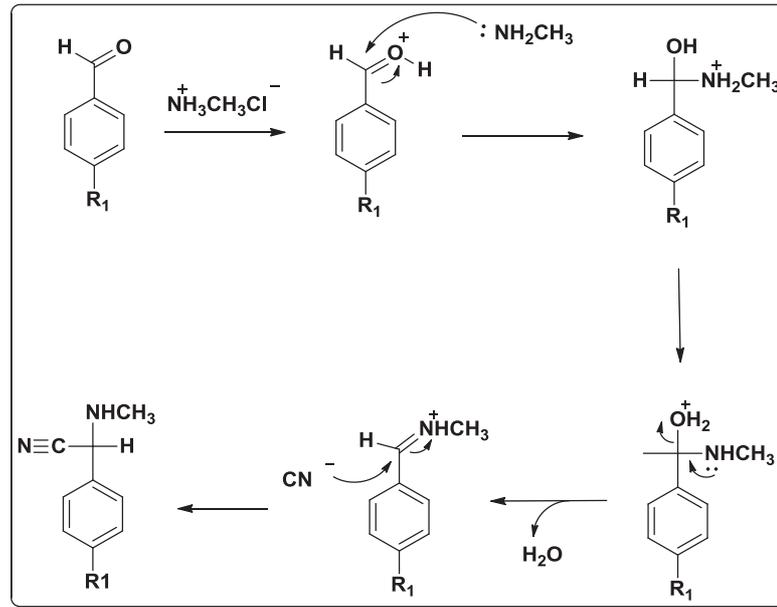




Esquema 4.1 - Reações envolvidas para a obtenção dos derivados de mesoiônicos

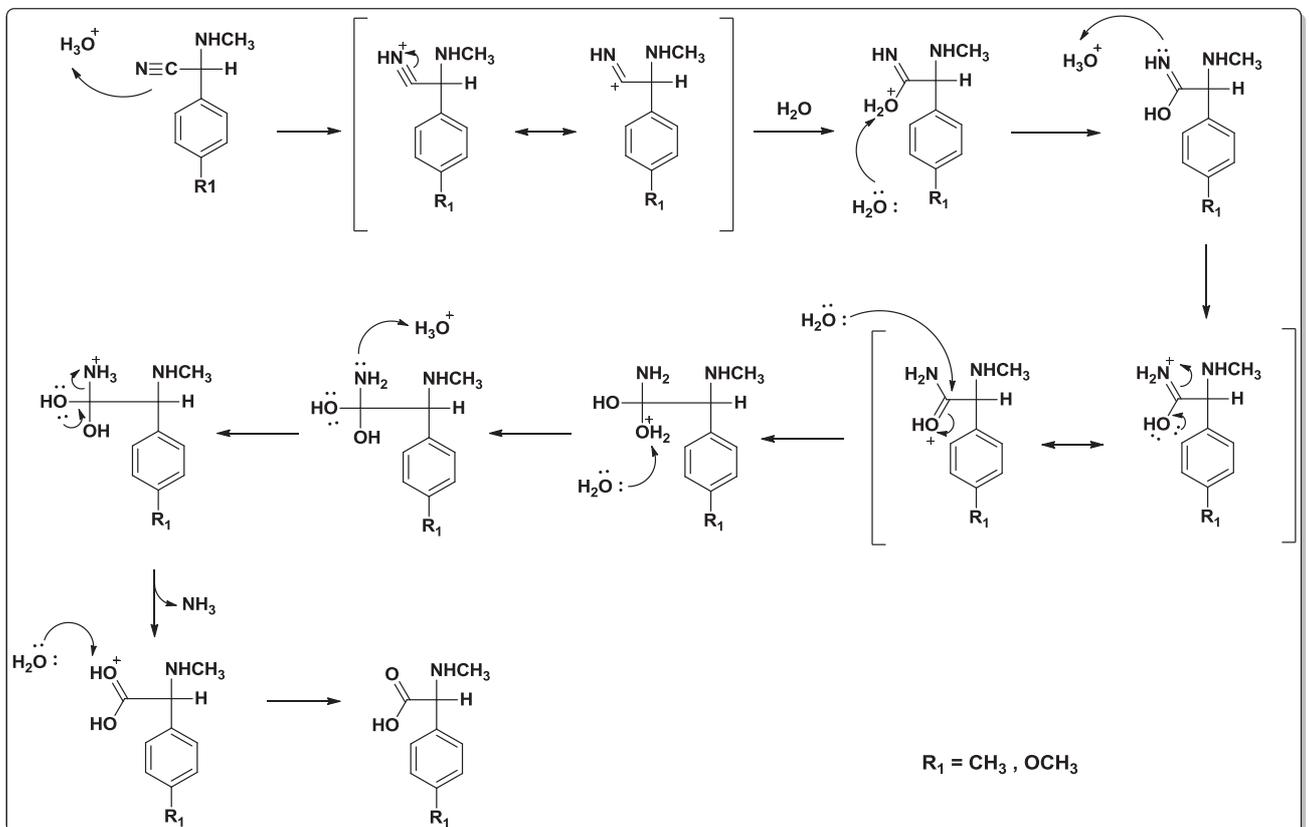
4.1.2 - Síntese de Strecker: Formação dos α - Aminoácidos

Na primeira etapa foram obtidos dois derivados da glicina pela Síntese de Strecker, essa reação envolve um aldeído aromático *p*-substituído com cianeto de potássio e cloridrato de metilamônio. Nesta reação o cloridrato de metilamônio atua como fonte de hidrogênio, transformando o aldeído na imina. Em seguida, ocorre o ataque nucleofílico do íon cianeto à imina, transformando-a na α -aminonitrila (LUÍS, 2010).



Esquema 4.2 – Formação da aminonitrila

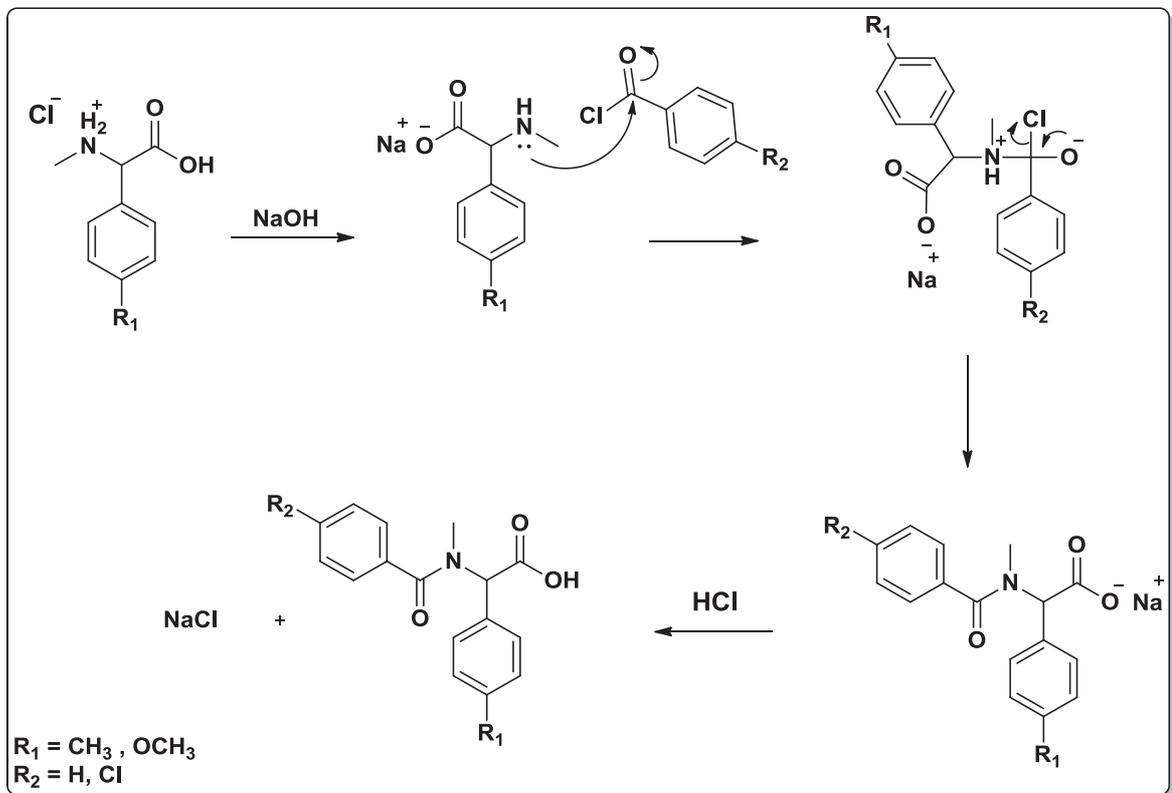
Em seguida a α -aminonitrila foi hidrolisada com uma solução de ácido clorídrico (6M) e assim formando o aminoácido na forma de hidrocloreto (LUÍS, 2010).



Esquema 4.3 – Hidrólise ácida da aminonitrila

4.1.3 - Síntese do Amidoácido: N-arilação do Aminoácido

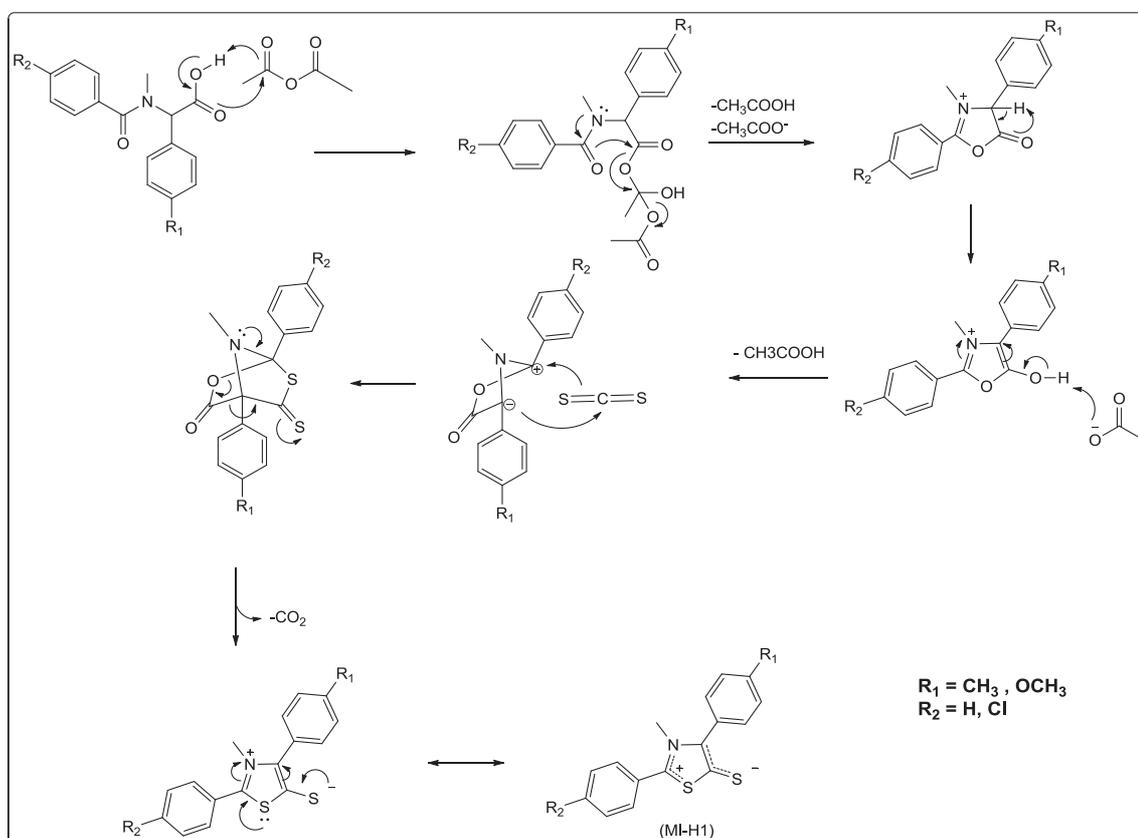
As amidas são preparadas reagindo-se os cloretos de ácidos com amônia e as aminas. Nessa reação há formação de HCl, que naturalmente reage com amônia (ou amina) que ainda não reagiu, exigindo o uso de excesso de amônia (ou amina). Especialmente em aminas N-substituídas (que provêm de aminas primárias e secundárias), usa-se base barata, como o NaOH para reagir com HCl formando, o que é conhecido como procedimento de Schotten-Baumann (Constantino, 2005). No mesmo raciocínio, os amidoácidos foram obtidos pela reação entre o aminoácido e cloreto de arila previamente tratado com NaOH 10%, a fim de desprotonar o nitrogênio. Em seguida, ocorre o ataque nucleofílico do átomo de nitrogênio do aminoácido ao grupo carbonila, gerando um intermediário tetraédrico. O par de elétrons do oxigênio desloca o grupo de saída Cl^- , levando a formação do grupo carbonila da amida (esquema 4.4).



Esquema 4.4 – Reação genérica da Síntese dos Amidoácidos

4.1.4 - Síntese do Composto Mesoioônico do Sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-H1)

A ciclodesidratação de N-aryl-N-metil-C-4-arylglucina foi realizado em anidrido acético como agente desidratante em temperatura de 55 °C, formando o mesoioônico da classe 1,3-oxazólio-5-olato. Posteriormente (in situ), foi adicionado dissulfeto de carbono, CS₂, como dipolarófilo ao mesoioônico 1,3-oxazólio-5-olato obtendo-se assim o sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-H1) a partir da reação de cicloadição e cicloversão 1,3-dipolar (esquema 4.5).



Esquema 4.5 – Esquema proposto para a síntese do mesoioônico da classe 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-H1) a partir da reação de ciclodesidratação com anidrido acético seguido de uma cicloadição e cicloversão 1,3-dipolar com dissulfeto de carbono.

Os pontos de fusão e os rendimentos observados para os compostos mesoioônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-H1) estão apresentados na Tabela 4.1.

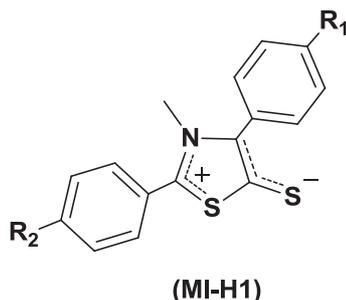
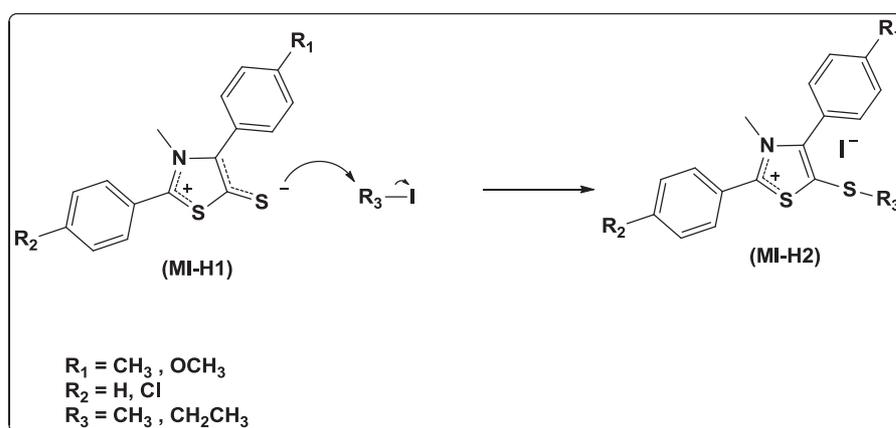


Tabela 4.1 – Pontos de fusão e rendimentos dos derivados mesoiônicos (MI-H1)

Composto	R ₁	R ₂	Pt. de Fusão	Rendimento
MI-H1.1	OCH ₃	Cl	207-209 °C	65%
MI-H1.2	CH ₃	Cl	188-190 °C	55%
MI-H1.3	CH ₃	H	168-170 °C	60%

4.1.5 - Síntese dos Derivados Mesoiônicos do Sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-H2) em forma de sais S-metilado e S-etilado.

A modificação do mesoiônico na forma de base livre (MI-H1) foi feita com a alquilação para a formação de derivados na formas de sais e assim atribuindo a diminuição do caráter betaínico. Os derivados foram obtidos na forma de sais iodatos, S-metilado e S-etilado através de uma reação de substituição nucleofílica S_N2 (esquema 4.6).



Esquema 4.6 – Obtenção dos derivados mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato

Os pontos de fusão e os rendimentos observados para os derivados mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-H2) estão apresentados na Tabela 4.2.

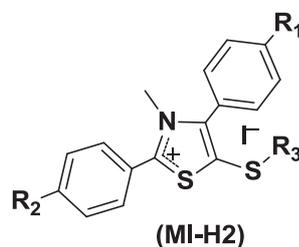
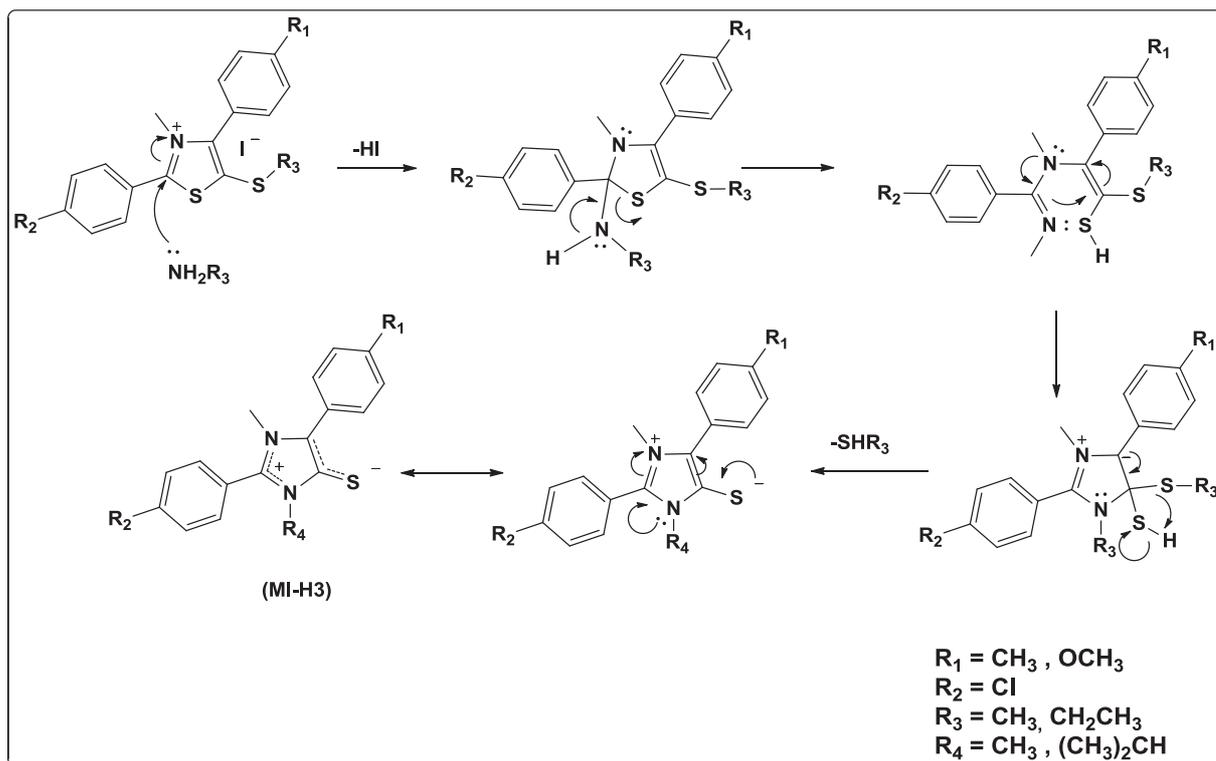


Tabela 4.2–Pontos de fusão e rendimentos dos derivados mesoiônicos (MI-H2)

Compostos	R ₁	R ₂	R ₃	Pt. de fusão	Rendimento
MI-H2.1	OCH ₃	Cl	CH ₃	219-221 °C	87,5%
MI-H2.2	CH ₃	Cl	CH ₃	186-188 °C	89%
MI-H2.3	CH ₃	H	CH ₃	150-152 °C	90%
MI-H2.4	OCH ₃	Cl	CH ₂ CH ₃	-	80%
MI-H2.5	CH ₃	Cl	CH ₂ CH ₃	155-156 °C	83%
MI-H2.6	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	-	86%

4.1.6 - Síntese do Composto Mesoiônico do Sistema 1,3-diazólio-5-tiolato (MI-H3)

A formação do mesoiônico do sistema 1,3-diazólio-5-tiolato (MI-H3) é através da reação do derivado mesoiônico na forma de sais, S-metilado ou S-etilado, com uma amina primária. Nessa etapa, a adição nucleofílica da amina primária ao carbono (C-2) do anel mesoiônico promove a ruptura do anel e a eliminação do alquiltiol para a formação mesoiônico do sistema 1,3-diazólio-5-tiolato na forma de base livre (MI-H3) (esquema 4.7).



Esquema 4.7 – Obtenção do compostos mesoiônicos do sistema 1,3-diazolio-5-tiolato

Os pontos de fusão e os rendimentos observados para os compostos mesoiônicos do sistema 1,3-diazólio-5-tiolato (MI-H3) estão apresentados na Tabela 4.3.

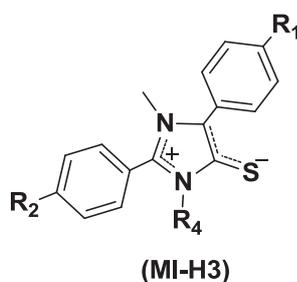
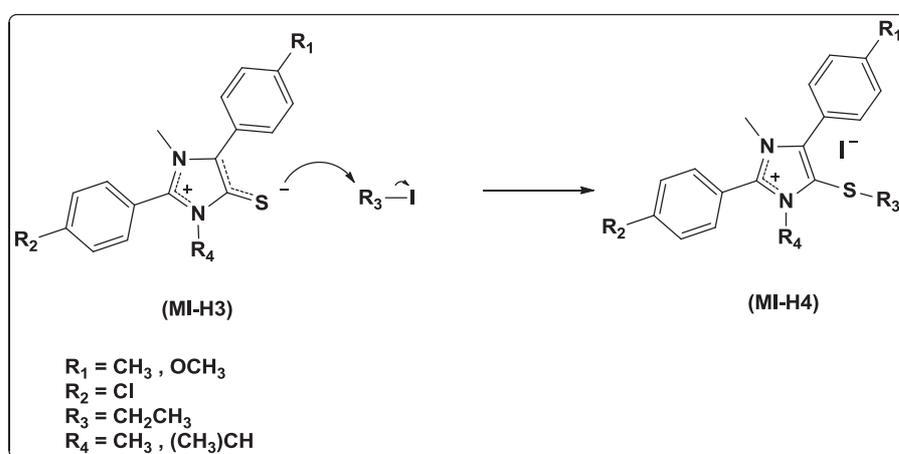


Tabela 4.3–Pontos de fusão e rendimentos dos derivados mesoiônicos (MI-H3)

Compostos	R ₁	R ₂	R ₄	Pt. de fusão	Rendimento
MI-H3.1	OCH ₃	Cl	CH ₃	247-249 °C	79%
MI-H3.2	CH ₃	Cl	CH ₃	215-217 °C	79%
MI-H3.3	CH ₃	Cl	(CH ₃) ₂ CH	196-198 °C	83%
MI-H3.4	OCH ₃	Cl	(CH ₃) ₂ CH	128-130 °C	85%

4.1.7 - Síntese dos Derivados Mesoiónicos do Sistema 1,3-diazólio-5-tiolato (MI-H4) em forma de sais S-etilado.

A modificação do mesoiônico na forma de base livre (MI-H3) foi feita com a alquilação para a formação de derivados na formas de sais e assim atribuindo a diminuição do caráter betaínico. Os derivados foram obtidos na forma de sais iodatos S-etilado através de uma reação de substituição nucleofílica S_N2 (esquema 4.8).



Esquema 4.8 – Obtenção dos derivados mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato

Os pontos de fusão e os rendimentos observados para os compostos mesoiônicos do sistema 1,3-diazólio-5-tiolato (MI-H4) estão apresentados na Tabela 4.4.

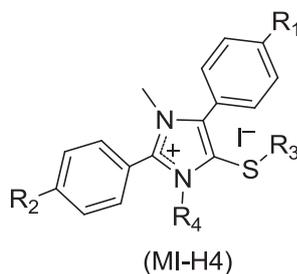


Tabela 4.4 – Pontos de fusão e rendimentos dos derivados mesoiônicos (MI-H4)

Compostos	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Pt. de fusão	Rendimento
MI-H4.1	CH ₃	Cl	CH ₂ CH ₃	(CH ₃) ₂ CH	-	78,9%
MI-H4.2	OCH ₃	Cl	CH ₂ CH ₃	CH ₃	-	81,5%
MI-H4.3	CH ₃	Cl	CH ₂ CH ₃	CH ₃	190-192 °C	82,7%

4.2. Determinação estrutural dos novos compostos derivados mesoiônicos através das técnicas de RMN ^1H e ^{13}C e Espectroscopia de IV

4.2.1. Interpretação dos Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto MI-H1.1

As atribuições de hidrogênio e carbono feitas para o composto MI-H1.1 (LIRA, 2004) basearam-se nos dados obtidos dos experimentos de RMN ^1H e RMN ^{13}C (APT) e se encontram resumido na Tabela 4.5.

O espectro de RMN ^1H a 200 MHz de MI-H1.1 (Fig. 2, página 109), mostrou a presença de seis sinais de hidrogênio, onde foi possível observar dois intensos singletos na região de alifático com uma integral pra seis hidrogênios, sendo 3H de (H-10) do grupo N-CH₃ do anel mesoiônico e 3H de (H-15) do grupo O-CH₃ ligado ao anel aromático em δ 3,57 e 3,81 ppm respectivamente; a expansão do espectro (Fig. 3, página 109) permitiu a distinção de quatro dubletos na região de aromáticos na faixa de 7.8 – 7.0 ppm com integral para 8H dos hidrogênios (H-7, 7') em δ 7,76; (H-8, 8') em δ 7,52; (H-12, 12') em δ 7,68 e (H-13, 13') em δ 7,07 ppm dos hidrogênios *p*-substituídos de sistemas descritos como AA'BB'.

O espectro de RMN ^{13}C (APT) a 50 MHz de MI-H1.1 (Fig.4, página 110) mostrou a presença de onze sinais num total de treze, dos quais dois não foram observados. O espectro permitiu caracterizar seis sinais para baixo referente a carbonos hidrogenados dos quais dois foram atribuídos a carbonos trihidrogenados de alifáticos do tipo sp^3 e quatro a carbonos monohidrogenados de aromáticos do tipo sp^2 . Os cinco sinais restantes todos para cima corresponderam a carbonos (quaternários) não hidrogenados do tipo sp^2 . As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada na estrutura abaixo:

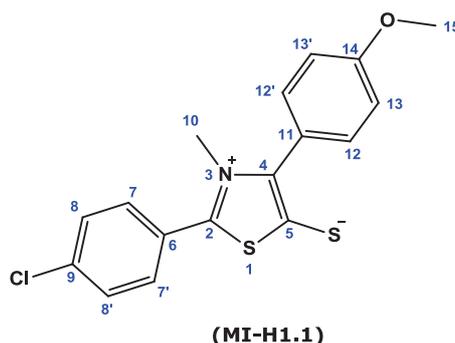


Tabela 4.5 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50 MHz) em (DMSO- d_6) de MI-H1.1. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	δ (^{13}C)	δ (^1H)
2	151,06	-
4	-	-
5	-	-
6	125,55	-
7, 7'	131,47	7,76 (d; 2H; 8,8 Hz)
8, 8'	129,49	7,52 (d; 2H; 8,8Hz)
9	136,21	-
10	40,33	3,57 (s, 3H)
11	122,55	-
12, 12'	132,60	7,68 (d; 2H; 8,8 Hz)
13, 13'	113,48	7,07 (d; 2H; 8,8 Hz)
14	159,38	-
15	56,26	3,81 (s, 3H)

4.2.2. Interpretação dos Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto MI-H1.2

As atribuições de hidrogênio e carbono feitas para o composto MI-H1.2 (LIRA, 2004) basearam-se nos dados obtidos dos experimentos de RMN ^1H e RMN ^{13}C (APT) e se encontram resumido na Tabela 4.6.

O espectro de RMN ^1H a 200 MHz de MI-H1.2 (Fig.6, página 111) mostrou seis sinais de hidrogênio, onde foi possível observar dois intensos singletos na região de alifático com uma integral para seis hidrogênios, sendo 3H de (H-10) do grupo N-CH₃ do anel mesoiônico e 3H de (H-15) do grupo CH₃ ligado ao anel aromático em δ 3,62 e 2,35 ppm respectivamente; quatro dubletos na região de aromáticos na faixa de 7.6 – 7.1 ppm com integral para 8H dos hidrogênios (H-7, 7') em δ 7,56; (H-8, 8') em δ 7,46; (H-12, 12') em δ 7,47 e (H-13, 13') em δ 7,22 ppm dos hidrogênios *p*-substituídos de sistemas descritos como AA'BB'.

O espectro de RMN ^{13}C (APT) a 50 MHz de MI-H1.2 (Fig. 8, página 112) mostrou a presença de treze sinais característico do mesoiônico. O espectro permitiu caracterizar seis sinais para baixo referente a carbonos hidrogenados dos quais dois foram atribuídos a carbonos trihidrogenados de alifáticos do tipo sp^3 e quatro a carbonos monohidrogenados de aromáticos do tipo sp^2 . Os sete sinais restantes todos para cima corresponderam a carbonos (quaternários) não hidrogenados do tipo sp^2 . As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada na estrutura abaixo:

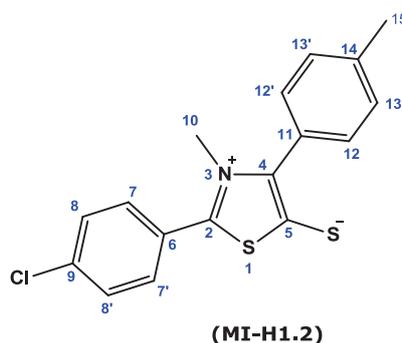


Tabela 4.6 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50 MHz) em (DMSO- d_6) de MI-H1.2. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	δ (^{13}C)	δ (^1H)
2	152,63	-
4	141,89	-
5	162,21	-
6	125,20	-
7, 7'	130,82	7,56 (d; 2H; 8,8 Hz)
8, 8'	129,83	7,46 (d; 2H; 8,8Hz)
9	137,97	-
10	40,53	3,62 (s, 3H)
11	126,59	-
12, 12'	130,99	7,47 (d; 2H; 8,8 Hz)
13, 13'	129,54	7,22 (d; 2H; 8,8 Hz)
14	139,45	-
15	21,40	2,35 (s, 3H)

4.2.3. Interpretação dos Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto MI-H1.3

As atribuições de hidrogênio e carbono feitas para o composto MI-H1.3 basearam-se nos dados obtidos dos experimentos de RMN ^1H e RMN ^{13}C (APT) e

na comparação com os compostos MI-H1.2 (LIRA, 2004) e MI.118 (ATHAYDE-FILHO, 1999).

As tabelas 4.7 e 4.8 resumem as atribuições feitas para cada átomo de carbono e hidrogênio respectivamente. As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada nas estruturas a seguir:

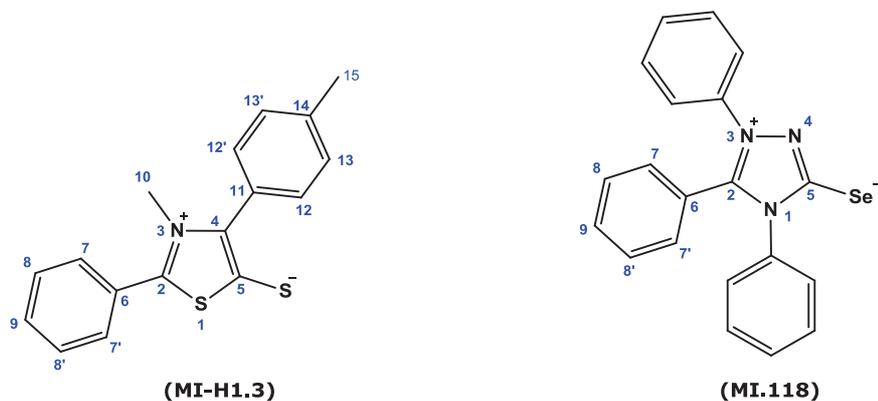


Tabela 4.7 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de MI-H1.3. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).

Carbono δ (ppm)	δ (^{13}C) MI-H1.2	δ (^{13}C) MI.118	δ (^{13}C) MI-H1.3
2	152,63	-	159,84
4	141,89	-	141,28
5	162,21	-	162,3
6	-	120,93	127,19
7, 7'	-	130,87	131,60
8, 8'	-	130,10	129,80
9	-	129,84	129,5
10	40,53		40,5
11	126,59		127,11
12, 12'	130,99		131,10
13, 13'	129,54		129,71
14	139,45		139,45
15	21,40		21,33

O espectro de RMN ^{13}C (APT) a 50 MHz de MI-H1.3 (Fig. 13, página 114) mostrou a presença de treze sinais característico do mesoiônico. O espectro permitiu caracterizar sete sinais para baixo referente a carbonos hidrogenados dos quais dois foram atribuídos a carbonos trihidrogenados de alifáticos do tipo sp^3 e cinco a carbonos monohidrogenados de aromáticos do tipo sp^2 . Os seis sinais restantes todos para cima corresponderam a carbonos (quaternários) não hidrogenados do tipo sp^2 .

Análise comparativa dos dados espectrais de MI-H1.3 com o do compostos MI-H1.2, permitiu atribuir com segurança o deslocamento químico dos carbonos (C-2), (C-4) e (C-5) do anel mesoiônico em δ 159, 84 ppm, δ 141,28 ppm e δ 162,3 ppm respectivamente (Tabela 4.7).

Análise detalhada dos átomos de carbono aromáticos de *p*-metilbenzeno de MI-H1.2 e de fenil de MI.118, permitiu atribuir com relativa precisão os deslocamento químicos de ^{13}C dos anéis aromáticos do MI-H1.3 (Fig. 14, página 115) em δ 127,19 ppm de (C-6), δ 131,60 ppm de (C-7 e 7'), δ 129,80 (C-8 e 8'), δ 129,5 (C-9), δ 127,11 (C-11), δ 131,10 (C-12 e 12'), δ 129,71 (C-13 e 13') e δ 139,45 (C-14), ficando assim evidenciado o esqueleto básico dos carbonos aromáticos do mesoiônico em estudo (Tabela 4.7).

O espectro de RMN ^1H a 200 MHz de MI-H1.3 (Fig. 11, página 113) mostrou cinco sinais de hidrogênio, onde foi possível observar dois intensos singletos na região de alifático com uma integral para seis hidrogênios, sendo 3H de (H-10) do grupo N-CH₃ do anel mesoiônico e 3H de (H-15) do grupo CH₃ ligado ao anel aromático em δ 3,63 e 2,68 ppm respectivamente; dois dubletos na região de aromáticos na faixa de 7.5 – 7.2 ppm com integral para 4H dos hidrogênios (H-12, 12') em δ 7,47 e (H-13, 13') em δ 7,29 ppm dos hidrogênios *p*-substituídos de sistemas descritos como AA'BB' e um singlete largo na região de aromático com uma integral para 5H dos hidrogênios (H-9, H-7 e 7'; H-8 e 8') em δ 7,55 ppm (Tabela 4.8).

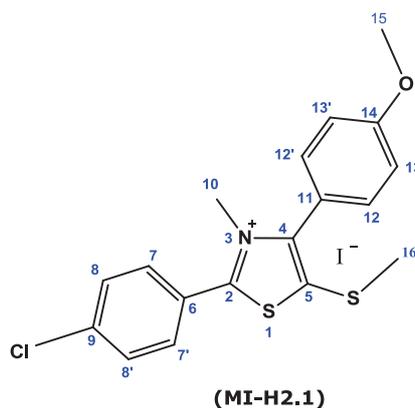
Tabela 4.8 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) em (CDCl₃) de MI-H1.3. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	δ (^1H) MI-H1.3
7, 7'	7,55 (s, 5H)
8, 8'	7,55 (s, 5H)
9	7,55 (s, 5H)
10	3,63 (s, 3H)
12, 12'	7,47 (d; 2H; 8,1 Hz)
13, 13'	7,29 (d; 2H; 8,5 Hz)
15	2,38 (s, 3H)

4.2.4. Interpretação dos Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto MI-H2.1

As atribuições de hidrogênio e carbono feitas para o composto MI-H2.1 (FIGUEIRÔA, 2011) basearam-se nos dados obtidos dos experimentos de RMN ^1H e RMN ^{13}C (APT).

As tabelas 4.9 resumem as atribuições feitas para cada átomo de carbono e hidrogênio respectivamente. As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada nas estruturas a seguir:



O espectro de RMN ^{13}C (APT) a 50 MHz de MI-H2.1 (Fig. 17, página 116) mostrou a presença de quatorze sinais característico do mesoiônico. O espectro permitiu caracterizar sete sinais para baixo referente a carbonos hidrogenados dos quais treze foram atribuídos a carbonos trihidrogenados de alifáticos do tipo sp^3 e quatro a carbonos monohidrogenados de aromáticos do tipo sp^2 . Os sete sinais restantes todos para cima corresponderam a carbonos (quaternários) não hidrogenados do tipo sp^2 .

O espectro de RMN ^1H a 200 MHz de MI-H2.1 (Fig. 16, página 117) mostrou sete sinais de hidrogênio, onde foi possível observar dois intensos singletos na região de alifático com uma integral pra nove hidrogênios, sendo 6H de (H-10 e H-15) do grupo N-CH₃ do anel mesoiônico e do grupo O-CH₃, respectivamente, e 3H de (H-16) do grupo S-CH₃ em δ 3,74, 2,41 ppm respectivamente; quatro dubletos na região de aromáticos na faixa de 6,8 – 8,0 ppm com integral para 8H dos hidrogênios (H-7, 7') em δ 8,04; (H-8, 8') em δ 7,41; (H-12, 12') em δ 7,72 e (H-13, 13') em δ 6,89 ppm dos hidrogênios *p*-substituídos de sistemas descritos como AA'BB'.

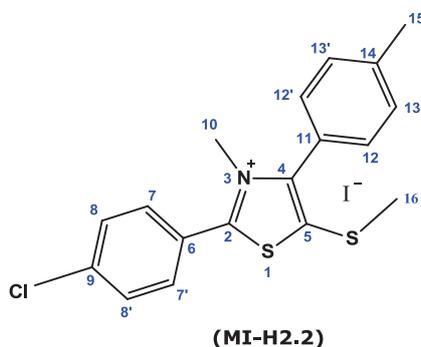
Tabela 4.9 - Dados dos espectros de RMN ^1H (60 MHz) e ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de MI-H2.1. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	δ (^{13}C)	δ (^1H)
2	167,44	-
4	148,76	-
5	133,84	-
6	123,68	-
7, 7'	131,60	8,04 (d; 2H; 9,0 Hz)
8, 8'	129,20	7,41 (d; 2H; 8,4 Hz)
9	140,24	-
10	41,47	3,74 (s, 3H)
11	121,20	-
12, 12'	132,13	7,72 (d; 2H; 9,0 Hz)
13, 13'	114,74	6,89 (d; 2H; 9,0 Hz)
14	160,30	-
15	41,47	3,74 (s, 3H)
16	20,47	2,41 (s, 3H)

4.2.5. Interpretação dos Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto MI-H2.2

As atribuições de hidrogênio e carbono feitas para o composto MI-H2.2 (FIGUEIRÔA, 2011) basearam-se nos dados obtidos dos experimentos de RMN ^1H e RMN ^{13}C (APT).

As tabelas 4.10 resumem as atribuições feitas para cada átomo de carbono e hidrogênio respectivamente. As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada nas estruturas a seguir:



O espectro de RMN ^{13}C (APT) a 50 MHz de MI-H2.2 (Fig. 21, página 118) mostrou a presença de quatorze sinais característico do mesoiônico. O espectro permitiu caracterizar sete sinais para baixo referente a carbonos hidrogenados

dos quais três foram atribuídos a carbonos trihidrogenados de alifáticos do tipo sp^3 e quatro a carbonos monohidrogenados de aromáticos do tipo sp^2 . Os sete sinais restantes todos para cima corresponderam a carbonos (quaternários) não hidrogenados do tipo sp^2 .

O espectro de RMN 1H a 200 MHz de MI-H2.2 (Fig.19, página 117) mostrou sete sinais de hidrogênio, onde foi possível observar três intensos singletos na região de alifático com uma integral para nove hidrogênios, sendo 3H de (H-10) do grupo N-CH₃ do anel mesoiônico, 3H de (H-16) do grupo S-CH₃ e 3H de (H-15) do grupo CH₃ do anel aromático em δ 3,84, 2,53 e 2,44 ppm respectivamente; a expansão do espectro (Fig. 20, página 117) permitiu a distinção de quatro dubletos na região de aromáticos na faixa de 7,0 – 8.1 ppm com integral para 8H dos hidrogênios (H-7, 7') em δ 8,11; (H-8, 8') em δ 7,57; (H-12, 12') em δ 7,79 e (H-13, 13') em δ 7,36 ppm dos hidrogênios *p*-substituídos de sistemas descritos como AA'BB'.

Tabela 4.10 - Dados dos espectros de RMN 1H (200 MHz) e ^{13}C (50 MHz) em (CDCl₃) de MI-H2.2. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	δ (^{13}C)	δ (1H)
2	167,65	-
4	149,30	-
5	134,99	-
6	123,46	-
7, 7'	132,30	8,11 (d; 2H; 8,0 Hz)
8, 8'	129,83	7,57 (d; 2H; 8,0 Hz)
9	139,66	-
10	41,47	3,84 (s, 3H)
11	123,58	-
12, 12'	130,97	7,79 (d; 2H; 8,0 Hz)
13, 13'	127,98	7,36 (d; 2H; 8,0 Hz)
14	141,63	-
15	21,57	2,44 (s, 3H)
16	20,50	2,53 (s, 3H)

4.2.6. Interpretação dos Espectros de RMN 1H e ^{13}C do composto MI-H2.3

As atribuições de hidrogênio e carbono feitas para o composto MI-H2.3 basearam-se nos dados obtidos dos experimentos de RMN 1H e RMN ^{13}C (APT) e na comparação com os compostos MI-H2.2 (FIGUEIRÔA, 2011) e MI.118 (ATHAYDE-FILHO, 1999).

As tabelas 4.11 e 4.12 resumem as atribuições feitas para cada átomo de carbono e hidrogênio respectivamente. As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada nas estruturas a seguir:

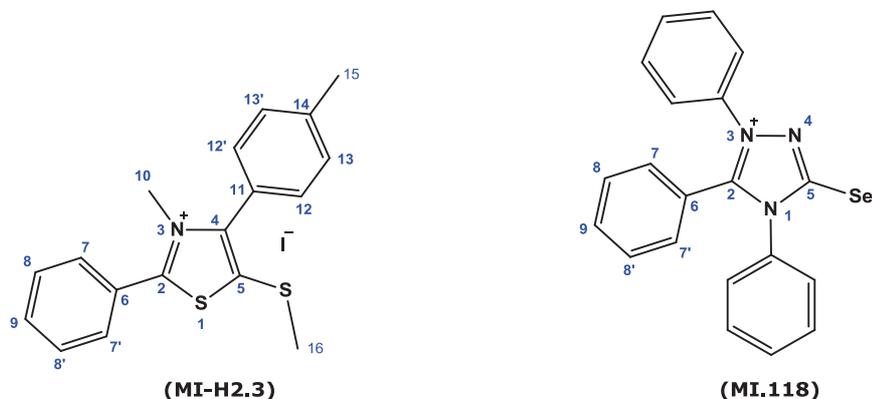


Tabela 4.11 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de MI-H2.3. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).

Carbono δ (ppm)	δ (^{13}C) MI-H2.2	δ (^{13}C) MI.118	δ (^{13}C) MI-H2.3
2	167,65	-	169,34
4	149,30	-	141,74
5	134,99	-	137,60
6	-	120,93	123,71
7, 7'	-	130,87	133,16
8, 8'	-	130,10	130,94
9	-	129,84	130,01
10	41,47		41,38
11	123,58		125,19
12, 12'	130,97		131,06
13, 13'	127,98		129,59
14	141,63		139,17
15	21,57		21,63
16	20,50		20,71

O espectro de RMN ^{13}C (APT) a 50 MHz de MI-H2.3 (Fig. 25, página 120) mostrou a presença de quatorze sinais característico do mesoiônico. O espectro permitiu caracterizar oito sinais para baixo referente a carbonos hidrogenados dos quais três foram atribuídos a carbonos trihidrogenados de alifáticos do tipo sp^3 e cinco a carbonos monohidrogenados de aromáticos do tipo sp^2 . Os seis sinais restantes todos para cima corresponderam a carbonos (quaternários) não hidrogenados do tipo sp^2 .

Análise comparativa dos dados espectrais de MI-H2.3 com o do compostos MI-H2.2, permitiu atribuir com segurança o deslocamento químico dos carbonos (C-2), (C-4) e (C-5) do anel mesoiônico em δ 169,34 ppm, δ 141,74 ppm e δ 137,60 ppm respectivamente (Tabela 4.11).

Análise detalhada dos átomos de carbono aromáticos de *p*-metilbenzeno de MI-H2.2 e de fenil de MI.118, permitiu atribuir com relativa precisão os deslocamentos químicos de ^{13}C dos anéis aromáticos do MI-H2.3 em δ 123,71 ppm de (C-6), δ 133,16 ppm de (C-7 e 7'), δ 130,94 ppm (C-8 e 8'), δ 130,01 ppm (C-9), δ 125,19 ppm (C-11), δ 131,06 ppm (C-12 e 12'), δ 129,59 (C-13 e 13') e δ 139,17 ppm (C-14), ficando assim evidenciado o esqueleto básico dos carbonos aromáticos do mesoiônico em estudo (Tabela 4.11).

O espectro de RMN ^1H a 200 MHz de MI-H2.3 (Fig.24, página 120) mostrou sete sinais de hidrogênio, onde foi possível observar três intensos singletos na região de alifático com uma integral para nove hidrogênios, sendo 3H de (H-10) do grupo N-CH₃ do anel mesoiônico, 3H de (H-16) do grupo S-CH₃ e 3H de (H-15) do grupo CH₃ do anel aromático em δ 3,88, 2,54 e 2,45 ppm respectivamente; quatro dubletos na região de aromáticos na faixa de 7,0 – 8,1 ppm com integral para 9H dos hidrogênios (H-7, 7') em δ 8,11; (H-8, 8' e 9) em δ 7,69; (H-12, 12') em δ 7,82 e (H-13, 13') em δ 7,36 ppm dos hidrogênios *p*-substituídos de sistemas descritos como AA'BB'.

Tabela 4.12 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) em (CDCl₃) de MI-H2.3. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbano δ (ppm)	δ (^1H) MI-H1.3
7, 7'	8,11 (d; 2H; 8,0 Hz)
8, 8'	7,69 (m; 2H)
9	7,69 (m, 1H)
10	3,88 (s, 3H)
12, 12'	7,82 (d; 2H; 8,0 Hz)
13, 13'	7,36 (d; 2H; 8,0 Hz)
15	2,45 (s, 3H)
16	2,54 (s, 3H)

4.2.7. Interpretação dos Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto MI-H2.4

As atribuições de hidrogênio e carbono feitas para o composto MI-H2.4 basearam-se nos dados obtidos dos experimentos de RMN ^1H e RMN ^{13}C (APT) e na comparação com os compostos MI-H2.1 (FIGUEIRÔA, 2011).

As tabelas 4.13 e 4.14 resumem as atribuições feitas para cada átomo de carbono e hidrogênio respectivamente. As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada nas estruturas a seguir:

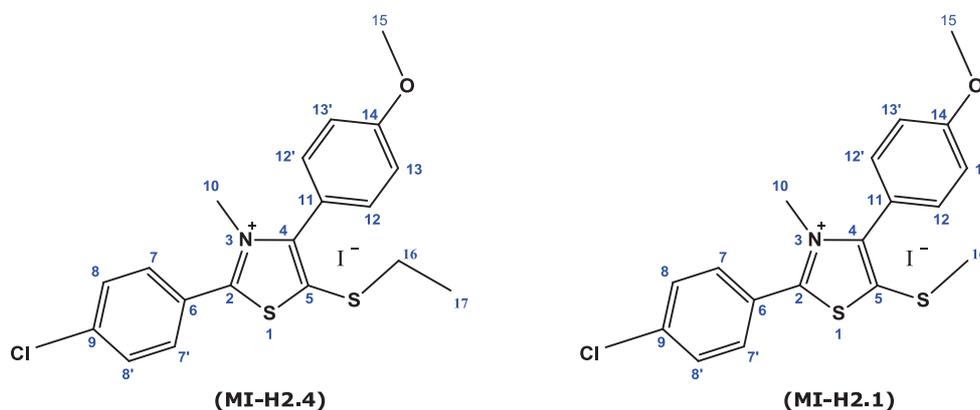


Tabela 5.13 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de MI-H2.4. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).

Carbono δ (ppm)	δ (^{13}C) MI-H2.1	δ (^{13}C) MI-H2.4
2	167,44	168,19
4	148,76	150,61
5	133,84	135,01
6	123,68	123,57
7, 7'	131,60	132,56
8, 8'	129,20	132,88
9	140,24	139,64
10	41,47	41,71
11	121,20	118,48
12, 12'	132,13	129,73
13, 13'	114,74	114,97
14	160,30	161,53
15	41,47	55,47
16	20,47	32,19
17		14,97

O espectro de RMN ^{13}C (APT) a 50 MHz de MI-H2.4 (Fig. 28, página 122) mostrou a presença de quinze sinais característico do mesoiônico. O espectro permitiu caracterizar sete sinais para baixo referente a carbonos hidrogenados

dos quais três foram atribuídos a carbonos trihidrogenados de alifáticos do tipo sp^3 e cinco a carbonos monohidrogenados de aromáticos do tipo sp^2 . Os oito sinais para cima corresponderam a sete carbonos (quaternários) não hidrogenados do tipo sp^2 e um sinal referente a um carbono secundário dihidrogenados.

Análise comparativa dos dados espectrais de MI-H2.4 com o do compostos MI-H2.1, permitiu atribuir com segurança o deslocamento químico dos carbonos (C-2), (C-4) e (C-5) do anel mesoiônico em δ 168,19 ppm, δ 150,61 ppm e δ 135,01 ppm respectivamente (Tabela 4.13).

Análise detalhada dos átomos de carbono aromáticos de *p*-metoxifenil e *p*-clorofenil de MI-H2.1 permitiu atribuir com relativa precisão os deslocamento químicos de ^{13}C dos anéis aromáticos do MI-H3.1 em δ 123,57 ppm de (C-6), δ 132,56 ppm de (C-7 e 7'), δ 132,88 ppm (C-8 e 8'), δ 139,64 ppm (C-9), δ 118,48 ppm (C-11), δ 129,73 ppm (C-12 e 12'), δ 114,93 (C-13 e 13') e δ 161,53 ppm (C-14), ficando assim evidenciado o esqueleto básico dos carbonos aromáticos do mesoiônico em estudo (Tabela 4.13).

O espectro de RMN 1H a 200 MHz de MI-H2.4 (Fig.27, página 121) mostrou oito sinais de hidrogênio, onde foi possível observar dois intensos singletos na região de alifático com uma integral para seis hidrogênios, sendo 6H de (H-10 e H-15) do grupo N-CH₃ do anel mesoiônico e do grupo O-CH₃ do anel aromático em δ 3,87 ppm; um quarteto pra 2H de (H-16) de S-CH₂ em δ 2,91 ppm; um tripleto pra 3H de (H-17) do grupo CH₂-CH₃ em δ 1,30 ppm; quatro dubletos na região de aromáticos na faixa de 7,0 – 8.1 ppm com integral para 8H dos hidrogênios (H-7, 7') em δ 8,18; (H-8, 8') em δ 7,54; (H-12, 12') em δ 7,85 e (H-13, 13') em δ 7,02 ppm dos hidrogênios *p*-substituídos de sistemas descritos como AA'BB'.

Tabela 4.14 - Dados dos espectros de RMN 1H (200 MHz) em (CDCl₃) de MI-H2.4. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	δ (1H) MI-H2.4
7, 7'	8,18 (d; 2H; 8,5 Hz)
8, 8'	7,54 (d; 2H; 8,5 Hz)
10	3,87 (s, 3H)
12, 12'	7,85 (d; 2H; 8,5 Hz)
13, 13'	7,02 (d; 2H; 8,5 Hz)
15	3,87 (s, 3H)
16	2,91 (q, 2H)
17	1,30 (t, 3H)

4.2.8. Interpretação dos Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto MI-H2.5

As atribuições de hidrogênio e carbono feitas para o composto MI-H2.5 basearam-se nos dados obtidos dos experimentos de RMN ^1H e RMN ^{13}C (APT) e na comparação com o composto MI-H2.2 (FIGUEIRÔA, 2011).

As tabelas 4.15 e 4.16 resumem as atribuições feitas para cada átomo de carbono e hidrogênio respectivamente. As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada nas estruturas a seguir:

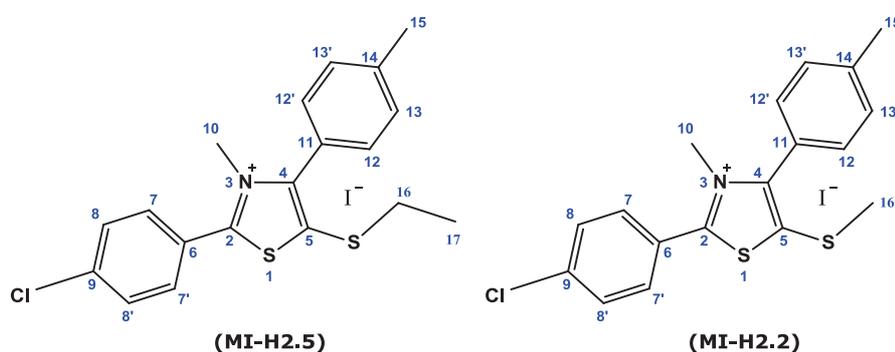


Tabela 4.15 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de MI-H2.5. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).

Carbono δ (ppm)	δ (^{13}C) MI-H2.2	δ (^{13}C) MI-H2.5
2	167,65	168,57
4	149,30	150,99
5	134,99	133,17
6	123,46	123,76
7, 7'	132,30	132,64
8, 8'	129,83	131,19
9	139,66	139,88
10	41,47	41,70
11	123,58	123,57
12, 12'	130,97	129,39
13, 13'	127,98	128,04
14	141,63	141,72
15	21,57	21,59
16	20,50	32,45
17	-	15.11

O espectro de RMN ^{13}C (APT) a 50 MHz de MI-H2.5 (Fig. 31,página 123) mostrou a presença de quinze sinais característico do mesoiônico. O espectro permitiu caracterizar sete sinais para baixo referente a carbonos hidrogenados

dos quais três foram atribuídos a carbonos trihidrogenados de alifáticos do tipo sp^3 e cinco a carbonos monohidrogenados de aromáticos do tipo sp^2 . Os oito sinais para cima corresponderam a sete carbonos (quaternários) não hidrogenados do tipo sp^2 e um sinal referente a um carbono secundário dihidrogenados.

Análise comparativa dos dados espectrais de MI-H2.5 com o do compostos MI-H2.2, permitiu atribuir com segurança o deslocamento químico dos carbonos (C-2), (C-4) e (C-5) do anel mesoiônico em δ 168,57 ppm, δ 150,99 ppm e δ 133,17 ppm respectivamente (Tabela 4.15).

Análise detalhada dos átomos de carbono aromáticos de *p*-metilfenil e *p*-clorofenil de MI-H2.2 permitiu atribuir com relativa precisão os deslocamento químicos de ^{13}C dos anéis aromáticos do MI-H3.2 (Fig. 32, página 124) em δ 123,76 ppm de (C-6), δ 132,64 ppm de (C-7 e 7'), δ 131,19 ppm (C-8 e 8'), δ 139,88 ppm (C-9), δ 123,57 ppm (C-11), δ 129,39 ppm (C-12 e 12'), δ 128,04 (C-13 e 13') e δ 141,72 ppm (C-14), ficando assim evidenciado o esqueleto básico dos carbonos aromáticos do mesoiônico em estudo (Tabela 4.15).

O espectro de RMN 1H a 200 MHz de MI-H2.5 (Fig.30, página 123) mostrou oito sinais de hidrogênio, onde foi possível observar dois intensos singletos na região de alifático com uma integral para seis hidrogênios, sendo 3H de (H-10) do grupo N-CH₃ do anel mesoiônico e 3H de (H-15) do grupo CH₃ do anel aromático em δ 3,86 e 2,45 ppm respectivamente; um quarteto pra 2H de (H-16) de S-CH₂ em δ 2,92 ppm; um tripleto pra 3H de (H-17) do grupo CH₂-CH₃ em δ 1,31 ppm; quatro dubletos na região de aromáticos na faixa de 7,0 – 8.1 ppm com integral para 8H dos hidrogênios (H-7, 7') em δ 8,18; (H-8, 8') em δ 7,55; (H-12, 12') em δ 7,79 e (H-13, 13') em δ 6,34 ppm dos hidrogênios *p*-substituídos de sistemas descritos como AA'BB'.

Tabela 4.16 - Dados dos espectros de RMN 1H (200 MHz) em (CDCl₃) de MI-H2.5. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	δ (1H) MI-H2.5
7, 7'	8,18 (d; 2H; 8,5 Hz)
8, 8'	7,55 (d; 2H; 8,5 Hz)
10	3,86 (s, 3H)
12, 12'	7,79 (d; 2H; 8,5 Hz)
13, 13'	6,34 (d; 2H; 8,5 Hz)
15	2,45 (s, 3H)
16	2,92 (q, 2H)
17	1,31 (t, 3H)

4.2.9. Interpretação dos Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto MI-H2.6

As atribuições de hidrogênio e carbono feitas para o composto MI-H2.6 basearam-se nos dados obtidos dos experimentos de RMN ^1H e RMN ^{13}C (APT) e na comparação com os compostos MI-H2.2 (FIGUEIRÔA, 2011) e MI.118 (ATHAYDE-FILHO, 1999).

As tabelas 4.17 e 4.18 resumem as atribuições feitas para cada átomo de carbono e hidrogênio respectivamente. As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada nas estruturas a seguir:

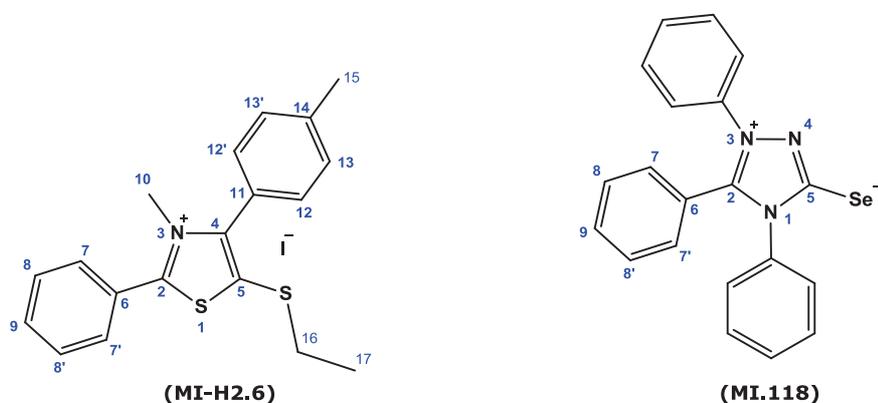


Tabela 4.17 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de MI-H2.6. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).

Carbono δ (ppm)	δ (^{13}C) MI-H2.2	δ (^{13}C) MI.118	δ (^{13}C) MI-H2.6
2	167,65	-	169,62
4	149,30	-	150,86
5	134,99	-	132,66
6	-	120,93	125,09
7, 7'	-	130,87	133,68
8, 8'	-	130,10	131,08
9	-	129,84	129,82
10	41,47		41,37
11	123,58		123,70
12, 12'	130,97		130,93
13, 13'	127,98		129,47
14	141,63		141,54
15	21,57		21,46
16	20,50		32,43
17	-		15,01

O espectro de RMN ^{13}C (APT) a 50 MHz de MI-H2.6 (Fig.35, página125) mostrou a presença de quinze sinais característico do mesoiônico. O espectro permitiu caracterizar sete sinais para baixo referente a carbonos hidrogenados dos quais dois foram atribuídos a carbonos trihidrogenados de alifáticos do tipo sp^3 e cinco a carbonos monohidrogenados de aromáticos do tipo sp^2 . Os oito sinais para cima corresponderam a sete carbonos (quaternários) não hidrogenados do tipo sp^2 e um sinal referente a um carbono secundário dihidrogenados do tipo sp^3 .

Análise comparativa dos dados espectrais de MI-H2.6 com o do compostos MI-H2.2, permitiu atribuir com segurança o deslocamento químico dos carbonos (C-2), (C-4) e (C-5) do anel mesoiônico em δ 169,62 ppm, δ 150,86 ppm e δ 132,66 ppm respectivamente (Tabela 4.17).

Análise detalhada dos átomos de carbono aromáticos de *p*-metilbenzeno de MI-H2.2 e do fenil do MI.118 permitiu atribuir com relativa precisão os deslocamento químicos de ^{13}C dos anéis aromáticos do MI-H3.3 (Fig.36, página 126) em δ 125,02 ppm de (C-6), δ 133,68 ppm de (C-7 e 7'), δ 131,08 ppm (C-8 e 8'), δ 129,82 ppm (C-9), δ 123,70 ppm (C-11), δ 130,93 ppm (C-12 e 12'), δ 129,47 (C-13 e 13') e δ 141,54 ppm (C-14), ficando assim evidenciado o esqueleto básico dos carbonos aromáticos do mesoiônico em estudo (Tabela 4.17).

O espectro de RMN ^1H a 200 MHz de MI-H2.6 (Fig.34, página 125) mostrou oito sinais de hidrogênio, onde foi possível observar dois intensos singletos na região de alifático com uma integral para seis hidrogênios, sendo 3H de (H-10) do grupo N-CH₃do anel mesoiônico e 3H de (H-15) do grupo CH₃ ligado ao anel aromático em δ 3,89 e 2,45 ppm respectivamente; um quarteto pra 2H de (H-16) de S-CH₂ em δ 2,93 ppm; um tripleto pra 3H de (H-17) de CH₂-CH₃ em δ 1,31 ppm; 4 dubletos na região de aromáticos na faixa de 7,0 – 8.1 ppm com integral para 8H dos hidrogênios (H-7, 7') em δ 8,13; (H-8, 8' e 9) em δ 7,61; (H-12, 12') em δ 7,81 e (H-13, 13') em δ 7,36 ppm dos hidrogênios *p*-substituídos de sistemas descritos como AA'BB'.

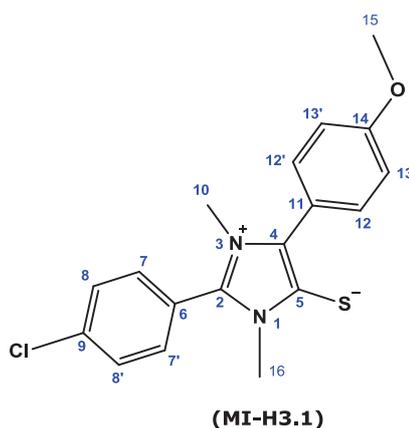
Tabela 4.18 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) em (CDCl_3) de MI-H2.6. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	δ (^1H) MI-H2.6
7, 7'	8,13 (d; 2H; 8,0 Hz)
8, 8'	7,61 (d; 2H)
9	7,61 (d; 1H)
10	3,89 (s, 3H)
12, 12'	7,81 (d; 2H; 8,0 Hz)
13, 13'	7,36 (d; 2H; 8,0 Hz)
15	2,45 (s, 3H)
16	2,93 (q, 2H)
17	1,31 (t, 3H)

4.2.10. Interpretação dos Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto MI-H3.1

As atribuições de hidrogênio e carbono feitas para o composto MI-H3.1 (FIGUEIRÔA, 2011) basearam-se nos dados obtidos dos experimentos de RMN ^1H e RMN ^{13}C (APT).

As tabelas 4.19 resumem as atribuições feitas para cada átomo de carbono e hidrogênio. As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada nas estruturas a seguir:



O espectro de RMN ^{13}C (APT) a 50 MHz de MI-H3.1 (Fig.40, página 131) mostrou a presença de quatorze sinais característico do mesoiônico. O espectro permitiu caracterizar sete sinais para baixo referente a carbonos hidrogenados dos quais três foram atribuídos a carbonos trihidrogenados de alifáticos do tipo sp^3 e quatro a carbonos monohidrogenados de aromáticos do tipo sp^2 . Os sete sinais

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

O espectro de RMN 1H a 200 MHz de MI-H3.1 (Fig.38, página 130) mostrou sete sinais de hidrogênio, onde foi possível observar três intensos singletos na região de alifático com uma integral para nove hidrogênios, sendo 6H de (H-10 e H-16) dos grupos N-CH₃ do anel mesoiônico e 3H de (H-15) do grupo O-CH₃ do anel aromático em δ 3,46, 3,66 e 3,82 ppm respectivamente; a expansão do espectro (Fig. 39, pág...) permitiu a distinção de quatro dubletos na região de aromáticos na faixa de 7,0 – 8.1 ppm com integral para 8H dos hidrogênios (H-7, 7') em δ 7,61; (H-8, 8') em δ 7,44; (H-12, 12') em δ 7,59 e (H-13, 13') em δ 6,66 ppm dos hidrogênios *p*-substituídos de sistemas descritos como AA'BB'.

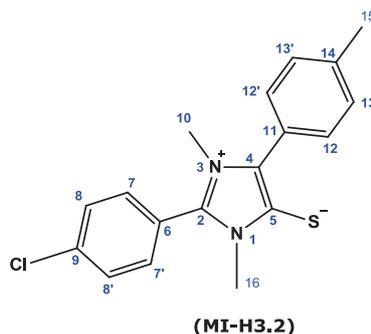
Tabela 4.19 - Dados dos espectros de RMN 1H (200 MHz) e ^{13}C (50 MHz) em (CDCl₃) de MI-H3.1. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	δ (^{13}C)	δ (1H)
2	136,31	-
4	128,46	-
5	146,78	-
6	138,13	-
7, 7'	131,48	7,61, (d; 2H; 8,0 Hz)
8, 8'	130,22	7,44 (d; 2H; 8,0 Hz)
9	122,40	-
10	33,11	3,82 (s, 3H)
11	121,18	-
12, 12'	131,92	7,59 (d; 2H; 8,0 Hz)
13, 13'	114,15	6,67 (d; 2H; 8,0 Hz)
14	159,53	-
15	55,45	3,66 (s, 3H)
16	34,53	3,46 (s, 3H)

4.2.11. Interpretação dos Espectro de RMN 1H e ^{13}C do composto MI-H3.2

As atribuições de hidrogênio e carbono feitas para o composto MI-H4.4 (FIGUEIRÔA, 2011) basearam-se nos dados obtidos dos experimentos de RMN 1H e RMN ^{13}C (APT).

As tabelas 4.20 resumem as atribuições feitas para cada átomo de carbono e hidrogênio. As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada nas estruturas a seguir:



O espectro de RMN ^{13}C (APT) a 50 MHz de MI-H3.2 (figura 44, página 133) mostrou a presença de quatorze sinais característico do mesoiônico. O espectro permitiu caracterizar sete sinais para baixo referente a carbonos hidrogenados dos quais três foram atribuídos a carbonos trihidrogenados de alifáticos do tipo sp^3 e quatro a carbonos monohidrogenados de aromáticos do tipo sp^2 . Os sete sinais restantes todos para cima corresponderam a carbonos (quaternários) não hidrogenados do tipo sp^2 .

O espectro de RMN ^1H a 200 MHz de MI-H3.2 (Fig.43, página 133) mostrou sete sinais de hidrogênio, onde foi possível observar três intensos singletos na região de alifático com uma integral para nove hidrogênios, sendo 6H de (H-10 e H-16) dos grupo N-CH_3 do anel mesoiônico e 3H de (H-15) do grupo CH_3 do anel aromático em δ 3,45, 3,66 e 3,82 ppm respectivamente; na região de aromáticos na faixa de 7,42 ppm, encontra-se um multipletto com integral para 8H dos hidrogênios (H-7, 7'; H-8, 8'; H-12, 12'; H-13, 13').

Tabela 4.20 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de MI-H3.2. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	δ (^{13}C)	δ (^1H)
2	137,77	-
4	129,45	-
5	147,36	-
6	138,85	-
7, 7'	132,63	7,47 (m; 2H)
8, 8'	129,93	7,47 (m; 2H)
9	122,26	-
10	34,28	3,47 (s, 3H)
11	126,02	-
12, 12'	131,14	7,47 (m; 2H)
13, 13'	129,02	7,47 (m; 2H)
14	138,85	-
15	21,16	2,37 (s, 3H)
16	32,12	3,66 (s, 3H)

4.2.12. Interpretação dos Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto MI-H4.1

As atribuições de hidrogênio e carbono feitas para o composto MI-H3.3 basearam-se nos dados obtidos dos experimentos de RMN ^1H e RMN ^{13}C (APT) e na comparação com os compostos MI-H3.1 (FIGUEIRÔA, 2011).

As tabelas 4.21 e 4.22 resumem as atribuições feitas para cada átomo de carbono e hidrogênio respectivamente. As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada nas estruturas a seguir:

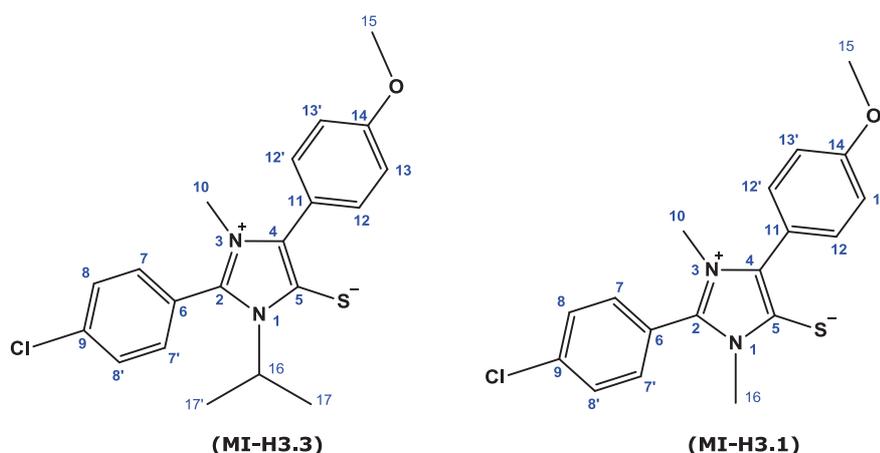


Tabela 4.21 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de MI-H3.3. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).

Carbono δ (ppm)	δ (^{13}C) MI-H3.1	δ (^{13}C) MI-H3.3
2	136,31	136,74
4	128,46	125,92
5	146,78	146,0
6	138,13	138,34
7, 7'	131,48	130,27
8, 8'	130,22	128,10
9	122,40	123,80
10	33,11	33,77
11	121,18	122,80
12, 12'	131,92	132,00
13, 13'	114,15	116,85
14	159,53	160,06
15	55,45	54,39
16	34,53	51,20
17	-	20,43

O espectro de RMN ^{13}C (APT) a 50 MHz de MI-H3.3 (Fig.47, página 127) mostrou a presença de 15 sinais característico do mesoiônico. O espectro permitiu caracterizar 8 sinais para baixo referente a carbonos hidrogenados dos quais 3 foram atribuídos a carbonos trihidrogenados de alifáticos do tipo sp^3 , cinco a carbonos monohidrogenados de aromáticos do tipo sp^2 e um carbono monohidrogenado do tipo sp^3 . Os sete sinais restantes todos para cima corresponderam a carbonos (quaternários) não hidrogenados do tipo sp^2 .

Análise comparativa dos dados espectrais de MI-H3.3 com o do compostos MI-H3.1, permitiu atribuir com segurança o deslocamento químico dos carbonos (C-2), (C-4) e (C-5) do anel mesoiônico em $\delta 136,06$ ppm, $\delta 125,92$ ppm e $\delta 146,0$ ppm respectivamente (Tabela 4.21).

Análise detalhada dos átomos de carbono aromáticos de *p*-metoxifenil e *p*-clorofenil de MI-H3.1 permitiu atribuir com relativa precisão os deslocamento químicos de ^{13}C dos anéis aromáticos do MI-H3.3 em $\delta 138,34$ ppm de (C-6), $\delta 130,27$ ppm de (C-7 e 7'), $\delta 128,10$ ppm (C-8 e 8'), $\delta 123,80$ ppm (C-9), $\delta 122,80$ ppm (C-11), $\delta 132,00$ ppm (C-12 e 12'), $\delta 116,85$ (C-13 e 13') e $\delta 160,06$ ppm (C-14), ficando assim evidenciado o esqueleto básico dos carbonos aromáticos do mesoiônico em estudo (Tabela 4.21).

O espectro de RMN ^1H a 200 MHz de MI-H3.3 (Fig.46, página 127) mostrou oito sinais de hidrogênio, onde foi possível observar dois intensos singletos na região de alifático com uma integral para seis hidrogênios, sendo 3H de (H-10) do grupo N-CH_3 do anel mesoiônico e 3H de (H-15) do grupo O-CH_3 do anel aromático em $\delta 3,82$ e $3,66$ ppm respectivamente; um duplete pra 2H de (H-17 e 17') do grupo $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ em $\delta 1,61$ ppm; um multiplete na pra 1H de (H-16) de N-CH do grupo isopropil em $\delta 4,97$ - $4,93$ ppm; quatro dubletos na região de aromáticos na faixa de $7,0 - 8,1$ ppm com integral para 8H dos hidrogênios (H-7, 7' e H-12, 12') em $\delta 7,74$; (H-8, 8') em $\delta 7,51$; e (H-13, 13') em $\delta 7,02$ ppm dos hidrogênios *p*-substituídos de sistemas descritos como AA'BB'.

Tabela 4.22 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) em (CDCl_3) de MI-H3.3. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	δ (^1H) MI-H3.3
7, 7'	7,74 (m; 2H)
8, 8'	7,51 (d; 2H)
10	3,82 (s, 3H)
12, 12'	7,74 (m; 2H)
13, 13'	7,02 (d; 2H)
15	3,66 (s, 3H)
16	4,93-4,97(m, 1H)
17	1,61 (d, 3H)

4.2.13. Interpretação dos Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto MI-H3.4

As atribuições de hidrogênio e carbono feitas para o composto MI-H3.4 basearam-se nos dados obtidos dos experimentos de RMN ^1H e RMN ^{13}C (APT) e na comparação com os compostos MI-H3.2 (FIGUEIRÔA, 2011).

As tabelas 4.23 e 4.24 resumem as atribuições feitas para cada átomo de carbono e hidrogênio respectivamente. As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada nas estruturas a seguir:

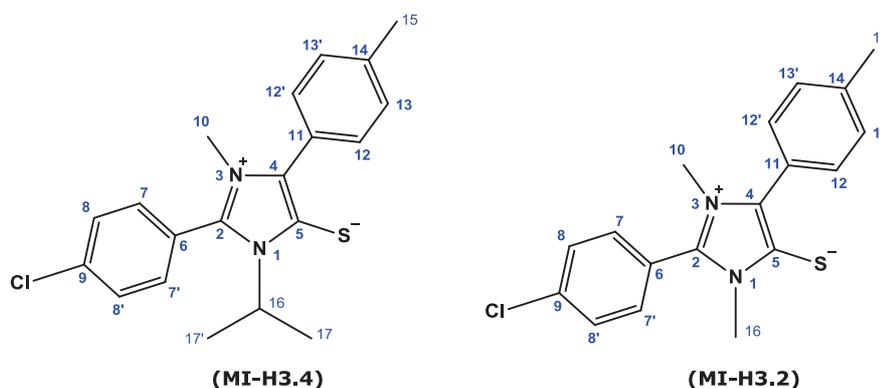


Tabela 4.23 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de MI-H3.4. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).

Carbono δ (ppm)	δ (^{13}C) MI-H3.2	δ (^{13}C) MI-H3.4
2	137,77	141,94
4	129,45	138,34
5	147,36	138,88
6	138,85	136,74
7, 7'	132,63	131,31
8, 8'	129,93	128,10
9	122,26	120,84
10	34,28	32,90
11	126,02	119,11
12, 12'	131,14	129,02
13, 13'	129,02	127,87
14	138,85	122,80
15	21,16	18,83
16	32,12	51,22
17, 17'	-	20,43

O espectro de RMN ^{13}C (APT) a 50 MHz de MI-H3.4 (Fig. 50, página 129) mostrou a presença de quinze sinais característico do mesoiônico. O espectro permitiu caracterizar oito sinais para baixo referente a carbonos hidrogenados dos quais três foram atribuídos a carbonos trihidrogenados de alifáticos do tipo sp^3 , cinco a carbonos monohidrogenados de aromáticos do tipo sp^2 e um sinal referente ao carbono monohidrogenado do tipo sp^3 . Os sete sinais restantes todos para cima corresponderam a carbonos (quaternários) não hidrogenados do tipo sp^2 .

Análise comparativa dos dados espectrais de MI-H3.4 com o do compostos MI-H3.2, permitiu atribuir com segurança o deslocamento químico dos carbonos (C-2), (C-4) e (C-5) do anel mesoiônico em δ 141,94 ppm, δ 138,34 ppm e δ 138,88 ppm respectivamente (Tabela 4.23).

Análise detalhada dos átomos de carbono aromáticos de p-metilfenil e p-clorofenil do MI-H3.2 permitiu atribuir com relativa precisão os deslocamento químicos de ^{13}C dos anéis aromáticos do MI-H3.4 (Fig.43, página 129) em δ 136,74 ppm de (C-6), δ 131,31 ppm de (C-7 e 7'), δ 128,10 ppm (C-8 e 8'), δ 120,84 ppm (C-9), δ 119,11 ppm (C-11), δ 129,02 ppm (C-12 e 12'), δ 127,84 (C-13 e 13') e δ 122,80 ppm (C-14), ficando assim evidenciado o esqueleto básico dos carbonos aromáticos do mesoiônico em estudo (Tabela 4.23).

O espectro de RMN ^1H a 200 MHz de MI-H3.4 (Fig.50, pagina 128) mostrou oito sinais de hidrogênio, onde foi possível observar dois intensos

singletos na região de alifático com uma integral para seis hidrogênios, sendo 3H de (H-10) do grupo N-CH₃ do anel mesoiônico e 3H de (H-15) do grupo CH₃ do anel aromático em δ 3,34 e 2,33 ppm respectivamente; um duplete pra 2H de (H-17 e 17') do grupo (CH₃)₂CH em δ 1,61 ppm; um multipeto na pra 1H de (H-16) de N-CH do grupo isopropil em δ 4,97-4,93 ppm; quatro dubletos na região de aromáticos na faixa de 7,0 – 8.1 ppm com integral para 8H dos hidrogênios (H-7, 7') em δ 8,02; (H-8, 8') em δ 7,63; (H-12, 12') em δ 7,71 e (H-13, 13') em δ 7,39 ppm dos hidrogênios *p*-substituídos de sistemas descritos como AA'BB'.

Tabela 4.24 - Dados dos espectros de RMN ¹H (200 MHz) em (CDCl₃) de MI-H3.4. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	δ (¹H) MI-H3.4
7, 7'	8,02 (d; 2H; 8,5 Hz)
8, 8'	7,63 (d; 2H; 8,5 Hz)
10	3,34 (s, 3H)
12, 12'	7,71 (d; 2H; 8,5 Hz)
13, 13'	7,39 (d; 2H; 8,5 Hz)
15	2,33 (s, 3H)
16	4,93-4,97 (m, 1H)
17	1,61 (d, 6H)

4.2.14. Interpretação dos Espectro de RMN ¹H e ¹³C do composto MI-H4.1

As atribuições de hidrogênio e carbono feitas para o composto MI-H4.1 basearam-se nos dados obtidos dos experimentos de RMN ¹H e RMN ¹³C (APT) e na comparação com os compostos MI-4.1 (FIGUEIRÔA, 2011).

As tabelas 4.25 e 4.26 resumem as atribuições feitas para cada átomo de carbono e hidrogênio respectivamente. As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada nas estruturas a seguir:

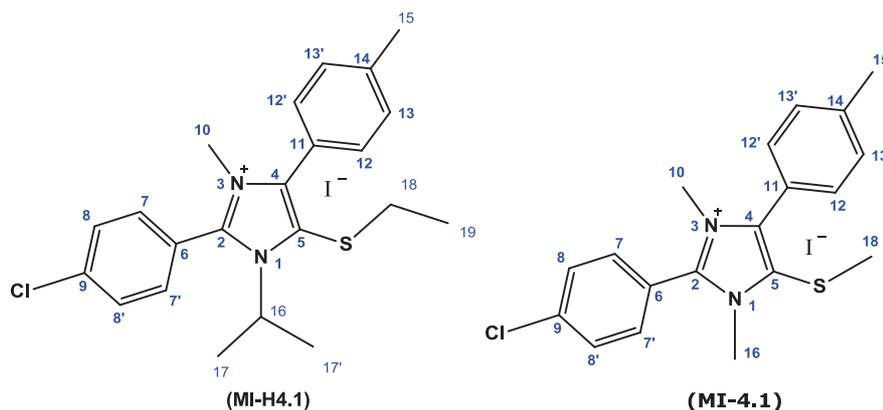


Tabela 4.25 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de MI-H4.1. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).

Carbono δ (ppm)	δ (^{13}C) MI-4.1	δ (^{13}C) MI-H4.1
2	144,48	168,07
4	139,80	149,91
5	126,11	123,56
6	120,70	122,53
7, 7'	133,91	133,30
8, 8'	130,04	131,32
9	138,09	141,82
10	33,04	32,40
11	126,77	124,56
12, 12'	131,89	132,59
13, 13'	129,04	130,05
14	139,51	143,51
15	21,56	21,58
16	19,19	53,23
17, 17'	-	22,57
18	34,64	32,40
19	-	14,93

O espectro de RMN ^{13}C (APT) a 50 MHz de MI-H4.1 (Fig.54, página 135) mostrou a presença de dezessete sinais característico do mesoiônico. O espectro permitiu caracterizar nove sinais para baixo referente a carbonos hidrogenados dos quais quatro foram atribuídos a carbonos trihidrogenados de alifáticos do tipo sp^3 , um carbono monohidrogenado do tipo sp^3 e quatro a carbonos monohidrogenados de aromáticos do tipo sp^2 . Os oito sinais para cima corresponderam a sete carbonos (quaternários) não hidrogenados do tipo sp^2 e um ao carbono dihidrogenado do tipo sp^3 .

Análise comparativa dos dados espectrais de MI-H4.1 com o do compostos MI-4.1, permitiu atribuir com segurança o deslocamento químico dos carbonos

(C-2), (C-4) e (C-5) do anel mesoiônico em δ 168,07 ppm, δ 149,51 ppm e δ 123,56 ppm respectivamente (Tabela 4.25).

Análise detalhada dos átomos de carbono aromáticos de p-metilfenil e p-clorofenil do MI-4.1 permitiu atribuir com relativa precisão os deslocamentos químicos de ^{13}C dos anéis aromáticos do MI-H4.1 em δ 122,53 ppm de (C-6), δ 133,30 ppm de (C-7 e 7'), δ 131,32 ppm (C-8 e 8'), δ 141,82 ppm (C-9), δ 124,56 ppm (C-11), δ 132,59 ppm (C-12 e 12'), δ 130,05 (C-13 e 13') e δ 143,51 ppm (C-14), ficando assim evidenciado o esqueleto básico dos carbonos aromáticos do mesoiônico em estudo (Tabela 4.25).

O espectro de RMN ^1H a 200 MHz de MI-H4.1 (Fig.53, página 134) mostrou nove sinais de hidrogênio, onde foi possível observar dois intensos singletos na região de alifático com uma integral para seis hidrogênios, sendo 3H de (H-10) do grupo N-CH₃ do anel mesoiônico e 3H de (H-15) do grupo CH₃ do anel aromático em δ 3,44 e 2,44 ppm respectivamente; um duplete para 6H (H-17 e 17') do grupo (CH₃)₂CH em δ 1,63 ppm; um quarteto para 2H de (H-18) do grupo S-CH₂ em δ 2,85; um triplete para 3H de (H-19) do grupo CH₂-CH₃ em δ 1,31 ppm; um multiplete para 1H (H-16) do grupo N-CH do nitrogênio do anel mesoiônico em δ 4,72-4,98 ppm; quatro dubletos na região de aromáticos na faixa de 7,0 – 8.1 ppm com integral para 8H dos hidrogênios (H-7, 7') em δ 8,14; (H-8, 8') em δ 7,62; (H-12, 12') em δ 7,75 e (H-13, 13') em δ 7,33 ppm dos hidrogênios *para* substituídos de sistemas descritos como AA'BB'.

Tabela 4.26 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) em (CDCl₃) de MI-H4.1. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	δ (^1H) MI-H5.1
7, 7'	8,14 (d; 2H; 8.5 Hz)
8, 8'	7,62 (d; 2H; 8.5 Hz)
10	3,44 (s, 3H)
12, 12'	7,75 (d; 2H; 8.5 Hz)
13, 13'	7,33 (d; 2H; 8.5 Hz)
15	2,44 (s, 3H)
16	4,98-4,72 (m, 1H)
17	1,63 (d, 6H)
18	2,85 (q, 2H)
19	1,13 (t, 3H)

4.2.15. Interpretação dos Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto MI-H4.2

As atribuições de hidrogênio e carbono feitas para o composto MI-H4.2 basearam-se nos dados obtidos dos experimentos de RMN ^1H e RMN ^{13}C (APT) e na comparação com o composto MI-4.2 (FIGUEIRÔA, 2011).

As tabelas 5.27 e 5.28 resumem as atribuições feitas para cada átomo de carbono e hidrogênio respectivamente. As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada nas estruturas a seguir:

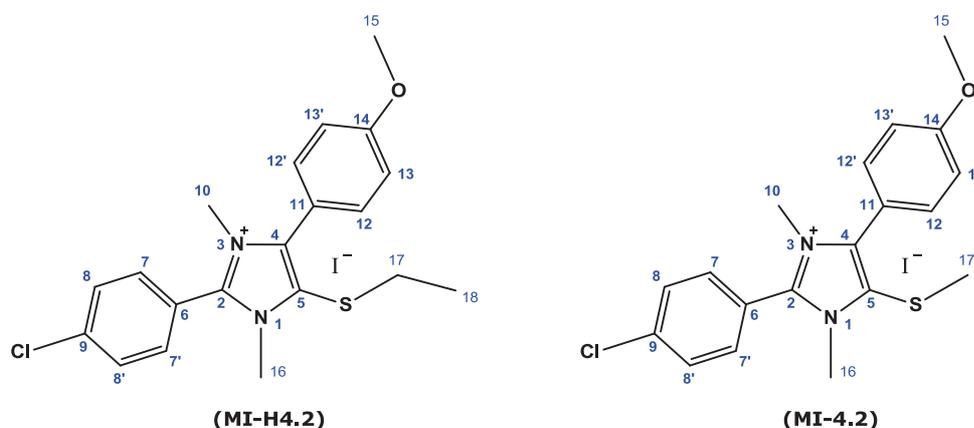


Tabela 4.27 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de MI-H4.2. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).

Carbono δ (ppm)	δ (^{13}C) MI-4.2	δ (^{13}C) MI-H4.2
2	144,18	144,56
4	139,34	140,05
5	126,34	125,45
6	117,06	120,32
7, 7'	132,95	131,04
8, 8'	129,93	129,59
9	137,94	139,09
10	34,93	33,22
11	120,31	122,32
12, 12'	132,44	129,96
13, 13'	114,39	117,21
14	161,27	157,18
15	55,32	55,73
16	33,98	34,16
17	-	27,30
18	19,82	15,28

O espectro de RMN ^{13}C (APT) a 50 MHz de MI-H4.2 (Fig.58, página 137.) mostrou a presença de 16 sinais característico do mesoiônico. O espectro permitiu caracterizar oito sinais para baixo referente a carbonos hidrogenados dos quais 4 foram atribuídos a carbonos trihidrogenados de alifáticos do tipo sp^3 e quatro a carbonos monohidrogenados de aromáticos do tipo sp^2 . Os oito sinais restantes todos para cima corresponderam a sete carbonos (quaternários) não hidrogenados do tipo sp^2 e um ao carbono secundário dihidrogenado do tipo sp^3 .

Análise comparativa dos dados espectrais de MI-H4.2 com o do compostos MI-4.2, permitiu atribuir com segurança o deslocamento químico dos carbonos (C-2), (C-4) e (C-5) do anel mesoiônico em δ 144,56 ppm, δ 140,05 ppm e δ 125,45 ppm respectivamente (Tabela 4.27).

Análise detalhada dos átomos de carbono aromáticos de *p*-metoxifenil e *p*-clorofenil do MI-4.2 permitiu atribuir com relativa precisão os deslocamento químicos de ^{13}C dos anéis aromáticos do MI-H4.2 (Fig.59, página 137) em δ 120,32 ppm de (C-6), δ 131,04 ppm de (C-7 e 7'), δ 129,59 ppm (C-8 e 8'), δ 139,09 ppm (C-9), δ 122,32 ppm (C-11), δ 129,96 ppm (C-12 e 12'), δ 117,21 (C-13 e 13') e δ 157,18 ppm (C-14), ficando assim evidenciado o esqueleto básico dos carbonos aromáticos do mesoiônico em estudo (Tabela 4.27).

O espectro de RMN ^1H a 200 MHz de MI-H4.2 (Fig.57, página 136) mostrou oito sinais de hidrogênio (Tabela 5.25), onde foi possível observar três intensos singletos na região de alifático com uma integral para nove hidrogênios, sendo 6H de (H-10 e H-16) dos grupos N-CH_3 do anel mesoiônico e 3H de (H-15) do grupo O-CH_3 do anel aromático em δ 4,37; 3,77 e 3,72 ppm respectivamente; um quarteto para 2H de (H-17) do grupo S-CH_2 em δ 2,99 ppm; um triplete pra 3H de (H-18) do grupo $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ em δ 1,30 ppm; na região de aromáticos na faixa 7,0 – 8,0 ppm, foi permitido a distinção de dois dubletos e um multipletos com integral para 8H dos hidrogênios (H-7, 7' e H-12, 12') em δ 7,71; (H-8, 8') em δ 7,50 e (H-13, 13') em δ 7,00 ppm dos hidrogênios *p*-substituídos de sistemas descritos como AA'BB'.

Tabela 4.28 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) em (CDCl_3) de MI-H4.1. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	δ (^1H) MI-H1.3
7, 7'	7,71, (m; 2H)
8, 8'	7,50 (d; 2H; 8,0 Hz)
10	4,37 (s, 3H)
12, 12'	7,71 (m; 2H)
13, 13'	7,00 (d; 2H; 8,0 Hz)
15	3,72 (s, 3H)
16	3,77 (s, 3H)
17	2,99 (q, 2H)
18	1,30 (t, 3H)

4.2.16. Interpretação dos Espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto MI-H4.3

As atribuições de hidrogênio e carbono feitas para o composto MI-H4.3 basearam-se nos dados obtidos dos experimentos de RMN ^1H e RMN ^{13}C (APT) e na comparação com o composto MI-4.1 (FIGUEIRÔA, 2011).

As tabelas 4.29 e 4.30 resumem as atribuições feitas para cada átomo de carbono e hidrogênio respectivamente. As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada nas estruturas a seguir:

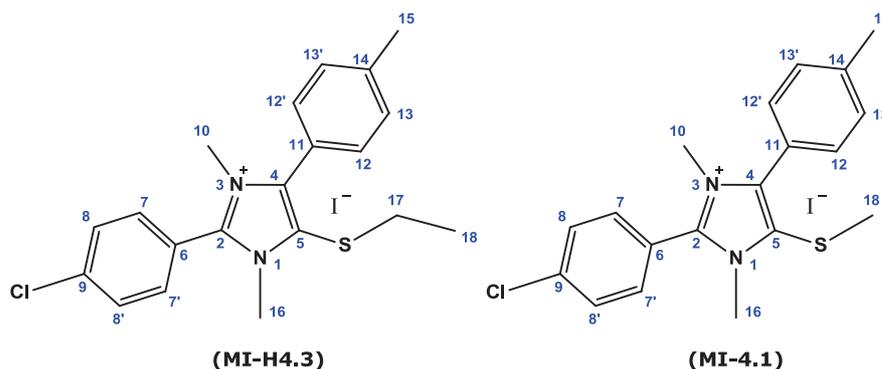


Tabela 4.29 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de MI-H5.3. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).

Carbono δ (ppm)	δ (^{13}C) MI-4.1	δ (^{13}C) MI-H4.3
2	144,48	144,47
4	139,80	140,86
5	126,11	125,46
6	120,70	120,64
7, 7'	133,91	133,20
8, 8'	130,04	129,98
9	138,09	139,10
10	33,04	35,23
11	126,77	122,33
12, 12'	131,89	131,06
13, 13'	129,04	129,60
14	139,51	140,06
15	21,56	21,52
16	34,64	34,17
17	-	31,39
18	19,19	15,29

O espectro de RMN ^{13}C (APT) a 50 MHz de MI-H4.3 (Fig. 62, página 139) mostrou a presença de dezesseis sinais característico do mesoiônico. O espectro permitiu caracterizar oito sinais para baixo referente a carbonos hidrogenados dos quais quatro foram atribuídos a carbonos trihidrogenados de alifáticos do tipo sp^3 e quatro a carbonos monohidrogenados de aromáticos do tipo sp^2 . Os oito sinais para cima corresponderam a sete carbonos (quaternários) não hidrogenados do tipo sp^2 e um ao carbono secundário dihidrogenado do tipo sp^3 .

Análise comparativa dos dados espectrais de MI-H4.3 com o do compostos MI-4.1, permitiu atribuir com segurança o deslocamento químico dos carbonos (C-2), (C-4) e (C-5) do anel mesoiônico em δ 144,47 ppm, δ 140,86 ppm e δ 125,46 ppm respectivamente (Tabela 4.29).

Análise detalhada dos átomos de carbono aromáticos de p-metilfenil e p-clorofenil do MI-4.1 permitiu atribuir com relativa precisão os deslocamento químicos de ^{13}C dos anéis aromáticos do MI-H4.3 (Fig.63, página 139) em δ 120,64 ppm de (C-6), δ 133,20 ppm de (C-7 e 7'), δ 129,98 ppm (C-8 e 8'), δ 139,10 ppm (C-9), δ 122,33 ppm (C-11), δ 131,06 ppm (C-12 e 12'), δ 129,60 ppm (C-13 e 13') e δ 140,06 ppm (C-14), ficando assim evidenciado o esqueleto básico dos carbonos aromáticos do mesoiônico em estudo (Tabela 4.29).

O espectro de RMN ^1H a 200 MHz de MI-H4.3 (Fig.61, página 138) mostrou oito sinais de hidrogênio, onde foi possível observar três intensos

singletos na região de alifático com uma integral para nove hidrogênios, sendo 6H de (H-10 e H-16) dos grupos N-CH₃ do anel mesoiônico e 3H de (H-15) do grupo CH₃ do anel aromático em δ 3,81; 3,54 e 3,44 ppm respectivamente; um quarteto para 2H de (H-17) do grupo S-CH₂ em δ 2,86 ppm; um triplete pra 3H de (H-18) do grupo CH₂-CH₃ em δ 1,18 ppm; na região de aromáticos na faixa 7,0 – 8,1 ppm, observou-se a distinção de dois dubletos e um multiplete com uma integral para 8H dos hidrogênios (H-7, 7') em δ 8,16 ppm; (H-8, 8' e H-12, 12') em δ 7,64 ppm e (H-13, 13') em δ 7,31 ppm dos hidrogênios *p*-substituídos de sistemas descritos como AA'BB'.

Tabela 4.30 - Dados dos espectros de RMN ¹H (200 MHz) em (CDCl₃) de MI-H4.1. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	δ (¹H) MI-H4.3
7, 7'	8,19 (d; 2H; 8,5 Hz)
8, 8'	7,64 (m; 4H)
10	3,81 (s, 3H)
12, 12'	7,64 (m; 4H)
13, 13'	7,31 (d; 2H; 8,5 Hz)
15	2,44 (s, 3H)
16	3,54 (s, 3H)
17	2,86 (q, 2H)
18	1,18 (t, 3H)

4.2.17 - Interpretação dos Espectros de Infravermelho dos compostos mesoiônicos

Apesar do espectro de infravermelho ser pouco elucidativos na caracterização de compostos mesoiônicos, estudos têm sido realizados no sentido de identificar a presença de determinados grupos que poderiam ser característicos desses sistemas.

Pelo espectro de infravermelho dos compostos mesoiônicos sintetizados, pode-se de início verificar o total desaparecimento de duas bandas de absorções em torno de 1711 cm⁻¹ (ácido carboxílico) e 1660 cm⁻¹ (amida) característicos das carbonilas dos intermediários N-metil-N-aroil-C-arilglicina (4) que indica a ciclização, dando compostos mesoiônicos a partir da ciclodesidratação seguido de cicloadição e cicloeversão 1,3-dipolar.

Os espectros de infravermelho dos compostos mesoiônicos mostraram como principal característica desse sistema, às absorções variando entre 1299 e 1280 cm^{-1} associadas aos estiramentos das ligações C-S, grupo tiolato. Em todos os compostos mesoiônicos a presença de grupos aromáticos e alifáticos foi indicada pelas absorções de estiramentos em torno de: 3117 e 3007 cm^{-1} , bandas de deformações axiais das ligações C-H dos anéis aromáticos e 2989 e 2920 cm^{-1} , absorções de deformações axiais assimétricas e simétricas das ligações C-H de alifáticos respectivamente; 1659 e 1429 cm^{-1} , bandas de absorções de deformações axiais das ligações C=C e C=N de anéis aromáticos e o anel mesoiônico; 1098 e 1005 cm^{-1} , deformações angulares no plano das ligações C-H de anéis aromáticos; 861 e 717 cm^{-1} , deformações angulares fora do plano das ligações C-H de aromáticos e 573 e 451 cm^{-1} bandas de deformações angulares fora do plano das ligações C-C de aromáticos.

O átomo de cloro ligado a posição *para* do anel aromático, é apontado pelas absorções $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{Cl}$ em torno de 1098 e 1067 cm^{-1} , atribuída aos mesoiônicos MI-H1.1, MI-H1.2, MI-H2.1, MI-H2.2, MI-H2.4, MI-H2.5, MI-H3.1, MI-H3.2, MI-H3.3, MI-H3.4, MI-H4.1, MI-H4.2 e MI-H4.3.

Os compostos MI-H1.1, MI-H2.1, MI-H2.4, MI-H3.1, MI-H3.3 e MI-H4.2 contendo o grupo metóxi ligado a posição *para* do anel aromático, apresentaram duas absorções características de estiramento da ligação (C-O-C) assimétrica e simétrica, uma em torno de 1251 cm^{-1} e a outra em 1022 cm^{-1} respectivamente.

4.3. Atividade antifúngica dos derivados dos mesoiônicos

A determinação da concentração inibitória mínima (CIM) dos produtos testados foi realizada pela técnica de microdiluição, utilizando placas de microtitulação contendo 96 cavidades com fundo em forma de "U" e em duplicata e os resultados obtidos frente às seis espécies fúngicas, estão representados na tabela 31.

Nos estudos foram utilizados seis compostos mesoiônicos para os testes de atividade antifúngica, (MI-H1.1), (MI-H1.2), (MI-2.2), (MI-H3.2), (MI-H4.2) e (MI-H4.4), onde dois na forma de iodato e quatro na forma de base livre.

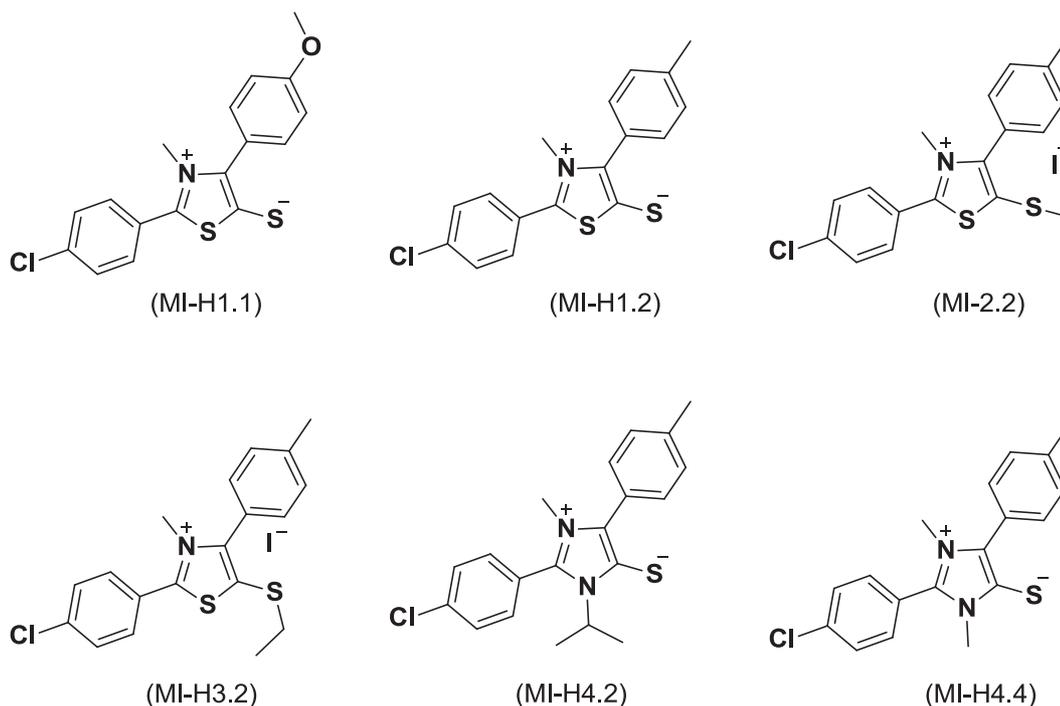


Tabela 4.31–Atividade antifúngica dos compostos (MI-H1.1), (MI-H1.2), (MI-H2.2), (MI-H3.2), (MI-H4.2) e (MI-H4.4).

Compostos	Espécies de <i>Candida</i>					
	<i>C. albicans</i> ATCC 76645	<i>C. albicans</i> LM 86	<i>C. albicans</i> LM 111	<i>C. tropicalis</i> ATCC 13803	<i>C. tropicalis</i> LM 6	<i>C. tropicalis</i> LM 20
MI-H1.1	64	NR	NR	64	NR	NR
MI-H1.2	64	NR	NR	64	NR	NR
MI-H2.2	NR	NR	NR	NR	NR	NR
MI-H3.2	64	64	64	64	64	NR
MI-H4.2	64	64	64	64	64	NR
MI-H4.4	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Controle	+	+	+	+	+	+
Levedura						
Nistatina	-	-	-	+	+	-

A atividade antifúngica dos compostos foi interpretada e considerada ativa ou conforme os seguintes parâmetros: 50-100 µg/mL=excelente/ótima atividade; 100-500 µg/mL=moderada atividade; 500-1000 µg/mL=baixa atividade; > 1000 µg/mL=produto inativo (HOLETZ et al.; 2002). Os compostos MI-H2.2 e MI-H4.4, não produziram atividade inibitório contra as leveduras usadas nos ensaios biológicos. Os compostos MI-H1.1 e MI-H1.2 exibiu efeito inibitório ótimo somente contra *Candida albicans* (ATCC 76645) e *Candida*

tropicalis (ATCC 13803) a uma concentração inibitória mínima de 64 µg/mL, ou seja, 33,33% das cepas usadas no ensaio biológico. Os compostos MI-H3.2 e MI-H4.2 inibiram cinco (83%) das seis cepas utilizadas no ensaio biológico, cuja CIM foi de 64 µg/mL.

O controle com antifúngico padrão, no caso, a nistatina a 100 UI/mL, só produziu inibição sobre o crescimento de quatro (67%) das cepas de *Candida*. Portanto, os resultados podem ser considerados de ótima a moderada atividade biológica, levando em consideração os parâmetros estabelecidos por (HOLETZ et al.; 2002).

Capítulo 5

Conclusões e Perspectivas

5.0. Conclusões e Perspectivas

5.1. Conclusões

- ✓ A rota sintética utilizada para a síntese dos compostos mesoiônicos e seus derivados mostrou-se ser simples e eficaz;
- ✓ Os produtos finais foram obtidos com alto grau de pureza e rendimentos de moderados a bons;
- ✓ Foram sintetizados 16 derivados mesoiônicos sendo 9 do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato e 7 do sistema 1,3-diazólio-5-tiolato, sendo que 10 compostos são estruturas inéditas;
- ✓ As estruturas químicas dos derivados foram caracterizadas por meio de técnicas espectroscópicas de RMN ^1H e ^{13}C unidimensional (1D) e IV. Os resultados indicaram que as técnicas utilizadas para a elucidação dos derivados mesoiônicos confirmaram com precisão suas estruturas químicas;
- ✓ A avaliação antifúngica, mostrou que 4 dos 6 compostos investigados apresentaram inibição positiva. O MI-H1.1 e MI-H1.2 apresentaram eficaz contra 2 de 6 espécies de *Candida* com CIM de 64 $\mu\text{g/mL}$. Já MI-H3.2 e MI-H4.2 foram eficazes contra 5 de 6 espécies de *Candida* com o CIM de 64 $\mu\text{g/mL}$.

5.2. Perspectivas

- ✓ Realizar a avaliação antifúngica dos derivados mesoiônicos MI-H1.3, MI-H2.1, MI-H2.3, MI-H3.1, MI-H3.3, MI-H4.1, MI-H4.3, MI-H5.1, MI-H5.2, MI-H5.3;
- ✓ Realizar modificações estruturais nos derivados mesoiônicos MI-H1.1, MI-H1.2, MI-H1.3, MI-H4.1, MI-H4.2, MI-H4.3 e MI-H4.4;
- ✓ Realizar estudos termoanalítico e cinético dos derivados mesoiônicos sintetizados, através dos processos de decomposição térmica a partir de curvas termogravimétricas e determinar a possível ordem de estabilidade através da temperatura inicial da decomposição.

Capítulo 6

Experimental

6.0 – Parte Experimental

6.1 – Materiais

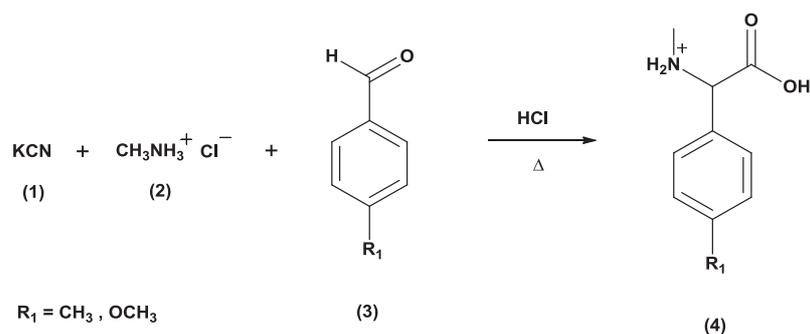
Os solventes e reagentes utilizados, de diversas procedências, continham grau PA ou espectrométrico, os que não apresentavam qualidades adequadas, quando necessário dependendo da finalidade do uso foram purificados e tratados para a obtenção na forma anidra (Paiva, 2009).

6.2 – Instrumentos

Os espectros na região de infravermelho (IV) foram obtidos no espectrômetro FTIR modelo IRPrestige-21 do fabricante Shimadzu, utilizando-se pastilhas de KBr. Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos pelo aparelho Oxford nmr200 marca Varian (200 MHz para ^1H e 50 MHz para ^{13}C). Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6) e Clorofórmio deuterado (CDCl_3) foi usado como solvente e Tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os deslocamentos químicos (δ) foram medidos em unidades de parte por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As multiplicidades das bandas de RMN ^1H foram indicadas segundo as convenções: s (singleto), d (dubleto), t (tripleto), q (quarteto) e m (multiplete). A purificação dos compostos foi realizada pela técnica de recristalização em etanol ou etanol/água e sua estrutura foi confirmada pela determinação da faixa de fusão obtidos em placa de aquecimento da marca MQAPF-3.

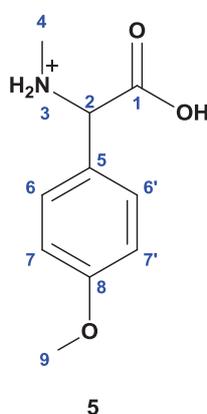
6.3 – Síntese e caracterização dos compostos intermediários

6.3.1 – Procedimento Geral de Preparação de Aminoácido



Em um béquer contendo 100 mL de água e acoplado a um agitador mecânico, foram adicionados cianeto de potássio (1) e cloridrato de metilamônio (2) em quantidades equimolares (1:1). A mistura foi agitada dentro da capela. Foi adicionado aos poucos 4-aril-aldeído (3) previamente diluído em 100 mL de metanol. Após quatro horas de agitação vigorosa, adicionou-se cerca de 150 mL de água destilada e submetida a uma extração com tolueno (3 x 100 mL). A fase tolueno foi coletada em um balão e concentrada em um evaporador rotatória. Foram adicionados 300 mL de HCl 6M e submetida a um refluxo. Após 6 horas de refluxo, evaporou-se a pressão reduzida cerca de 70% da solução de HCl 6M, obtendo-se o aminoácido (na forma de cloridrato) e os cristais foram filtrados em um funil de Buchner e em seguida lavou-se com diclorometano até eliminar toda impureza amarelada. Todos os aminoácidos foram purificados por recristalização em etanol:água (1:1).

6.3.2 - Preparação de N-metil-C-4-metóxfenilglicina (5)



Conforme metodologia descrita no item 6.3.1, utilizando-se 16,28 g (250 mmoles) de cianeto de potássio, 16,87 g (250 mmoles) de cloridrato de metilamônio e 34 g (250 mmoles) de 4-metóxi-benzaldeído, foram obtidos 33,07 g de cristais brancos com rendimento de 68,0 % (LIRA, 2004).

Caracterização:

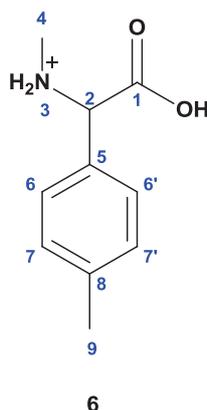
Ponto de fusão: 257-258 °C (literatura 256-257°C).

Espectro de RMN ^1H – (DMSO- d_6 , δ , 60 MHz): 2,35 (s, 3H, H-4); 3,75 (s, 3H, H-9); 4,98 (s, 1H, H-2); 7,01 (d, 2H, H-7 e H-7', 3J (H-6 com H-7) = 8,8 Hz); 7,43 (d, 2H, H-6 e H-6', 3J (H-7 com H-6) = 8,8 Hz) e 9,81 (dl, 2H, H-3 de NH_2^+).

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

Espectro de Infravermelho - (KBr, vcm^{-1}): 586, 514 (deformação angular de C–C, de aromático fora do plano); 831 (deformação angular de C–H, fora do plano); 1028 (deformação de C–H, no plano); 1385 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos do grupo CH_3); 1463 (deformação axial simétrica de C–O, interação de C–O–H); 1585, 1518, 1446 (deformação axial de C=C, anel aromático); 1616 (deformação angular simétrica de N–H, do grupo NH_2^+); 1711 (deformação axial assimétrica de C=O, carbonila de ácido carboxílico); 2839, 2776, 2782 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 2960, (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 3006 (deformação axial de C–H, anel aromático); 3188-2501 (deformação de NH_2^+).

6.3.3- Preparação de N-metil-C-4-metilfenilglicina (6)



Conforme metodologia descrita no item 6.3.1, utilizando-se 16,28 g (250 mmoles) de cianeto de potássio, 16,87 g (250 mmoles) de cloridrato de metilamônio e 30 g (250 mmoles) de 4-metilbenzaldeído foram obtidos 29,17 g de cristais brancos com rendimento 66,8 % (LIRA, 2004).

Caracterização:

Ponto de fusão: 214-217 °C (literatura 214-216 °C).

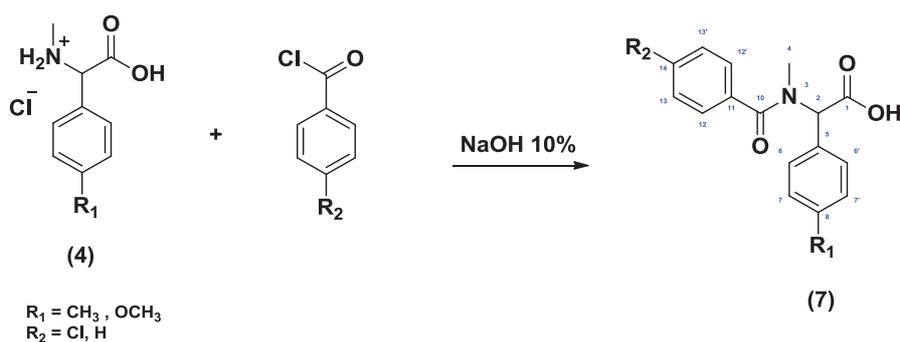
Espectro de RMN¹H – (DMSO-d₆, δ, 60 MHz): 2,27 (s, 3H, H-9); 2,37 (s, 3H, H-4); 4,96 (s, 1H, H-2); 7,24 (d, 2H, H-7 e H-7', ³J(H-6, 6' com H-7, 7') = 8,1 Hz); 7,36 (d, 2H, H-6 e H-6', ³J(H-7, 7' com H-6, 6') = 8,1 Hz) e 9,64 (s, 2H, H-3 de NH₂⁺).

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

Espectro de Infravermelho - (KBr, ν_{cm⁻¹}): 564, 505 (deformação angular de C–C, de aromático fora do plano); 839, 814 (deformação angular de C–H, fora do plano); 1034 (deformação de C–H, no plano); 1385 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos do grupo CH₃); 1411 (deformação axial simétrica de C–O, interação de C–O–H); 1560, 1462 (deformação axial de C=C, anel aromático); 1600 (deformação angular simétrica de N–H, do grupo NH₂⁺); 1710 (deformação axial assimétrica de C=O, carbonila de ácido carboxílico); 2795, 2722 (deformação axial

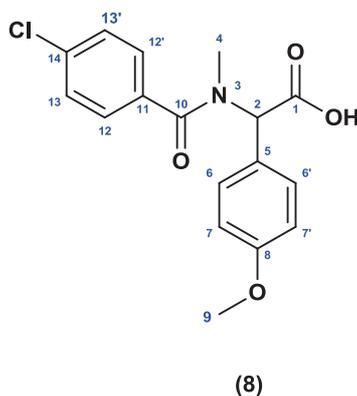
simétrica de C–H, alifáticos); 2955 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 3032 (deformação axial de C–H, anel aromático); 3250-2510 (deformação de NH_2^+).

6.3.4 – Procedimento Geral de Preparação da N-(4-aryl)-N-metil-C-4-aryl-glicina (7)



O aminoácido (na forma de cloridrato) (4) foi dissolvido em 30 mL de uma solução de NaOH a 10% em um erlenmeyer e deixado sob agitação mecânica por duas horas. Ainda sob agitação, foi adicionado aos poucos cloreto de 4-aroila e deixado por mais duas horas. Em seguida a mistura reacional foi neutralizada com ácido clorídrico concentrado e submetida a uma extração com clorofórmio (3 x 50 mL). A fase clorofórmica foi concentrada a pressão reduzida fornecendo uma massa branca com aparência pegajosa. Foi purificado em recristalização em etanol/água.

6.3.5 - Preparação do N-(4-clorobenzoil)-N-metil-C-4-metóxilfenilglicina (8)



Conforme metodologia descrita no item 6.3.4, N-metil-C-4-metóxfenilglicina (5) 2,0 g, (8,63 mmoles) e 1,51 g (8,63 mmoles) de cloreto de 4-clorobenzoíla, foram obtidos 2,2 g de cristais brancos com rendimento de 77,% (LIRA, 2004).

Caracterização:

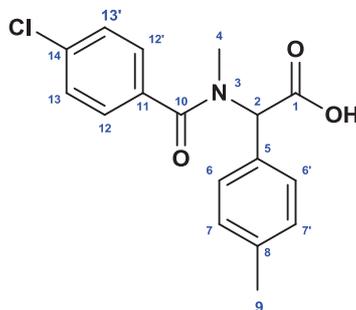
Ponto de fusão: 173-175 °C (literatura 173-175 °C).

Espectro de RMN¹H – (DMSO-d₆, δ, 60 MHz): 2,72 (s, 3H; H-4); 3,79 (s, 3H; H-9); 6,34 (s; 1H, H-2); 6,76-7,88 (m, 8H aromáticos; H-6, H-6', H-7, H-7', H-12, H-12', H-13 e H-13',).

Espectro de RMN¹³C – (DMSO-d₆, δ): 34,87 (C-4); 55,29 (C-9); 60,73 (C-2); 114,30 (C-7 e C-7'); 125,16 (C-5); 128,83 (C-12 e C12'); 130,83 (C-13 e C-13'); 131,52 (C-6 e C-6); 133,64 (C-11); 136,18 (C-14); 159,83 (C-8); 171,87 (C-10); 174,08 (C-1).

Espectro de Infravermelho - (KBr, ν_{cm⁻¹}): 580 (deformação angular de C–C, fora do plano); 1089 (deformação angular de =C–Cl, anel aromático); 844, 822 (deformação angular de C–H, fora do plano); 1037 (deformação de C–H, no plano); 1177 (deformação axial simétrica de C-O-C, de alquil-aril-éteres); 1244 (deformação axial assimétrica de C-O-C, de alquil-aril-éteres); 1408, 1321 (deformação axial simétrica de C–H, de alifáticos); 1457 (deformação axial simétrica de C–O, interação de C–OH); 1593, 1512 (deformação axial de C=C, anel aromático); 1689 (deformação axial de C=O, carbonila do grupo amida); 1728 (deformação axial de C=O, carbonila de ácido carboxílico); 2833, 2799 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 2995, 2957, 2926, 2901 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 3054 (deformação axial de C–H, anel aromático).

6.3.6 - Preparação do N-(4-clorobenzoil)-N-metil-C-4-metilfenilglicina (9)



(9)

Conforme metodologia descrita no item 6.3.4, utilizando-se 2,0 g (9,3 mmoles) de N-metil-C-4-metilfenilglicina (6) e 1,62 g (9,3 mmol) de cloreto de 4-clorobenzoíla, foram obtidos 2,21 g de cristais brancos com rendimento de 75,0 % (LIRA, 2004).

Caracterização:

Ponto de fusão: 152-154 °C (literatura 151-153 °C)

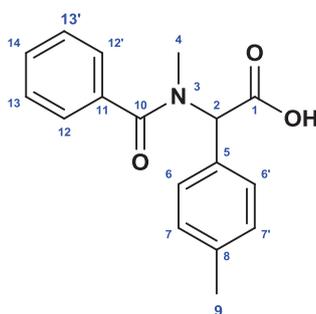
Espectro de RMN¹H – (DMSO-d₆, δ, 60 MHz): 2,34 (s, 3H; H-9); 2,70 (s, 3H; H-4); 6,34 (s; 1H, H-2); 7,18 (d, 2H, H-6 e H-6', 3J (H-6 com H-7) = 8,0 Hz); 7,23 (d, 2H, H-7 e H-7', 3J (H-7 com H-6) = 8,0 Hz) 7,62 (d, 2H, H-13 e H-13', 3J (H-12 com H-13) = 8,4 Hz); 8,22 (d, 2H, H-12 e H-12', 3J (H-13 com H-12) = 8,4 Hz).

Espectro de RMN¹³C – (DMSO-d₆, δ): 21,05 (C-9); 34,62 (C-4), 60,96 (C-2); 123,65 (C-12 e C12'); 128,02 (C-13 e C-13'); 129,29 (C-7 e C-7'); 129,50 (C-6 e C-6'); 137,87 (C-5); 138,86 (C-11); 141,08 (C-14); 148,23 (C-8); 170,59 (C-10); 172,71 (C-1).

Espectro de Infravermelho - (KBr, vcm⁻¹): 587, 513 (deformação angular de C–C, fora do plano); 716 (deformação angular de =C–Cl, anel

aromático); 862, 822 (deformação de C–H, fora do plano); 1083, 1077 (deformação angular de C–H, no plano); 1390, 1344 (deformação axial simétrica de C–H, de alifáticos); 1603, 1520, 1466 (deformação axial de C=C, anel aromático); 1629 (deformação axial de C=O, carbonila do grupo amida); 1715 (deformação axial de C=O, carbonila de ácido carboxílico); 2870 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 2980, 2919 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 3110, 3080 (deformação axial de C–H, anel aromático).

6.3.7 - Preparação do N-benzoil-N-metil-C-4-metilfenilglicina (10)



(10)

Conforme metodologia descrita no item 2.2.3, utilizando-se 2,0 g (9,3 mmoles) de N-metil-C-4-metilfenilglicina (6) e 1,30 g (9,3 mmol) de cloreto de benzoíla, foram obtidos 1,97 g de cristais brancos com rendimento de 75,0 % (LIRA, 2004).

Caracterização:

Ponto de fusão: 149-151 °C (literatura 150-152 °C)

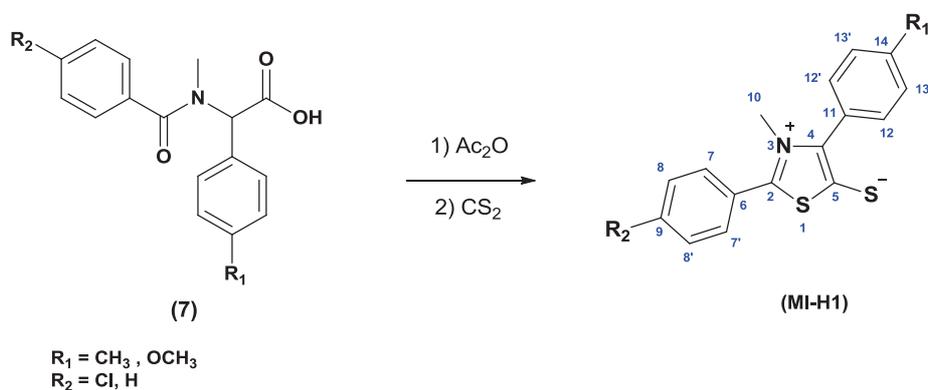
Espectro de RMN¹H – (DMSO-d₆, δ, 60 MHz): 2,34 (s, 3H; H-9); 2,70 (s, 3H; H-4); 6,34 (s; 1H, H-2); 7,18 (d, 2H, H-6 e H-6', 3J (H-6 com H-7) = 8,0 Hz); 7,23 (d, 2H, H-7 e H-7', 3J (H-7 com H-6) = 8,0 Hz) 7,62 (d, 2H, H-13 e H-13', ³J (H-12 com H-13) = 8,4 Hz); 8,22 (d, 2H, H-12 e H-12', 3J (H-13 com H-12) = 8,4 Hz).

Espectro de RMN¹³C – (DMSO-d₆, δ): 21,05 (C-9); 34,62 (C-4), 60,96 (C-2); 123,65 (C-12 e C12'); 128,02 (C-13 e C-13'); 129,29 (C-7 e C-7'); 129,50 (C-6 e C-6'); 129,7 (C-14); 137,87 (C-5); 138,86 (C-11), 148,23 (C-8); 170,59 (C-10); 172,71 (C-1).

Espectro de Infravermelho - (KBr, ν_{cm⁻¹}): 587, 513 (deformação angular de C–C, fora do plano); 716 (deformação angular de =C–Cl, anel aromático); 862, 822 (deformação de C–H, fora do plano); 1083, 1077 (deformação angular de C–H, no plano); 1390, 1344 (deformação axial simétrica de C–H, de alifáticos); 1603, 1520, 1466 (deformação axial de C=C, anel aromático); 1629 (deformação axial de C=O, carbonila do grupo amida); 1715 (deformação axial de C=O, carbonila de ácido carboxílico); 2870 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 2980, 2919 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 3110, 3080 (deformação axial de C–H, anel aromático).

6.4 - Síntese e caracterização dos compostos mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato

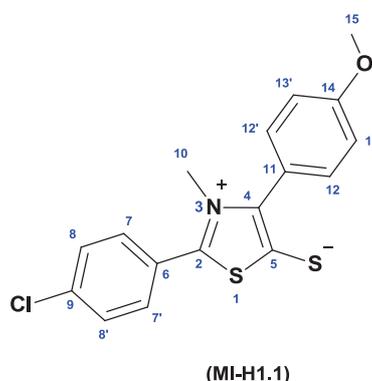
6.4.1- Procedimento Geral de Preparação do mesoiônico 2-(4-aryl)-3-metil-4-(4-aryl)- 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-H1)



N-(4-aryl)-N-metil-C-4-aryl-glicina (7) foi dissolvido em anidrido acético e a solução obtida ficou sob aquecimento a 60 °C por uma hora. Em seguida adicionou-se dissulfeto de carbono e uma solução de cor vermelha

foi formada, a qual ficou sob refluxo a 65 °C por mais uma hora. A mistura reacional ficou em repouso por 48 horas. Uma solução de metanol/água destilada (1:1) foi adicionada até a mistura tornar-se turva. Após 24 horas de repouso obtiveram-se precipitados na forma de cristais. O produto foi filtrado e seco ao ar. O material obtido foi recristalizado em um solvente adequado (Lira, 2004).

6.4.2- Preparação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metóxfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-H1.1)



Conforme metodologia descrita no item 6.4.1, utilizando-se 1,0 g (3,00 mmoles) de N-(4-clorobenzoil)-N-metil-C-4-metóxfenilglicina (8), 10 mL de anidrido acético e 20 mL de dissulfeto de carbono foram obtidos 0,676 g de cristais vermelho com rendimento 65 % após a recristalização em DMSO (LIRA, 2004).

Caracterização:

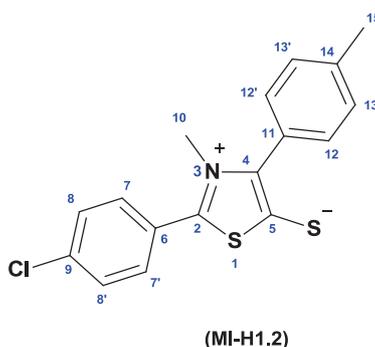
Ponto de fusão: 207 -209 °C (literatura 207-209 °C)

Espectro de RMN¹H – (DMSO-d₆, δ, 200 MHz): 3,57 (s, 3H; H-10); 3,81 (s; 3H, H-15); 7,07 (d, 2H; H-13, 13'; ³J(H-13 com H-12) = 8,4 Hz); 7,52 (d, 2H; H-8, 8'; ³J(H-8 com H-7) = 8,4 Hz); 7,68 (d, 2H; H-12, 12'; ³J(H-12 com H-13) = 8,4 Hz) e 7,76 (d, 2H; H-7, 7'; ³J(H-7 com H-8) = 8,4 Hz).

Espectro de RMN¹³C – (DMSO-d₆, δ): 40,33 (C-10); 55,26 (C-15); 113,48 (C-13 e C-13'); 122,55 (C-11); 125,55 (C-6); 129,49 (C-8 e C-8'); 131,41 (C-7 e C-7'); 132,60 (C-12 e C-12'); 136,21 (C-9); não observado (C-4); 151,08 (C-2); 159,38 (C-14); não observado (C-5).

Espectro de Infravermelho - (KBr, vcm⁻¹): 517 (deformação angular de C–C, fora do plano, aromático); 836, 816 (deformação angular de C–H, fora do plano, aromático); 1022 (deformação axial simétrica de C–O–C, alquil-aril-éteres); 1087,1044 (deformação de C–H, no plano, aromático); 1098 (vibração de estiramento =C–Cl, aromático); 1251 (deformação axial assimétrica de C–O–C, alquil-aril-éteres); 1280 (deformação de C–S⁻, grupo tiolato); 1433 (deformação axial de C–N, do grupo N–CH₃); 1603, 1597, 1482 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônico e aromático); 2831 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 2989 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 3043, 3007 (deformação axial de C–H, anel aromático).

6.4.3- Preparação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)- 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-H1.2)



Conforme metodologia descrita no item 6.4.1, utilizando-se 1,0 g (3,14 mmoles) de do N-(4-clorobenzoil)-N-metil-C-4-metilfenilglicina (9), 10 mL de anidrido acético e 20 mL de dissulfeto de carbono foram obtidos 0,57 g de cristais vermelhos com rendimento de 55 % após a recristalização em EtOH (LIRA, 2004).

Caracterização:

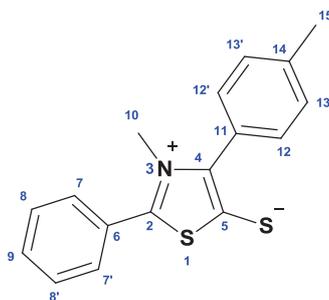
Ponto de fusão: 188 – 190 °C (literatura 188-190 °C)

Espectro de RMN¹H – (DMSO-d₆, δ, 200 MHz): 2,35 (s, 3H; H-15); 3,62 (s; 3H, H-10); 7,22 (d, 2H; H-13, 13'; ³J(H-13 com H-12) = 9,0 Hz); 7,46 (d, 2H; H-8, 8'; ³J(H-8 com H-7) = 8,2Hz); 7,47 (d, 2H; H-12, 12'; 3J(H-12 com H-13) = 9,0 Hz) e 7,56 (d, 2H; H-7, 7'; ³J(H-7 com H-8) = 8,2Hz).

Espectro de RMN¹³C – (DMSO-d₆, δ): 21,40 (C-15); 40,53 (C-10); 125,20 (C-6); 126,59 (C-11); 129,54 (C-13 e C-13'); 129,83 (C-8 e C8'); 130,82 (C-7 e C7'); 130,99 (C-12 e C12'); 137,97 (C-9); 139,45 (C-14); 152,63 (C-2); 162,21 (C-5).

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

6.4.4- Preparação do mesoiônico 2-fenil-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-H1.3)



(MI-H1.3)

Conforme metodologia descrita no item 6.4.1, utilizando-se 1,0 g (3,53 mmoles) de do N-benzoil-N-metil-C-4-metilfenilglicina (10), 10 mL de anidrido acético e 20 mL de dissulfeto de carbono foram obtidos 0,63 g de cristais vermelhos com rendimento de 60 % após a recristalização em EtOH.

Caracterização:

Ponto de fusão: 168-170 °C; 169-170 °C; 168-170 °C

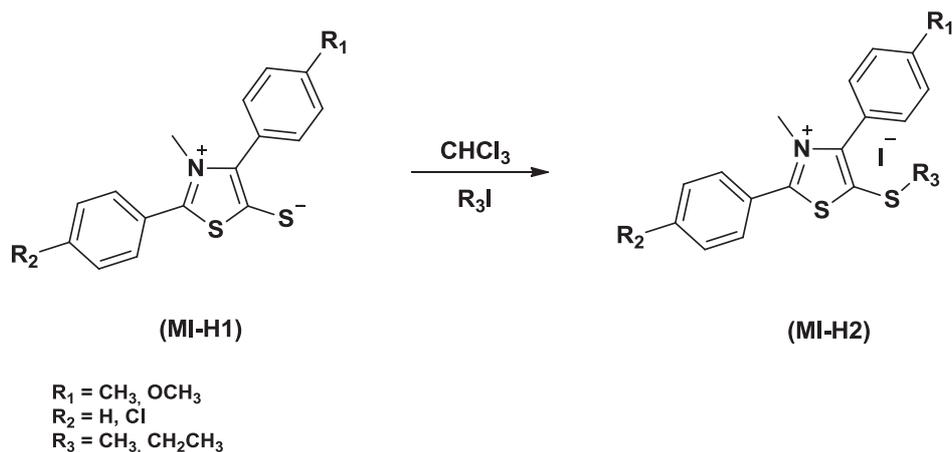
Espectro de RMN¹H – (CDCl₃, δ): 2,38 (s, 3H; H-15); 3,63 (s; 3H, H-10); 7,29 (d, 2H; H-13, 13'; ³J(H-13 com H-12) = 8,5 Hz); 7,46 (s, 5H, H-8, 8'); 7,46 (s, 5H, H-9); 7,46 (s, 5H, H-7, 7'); 7,47 (d, 2H; H-12, 12'; 3J(H-12 com H-13) = 8,1 Hz)

Espectro de RMN¹³C – (CDCl₃, δ): 21,33 (C-15); 40,50 (C-10); 127,19 (C-6); 127,11 (C-11); 129,71 (C-13 e C-13'); 129,80 (C-8 e C8'); 131,60 (C-7 e C7'); 131,10 (C-12 e C12'); 129,50 (C-9); 139,45 (C-14); 159,84 (C-2); 162,30 (C-5).

Espectro de Infravermelho - (KBr, vcm⁻¹): 506 (deformação angular de C–C, fora do plano, aromático); 831 (deformação angular de C–H, fora do plano, aromático); 1041, 1014 (deformação de C–H, no plano, aromático); 1292 (deformação de C–S⁻, grupo tiolato); 1431 (deformação axial de C–N, do grupo N–CH₃); 1647, 1602 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônico e aromático); 2835 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 2966, 2926 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 3072, 3037, 3003 (deformação axial de C–H, anel aromático).

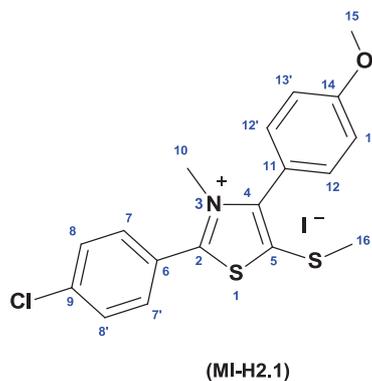
4.5 - Síntese e caracterização de derivados mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato na forma de sal alquilado

4.5.1 - Preparação do Iodeto de 2-(4-aryl)-3-metil-4-(4-aryl)- 1,3-tiazólio-5-alquiltio (MI-H2)



Uma mistura do mesoiônico 2-(4-aryl)-3-metil-4-(4-aryl)- 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-H1) e iodeto de alquila em 10 mL de clorofórmio foi agitado a temperatura ambiente por uma hora. A solução foi concentrada a pressão reduzida fornecendo um sólido. O sólido foi recristalizado em uma solução etanol/água (1:1) (Lira, 2004).

4.5.2 - Preparação do Iodeto de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metóxfenil)- 1,3-tiazólio-5- metiltio (MI-H2.1)



Conforme metodologia descrita no item 2.5.1, utilizando-se 0,2 g (0,57 mmoles) do 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metóxfenil)- 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-H1.1) e 0,16 g (1,14 mmoles) de iodeto de metila, foram obtidos 0,25 g de cristais amarelo com rendimento de 87,5 % (FIGUEIRÔA, 2011).

Caracterização:

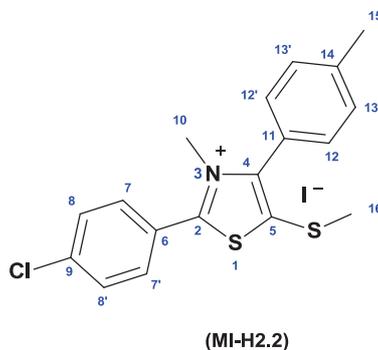
Ponto de fusão: 219 – 221°C (literatura 219 -221 °C).

Espectro de RMN¹H – (DMSO-d₆, δ, 200 MHz): 2,41 (s, 3H; H-16); 3,74 (s; 3H, H-15); 3,74 (s, 3H; H-10); 6,89 (d, 2H; H-13, 13'; ³J (H-13 com H-12) = 9,0 Hz); 7,41 (d, 2H; H-8, 8'; ³J (H-8 com H-7) = 8,4 Hz); 7,72 (d, 2H; H-12, 12'; ³J (H-12 com H-13) = 9,0 Hz); 8,04 (d, 2H; H-7, 7'; ³J (H-7 com H-8) = 9,0 Hz)

Espectro de RMN¹³C – (DMSO-d₆, δ): 20,70 (C-16); 41,47 (C-10); 55,74 (C-15); 114,74 (C-13 e C-13'); 121,20 (C-11); 123,68 (C-6); 129,20 (C-8 e C-8'); 131,62 (C-7 e C-7'); 132,73 (C-12 e C-12'); 133,84 (C-5); 140,24 (C-9); 148,76 (C-4); 160,30 (C-14); 167,44 (C-2).

Espectro de Infravermelho - (KBr, ν_{cm⁻¹}): 667, 505 (deformação angular de C–C, fora do plano, aromático); 825 (deformação angular de C–H, fora do plano, aromático); 1018 (deformação de C–H, no plano, aromático); 1053 (deformação axial simétrica de C–O–C); 1091 (deformação de =C–Cl, aromático); 1292, 1257 (deformação axial assimétrica de C–O–C, alquil-aril-éteres); 1488 (deformação axial de C–N, do grupo N–CH₃); 1593, 1558, 1438 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônico e aromático); 2843 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 2989 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 3037, 3019 (deformação axial de C–H, anel aromático).

6.5.3 - Preparação do Iodeto de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-metiltio (MI-H2.2)



Conforme metodologia descrita no item 6.5.1, utilizando-se 0,2 g (0,60 mmoles) do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-H1.2) e 0,17 g (1,2 mmoles) de iodeto de metila, foram obtidos 0,25 g de cristais amarelo com rendimento de 89 % (FIGUEIRÔA, 2011).

Caracterização:

Ponto de fusão: 186 – 188 °C (literatura 186 -188 °C).

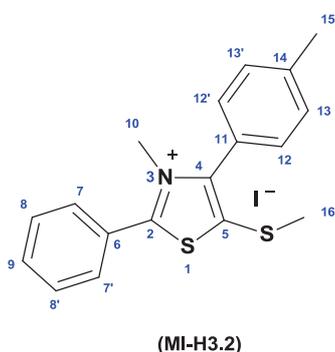
Espectro de RMN¹H – (DMSO-d₆, δ, 200 MHz): 2,53 (s, 3H; H-16); 2,44 (s; 3H, H-15); 3,85 (s, 3H; H-10); 7,33 (d, 2H; H-13, 13'; ³J (H-13 com H-12) = 8,0 Hz); 7,54 (d, 2H; H-8, 8'; ³J (H-8 com H-7) = 8,5 Hz); 7,79 (d, 2H; H-12, 12'; ³J (H-12 com H-13) = 8,0 Hz); 8,15 (d, 2H; H-7, 7'; ³J (H-7 com H-8) = 8,5 Hz).

Espectro de RMN¹³C – (DMSO-d₆, δ): 20,50 (C-16); 21,57 (C-15); 41,47 (C-10); 123,46 (C-6); 123,58 (C-11); 127,98 (C-13 e C-13'); 129,83 (C-8 e C-8'); 130,97 (C-12 e C12'); 132,30 (C-7 e C-7'); 134,99 (C-5); 139,66 (C-9); 141,63 (C-14); 149,30 (C-4); 167,65 (C-2).

Espectro de Infravermelho – (KBr, ν_{cm⁻¹}): 578, 509 (deformação angular de C–C, fora do plano, aromático); 748 (deformação angular de

C–H, fora do plano, aromático); 999 (deformação de C–H, no plano, aromático); 1091 (deformação de =C–Cl, aromático); 1435 (deformação axial de C–N, do grupo N–CH₃); 1585, 1562, 1492 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônico e aromático); 2854 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 2920 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 3032 (deformação axial de C–H, anel aromático).

6.5.4 - Preparação do Iodeto de 2-fenil-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-metiltio (MI-H2.3)



Conforme metodologia descrita no item 6.5.1, utilizando-se 0,2 g (0,67 mmoles) do mesoiônico 2-fenil-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-H1.3) e 0,19 g (1,34 mmoles) de iodeto de metila, foram obtidos 0,26 g de cristais amarelo com rendimento de 90 %.

Caracterização:

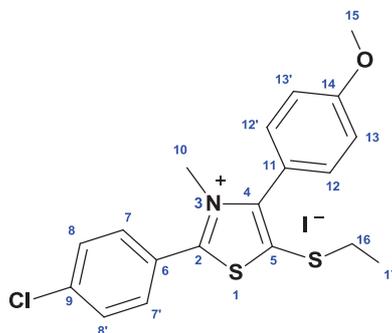
Ponto de fusão: 150 – 152 °C; 151-152 °C; 150 – 151 °C

Espectro de RMN¹H – (CDCl₃, δ, 200 MHz): 2,54 (s, 3H; H-16); 2,45 (s; 3H, H-15); 3,88 (s, 3H; H-10); 7,36 (d, 2H; H-13, 13'; ³J (H-13 com H-12) = 8,0 Hz); 7,69 (m, 2H; H-8, 8'); 7,69 (m, 1H; H-9); 7,82 (d, 2H; H-12, 12'; ³J (H-12 com H-13) = 8,0 Hz); 8,11 (d, 2H; H-7, 7'; ³J (H-7 com H-8) = 8,0 Hz).

Espectro de RMN¹³C – (CDCl₃, δ): 20,70 (C-16); 21,63 (C-15); 41,38 (C-10); 123,71 (C-6); 125,19 (C-11); 131,06 (C-13 e C-13'); 130,94 (C-8 e C-8'); 129,59 (C-12 e C12'); 133,16 (C-7 e C-7'); 137,60 (C-5); 130,01 (C-9); 139,17 (C-14); 141,74 (C-4); 169,34 (C-2).

Espectro de Infravermelho - (KBr, ν_{cm⁻¹}): 540, 511 (deformação angular de C–C, fora do plano, aromático); 761 (deformação angular de C–H, fora do plano, aromático); 1001, 962 (deformação de C–H, no plano, aromático); 1442 (deformação axial de C–N, do grupo N–CH₃); 1612, 1560, 1490 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônico e aromático); 2852 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 2916 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 3016 (deformação axial de C–H, anel aromático).

6.5.5 - Preparação do Iodeto de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metóxfenil)- 1,3-tiazólio-5- etiltio (MI-H2.4)



(MI-H2.4)

Conforme metodologia descrita no item 6.5.1, utilizando-se 0,2 g (0,57 mmoles) do 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metóxfenil)- 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-H1.1) e 0,26 g (1,71 mmoles) de iodeto de etila, foram obtidos 0,23 g massa pastosa amarelada com rendimento de 80,0 %.

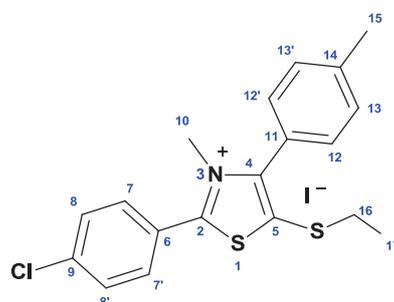
Caracterização:

Espectro de RMN¹H – (CDCl₃, δ, 200 MHz): 1,31 (t, 3H; H-17); 3,00 (q, 2H, H-16); 3,81 (s, 3H, H-15); 4,39 (s, 3H; H-10); 7,36 (d, 2H; H-13, 13'; ³J (H-13 com H-12) = 8,0 Hz); 7,57 (d, 2H; H-8, 8'; ³J (H-8 com H-7) = 8,0 Hz); 7,79 (d, 2H; H-12, 12'; ³J (H-12 com H-13) = 8,0 Hz); 8,11 (d, 2H; H-7, 7'; ³J (H-7 com H-8) = 9,0 Hz).

Espectro de RMN¹³C – (CDCl₃, δ):14,97 (C-17); 55,47 (C-15); 41,70 (C-10); 123,57 (C-6); 118,48 (C-11); 114,97 (C-13 e C-13'); 132,88 (C-8 e C-8'); 129,73 (C-12 e C-12'); 132,56 (C-7 e C-7'); 135,01 (C-5); 139,64 (C-9); 161,53 (C-14); 150,61 (C-4); 168,19 (C-2).

Espectro de Infravermelho - (KBr, νcm⁻¹): 540 (deformação angular de C–C, fora do plano, aromático); 833 (deformação angular de C–H, fora do plano, aromático); 1010 (deformação de C–H, no plano, aromático); 1095 (deformação de =C–Cl, aromático); 1434 (deformação axial de C–N, do grupo N–CH₃); 1584, 1514, 1483 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônico e aromático); 2835 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 2958, 2924 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 3035, 3010 (deformação axial de C–H, anel aromático).

6.5.6 - Preparação do Iodeto de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)- 1,3-tiazólio-5-etiltio (MI-H2.5)



(MI-H2.5)

Conforme metodologia descrita no item 6.5.1, utilizando-se 0,2 g (0,60 mmoles) do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)- 1,3-

tiazólio-5-tiolato (MI-H1.2) e 0,28 g (1,8 mmoles) de iodeto de etila, foram obtidos 0,24 g de cristais amarelo com rendimento de 83%.

Caracterização:

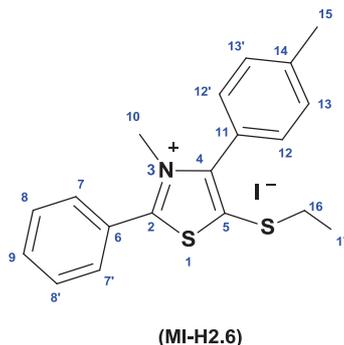
Ponto de fusão: 155-156 °C; 156-157 °C; 155-157 °C

Espectro de RMN¹H – (CDCl₃, δ, 200 MHz): 1,31 (t, 3H; H-17); 2,45 (s; 3H, H-15); 2,92 (q, 2H, H-16); 3,86 (s, 3H; H-10); 6,34 (d, 2H; H-13, 13'; ³J (H-13 com H-12) = 8,5 Hz); 7,55 (d, 2H; H-8, 8'; ³J (H-8 com H-7) = 8,5 Hz); 7,79 (d, 2H; H-12, 12'; ³J (H-12 com H-13) = 8,5 Hz); 8,18 (d, 2H; H-7, 7'; ³J (H-7 com H-8) = 9,5 Hz).

Espectro de RMN¹³C – (CDCl₃, δ):15,11 (C-17); 21,15 (C-15); 32,45 (C-16); 41,70 (C-10); 123,76 (C-6); 123,57 (C-11); 116,06 (C-13 e C-13'); 131,19 (C-8 e C-8'); 129,39 (C-12 e C-12'); 132,64 (C-7 e C-7'); 133,17 (C-5); 139,88 (C-9); 141,72 (C-14); 150,99 (C-4); 168,57 (C-2).

Espectro de Infravermelho - (KBr, ν_{cm⁻¹}):581, 537 (deformação angular de C–C, fora do plano, aromático); 827 (deformação angular de C–H, fora do plano, aromático); 1005,83 (deformação de C–H, no plano, aromático); 1093,02 (deformação de =C–Cl, aromático); 1434 (deformação axial de C–N, do grupo N–CH₃); 1584, 1562, 1494 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônico e aromático); 2867,70 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 2979, 2933 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 3088, 3027 (deformação axial de C–H, anel aromático).

6.5.7 - Preparação do Iodeto de 2-fenil-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-etiltio (MI-H3.3)



Conforme metodologia descrita no item 6.5.1, utilizando-se 0,2 g (0,67 mmoles) do mesoiônico 2-fenil-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-H1.3) e 0,31 g (2,01 mmoles) de iodeto de etila foram obtidos 0,26 g de líquido amarelo com rendimento de 86%.

Caracterização:

Espectro de RMN¹H – (DMSO-d₆, δ, 200 Mhz): 1,31 (t, 3H; H-17); 2,45 (s; 3H, H-15); 2,93 (q, 2H, H-16); 3,89 (s, 3H; H-10); 7,36 (d, 2H; H-13, 13'); ³J (H-13 com H-12) = 8,0 Hz); 7,51 (d, 2H e 1H; H-8, 8' e 9); 7,89 (d, 2H; H-12, 12'); ³J (H-12 com H-13) = 8,0 Hz); 8,13 (d, 2H; H-7, 7'); ³J (H-7 com H-8) = 8,0 Hz).

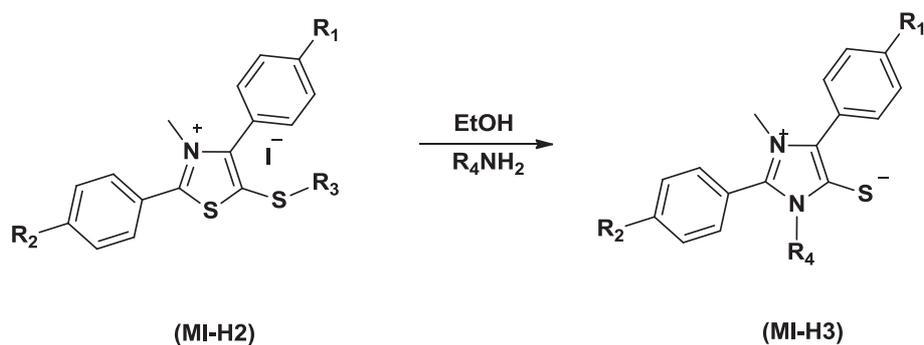
Espectro de RMN¹³C – (DMSO-d₆, δ): 15,01 (C-17); 21,46 (C-15); 32,43 (C-16); 41,37 (C-10); 141,54 (C-6); 123,70 (C-11); 129,47 (C-13 e C-13'); 131,08 (C-8 e C-8'); 130,93 (C-12 e C12'); 133,68 (C-7 e C-7'); 125,09 (C-5); 129,82 (C-9); 132,66 (C-14); 150,86 (C-4); 169,62 (C-2).

Infravermelho - (KBr, vcm⁻¹): 528 (deformação angular de C–C, fora do plano, aromático); 825 (deformação angular de C–H, fora do plano, aromático); 1018 (deformação de C–H, no plano, aromático); 1440 (deformação axial de C–N, do grupo N–CH₃); 1608, 1573, 1490 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônico e aromático); 2888, 2835 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 2988, 2924

(deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 3037, 3008 (deformação axial de C–H, anel aromático).

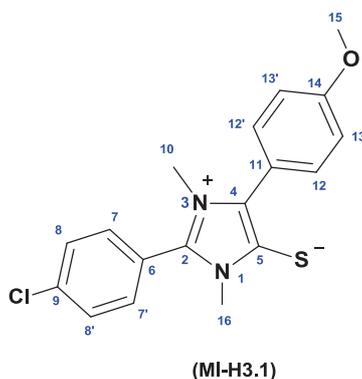
6.6- Síntese e caracterização dos compostos mesoiônicos do sistema 1,3-diazólio-5-tiolato

6.6.1 – Procedimento Geral da Preparação do mesoiônico 2-(4-aryl)-1-alkil-3-metil-4-(4-aryl)- 1,3-diazólio-5-tiolato (MI-H4)



Uma mistura de iodeto de 2-(4-aryl)-3- metil-4-(4-aryl)- 1,3-tiazólio-5-alkiltio (MI-H2) e 0,5 mL de alquilamina, foi solubilizado em 10 mL de etanol anidro. A mistura foi agitada a temperatura 55°C por uma hora. Éter foi adicionado à mistura e o precipitado formado foi filtrado e recristalizado em uma solução etanol/água (1:1) (LIRA, 2004).

6.6.2 - Preparação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-1-isopropil-3-metil-4-(4-metóxfenil)- 1,3-diazólio-5-tiolato (MI-H3.1)



a) De acordo com a metodologia utilizada no item 6.7.1, utilizando-se 0,2 g (0,41 mmoles) de iodeto de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazólio-5-metiltio (MI-H2.1) e 0,5 mL de metilamina 30%, foram obtidos 0,111g de cristais amarelo com rendimento de 79% (FIGUEIRÔA, 2011).

b) De acordo com metodologia utilizada no item 6.7.1, utilizando-se 0,2 g (0,40 mmoles) de iodeto de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazólio-5-etiltio (MI-H2.4) e 0,5 mL de metilamina 30%, foram obtidos 0,104g de cristais amarelo com rendimento de 80%.

Caracterização:

Ponto de fusão: 247 – 249 °C (literatura 247 -249 °C)

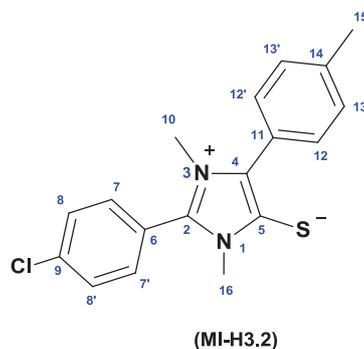
Espectro de RMN¹H – (CDCl₃, δ, 200 MHz): 3,46 (s, 3H; H-16); 3,66 (s; 3H, H-15); 3,82 (s, 3H; H-10); 6,67 (d, 2H; H-13, 13'; ³J (H-13 com H-12) = 8,0 Hz); 7,44 (d, 2H; H-8, 8'; ³J (H-8 com H-7) = 8,0 Hz); 7,59 (d, 2H; H-12, 12'; ³J (H-12 com H-13) = 8,0 Hz); 7,61 (d, 2H; H-7, 7'; ³J (H-7 com H-8) = 9,0 Hz).

Espectro de RMN¹³C – (CDCl₃, δ):34,53 (C-16); 55,45 (C-15); 33,11 (C-10); 138,13 (C-6); 121,18 (C-11); 114,15 (C-13 e C-13'); 130,22 (C-8 e C-8'); 131,92 (C-12 e C-12'); 131,48 (C-7 e C-7'); 146,78 (C-5); 122,40 (C-9); 159,53 (C-14); 128,46 (C-4); 136,31 (C-2).

Espectro de Infravermelho - (KBr, vcm⁻¹):528 (deformação angular de C–C, fora do plano, aromático); 756, 659 (deformação angular de C–H, fora do plano, aromático); 1010 (deformação de C–H, no plano, aromático); 1076 (deformação de =C–Cl, aromático); 1288, 1178 (deformação axial assimétrica de C–O–C, alquil-aril-éteres); 1246 (deformação de C–S⁻, grupo tiolato); 1402 (deformação axial de C–N, do grupo N–CH₃); 1610, 1526, 1490, 1440 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônico e aromático); 2831 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 2981, 2916

(deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 3041 (deformação axial de C–H, anel aromático);

6.6.3 -Preparação do Mesoiãoico 2-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-4-(4-metilfenil)-1,3-diazólio-5-tiolato (MI-H3.2)



a) De acordo com a metodologia utilizada no item 6.7.1, utilizando-se 0,2 g (0,42 mmoles) de iodeto de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-metiltio (MI-H2.2) e 0,5 mL de metilamina 30%, foram obtidos 0,111g de cristais amarelo com rendimento de 79% (FIGUEIRÔA, 2011).

b) De acordo com metodologia utilizada no item 6.7.1, utilizando-se 0,2 g (0,41 mmoles) de iodeto de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-etiltio (MI-H2.5) e 0,5 mL de metilamina 30%, foram obtidos 0,111g de cristais amarelo com rendimento de 83%.

Caracterização:

Ponto de fusão: 215-217 °C (literatura 215-217 °C)

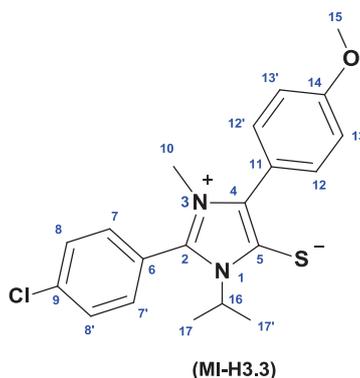
Espectro de RMN¹H – (DMSO-d₆, δ, 200 MHz): 3,66 (s, 3H; H-16); 2,37 (s; 3H, H-15); 3,47 (s, 3H; H-10); 7,47 (m, 8H; H-13, 13'; H-8, 8'; H-12, 12' H-7, 7').

Espectro de RMN¹³C – (DMSO-d₆, δ): 32,12 (C-16); 21,16 (C-15); 34,28 (C-10); 138,85 (C-6); 126,02 (C-11); 129,02 (C-13 e C-13'); 129,93 (C-8

e C-8'); 131,14 (C-12 e C12'); 132,63 (C-7 e C-7'); 147,36 (C-5); 122,26 (C-9); 138,85 (C-14); 129,45 (C-4); 137,77 (C-2).

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

6.6.4 - Preparação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-1-isopropil-3-metil-4-(4-metóxfenil)- 1,3-diazólio-5-tiolato (MI-H3.3)



a) De acordo com a metodologia utilizada no item 6.7.1, utilizando-se 0,2 g (0,41 mmoles) de iodeto de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazólio-5-metiltio (MI-H2.1) e 0,5 mL de isopropilamina, foram obtidos 0,126 g de cristais amarelo com rendimento de 83%.

b) De acordo com metodologia utilizada no item 6.7.1, utilizando-se 0,2 g (0,40 mmoles) de iodeto de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazólio-5-etiltio (MI-H2.4) e 0,5 mL de isopropilamina, foram obtidos 0,127g de cristais amarelo com rendimento de 86%.

Caracterização:

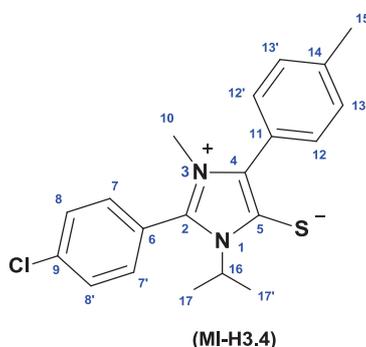
Ponto de fusão: 196-198 °C; 197-198 °C; 196-197 °C

Espectro de RMN¹H – (CDCl₃, δ, 200 MHz): 1,61 (d, 6H; H-17 e 17'); 3,66 (s; 3H, H-15); 3,82 (s, 3H; H-10); 4,93-4,97 (m; 1H; H-16); 7,02 (d, 2H; H-13, 13'); 7,51 (d, 2H; H-8, 8'); 7,74 (m, 4H; H-7 e 7'; H-12).

Espectro de RMN¹³C – (CDCl₃, δ): 20,43(C-17); 51,20 (C-16); 54,39 (C-15); 33,77 (C-10); 138,34 (C-6); 122,80 (C-11); 116,85 (C-13 e C-13'); 128,10 (C-8 e C-8'); 132,00 (C-12 e C12'); 130,27 (C-7 e C-7'); 146,00 (C-5); 123,80 (C-9); 160,06 (C-14); 125,92 (C-4); 136,74 (C-2).

Espectro de Infravermelho - (KBr, ν_{cm⁻¹}): 532 (deformação angular de C–C, fora do plano, aromático); 810 (deformação angular de C–H, fora do plano, aromático); 1016 (deformação de C–H, no plano, aromático); 1442 (deformação axial de C–N, do grupo N–CH₃); 1610, 1562, 1489 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônico e aromático); 2868, 2835 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 2988, 2924 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 3072, 3039 (deformação axial de C–H, anel aromático).

6.6.5- Preparação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-1-isopropil-3-metil-4-(4-metilfenil)- 1,3-diazólio-5-tiolato (MI-H3.4)



a) De acordo com a metodologia utilizada no item 6.7.1, utilizando-se ,2 g (0,42 mmoles) de iodeto de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4- metilfenil)-1,3-

tiazólio-5-metiltio (MI-H2.2) e 0,5 mL de isopropilamina, foram obtidos 0,128 g de cristais amarelo com rendimento de 85%.

b) De acordo com metodologia utilizada no item 6.7.1, utilizando-se 0,2 g (0,41 mmoles) de iodeto de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-etiltio (MI-H2.5) e 0,5 mL de isopropilamina, foram obtidos 0,127g de cristais amarelo com rendimento de 87%.

Caracterização:

Ponto de fusão: 128-130 °C, 129-130 °C; 128-129 °C

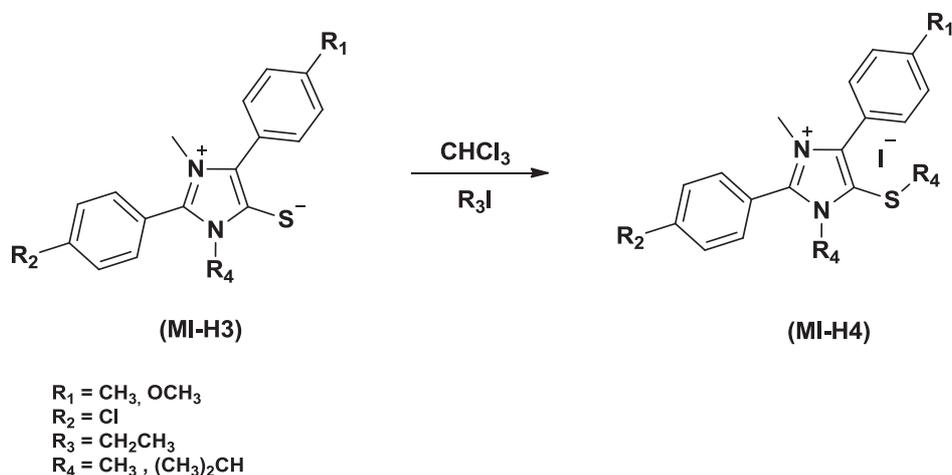
Espectro de RMN¹H – (DMSO-d₆, δ, 200 MHz): 1,61 (d, 6H; H-17 e 17'); 2,33 (s; 3H, H-15); 3,34 (s, 3H; H-10); 4,93-4,97 (m; 1H; H-16); 7,39 (d, 2H; H-13, 13'; ³J (H-13 com H-12) = 8,5 Hz); 7,63 (d, 2H; H-8, 8'; ³J (H-8 com H-7) = 8,5 Hz); 7,71 (d, 2H; H-12, 12'; ³J (H-12 com H-13) = 8,5 Hz); 8,02 (d, 2H; H-7, 7'; ³J (H-7 com H-8) = 8,5 Hz).

Espectro de RMN¹³C – (DMSO-d₆, δ): 20,43 (C-17); 18,83 (C-15); 32,90 (C-10); 51,22 (C-16); 122,80 (C-6); 119,11 (C-11); 127,87 (C-13 e C-13'); 128,10 (C-8 e C-8'); 129,02 (C-12 e C12'); 131,31 (C-7 e C-7'); 138,88 (C-5); 136,74 (C-9); 120,80 (C-14); 138,34 (C-4); 138,88 (C-5); 141,94 (C-2).

Espectro de Infravermelho - (KBr, ν_{cm⁻¹}): 522, 457 (deformação angular de C–C, fora do plano, aromático); 848 (deformação angular de C–H, fora do plano, aromático); 1009 (deformação de C–H, no plano, aromático); 1089 (deformação de =C–Cl, aromático); 1271 (deformação de C–S-, grupo tiolato); 1415 (deformação axial de C–N, do grupo N–CH₃); 1597, 1530, 1486 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônico e aromático); 2872 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 2974, 2918 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 3059, 3026 (deformação axial de C–H, anel aromático).

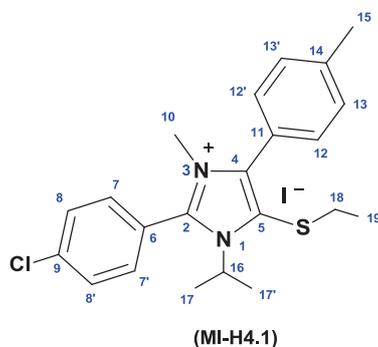
6.7 - Síntese e caracterização de derivados mesoiônicos do sistema 1,3-diazólio-5-tiolato na forma de sal alquilado

6.7.1- Procedimento Geral de Preparação do Iodeto de 2-(4-aróil)-1-alkil-3-metil-4-(4-aróil)- 1,3-diazólio-5-alkiltio (MI-H4)



Uma mistura do mesoiônico 2-(4-aróil)-1-alkil-3-metil-4-(4-aróil)-1,3-diazólio-5-tiolato (MI-H3) e de iodeto de alkila em 10 mL de clorofórmio foi agitado a temperatura ambiente por uma hora. A solução foi concentrada a pressão reduzida fornecendo um sólido. O sólido foi recristalizado em uma solução etanol/água (1:1) (Lira, 2004).

6.7.2- Preparação do Iodeto de 2-(4-clorofenil)-1-isopropil-3-metil-4-(4-metoxifenil)- 1,3-diazólio-5-etiltio (MI-H4.1)



Conforme metodologia descrita no item 6.7.1, utilizando-se 0,2 g (0,53 mmoles) do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-1-isopropil-3-metil-4-(4-

metóxiifenil)- 1,3-diazólio-5-tiolato (MI-H3.4) e 0,25 g (1,59 mmoles) de iodeto de etila, foram obtidos 0, 223 g de líquido pastoso amarelado com rendimento de 78,9 %.

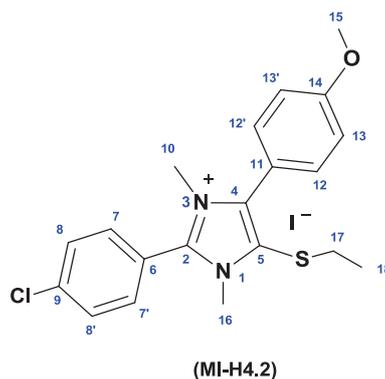
Caracterização:

Espectro de RMN¹H – (CDCl₃, δ, 200 MHz): 1,13 (t; 3H; H-19); 1,63 (d, 6H; H-17 e 17'); 2,44 (s; 3H, H-15); 3,44 (s, 3H; H-10); 4,98-4,72 (m; 1H; H-16); 7,33 (d, 2H; H-13, 13'; ³J (H-13 com H-12) = 8,5 Hz); 7,62 (d, 2H; H-8, 8'; ³J (H-8 com H-7) = 8,5 Hz); 7,75 (d, 2H; H-12, 12'; ³J (H-12 com H-13) = 8,5 Hz); 8,14 (d, 2H; H-7, 7'; ³J (H-7 com H-8) = 8,5 Hz).

Espectro de RMN¹³C – (CDCl₃, δ): 15,19 (C-19); 21,58 (C-15); 21,67 (C-17); 32,44 (C-18); 41,57 (C-10); 52, 93 (C-16); 115,89 (C-13 e C-13'); 123,76 (C-6); 123,56 (C-11); 129,94 (C-8 e C-8'); 131,18 (C-12 e C12'); 132,63 (C-7 e C-7'); 125,32 (C-5); 139,89 (C-9); 151,01 (C-14); 141,75 (C-4); 168,59 (C-2).

Espectro de Infravermelho - (KBr, ν_{cm⁻¹}): 754 (deformação angular de C–H, fora do plano, aromático); 1014 (deformação de C–H, no plano, aromático); 1091, 1053 (deformação de =C–Cl, aromático); 1602, 1560 1452 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônico e aromático); 2872 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 2978, 2937 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 3018 (deformação axial de C–H, anel aromático).

6.7.3- Preparação do Iodeto de 2-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-4-(4-metoxifenil)- 1,3-diazólio-5-etiltio (MI-H4.2)



Conforme metodologia descrita no item 6.7.1, utilizando-se 0,2 g (0,58 mmoles) do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-4-(4-metoxifenil)-1,3-diazólio-5-tiolato (MI-H4.3) e 0,27 g (1,74 mmoles) de iodeto de etila, foram obtidos 0,236 g de óleo amarelo com rendimento de 81,5 %.

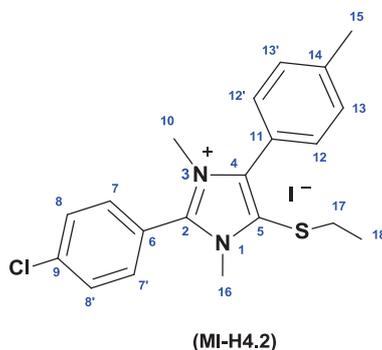
Caracterização:

Espectro de RMN¹H – (CDCl₃, δ, 200 MHz): 1,30 (t, 3H; H-18); 2,99 (q; 2H, H-17); 3,72 (s, 3H, H-15); 3,77 (s, 3H; H-16); 4,37 (s, 3H, H-10); 7,0 (d, 2H; H-13, 13'); 7,50 (d, 2H; H-8, 8'); 7,71 (m, 4H; H-12, 12' e H-7, 7').

Espectro de RMN¹³C – (CDCl₃, δ): 15,28 (C-18); 27,37 (C-17); 34,16 (C-16); 35,22 (C-10); 53,73 (C-15); 117,21 (C-13, 13'); 120,32 (C-6); 122,32 (C-11); 129,59 (C-8 e C-8'); 129,96 (C-12 e C12'); 131,04 (C-7 e C-7'); 125,45 (C-5); 139,09 (C-9); 140,05 (C-14); 144,46 (C-4); 157,18 (C-2).

Espectro de Infravermelho - (KBr, vcm⁻¹): 756 (deformação angular de C–H, fora do plano, aromático); 1014 (deformação de C–H, no plano, aromático); 1093 (deformação de =C–Cl, aromático); 1616, 1458 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônico e aromático); 2872 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 2931 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 3018 (deformação axial de C–H, anel aromático).

6.7.4 -Preparação do Iodeto de 2-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-4-(4-metilfenil)-1,3-diazólio-5- etiltio (MI-H5.3)



Conforme metodologia descrita no item 2.8.1, utilizando-se 0,2 g (0,60 mmoles) do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-4-(4-metilfenil)-1,3-diazólio-5-tiolato (MI-H4.4) e 0,28 g (1,8 mmoles) de iodeto de etila, foram obtidos 0,24 g de cristais amarelo com rendimento de 82,7 %.

Caracterização:

Ponto de fusão: 190-192 °C; 190-191 °C; 190-192 °C

Espectro de RMN¹H – (CDCl₃, δ, 200 MHz): 1,18 (t, 3H; H-18); 2,44 (s; 3H, H-15); 2,86 (q; 2H; H-17); 3,54 (s; 3H; H-16); 3,81 (s, 3H; H-10); 7,31 (d, 2H; H-13, 13'; ³J (H-13 com H-12) = 8,5 Hz); 7,64 (m, 4H; H-8, 8'e H-12, 12'); 8,19 (d, 2H; H-7, 7'; ³J (H-7 com H-8) = 8,5 Hz).

Espectro de RMN¹³C – (CDCl₃, δ): 15,29 (C-18); 21,52 (C-15); 31,39 (C-17); 34,17 (C-16); 35,23 (C-10); 120,64 (C-6); 122,33 (C-11); 129,60 (C-13 e C-13'); 129,98 (C-8 e C-8'); 131,06 (C-12 e C12'); 133,20 (C-7 e C-7'); 125,46 (C-5); 139,10 (C-9); 140,06 (C-14); 140,86 (C-4); 144,47 (C-2).

Espectro de Infravermelho - (KBr, ν_{cm⁻¹}): 756 (deformação angular de C–H, fora do plano, aromático); 1020 (deformação de C–H, no plano, aromático); 1089 (deformação de =C–Cl, aromático); 1606, 1444 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônico e aromático); 2866

(deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 2960, 2920 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 3030 (deformação axial de C–H, anel aromático).

6.8–Estudos Biológicos

6.8.1 – Atividade antifúngica

Os ensaios de atividade antifúngica desenvolvido nessa dissertação foram realizados no Laboratório de Micologia do Departamento de Ciências Farmacêuticas (CCS)- UFPB, sob a coordenação da professora Edeltrudes de O. Lima.

6.8.2 – Substâncias Testadas

Os derivados mesoiônicos testados foram os seguintes:

MI-H1.1: Mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(metóxifenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato

MI-H1.2: Mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato

MI-H2.2: Iodeto de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-metiltio

MI-H2.5: Iodeto de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-etiltio

MI-H3.2: Mesoiônico 2-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-4-(4-metilfenil)-1,3-diazólio-5-tiolato

MI-H3.4: Mesoiônico 2-(4-clorofenil)-1-isopropil-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-diazólio-5-tiolato

Os compostos foram testados na concentração de 1024 até 32 µg/mL e solubilizado em dimetilsulfóxido – DMSO (Sigma Chemical), numa proporção de até 10%, para não interferir sobre os microorganismos.

6.8.3 – Microorganismos testados

Nos ensaios microbiológicos foram incluídas as espécies fúngicas:

Candida Albicans – ATCC 76645, LM 86, LM 111;

Candida Tropicalis – ATCC 13803, LM 6, LM20.

As mesmas foram mantidas em meios de cultura apropriados, Agar Sabouraud Dextrose- ASD (DIFCO LABORATORIES/France/USA) e conservadas a 4 °C e a 35 °C.

A suspensão dos microrganismos foi preparada conforme o tubo 0.5 da Escala McFarland, ajustada através de leitura espectrofotométrica (Leitz-Photometer 340-800), para 90% T (530 nm), correspondendo, aproximadamente, a 10⁶UFC/mL (Unidades Formadoras de Colônias) (NCCLS 2000; HADACECK; GREEGER, 2000; NCCLS, 200; CLEELAND; SQUIRES, 1991).

6.8.4 – Meios de Cultura

Os ensaios de atividade antifúngica foram realizados em CALDO SaboUraud Dextrose – ASD (DIFCO LABORATORIES/France/USA); e o mesmo foi preparado e usado conforme as instruções do fabricante.

6.8.5 – Determinação da Concentração Inibidora Mínima (CIM)

A determinação da CIM dos produtos testados foi realizada pela técnica de microdiluição, utilizando placas de microtitulação contendo 96 cavidades com fundo em forma de “U” e em duplicata. Em cada orifício da placa, foi adicionado 100 µL do meio líquido CSD duplamente concentrado. Posteriormente, 100 µL da solução dos produtos, também duplamente concentrado, foram dispensados nas cavidades da primeira linha da placa. E por meio de uma diluição seriada a uma razão de dois, serão obtidas concentrações de 2048 µg/mL até 64 µg/mL, de modo que na primeira linha da placa se encontrará a maior concentração e na última, a menor concentração. Por fim, foram adicionados 10 µL do inóculo dos

microrganismos nas cavidades, onde cada coluna da placa referiu-se, especificamente, a uma cepa.

Foi feito controle de crescimento do microrganismo no meio de cultura; e com antifúngico nistatina (100UI). As placas foram seladas e incubadas a 35°C por 24 – 72 horas. A CIM foi definida como a menor concentração capaz de inibir visualmente o crescimento dos microrganismos verificado nas cavidades, quando comparado com o crescimento controle. Os ensaios foram realizados em duplicata e o resultado expresso pela média geométrica dos valores de CIM obtidas nos dois ensaios (CLEELAND; SQUIRES, 1991; ELOFF, 1998; SOUZA et al., 2007).

A atividade antifúngica dos produtos é interpretada e considerada ativa ou não, conforme os seguintes parâmetros: 50-100 µg/mL=excelente/ótima atividade; 100-500 µg/mL=moderada atividade; 500-1000 µg/mL=baixa atividade; > 1000 µg/mL=produto inativo (MITCHER et al., 1972; ALLIGIANAIS et al.; 2001; HOLETZ et al.; 2002; HOUGHTON et al.; 2007).

Capítulo 7

Referências

7.0. Referências

ALLIGIANAIS, N.; KALPOTZAKIS, E.; MITAKU, S.; CHINO, I. B.; Composition and antimicrobial activity of the essential oils of two *Origanum* species. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **2001**, **40**, **4168-4170**.

ATHAYDE-FILHO, P. F.; MILLER, J.; THOMAS, G.; ARAÚJO, C. C.; Synthesis and Spasmolytic Activity of Mesoionic 1,4-diphenyl-5-(5-nitro-2-furanyl)-1,3,4-triazolium-2-thiolate Hydrochloride; *Heterocyclic Communication*, **19962**, **6**.

ATHAYDE-FILHO, P.F., Tese de Doutorado – DQF, UFPE, **(1999)**.

BADACHIKAR, S. V.; TIKARE, R. K.; PURANIK, G. S.; *Ind. J. Chem.*, **1986**, **25B**, **1079**.

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

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

BROSTRÖM, J.; HOGNER, A.; LLINÀS, A.; WELLNER, E.; PLOWRIGHT, A. T.; Oxadiazoles in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **2012**, **55**, **1817-1830**.

CAWKILL, E.; OLLIS, W. D.; RAMSDEN, C. A.; ROWSON, G. P.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1976**, **724**.

CHAN, W. L.; YANA, H.; Synthesis of mesoionic side-chain liquid crystal poly(sidexanes)s, *Materials Letters*, **2004**, **58**, **882-884**.

CHEN, S.J.; POTTS, K.T.; *Journal Org. Chem.* **1977**, **42**, **14**.

CLELAND, R.; SQUIRES, E.; Evaluation of new antimicrobials "in vitro" and in experimental animal infections. In: LORIAN, V. M. D. **Antibiotics in Laboratory Medicine**. Williams & Wilkins, **1991**, **739-788**.

COSTANTINO, M. G. Química Orgânica: Curso Básico Universitário, **2005**, Volume 1.

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

ELOFF, J. N.; A sensitive and quick microplate method to determine the minimal inhibitory concentration of plant extracts for bacteria. *Planta Medica*, **1978**, **64**, **711-713**.

FIGUEIRÔA, J. A.; Síntese e Caracterização de novos compostos mesoiônico e derivados do sistema 1,3-tiazolio-5-tiolato e 1,3-diazolio-5-tiolato, Dissertação - DQ, UFPB, **2011**.

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

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

GIBBSON, S.; MOSER, E.; KAATZ, G.W.; Catechun gallates inhibit multidrug resistance (MDR) in *Staphylococcus aureus*. *Plant Lett.* **2004**, **70**, **1-3**.

GIREESH, T. M.; KAMBLE, R. R.; TASNEEM T.; *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **2011**, **45**.

GRECO, C. V.; NYBERG, W. H.; CHENG, C. C.; *J. Med. Pharm. Chem.* **1962**, **5**, **851**.

HADACEK, F.; GREGER, H.; Testing of antifungal natural products: methodologies, comparatibility of results and assay choice. *Phytochemical Analyses*, **2000**, **11**, **137-147**.

HILL, J. B.; RAY, R. E.; WAGNER, H.; ASPINALL, R. L., *J. Med. Chem.*, **1975**, **18**, **50**.

HOLETZ, F. B.; HOWES, M. J.; LEE, C. C.; STEVENTON, G. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.97, n. 7, p. 1027-1031, 2002

HOUGHTON, P. J.; HOWES, M. J.; LEE, C. C.; STEVENTON, G. Uses and abuses of *in vitro* tests in ethnopharmacology: visualizing an elephant. **Journal of Ethnopharmacology**, v.110, p.391-400, 2007.

HUISGEN, R; *Chem. Soc. Spec. Publ.* **1976, 21, 51.**

HUISGEN, R; *Angew.Chem., Znt. Ed. Engl.* **1963,2, 565.**

HUSAIN, S; POTTS, K.T. *Journal Org. Chem.* **1977, 42, 2525.**

KATO, H.; SHIBA, T.; KITAJIMA, E.; KIYOSAWA, T.; YAMADA, F.; NISHIYAMA, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* **1976, 863.**

KIER, L. B.; ROCHE, E. B.; *J. Pharm. Sci.* **1967, 54(2), 149.**

KIWAN, M.; KASSIM, A Y.; *J. Heterocyclic Chem.* **1978, 15, 133.**

LESSA, I.; Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca no Brasil., *Rev Bras Hipertens*, **2001, 8, 383.**

LIRA, B.F., Síntese e Caracterização de Novos Derivados Mesoiónicos para aplicação de Óptica Não-Linear e Atividade Biológica., Tese de Doutorado – **2004**, DQF, UFPE.

LUÍS, J. A. S.; BARBOSA FILHO, J. M.; LIRA, B. F.; Medeiros, I. A.; MORAIS, L. C. S. L.; SANTOS, A. F.; OLIVEIRA, C. S.; Athayde-Filho, P. Synthesis of New Imidazolidin-2,4-dione and 2-Thioxo imidazolidin-4-ones via C-Phenylglycine Derivatives. *Molecules*. v. 15, p. 128-137, **2010.**

MOHAMED A. M.; MAGDY M. G.; MAGDA N. N.; WALEED A. H. B.; *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2004**, **337**, **427–433**.

MITSCHER, L. A.; LEU, R. P.; WU, N. W.; BEAL, J. L.; WHITW, R.; Anticicrobial agents from higher plants I: Introduction, rationale and methodology. *Llodya*, **1972**, **35**, **157-166**.

MARTINS, M. A. P.; FRIZZO, C. P.; MOREIRA, D. N.; ZANATTA. N.; BONACORSO, H. G. Ionic Liquids in Heterocyclic Synthesis. *Chem. Rev.* **2008**, **108**, **2015-2050**.

NAQVI, S. H.; KILIAN, M. S. Y.; VOHORA, S. B. Anti-bacterial, antifungal and antihelminthec investigations on Indian medicinal plants. *Fitoterapia*, **1991**, **62**, **221-228**.

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS- NCCLS. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. 7 ed. Villanova. PA: NCCLS, 2000.

NEWTON, C. G; RAMSDEN, C. A. *Tetrahedron*. **1982**, **38 (20)**, **2965**.

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

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

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

OLLIS, C. A; RAMSDEN, W. D.; *Adv. Heterocyclic Chem.* **1976**, **1**.

PAVIA, D. L; LAMPMAN, G. M; KRIZ, G. S; ENGEL, R. G. *Química Orgânica Experimental: Técnicas de Escala Pequena*, **2009**.

POTTS, K.T.; CHEN, S.J.; *Journal Org. Chem.* **1977, 42, 14.**

POTTS, K.T. HUSAIN, S.; *Journal Org. Chem.* **1977, 42, 2525.**

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

POTTS, K. T., *J. Org. Chem.* **1974, 39, 3619.**

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

RAMSDEN, C.A ; OLLIS, W.D; CAWKILL, E; ROWSON, G.P.; *Journal Soc. Perkin Trans I*, **1979, 724.**

ROCHE, E. B; KIER, L. B.*J. Pharm. Sci*, **1968, 55, 807.**

STEWART, T. G.; KIER, L. B.; Synthesis of several mesoionic 1,3,4-thiadiazoles. *J. Pharm. Sci.*, **1955, 54 (5), 731-734.**

SMITH, E.; WILLIAMSON, M.; ZLOH, M.; GIBBONS, S. Isopimaric acid from pinus nigra show activity against multidrug-resistente and EMRSA strains of Staphylococcus aureus. *Phytoth. Res.* **2005, 19, 583-542**

SOUZA, E. L.; STAMFORD, T. L. M.; LIMA, E. O.; TRAJANO, V. N. Effectiveness of *Origanum vulgare* L. essential oil to inhibit the growth of food spoiling yeasts. *Food Control*, **2007, 18, 409-413.**

UCHIDA, T., TSUBOKAWA, S., HARIHARA, K.; MATSUMOTO, K., *Journal Heterocyclic Chem.* **1978, 15, 1303.**

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

WOUNG-LEUNG, Y. L. Antimicrobial activities of some Hon-Kong plants used in chinese medicine. *Fitoterapia*, **1988, 69, 11-16.**

Anexos

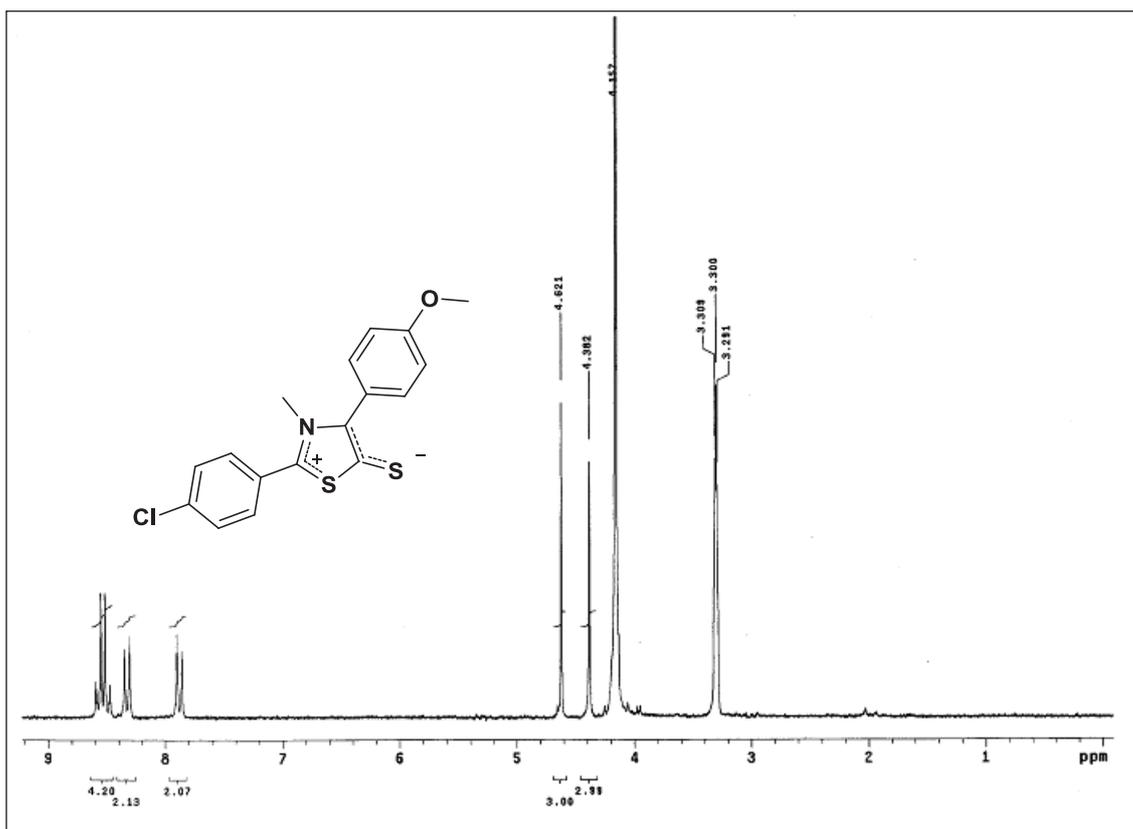


Figura 1- Espectro de RMN de ^1H do MI-H1.1 (DMSO- 200 MHz)

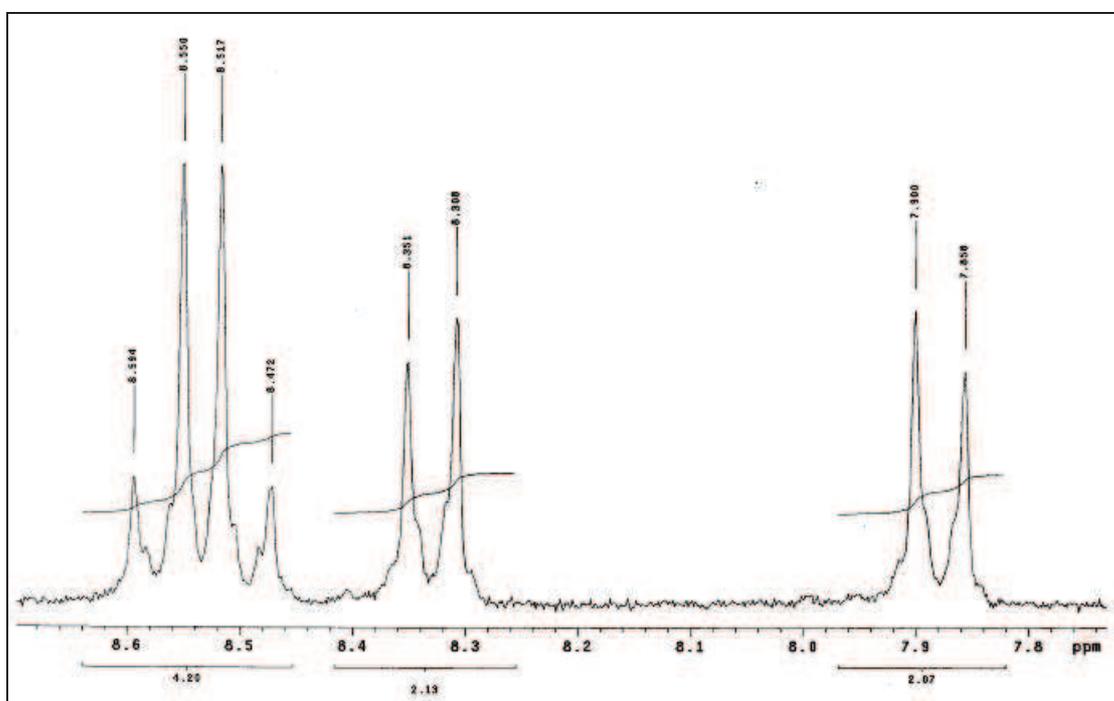


Figura 2 - Expansão do espectro de RMN ^1H de MI-H1.1 na região δ 7,8 – 8,7 (DMSO, 200 MHz).

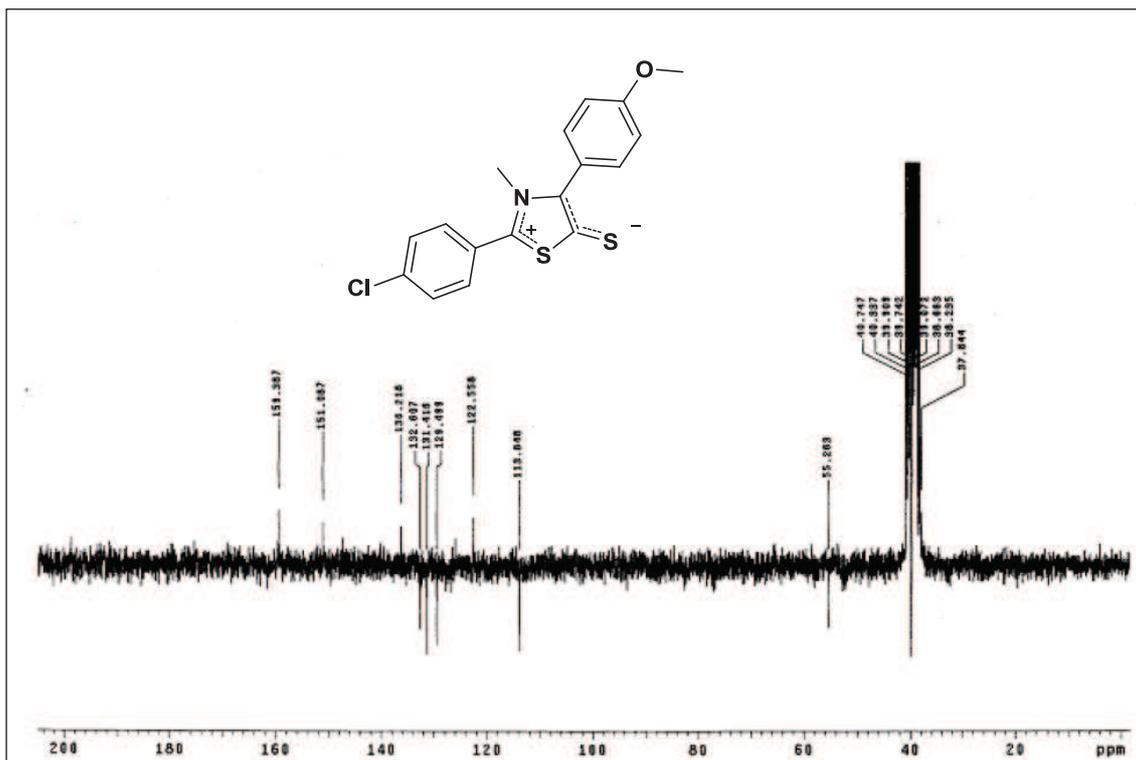


Figura 3 - Espectro de HMN ^{13}C de MI-H1.1 (DMSO, 50 MHz).

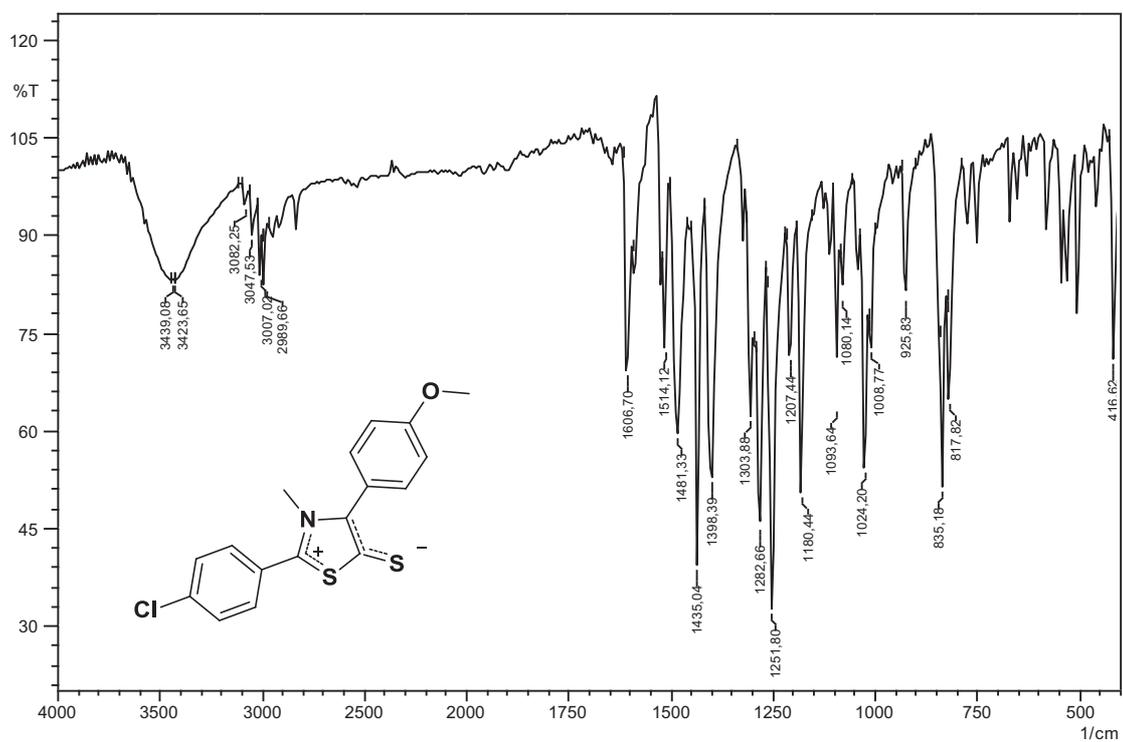


Figura 4 - Espectro de infravermelho de MI-H1.1 em KBr

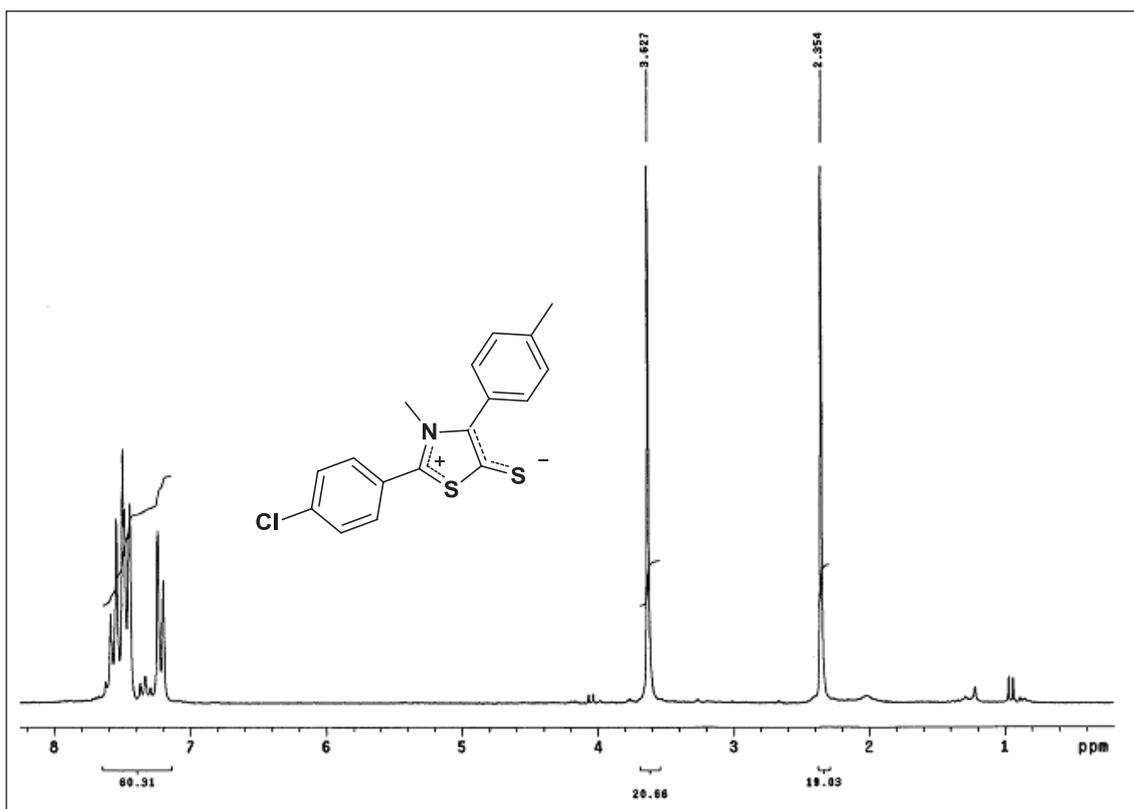


Figura 5 - Espectro de RMN de ^1H do MI-H1.2 (DMSO- 200 MHz)

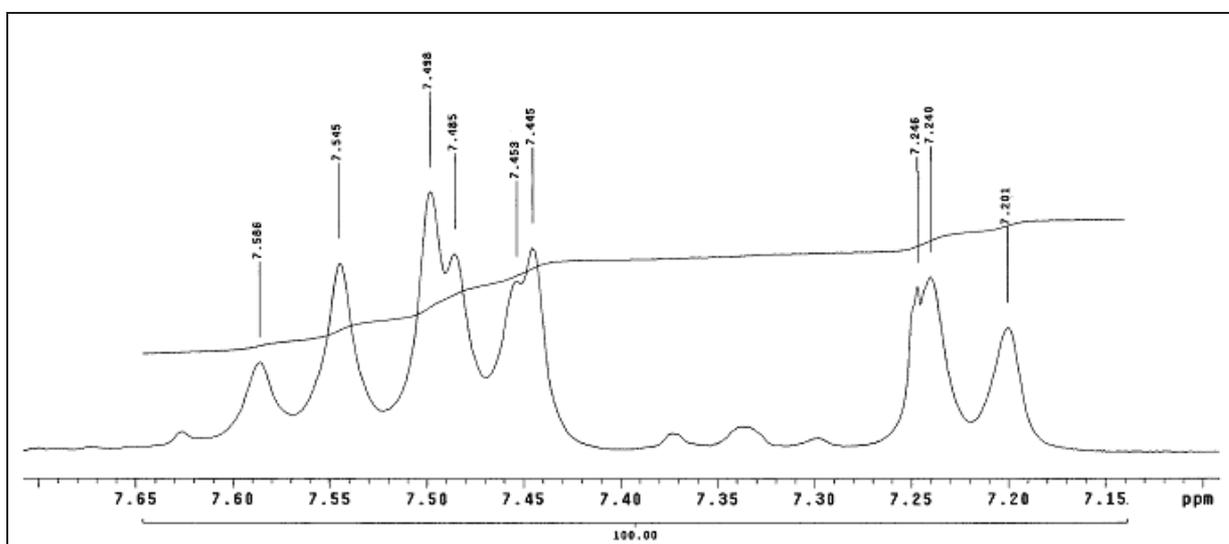


Figura 6 - Expansão do espectro de RMN ^1H de MI-H1.2 na região δ 7,15 – 7,7 (DMSO, 200 MHz).

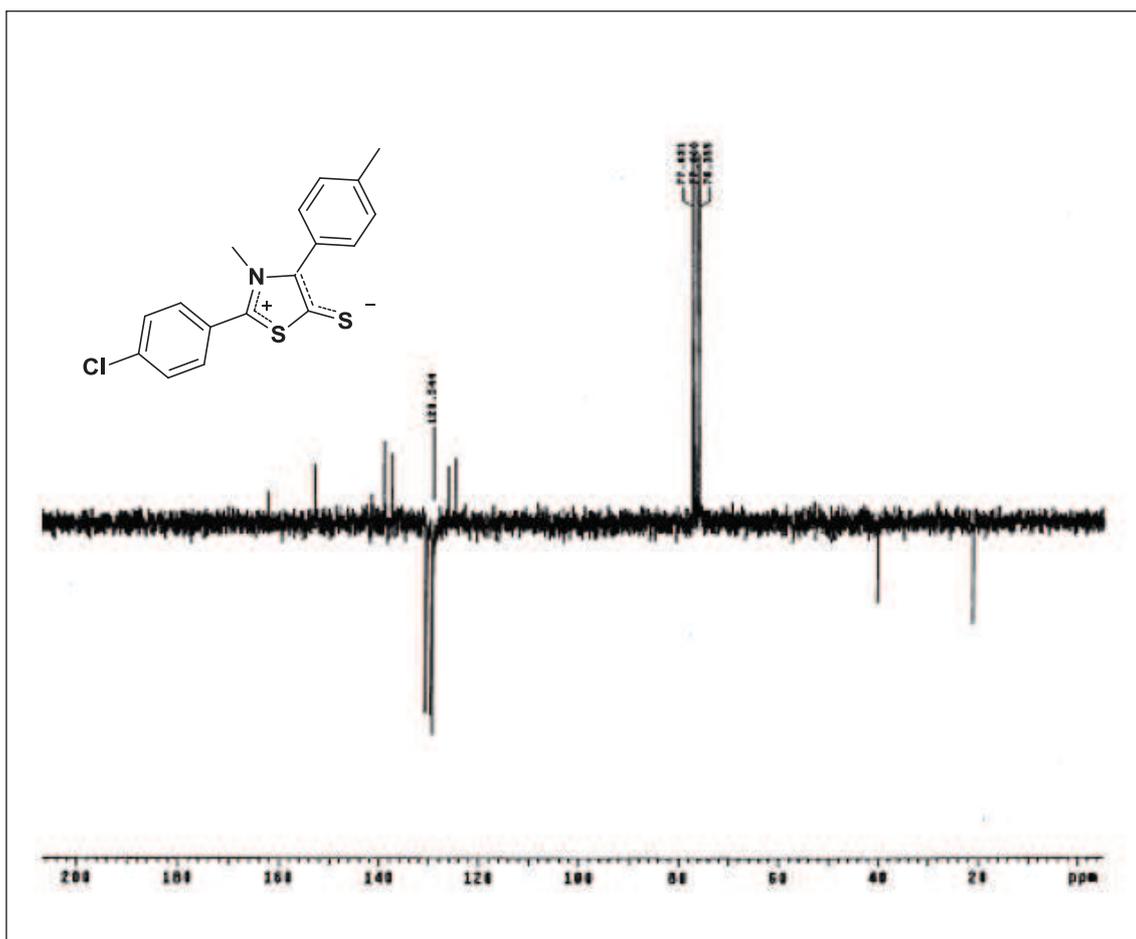


Figura 7 -Espectro de HMN ^{13}C de MI-H1.2 (DMSO, 50 MHz).

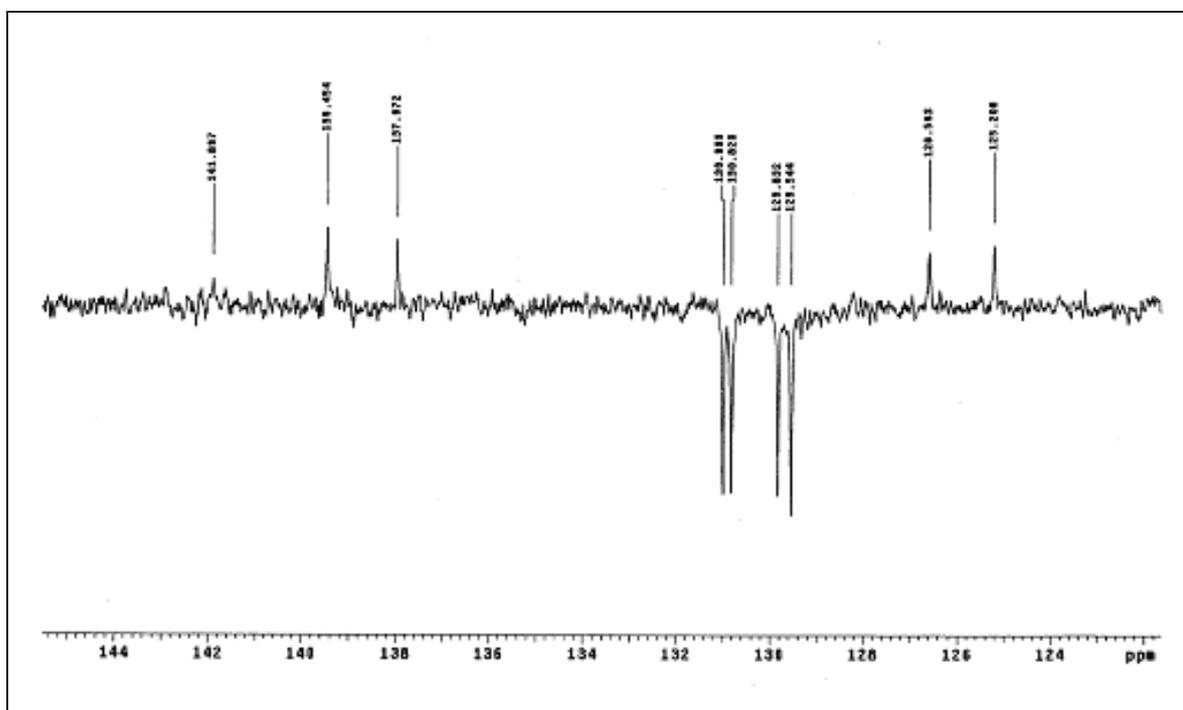


Figura 8 - Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de MI-H1.2 (DMSO, 50 MHz).

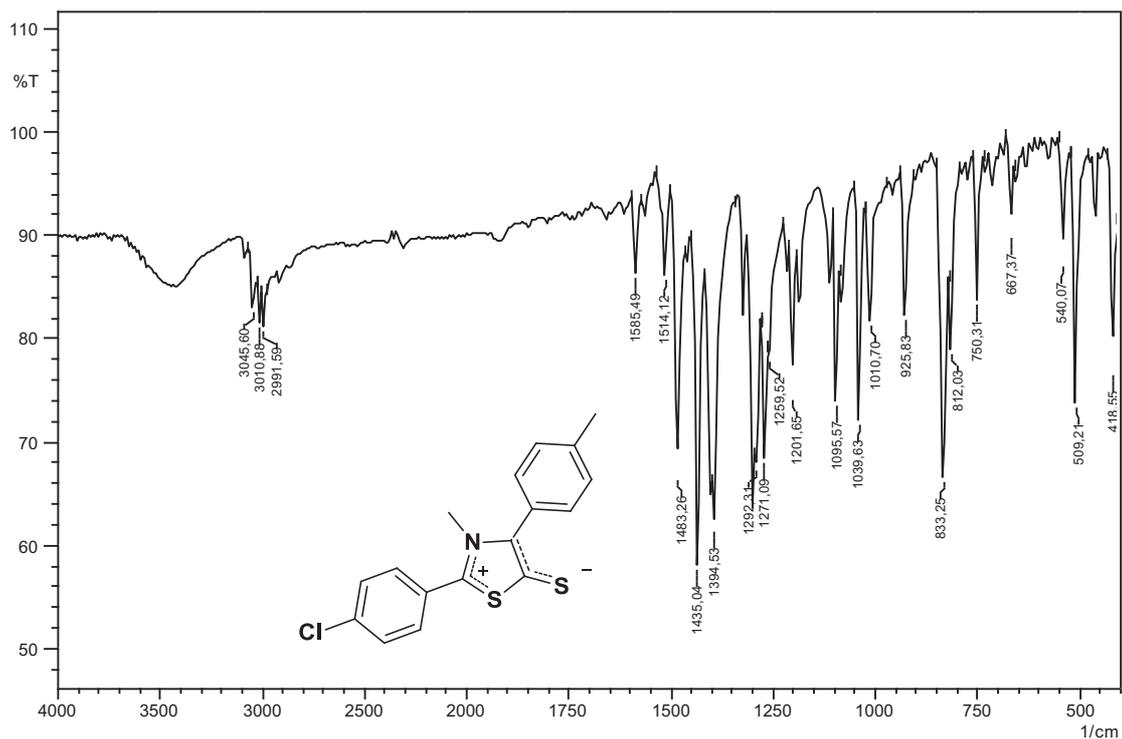


Figura 9 - Espectro de infravermelho de MI-H1.2 em KBr

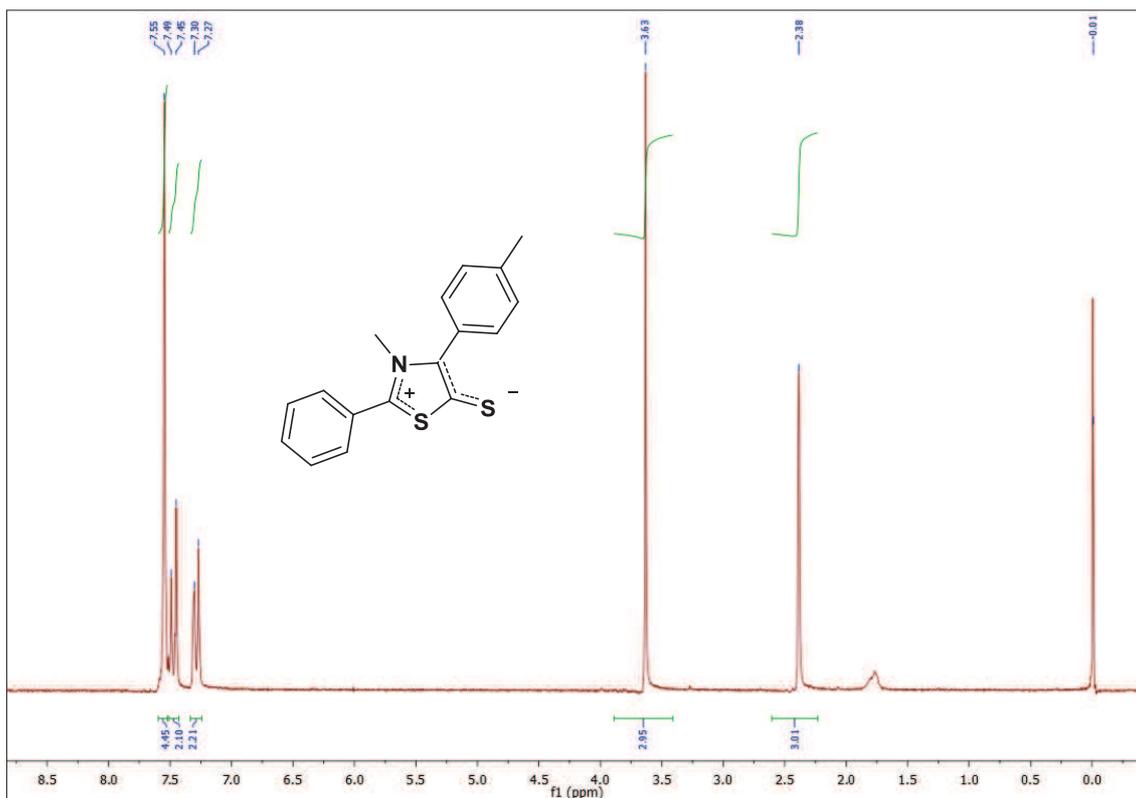


Figura 11 - Espectro de RMN de ¹H do MI-H1.3 (CDCl₃- 200 MHz)

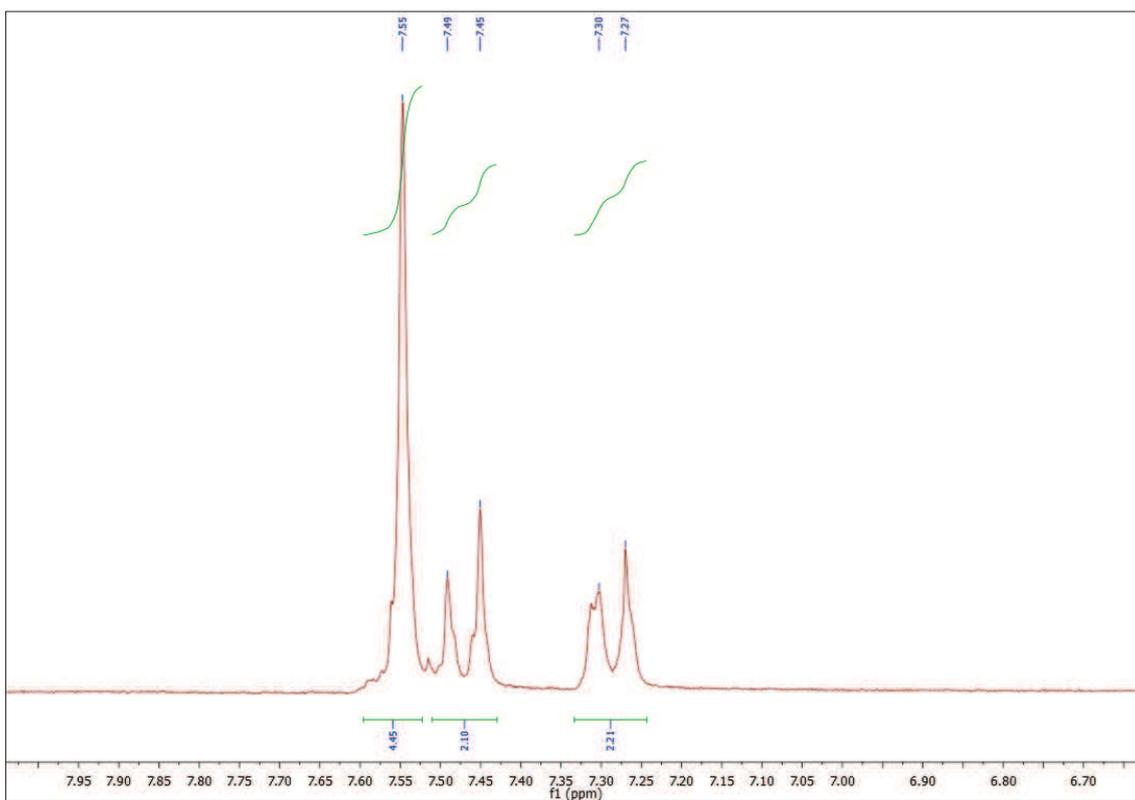


Figura 12 - Expansão do espectro de RMN¹H de MI-H1.3 na região δ 7,15 – 7,7 (CDCl₃, 200 MHz).

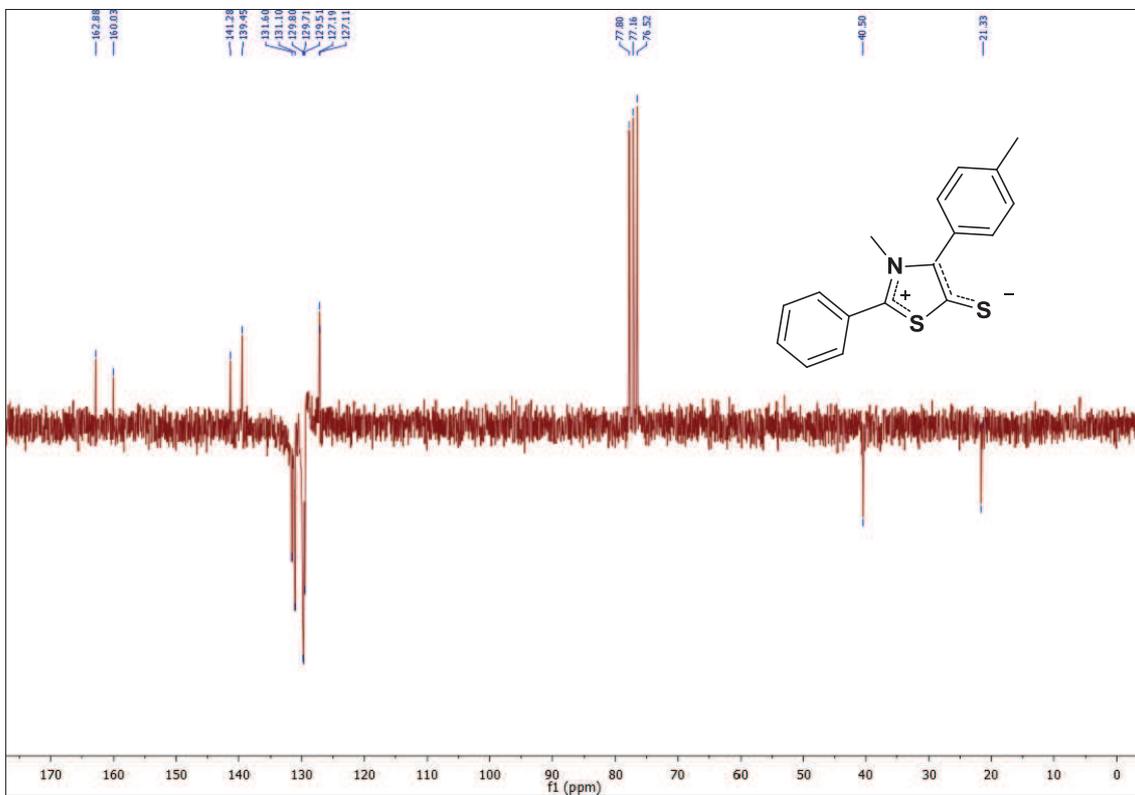


Figura 13 -Espectro de HMN ¹³C de MI-H1.3 (CDCl₃, 50 MHz).

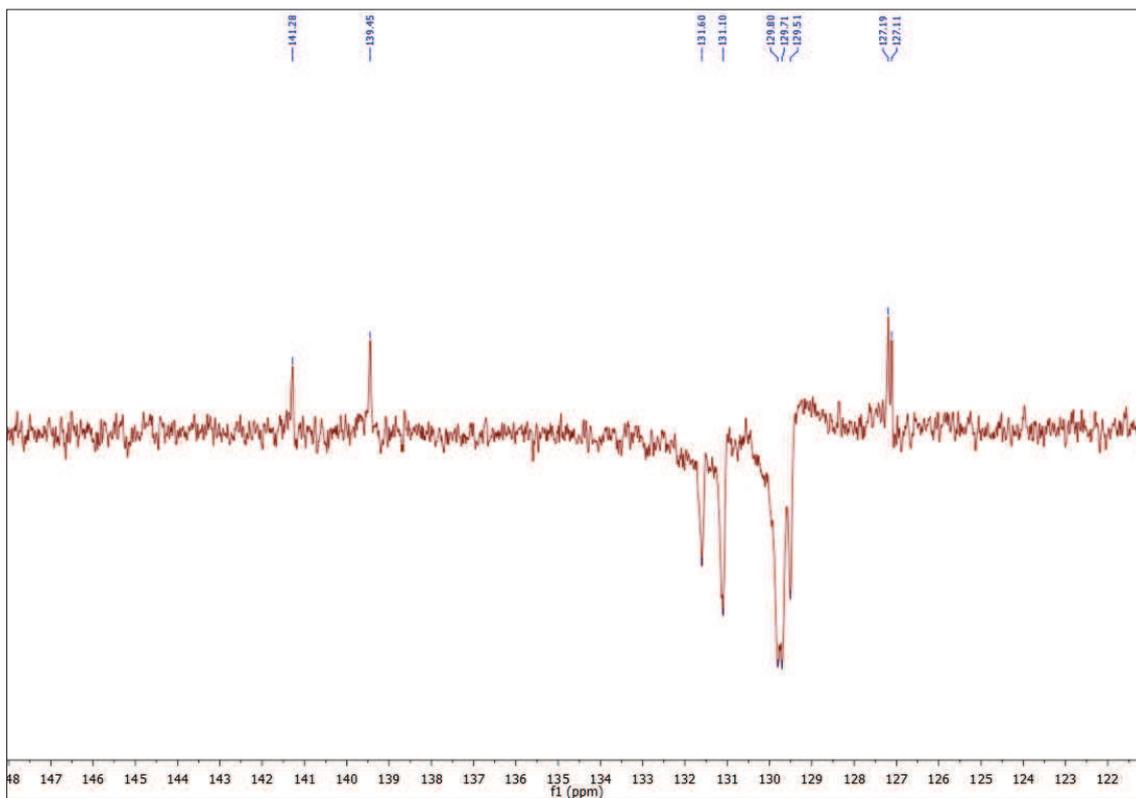


Figura 14 - Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de MI-H1.3 (CDCl_3 , 50 MHz).

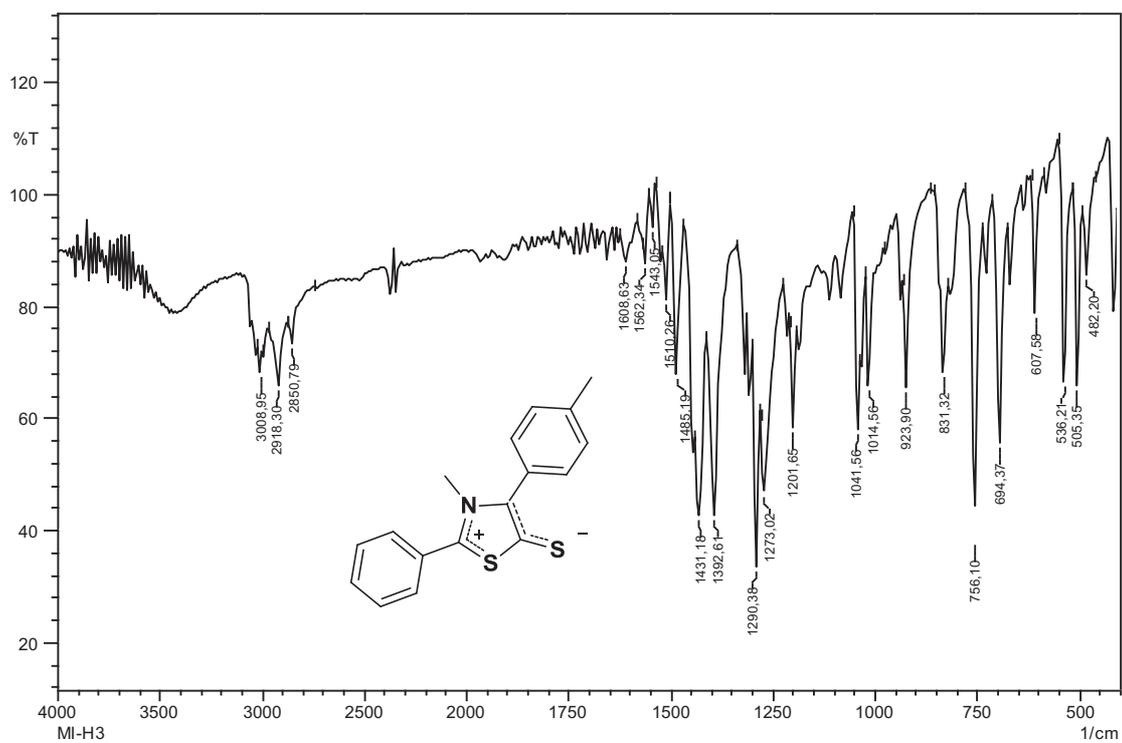


Figura 15 - Espectro de infravermelho de MI-1.3 em KBr

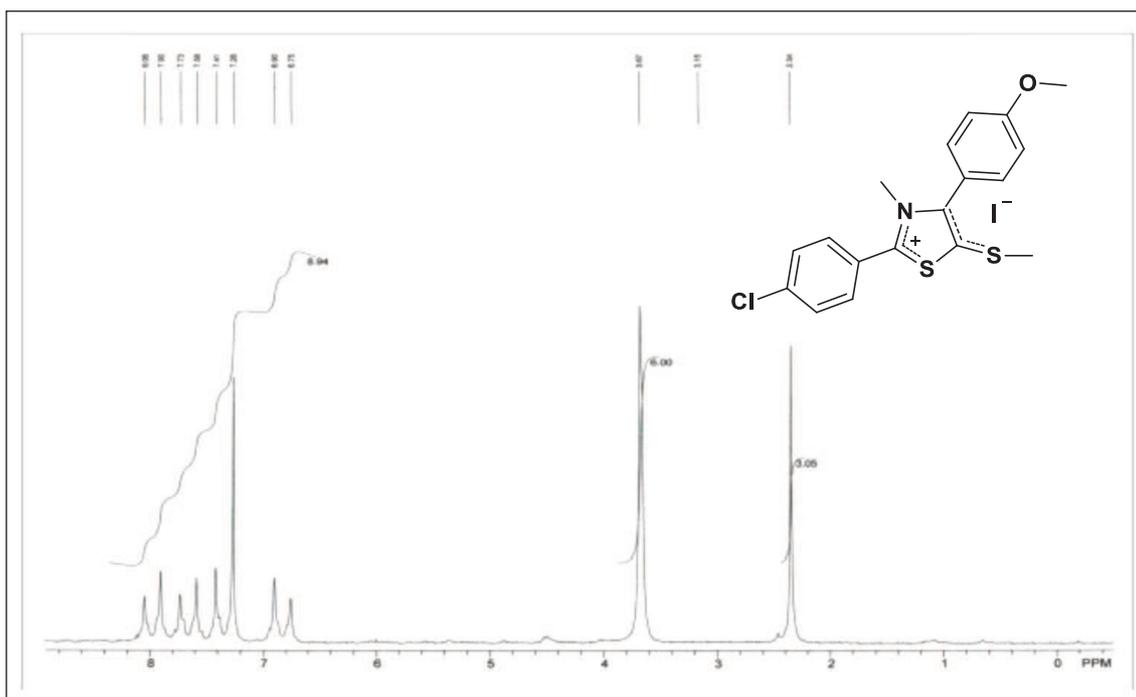


Figura 16- Espectro de RMN de ^1H do MI-H2.1 (CDCl_3 - 60 MHz)

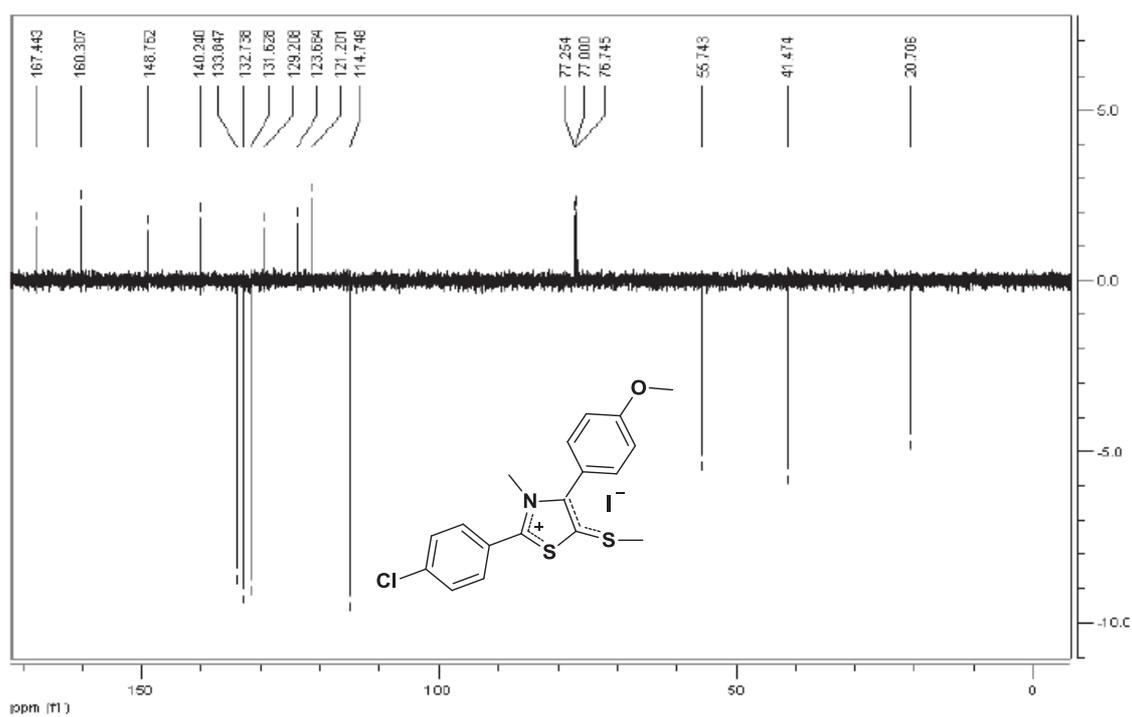


Figura 17 -Espectro de HMN ^{13}C de MI-H2.1 (CDCl_3 , 50 MHz).

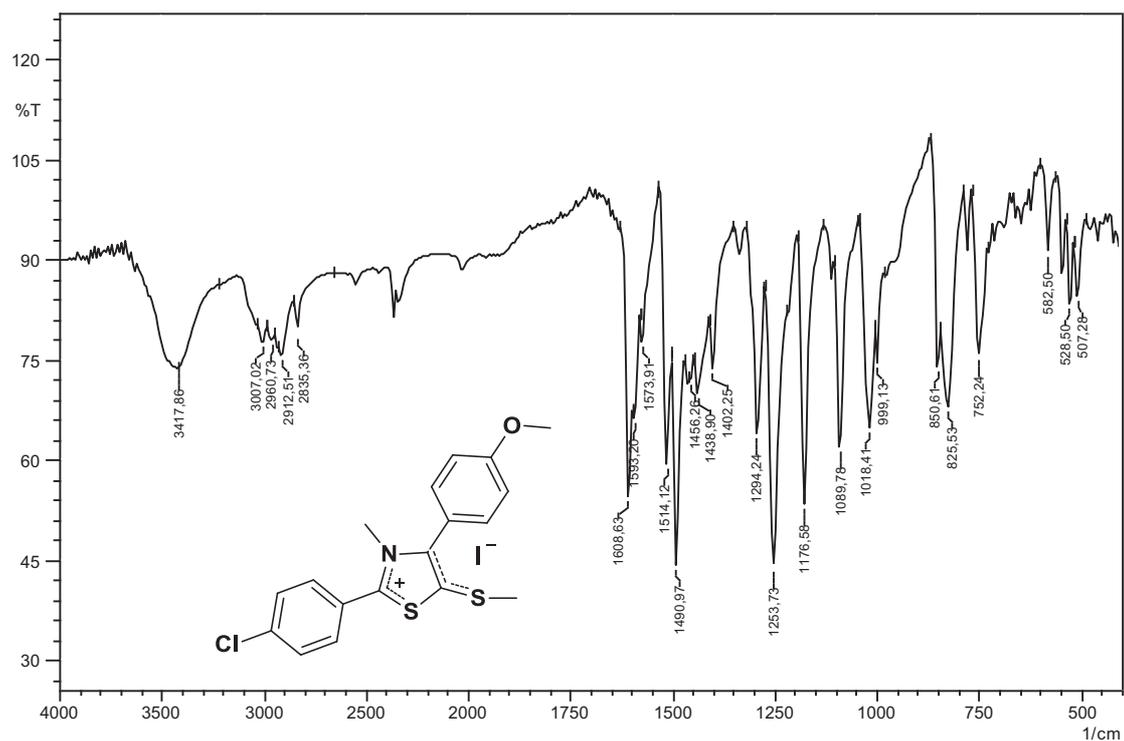


Figura 18 - Espectro de infravermelho de MI-H2.1 em KBr

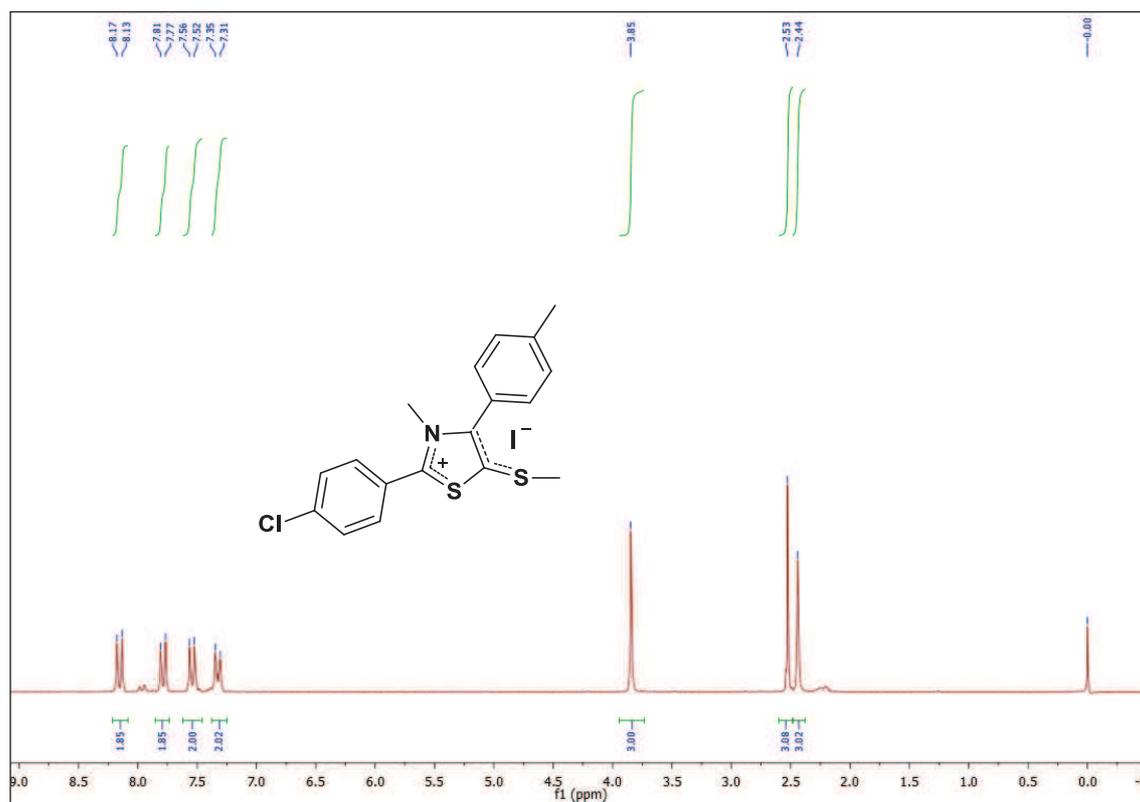


Figura 19 - Espectro de RMN de ¹H do MI-H2.2 (CDCl₃- 200 MHz)

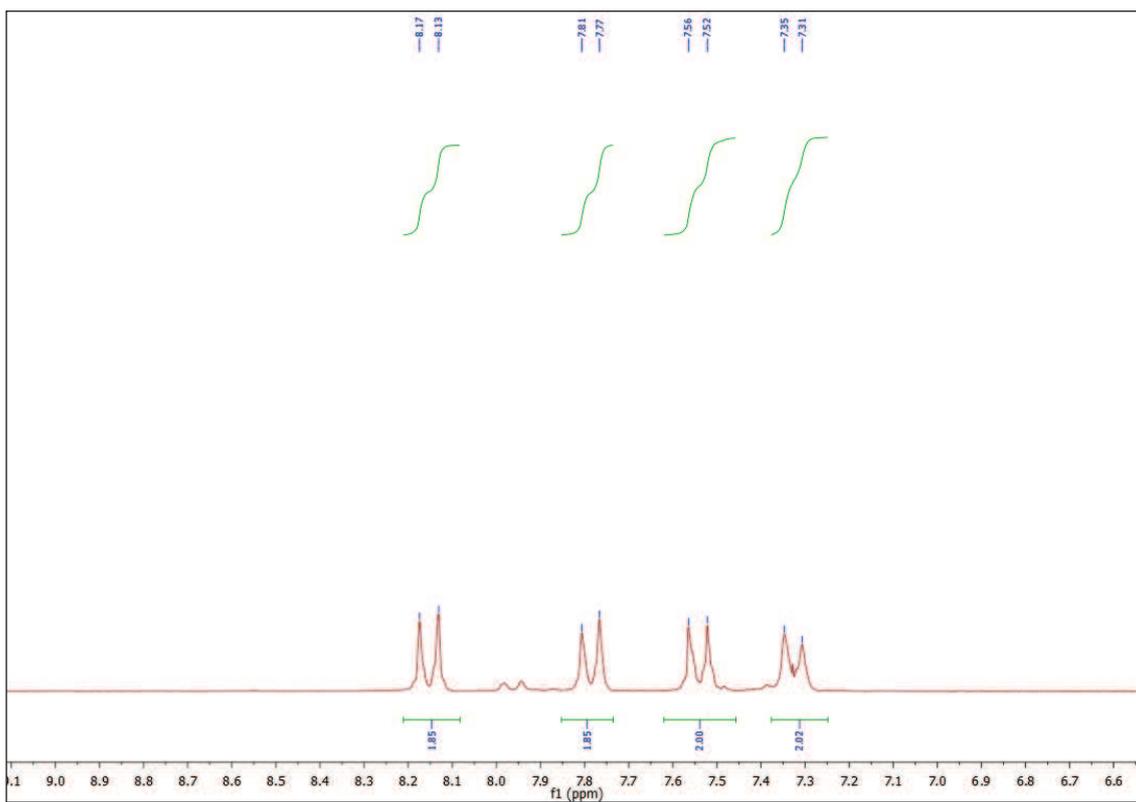


Figura 20 - Expansão do espectro de RMN ^1H de MI-2.2 na região δ 7,15 – 7,7 (CDCl_3 , 200 MHz).

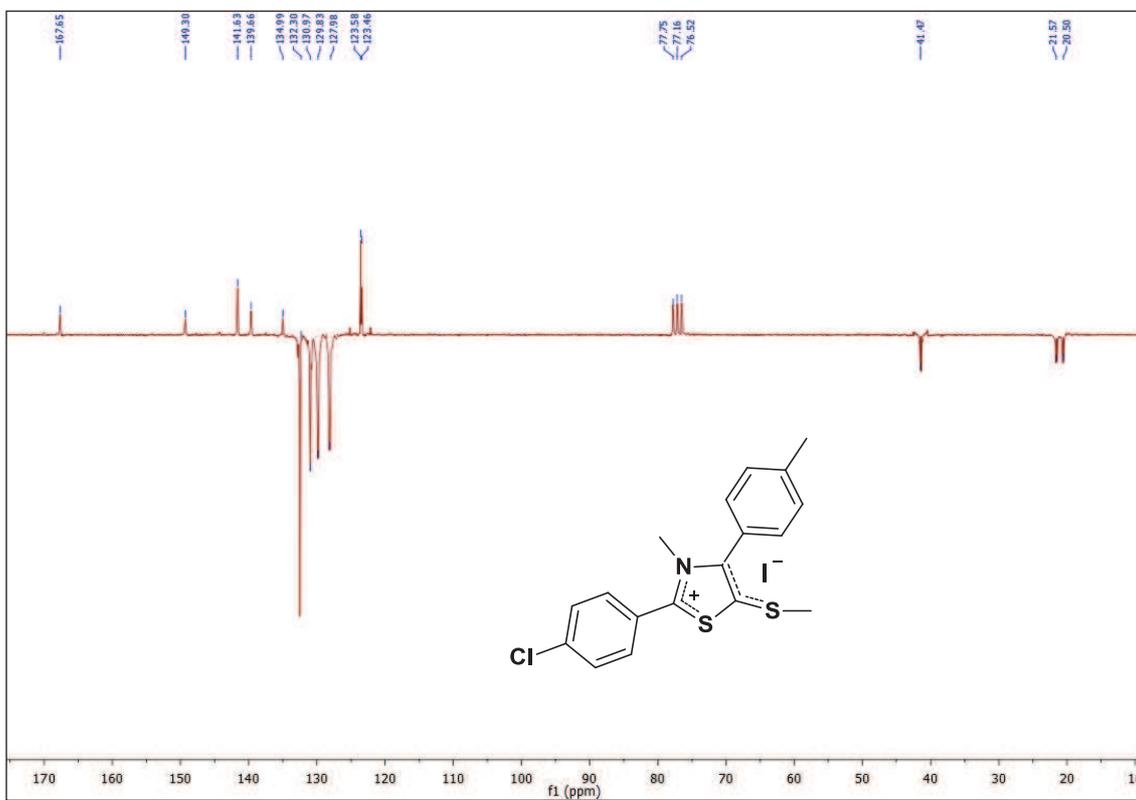


Figura 21 -Espectro de HMN ^{13}C de MI-H2.2 (CDCl_3 , 50 MHz).

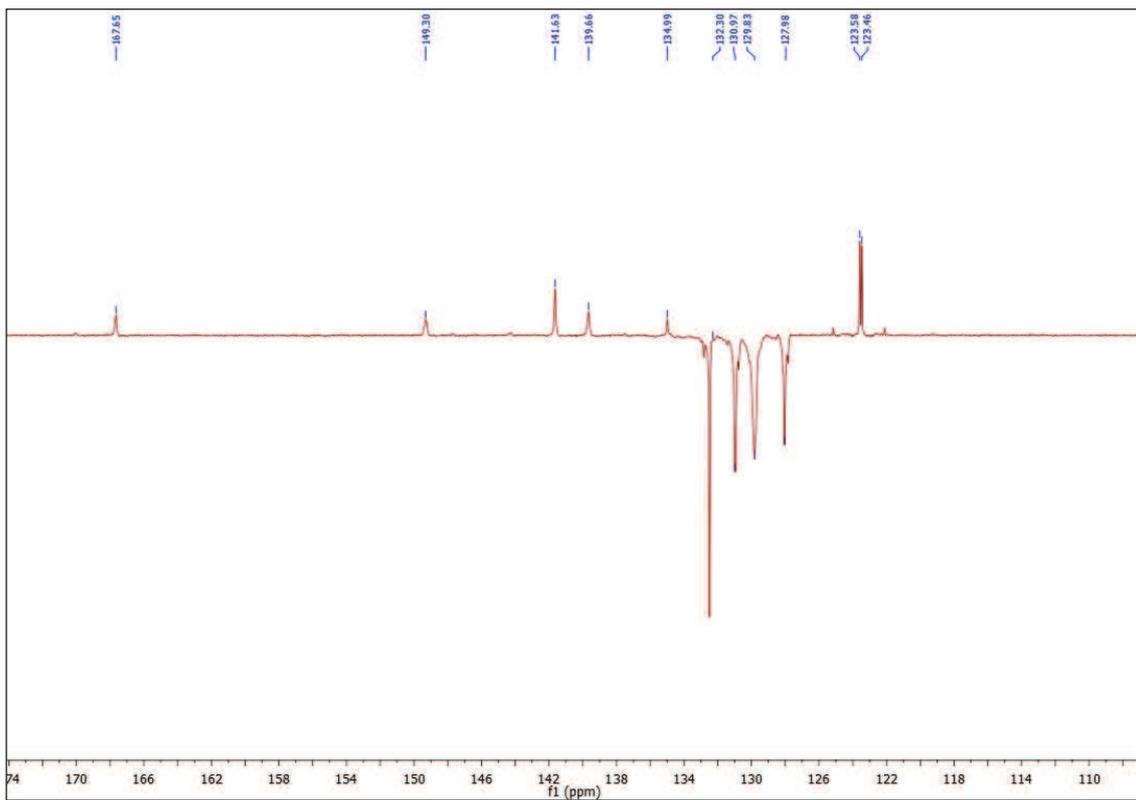


Figura 22 - Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de MI-H2.2 (CDCl_3 , 50 MHz).

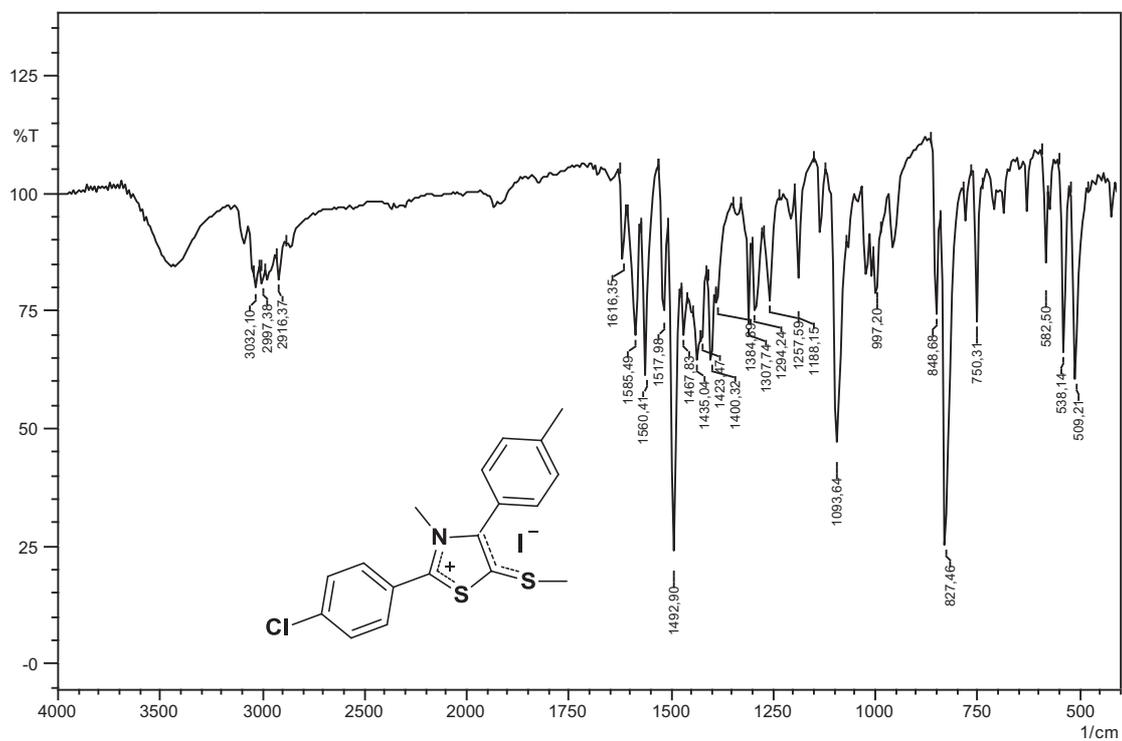


Figura 23 - Espectro de infravermelho de MI-H2.2 em KBr

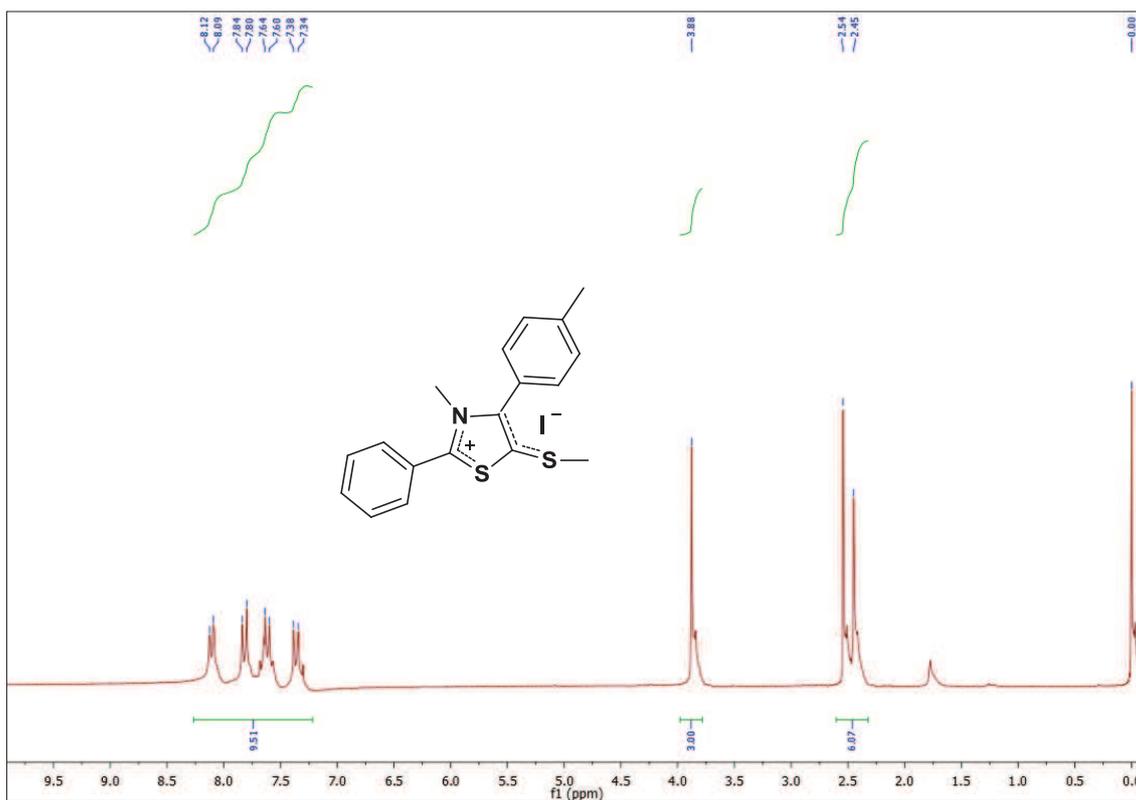


Figura 24 - Espectro de RMN de ^1H do MI-H2.3 (CDCl_3 - 200 MHz)

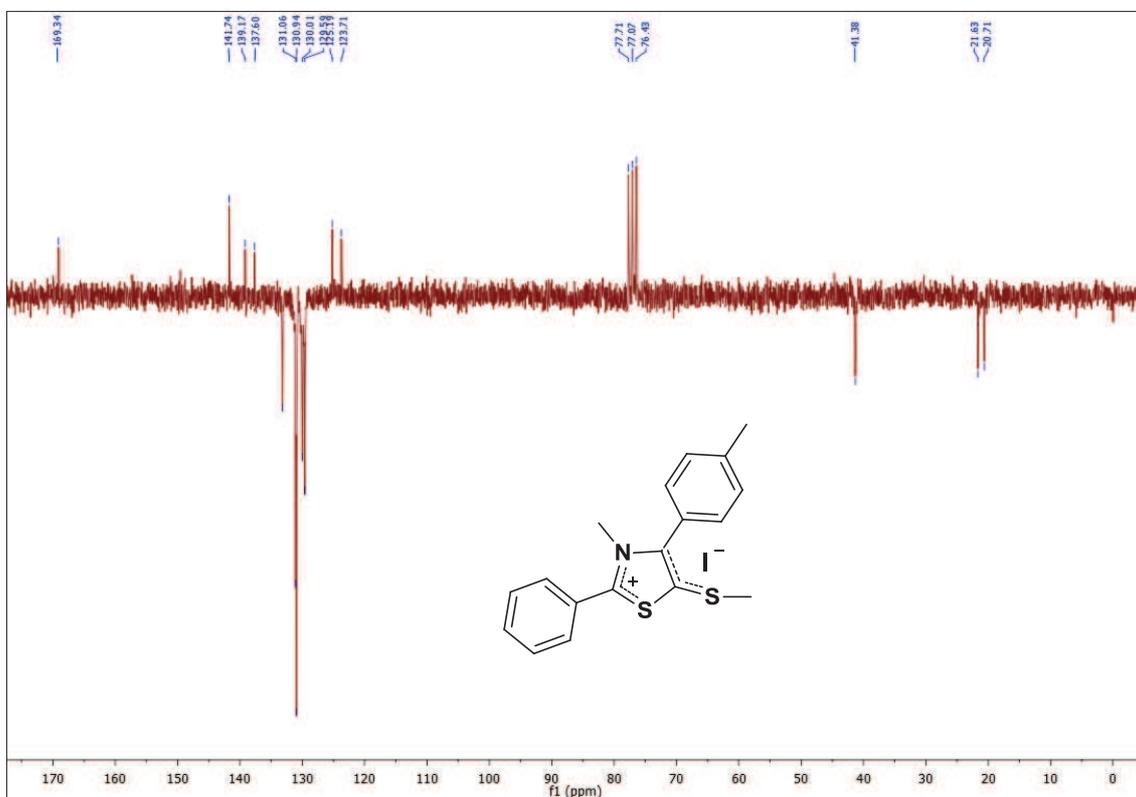


Figura 25 - Espectro de HMN ^{13}C de MI-H2.3 (CDCl_3 , 50 MHz).

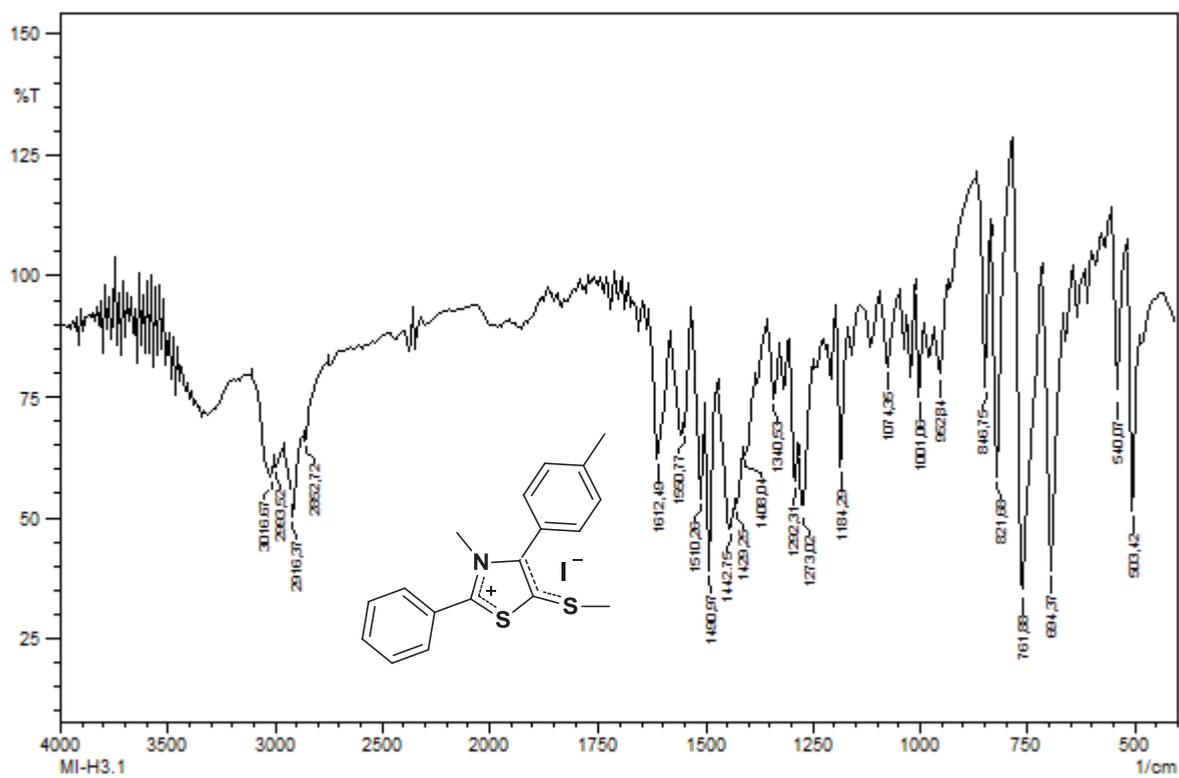


Figura 26 - Espectro de infravermelho de MI-H2.3 em KBr

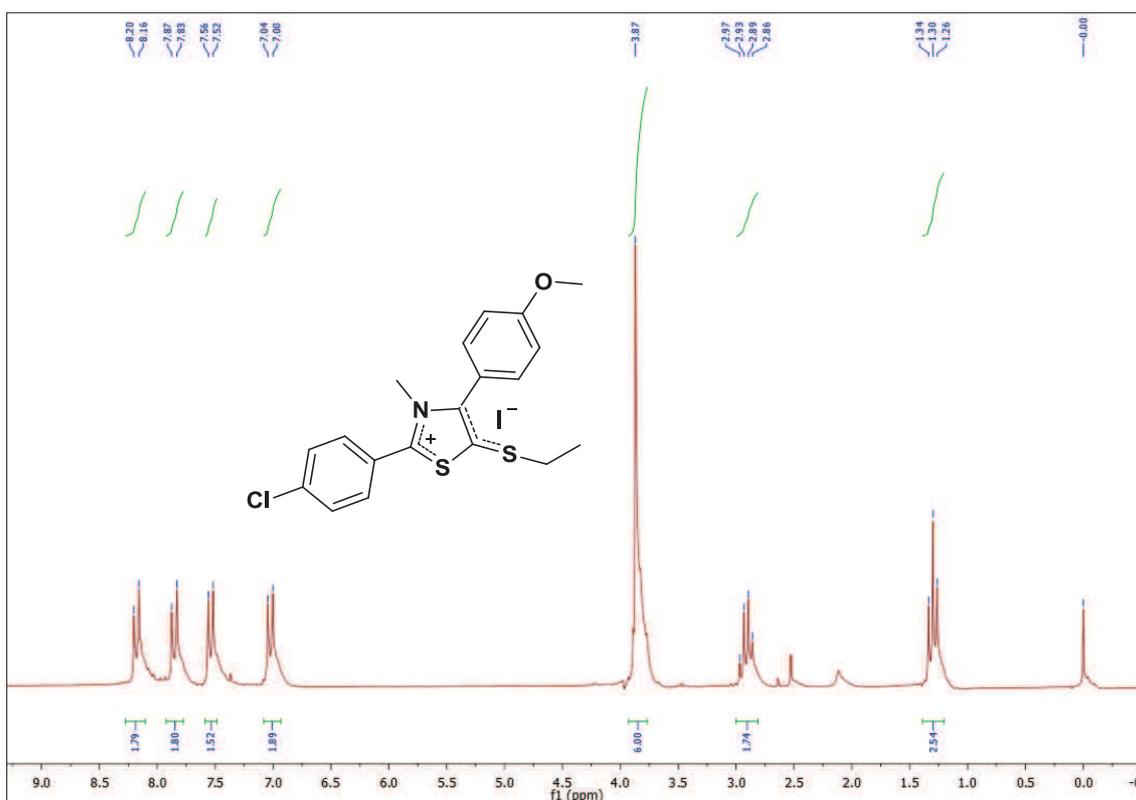


Figura 27 - Espectro de RMN de ^1H do MI-H2.4 (CDCl_3 - 200 MHz)

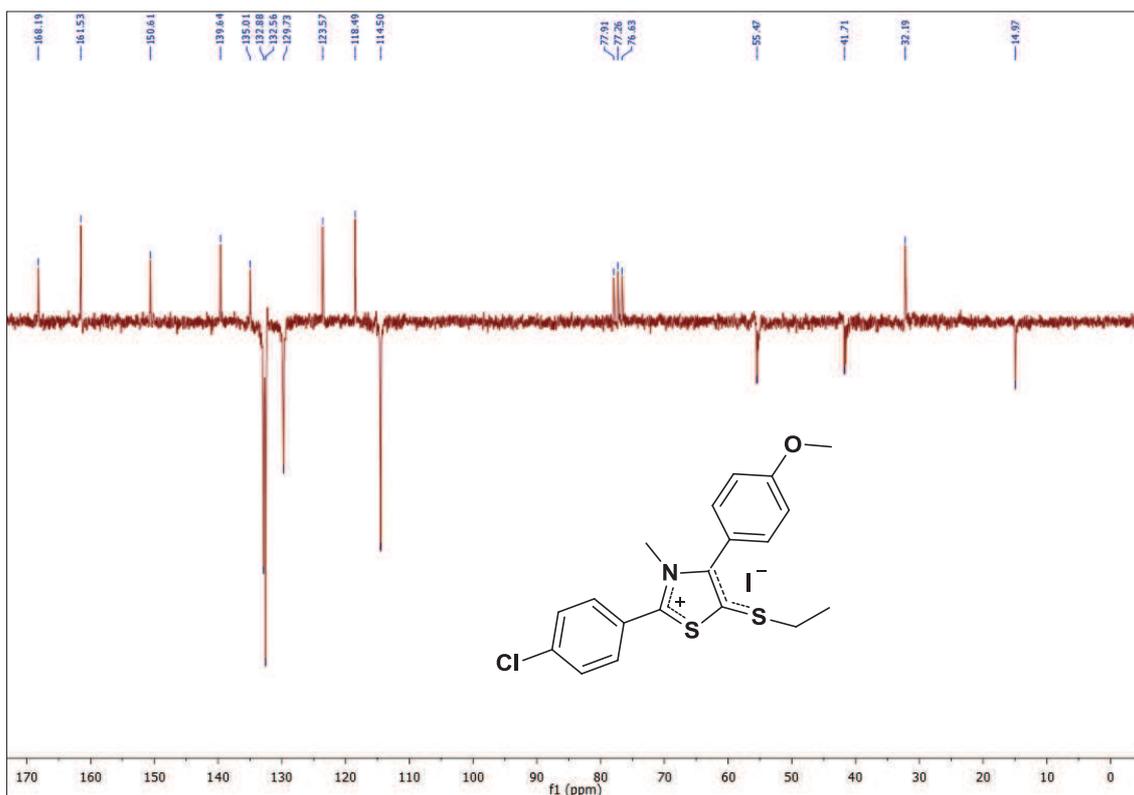


Figura 28 -Espectro de HMN ^{13}C de MI-H2.4 (CDCl_3 , 50 MHz).

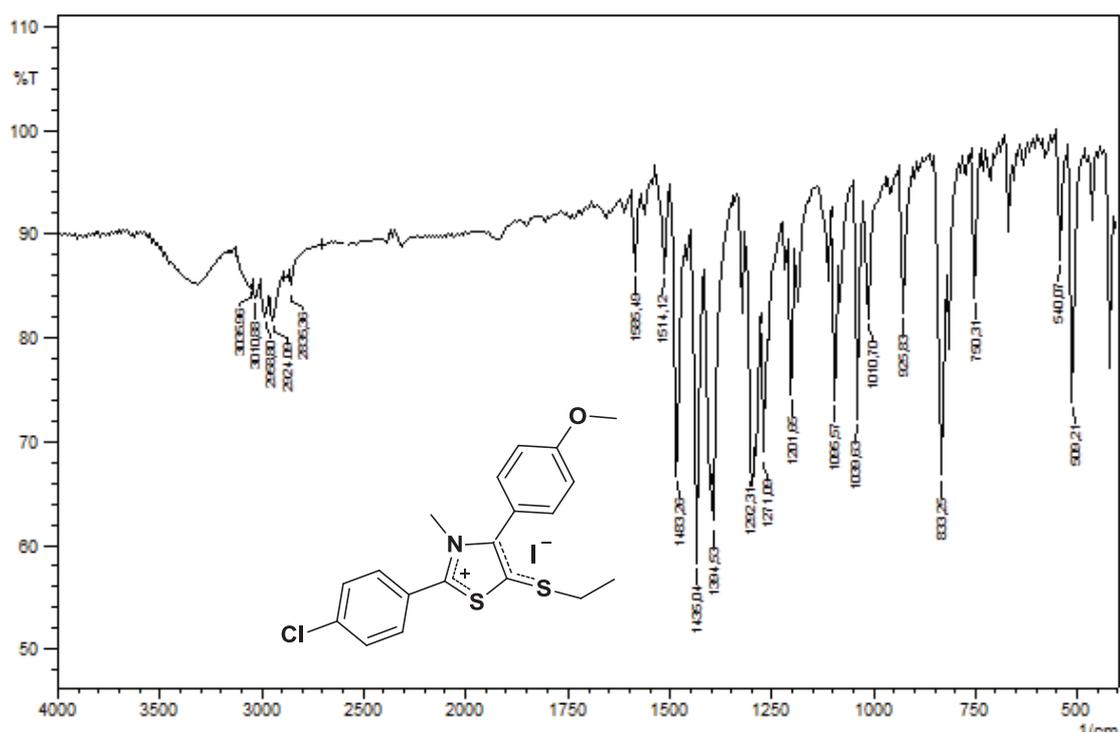


Figura 29 - Espectro de infravermelho de MI-H2.4 em KBr

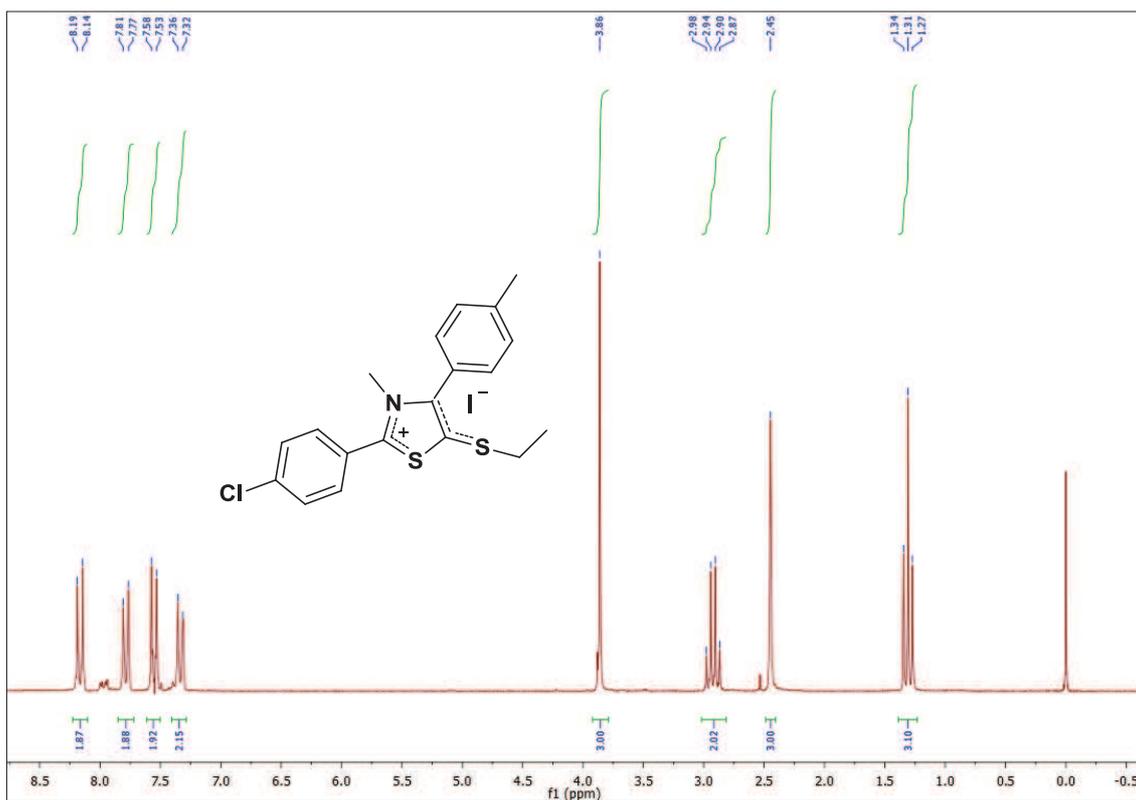


Figura 30 - Espectro de RMN de ^1H de MI-H2.5 (CDCl_3 - 200 MHz)

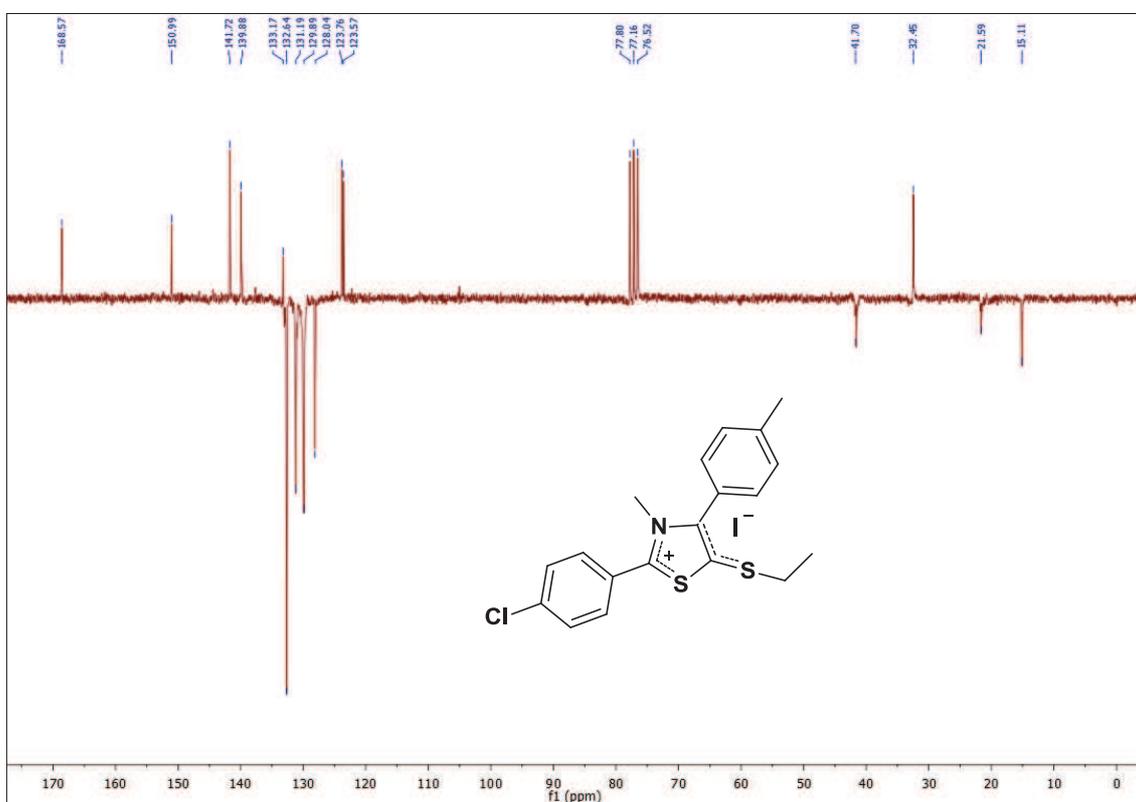


Figura 31 -Espectro de HMN ^{13}C de MI-H2.5 (CDCl_3 , 50 MHz).

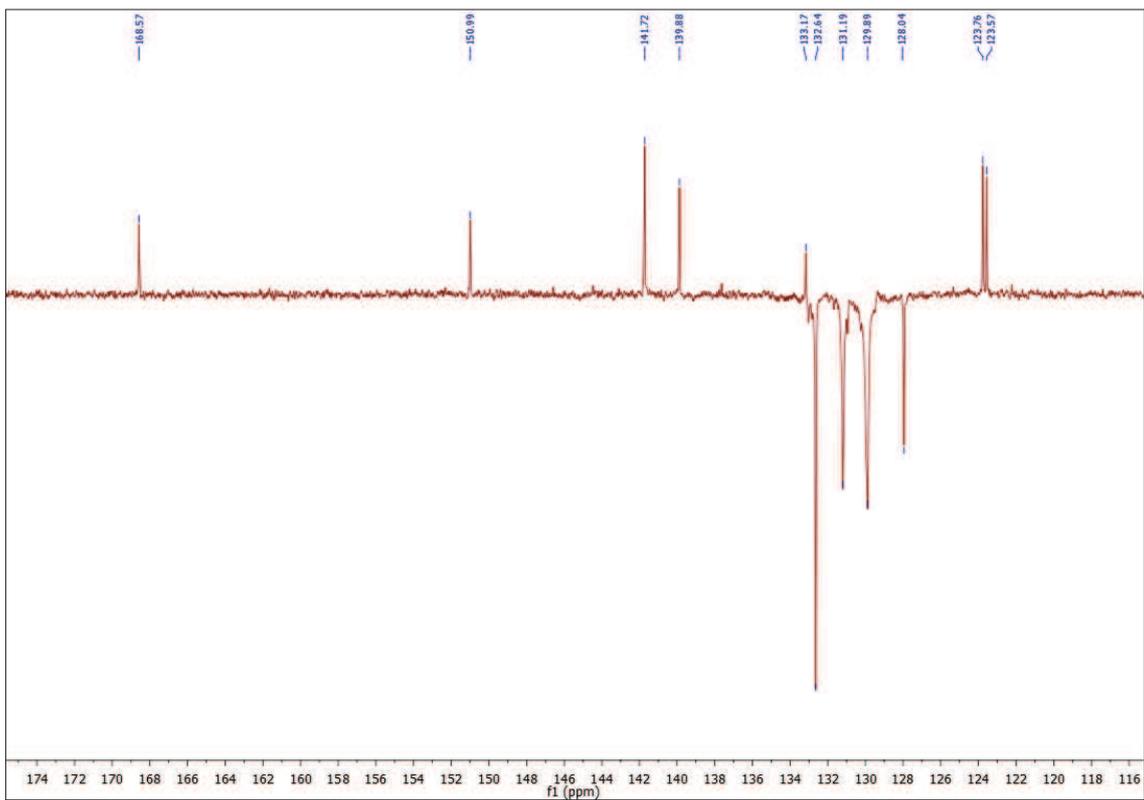


Figura 32 - Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de MI-H2.5 (CDCl_3 , 50 MHz).

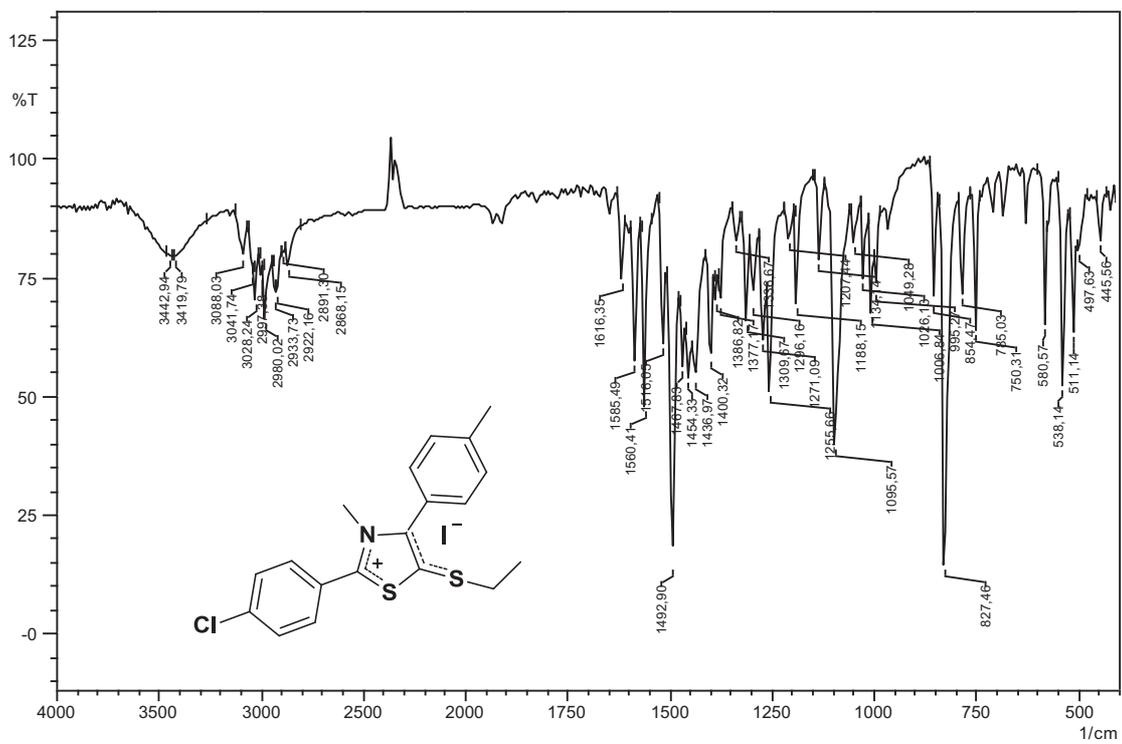


Figura 33 - Espectro de infravermelho de MI-H2.5 em KBr

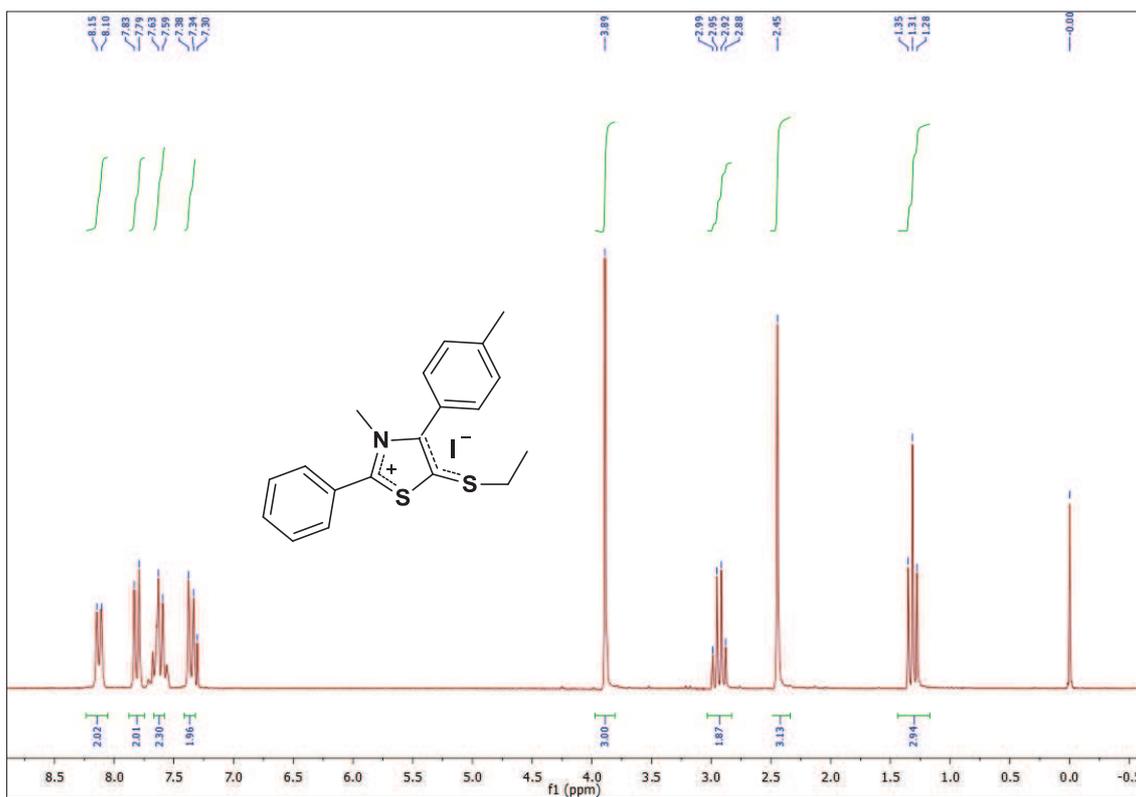


Figura 34 - Espectro de RMN de ^1H do MI-H2.6 (CDCl₃- 200 MHz)

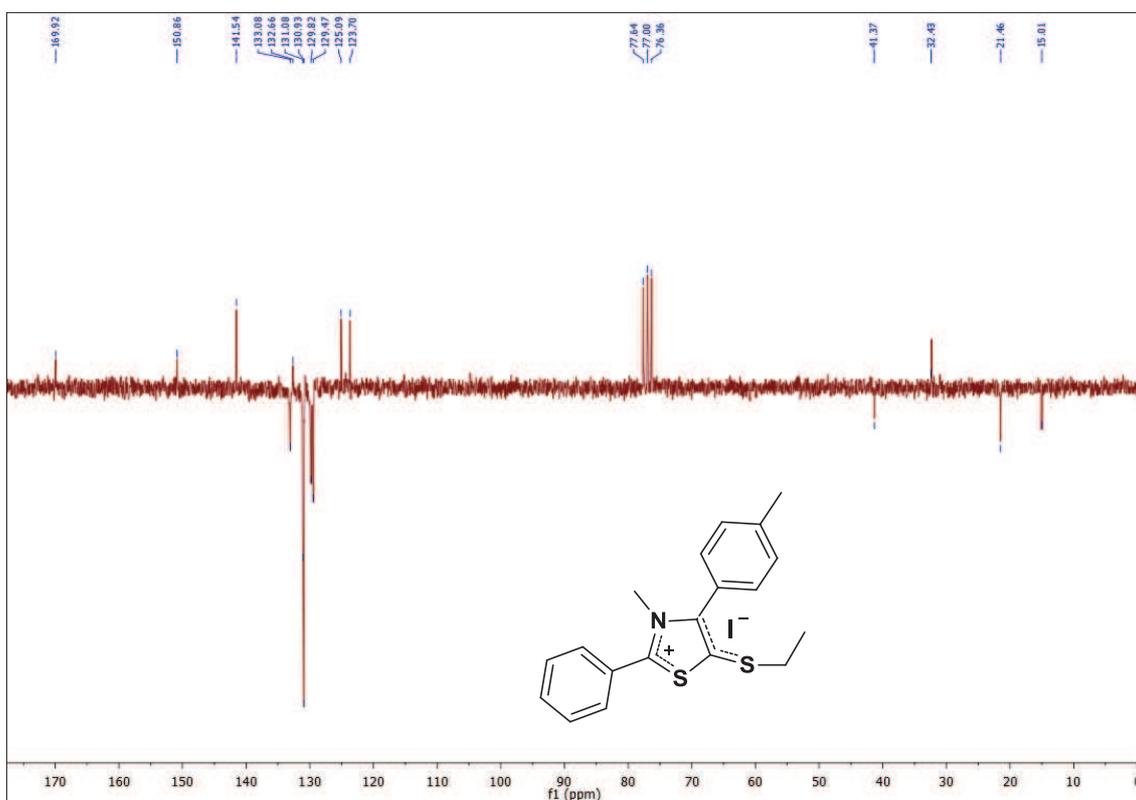


Figura 35 -Espectro de HMN ^{13}C de MI-H2.6 (CDCl₃, 50 MHz).

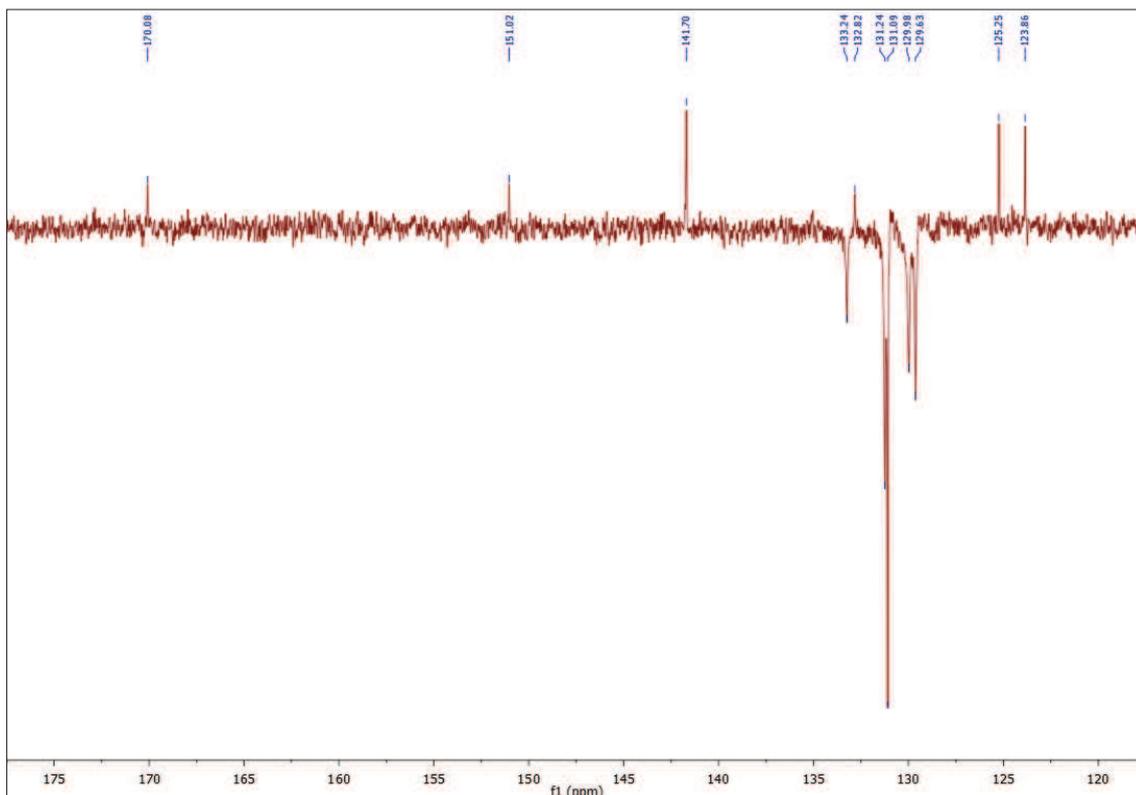


Figura 36 - Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de MI-H2.6 (CDCl_3 , 50 MHz).

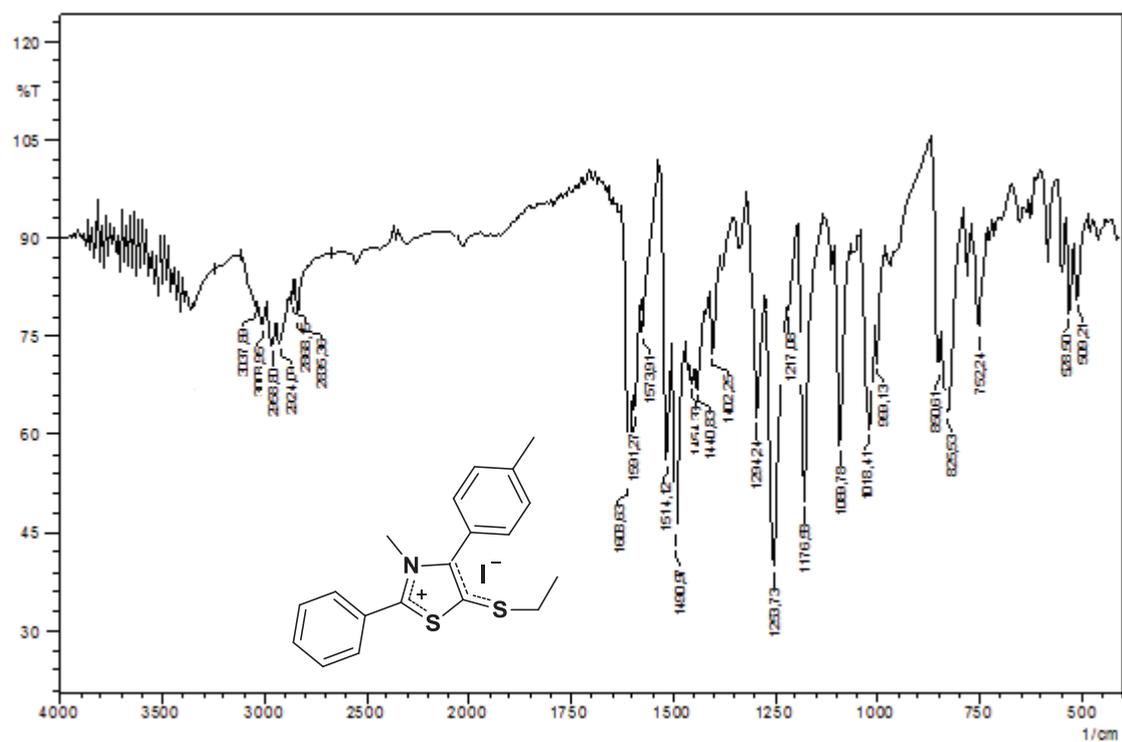


Figura 37 - Espectro de infravermelho de MI-H2.6 em KBr

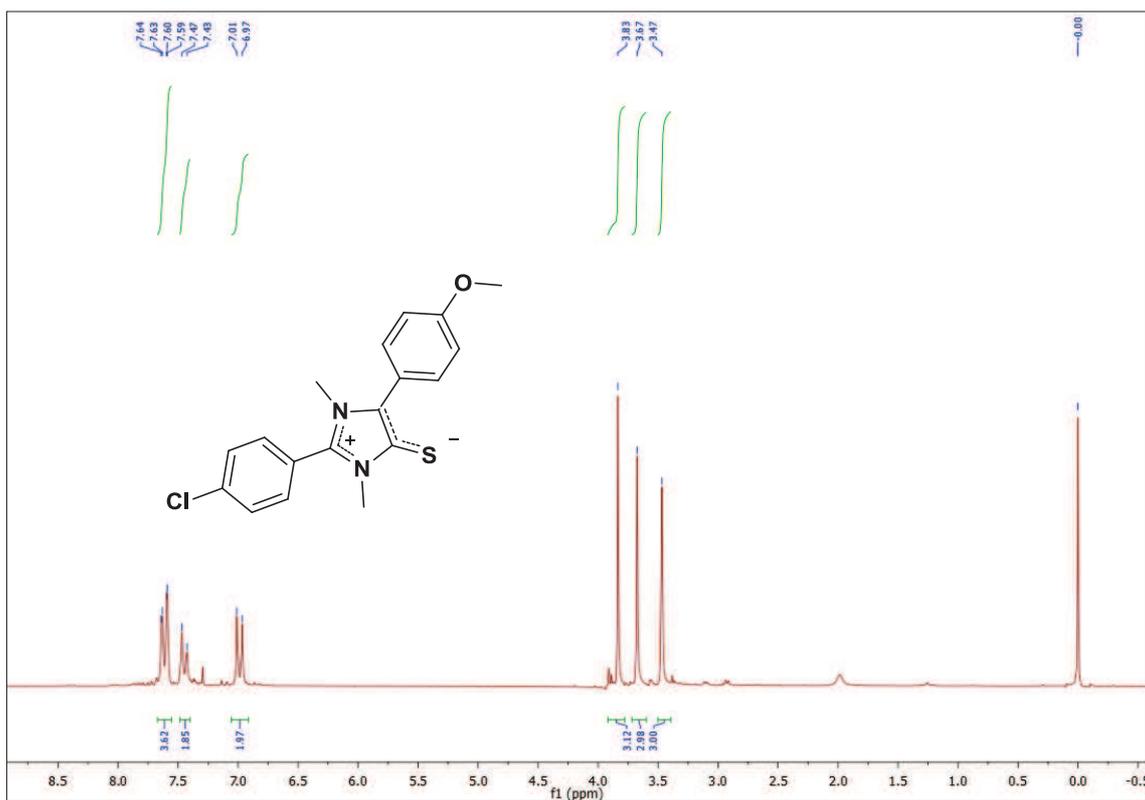


Figura 38 - Espectro de RMN de ^1H do MI-H3.1 (CDCl_3 - 200 MHz)

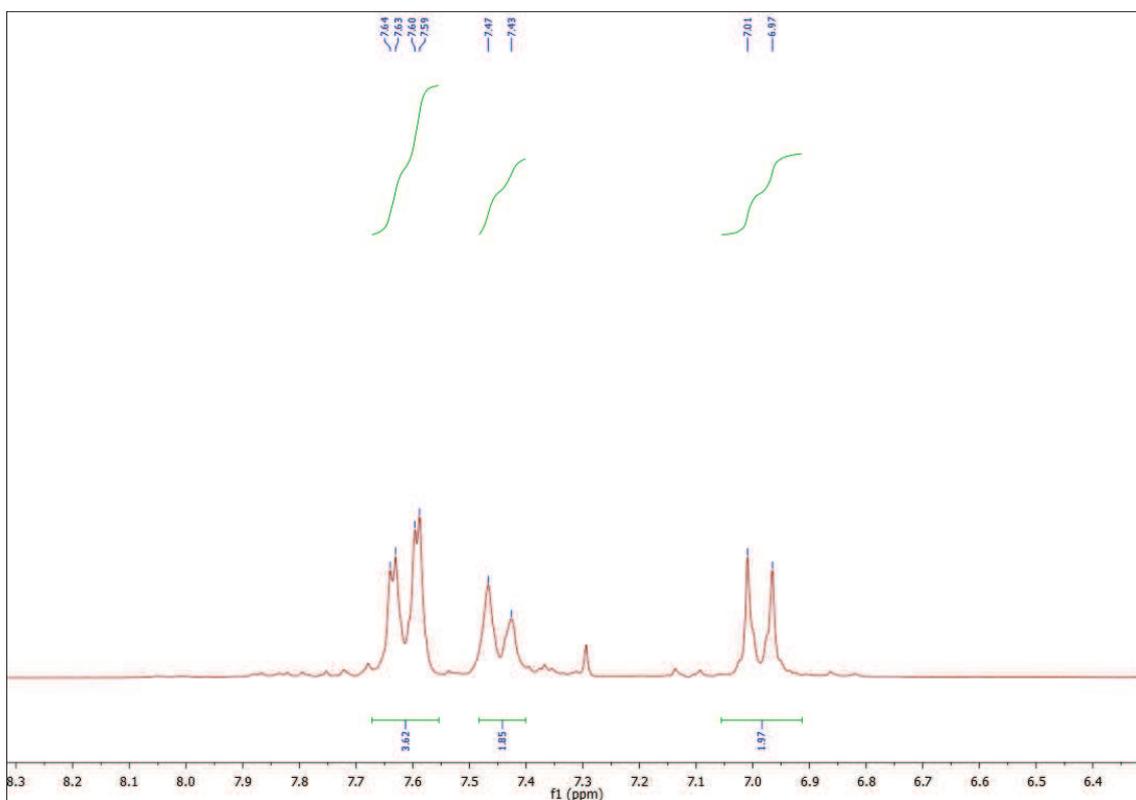


Figura 39 - Expansão do espectro de RMN ^1H de MI-H3.1 na região δ 6,4 – 8,3 (CDCl_3 , 200 MHz).

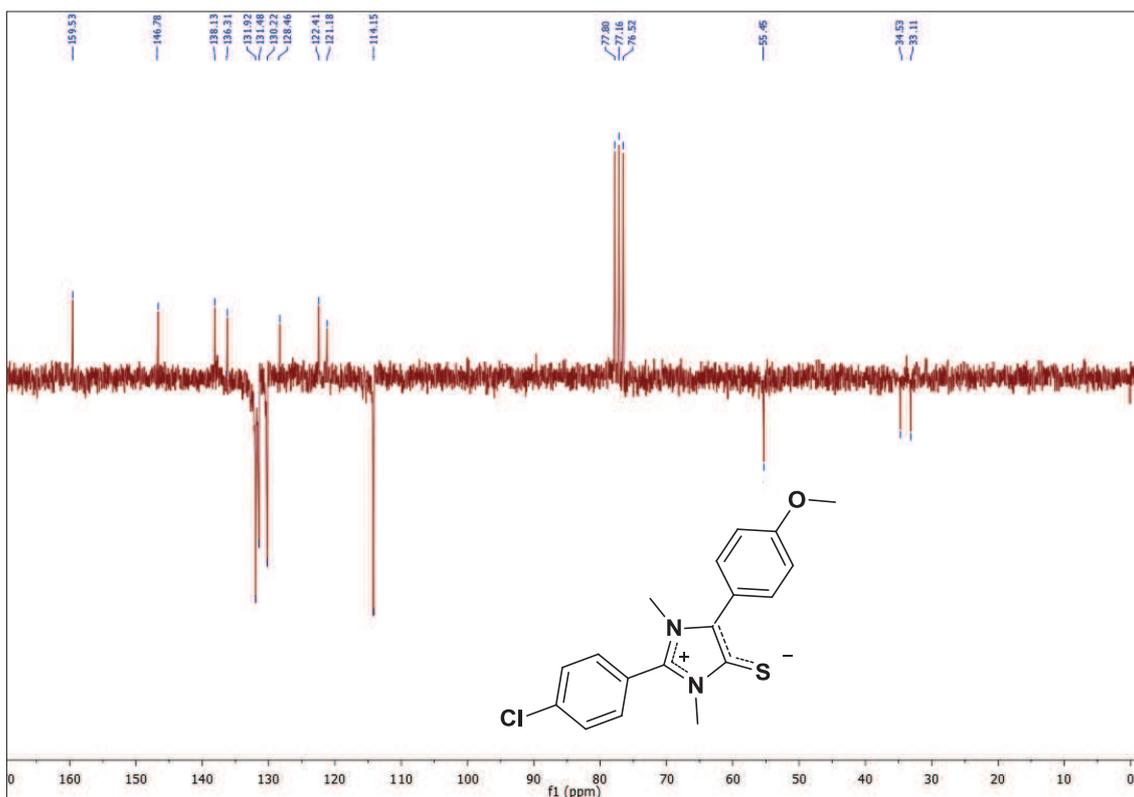


Figura 40 -Espectro de HMN ^{13}C de MI-H3.1 (CDCl_3 , 50 MHz).

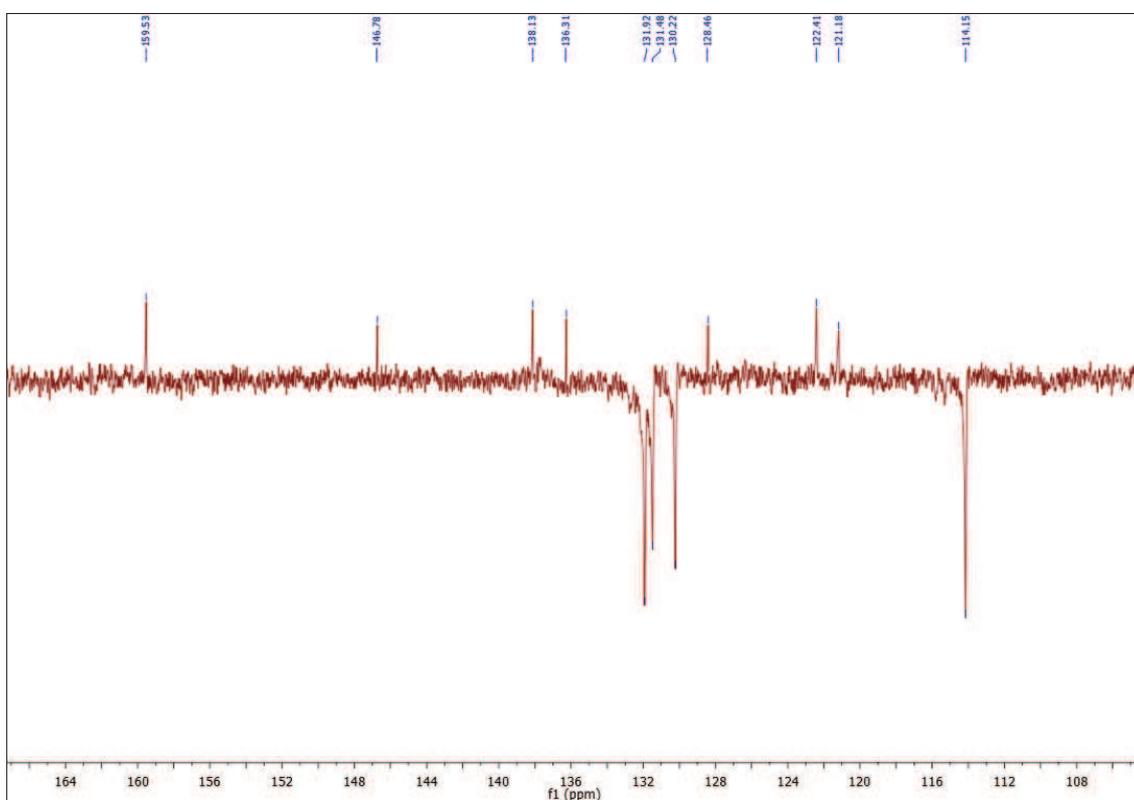


Figura 41- Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de MI-H3.1 (CDCl_3 , 50 MHz).

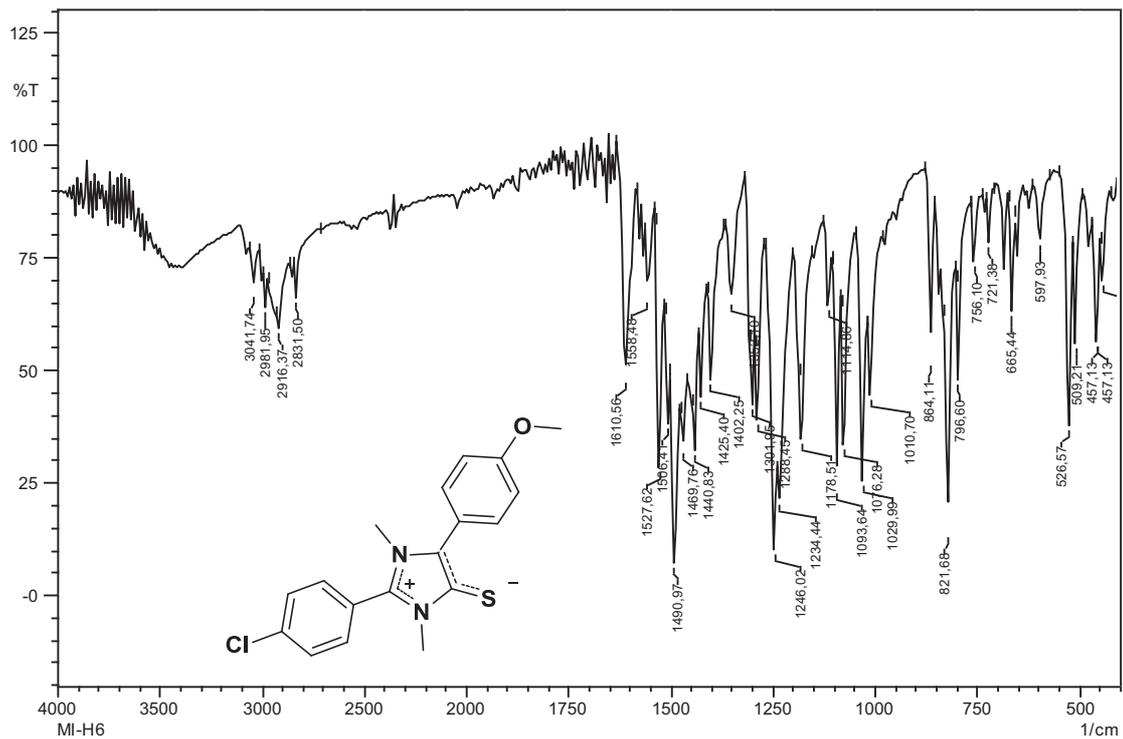


Figura 42 - Espectro de infravermelho de MI-H3.1 em KBr

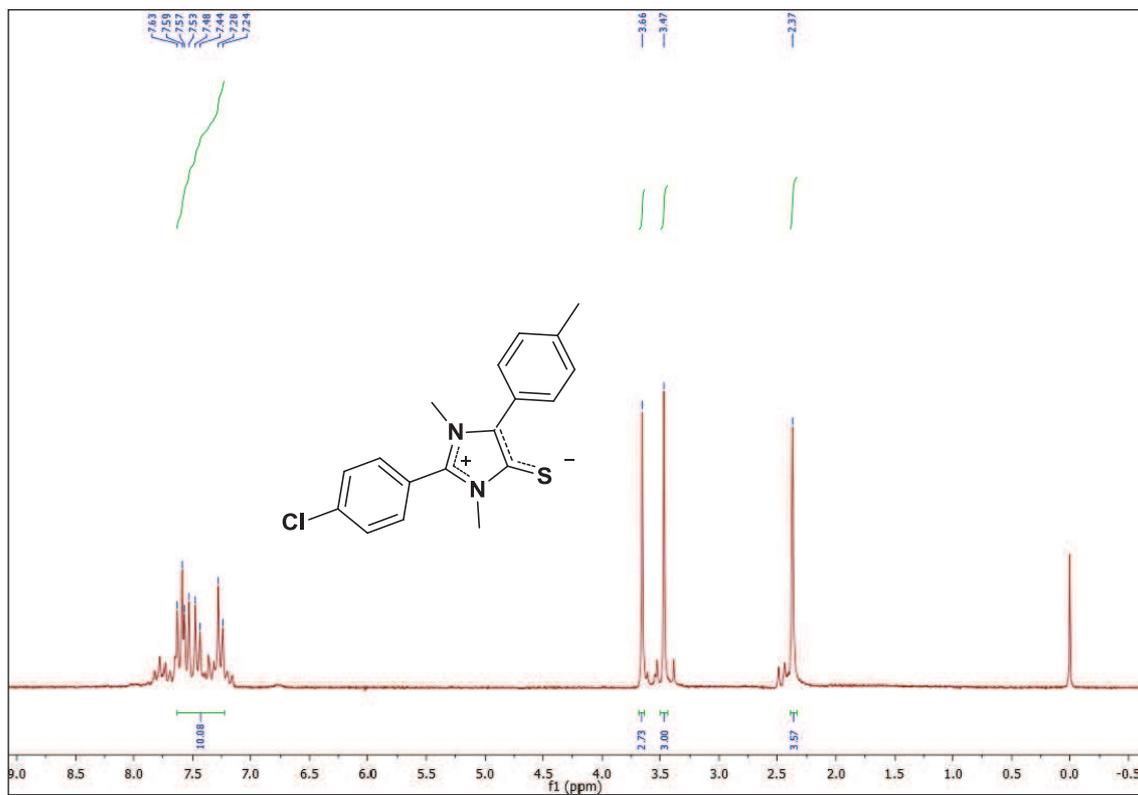


Figura 43 - Espectro de RMN de ¹H do MI-H3.2 (CDCl₃- 200 MHz)

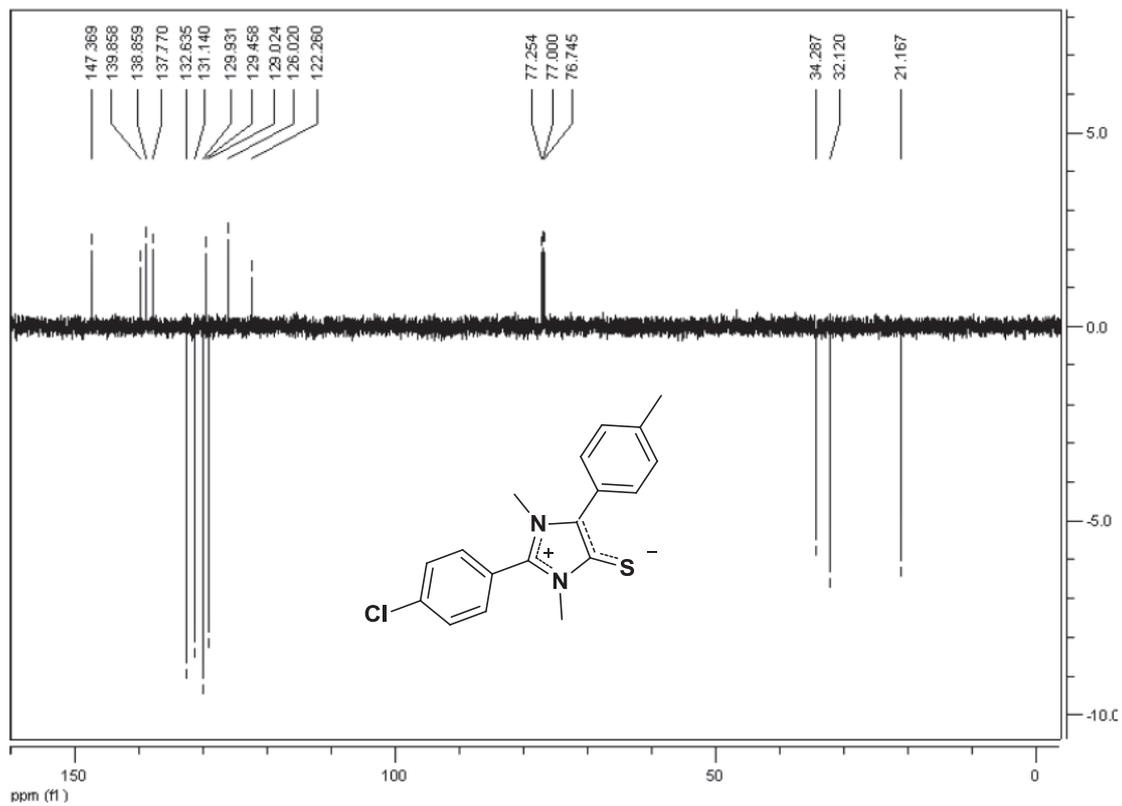


Figura 44 - Espectro de HMN ^{13}C de MI-H3.2 (CDCl_3 , 50 MHz).

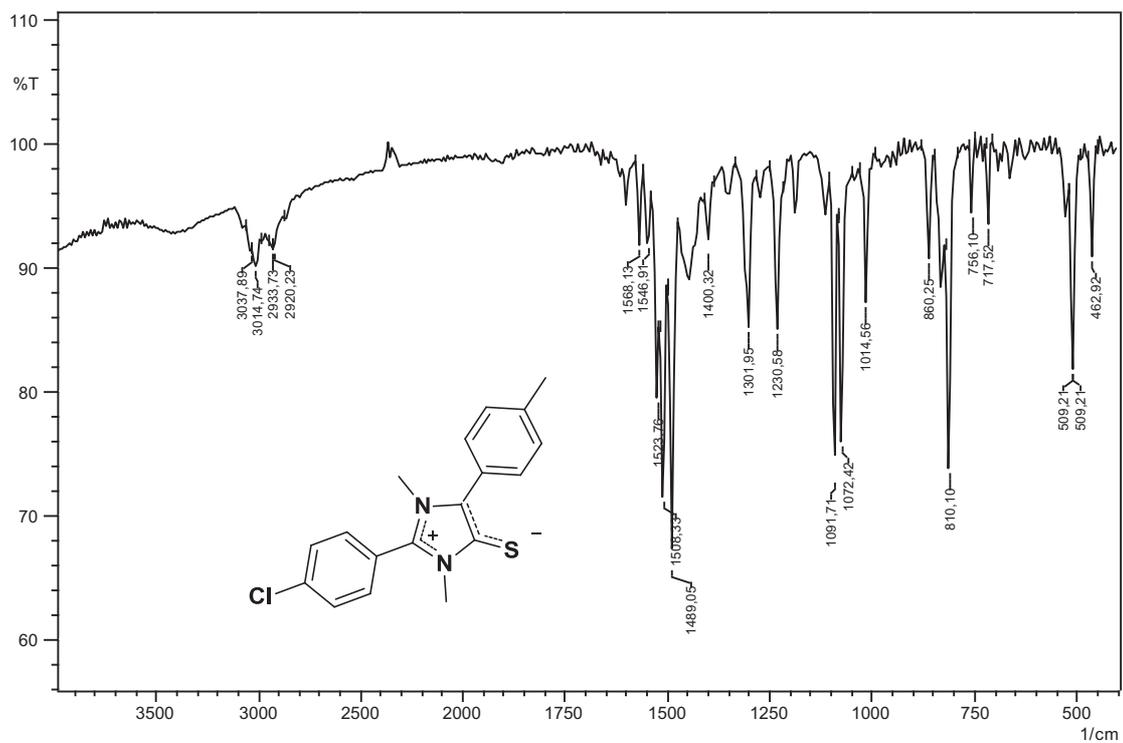


Figura 45 - Espectro de infravermelho de MI-H3.2 em KBr

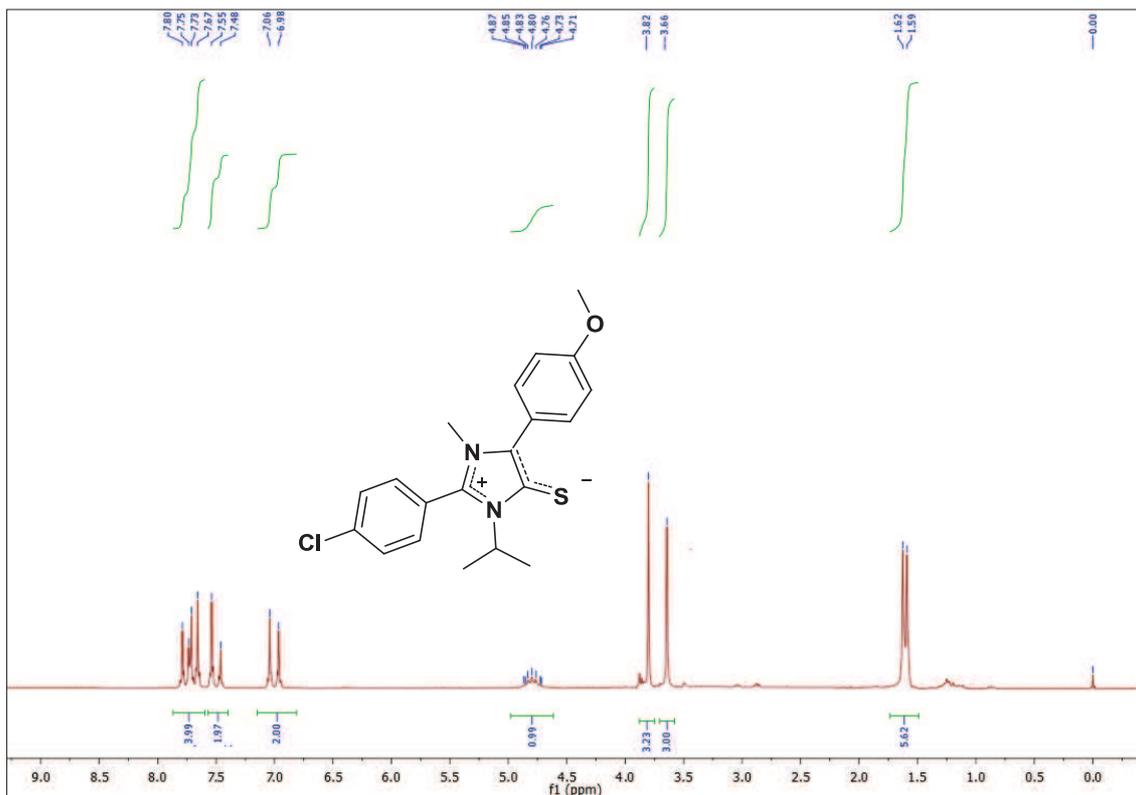


Figura 46 - Espectro de RMN de ^1H do MI-H3.3 (CDCl_3 - 200 MHz)

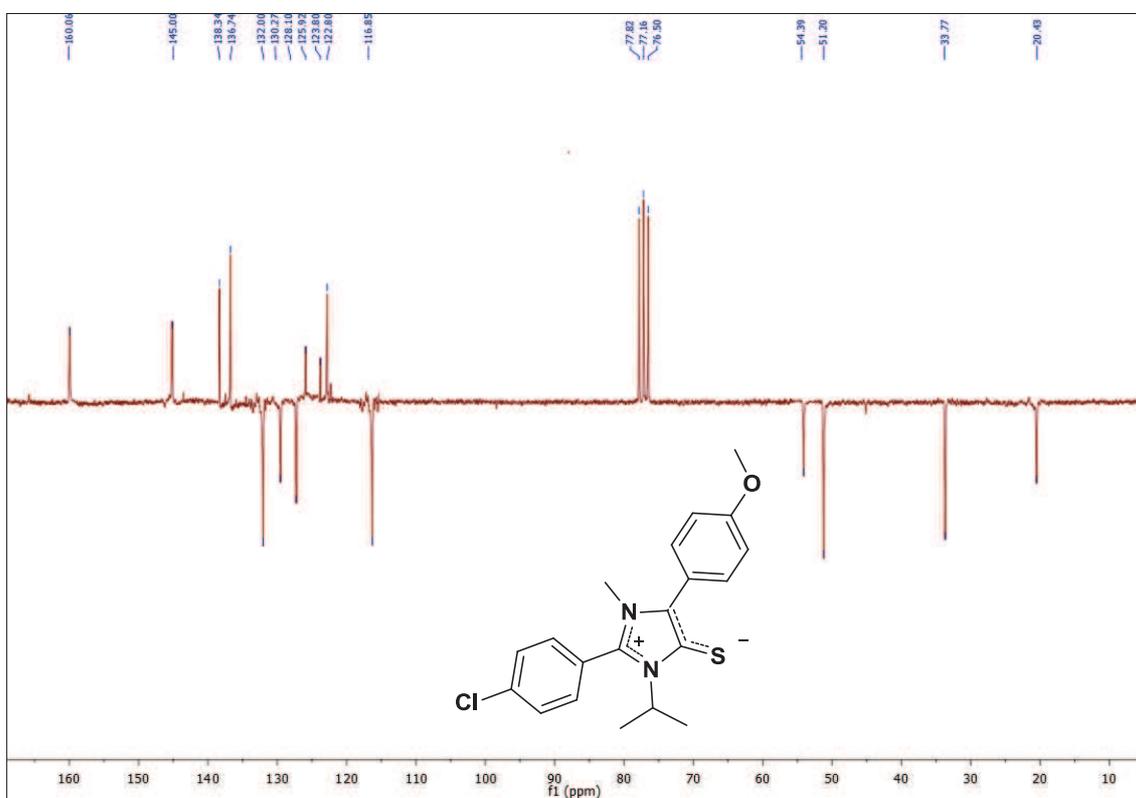


Figura 47 -Espectro de HMN ^{13}C de MI-H3.3 (CDCl_3 , 50 MHz).

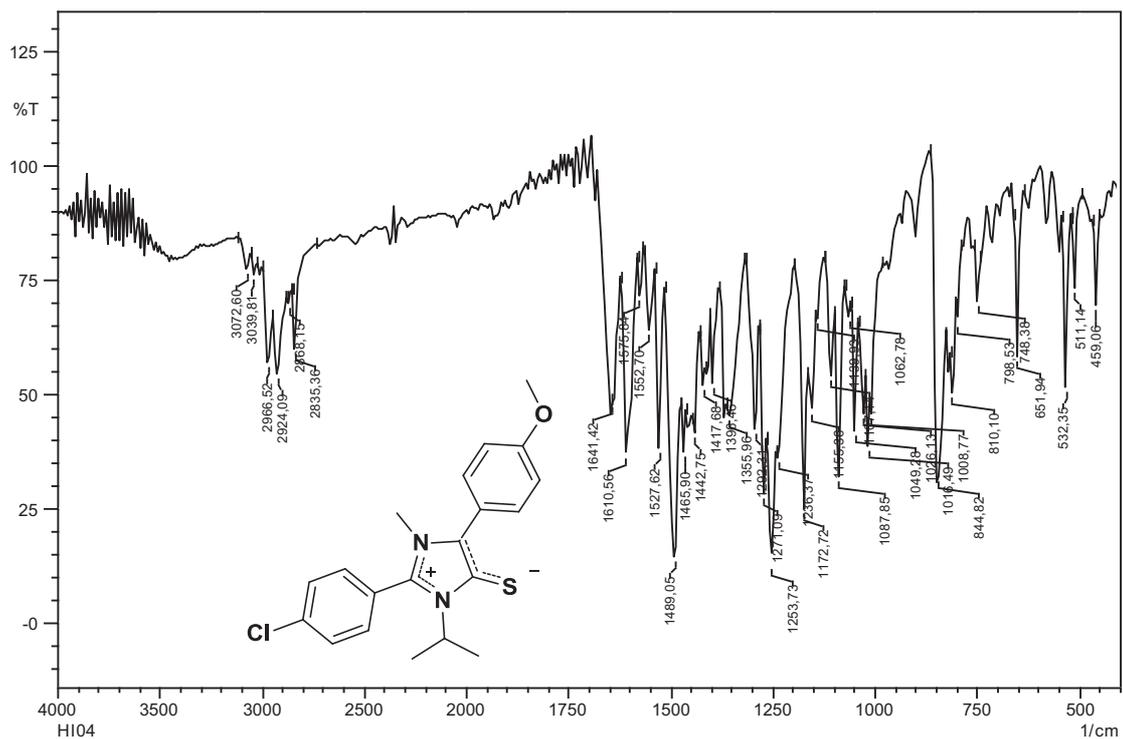


Figura 48 - Espectro de infravermelho de MI-H3.3 em KBr

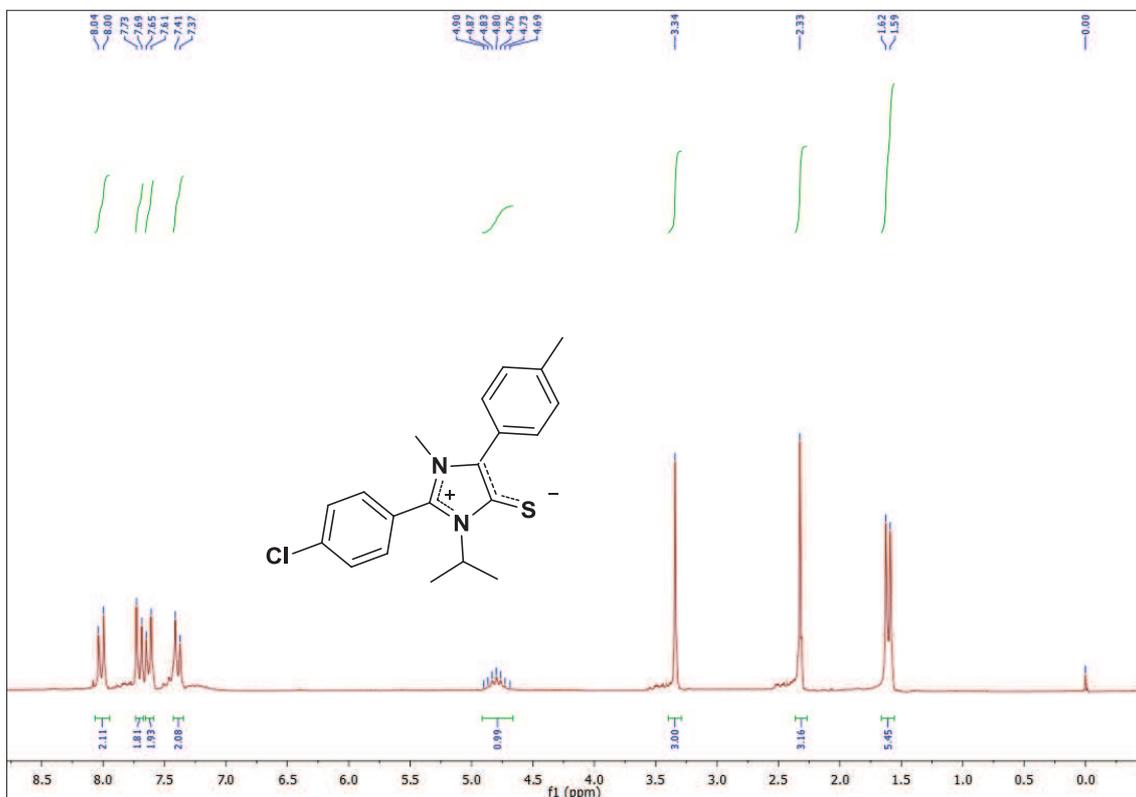


Figura 49 - Espectro de RMN de ¹H do MI-H3.4 (CDCl₃- 200 MHz)

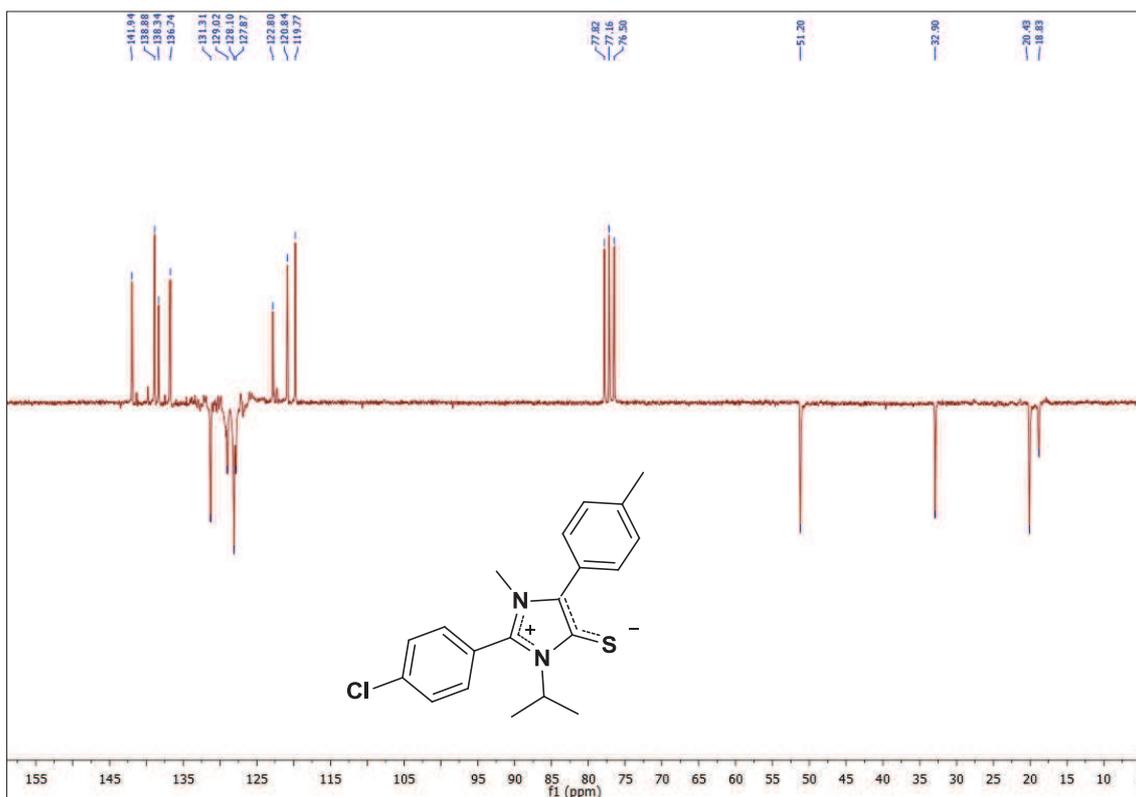


Figura 50 -Espectro de HMN ^{13}C de MI-H3.4 (CDCl_3 , 50 MHz).

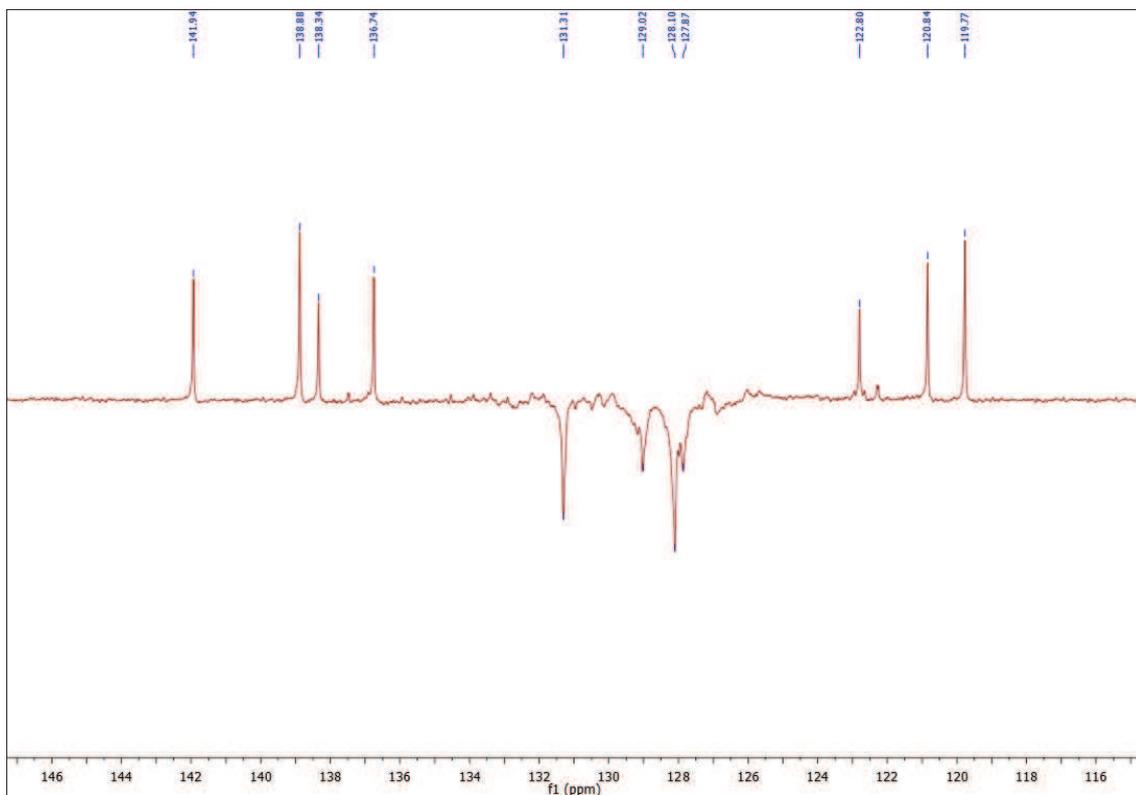


Figura 51 - Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de MI-H3.4 (CDCl_3 , 50 MHz).

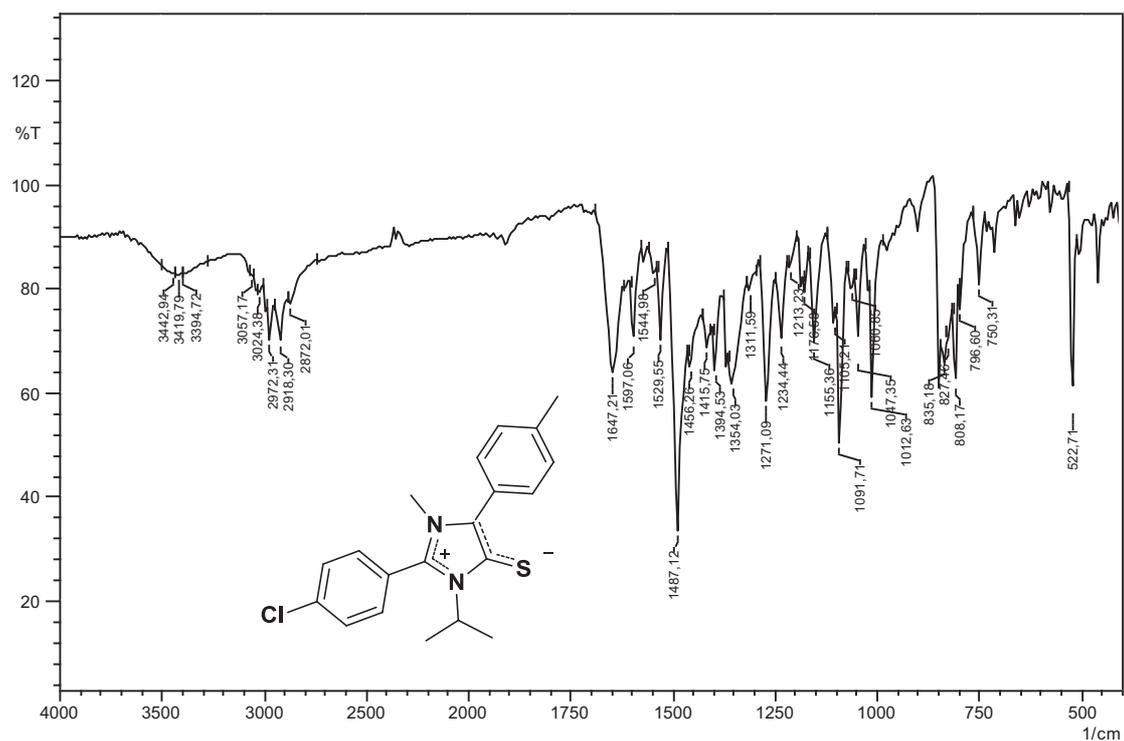


Figura 52 - Espectro de infravermelho de MI-H3.4 em KBr

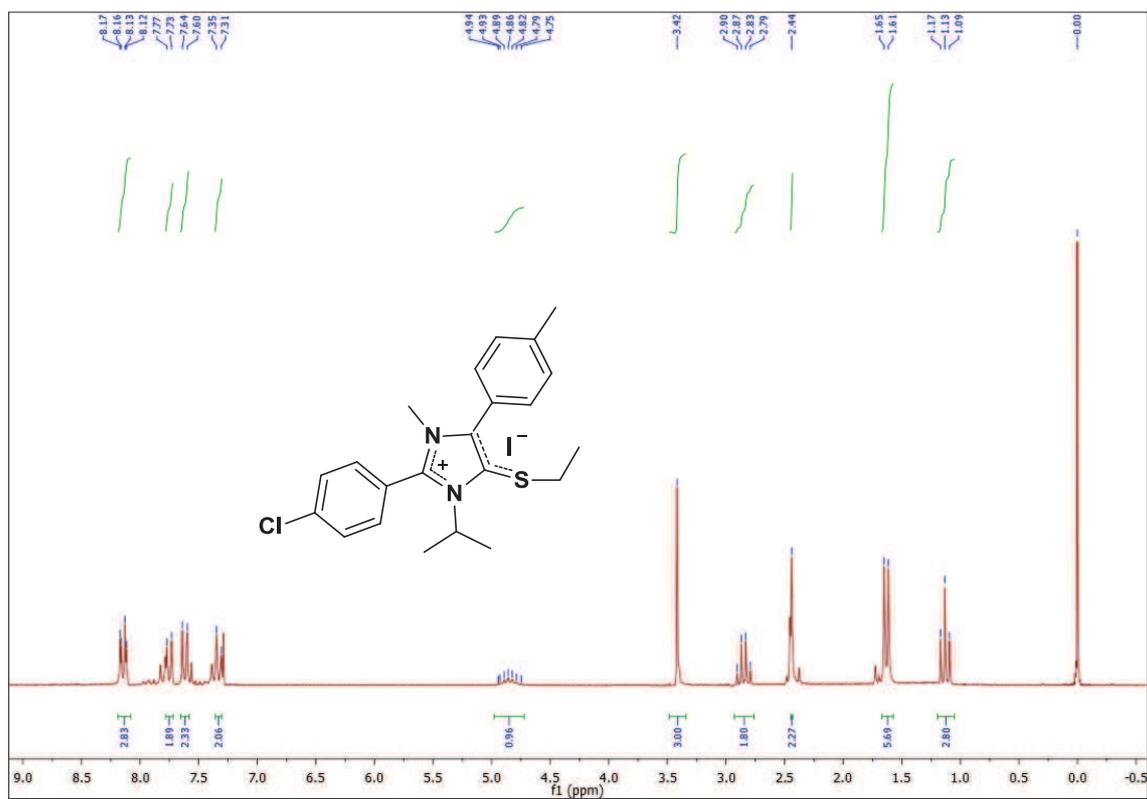


Figura 53 - Espectro de RMN de ¹H do MI-H4.1 (CDCl₃- 200 MHz)

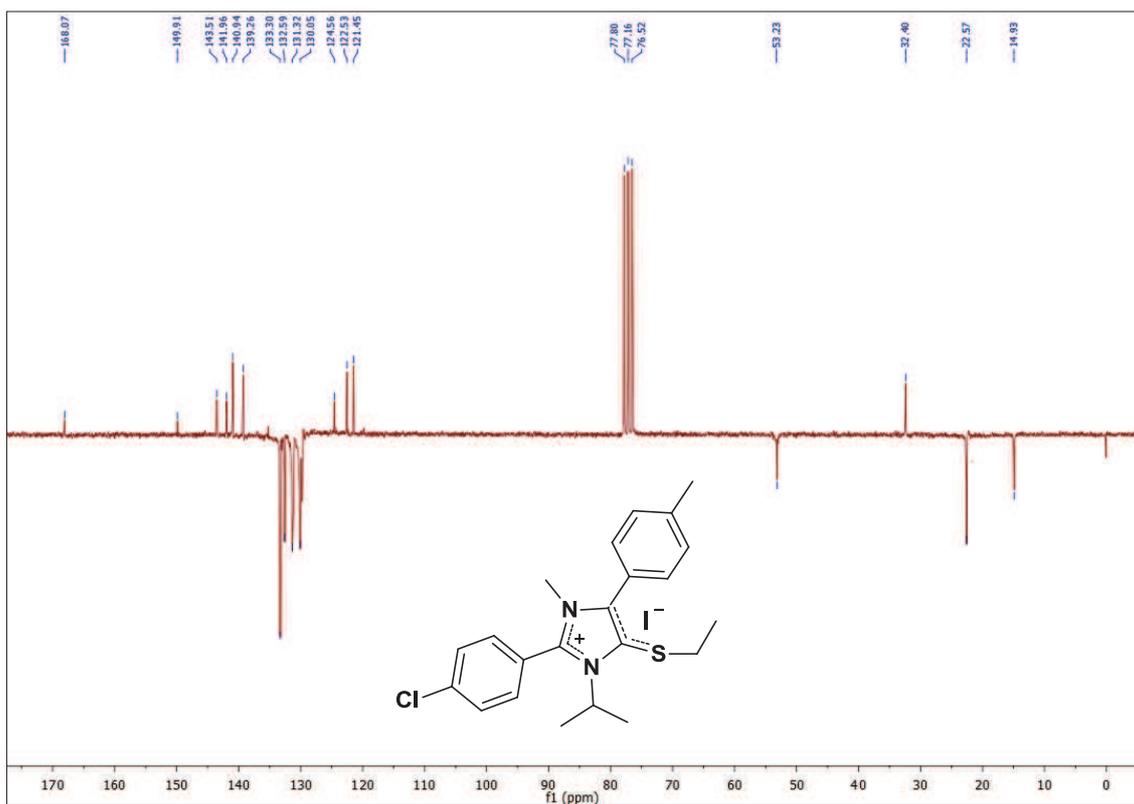


Figura 54 -Espectro de HMN ^{13}C de MI-H4.1 (CDCl_3 , 50 MHz).

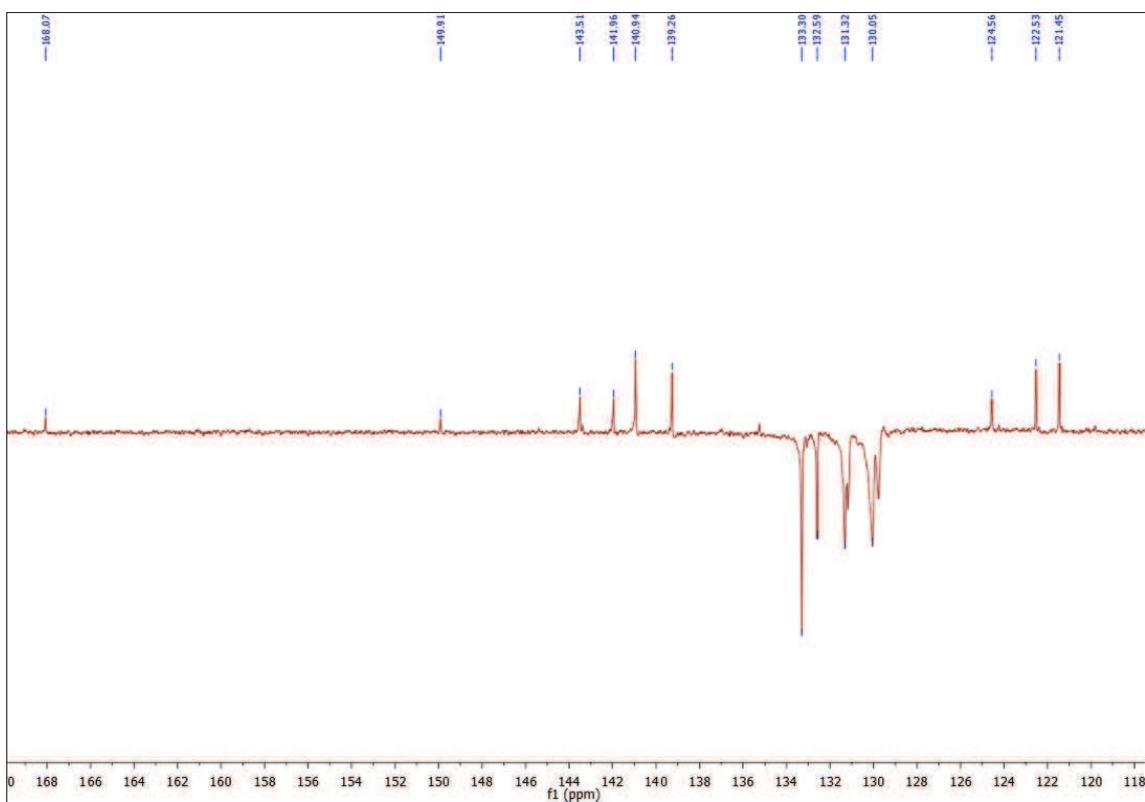


Figura 55 - Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de MI-H4.1 (CDCl_3 , 50 MHz).

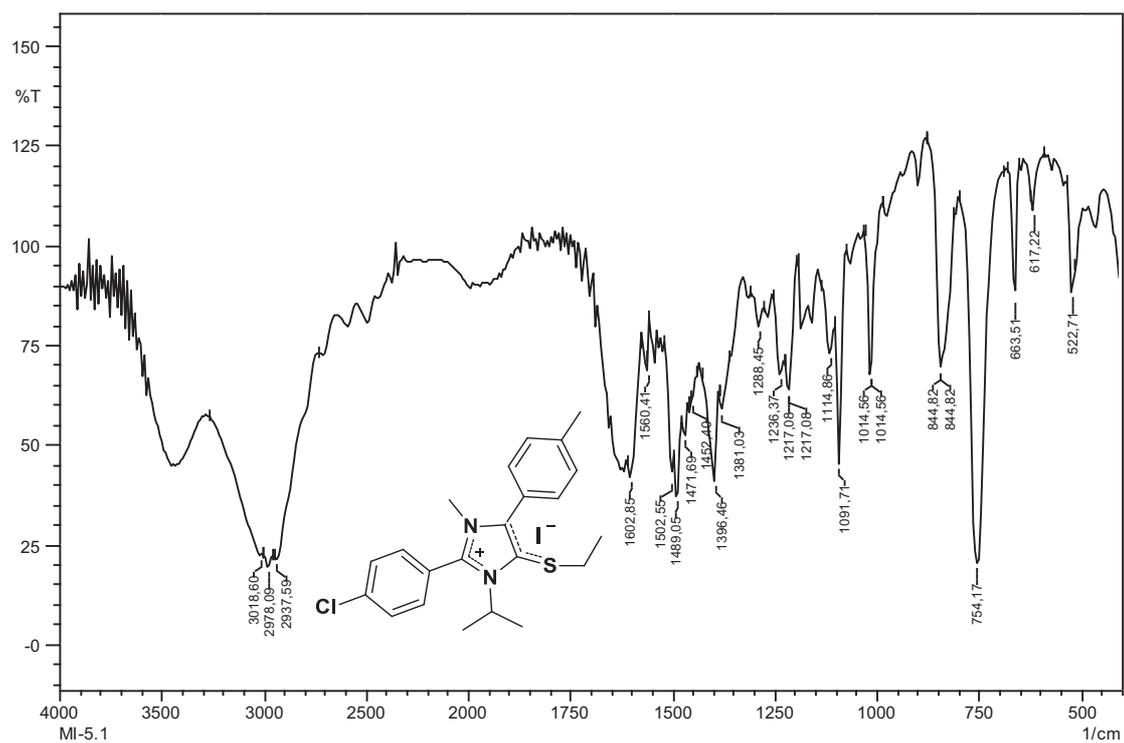


Figura 56 - Espectro de infravermelho de MI-H4.1 em KBr

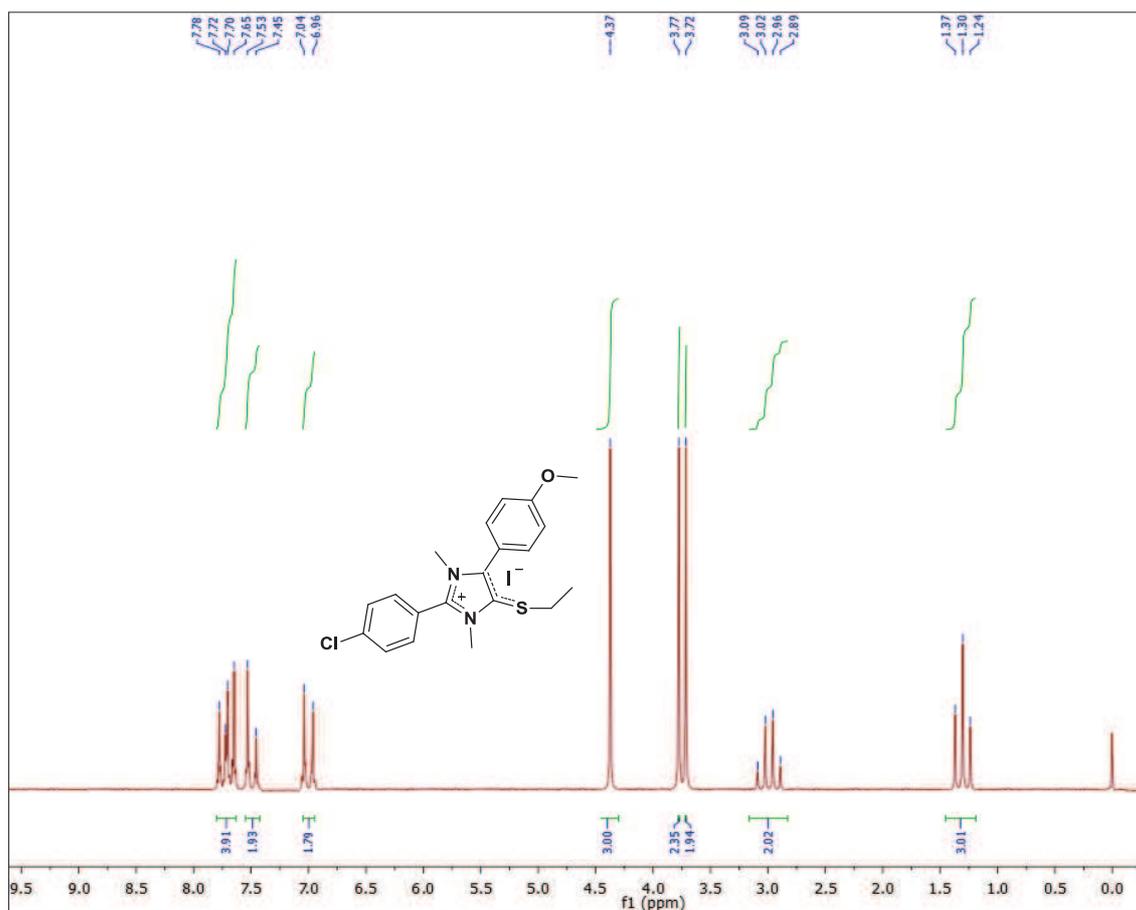


Figura 57 - Espectro de RMN de ¹H do MI-H4.2 (CDCl₃- 200 MHz)

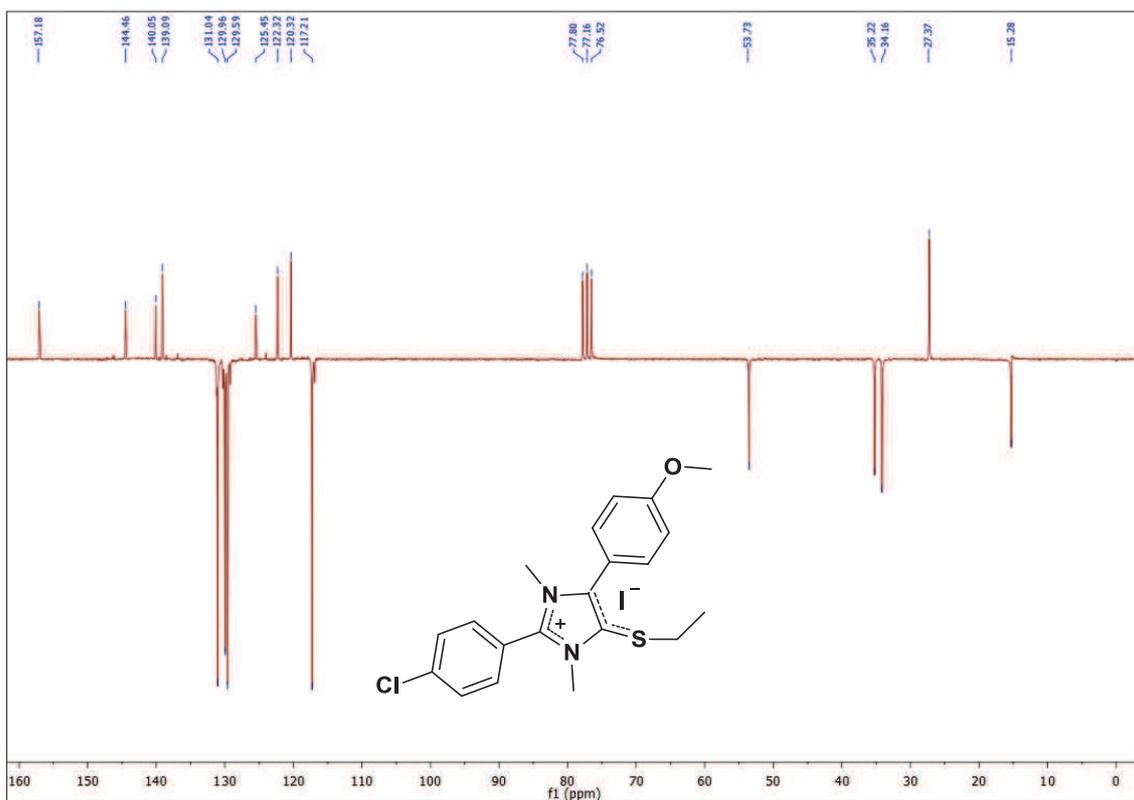


Figura 58 -Espectro de HMN ^{13}C de MI-H4.2 (CDCl_3 , 50 MHz).

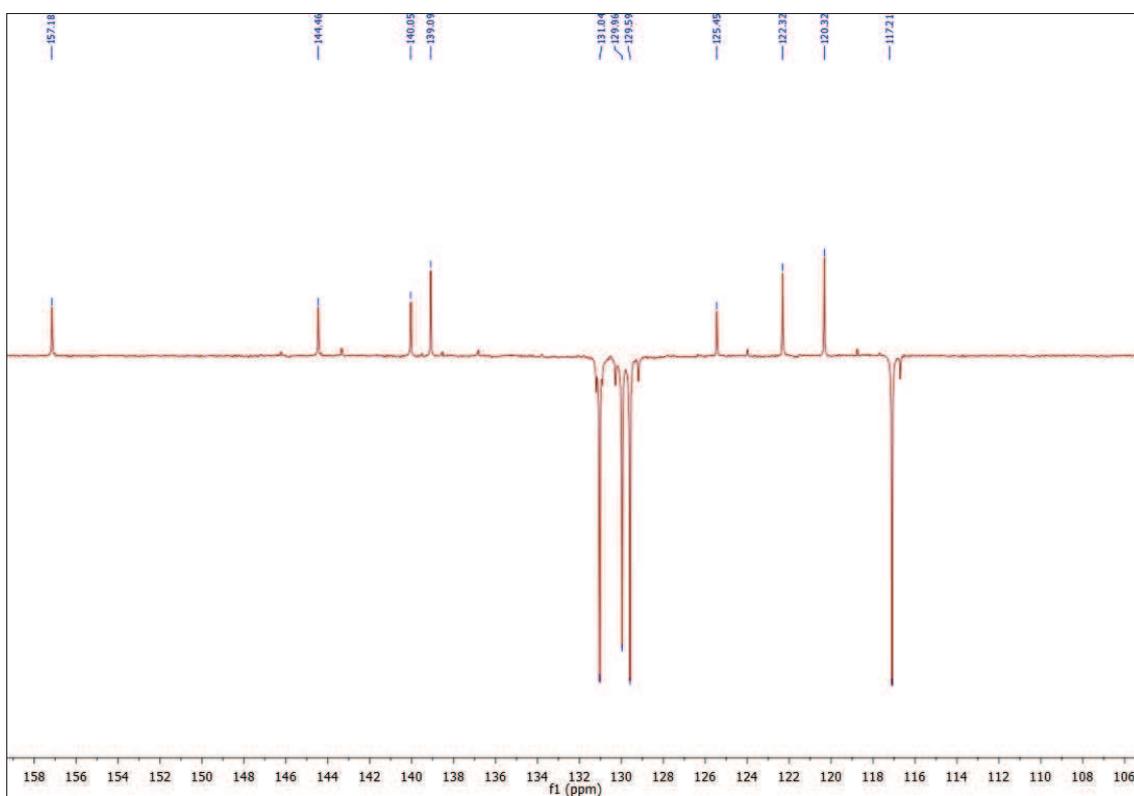


Figura 59 - Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de MI-H4.2 (CDCl_3 , 50 MHz).

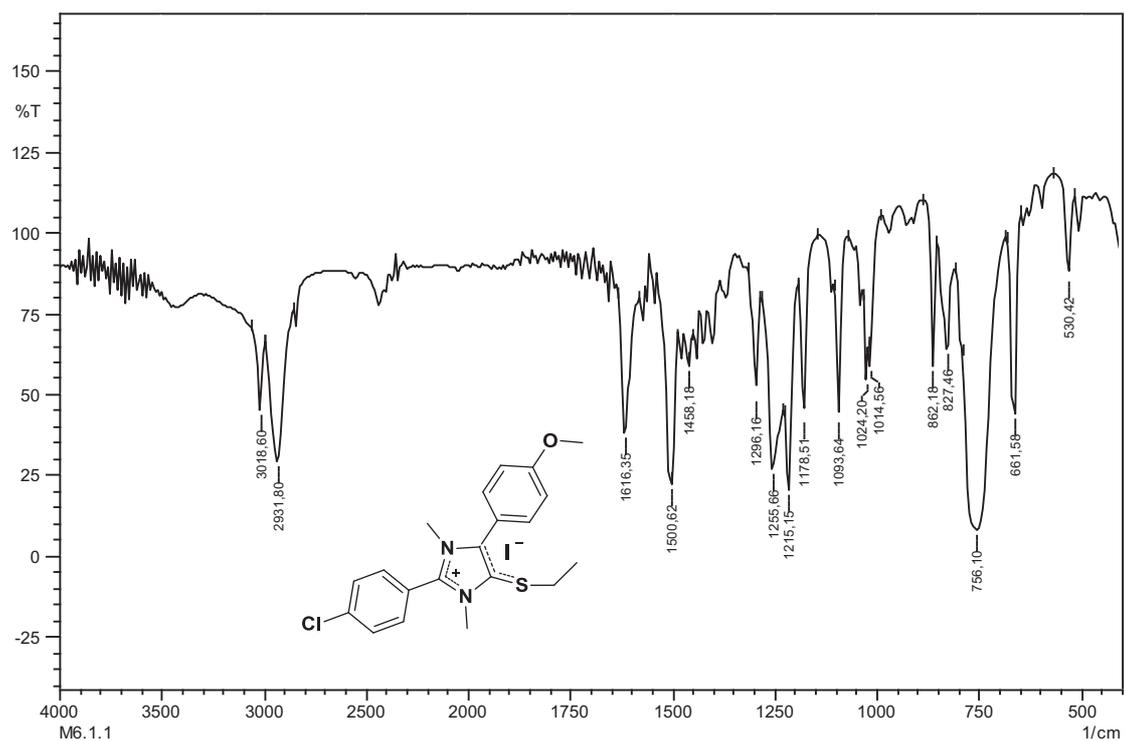


Figura 60 - Espectro de infravermelho de MI-H4.2 em KBr

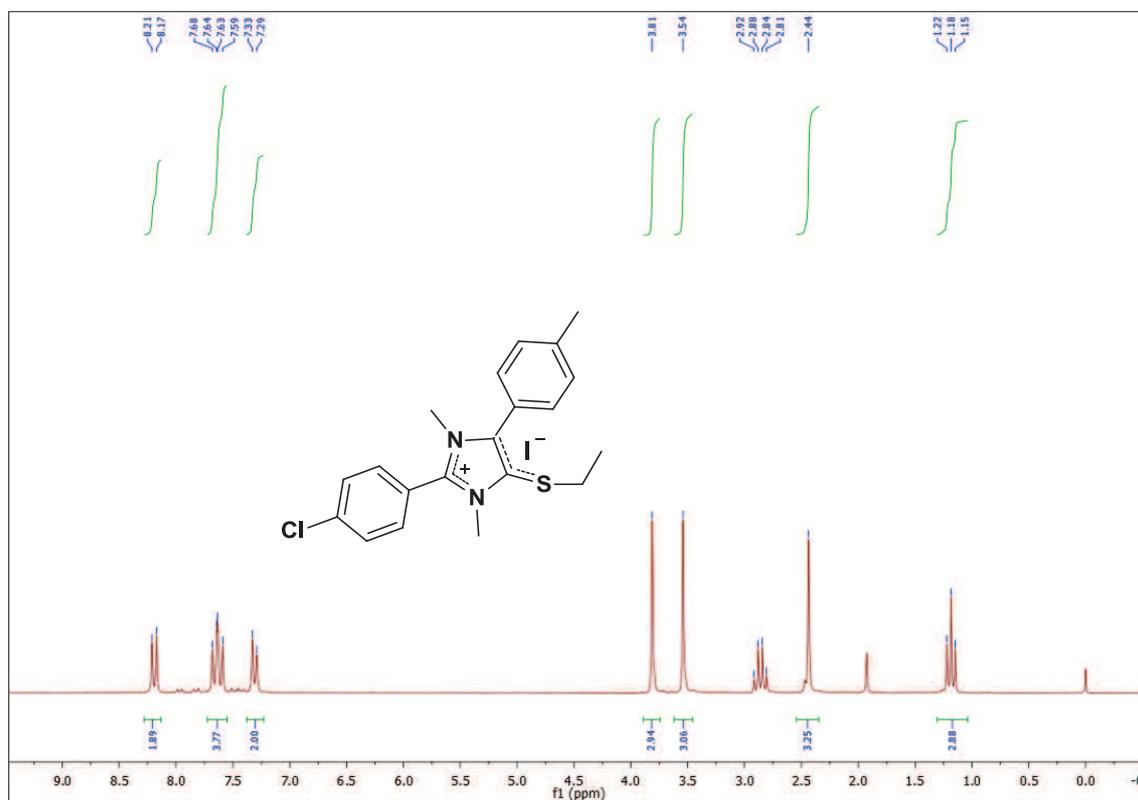


Figura 61 - Espectro de RMN de ^1H do MI-H4.3 (CDCl_3 - 200 MHz)

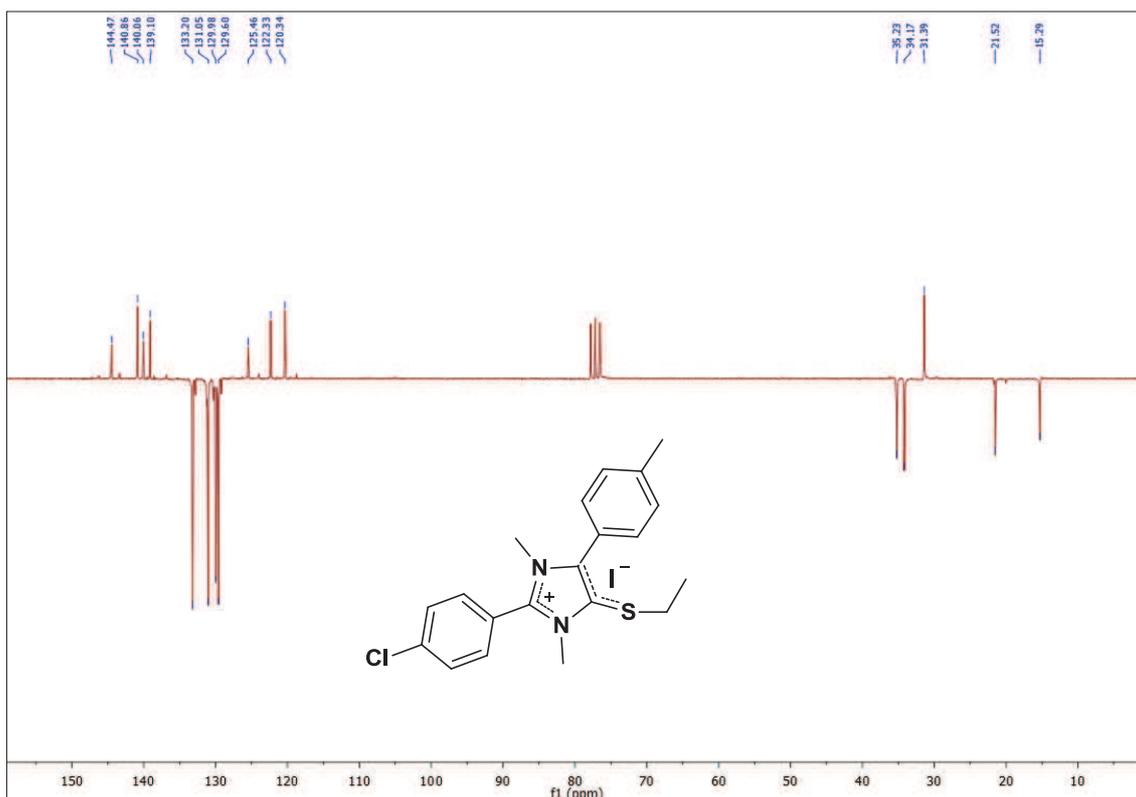


Figura 62 -Espectro de HMN ^{13}C de MI-H4.3 (CDCl_3 , 50 MHz).

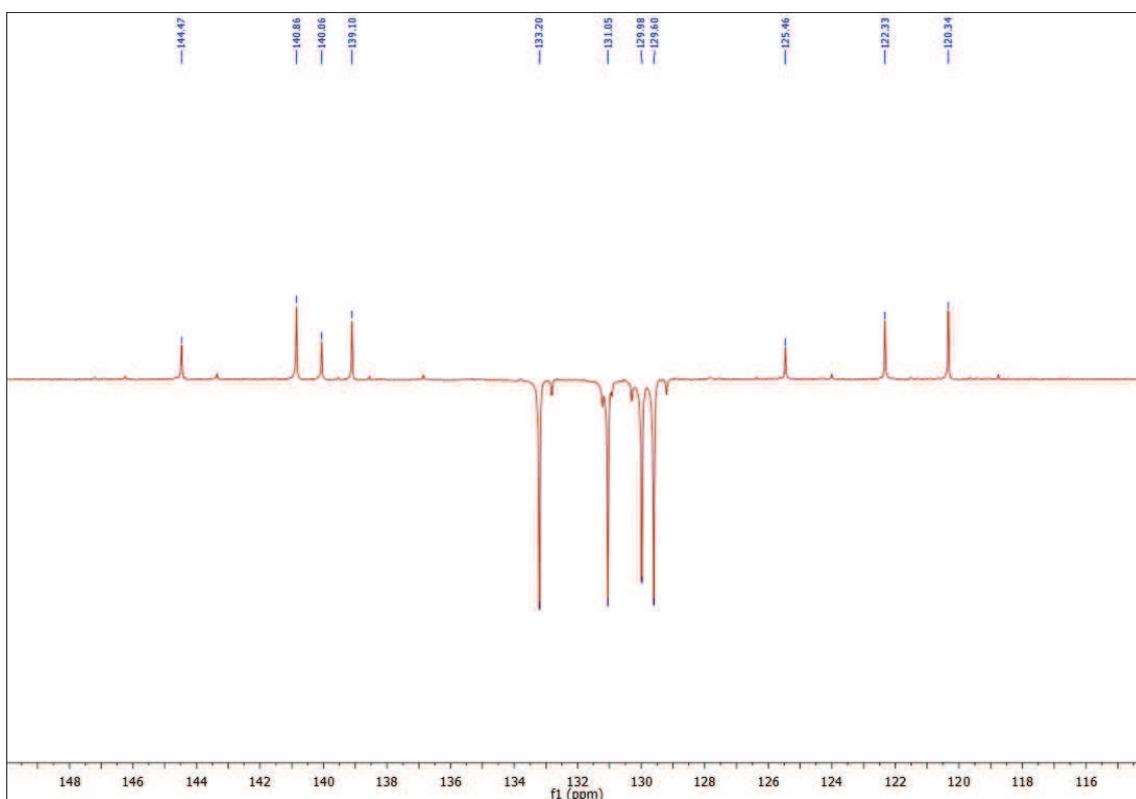


Figura 63 - Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de MI-H4.3 (CDCl_3 , 50 MHz).

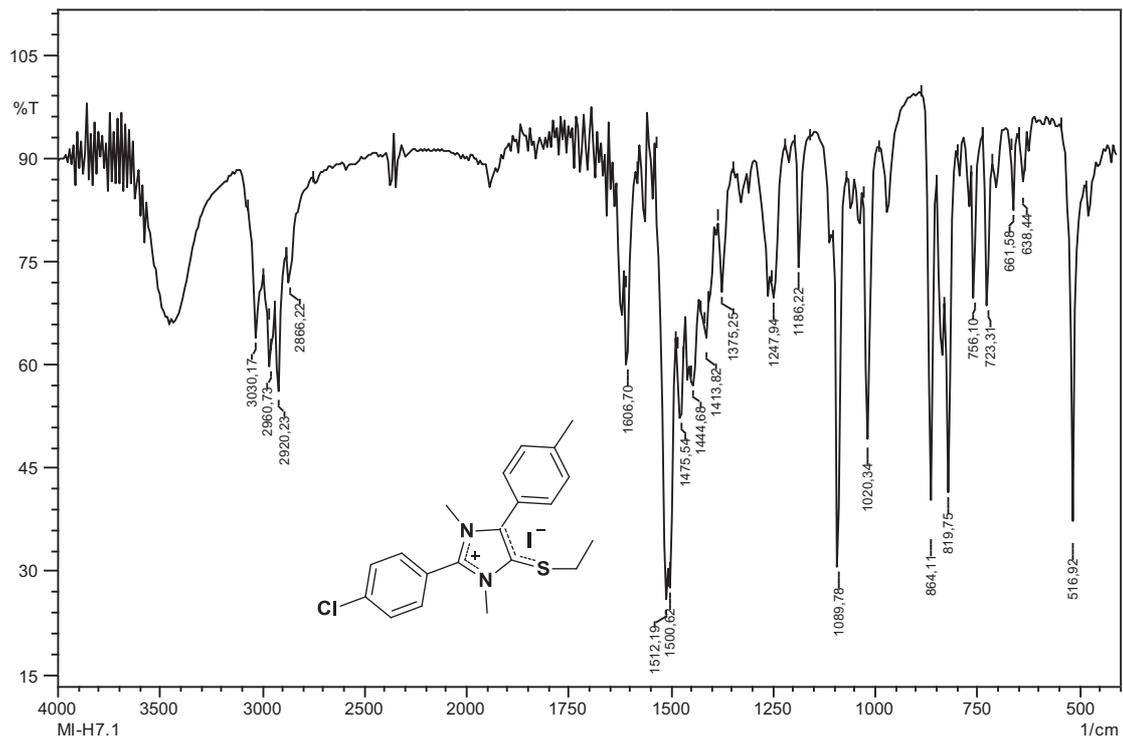


Figura 64 - Espectro de infravermelho de MI-H4.3 em KBr