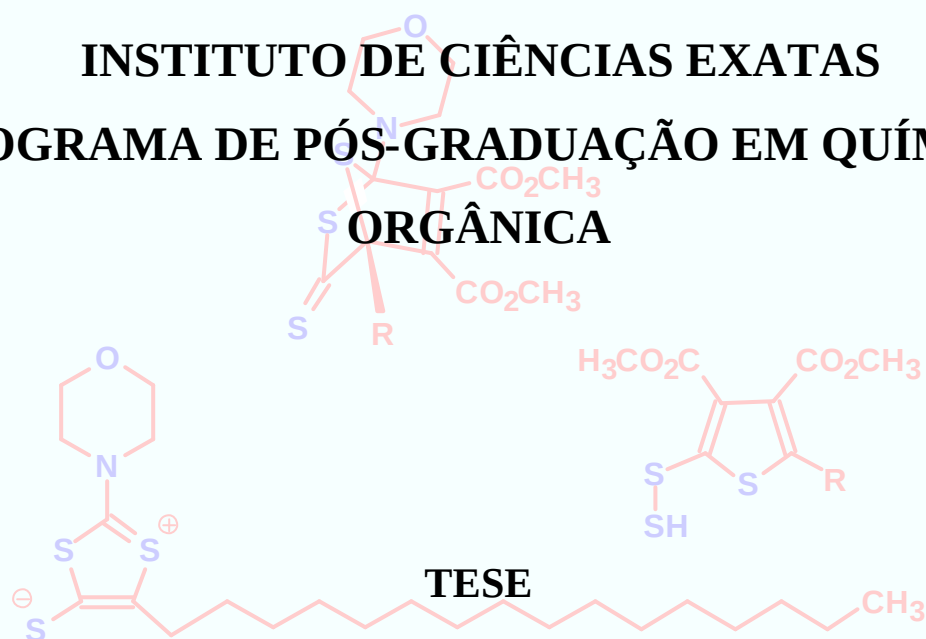
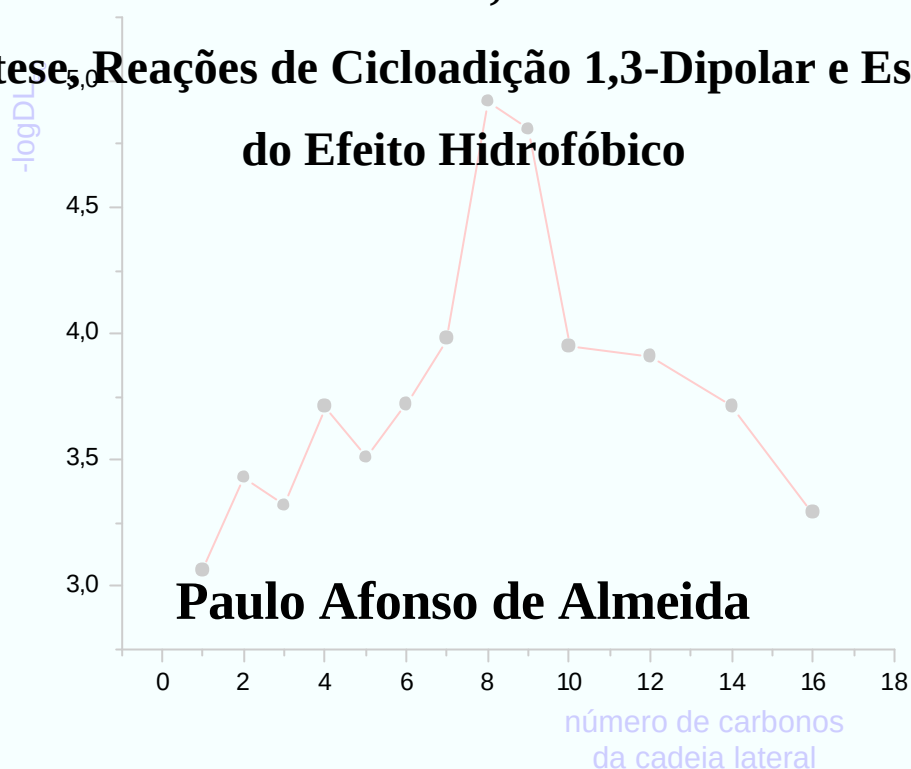


UFRRJ
 INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
 ORGÂNICA



Meso-iônicos da Classe 1,3-Ditiólio-4-Tiolatos:
 Síntese, Reações de Cicloadição 1,3-Dipolar e Estudo
 do Efeito Hidrofóbico



Paulo Afonso de Almeida

2004

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO
DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
QUÍMICA ORGÂNICA**

**Mesoiônicos da Classe 1,3-Ditiólio-4-Tiolatos:
Síntese, Reações de Cicloadição 1,3-Dipolar e
Estudo do Efeito Hidrofóbico**

PAULO AFONSO DE ALMEIDA

Sob a orientação da Professora
Dra. Aurea Echevarria N. Lima

Tese submetida como requisito parcial
para a obtenção do grau de **Doutor em**
Ciências em Química Orgânica, Área de
Concentração em Síntese

Seropédica, RJ

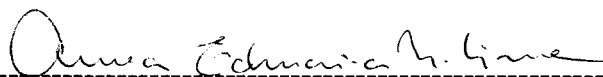
Março de 2004

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA ORGÂNICA**

PAULO AFONSO DE ALMEIDA

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química Orgânica, área de concentração em Síntese, como requisito parcial para a obtenção do grau de **Doutor em Ciências**, em Química Orgânica,

TESE APROVADA EM 12 / 03 / 2004



Dra. Aurea Echevarria Neves Lima – ICE-UFRRJ
(Orientadora)

Dr. Raimundo Braz Filho – LQI-CCT - UENF



Dra. Nubia Boechat – FARMANGUINHOS - FIOCRUZ



Dr. Marco Edilson Freire de Lima – ICE - UFRRJ



Dr. João Batista Neves da Costa – ICE-UFRRJ

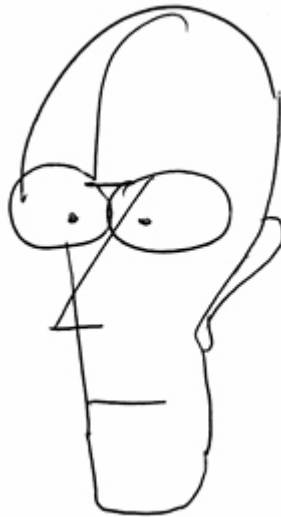


Dra. Rosane Nora Castro – ICE-UFRRJ
(Suplente)



Dra. Heloisa de Mello – FARMANGUINHOS - FIOCRUZ
(Suplente)

No meio do caminho tinha uma pedra
tinha uma pedra no meio do caminho
tinha uma pedra
no meio do caminho tinha uma pedra.



A Rejane, quem primeiro havia chegado e
Fernanda, quem chegou no meio do caminho.
Então, tudo se tornou mais fácil.

AGRADECIMENTOS

À professora Aurea Echevarria, pela competência, paciência, entusiasmo e sensibilidade na orientação deste trabalho de tese.

Ao professor Raimundo Braz Filho, sempre metódico, competente e entusiasticamente disposto, para ensinar análises espectroscópicas, a quem interessado estiver.

Aos colegas e amigos Darí, Heloísa de Mello, Edson Fernandes, Frances, Patrícia, Myrtes, Andressa, Tânia, Marcinha, Margareth, Cristina, Ana Cristina, Raquel, Profeta, Walter Medeiros, Cláudio Lourenço, Cláudio Eduardo, Silvana, Arí, Bauer, Crhistian, Kenia, Ildomar, Mário Sérgio e Pierri pelo companheirismo.

Aos funcionários e amigos Aurea Tatagiba, Eli, Aldir, Maurício, Osmar, Rui, Fábio, Rubens, Carlão e Conceição, pela atenção.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação Aurélio Buarque, Marco Edilson, João Batista, José C. Neto, Anselmo Alpande, Mário Geraldo, Víctor, Leila, Francisco, Rosane e Silas Varella.

Particularmente às colegas: Tânia M. Sarmento pela colaboração nos experimentos da *Artemia Salina*, Myrtes pela colaboração nos cálculos da modelagem molecular e Heloísa de Mello pela colaboração na determinação do logP (shake flask).

À Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro pelo apoio e oportunidade de realização deste trabalho.

À Universidade Estadual do Norte Fluminense pelos espectros de massas e RMN, em 400 MHz, de ^1H e ^{13}C .

Ao Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas pelo espectro de massas de alta resolução.

Ao CNPQ pelo fomento concedido.

SUMÁRIO

Índice de Esquemas	viii
Índice de Figuras	x
Índice de Tabelas	xi
Índice de Espectros	xii
Resumo	xiii
Abstract.....	xiv
Abreviações	xv
1.0 INTRODUÇÃO	01
1.1 Compostos Mesoionicos.....	01
1.1.1 Histórico	01
1.1.2 Reações de Cicloadição 1,3-Dipolar	04
1.1.2.1 Reações de Cicloadição 1,3-Dipolar em Sidnonas, Münchnonas, Isomünchnonas e Isotiomünchnonas.....	06
1.1.2.2 Regioquímica nas Reações de Cicloadição 1,3-dipolar.....	08
1.1.2.3 O Efeito do Substituinte nas Reações de Cicloadição 1,3-Dipolar.....	09
1.1.3 A Atividade Biológica dos Compostos Mesoionicos	16
1.2 Efeito Hidrofóbico	19
1.2.1 A Membrana Plasmática.....	19
1.2.2 A Sinalização	22
1.2.3 Balanço Hidrofóbico-Hidrofílico	23
1.2.4 Conceitos e Correlações do Efeito Hidrofóbico	24
1.2.5 O Comportamento das Séries Homólogas.....	25
1.2.6 A Curva Formato de Sino ou Parabólica	26
2.0 OBJETIVOS.....	28
3.0 RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
3.1 Síntese dos Derivados 1,3-Ditiólio-4-Tiolatos	29
3.1.1 Obtenção dos Ácidos 2-Bromoalcanóicos (82a-m)	30
3.1.2 Obtenção dos Ácidos 2-N-Amino-Ditiocarbamoil-Alcanóicos (70a-m e 71 – 74).....	31
3.1.3 Obtenção dos Derivados Mesoionicos 2-N-Amino-5- alquil-4-tiolatos (65a-m), (66), (67), (68) e (69)	32
3.2 Reações de Cicloadição 1,3-Dipolar.....	35
3.2.1 Reações de Cicloadição 1,3-Dipolar com Dipolarófilos Acetilênicos	36
3.2.1.1 Reações com o Acetileno Dicarboxilato de Dimetila	36
3.2.1.2 Reações com o Ácido Fenilpropiólico e Fenilpropiolato de Metila.....	40
3.2.1.3 Proposta Mecanística para a formação do grupamento S-SH.....	41
3.2.2 Reações de Cicloadição 1,3-Dipolar com Dipolarófilos Olefínicos	43
3.2.3 Estudo de Modelagem Molecular das Reações de	

Cicloadição 1,3-Dipolar do Sistema 1,3-Ditiólio-4-Tiolatos com Dipolarófilos Acetilênicos	43
3.3 Caracterização Estrutural.....	46
3.3.1 Caracterização dos Derivados Meso-iônicos 5-Alquil-1,3-ditiólio- 4-tilatos e Precursores	46
3.3.1.1 Ácidos 2-Bromoalcanóicos	46
3.3.1.2 Ácidos 2-N-Amino-1,3-ditiocarbamoil- alcanóicos	46
3.3.1.3 Derivados Meso-iônicos 2-N-Amino-5-alkil-1,3-ditiólio- 4-tiolatos	48
3.3.2 Caracterização dos Produtos das Reações de Cicloadição 1,3-Dipolar.....	53
3.4 Atividade Biológica e Efeito Hidrofóbico.....	62
3.4.1 Ensaios com <i>Artemia Salina</i>	62
3.4.2 Atividade Biológica e a Correlação com o Efeito hidrofóbico	65
4.0 CONCLUSÕES	68
5.0 PARTE EXPERIMENTAL	69
5.1 Aparelhos.....	69
5.2 Reagentes e Solventes	69
5.3 Materiais e Métodos.....	70
5.4 Procedimentos Reacionais e Dados Espectrométricos.....	70
5.4.1 Procedimento Geral para a Preparação dos Ácidos 2-Bromoalcanóicos.....	70
5.4.2 Procedimento Geral para a Preparação dos Ácidos 2-N-Amino-ditiocarbamoil-alcanóicos (70a-m) e (71-74)	70
5.4.3 Procedimento Geral para a Obtenção dos Compostos Meso-iônicos 2-N- Amino-5-alkil-1,3-ditiólio-4-tiolatos (65a-m) e (66-69)	75
5.4.4 Procedimento Geral para as Reações de Cicloadição 1,3-Dipolar.....	79
5.4.5 Reações de Metilação dos Tiofenos.....	81
5.4.6 Reações Complementares	82
5.4.6.1 Reação de Metilação Para Obtenção do Fenilpropiolato Metila	82
5.4.6.2 Reação de Redução Catalítica para Obtenção do Ácido Undecanóico	82
5.4.6.3 Reação de Redução para Obtenção da 2-N-benzil-3,3- difenilpropilamina a Partir da N-benziliden-N-3,3-difenilpropilamina.....	83
5.5 Ensaios Biológicos	84
6.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85
7.0 ESPECTROS.....	89

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esq. 1: Estruturas propostas para a fenilsidnona	2
Esq. 2: Tipos de sistemas propostos para os mesoiônicos.....	3
Esq. 3: (A) Esquema geral para reações 1,3-dipolar	
(B) Esquema para compostos mesoiônicos.....	4
Esq. 4: Reações envolvendo mesoiônicos com sistema do Tipo A.....	5
Esq. 5: Reações envolvendo mesoiônicos com sistema do Tipo B.....	5
Esq. 6: Isomunchnonas como intermediários na síntese de produtos	
naturais	7
Esq. 7: Triazinas obtidas a partir da reação 1,3-dipolar de	
tioisomunchnonas com azodicarboxilato de dietila.....	7
Esq. 8: Efeito dos substituintes nas reações de Diels-Alder.....	8
Esq. 9: A influência dos orbitais de fronteira na determinação da	
Regioquímica nas reações de Diels-Alder	11
Esq. 10: A influência dos substituintes nas reações de cicloadição dos compostos	
mesoiônicos do Tipo A:	12
Esq. 11: Reação 1,3-dipolar de tioisomunchnonas com	
propiolato de metila.....	13
Esq. 12: Efeitos dos substituintes na reação de tioisomunchnonas	
com DMAD.....	14
Esq. 13: Mecanismo proposto na literatura para a formação de	
anel com 6 membros na reação de cicloadição 1,3-dipolar	
de tioisomunchnonas com propiolato de metila	15
Esq. 14: Mecanismo proposto na literatura para a formação de	
anel com 5 membros na reação de cicloadição 1,3-dipolar	
de tioisomunchnonas com propiolato de metila	16
Esq. 15: Retrossíntese para a obtenção dos derivados mesoiônicos	
1,3-ditiólio-4-tiolatos (65a-m), 66 , 67 , 68 e 69	29
Esq. 16: Retrossíntese para a obtenção dos ácidos	
2-N-amino-ditiocarbamoil-alcanóicos (70a-m , 71-74)	30
Esq. 17: Mecanismo de Hell- Volhard-Zelinski para ? -halogenação	
de ácidos carboxílicos	30
Esq. 18: Obtenção dos ácidos 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-alcanóicos	31
Esq. 19: Mecanismo sugerido para a obtenção dos derivados	
mesoiônicos 1,3-ditiólio-4-tiolatos (65a-m) e (66 a 69).....	33
Esq. 20: Prováveis cicloadutos formados a partir da reação de	
cicloadição 1,3-dipolar do sistema 1,3-ditiólio-4-tiolato com dipolarófilos	
acetilênicos.....	36
Esq. 21: Fragmentação dos cicloadutos levando à formação de	
anéis de 5 membros (tiofenos) ou 6 membros (2-tiapiirantionas).....	36
Esq. 22: Derivados tiofênicos obtidos a partir da reação de 65b	
com DMAD	37
Esq. 23: Obtenção do tiofeno 92 como produto único da	
reação de cicloadição 1,3-dipolar de 65l com DMAD	37
Esq. 24: Obtenção do tiofeno 92 a partir da reação de cicloadição	
1,3-dipolar com os derivados mesoiônicos pirrolidínico 66 e	
dietilamínico 67	39

Esq. 25: Formação dos derivados tiofênicos 91 e 92 a partir da fragmentação dos cicloadutos 93 e 94	39
Esq. 26: Obtenção dos derivados tiofênicos 95 e 96 através da metilação dos derivados 91 e 92	40
Esq. 27: Mistura tiofênica regioisomérica descarboxilada oriunda da reação de cicloadição 1,3-dipolar de 65I com AFP	40
Esq. 28: Mistura tiofênica regioisomérica oriunda da reação de cicloadição 1,3-dipolar de 65I com FPM	41
Esq. 29: Proposta mecanística para a formação do grupamento -S-SH	42
Esq. 30: Diagrama de energia orbitalar do 1,3-dipolo (65I) e dos dipolarófilos AFP e FPM	44
Esq. 31: Interações orbitales entre os átomos de maiores coeficientes orbitales do 1,3-dipolo mesoiônico (HOMO) e os dipolarófilos AFP e FPM (LUMO).....	44
Esq. 32: Regioisômeros formados nas reações de cicloadição 1,3-dipolar e respectivos rendimentos (mensurados a partir dos espectros de RMN de ¹³ C) e δ H _f (calculados através da modelagem molecular).....	45
Esq. 33: Rota sintética simplificada dos derivados mesoiônicos 5-alkil-1,3-ditio-4-tiolatos.....	46
Esq. 34: Esquema geral de fragmentação dos derivados mesoiônicos 65a-m, onde R=(CH ₂) _n -CH ₃ e n=0 a 9, 11, 13 e 15.....	52
Esq. 35: Esquema de fragmentação de massas envolvendo os principais fragmentos a partir dos derivados tiofênicos 91 e 95	58
Esq. 36: Proposta de fragmentação de massas para os derivados tiofênicos 92 e 96	59
Esq. 37: Proposta de fragmentação de massas para os derivados tiofênicos 97 e 98	60
Esq. 38: Proposta de fragmentação de massas para os derivados tiofênicos 99 e 100	60
Esq. 39: Resumo do procedimento utilizado para a obtenção das larvas de <i>Artemia salina</i> e o ensaio frente aos derivados mesoiônicos.....	84

ÍNDICE DE FIGURAS

Fig. 1: Arranjos hipotéticos dos orbitais de energia HOMO e LUMO do dipolarófilo e do 1,3-dipolo	09
Fig. 2: Diagrama da formação da simetria orbitalar do HOMO e LUMO para o etileno (dipolarófilo) e o ânion alílico (1,3-dipolo)	10
Fig. 3: Modelos orbitales para a formação de possíveis regioisômeros	15
Fig. 4: Molécula de fosfolípido com sua cabeça polar hidrofílica e a cadeia alquílica hidrofóbica	19
Fig. 5: Modelo de membrana plasmática de uma célula eucarionte mostrando; A dupla camada fosfolipídica, a cadeia longa hidrofóbica, as proteínas embebidas, e ainda, oligossacarídeos, glicoproteínas e glicolipídios	20
Fig. 6: Modelo mostrando a travessia de várias substâncias em uma membrana de dupla camada fosfolipídica	22
Fig. 7: Modelo simplificado do mecanismo de sinalização que envolvem os receptores e a membrana plasmática	23
Fig. 8: Curvas mais comuns nas repostas da atividade biológicas frente a séries homólogas	25
Fig. 9: Correlação da atividade versus número de carbonos em derivados da série homóloga do PAF	27
Fig.10: Bolsa lipofílica do receptor do PAF	27
Fig.11: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) da mistura dos derivados tiofênicos (90) e (91)	38
Fig.12: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) da mistura dos derivados tiofênicos (90) e (91)	38
Fig.13: Curvas obtidas a partir do percentual de larvas vivas versus -log das doses ensaiadas para alguns derivados mesoiônicos.....	62
Fig.14: Gráfico obtido a partir da adequação dos dados do eixo Y com o método estatístico Probits do derivado mesoiônico 65b e a correspondente regressão linear.....	63
Fig.15: Gráfico correlacionando os valores das DL_{50} versus número de carbonos da cadeia alquílica lateral dos derivados mesoiônicos da série homóloga 65a-m	67
Fig. 16: Modelo para a interação dos derivados mesoiônicos 65a (a), 65h (b) e 65m (c) com uma bolsa lipofílica.....	66
Fig.17: Gráfico correlacionando os valores das DL_{50} versus logP dos derivados mesoiônicos da série homóloga 65a-m	67

ÍNDICE DE TABELAS

Tab.1: Razão molar entre os produtos obtidos da reação dos dipolarófilos 40 e 41 com N-acil- α -aminoácidos	12
Tab.2: Energias e coeficientes dos orbitais de fronteira para as tioisomünhnonas (1,3-dipolos) 49 , 53 e 54 e para o propiolato de metila (dipolarófilo)	14
Tab.3: Nomenclatura, rendimentos e pontos de fusão para os ácidos <i>2-N-amino-ditiocarbamoil-alcanóicos</i> (70a-m , 71-74) sintetizados	32
Tab.4: Rendimentos e pontos de fusão para os derivados <i>2-N-amino-5-alkuil-1,3-ditio-4-tiolatos</i> sintetizados	34
Tab.5: Parâmetros teóricos calculados de energia e coeficientes orbitais para o 1,3-dipolo (65l) e os dipolarófilos AFP e FPM utilizando o método semi-empírico AM1	43
Tab.6: Principais deslocamento químicos (δ) de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50,3 MHz) dos ácidos <i>2-N-amino-1,3-ditiocarbamoil-alcanóicos</i>	47
Tab.7: Principais deslocamentos químicos (δ) de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) dos derivados mesoiônicos	49
Tab.8: Principais deslocamentos químicos (δ) de ^{13}C (CDCl_3 , 50,3 MHz) dos derivados mesoiônicos	50
Tab.9: Dados de experiências unidimensionais de RMN de ^{13}C -PND e bidimensionais heteronucleares $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY- $^1\text{J}_{\text{CH}}$ e $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY- $^n\text{J}_{\text{CH}}$ -n=2,3 do derivado mesoiônico 65h	51
Tab.10: Principais fragmentos e correspondentes abundâncias relativas aos espectros de massas dos derivados mesoiônicos 65a-m	51
Tab.11: Principais deslocamentos químicos (δ) de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) dos derivados tiofênicos	54
Tab.12: Principais deslocamentos químicos (δ) de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50,3 MHz) dos derivados tiofênicos	54
Tab.13: Dados de RMN de ^{13}C -DEPT e bidimensionais heteronucleares $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY- $^1\text{J}_{\text{CH}}$ e $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY- $^n\text{J}_{\text{CH}}$ (n=2,3) da mistura dos regioisômeros 97 e 98	56
Tab.14: Dados de RMN de ^{13}C -DEPT e bidimensionais heteronucleares $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY- $^1\text{J}_{\text{CH}}$ e $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY- $^n\text{J}_{\text{CH}}$ (n=2,3) da mistura regioisomérica 99 e 100	57
Tab.15: Concentração das doses ensaiadas e correspondentes percentuais das larvas vivas para o derivado 65b	63
Tab.16: Valores de DL_{50} para os derivados mesoiônicos da série homóloga 65a-m	64
Tab.17: Valores de logP e DL_{50} no ensaio da <i>Artemia salina</i> para os derivados mesoiônicos da série homóloga 65a-m	67
Tab.18: Estequiometria utilizada nas reações de cicloadição 1,3-dipolar dos derivados 65b , 65l , 66 e 67 com DMAD, AFP e FPM	80
Tab.19: Estequiometria utilizada nas reações de metilação dos derivados mesoiônicos 65b e 5l	82

ÍNDICE GERAL DE ESPECTROS

1.0 ESPECTROS DE INFRAVERMELHO

1.1 Ácidos 2- <i>N</i> -Amino-Ditiocarbamoil-Alcanóicos	90
1.2 Compostos Mesoiónicos 2- <i>N</i> -amino-5- <i>alquil</i> -1,3-ditiolio-4-tiolatos	102
1.3 Produtos das Reações de Cicloadição 1,3-Dipolar	115

2.0 ESPECTROS DE MASSAS

2.1 Compostos Mesoiónicos 2- <i>N</i> -amino-5- <i>alquil</i> -1,3-ditiolio-4-tiolatos	122
2.2 Produtos das Reações de Cicloadição 1,3-Dipolar	132
2.3 Alta Resolução do Produto de Cicloadição (92)	136

3.0 ESPECTROS DE RMN DE ^1H

3.1 Ácidos 2-Bromoalcanóicos	138
3.2 Ácidos 2- <i>N</i> -Amino-ditiocarbamoil-alcanóicos.	152
3.3 Compostos Mesoiónicos 2- <i>N</i> -Amino-5- <i>alquil</i> -1,3-ditiolio-4-tiolatos	168
3.4 Produtos das Reações de Cicloadição 1,3-Dipolar	186

4.0 ESPECTROS DE RMN DE ^{13}C

4.1 Ácidos 2- <i>N</i> -Amino-ditiocarbamoil-alcanóicos.	193
4.2 Compostos Mesoiónicos 2- <i>N</i> -Amino-5- <i>alquil</i> -1,3-ditiolio-4-tiolatos	210
4.3 Produtos das Reações Cicloadição 1,3-Dipolar	226

5.0 ESPECTROS DE RMN DE ^{13}C – DEPT 233 |

6.0 ESPECTROS BIDIMENSIONAIS HETERONUCLEARES 237 |

7.0 ESPECTROS DE UV DE ALGUNS DERIVADOS MESOIÔNICOS 247 |

8.0 ESPECTROS DE CONFIRMAÇÃO DAS REAÇÕES

COMPLEMENTARES	249
----------------------	-----

RESUMO

ALMEIDA, Paulo Afonso. **Mesoiônicos da Classe 1,3-Ditiólio-4-Tiolatos: Síntese, Reações de Cicloadição 1,3-dipolar e Estudo do Efeito Hidrofóbico**. Seropédica: UFRRJ, 2004. 257p. (Tese, Doutorado em Química Orgânica, Síntese).

Os compostos mesoiônicos despertam muito a atenção por serem heterocíclicos dipolares de estruturas não convencionais, apresentando uma atividade biológica muito diversificada e, também, por serem intermediários em reações de cicloadição, para a obtenção de novos derivados heterocíclicos.

Neste trabalho foram sintetizados 17 novos derivados mesoiônicos, da classe dos 1,3-ditiólio-4-tiolatos, incluindo uma série homóloga de 13 derivados 2-N-morfolino-5-alquil-1,3-ditiólio-4-tiolatos.

Os derivados 2-N-morfolino-5-etil-1,3-ditiólio-4-tiolatos e 2-N-morfolino-5-tetradecil-1,3-ditiólio-4-tiolatos foram submetidos a reações de cicloadição 1,3-dipolar frente a dipolarófilos usuais, como DMAD e ácido fenilpropiólico, gerando 8 novos derivados tiofênicos.

Todos os novos derivados mesoiônicos e tiofênicos foram devidamente caracterizados por pontos de fusão, técnicas espectroscópicas de IV, RMN de ^1H e ^{13}C (incluindo técnicas heteronucleares bidimensionais) e técnica espectrométrica de massas. A espectrofotometria de UV foi utilizada somente para os derivados mesoiônicos da série homóloga.

Todos os derivados mesoiônicos foram submetidos a ensaios de toxicidade geral frente a *Artemia salina* Leach.

Foi feito um estudo do efeito hidrofóbico dos derivados mesoiônicos da série homóloga 5-alquil substituídos, correlacionando-se a toxicidez geral frente a *Artemia salina* versus o número de carbonos da cadeia alquílica e também versus a hidrofobicidade na forma de logP.

Palavras chave: Síntese, Compostos Mesoiônicos, Reações de Cicloadição 1,3-Dipolar, Efeito Hidrofóbico, Toxicidade geral e *Artemia salina*.

ABSTRACT

ALMEIDA, Paulo Afonso. **Mesoionic Derivatives from the 1,3-Dithiolium- 4-Thiolate Class: Synthesis, 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions and Hydrophobic Effect Study**. Seropédica: UFRRJ, 2004. 257p. (Thesis, Philosophiae Doctor in Organic Chemistry, Organic Synthesis).

The mesoionic compounds have been receiving much attention because of their dipolar special structures and wide-ranging biological activities, they have also being utilized as cycloaddition reactions intermediates to afford new heterocyclic derivatives.

In this work 17 new mesoionic derivatives were synthesised from the 1,3-dithiolium-4-thiolate class, including a homologous series of 13 2-N-morpholino-5-alkyl-1,3-dithiolium-4-thiolate.

The 2-N-morpholino-5-ethyl- and 2-N-morpholino-5-tetradecyl-1,3-dithiolium-5-thiolates were submitted at 1,3-dipolar cycloaddition reactions against DMAD and phenylpropionic acid as dipolarophiles affording 8 new thiophenic derivatives. The experimental results were in agreement with the theoretical studies employing semi-empirical molecular modelling methods.

All heterocyclic derivatives were fully characterised by spectroscopic techniques, IR, ^1H and ^{13}C NMR (1D and 2D experiments) and MS. The UV spectroscopy was utilised only for the homologous mesoionic series.

The mesoionic derivatives were assayed against *Artemia salina* Leach in the general toxicity tests.

The hydrophobic effect was studied on mesoionic derivatives of the 5-alkyl homologous series, correlating the *Artemia salina* general toxicity versus lateral chain number carbon atoms, and the logP values. The results indicated a bell-shaped relationship between the number of carbon of side chain in mesoionic derivatives and LD_{50} in brine shrimp toxicity assays.

The experimental results were in agreement with the theoretical studies which were employing semi-empirical molecular modelling methods.

All heterocyclic derivatives were fully characterized by spectroscopic techniques, IR, ^1H and ^{13}C NMR (1D and 2D experiments), and MS. The UV spectroscopy was utilized only for the homologous mesoionic series.

Key words: Synthesis, Mesoionic compounds, hydrophobic effect, *Artemia salina*, heterocyclic derivatives and 1,3-dipolar cycloaddition reactions.

ABREVIATURAS

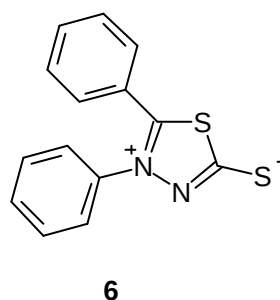
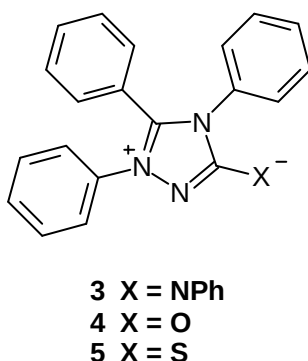
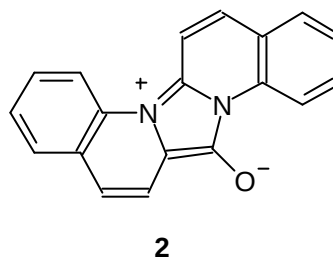
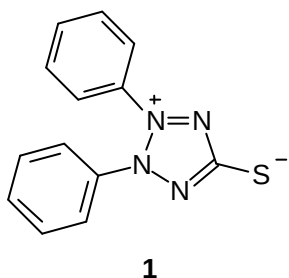
AFP – Ácido fenilpropíolico
COSY-Corelated spectroscopy
DMAD – Dimethyl acetylenedicarboxylate (acetileno dicarboxilato de dimetila)
DMSO-d₆ – Dimetilsulfóxido hexadeuterado
DL₅₀ – Dose letal para 50%
DEPT-Distortionless enhancement by polarization transfer
EM – Espectrometria de massas
FPM – Fenilpropiolato de metila
HOMO-Highest occupied molecular orbital (orbital molecular ocupado de maior energia)
HMQC-Heteronuclear multiple-quantum correlation
HMBC- Heteronuclear multiple-bond correlation
Hz - Hertz
IV – Infravermelho
J - Constante de acoplamento
LUMO-Lowest unoccupied molecular orbital (orbital molecular desocupado de menor energia)
m/z - Razão massa/carga
M⁺ – Íon molecular
μM – micro molar (1 μM = 10⁻⁶ M)
RMN de ¹H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN de ¹³C – Ressonância magnética nuclear de carbono treze
PAF – Fator de agregação plaquetária
PENDANT -Polarization effect of nuclear distortionless atom transfer
TMS - Tetrametilsilano
UV - Ultravioleta
δ - Deslocamento químico (ppm)
λ - Comprimento de onda (nm – 1nm = 10⁻⁹ m = 10⁻⁷ cm)
ν - Frequência de absorção (cm⁻¹)

1.0 INTRODUÇÃO

1.1 Os Compostos Meso-iônicos

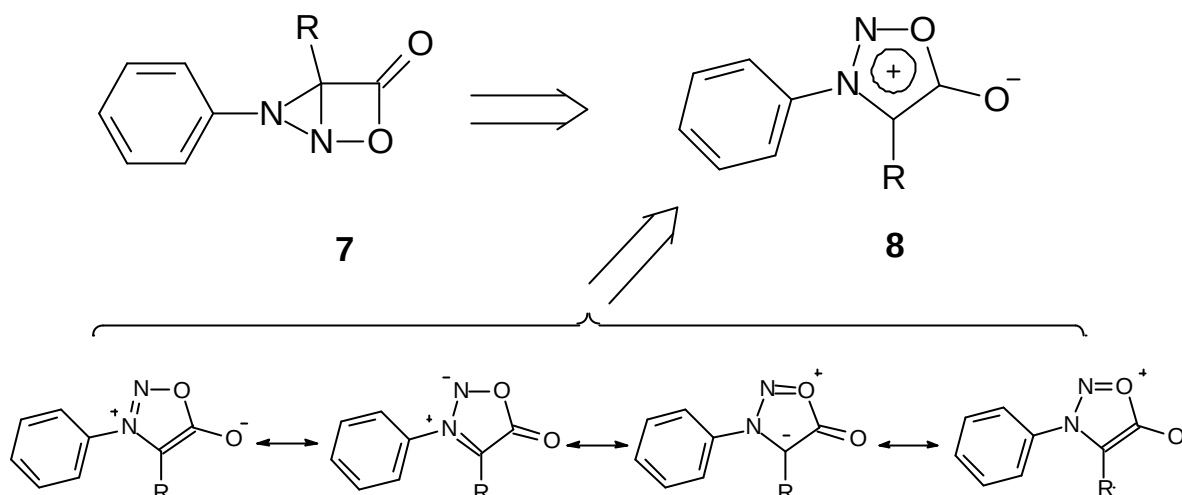
1.1.1 Histórico

Os compostos meso-iônicos são conhecidos desde o fim do século XIX, quando precisamente em 1882, ainda sem esta terminologia, Emil Fisher e Emil Besthorn sintetizaram o primeiro composto, a desidrotiazona (1) (NEWTON & RAMSDEN, 1982) cita (FISHER & BESTHORN, 1882). Posteriormente, Besthorn sintetizou novos compostos, dentre esses o 2 (NEWTON & RAMSDEN, 1982) cita (BESTHORN, 1904), que ficou conhecido como corante vermelho de Besthorn. Um pouco mais adiante, já nos fins do século XIX e início do século XX, Max Busch descreveu a preparação de novos compostos (3-6) (NEWTON & RAMSDEN, 1982). A década de 1930 ficou marcada pelos estudos realizados na Universidade de Sydney, Austrália, pelos pesquisadores Earl e Mackney, que em 1935 sintetizaram compostos da classe dos 1,2,3-oxadiazólio-5-olatos, que ficaram conhecidos, então, por “sidnonas”. Dentre estes compostos, estava a N-fenilsidnona, para a qual propuseram, inicialmente, sua estrutura como sendo uma γ -lactama (7), dentro dos limites de conhecimento das ligações covalentes da época (EARL & MACKNEY, 1935).



Em 1938, Schönberg reconheceu que os compostos (3-6) poderiam ser representados por um híbrido de ressonância, inclusive a fenilsidnona (7), melhor representada pela estrutura 8 (Esquema 1) (SCHÖNBERG, 1938).

Em 1946, Baker e Ollis demonstraram que a fenilsidnona (8), incluindo os derivados 3 - 6, faziam parte de uma família de heterocíclicos (betaínas), descrevendo-os pela primeira vez, no idioma inglês, como “meso-ionic” (mesomeric + ionic) (NEWTON & RAMSDEN, 1982) cita (BAKER et al, 1950).



Esquema 1: Estruturas propostas para a fenilsidnona.

Em 1949 Baker et al (NEWTON & RAMSDEN, 1982) cita (BAKER et, 1950) estabeleceram regras para o reconhecimento de um composto mesoiônico, que eram:

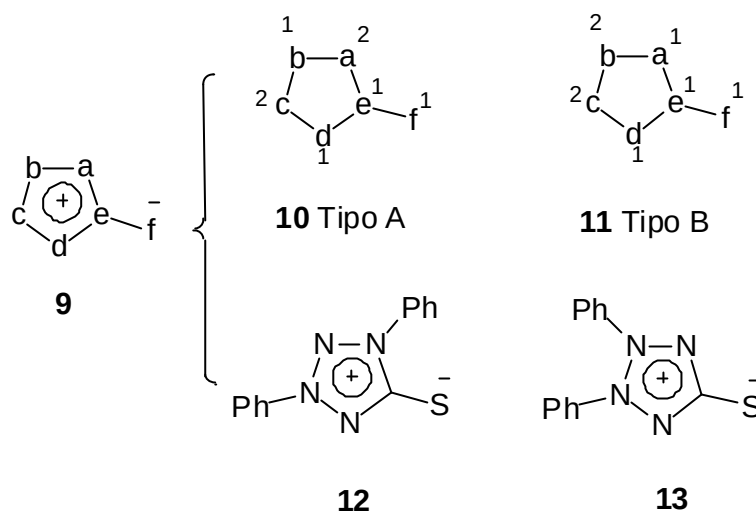
- O composto deveria conter um anel aromático heterocíclico de cinco ou seis átomos
- Todos os átomos do anel seriam doadores de elétrons π , para formar um sexteto deslocalizado.
- O anel deveria apresentar uma carga parcial positiva, balanceada por uma carga negativa em um átomo ou grupo α -exocíclico.
- O anel deveria ser planar ou quase planar, contendo considerável energia de ressonância.

Uma definição mais moderna do que é um composto mesoiônico afirma que “um composto pode ser considerado mesoiônico quando possuir um anel heterocíclico de cinco membros que não possa ser representado satisfatoriamente por alguma estrutura covalente ou polar, e que, possua um sexteto de elétrons associado aos cinco átomos do anel” (OLLIS & RAMSDEN, 1976).

Os compostos mesoiônicos são, portanto, heterocíclicos de estruturas não convencionais, não podendo desta maneira, serem representados pela forma covalente clássica, das ligações σ e π . São possuidores de cargas de polaridades contrárias que se encontram deslocalizadas pelo anel.

De acordo com esta definição, os compostos mesoiônicos formam um sistema que pode ser representado pela fórmula geral **9**. As letras a-f, em **10** (tipo A) e em **11** (tipo B), são átomos de carbono ou heteroátomos e os algarismos sobrescritos, correspondem ao número de elétrons π com que cada átomo contribui para o sistema.

O composto **12** representa o tipo A e o composto **13** representa o tipo B.



Esquema 2: Tipos de sistemas propostos para os mesoiônicos

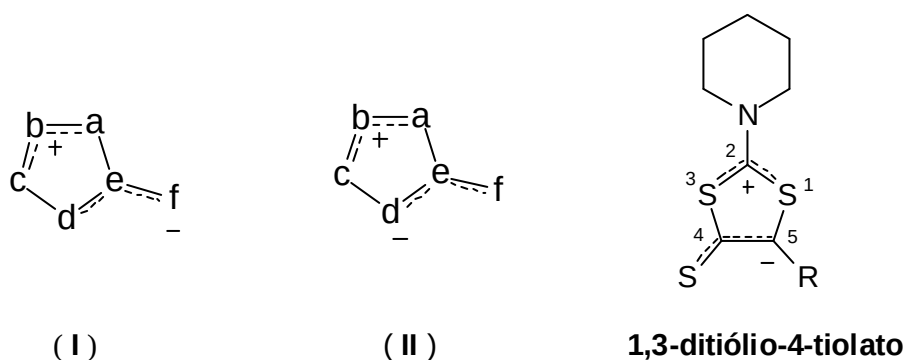
Embora estes dois tipos de compostos mesoiônicos possuam poucas diferenças em suas propriedades químicas, contudo uma delas é marcante, que é a possibilidade de sofrer reação de cicloadição 1,3-dipolar, mais viável no tipo A.

Perguntas freqüentes são feitas quanto a estrutura dos compostos mesoiônicos, e em geral relacionadas com:

- O grau de separação das cargas.
- A ordem de ligação, principalmente da ligação que envolve a separação das cargas.
- A deslocalização eletrônica e a aromaticidade.

Em 1996, baseados nestas questões e em estudos teóricos (métodos semi-empíricos de MNDO/PM3 e AM1), OLIVEIRA *et al* (1996) descreveram os compostos mesoiônicos como sendo “betaínas heterocíclicas com anel planar de cinco membros com um α -átomo lateral no mesmo plano do anel e com momento de dipolo da ordem de 5D”. A região que inclui o α -átomo, com cargas π negativas, estaria associada ao HOMO (orbital molecular de fronteira preenchido de mais alta energia) e a outra região, com cargas π positivas, estaria associada com LUMO (orbital molecular de fronteira não preenchido de mais baixa energia).

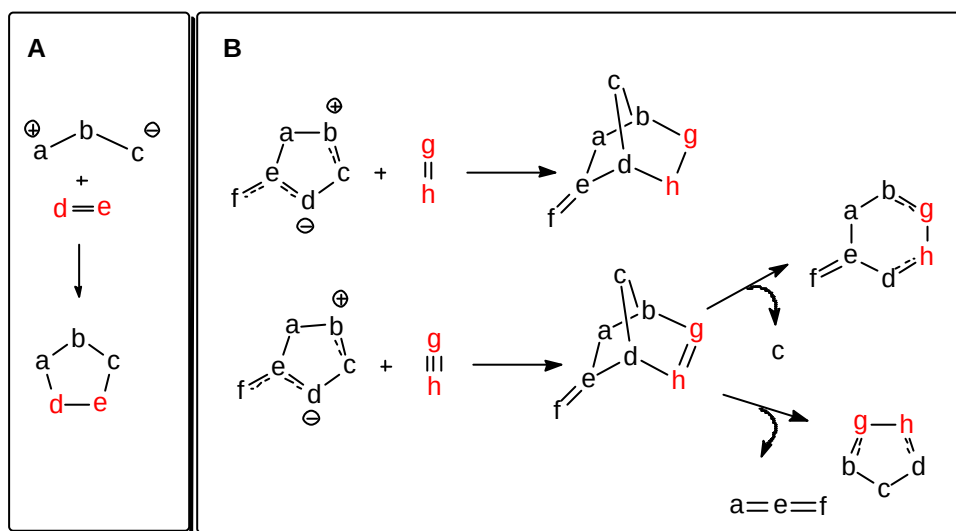
Desta maneira, propuseram duas estruturas representativas para os compostos mesoiônico do tipo A, que compreendem a grande maioria dos derivados mesoiônicos, que são as estruturas **I** e **II**. Para o sistema 1,3-ditiólio-4-tiolato alvo desta tese, por exemplo, sugeriu-se a estrutura **II** do tipo A, como a mais adequada, onde a densidade eletrônica do HOMO estaria concentrada no carbono C-5 e a deficiência de carga do LUMO estaria concentrada no carbono C-2. Este fato é coerente com a definição deste sistema como um 1,3-dipolo, portanto, capaz de fazer reações de cicloadição 1,3-dipolar (OLIVEIRA *et al*, 1996).



1.1.2 Reações de Cicloadição 1,3-Dipolar

Os compostos mesoiônicos são heterocíclicos que sempre chamaram a atenção, em função de suas características estruturais não convencionais, envolvendo 1,3-dipolos mascarados por um grau de ressonância variável (NEWTON et al, 1982). Ademais, têm também apresentado interesse devido às diversificadas atividades biológicas que essas substâncias apresentam (GRYNBERG et al, 1992; HAJID et al, 1995). Atualmente, a atenção da moderna síntese orgânica, na maioria dos trabalhos publicados, foca a utilização destes compostos como possíveis “sintons”, na obtenção de novos derivados heterocíclicos.

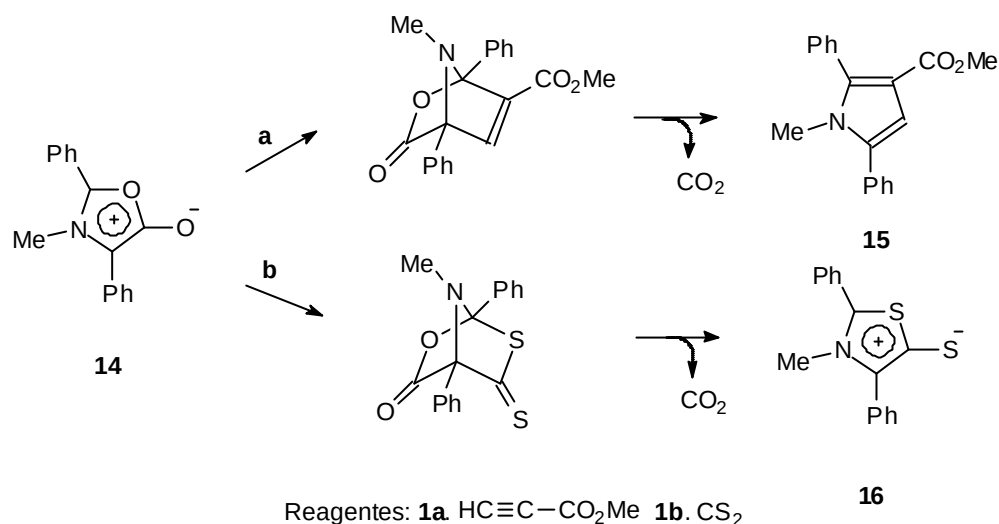
Reações de cicloadição 1,3-dipolar $[3\pi+2\pi]$, como as reações de Diels-Alder $[4\pi+2\pi]$, são reações de cicloadição concertadas (Esquema 3, A). Os compostos mesoiônicos fazem reações de cicloadição 1,3-dipolar ou cicloadição $[3+2]$, através de seus 1,3-dipolos com 1,2-dipolarófilos como alcinos, alcenos, dissulfeto de carbono, cianatos, isotiocianatos e etc. (Esquema.3, B), onde o cicloaduto transiente formado, possui uma estabilidade variável (OSTERHOUT et al, 1994).



Esquema 3: (A) Esquema geral para reações 1,3-dipolar
(B) Esquema para compostos mesoiônicos.

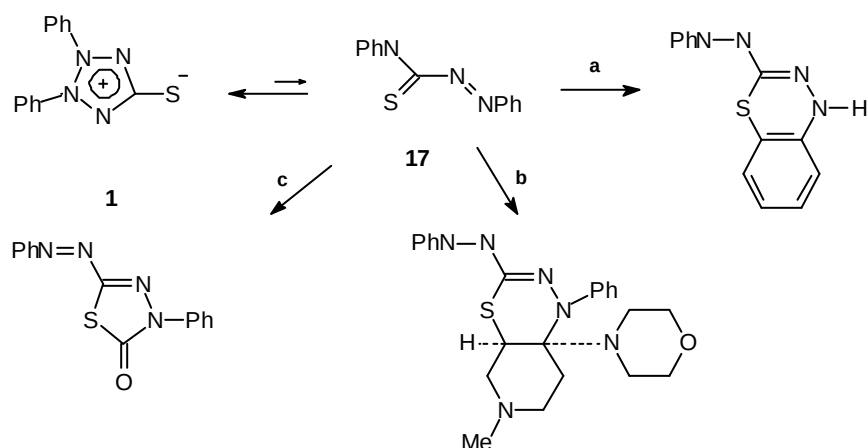
Dentre os alcinos mais utilizados estão: o DMAD - acetileno dicarboxilato de dimetila (considerado padrão) e o propiolato de metila (ARÉVALO et al, 2000; ÁVALOS et al, 1996; ÁVALOS et al 2000; KAPPE et al, 1997). Os alcenos utilizados nas reações de 1,3-cicloadição são bem diversificados, como os anidridos maleico e N-fenilmaleico, ligações duplas que podem se encontrar em cadeias terminais, nas reações intramoleculares (KAPPE, 1997) ou ainda em ciclodienos (SPONHOLZ III et al, 2000) ou heterodienos (ÁVALOS et al, 2000; ARÉVALO et al, 1999).

Os compostos mesoiônicos do tipo A, são mais adequados para as reações de cicloadição 1,3-dipolar (OSTERHOUT et al, 1994) e um bom exemplo está exemplificado no Esquema 4 (NEWTON & RAMSDEN, 1982), onde o derivado **14** do sistema 1,3-oxazolio-5-olato sofre interconversão para um novo sistema 1,3-tiazolio-5-tiolato **16** (rota **b**) ou então forma um novo derivado heterocíclico **15** (rota **a**), de cinco átomos, não mesoiônico e sem cargas.



Esquema 4: Reações envolvendo mesoiônicos com sistema do Tipo A

Os compostos do tipo B, como a desidroditiazona (**1**), sofrem fácil abertura do anel e suas reações formam derivados em que os mecanismos propostos são mais consistentes com o tautômero não heterocíclico **17** (Esquema 5), (NEWTON & RAMSDEN, 1982).

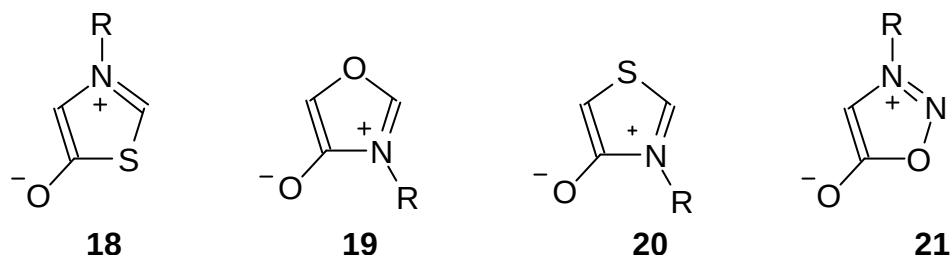


Reagentes: **a.** $\text{MeCO}_2\text{H}, \Delta$ **b.** $\text{Fe}_2(\text{CO})_{10}$, **c.** 1,2,5,6-tetraidro-1-metil-4-morfolinopiridina

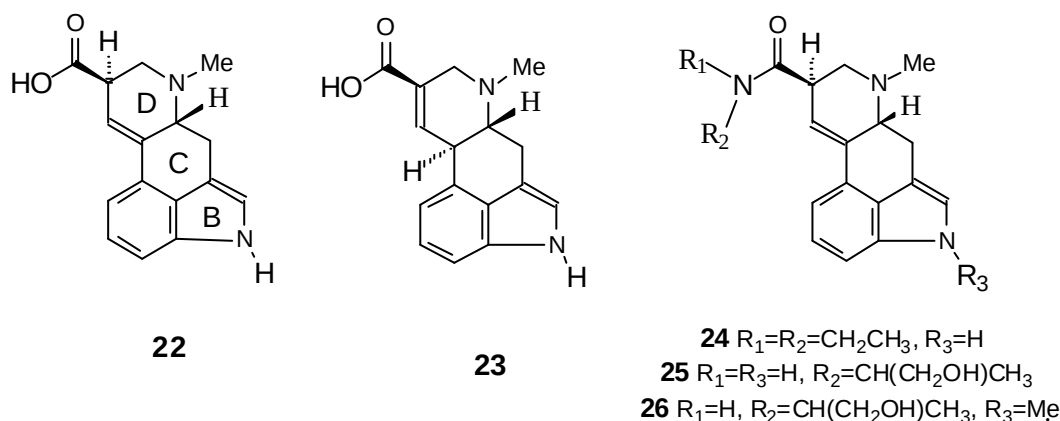
Esquema 5: Reações envolvendo mesoiônicos com sistema do Tipo B

1.1.2.1 Reações de cicloadição em sidnonas, munchnonas, isomunchnonas, isotiomunchnonas

As munchnonas (**18**, 1,3-tiazolio-5-olatos), principalmente, mas também as isomunchnonas (**19**, 1,3-oxazólio-4-olatos), as tioisomunchnonas (**20**, 1,3-tiazólio-4-olatos), assim como as sidnonas (**21**, 1,2,3-oxadiazólio-5-olatos), são os compostos mesoiônicos que mais despertam a atenção em trabalhos envolvendo reações de cicloadição 1,3-dipolar (ARÉVALO et al, 1999; 2000; ÁVALOS et al, 1996 e 2000; KAPPE et al, 1997; SPONHOLTZ III et al, 2000; MARINO et al, 1995; PADWA et al, 1997; DELLA CROCE et al, 1999; DEWICK, 1998). Esta maior atenção se deve, provavelmente, ao fato destes compostos levarem a formação de novos derivados heterocíclicos com atividades biológicas.

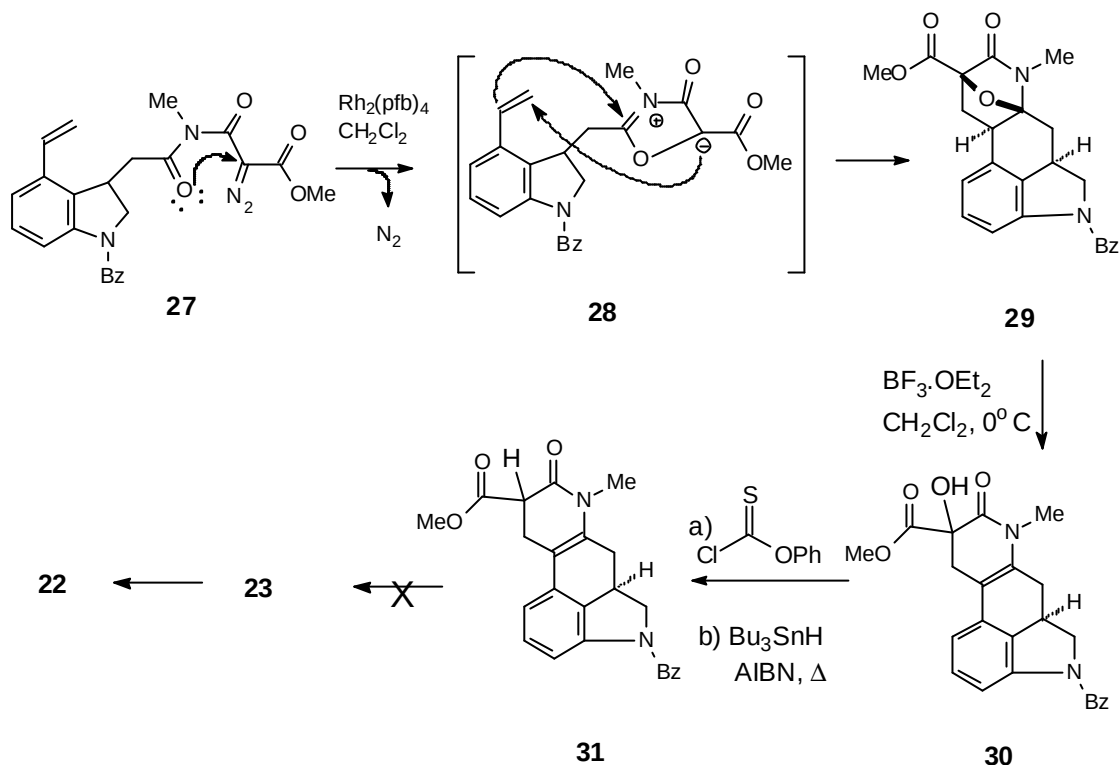


As isomunchnonas têm mostrado serem modelos flexíveis como intermediários de reações de cicloadição interna, na síntese de produtos naturais (OSTERHOUT et al, 1994; KAPPE et al, 1997; MARINO et al, 1995; PADWA et al, 1997). Um dos exemplos mais interessantes e até de certa maneira sofisticado, está na síntese do sistema dos anéis quinolínicos C e D presentes em alcalóides do Ergot (do fungo *Claviceps purpurea*) (MARINO et al, 1995; DEWICK et al, 1998). Estes alcalóides sejam de origem natural, como o ácido lisérgico (**22**) e paspálico (**23**) ou semi-sintéticos, como a dietilamina do ácido lisérgico (LSD) (**24**), a metilergonovina (**25**) e a metisergida (**26**), são utilizados no tratamento de enxaquecas agudas de natureza moderada e grave (DEWICK, 1998).



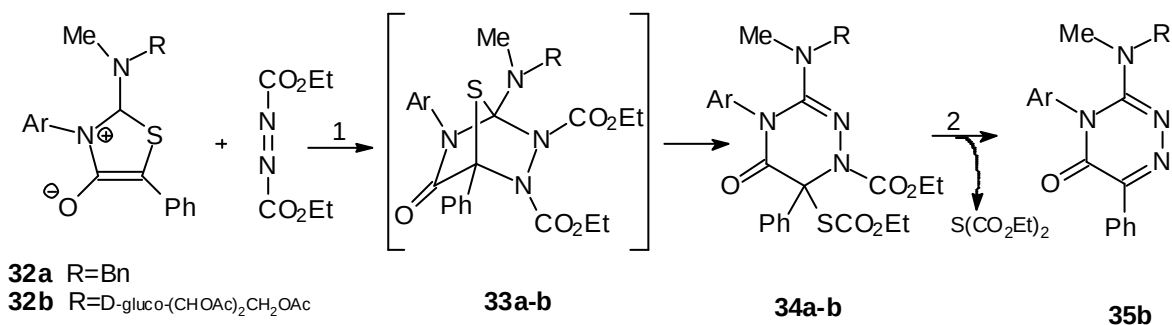
MARINO *et al* (1995) utilizando a alquenil diazoimida adequadamente substituída (**27**), obtida de etapas anteriores com acetato ou perfluorobutirato de ródio (II) como agente ciclizante, obteve o intermediário transiente **28** (isomunchnona) que em cascata sofre reação de 1,3-cicloadição intramolecular, para fornecer o cicloaduto **29** com 93% de rendimento. O posterior tratamento de **29** com $BF_3 \cdot OEt_2$, levou a enamida (**30**), com rendimento quantitativo, que após reações adequadas (Esquema 6), forneceu

o amido éster (**31**). Embora, várias tentativas de isomerização de **31**, para obter o ácido paspálico (**23**), que por hidrólise alcalina levaria ao **22**, tenham falhado, ficou evidenciado o potencial da cicloadição intramolecular, das isomunchnonas como intermediárias, na obtenção dos anéis C e D do esqueleto quinolínico da família dos alcalóides do Ergot.



Esquema 6: Isomunchnonas como intermediários na síntese de produtos naturais.

Triazinas são uma classe de compostos amplamente utilizados como herbicidas antifotosintéticos em todo o mundo. AREVALO *et al* (1999) obtiveram derivados 1,2,4-triazínicos interessantes, ao reagir as tioisomunchnonas (**32a-b**) com azodicarboxilato de dietila em CH_2Cl_2 a 25°C , que após passar pelos cicloadutos intermediários (**33a-b**), não isolados, forneceu as triazinonas (**34a-b**). Quando (**34b**) foi refluxado em tolueno, forneceu a triazinona descarboxilada (**35b**) (Esquema 7).



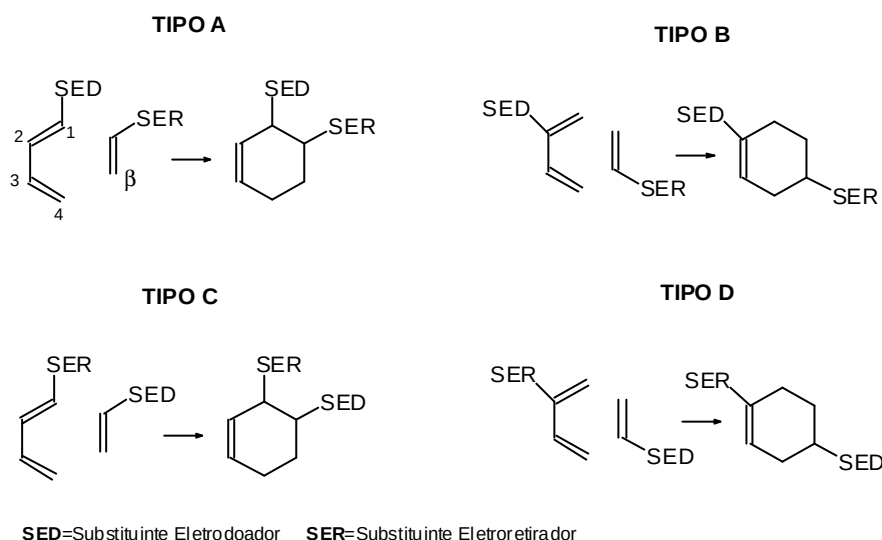
Ar=Ph ou 4-MeOC₆H₄ Condições: 1. CH_2Cl_2 , 25°C 2. Tolueno, Δ ; somente com **34b**,

Esquema 7: Triazinas obtidas a partir da reação 1,3-dipolar de tioisomunchnonas com azodicarboxilato de dietila.

1.1.2.2 Regioquímica nas reações de cicloadição 1,3-dipolar

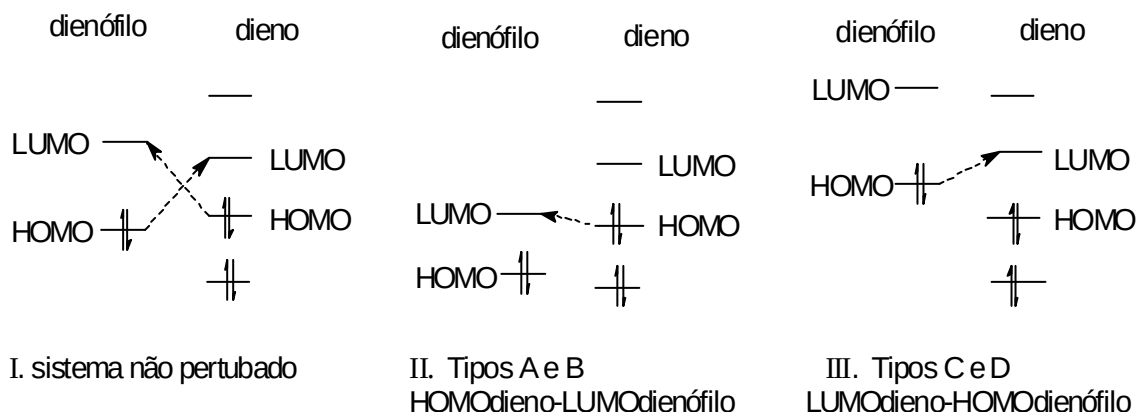
Para melhor compreendermos a regioquímica nas reações de cicloadição 1,3-dipolar, é interessante fazermos uma breve recapitulação das reações de Diels-Alder ou reações de cicloadição $[4\pi + 2\pi]$ concertadas. Estas reações são conceituadas na teoria da conservação da simetria dos orbitais de fronteira.

Nas reações do tipo A e B (Esquema 8), os orbitais de fronteira serão ψ_2 do dieno, que é o HOMO (orbital molecular ocupado de maior energia) e π^* do dienófilo, que é o LUMO (orbital molecular desocupado de menor energia). No dienófilo, os substituintes eletroretiradores diminuem a energia dos orbitais de fronteira e no dieno, os substituintes eletrodoadores aumentam a energia destes orbitais. Nas reações do tipo C e D, as situações são inversas (CAREY & SUNDBERG, 1993; MACKIE et al, 1990).



Esquema 8: Efeito dos substituintes nas reações de Diels-Alder

Uma avaliação dos coeficientes atômicos dos orbitais de fronteira, nos indicará qual será a regioquímica mais adequada (Esquema 9). Por exemplo, nas reações do tipo A e B com dienófilos possuindo substituintes eletroretiradores, os orbitais π^* (LUMO) terão coeficientes mais elevados no carbono β . Nos dienos, os orbitais ψ_2 (HOMO) terão valores mais elevados para o carbono C-4. Logo, a regioquímica será regida pela interação $\text{HOMO}_{\text{dieno}}\text{-LUMO}_{\text{dienófilo}}$.



Esquema 9: A influência dos orbitais de fronteira na determinação da regioquímica.

1.1.2.3 O Efeito dos Substituintes

SUSTMANN (1971), desenvolveu um modelo para os mecanismos das reações de cicloadição 1,3-dipolares, baseado na teoria da perturbação dos orbitais de fronteira, conceituado nas interações do HOMO e LUMO do dipolarófilo (dienófilo) e do 1,3-dipolo, respectivamente. Este modelo baseia-se na aproximação orbitalar de duas moléculas, da mesma maneira como se empregam os princípios da conservação da simetria orbitalar para as reações de Diels-Alder concertada. Nesta aproximação, os orbitais simétricos (S) e anti-simétricos (A), das duas moléculas começam a interagir, e no estado de transição, novos orbitais, são formados. O orbital HOMO (S) do dipolarófilo interage com o orbital LUMO (S) do 1,3-dipolo e vice-versa.

Segundo SUSTMANN (1971), a magnitude da estabilização do complexo formado, no estado de transição, é função da diferença de energia entre os orbitais que estão se interagindo. Os substituintes afetarão a energia dos orbitais e mudarão sua relativa separação.

Na Figura 1 são colocados vários arranjos hipotéticos das interações dos orbitais moleculares de fronteira, HOMO (abaixo da linha pontilhada) e LUMO (acima da linha pontilhada), do dipolarófilo (azul) e do 1,3-dipolo (vermelho), relativos um ao outro.

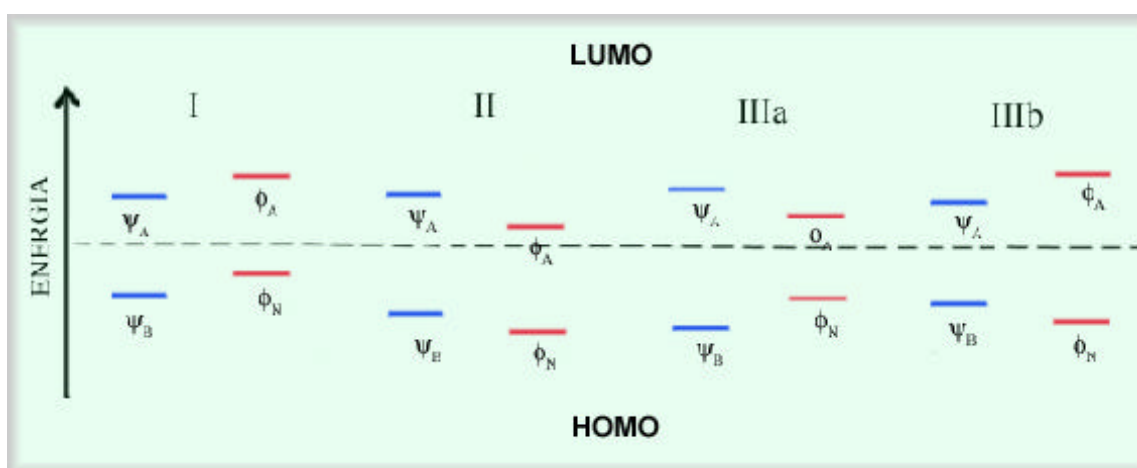


Figura 1. Arranjos hipotéticos dos orbitais de fronteira HOMO (abaixo da linha pontilhada) e LUMO (acima da linha pontilhada) do dipolarófilo (azul) e do 1,3-dipolo (vermelho).

Os arranjos hipotéticos, de acordo com a Fig. 1 são classificados como:

- Tipo I ou normal (Controle $\text{HOMO}_{1,3\text{-dipolo}}\text{-LUMO}_{\text{dipolarófilo}}$): A separação dos orbitais levam à interação $\phi_N\text{-}\psi_A < \psi_B\text{-}\phi_A$, onde substituintes eletrodadores no dipolarófilo desestabilizam o estado de transição, enquanto os eletroretiradores estabilizam.
- Tipo II ou inversa (Controle $\text{HOMO}_{\text{dipolarófilo}}\text{-LUMO}_{1,3\text{-dipolo}}$): A separação dos orbitais de energia levam à interação $\phi_N\text{-}\psi_A > \psi_B\text{-}\phi_A$, onde os substituintes doadores de elétrons no dipolarófilo estabilizam o estado de transição e substituintes eletroretiradores desestabilizam o estado de transição.

c) Tipo IIIa e IIIb ou neutras: A separação dos orbitais leva à uma interação neutra $\phi_N \Psi_A \sim \Psi_B - \Psi_A$, onde tanto substituintes doadores quanto retiradores de elétrons aumentam a velocidade da reação de cicloadição.

A teoria da perturbação de primeira ordem pode ser utilizada para prever quando um substituinte irá aumentar ou abaixar a energia orbitalar. Um substituinte eletrodoador irá aumentar a energia orbitalar, enquanto o substituinte eletroretirador fará o contrário.

Tomando como exemplo, o Tipo I, SUSTMANN (1971) construiu um modelo mais informativo, que mostra as interações dos orbitais moleculares de fronteira no estado de transição, levando em conta a natureza dos substituintes (Figura 2):

a) Substituintes eletroretiradores no dipolarófilo: Estes substituintes irão abaixar a energia de ψ_A e ψ_B , aproximando os orbitais ψ_A e ϕ_N . Na prática, torna a interação ψ_2 mais forte, resultando numa estabilização do estado de transição. Embora ocorra uma desestabilização gerada pela menor interação entre ψ_B e ϕ_A , pois estarão mais distanciados, este efeito é de menor intensidade que o efeito estabilizador gerado pela aproximação de ψ_A e ϕ_N . Como consequência a interação $\text{HOMO}_{\text{ânion alílico}} - \text{LUMO}_{\text{etileno}}$ irá dominar ou controlar a reação.

b) Substituintes eletrodoadores no dipolarófilo: Tais substituintes irão aumentar a energia de ψ_A e ψ_B . A consequência imediata é que ψ_A e ϕ_N terão uma interação menos intensa que ψ_B e ϕ_A . No entanto, para uma mesma quantidade de elétrons envolvidos na interação, substituintes eletrodoadores são menos efetivos que eletroretiradores, para provocar uma variação de energia nos orbitais.

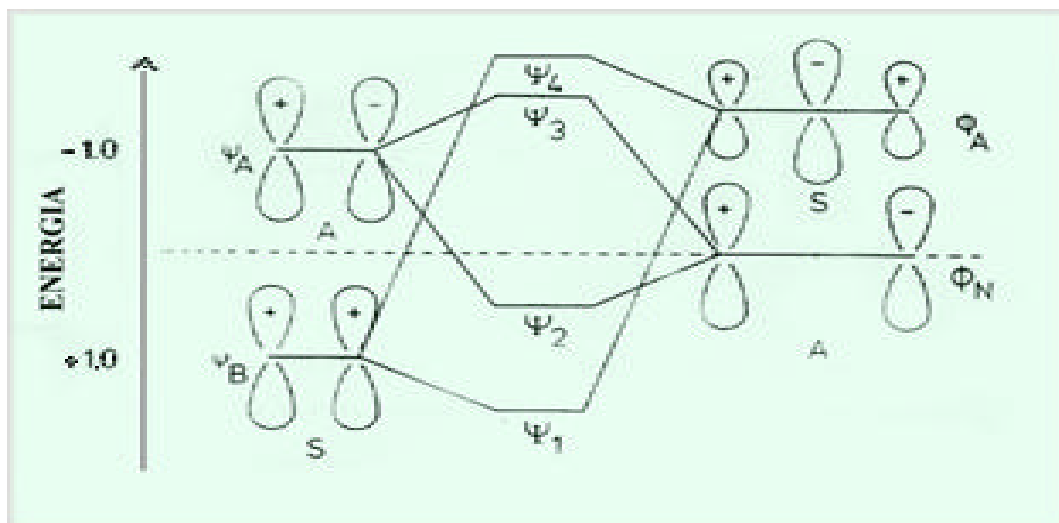


Figura 2. Diagrama da formação da simetria orbitalar do HOMO e LUMO para o etileno (dipolarófilo) e o ânion alílico (1,3-dipolo), com os correspondentes orbitais de energia.

De uma maneira geral, substituintes retiradores e doadores de elétrons incrementam a reatividade nas reações cicloadição 1,3-dipolar. Contudo a adição de ambos em lados opostos do dipolarófilo, como por exemplo no éster β -dimetilaminoacrílico, leva a um efeito desprezível.

A adição simétrica de um segundo substituinte retirador de elétrons no dipolarófilo ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_3$ $\xrightarrow{\text{CH}_3$ $\text{CO}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_3$), leva a um efeito multiplicativo da velocidade da reação.

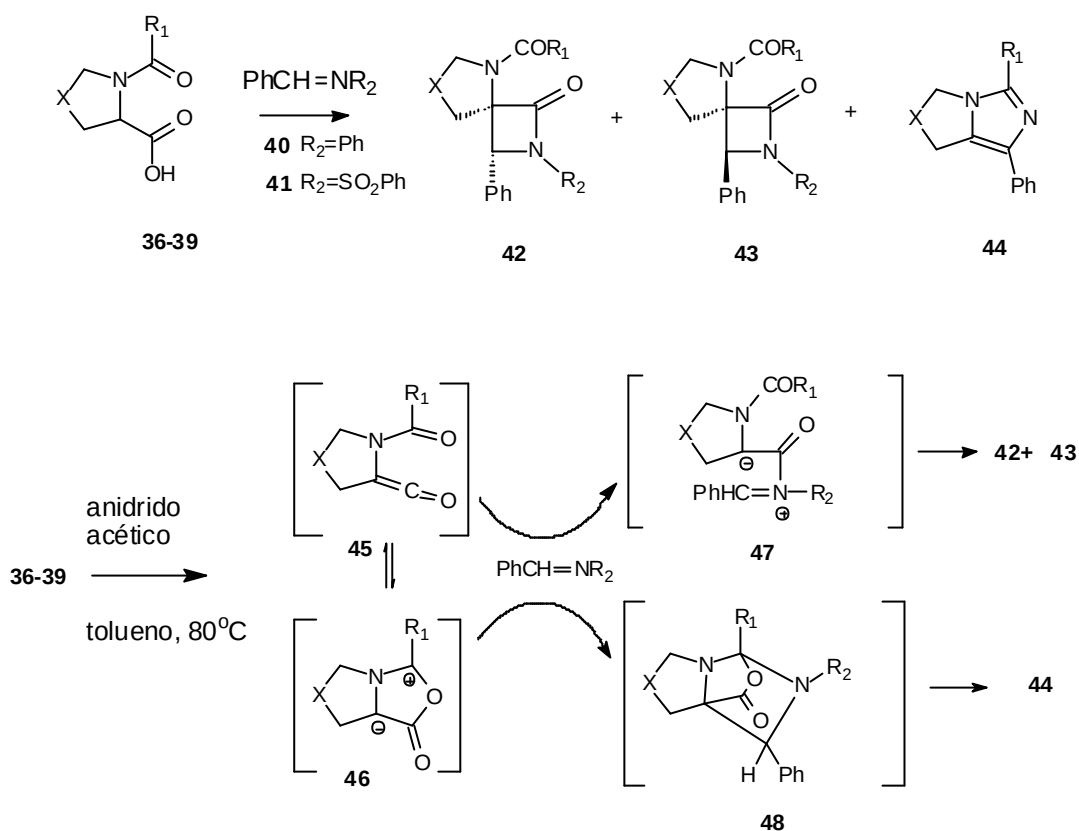
A conjugação no dipolarófilo pode em muitos casos, aumentar a velocidade da reação de cicloadição 1,3-dipolar. Este fato pode ser explicado devido à expansão do sistema π , que aumenta a energia do HOMO e abaixa a do LUMO, quando comparados com o etileno não substituído. Embora as duas interações intermoleculares sejam fortalecidas, haverá uma redução da energia do estado de transição (SUSTMANN, 1971). De maneira semelhante agem os catalisadores (ácidos de Lewis), que ao formar complexos com o oxigênio da carbonila dos substituintes eletroretiradores, incrementam a deslocalização ou simplesmente aumentam o efeito retirador (KAPPE, 1997; MARINO et al, 1995; PADWA, 1997; CAREY & SUNDBERG, 1993; SAKAI et al, 1999).

A literatura de uma maneira geral, coloca a propriedade de sofrer reações de cicloadição 1,3-dipolar dos compostos mesoiônicos, como uma característica dos derivados do tipo A (NEWTON & RAMSDEN, 1982; OLIVEIRA et al, 1996; OSTERHOUT et al, 1994). DALLA CROCE *et al* (1999a e 1999b), fizeram um interessante trabalho de cicloadição 1,3-dipolar em munchononas do tipo A, focando as seguintes variáveis, abaixo enumeradas:

- a) Adicionando substituintes que estabilizam a estrutura cíclica em detrimento da aberta.
- b) Aumentando a deslocalização do dipolarófilo, fato que leva a um incremento no controle do dipolo HOMO, ao diminuir a energia do dipolo LUMO do dienófilo.
- c) Diminuindo a tensão no anel bicíclico do intermediário mesoiônico formado.

DALLA CROCE *et al* (1999), inicialmente, ao fazer a reação dos N-acil- α -aminoácidos (**36a**, $R_1 = \text{Ph}$) e (**36b**, $R_1 = \text{Me}$) com a N-(fenilmetileno)amina (**40**) (Esquema 10), obteve somente as espiro- β -lactamas (**42** e **43**) correspondentes (Tab. 1, linhas 1 e 2). Estes produtos foram obtidos de forma semelhante àqueles obtidos a partir de compostos mesoiônicos do tipo B, que passam por uma estrutura de forma aberta, neste caso o intermediário transiente (**45**), e a seguir pelo zwitterion (**47**). Ao mudar o dienófilo para a N-(fenilmetileno)benzenosufonamida (**41**), observou-se o aparecimento do imidazol (**44b**), a partir do N-acil- α -aminoácido (**36a**, $R_1 = \text{Ph}$) (Tabela 1, linha 4), coerente com um mecanismo de cicloadição 1,3-dipolar, que passa pelo intermediário mesoiônico transiente (**46**, münchnona) e pelo cicloaduto (**47**) correspondentes, seguido de perda de uma molécula de CO_2 . O aparecimento do imidazol (**44b**) é justificado pelos seguintes aspectos abaixo enumerados:

- a) Os efeitos eletrônicos para $R_1 = \text{fenila}$ do N-acil- α -aminoácido (**36b** e **38e**), quando comparados com $R_1 = \text{metila}$ em (**36a** e **38d**), trazem maior estabilidade ao anel dos intermediários mesoiônicos transientes (**46**) correspondentes, (Tabela 1, linhas 4 e 7).
- b) A dupla $\text{C}=\text{N}$ do dipolarófilo (**41**), é mais polarizada que em **40**, em função do grupamento retirador de elétrons. Ocorre então, um incremento da reatividade desta imina frente a reações 1,3-dipolar. Estima-se que a energia do LUMO do dipolarófilo **41**, foi reduzida em comparação ao **40**, fato que corresponde a um aumento no controle do dipolo HOMO na reação de cicloadição.
- c) A redução da tensão no anel para $\text{X} = \text{S}$ e $\text{X} = (\text{CH}_2)_2$ favoreceu a estabilização do intermediário mesoiônico bicíclico (**46**), por conseguinte, ao mecanismo da reação 1,3-dipolar para a formação dos intermediários bicíclicoadutos (**48**) correspondentes (Tabela 1, linhas 4, 8 e 9).

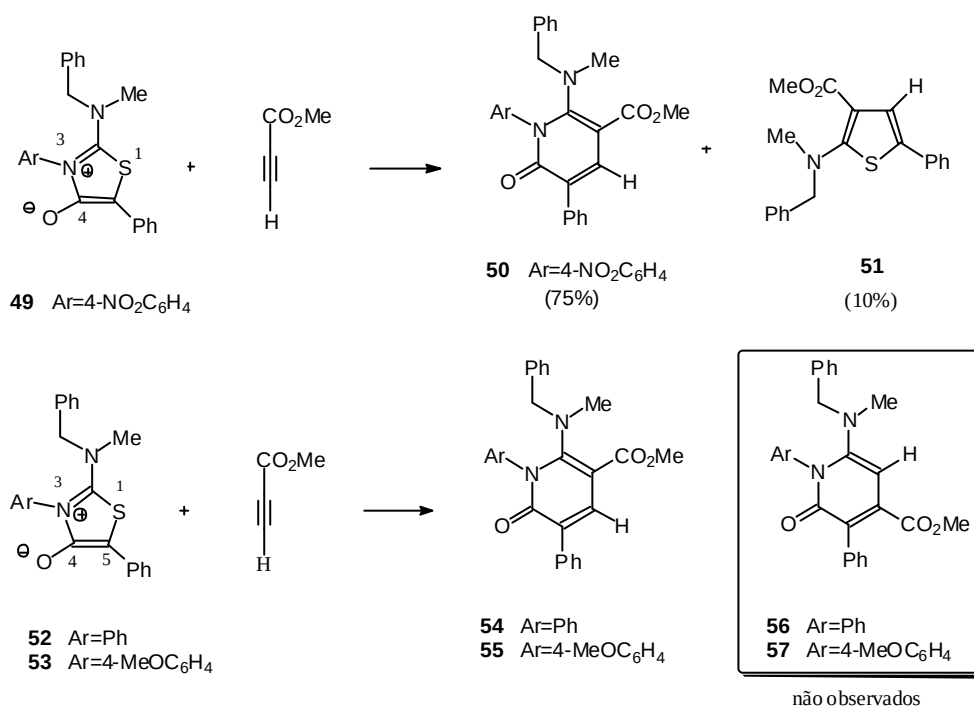


Esquema 10: A influência dos substituintes nas reações de cicloadição em compostos mesoiônicos do Tipo A.

Tabela 1: Razão molar entre os produtos obtidos da reação dos dipolarófilos **40** e **41** com N- α -aminoácidos: Via intermediário transiente com estrutura de forma aberta (**45**) e via intermediário transiente com estrutura de forma bicíclica (**46**).

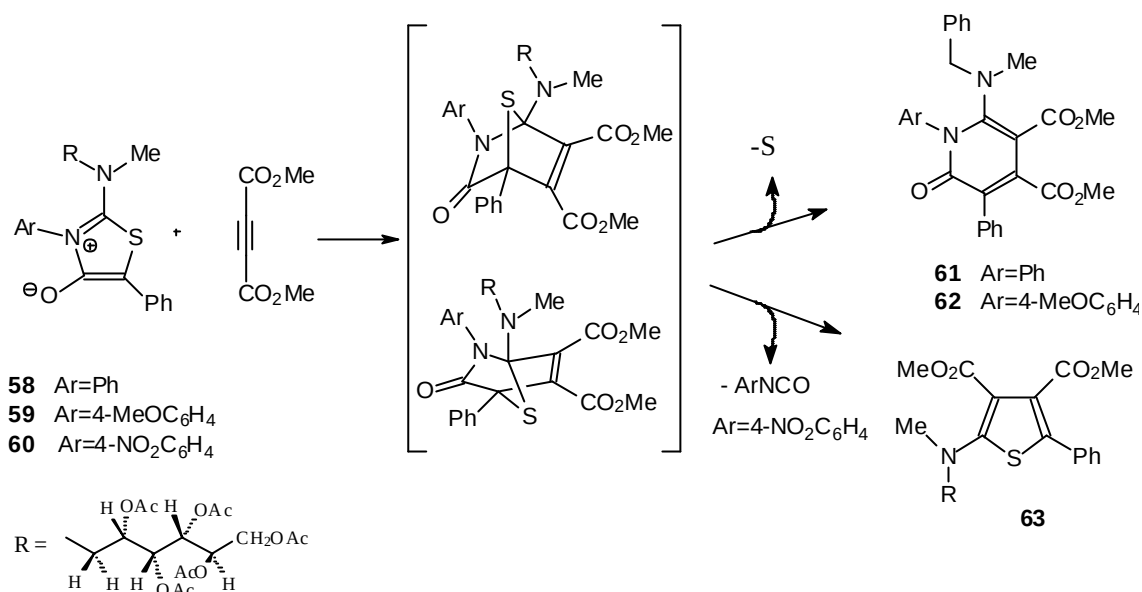
N- α -aminoácido	dienos	Produtos	razão
1) 36a X=S $\text{R}_1=\text{Me}$	$\text{R}_2=\text{Ph}$	(42a+43a):(44a)	100 : 0
2) 36b X=S $\text{R}_1=\text{Ph}$	$\text{R}_2=\text{Ph}$	(42b+43b):(44b)	100 : 0
3) 36a X=S $\text{R}_1=\text{Me}$	$\text{R}_2=\text{SO}_2\text{Ph}$	(42a+43a):(44a)	100 : 0
4) 36b X=S $\text{R}_1=\text{Ph}$	$\text{R}_2=\text{SO}_2\text{Ph}$	(42b+43b):(44b)	44 : 56
5) 37c X=O $\text{R}_1=\text{Ph}$	$\text{R}_2=\text{SO}_2\text{Ph}$	(42c+43c):(44c)	100 : 0
6) 38d X=CH ₂ $\text{R}_1=\text{Me}$	$\text{R}_2=\text{SO}_2\text{Ph}$	(42d+43d):(44d)	100 : 0
7) 38e X=CH ₂ $\text{R}_1=\text{Ph}$	$\text{R}_2=\text{SO}_2\text{Ph}$	(42e+43e : (44e)	75 : 25
8) 39f X=(CH ₂) ₂ $\text{R}_1=\text{Me}$	$\text{R}_2=\text{SO}_2\text{Ph}$	(42f+43f) : (44f)	0 : 100
9) 39g X=(CH ₂) ₂ $\text{R}_1=\text{Ph}$	$\text{R}_2=\text{SO}_2\text{Ph}$	(42g +43g):(44g)	0 : 100

ARÉVALO *et al* (2000) fizeram um interessante trabalho de reações de cicloadição 1,3-dipolar, envolvendo regioquímica com efeitos de substituintes no 1,3-dipolo e no dipolarófilo. A tioisomunchnona (49) (Esquema 11), com substituinte eletroretirador na posição 3 do anel mesoiônico, reagiu com o propiolato de metila, dipolarófilo não simétrico, fornecendo a piridona (50) e o tiofeno (51), com rendimentos de 75 e 10%, respectivamente. Sob as mesmas condições, as tioisomunchnonas (52), com substituinte relativamente neutro e 53 com substituinte eletrodoador, forneceu somente as piridonas 54 e 55 com rendimentos de 93 e 44%, respectivamente. Os possíveis regioisômeros 56 e 57 não foram observados em RMN de ^1H (400 MHz) do material cru.



Esquema 11: Reação 1,3-dipolar de tioisomunchnonas com propiolato de metila

ARÉVALO *et al* (1999) tinham conhecimento de trabalhos anteriores de ÁVALOS (1996 e 1999), que tioisomunchnonas possuidoras de substituintes dialquilamino na posição C-2, ao reagirem com olefinas e acetilenos, produziam efeitos interessantes no estereo-controle da fragmentação do cicloaduto formado. Desta maneira, reagiu as tioisomunchnonas (58-60) (Esquema 12), contendo um grupamento volumoso e rígido (R = alquilglicosídio), com DMAD nas mesmas condições do Esquema 11, já que o propiolato de metila não se mostrou suficientemente reativo. Novamente, as tioisomunchnonas 58 (Ar = Ph) e 59 (Ar = 4-MeOC₆H₄) produziram unicamente as piridonas 61 e 62 após a fragmentação dos cicloadutos formados. Contudo, diferentemente do Esquema 11, a tioisomunchnona 60 (Ar=4-NO₂C₆H₄) levou ao tiofeno 63 como único produto.



Esquema 12: Efeitos dos substituintes na reação de tioisomunchnonas com DMAD.

Aplicando os conhecimentos de orbitais de fronteiras e utilizando o software PM3 (versão Gaussian 94), foram calculados os coeficientes atômicos orbitais e das energias envolvidas, para prever a regioquímica das reações de cicloadição.

Através da análise das interações HOMO_{dipolo}-LUMO_{dipolarófilo} para os compostos **49**, **52** e **53** (HOMO) com relação ao propiolato de metila (LUMO), verificou-se que ΔE variou entre 7,64 e 8,02 eV (Tabela 2). Esta interação é mais favorável que a interação HOMO_{dipolarófilo}-LUMO_{dipolo}, que variou entre 9,76 e 10,18 eV. Portanto, esta reação de cicloadição, de acordo com o modelo de SUSTMANN (1971), será do Tipo I, de controle HOMO_{dipolo}-LUMO_{dipolarófilo}.

Analisando os valores calculados dos coeficientes atômicos orbitais, verifica-se que para o composto **49**, por exemplo, C-5 possui o valor mais elevado para o HOMO e para o propiolato de metila, C-3 possui o maior valor para o LUMO. Assumindo que as interações se darão entre orbitais HOMO e LUMO com maiores coeficientes atômicos, conclui-se que o modelo A (Figura 3) é o mais adequado.

Tabela 2: Energias e coeficientes dos orbitais de fronteira para as tioisomunchnonas **49**, **53** e **54** (1,3-dipolos) e para o propiolato de metila (dipolarófilo).

Composto	Orbital	Energia(eV)	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅
1,3-dipolo (49)	HOMO	-7,85		-0,19	-0,28	0,15	0,14
	LUMO	-1,81		-0,36	0,58	0,30	0,29
1,3-dipolo (53)	HOMO	-7,50		-0,18	-0,26	0,15	0,14
	LUMO	-1,39		-0,40	0,63	0,37	0,02
1,3-dipolo (54)	HOMO	-7,47		-0,21	-0,26	0,15	0,14
	LUMO	-1,81		-0,39	0,64	0,38	0,02
propiolato de metila	HOMO	-11,57		0,00	0,00	0,00	
	LUMO	- 0,17		-0,60	-0,42	0,61	

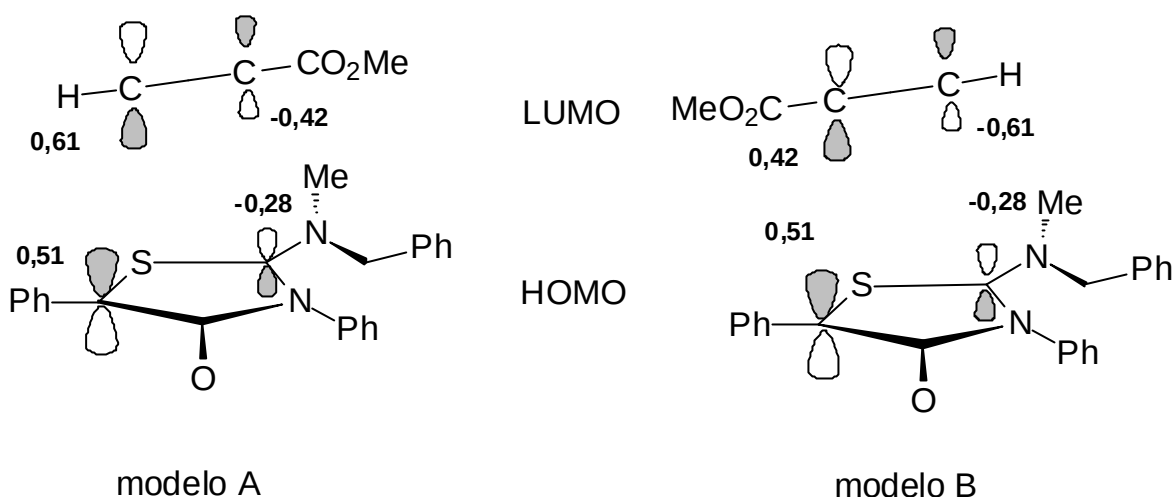
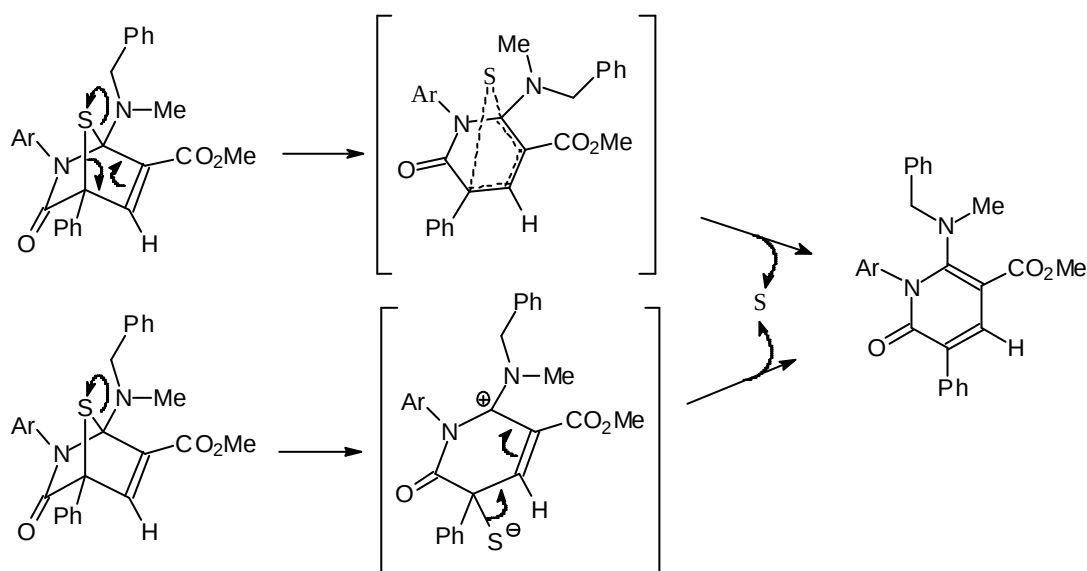


Figura 3: Modelos orbitales para a formação dos possíveis regioisômeros

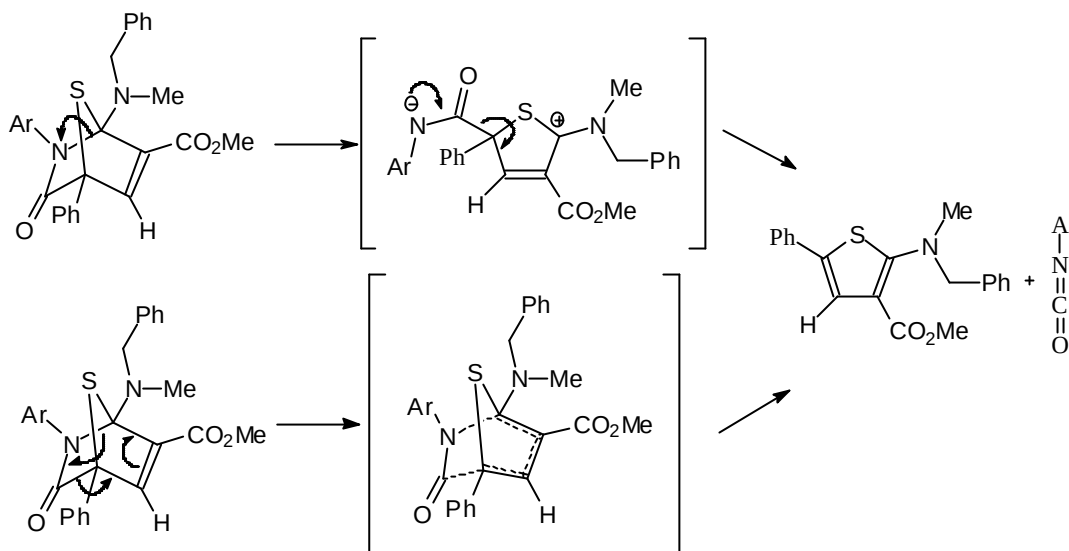
As especulações mecanísticas para a formação de tiofenos e piridonas, a partir das reações de cicloadição das tioisomunchnonas com acetilenos, passam pela fragmentação de intermediários cicloadutos (OSTERHOUT et al, 1994 e POTTS et al, 1974).

Embora não tenham sido isolados, ARÉVALO *et al* (2000) propuseram um processo queletrópico (concertado) e um mecanismo passo-a-passo, para a formação das piridonas e tiofenos que passam por cicloadutos. Em ambas propostas, a natureza do grupamento aromático ligado ao nitrogênio heterocíclico, interfere na estabilidade tanto do estado de transição concertado, quanto do intermediário dipolar (Esquema 13). Desta maneira grupamentos aromáticos eletrodoadores aumentariam a deslocalização em um mecanismo concertado ou simplesmente estenderiam a carga positiva sobre os demais átomos do anel heterocíclico, favorecendo a formação das piridonas.



Esquema 13: Mecanismos propostos por ARÉVALO *et al* (2000) para a formação de anel de 6 membros na reação de cicloadição 1,3-dipolar de tioisomunchnonas com propiolato de metila

Por outro lado, grupamentos aromáticos eletroretiradores irão estabilizar tanto um estado de transição concertado quanto um intermediário dipolar. Desta forma, a eliminação do isocianato aromático compete com a eliminação do enxofre, favorecendo a formação do tiofeno (Esquema 14).



Esquema 14: Mecanismos propostos ARÉVALO *et al* (2000) para a formação de anel com cinco membros na reação de cicloadição 1,3-dipolar de tioisomunchnonas com propiolato de metila.

1.1.3 Atividade Biológica dos Compostos Meso-iônicos

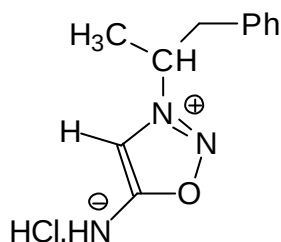
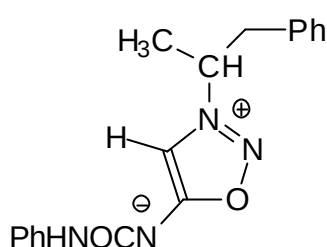
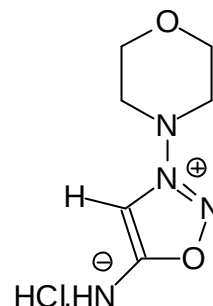
São várias as atividades biológicas relacionadas aos compostos meso-iônicos, muitas vezes, atribuídas à variação eletrônica do anel heterocíclico de natureza aromática, de forma planar ou quase planar e também à sua bipolaridade (GRYNBERG *et al*, 1992 e 1997; SANTOS *et al*, 2000; SILVIA *et al*, 1998).

KIER & ROCHE (1967), publicaram um dos primeiros trabalhos mostrando as atividades biológicas dos compostos meso-iônicos, onde se destacam as 3-alkil-sidnonas como potenciais estimuladores do sistema nervoso central. Neste mesmo trabalho, outras sidnonas mostraram atividades diuréticas e hipotensoras.

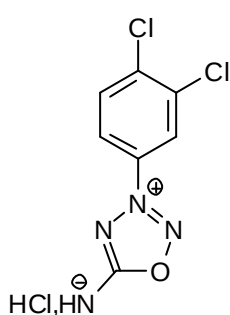
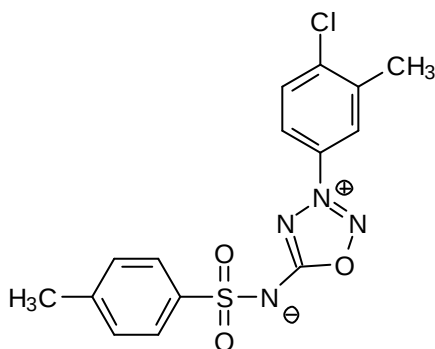
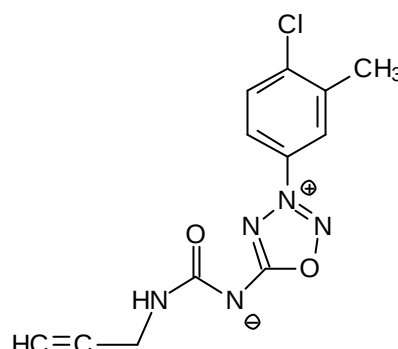
OLLIS & RAMSDEN (1976), publicaram outro excelente artigo de revisão, onde as sidnonas continuam sendo o foco das investigações das atividades biológicas. Foi destacada, uma grande variedade de atividades envolvidas em patentes, principalmente de origem japonesa, como por exemplo: antibacterianas, antitumorais, antimalárias, antiinflamatórias, inseticidas e fungicidas.

Dentro da classe das sidnonas, as sidnonas-iminas foram os derivados que mostraram, efetivamente, destacada potencialidade terapêutica, merecendo uma maior atenção. As sidnonas-iminas (1,2,3-oxadiazólio-5-imidatos), apresentam uma ampla variedade de atividades biológicas, destacando-se suas potencialidades analgésicas, anti-inflamatórias e cardiovasculares (KIER & ROCHE, 1967; OLLIS & RAMSDEN, 1976).

São exemplos efetivos destas atividades as sidnonas-iminas **63** e **64** (KANKAANRANTA et al, 1996) que são metabólitos, respectivamente, dos fármacos sidnofeno e sidnocarbo (antidepressivos da farmacologia russa) e a sidnona-imina (**SIN-1**), metabólito ativo do fármaco molsidomina (antiangina).

**63****64****SIN-1**

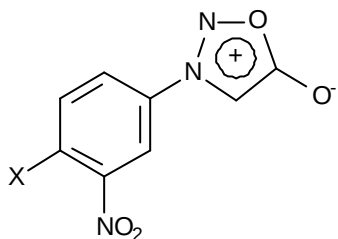
O 1,2,3-oxadiazol-5-imideto (**SIN-1**) e os 1,2,3-oxatriazóis-5-imidetos **GEA-3162**, **GEA-3175** e **GEA-5624** mostraram-se como fármacos em potencial para o tratamento da arteriosclerose e hipertensão (SILVIA et al, 1998; KIER & ROCHE, 1967; OLLIS & RAMSDEN, 1976).

**GEA-3162****GEA-3175****GEA-5624**

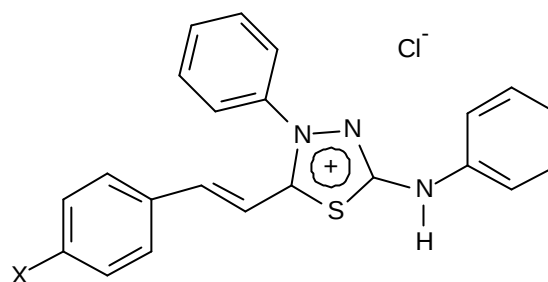
Derivados da classe das sidnonas (1,2,3-oxadiazólio-5-olato) foram testados frente a células tumorais *in vitro* e *in vivo*. Os resultados obtidos foram muito interessantes, sendo observada a inibição do crescimento do carcinoma de Ehrlich, Sarcoma 180, leucemia L1210 e do tumor B10MCII (induzido quimicamente por 20-metil-colantreno) e, o aumento significativo da sobrevida dos animais tratados. Além disso, a ação desses compostos sobre a síntese de DNA foi verificada, através da incorporação de timidina marcada (GRYNBERG et al, 1992).

Recentemente, verificou-se significativa ação antitumoral *in vivo* e *in vitro* para sais heterocíclicos derivados da classe dos 1,3,4-tiadiazólio-2-aminidas *para*-cinamoil-substituídos (GRYNBERG et al, 1997). Ensaios preliminares desses derivados frente às DNA topoisomerasas I e II, importantes enzimas nucleares envolvidas na viabilidade de

todos os organismos vivos devido ao seu papel vital na replicação e transcrição do DNA, mostraram inibição ou formação do complexo de quebra da biomolécula.



Derivados 1,2,3-oxadiazólio-5-olato



Derivados 1,3,4-tiadiazólio-2-animida

1.2 O Efeito Hidrofóbico

As abordagens a serem efetuadas neste tópico, terão o intuito de melhor compreendermos as propriedades ou fatores, que interferem auxiliando, ou até mesmo impedindo, que um composto atinja, direta ou indiretamente, alvos que estão no interior das células. Para que tal fato ocorra, é necessário, muitas vezes, que este composto atravesse a membrana plasmática ou parede celular, uma barreira natural que protege todos os tipos de células, para então, tornar-se biodisponível no citoplasma. Desta maneira, algumas propriedades destes compostos, como por exemplo, a hidrofobicidade e o pK_a , podem auxiliar bastante neste processo.

Muitas vezes, um composto interage indiretamente com seu alvo, que pode estar no lado interno da membrana plasmática. Esta interação indireta se dá por mecanismos denominados de sinalização.

Direta ou indiretamente, a atividade dos compostos estará sujeita à ação dos receptores, que possuem papéis imprescindíveis no resultado final dos efeitos biológicos propostos ou esperados.

1.2.1 A membrana plasmática

Uma célula não é uma unidade isolada em relação à sua vizinhança e tão pouco, em relação ao exoplasma. As células possuem mecanismos específicos de comunicação com o seu exterior (GUYTON & HALL, 1997; PATRICK, 1995; LODISH et al, 1995).

A comunicação do interior da célula (citoplasma) com o exterior (exoplasma), se dá através da membrana plasmática que separa os dois meios. Esta membrana ou “parede celular” é formada basicamente por uma dupla camada de moléculas fosfolipídicas posicionadas de forma tal que, a parte polar (cabeça) de cada molécula (Figura 4) fica voltada para o exoplasma ou para o citoplasma, de naturezas hidrofílicas, e a parte longa (cadeia alquílica) de natureza hidrofóbica, fica posicionada para o centro. Desta maneira as duas camadas ficam justapostas, pelo contato direto das duas partes hidrofóbicas (Figura 5) (LODISH et al, 1995, Cap. 14).

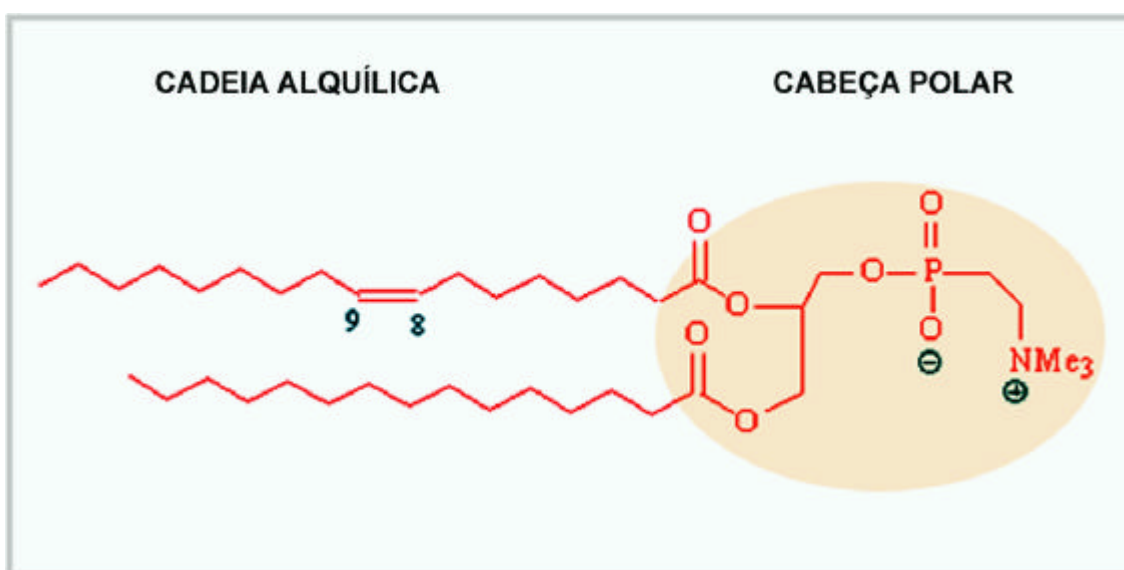


Figura 4 Molécula de fosfolípido com sua cabeça polar (hidrofílica) e a cadeia alquílica (hidrofóbica).

A membrana plasmática não é uma estrutura sólida (GUYTON & HALL, 1997). As interações da parte polar com o exterior ou com o interior (hidrofílicos), somadas as interações iônicas entre as cabeças polares, trazem estabilidade à estrutura, que é também, maximizada pelas forças de Van der Waals do contato entre as cadeias hidrofóbicas (PATRICK, 1995; LODISH et al, 1995). Variações térmicas permitem que as moléculas de fosfolipídios girem em torno do eixo da cadeia alquílica e, até mesmo, troquem de posição lateralmente com a molécula vizinha (LODISH et al, 1995, Cap. 14). Tudo isto acentua o caráter de fluidez da estrutura. Na membrana plasmática há uma ocorrência de proteínas que podem se encontrar embebidas de forma parcial, total ou ainda, atravessando de um lado ao outro. A fluidez permite que algumas proteínas possuam mobilidade no sentido ortogonal da membrana. Na superfície externa desta membrana, ocorrem impregnações de moléculas de glicoproteínas, oligossacarídeos e glicolipídios, que de certa maneira, aumentam a espessura da membrana de forma heterogênea, dependendo do tipo de tecido (Figura 5) (GUYTON & HALL, 1997).

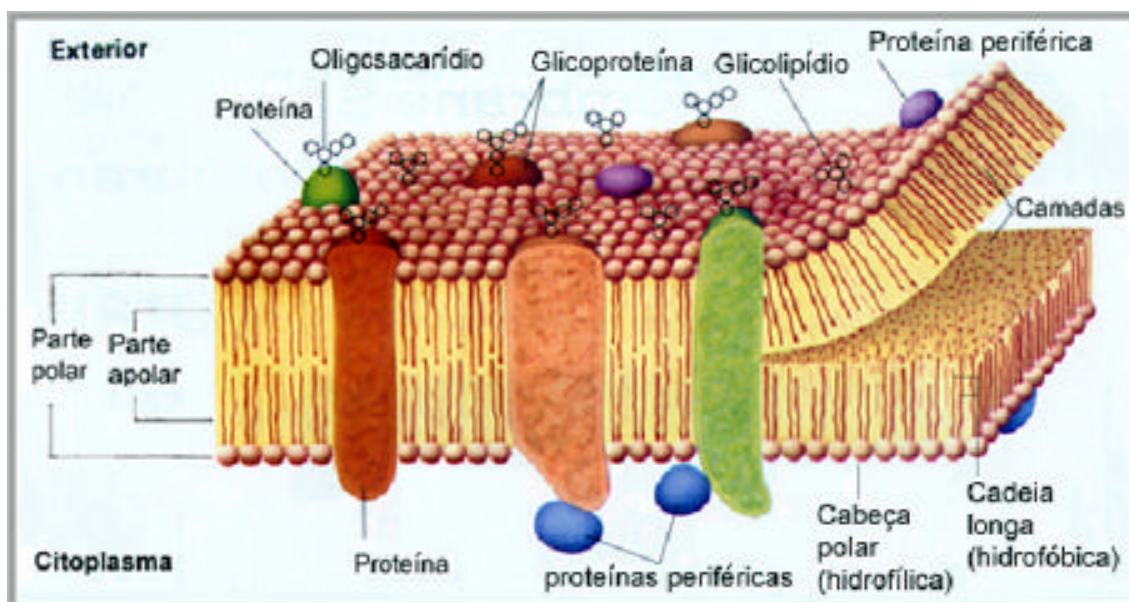


Figura 5 Modelo de membrana plasmática de uma célula eucarionte mostrando: A dupla camada fosfolipídica com suas moléculas com cabeça polar hidrofílica e a cadeia longa hidrofóbica, as proteínas embebidas, e ainda, oligossacarídeos, glicoproteínas e glicolipídios. (adaptado de LODISH et al, 1995).

A forma como as substâncias penetram na célula, necessitando vencer a barreira oferecida pela membrana de dupla camada, é variada e classificada de uma maneira diversificada (LODISH et al, Cap. 15, 1995). Muitas membranas celulares são relativamente permeáveis à água, que por fluxo arrastam pequenas moléculas hidrossolúveis como a uréia, que também podem permear por fluxo simples (Figura 6) (LODISH et al, Cap. 15, 1995). Contudo, esta permeabilidade à água e pequenas moléculas hidrossolúveis, ocorre em membranas cujas massas moleculares são menores do que mais ou menos 150 Daltons, como por exemplo, nas células renais (HARDMAN et al, Cap.1, 1996).

As principais formas com que os compostos atravessam a membrana plasmática estão enumeradas abaixo (LODISH et al, Cap. 15, 1995; HARDMAN et al, Cap. 1, 1996):

1) Difusão passiva (há necessidade de um gradiente de concentração, não há custos energéticos):

a) Fluxo convectivo do soluto: Os compostos ou solutos dissolvidos no meio aquoso são arrastados pelo grande fluxo.

b) Difusão simples: Ocorre a passagem pela camada fosfolipídica, de substâncias suficientemente hidrofóbicas (ex: a maioria dos fármacos) e pequenas moléculas polares lipossolúveis (etanol, uréia).

c) Difusão mediada por canal (canais de íons): Este tipo de travessia se dá através de canais ou poros formados por proteínas tubulares que posicionam seus grupamentos polares para o seu interior e sua parte apolar junto às cadeias hidrofóbicas da membrana fosfolipídica. Permitem a passagem especificamente de íons e água.

d) Difusão por transportador (unitransporte): A travessia se dá pela participação de proteínas, que se encontram embebidas na membrana “proteínas transportadoras”, que carregam substâncias para o interior da célula, tais como glicose, aminoácidos e íons. Não há transporte contra um gradiente eletroquímico.

2) Transporte ativo (envolve custos energéticos):

a) Transporte ativo primário: Ocorre pela participação de proteínas transportadoras (bombas) mediado por ATP, que fornece energia para que íons sejam carregados contra um gradiente de concentração ou eletroquímico.

b) Transporte ativo secundário: As proteínas transportadoras fazem transporte simultâneo de um composto e um íon para o citoplasma (sintransporte), ou então promove a entrada de um composto e saída de um íon simultaneamente (antitransporte), sempre visando o equilíbrio eletroquímico.

Todas as formas de travessia da membrana plasmática que utilizam proteínas são denominadas por transporte mediado.

Em todos os tipos relatados anteriormente não ocorrem modificações morfológicas da membrana. Contudo, substâncias incluindo os fármacos, podem também entrar na célula por processos denominados pinocitoses. A pinocitose pode ser classificada como micropinocitose, que consiste na formação de pequenas invaginações ou dobras na membrana, que se desprendem formando pequenas vesículas que fluem para o interior da célula. No outro tipo denominado macropinocitose, as dobras são maiores e há uma captura de maior volume de líquido do exoplasma (HARDMAN et al, Cap.1, 1996).

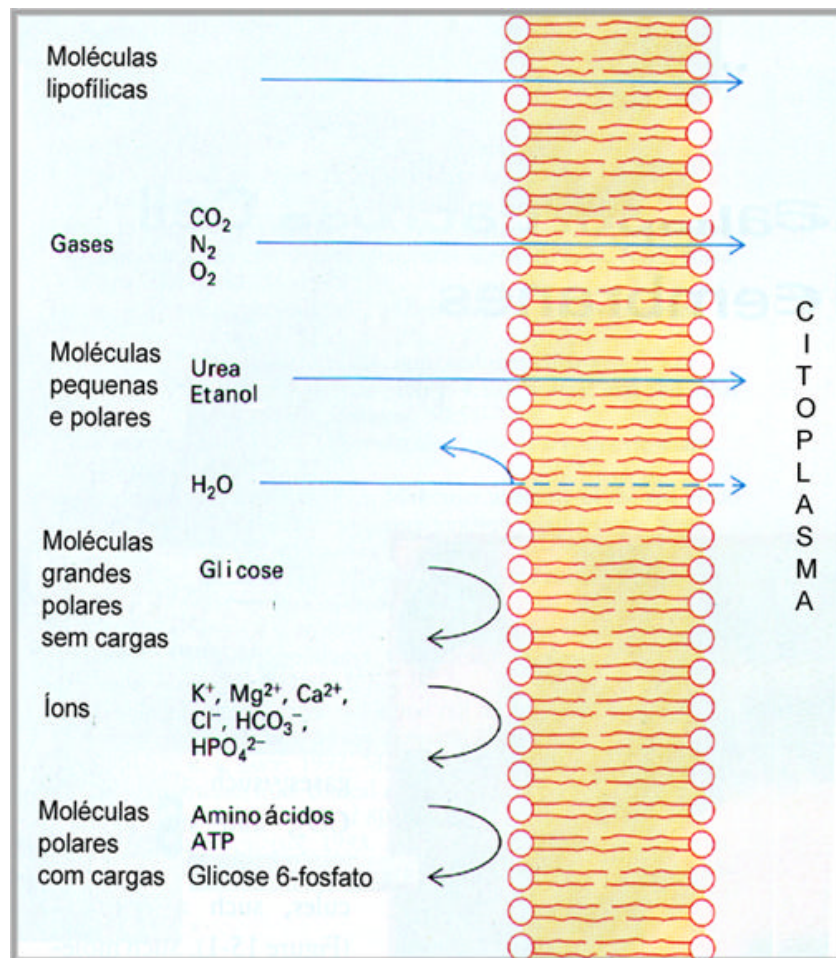


Figura 6: Modelo mostrando a travessia de várias substâncias em uma membrana de dupla camada fosfolipídica, onde se observa ainda, a passagem por fluxo, de água e pequenas moléculas hidrossolúveis (adaptado de LODISH et al,1995).

1.2.2 A sinalização

Dentro do contexto deste trabalho, que é a síntese de compostos que de alguma maneira devem atingir, direta ou indiretamente, alvos que estão dentro das células, portanto do lado interno da membrana de dupla camada fosfolipídica, deve ser mencionado aqui, um importante meio de comunicação ou interação da célula com o meio extracelular denominado de sinalização. Neste mecanismo de comunicação, as substâncias sinalizadoras não atravessam a membrana plasmática, mas interagem com um receptor que se encontra na superfície da membrana. Desta forma agem, por exemplo, os neurotransmissores, que são de uma maneira geral moléculas pequenas e simples estruturalmente, como a noradrenalina, serotonina, dopamina, glicina, 5-hidroxitriptofano e a adrenalina (PATICK, Cap. 5, 1995).

Os receptores são biomacromoléculas (de origem membrânica, transmembrânica ou citoplasmática) que possuem cavidades ou aberturas de morfologias variadas, onde se encontram grupamentos polares e/ou hidrofóbicos, situados de uma maneira que possam favorecer ou desfavorecer o reconhecimento de uma substância. Esses receptores, normalmente, são proteínas ou estão acoplados a proteínas que podem estar envolvidas com os mecanismos que regulam a entrada e saída de compostos no citoplasma. Um receptor na superfície externa da membrana plasmática pode catalisar a

produção de vários compostos no citoplasma, como por exemplo, outros receptores e sinalizadores secundários. Muitos receptores na membrana plasmática, por exemplo, regulam proteínas efetoras, mediados por outras conhecidas por proteínas G (Figura 7) (HARDMAN et al, 1996).

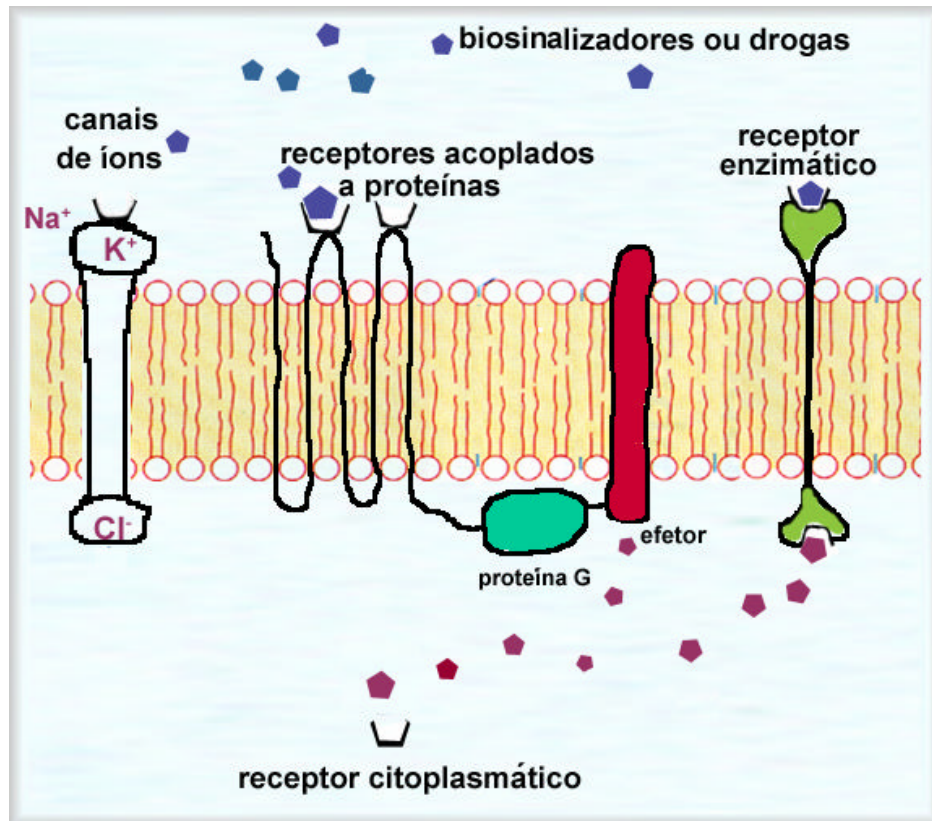


Figura 7: Modelo simplificado do mecanismo de sinalização que envolvem os receptores e a membrana plasmática. (adaptado de HARDMAN et al, 1996).

1.2.3 Balanço hidrofóbico-hidrofílico

De uma maneira geral, para atravessar a membrana de dupla camada fosfolipídica que envolve a célula, para somente então tornar-se biodisponível, substância deve ser razoavelmente hidrofóbica. Contudo, não é vantajoso que uma substância seja demasiadamente hidrofóbica, pois a partir de um certo grau de hidrofobicidade (coeficiente ótimo de partição), inicia-se uma curva decrescente na atividade biológica devido aos fatores relacionados abaixo (PATRICK, Cap. 9, 1995):

- O aumento contínuo da hidrofobicidade torna os compostos menos solúveis no exoplasma aquoso;
- A partir de um determinado valor, ocorre uma maior adsorção por tecidos gordurosos;
- Ocorre uma maior facilidade na formação de micelas.
- Finalmente, o aumento da hidrofobicidade implica em uma maior facilidade dos compostos serem metabolizados, e, portanto, eliminados.

Substâncias polares, embora tenham maior afinidade pelos receptores, enfrentam dificuldades para atravessar a membrana de dupla camada fosfolipídica, tornando-se assim, menos biodisponíveis no interior da célula.

O pK_a de uma substância e o pH do meio, podem também ter papéis decisivos na permeabilidade da membrana plasmática. A passagem pela membrana será facilitada, quando o pH do meio favorecer a forma protonada, de natureza mais hidrofóbica ou menos hidrofílica que a forma iônica (PATRICK, Cap. 8, 1995; BARREIRO & FRAGA, Cap. 1 e 2, 2001).

Portanto, no planejamento de um fármaco, a busca do equilíbrio hidrofobicidade-hidrofiliicidade, deve ser um fator determinante objetivando uma resposta mais eficaz.

1.2.4 Conceitos e correlações do efeito hidrofóbico

A hidrofobicidade ou lipofilicidade é uma das principais propriedades que uma substância deve possuir para atravessar a membrana plasmática e tornar-se desta maneira biodisponível no citoplasma da célula, podendo assim exercer sua atividade biológica específica de que for possuidora. Para que uma substância atravesse a membrana plasmática, valendo-se unicamente de sua propriedade hidrofóbica, é necessário primeiramente, haver um gradiente de concentração. Então ela irá permear a bicamada fosfolipídica, como que solubilizando-se neste meio, que possui uma fluidez em seu interior hidrofóbico, com semelhanças a um óleo. A biodisponibilidade de um composto será então regulada pelo coeficiente de partição (P), quando esta estiver estritamente relacionada a hidrofobicidade (PATRICK, Cap. 9, 1987).

Atualmente uma das metodologias mais utilizadas para se determinar o coeficiente de partição (P) é a do “shake flask”, onde se avalia a distribuição de um composto numa mistura n-octanol/água (HANSCH & LEO, 1995). Admite-se que o n-octanol é o solvente que melhor simula as características da camada fosfolipídica. Compostos que se distribuírem mais no octanol terão maior coeficiente (P) e, portanto serão mais hidrofóbicos.

O coeficiente de partição (P) pode ser definido então como sendo a razão entre a concentração do composto na fase orgânica e a concentração na fase aquosa.

$$P = C_{org}/C_{aq} \quad \text{equação 1}$$

Ao se fazer a avaliação dos valores de P, variando substituintes de um composto, de maneira que se tenha uma série de análogos, encontraremos diferentes hidrofobicidades e portanto diferentes valores de P. Desta maneira, ao adicionarmos carbonos sucessivamente em um grupamento alquila, de um determinado composto, por exemplo, estaremos criando uma série homóloga. A equação de Rekker (1987) (equação 2), nos permite calcular os valores de P para todos os compostos de uma série homóloga, se o valor de P (equação 1) (PATRICK, Cap. 9, 1995) do derivado com menor grupamento alquila, for conhecido.

$$\log P_n = \log P + \Sigma f_{CH_2} + f_{CH_3} + \Sigma f_y + f_H \quad \text{equação 2}$$

Onde, f_{CH_2} e f_{CH_3} são parâmetros hidrofóbicos tabelados.

f_y são parâmetros tabelados que representam cada ligação simples adicionada entre os carbonos da cadeia alquílica.

Ao se construir o gráfico dos valores de P contra a atividade biológica de uma substância, poderemos verificar então a correlação entre as duas propriedades.

A atividade biológica é normalmente expressa por $(1/C)$, onde C é a concentração da droga para se atingir uma determinada meta ou nível da resposta

biológica. Quando se constroem gráficos dos valores de $1/C$ contra P , a utilização de logaritmos se vê necessária para tornar dados, normalmente de baixos valores numéricos, mais facilmente manuseáveis. Desta maneira teremos a seguinte equação que relaciona atividade biológica com P .

$$\log(1/C) = \kappa_1 \log P + \kappa_2 \quad \text{Equação 3}$$

Onde κ_1 e κ_2 são constantes da equação de uma reta.

Infelizmente, poucas substâncias seguem estas correlações lineares, que na prática significaria dizer que um aumento contínuo da hidrofobicidade está correlacionado com o aumento da atividade biológica. Um exemplo foi o estudo com 40 drogas que interagem com a soro-albumina, com $\log P$ entre 0,78 e 3,82, onde verificou-se que o incremento da hidrofobicidade levava a igual aumento da atividade biológica (PATRICK, Cap. 9, 1987). O aumento da atividade biológica *ad infinitum* correlacionado com o aumento da hidrofobicidade, infelizmente não ocorre, devido a fatores já enumerados no tópico 1.2.5.

Após estudos com uma variação maior na hidrofobicidade de substâncias que possuem sua biodisponibilidade exclusivamente relacionada a esta propriedade, concluiu-se que a equação que norteia a correlação $\log(1/C) \times \log P$ é a de uma parábola (PATRICK, Cap. 9, 1987).

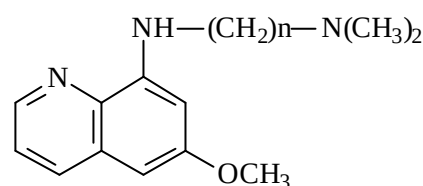
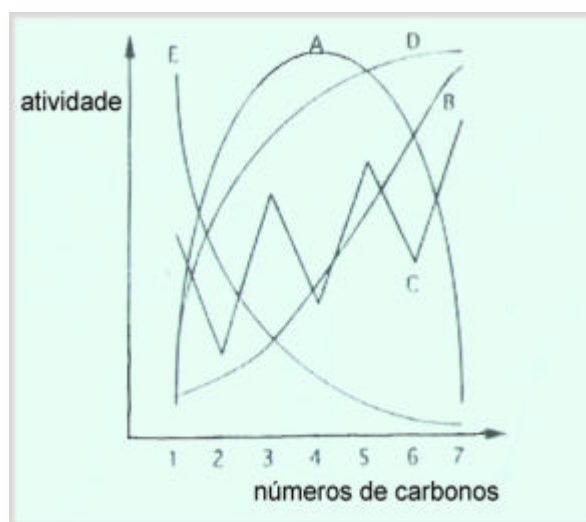
$$\log(1/C) = -\kappa_1 (\log P)^2 + \kappa_2 \log P + \kappa_3 \quad \text{Equação 4}$$

Onde κ_1 , κ_2 e κ_3 são constantes da equação de um parábola.

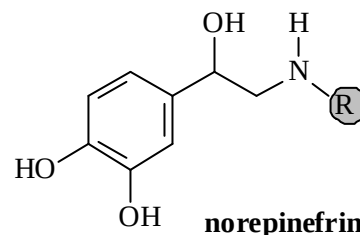
1.2.5 O comportamento das séries homólogas

O conceito de séries homólogas, segundo WERMUTH (1996), foi introduzido por Gerhardt, no ano 1853, na França. Na prática significa dizer que, uma série homóloga se faz ao adicionar um grupo metileno como único fator diferenciador entre derivados.

A seguir (Figura 8), WERMUTH (1996) relata as curvas mais comuns de respostas biológicas das séries homólogas, encontradas na química medicinal:



6-metoxi-8-amino quinolinas



norepinefrina

Figura 8. Curvas mais comuns em repostas da atividade biológica frente à séries homólogas. (adaptado de WERMUTH, 1996).

- a) Curva A: São as curvas mais comuns “forma de sino” ou “parabólicas”, refletem a existência de um coeficiente ótimo de partição, que está diretamente associado com a facilidade na travessia da membrana plasmática.
- b) Curva B: São conhecidas também por “pseudolineares”, mas tendem a atingir um pico de atividade máxima, para a seguir, entrar em uma curva descendente não simétrica. Há relatos que um composto muda sua atividade de agonista para antagonista ao se incrementar o número de carbonos.
- c) Curva C: O zig-zag apresentado por esta curva é atribuído normalmente ao domínio biológico, à variações de atividade não necessariamente ligadas a indução de efeitos a nível de receptor, mas a fatores farmacocinéticos. A β -oxidação de compostos com cadeias alquílicas com número ímpar de carbonos, levam estes a serem mais tóxicos em relação às cadeias de números pares de carbonos. Outras propriedades físico-químicas das séries homólogas, como a solubilidade e ponto de fusão são conhecidas por apresentarem comportamento em zig-zag (WERMUTH, 1996; ENGLISH JR & CASSIDY, 1956). Os derivados antimalariais, 6-metoxi-8-amino quinolínicos, mostraram este comportamento.
- d) Curva D: Esta curva caracteriza-se pelo fato de se atingir uma atividade máxima, permanecendo constante, mesmo que houver um incremento no número de carbonos. Os derivados N-alquilados da norepinefrina, apresentaram este comportamento, ao mesmo tempo que evidenciaram uma mudança de sua afinidade por receptores α e β -adrenérgicos para somente β -adrenérgicos, ao incremento da cadeia alquílica. Este fato levou estes derivados a mudarem sua ação hipertensiva, com cadeias menores, para hipotensiva, com cadeias maiores.
- e) Curva E: Nesta curva observa-se uma queda na atividade desde que se inicia o incremento do número de carbonos na série homóloga. Nitrilas e aldeídos alifáticos, com atividades antisépticas, apresentaram este tipo de curva.

1.2.6 A curva em formato de sino ou parabólica

Por ser uma curva comum nas séries homólogas como resposta frente a uma atividade biológica, terá maior atenção. Como foi mencionado anteriormente, ela aproxima-se de uma parábola, somente quando, os fatores hidrofóbicos são unicamente responsáveis pela biodisponibilidade do composto nas células.

Os fatores que explicam a ascendência e queda da atividade biológica foram anteriormente enumerados. Contudo, um novo fator que pode explicar uma ascendência e queda abrupta da atividade biológica, distanciando a curva de uma parábola perfeita será aqui mencionado. Este fator pode estar relacionado a uma relativa profundidade, ou tamanho finito, do receptor hidrofóbico conhecido por “bolsa lipofílica” (BARREIRO & FRAGA, 2001), que poderá se encontrar, muitas vezes, em receptores não protéicos (WERMUTH, 1996). Este argumento surgiu em função do topo da parábola variar entre 16 ou 18 carbonos, em estudo realizado com uma série homóloga de derivados do fator de agregação plaquetária (PAF), em diferentes tipos de células, que, no entanto, expressavam o mesmo receptor protéico (Figura 9) (GODFROID et al, 1987; HWANG, 1998). A bolsa lipofílica poderia estar inserida de uma maneira adequada na cadeia alquílica da bicamada fosfolipídica.

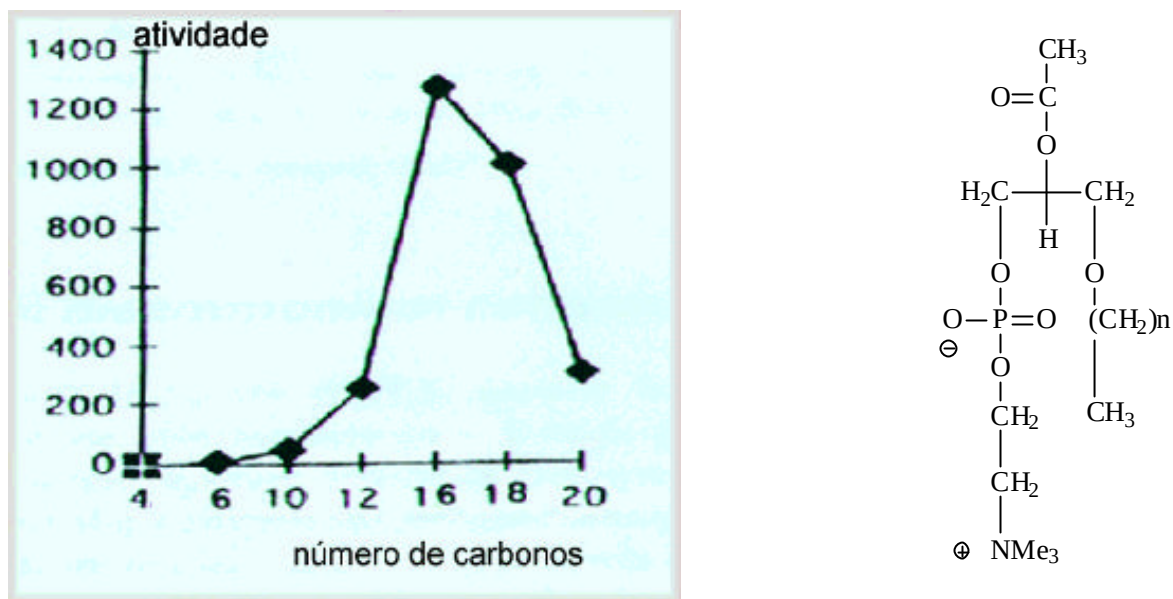


Figura 9: Correlação atividade versus número de carbonos em derivados da série homóloga do PAF (WERMUTH, 1996)

O PAF, por exemplo, é reconhecido por um receptor específico ou bolsa lipofílica de natureza hidrofóbica (Figura 10).

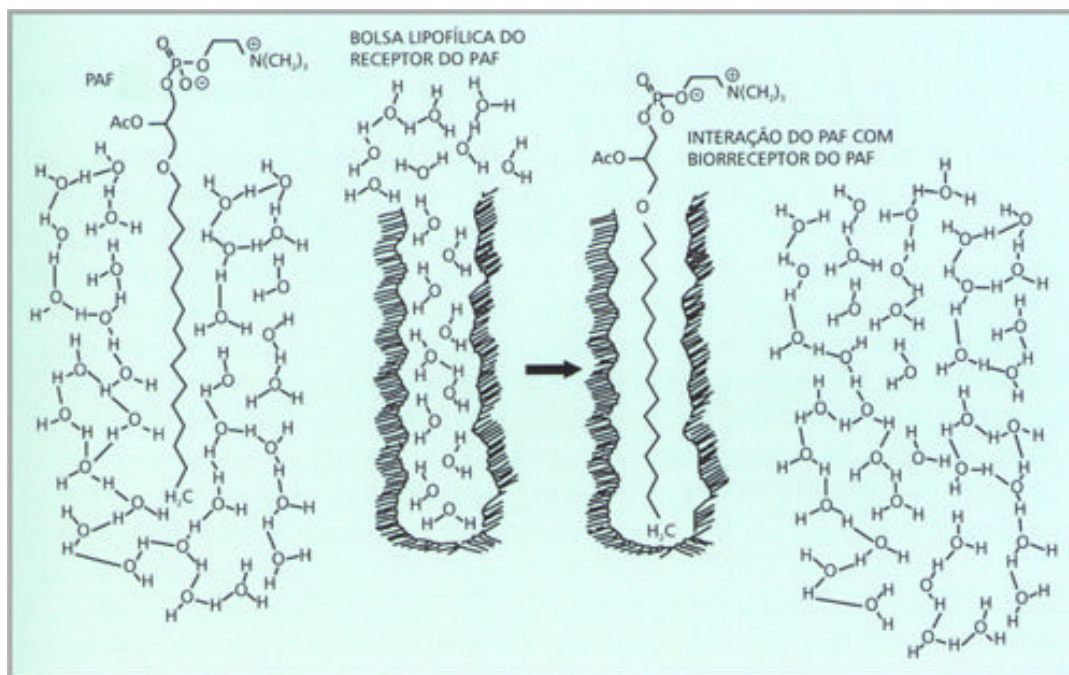


Figura 10: Bolsa lipofílica do receptor do fator de ativação plaquetária (PAF), (BARREIRO & FRAGA, 2001).

2.0 OBJETIVOS

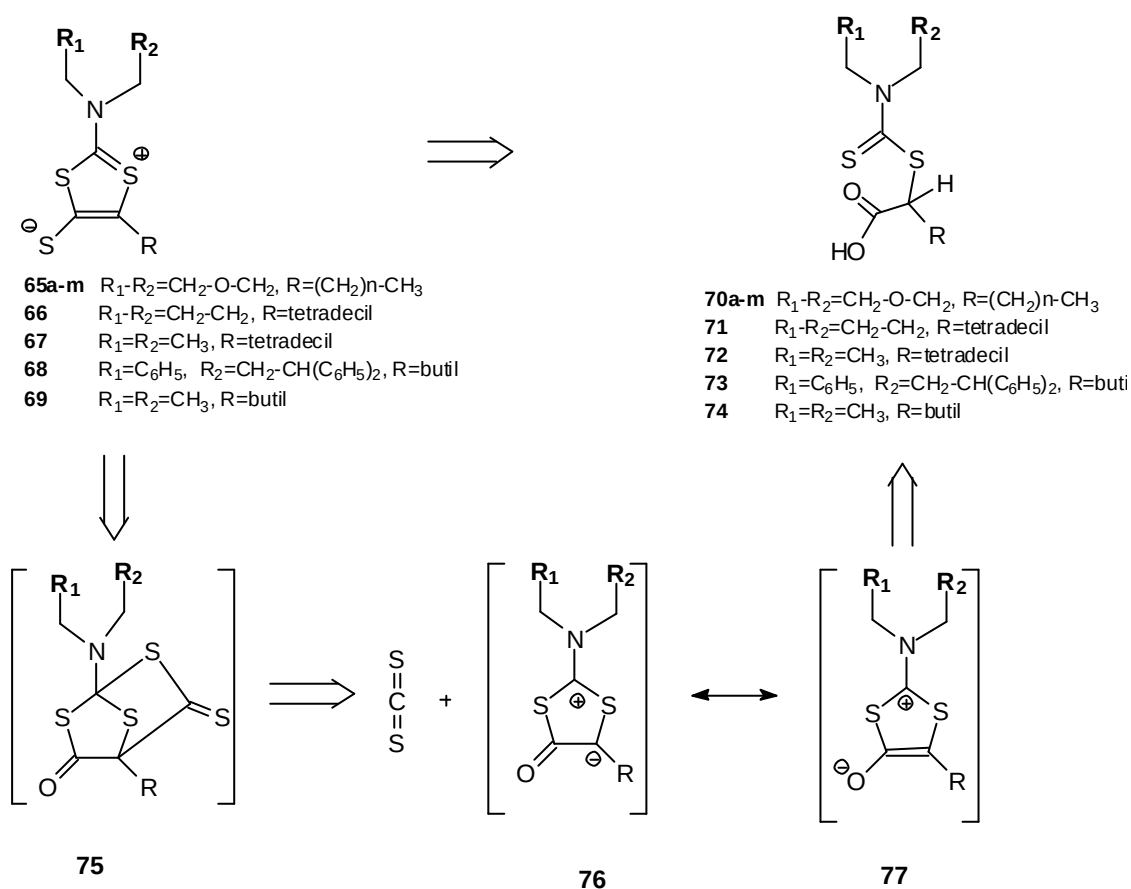
Face ao interesse de nosso grupo de pesquisas, no estudo de compostos mesoiônicos e, particularmente, a classe dos 1,3-ditiólio-4-tiolatos possuir poucos relatos na literatura e ainda não ter sido alvo de estudos de reações de cicloadição 1,3-dipolar, os principais objetivos este trabalho de tese foram:

- 1) Sintetizar novos derivados mesoiônicos da classe dos 2-N-amino-5-alkil-1,3-ditiólio-4-tiolatos, incluindo uma série homóloga 5-alkil substituída.
- 2) Estudar as reações de cicloadição 1,3-dipolar destes derivados visando a obtenção de novos derivados heterocíclicos.
- 3) Caracterizar todos os novos derivados sintetizados por técnicas espectroscópicas de IV, UV, RMN de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas.
- 4) Analisar a toxidez geral destes derivados em ensaios frente ao microcrustáceo *Artemia salina* Leach.
- 5) Estudar o efeito hidrofóbico através da correlação com os resultados obtidos dos ensaios biológicos.

3.0 RESULTADOS E DISCUSSÃO

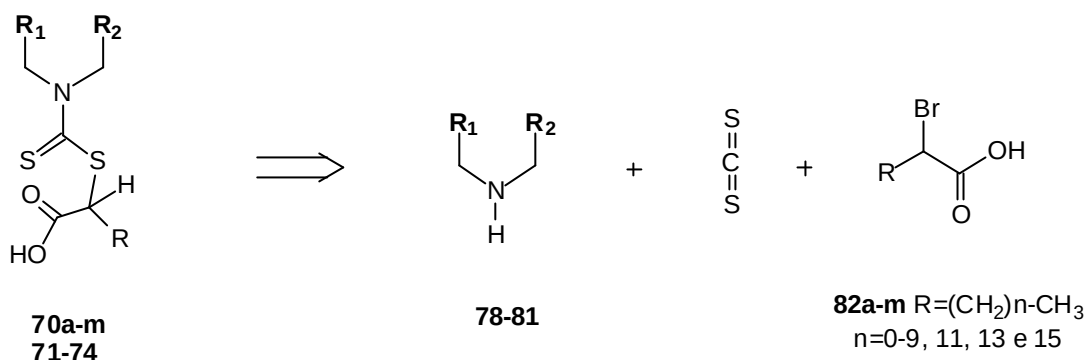
3.1 Síntese dos Derivados 1,3-Ditiólio-4-tiolatos

Foram sintetizados treze derivados mesoiônicos 2-N-amino-5-alkil-1,3-ditiólio-4-tiolatos da série homóloga (**65a-m**), assim como os derivados **66**, **67**, **68** e **69**, a partir dos intermediários ácidos 2-N-amino-ditiocarbamoil-alcanóicos (**70a-m**) e (**71 - 74**), passando pelos intermediários não isolados **75**, **76** e **77**, correspondentes, em etapas sequenciais que envolveram ciclodesidratação, reação de cicloadição 1,3-dipolar e finalmente uma fragmentação (Esquema 15).



Esquema 15: Retrossíntese para a obtenção dos derivados mesoiônicos 1,3-ditiólio-4-tiolatos (**65a-m**), **66**, **67**, **68** e **69** a partir dos ácidos 2-N-amino-ditiocarbamoil-alcanóicos (**70a-m**), (**71 - 74**)

Os intermediários 2-N-amino-ditiocarbamoil-alcanóicos **70a-m**, **71 - 74**, por sua vez, foram obtidos a partir da reação das aminas secundárias adequadas (**78-81**) com dissulfeto de carbono na presença de ácidos 2-bromoalcanóicos (**82a-m**) correspondentes, conforme o Esquema 16.



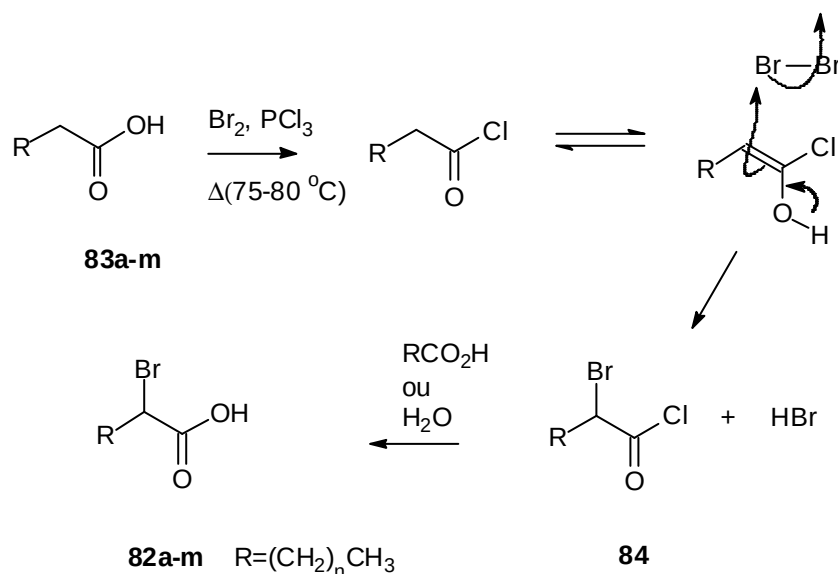
Esquema 16: Retrossíntese para a obtenção dos ácidos 2-*N*-amino-ditiocarbamoil-alcanóicos a partir dos ácidos 2-bromoalcanóicos (**82a-m**)

A seguir serão apresentados os resultados detalhados para a síntese dos intermediários e compostos mesoiônicos obtidos neste trabalho.

3.1.1 Obtenção dos ácidos 2-bromoalcanóicos

Treze ácidos 2-bromoalcanóicos (**82a-m**) foram preparados a partir do aquecimento de ácidos carboxílicos alcanóicos (**83**) correspondentes, na presença de bromo e tricloreto de fósforo (reação de Hell-Volhard-Zelinski), onde $R = (\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ e $n = 0-9, 11, 13$ e 15 , conforme o Esquema 17.

Os ácidos carboxialcanóicos de maiores pesos moleculares (com dez ou mais átomos de carbonos) apresentaram uma significativa mistura do produto γ -bromado (**82j-m**) e do brometo de α -bromoalcanoíla (**84**) correspondente, um intermediário da reação de α -halogenação. A destilação para purificação levava a uma acentuada degradação da mistura. Assim, foi realizada uma pequena modificação no procedimento da literatura (VOGUEL, 1989), aumentando o tempo de reação de 6 para 10 horas, ao fim das quais, foi adicionado água destilada mantendo-se o aquecimento por mais uma hora. Este procedimento passou a ser adotado para todos os ácidos carboxílicos, tornando os rendimentos quantitativos. Os ácidos 2-bromoalcanóicos apresentaram aspectos que variaram de óleos (**82a-l**) à graxas (**82k-m**).

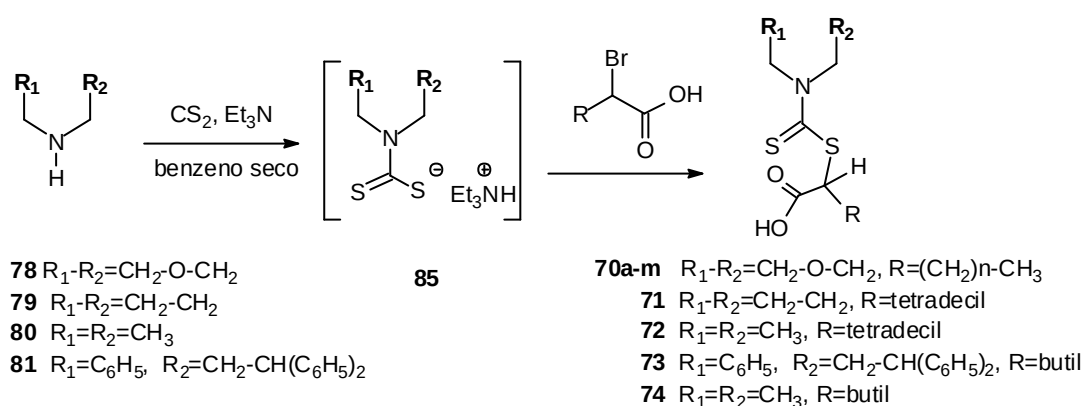


Esquema 17: Mecanismo de Hell-Volhard-Zelinski para α -halogenação de ácidos carboxílicos.

O ácido undecanóico (**82i**), foi obtido a partir do ácido undecilênico por hidrogenação catalítica com Pd-C (10%) e H_2 (50 atm) em etanol, sendo identificado por espectrofotometria de infravermelho, conforme Espectros 170a e 170b (Pg. 255).

3.1.2 Obtenção dos ácidos 2-N-amino-ditiocarbamoil-alcanóicos (70a-m e 71-74)

Foram preparados, primeiramente, os ácidos 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-alcanóicos (70a-m), com o intuito de obter uma série homóloga de treze derivados mesoiônicos do sistema 1,3-ditiólio-4-tiolatos. Estes intermediários ácidos foram preparados a partir da morfolina (**78**), trietilamina e dissulfeto de carbono em benzeno seco, que formaram o sal intermediário não isolado, N-amino-ditiocarbamato de trietilamônio (**85**) correspondente que, *in situ*, reagiu com o ácido 2-bromoalcanóico adequado, adicionado posteriormente, conforme o Esquema 18.



Esquema 18: Obtenção dos ácidos 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-alcanóicos.

Posteriormente, utilizando o mesmo procedimento, foram preparados os intermediários ácidos (**71**), (**72**), (**73**) e (**74**) a partir das aminas secundárias pirrolidina (**79**), dietilamina (**80**) e N,N-benzil-3,3-difenilpropilamina (**81**), com as finalidades que serão discutidas no tópico 4.1.3.

A N,N-benzil-3,3-difenilpropilamina (**81**) foi obtida a partir da correspondente base de Schiff, por redução com $NaBH_4$ em etanol e, teve sua estrutura confirmada por espectrometria de RMN 1H , conforme o Espectro 171 (Pg. 256).

Os ácidos 2-N-amino-ditiocarbamoil-alcanóicos (**70a-m**), (**71 - 74**) foram obtidos em bons rendimentos na faixa de 75 a 98% com aspectos de sólidos amorfo castanhos, com pontos de fusão entre 50 e 113°C, exceto o **72** e **74** que apresentaram aspectos de óleos castanhos (Tabela 3).

Tabela 3: Nomenclatura, rendimentos e pontos de fusão para os ácidos sintetizados 2-N-amino-ditiocarbamoil-alcanóicos (**70a-m**, **71-74**).

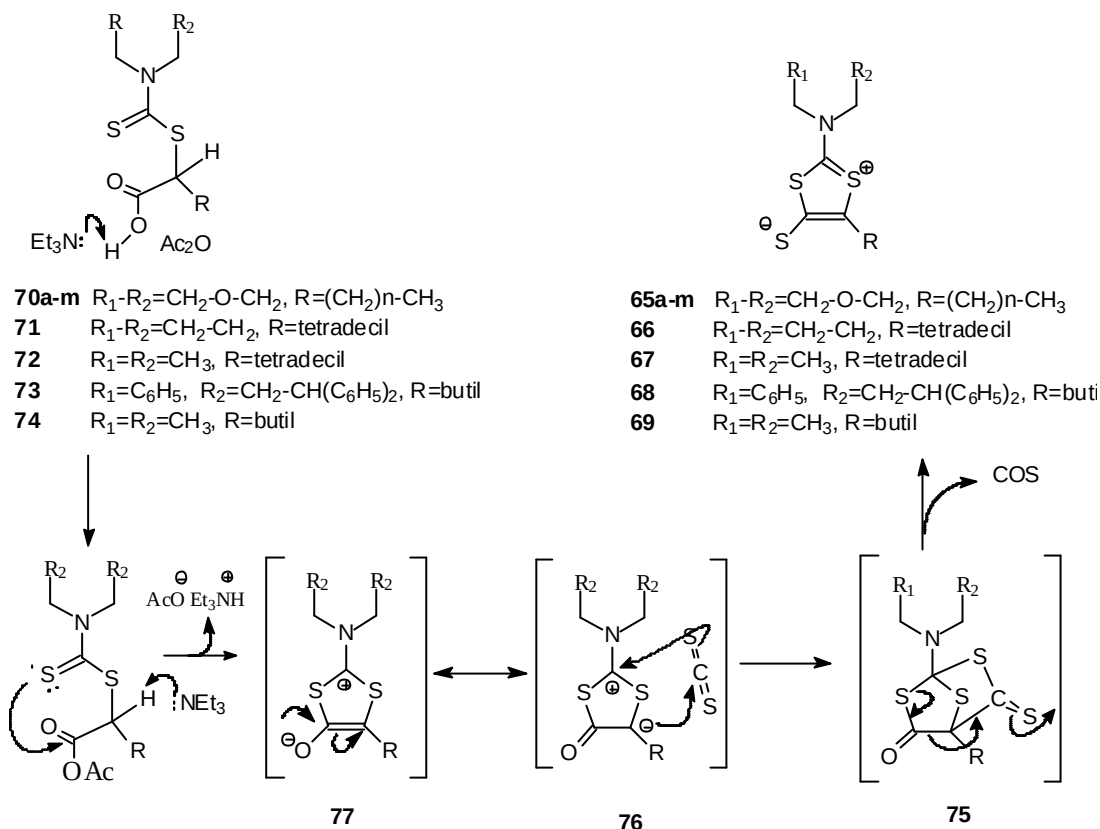
ACIDOS	REND (%)	P.F. (°C)
(70a) 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-propanóico	75	112-114
(70b) 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-butanóico	90	95-97
(70c) 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-pentanoíco	85	69-71
(70d) 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-hexanoíco	93	60-62
(70e) 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-heptanoíco	80	53-55
(70f) 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-octanoíco	95	49-51
(70g) 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-nonanoíco	86	55-57
(70h) 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-decanoíco	98	56-58
(70i) 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-undecanoíco	96	59-61
(70j) 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-dodecanoíco	93	60-62
(70k) 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-tetradecanoíco	98	61-63
(70l) 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-hexadecanoíco	96	74-76
(70m) 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-octadecanoíco	95	68-70
(71) 2-N-pirrolidino-ditiocarbamoil-hexadecanoíco	95	59-61
(72) 2-N-dietilamino-ditiocarbamoil-hexadecanoíco	95	Óleo
(73) 2-(N-benzil-3',3'-difetilpropilamino)- ditiocarbamoil-butanóico	90	57-59
(74) 2-N-dietilamino-ditiocarbamoil-butanóico	96	Óleo

3.1.3 Obtenção dos derivados mesoiônicos 2-N-amino-5-alkil-4-tiolatos (**65a-m**), (**66**), (**67**), (**68**) e (**69**).

Primeiramente preparou-se a série homóloga de treze derivados mesoiônicos 2-N-morfolino-5-R-4-tiolatos (**65a-m**), a partir dos intermediários correspondentes 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-alcanóicos (**70a-m**), onde o grupamento $R = (CH_2)_nCH_3$ ($n = 0-9, 11, 13$ e 15). Posteriormente, foram preparados os demais derivados mesoiônicos (**66**), (**67**), (**68**) e (**69**) a partir dos ácidos 2-N-amino-ditiocarbamoil-alcanóicos (**71**), (**72**), (**73**) e (**74**) correspondentes, conforme o Esquema 19 e a Tabela 4.

A solubilização dos intermediários 2-N-amino-ditiocarbamoil-alcanóicos foi realizada em benzeno seco, sendo a seguir adicionados dissulfeto de carbono, anidrido acético recém destilado e trietilamina seca. A mistura reacional foi mantida então sob agitação magnética por 12 horas à temperatura ambiente.

O mecanismo baseado no trabalho de OLIVEIRA et al (1996), (Esquema 19), mostra que após a ciclodesidratação de **70a-m** e **71 - 74**, ocorre a formação de intermediários não isolados, 2-N-amino-5-alkil-1,3-ditiólio-4-olatos correspondentes, de formas canônicas **76** e **77**. Em etapas sequenciais, **76** sofre reação de cicloadição 1,3-dipolar com o dissulfeto de carbono para formar os cicloadutos correspondentes também não isolados (**75**), que finalmente sofrem fragmentação, liberando tiomonoóxido de carbono para formar os derivados **65a-m**, **66 - 69** do sistema 1,3-ditiólio-4-tiolato.



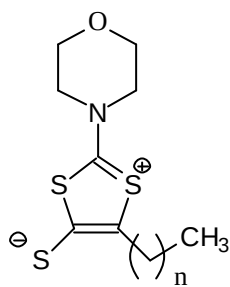
Esquema 19: Mecanismo sugerido para a obtenção dos derivados 1,3-ditiólio-4-tiolatos

Os derivados mesoiônicos da série homóloga (**65a-m**) foram obtidos com rendimentos satisfatórios que variam entre 85%, para o derivado **65a** com menor grupamento alquílico à 28%, para o derivado (**65m**) com maior grupamento alquílico (Tabela 4). O aumento da cadeia alquílica, mesmo que de forma irregular, levou a uma queda do rendimento na etapa de ciclização, que pode ser atribuído à possíveis efeitos de enovelamentos das cadeias alquílicas, ao se tornarem mais alongadas. Por outro lado, a tentativa para se obter o derivado 2-N-morfolino-1,3-ditiólio-4-tiolato ($R=H$, Esquema 19) a partir do ácido 2-N-morfolino-5-etil-1,3-ditiólio-4-olato, falhou na etapa de ciclização.

O derivado **68** apresentou o menor rendimento devido, provavelmente, à fatores estéricos dos grupamentos fenílicos. Os derivados **66** e **67** foram obtidos com rendimentos equivalentes ao derivado morfolínico correspondente (**65l**) (Tabela 4).

Todos os derivados do sistema 1,3-ditiólio-4-tiolato apresentaram-se na forma de cristais amarelos, quando recristalizados em solventes apolares (benzeno, hexano e tolueno) à cristais alaranjados quando recristalizados em solventes polares (acetona, metanol e etanol).

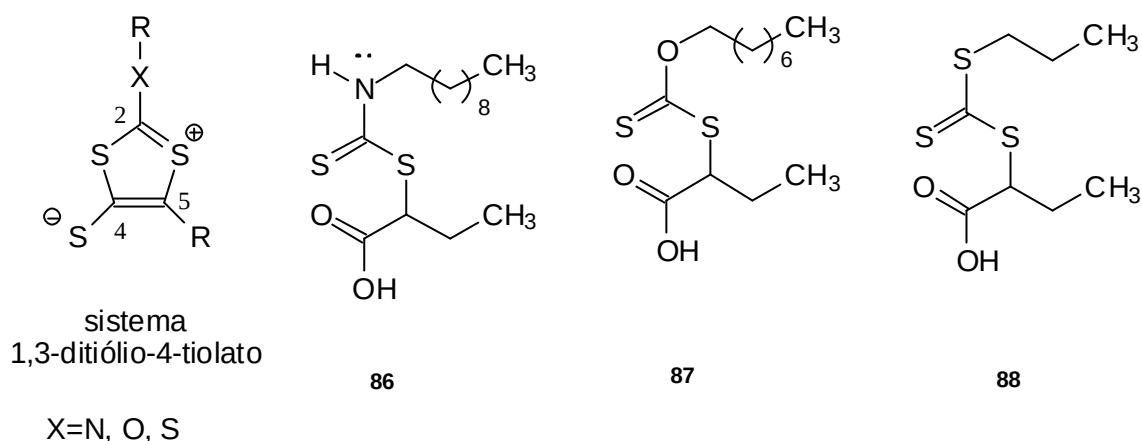
Os pontos de fusão dos derivados da série homóloga (**65a-m**) apresentam uma acentuada queda entre o composto **65a**, (194-196°C) de menor grupamento alquílico, ao composto **65m**, (142-144°C) de maior grupamento alquílico. O ponto de fusão do composto dietilamino substituído (**69**, 109-111°C) mostrou-se bem abaixo, comparativamente, a seu análogo morfolínico (**65a**, 194-196°C) e a seu homólogo (**67**, 154-156°C).

C12CCC(CC1)S2C3=CC(=CC=C3)S(=O)(=O)N4CCCC4CN(C)C1=CS=C(S1)S(=S)C(C)CC[C@H]1C(=S)S(=N(CCN(Cc2ccccc2)CC[C@H](c3ccccc3)c4ccccc4)C1)S(=O)(=O)C1=CC=CC=C1

Objetivando a síntese de derivados do sistema 1,3-ditiólio-4-tiolatos com grupamentos hidrofóbicos ligados à posição 2 do anel heterocíclico, foram preparados

os intermediários alcanóicos **86**, **87** e **88** a partir da decilamina, do octanol e do propanotiol, respectivamente. O intermediário **86** foi preparado com procedimento idêntico às aminas secundárias e obtido com rendimento semelhante (95%). Os intermediários **87** e **88** foram preparados a partir de xantatos e tioxantatos conforme VOGUEL (1989, Pg. 793), com posterior adição do ácido 2-bromoalcanóico, sendo obtidos em rendimentos de 60 e 70%, respectivamente.

As etapas de ciclização destes intermediários, contudo, não foram frutíferas.

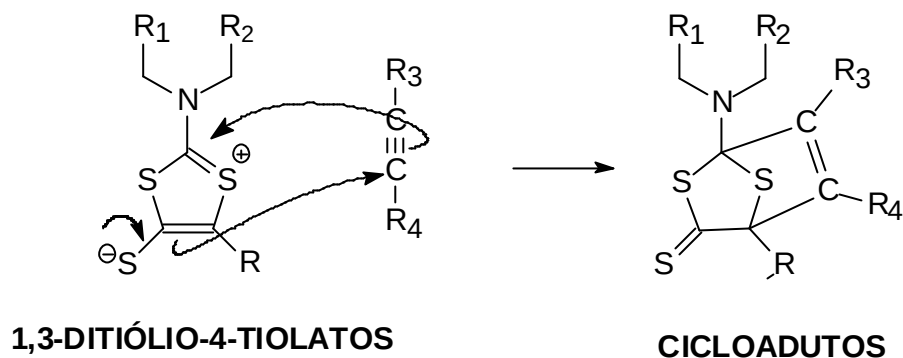


3.2 Reações de Cicloadição 1,3-Dipolar

Os compostos mesoiônicos do tipo A, como foram mencionados no item 1.1.2, realizam reações de cicloadição através de seus 1,3-dipolos. Dentro deste contexto, as sidnonas (1,2,3-oxazólio-5-olatos), as muchnonas (1,3-tiazólio-5-olatos), as isomuchnonas (1,3-oxazólio-4-olatos) e as tioisomuchnonas (1,3-tiazólio-4-olatos) são as classes de mesoiônicos mais estudadas.

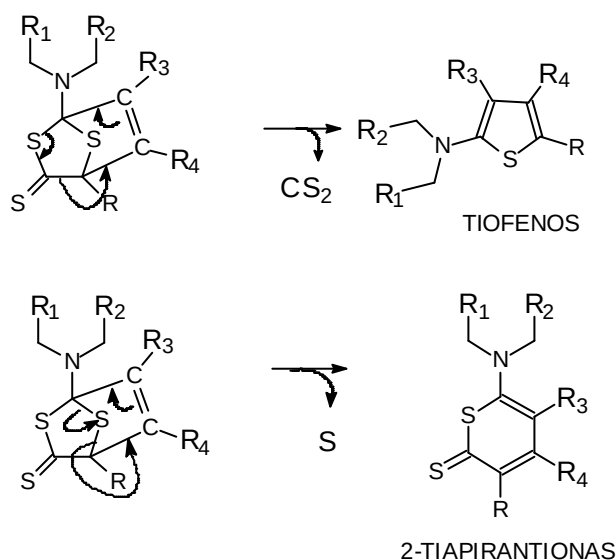
Os compostos da classe dos 1,3-ditiólio-4-tiolatos ainda não haviam sido alvo de estudos de reações de cicloadição 1,3-dipolar. Assim, diante da possibilidade da obtenção de novos derivados heterocíclicos com 5 ou 6 membros, realizou-se uma série de reações envolvendo dipolarófilos utilizados rotineiramente nestes estudos, principalmente com os acetilênicos.

Baseando-se em propostas mecanísticas de ARÉVALO et al (2000) para sistemas mesoiônicos semelhantes, o Esquema 20 mostra os prováveis cicloadutos formados durante a reação do sistema 1,3-ditiólio-4-tiolatos com dipolarófilos acetilênicos.



Esquema 20: Prováveis cicloadutos formados a partir da reação de cicloadição 1,3-dipolar do sistema 1,3-ditiólio-4-tiolato com dipolarófilos acetilênicos

Os cicloadutos formados, em função dos efeitos dos substituintes, poderão dar origem preferencialmente à anéis de 5 membros (tiofenos) ou 6 membros (2-tiapiirantonas), conforme Esquema 21.



Esquema 21: Fragmentação dos cicloadutos levando à formação de anéis de 5 membros (tiofenos) ou 6 membros (2-tiapiirantonas).

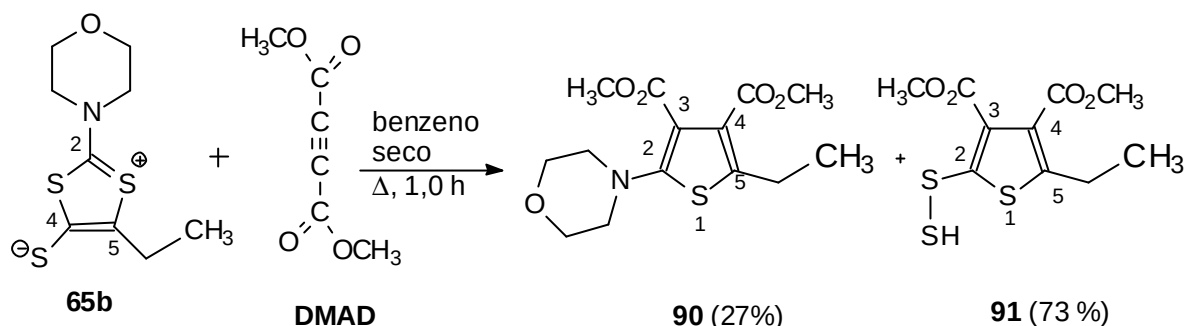
3.2.1 Reações de cicloadição 1,3-dipolar com dipolarófilos acetilênicos

3.2.1.1 Reações com acetileno dicarboxilato de dimetila (DMAD)

Para este estudo foram escolhidos dois derivados mesoiônicos, um com menor grupamento alquílico, o 2-N-morfolino-5-etil-1,3-ditiólio-4-tiolato (**65b**) e outro de maior grupamento, o 2-N-morfolino-5-tetradecil-1,3-ditiólio-4-tiolato (**65l**). Esta escolha foi feita com o intuito de verificar possíveis efeitos do volume dos grupamentos alquílicos na etapa de fragmentação dos cicloadutos formados conforme ARÉVALO et al (2000).

As reações foram realizadas pela solubilização dos derivados mesoiônicos (**65b**), (**65l**) e DMAD em benzeno seco com agitação magnética, à temperatura de refluxo, por uma hora. Outros solventes secos como tolueno e diclorometano também foram testados, não sendo observadas variações significativas no rendimento ou tempo de reação.

Os produtos obtidos inicialmente, da reação de **65b** com DMAD, foram exclusivamente derivados tiofênicos. Inesperadamente, um dos derivados tiofênicos obtidos apresentou a ausência do grupamento morfolínico e a presença do grupamento (S-SH) na posição 2 do anel, como produto principal da reação, conforme Esquema 22.

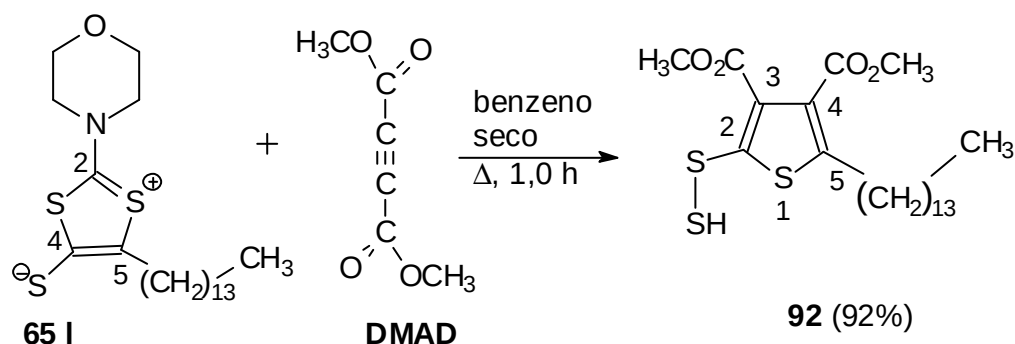


Esquema 22: Derivados tiofênicos obtidos a partir da reação de **65b** com DMAD

A presença e a quantificação da mistura 3,4-dimetoxycarbonil-5-etil-2-morfoliniltiofeno (**90**) e 3,4-dimetoxycarbonil-5-etil-2-metilditioiltiofeno (**91**) pode ser verificada em espectros de RMN de ^1H e ^{13}C (CDCl_3 , 200 MHz), conforme Figuras 11 e 12.

Foram feitas várias tentativas de separação dos derivados tiofênicos **90** e **91**, principalmente por cromatografia em coluna de gel de sílica. Ao final de sucessivas tentativas, o derivado **90**, em menor percentual, foi adsorvido pelo gel de sílica obtendo-se somente o derivado **91**.

A reação com o derivado 5-tetradecil substituído (**65l**) e DMAD, nas mesmas condições citadas anteriormente, levou à formação do derivado tiofênico (**92**), com o grupamento (S-SH) na posição 2 do anel, como único produto, conforme Esquema 23.



Esquema 23: Obtenção do derivado tiofênico (**92**) com reação 1,3-dipolar de **65l** com DMAD

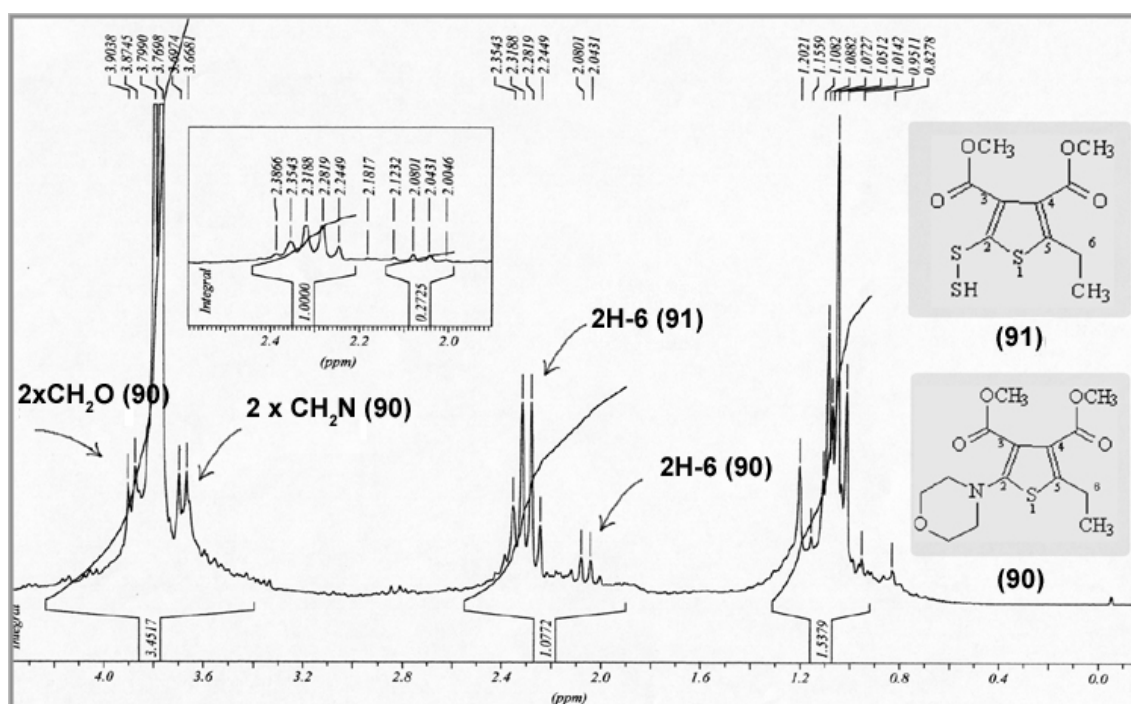


Figura 11: Esp. de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) da mistura dos derivados tiofênicos (90) e (91)

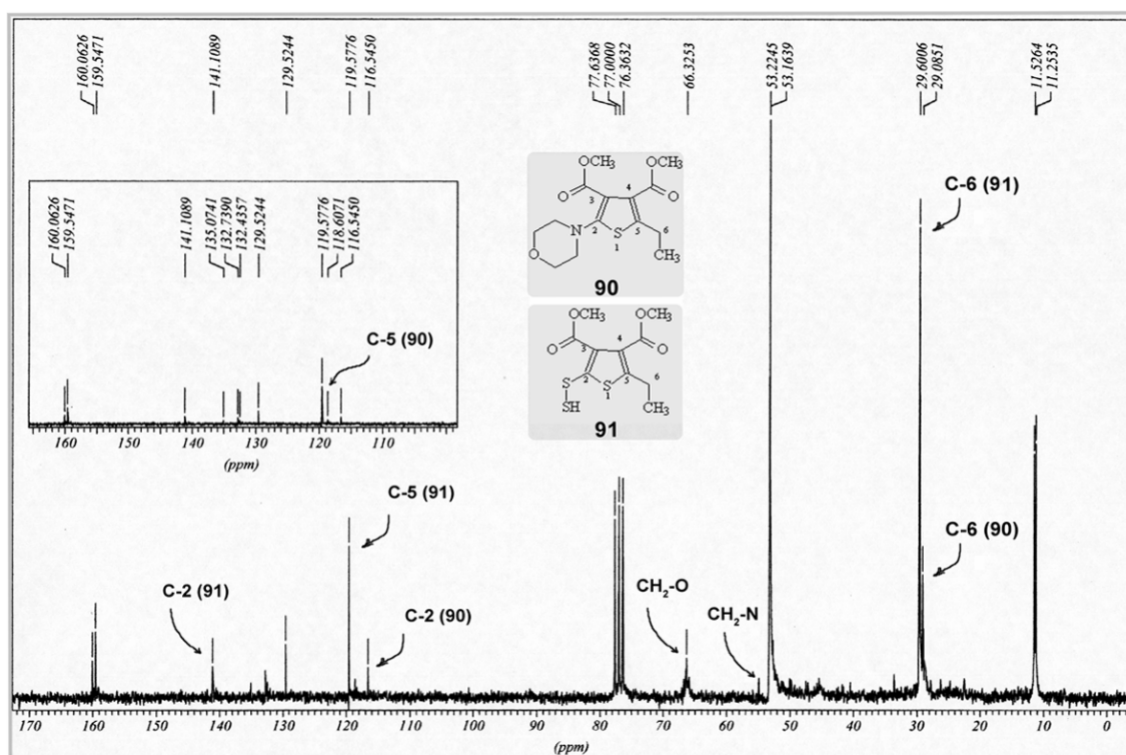
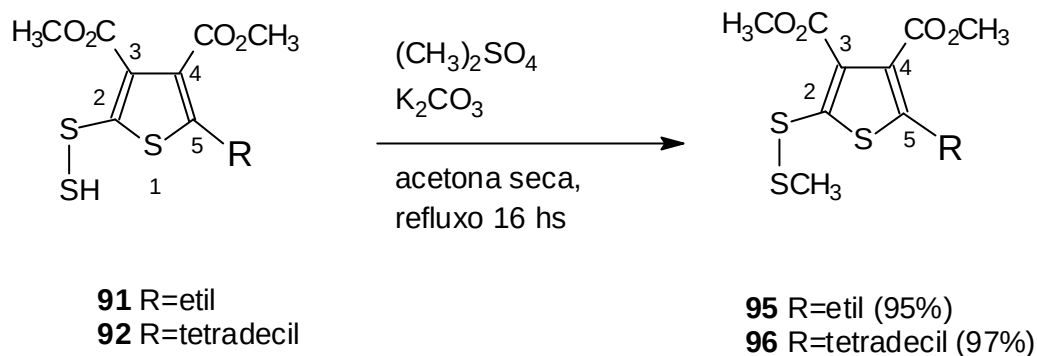


Figura 12: Esp. de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) da mistura dos derivados tiofênicos (90) e (91)

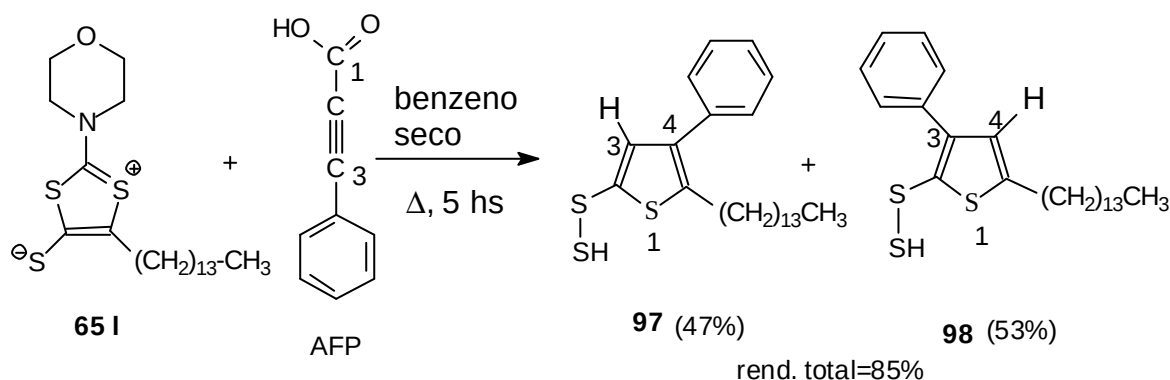
Objetivando a certificação da presença do grupamento (S-SH) e, também, para auxiliar no correto assinalamento dos deslocamentos de RMN de ^{13}C na posição 2 do anel tiofênico, foram feitas reações de metilação dos derivados **91** e **92** com sulfato de dimetila em acetona seca, obtendo-se os derivados metilados **95** e **96**, respectivamente (Esquema 26).



Esquema 26: Obtenção dos derivados tiofênicos **95** e **96** através da metilação dos derivados **91** e **92**

3.2.1.2 Reações com ácido fenilpropiólico (AFP) e fenilpropiolato de metila (FPM)

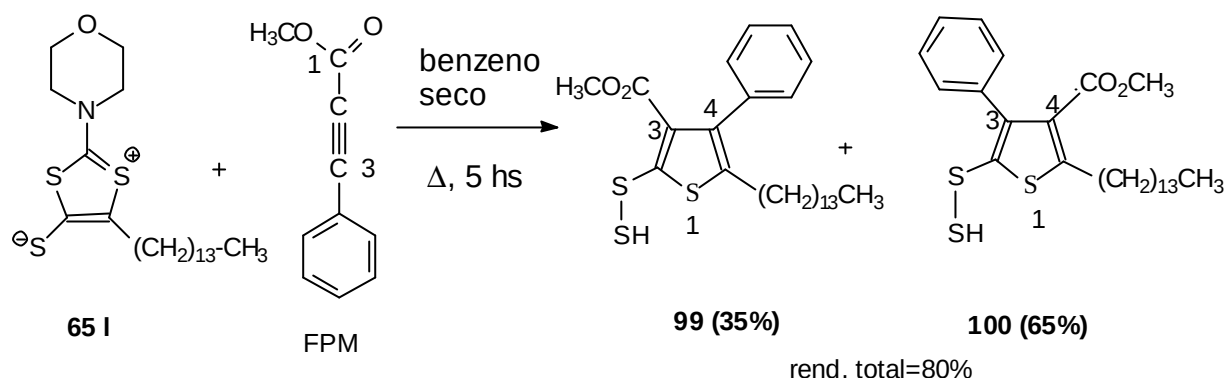
A reação do derivado mesoiônico 5-tetradecil substituído (**65I**) com o AFP foi realizada em benzeno seco à temperatura de refluxo. A reação de cicloadição levou, de maneira similar ao DMAD, à formação do derivado tiofênico com o grupamento hidrodissulfeto (S-SH) na posição C-2 do anel heterocíclico. Entretanto, observou-se a formação da mistura regioisomérica descarboxilada, 4-fenil-2-hidroditioil-3-metoxycarbonil-5-tetradeciltiofeno (**97**) e 3-fenil-2-hidroditioil-4-metoxycarbonil-5-tetradeciltiofeno (**98**), conforme Esquema 27.



Esquema 27: Mistura tiofênica regioisomérica descarboxilada oriunda da reação de cicloadição 1,3-dipolar do derivado mesoiônico (**65I**) com AFP.

A reação de cicloadição 1,3-dipolar do derivado 5-tetradecil substituído (**65I**) com o FPM, nas mesmas condições anteriores, levou também à formação de uma mistura regioisomérica das posições 3 e 4 do anel tiofênico, assim como, a presença do grupamento hidrodissulfeto (S-SH) na posição 2 dos derivados 4-fenil-2-hidroditioil-3-

metoxycarbonil-5-tetradeciltiofeno (**99**) e 3-fenil-2-hidroditioil-4-metoxycarbonil-5-tetradeciltiofeno (**100**) (Esquema 28).



Esquem 28: Mistura tiofênica regioisomérica oriunda da reação de cicloadição 1,3-dipolar do composto mesoiônico (**65I**) com FPM.

3.2.1.3 Proposta para a formação do grupamento S-SH

Uma proposta mecanística que explique a formação do grupamento hidrodissulfeto, na posição 2 dos derivados tiofênicos, passa possivelmente pela fragmentação dos cicloadutos formados. E nesta perspectiva, o volume do grupamento alquil mostrou ter influências.

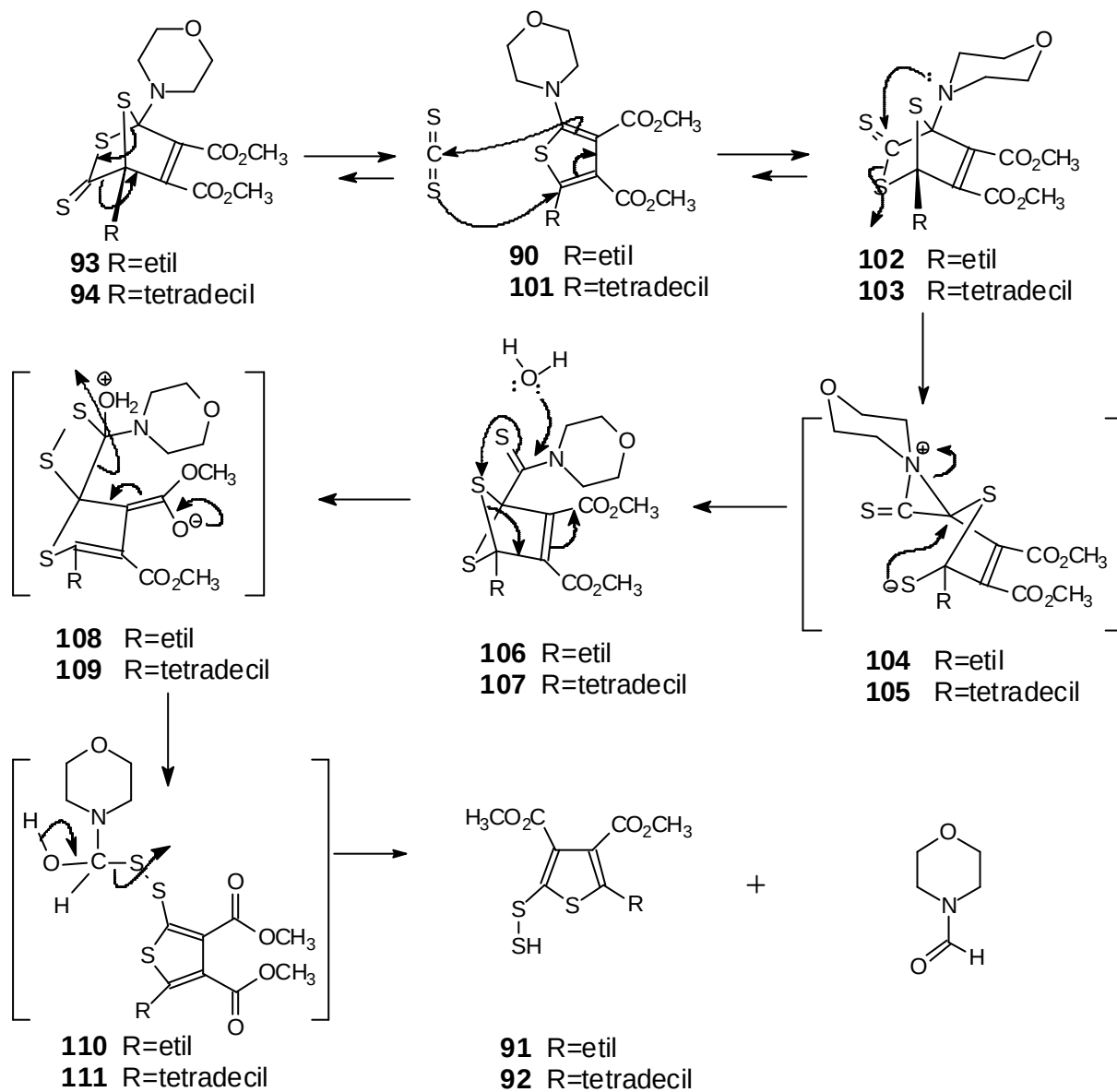
O balanço de massas entre os prováveis intermediários cicloadutos e os derivados 2-hidroditioiltiofênicos formados, revelou a ausência do grupamento morfolinil e de um átomo de carbono, assim como, o acréscimo de um átomo de hidrogênio.

A reação foi efetuada, repetidas vezes, com aquecimento dos reagentes em meio anidro, com atmosfera inerte e na ausência de luz. Contudo, todas as análises espectroscópicas destes derivados foram realizadas após purificação em coluna de gel de sílica, utilizando solventes convencionais como eluentes. Desta maneira, o mecanismo do Esquema 29, sugere a formação dos derivados 2-hidroditioiltiofênicos com a participação de água, necessária para viabilizar a saída do grupamento morfolinil juntamente com um átomo de carbono e, a inserção de um átomo de hidrogênio.

O mecanismo sugere uma reação de Diels-Alder dos intermediários **90** e **101** com o dissulfeto de carbono, eliminado da fragmentação dos cicloadutos **93** e **94**, apoiando-se no fato de que esta reação e outras similares são, em princípio, reversíveis (MACKIE et al, 1990). Os intermediários cicloadutos não isolados **102** e **103**, no entanto, podem sofrer um rearranjo que os levarão aos intermediários não isolados **106** e **107**, respectivamente. Estes, finalmente, sob a ação da água, fornecerão aos derivados 2-hidroditioiltiofênicos **91** e **92** correspondentes.

Deve-se ressaltar que os rendimentos após a purificação foram altos, principalmente dos derivados 2-hidroditioiltiofênicos dicarboxilados (73-92%).

A elucidação do mecanismo que leva à formação do grupamento hidrodissulfeto necessita, ainda, de uma investigação mais minuciosa e criteriosa com respeito, principalmente, aos possíveis subprodutos formados e que não foram ainda identificados.



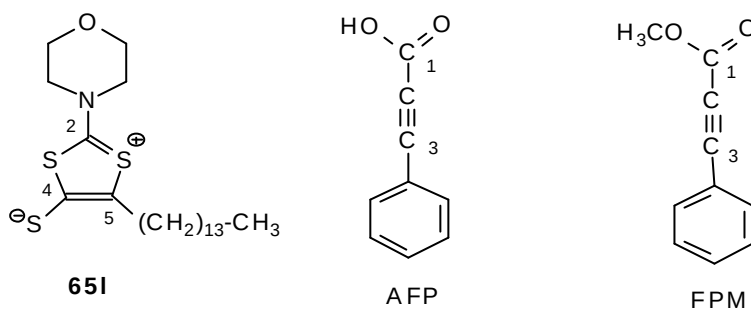
Esquema 29: Mecanismo sugerido para a formação do grupamento 2-hidrodisulfeto

3.2.2 Reações de cicloadição 1,3-dipolar com dipolarófilos olefínicos

Foram feitas reações com diversos dipolarófilos olefínicos tais como: anidrido maléico, chalconas, ácido cinâmico, isocianato e isotiocianato de fenila, que não foram suficientemente reativos para levar à formação de qualquer produto. No entanto, estas reações podem se tornar viáveis com a utilização de catalisadores a base de Ródio (II) (OSTERHOUT et al, 1994; KAPPE et al, 1997; MARINO et al, 1995) ou cobre (OSTERHOUT et al, 1994) para abaixar a energia do estado de transição, na formação dos cicloadutos.

3.2.3 Estudo de modelagem molecular da reação de cicloadição 1,3-dipolar do sistema 1,3-ditiólio-4-tiolato com dipolarófilos acetilênicos

A reação de cicloadição 1,3-dipolar do derivado mesoiônico (**65I**) com os dipolarófilos AFP e FPM levou à formação de uma mistura regioisomérica, conforme discutido, anteriormente, no item 3.2.1.2. Com o intuito de melhor avaliar este fato, fez-se um estudo de modelagem molecular. As estruturas envolvidas nas reações de cicloadição foram desenhadas no programa PC model e otimizadas no MOPAC 6.0,



utilizando os métodos semi-empíricos AM1 e PM3. Os valores das matrizes obtidas através dos dois hamiltonianos mostraram-se coerentes, e então a escolha do operador foi realizada para o qual apresentou os mais baixos valores de calor de formação, ou seja, o AM1. A partir das matrizes obtidas, foram conhecidos os valores do HOMO e do LUMO, assim como os coeficientes orbitais. A tabela 5 sumariza esses valores.

Tabela 5: Parâmetros teóricos calculados de energia e coeficientes orbitais para o 1,3-dipolo (**65I**) e os dipolarófilos AFP e FPM utilizando o método semi-empírico AM1.

REAGENTES	ORBITAL	ENERGIA (eV)	COEF. ORBITALARES DOS ÁTOMOS				
			1	2	3	4	5
1,3-DIPOLO 65I	HOMO	-7,53	0,25	-0,23	0,22	0,10	0,52
	LUMO	-1,36	0,45	-0,67	0,38	-0,14	-0,23
DIPOLARÓFILO AFP	HOMO	-9,83	0,00	0,39	0,20		
	LUMO	-0,82	0,24	-0,37	0,36		
DIPOLARÓFILO FPM	HOMO	-9,90	0,00	0,39	0,19		
	LUMO	-0,87	-0,24	-0,38	0,37		

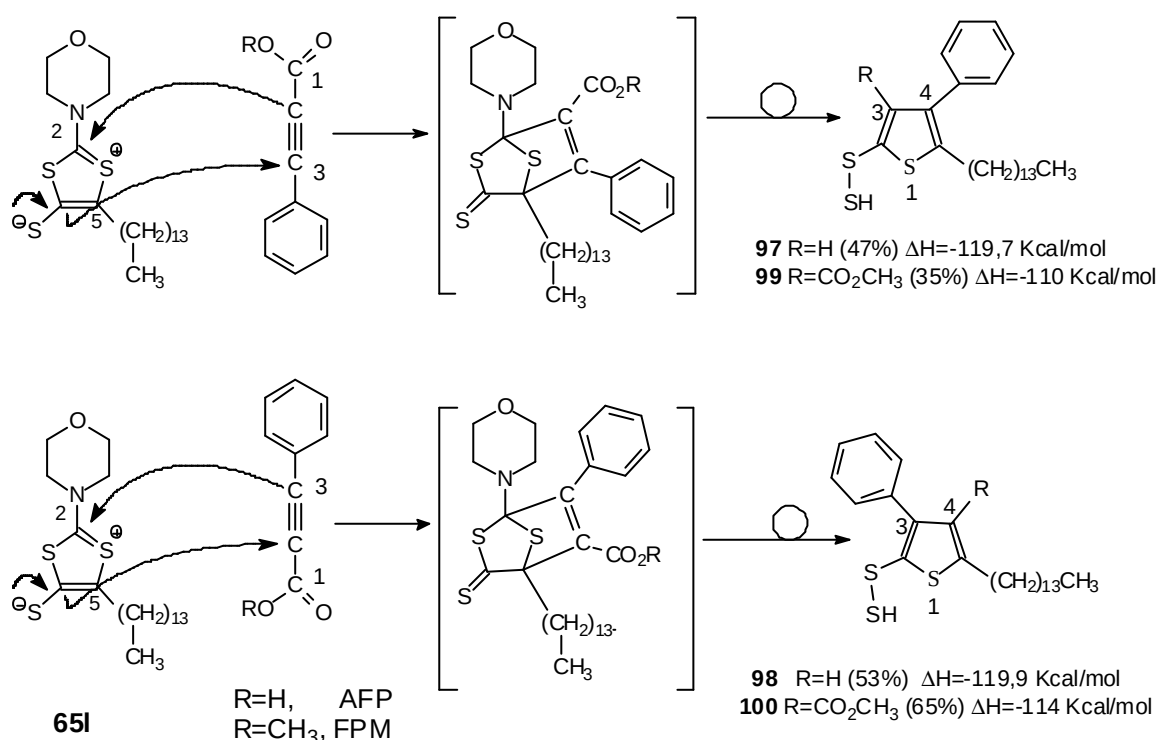
$$\Delta E (\text{HOMO}_{\text{dipolo}} - \text{LUMO}_{\text{dipolarófilo}}) = -7,53 - (-0,87) = -6,66 \text{ eV e } -7,53 - (-0,82) = -6,71 \text{ eV}$$

$$\Delta E (\text{HOMO}_{\text{dipolarófilo}} - \text{LUMO}_{\text{dipolo}}) = -9,83 - (-1,36) = -8,47 \text{ eV e } -9,90 - (-1,36) = -8,54 \text{ eV}$$

Os resultados dos estudos teóricos justificaram a obtenção experimental de uma mistura regioisomérica para os dois dipolarófilos acetilênicos, já que os coeficientes orbitais nos carbonos 3 e 4 são muito semelhantes. Outro fator que corrobora com os resultados experimentais, são os valores semelhantes de ΔH_f calculados para os regioisômeros tiofênicos **97** e **98**, que foram de 119,7 e 119,9 Kcal/mol, respectivamente. Os valores de ΔH_f calculados para os regioisômeros tiofênicos **99** e **100** foram de -110 e -114 Kcal/mol, respectivamente. Estes valores, entretanto, foram um pouco mais distintos, justificando o derivado de maior rendimento, conforme Esquema 32.

Os rendimentos dos derivados tiofênicos foram mensurados mediante avaliação dos espectros de RMN de ^{13}C das misturas de **97** e **98** com rendimentos de 47 e 53%, respectivamente (Espectro 156, pg. 236), **99** e **100** com rendimentos de 35 e 65%, respectivamente (Espectro 157, pg. 237).

A modelagem sugere que na formação dos derivados tiofênicos, a saída do grupamento morfolínico assim como, a descarboxilação dos derivados **97** e **98**, ocorreram após a formação dos cicloadutos, independentemente de qualquer mecanismo proposto, conforme Esquema 32.

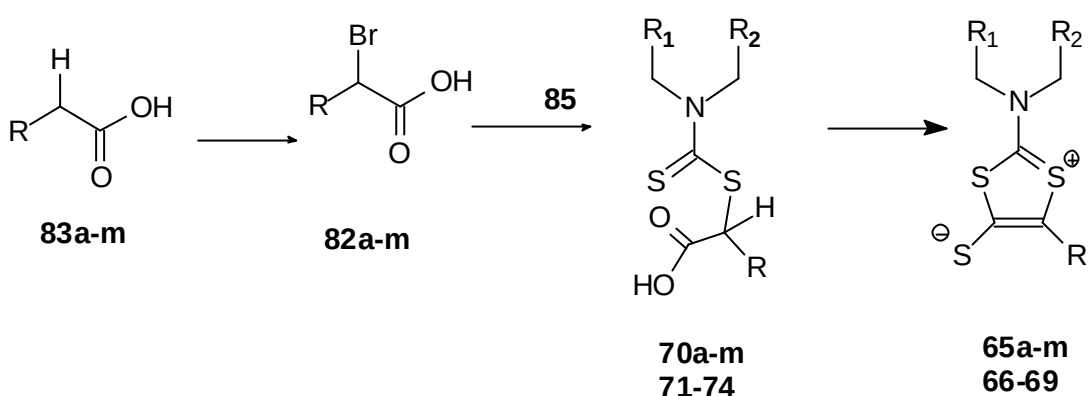


Esquema 32: Regioisômeros formados nas reações de cicloadição 1,3-dipolar e respectivos rendimentos (mensurados a partir dos espectros de RMN de ^{13}C) e ΔH_f (calculados através da modelagem molecular).

3.3 Caracterização Estrutural

3.3.1 Caracterização dos derivados mesoiônicos 5-alkil-1,3-ditiólio-4-tiolatos e precursores

Para facilitar a compreensão da caracterização estrutural, o Esquema 33, a seguir, mostra a rota sintética simplificada para a obtenção dos derivados 5-alkil-1,3-ditiólio-4-tiolatos (**65a-m**) e (**66-69**), a partir de ácidos alcanóicos (**83a-m**) passando pelos intermediários ácidos 2-bromoalcanóicos (**82a-m**) e 2-N-amino-1,3-ditiocarbamoil-alcanóicos (**70a-m**) e (**71-74**).



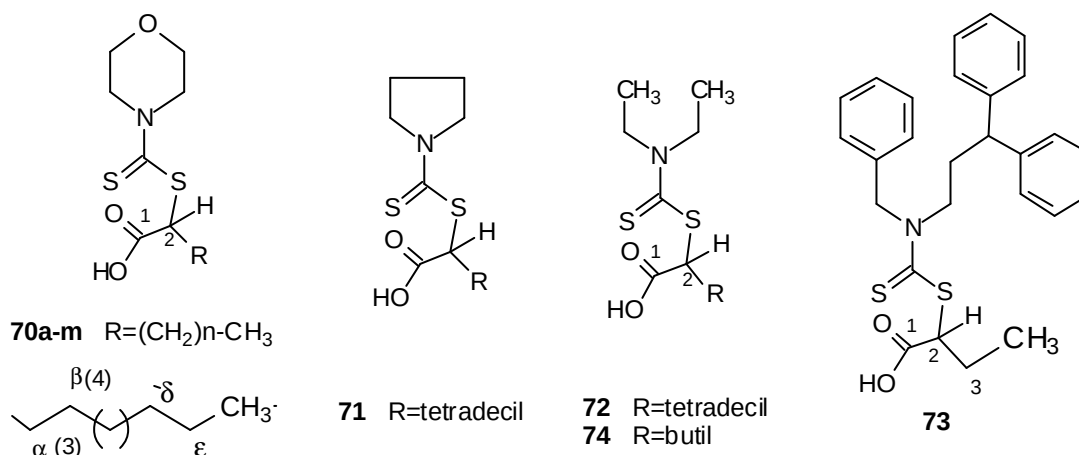
Esquema 33: Rota sintética simplificada dos derivados mesoiônicos 5-alkil-1,3-ditiólio-4-tiolatos

3.3.1.1 Ácidos 2-bromoalcanóicos

Os ácidos 2-bromoalcanóicos (**82a-m**) foram caracterizados somente por RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) onde apresentaram absorções típicas para o hidrogênio α -carboxílico com deslocamentos próximos a $\delta \approx 4,21$ ppm e para os hidrogênios β -carboxílicos próximos a δ 2,00, conforme Espectros 65 a 77 (Pg. 139 a 151).

3.3.1.2 Ácidos 2-N-amino-1,3-ditiocarbamoil-alcanóicos

Os intermediários ácidos 2-N-amino-1,3-dicarbamoil-alcanóicos (**70a-m**) e **71-74** foram caracterizados por IV, RMN de ^1H e ^{13}C .



Os espectros de IV mostraram bandas de absorção típicas em 1710 cm^{-1} correspondentes ao grupamento C=O de ácidos alcanóicos, e em 1460 cm^{-1} ao grupamento C=S, conforme Espectros 01 a 17 (pg. 91 a 101).

Os espectros de RMN de ^1H apresentaram absorções correspondentes às estruturas esperadas, destacando-se o assinalamento para o hidrogênio α -carboxílico próximo a $\delta 4,70$, mais desblindado que nos correspondentes precursores ácidos 2-bromoalcanóicos. Para os intermediários ácidos da série homóloga 70a-m verificou-se também a desblindagem dos prótons $\text{CH}_2\text{-N}$ do grupamento morfolínico, devido provavelmente ao efeito anisotrópico da tiocarbonila, sendo assinalados na forma de um multipeto entre $\delta 4,4$ e $3,8$, em campo mais baixo que o normalmente esperado. Os deslocamentos de RMN de ^1H correspondentes aos intermediários 2-N-amino-1,3-ditiocarbamoil-alcanóicos estão assinalados nos Espectros 78 a 94 (Pg. 153 a 169).

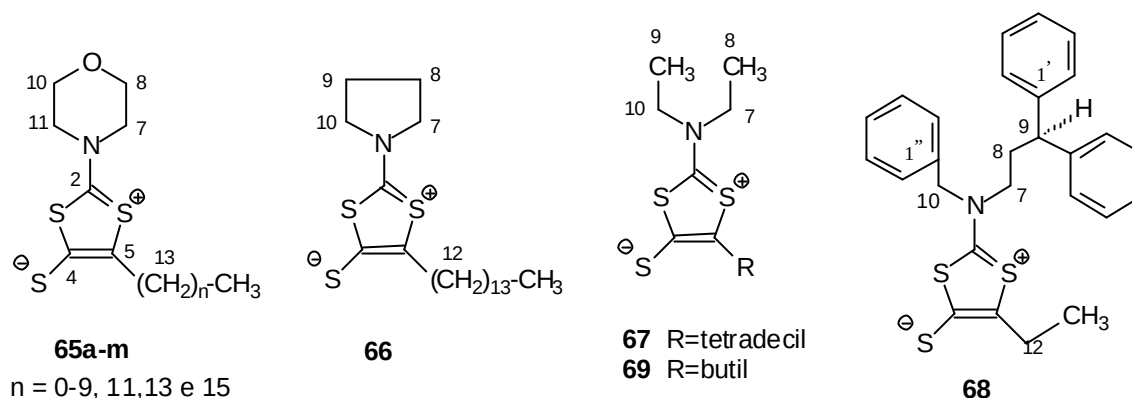
Os espectros de RMN de ^{13}C revelaram deslocamentos típicos de carbonila e tiocarbonila, bem como dos grupamentos morfolínico e alquila (BREITMAIER & VOELTER, 1987). A Tabela 6, mostra os principais deslocamentos, estando os demais relatados no tópico 5.4.2 e assinalados nos Espectros 118 a 134 (Pg. 196 a 212).

Tabela 6: Principais deslocamento químicos (δ) de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50,3 MHz) dos ácidos 2-N-amino-1,3-ditiocarbamoil-alcanóicos.

	C=S	C=O	CH ₂ -O	CH ₂ -N	C-2	C-3	C-4	d-CH ₂	e-CH ₂	CH ₃
70a	195,01	176,12	65,96	50,92	48,22	-	-	-	-	16,66
70b	194,98	175,81	65,82	50,74	55,03	24,93	-	-	24,93	11,45
70c	195,43	175,99	66,05	51,01	53,47	32,94	20,38	32,94	20,38	13,59
70d	195,28	175,84	65,96	50,89	53,74	29,09	30,67	30,67	22,11	13,62
70e	195,04	175,60	65,78	50,65	53,74	30,97	26,48	30,97	21,96	13,59
70f	195,25	176,36	65,99	50,81	53,87	30,97	26,98	31,30	22,36	13,90
70g	195,82	176,27	66,02	50,95	53,83	30,94	27,03	31,51	22,42	13,93
70h	195,31	175,90	65,99	50,92	53,83	30,97	27,00	31,60	22,45	13,93
70i	195,48	176,07	66,08	51,01	53,77	30,96	27,08	31,75	22,56	14,01
70j	195,49	175,63	66,05	51,04	53,80	30,94	27,09	31,76	22,54	13,99
70k	195,28	175,99	66,02	50,92	53,86	31,00	27,00	31,73	22,51	13,96
70l	195,55	174,87	66,08	51,28	53,77	30,97	27,08	31,82	22,57	14,02
70m	195,45	175,92	66,05	50,95	53,83	30,99	27,11	31,81	22,56	14,01
71	190,61	176,00	-	52,80 50,80	55,31	30,72	26,94	31,75	22,54	13,99
72	193,73	175,87	-	50,07 47,22	53,34	30,69	27,09	31,82	22,60	14,05
73	196,57	174,92	-	50,25 48,19	55,68	24,44	-	-	24,44	11,73
74	193,49	175,75	-	49,92 47,10	54,86	24,33	-	-	24,33	-

3.3.1.3 Derivados mesoiônicos 2-N-amino-5-alkil-1,3-ditiólio-4-tiolatos

Os derivados mesoiônicos da série homóloga 65a-m e os demais 66-69, foram caracterizados pelas técnicas espectrométricas de IV, UV, massas, RMN de ^1H e ^{13}C & DEPT e, ainda experiências bidimensionais heteronucleares.



Os espectros de IV mostraram como principais bandas de absorção valores na faixa de 1528 a 1558 cm^{-1} atribuídas aos grupos $\text{C}=\text{S}^+$ e/ou $\text{C}=\text{C}$ e 1468 a 1484 cm^{-1} a $\text{C}=\text{C}$, caracterizando o anel heterocíclico mesoiônico. Os derivados da série homóloga 65a-m, apresentam ainda, absorções na faixa de 1249 a 1261 cm^{-1} referentes à $\text{CH}_2\text{-O}$ e/ou $\text{CH}_2\text{-N}$, conforme NAKANISHI & SOLOMON(1977) e Espectros 18 a 34 (pg. 103 a 114).

Os espectros de UV foram obtidos em metanol grau espectroscópico, somente para os derivados da série homóloga, mostrando o mesmo perfil para todos. Estes espectros apresentam bandas características em aproximadamente 408, 273 e 205 nm com valores de $\log \epsilon$ em média de 4,27, 4,60 e 4,80, respectivamente, indicando transições eletrônicas do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$. As bandas obtidas, em sobreposição, de alguns derivados da série homóloga 65a-m são mostradas no Espectro 169 (Pg. 253).

Os espectros de RMN de ^1H dos derivados mesoiônicos mostraram sinais adequados para as estruturas propostas, conforme Tabela 7. Os derivados da série homóloga 65a-m, especificamente, apresentaram deslocamentos característicos na faixa de δ 3,86 a 3,88 e na faixa de δ 3,56 a 3,61, em forma de tripletos, atribuídos aos grupamentos morfolínicos $\text{CH}_2\text{-O}$ e $\text{CH}_2\text{-N}$, respectivamente. Os hidrogênios β -metilênicos 2H-13 , da cadeia alquílica, apresentaram também deslocamentos destacados, em forma de tripleto, na faixa de δ 2,68 a 2,73 para os derivados 65c-m (Espectros 97 a 107, Pg. 173 a 187) e em forma de quarteto, em δ 2,75, para o derivado 65b (Espectro 96, Pg. 172). O derivado 65a apresentou um singlete em δ 1,57 referente à metila ligada diretamente ao anel heterocíclico (Espectro 95, Pg.171). Os derivados mesoiônicos 66 e 67 apresentaram deslocamentos dos hidrogênios β -metilênicos (2H-12), em δ 2,67 e 2,66, na forma de tripleto, respectivamente (Espectros 108 e 109, Pg. 184 e 185). Os derivados 68 e 69 apresentaram os deslocamentos dos hidrogênios β -metilênicos (2H-12), em δ 2,77 e 2,57 em forma de quartetos, respectivamente (Espectros 110 e 111, Pg. 186 e 187).

Tabela 7: Principais deslocamentos químicos (δ) de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) dos derivados mesoiônicos.

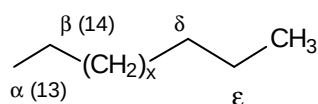
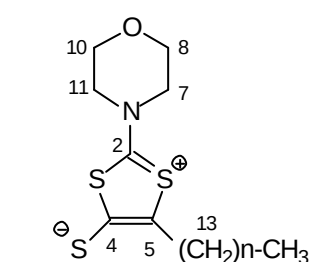
	65a	65b	65c-m	66	67	68	69
$\text{CH}_2\text{-O}$	3,89 (t)	3,88 (t)	3,86-3,88 (t)	-	-	-	-
$\text{CH}_2\text{-N}$	3,57 (t)	3,61 (t)	3,56-3,61 (t)	-	-	-	-
? -CH_2	1,57 (s)	2,75 (q)	2,73-2,68 (t)	2,67 (t)	2,66 (t)	2,77 (t)	2,57 (q)

Os espectros de RMN de ^{13}C revelaram três assinalamentos típicos de carbonos aromáticos do anel heterocíclico (Tabela 8). O átomo de carbono C-2 mostrou-se mais desblindado por estar ligado a dois átomos de enxofre e, também, por estar sob efeito da deficiência de cargas eletrônicas do dipolo existente no anel, conforme discutido em tópicos anteriores. O átomo de carbono C-5 mostrou-se mais protegido, comparativamente, por estar ligado à grupamento alquila e, também, por estar sob efeito de uma maior densidade de cargas eletrônicas do dipolo existente no anel heterocíclico.

Os dados dos deslocamentos de RMN de ^{13}C , mostraram que o carbono metilênico da cadeia alquílica, em posição β ao anel heterocíclico, de caráter aromático, está mais protegido que o da posição α , aproximadamente δ 1,3, sugerindo efeitos da densidade eletrônica do dipolo, mais centralizada sobre o carbono C-5, a este ligado.

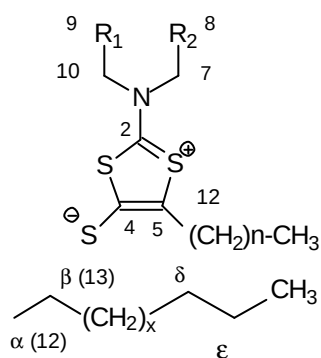
Uma observação interessante pode ser feita no menor deslocamento do carbono C-2 do derivado pirrolidínico (66), δ 178, aproximadamente δ 16,0 menor que os demais. Este fato está possivelmente relacionado com a deslocalização do par de elétrons do nitrogênio pirrolidínico com a região do anel deficiente de carga eletrônica. Este fato levou também ao assinalamento diferenciado dos átomos C-7 e C-10, em posições syn e anti (Espectro 148, Pg 227).

As atribuições dos deslocamentos da cadeia alquílica, foram feitas mediante observações em BREITMAIER & VOELTER (1987) e no incremento gradativo de cada carbono. As atribuições completas dos deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C , estão enumeradas no tópico 5.4.3 e assinaladas nos Espectros 135 a 151 (Pg. 214 a 230).



$n = 0-9, 11, 13$ e 15

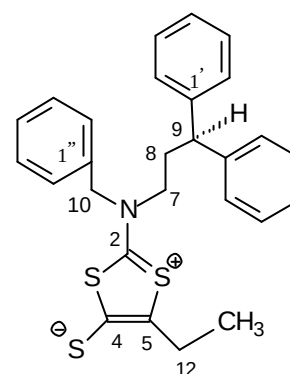
65a-m



66 $\text{R}_1\text{-R}_2=\text{CH}_2\text{-CH}_2$, $n=13$

67 $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{CH}_3$, $n=13$

69 $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{CH}_3$, $n=1$



68

Tabela 8: Principais deslocamentos químicos (δ) de ^{13}C (CDCl_3 , 50,3 MHz) dos derivados mesoiônicos.

	n	C-2	C-4	C-5	$\text{CH}_2\text{-O}$	$\text{CH}_2\text{-N}$	a- CH_2	b- CH_2	d- CH_2	e- CH_2	CH_3
*65a	0	183,06	n.o	n.o	65,08	52,48	-	-	-	-	14,38
65b	1	184,79	151,68	121,39	65,11	51,80	22,51	-	-	-	14,05
65c	2	184,53	150,90	119,51	64,93	51,70	30,63	22,71	-	-	13,61
65d	3	184,53	150,93	119,66	64,96	51,73	28,51	31,57	-	22,17	13,74
65e	4	184,47	150,72	119,66	64,90	51,70	28,72	29,12	31,15	22,26	13,80
65f	5	184,67	-	119,90	65,02	51,77	28,90	29,54	31,51	22,45	13,99
65g	6	184,41	150,23	119,75	64,80	51,64	-	29,39	31,42	22,29	13,80
65h	7	184,24	150,10	119,57	64,75	51,59	28,63	29,30	31,42	22,23	13,74
65i	8	184,30	150,62	119,48	64,84	51,68	28,75	29,42	31,54	22,35	13,83
65j	9	184,34	150,01	119,75	64,78	51,65	28,66	29,33	31,48	22,29	13,77
65k	11	184,59	150,75	119,94	64,96	51,73	28,87	29,48	31,72	22,50	13,95
65l	13	184,58	150,65	119,85	65,01	51,83	28,91	29,54	31,78	22,55	14,02
65m	15	184,58	150,82	119,87	64,97	51,76	28,87	29,51	31,74	22,51	13,96
66	13	178,74	149,84	120,03	-	54,26 54,92	-	-	31,60	22,38	13,83
67	13	182,59	149,69	119,91	-	51,25	-	-	31,57	22,32	13,80
68	1	184,00	150,81	121,69	-	-	22,32	-	-	-	13,86
69	1	182,41	149,53	120,91	-	51,22	22,08	-	-	-	13,61

* em DMSO-d_6 (100,6 MHz)

n.o = deslocamentos não observados

Foram obtidos ainda, espectros de RMN de ^{13}C totalmente desacoplados (Espectro158, Pg. 239) e bidimensionais heteronucleares a uma ligação (Espectro 162, Pg. 244) e a duas e três ligações (Espectro163, Pg.243) do derivado 65h, objetivando o assinalamento inequívoco dos átomos de carbono do anel heterocíclico e dos grupamentos a ele ligados (Tabela 9).

O Espectro 162 (Pg.244) mostrou os acoplamentos heteronucleares, a uma ligação, principalmente dos hidrogênios β -metilênicos da cadeia alquílica, que estão em campo mais baixo que os α -metilênicos. Contudo, estes fazem acoplamentos, respectivamente, com o carbono α -metilênico, que está em campo mais alto que o carbono β -metilênico.

O Espectro 163 (Pg. 245) mostrou os acoplamentos do átomo de carbono C-5, a duas ligações, com os hidrogênios metilênicos 2H-13 e, a três ligações, com os hidrogênios 2H-14. Pode-se observar também, o acoplamento do átomo de carbono C-2, a duas ligações, com os hidrogênios morfolínicos 4H-7,11, assim como o acoplamento do átomo de carbono C-4, a três ligações, com os hidrogênios metilênicos 2H-13.

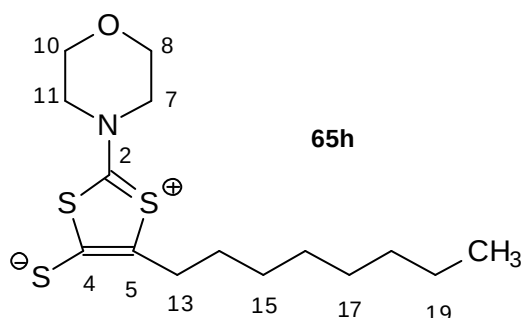


Tabela 9: Dados de experiências unidimensionais de RMN de ^{13}C -PND e bidimensionais heteronucleares $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY- $^1\text{J}_{\text{CH}}$ e $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY- $^n\text{J}_{\text{CH}}$ ($n=2,3$) de **65h**.

^{13}C -PND Esp. 158	$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY- $^1\text{J}_{\text{CH}}$ Esp. 162		$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY- $^n\text{J}_{\text{CH}}$ Esp. 163	
C	δ_{C}	δ_{H}	$^2\text{J}_{\text{CH}}$	$^3\text{J}_{\text{CH}}$
2	184,80	-	2H-7,11	2H-8,10
4	151,10	-	-	2H-13
5	120,16	-	2H-13	2H-14
8,10	65,88	3,88 (t, $J=5,00$)	H-7,11	H-10,8
7,11	50,58	3,60 (t, $J=5,00$)	H-8,10	H-11,7
13	29,76-29,09	2,71 (t, $J=7,55$)	2H-14	
14	29,76	1,57 (t, $J=7,22$)	2H-13	
15-17	29,45-29,09	1,40-1,10 (m)		
18	31,88	1,40-1,10 (m)		3H-20
19	22,69	1,40-1,10 (m)	3H-20, 2H-17	
20	14,16	0,85 (t, $J=6,28$)		

* dados obtidos do espectro 102 (Pg. 176) ? = ppm, J =Hz

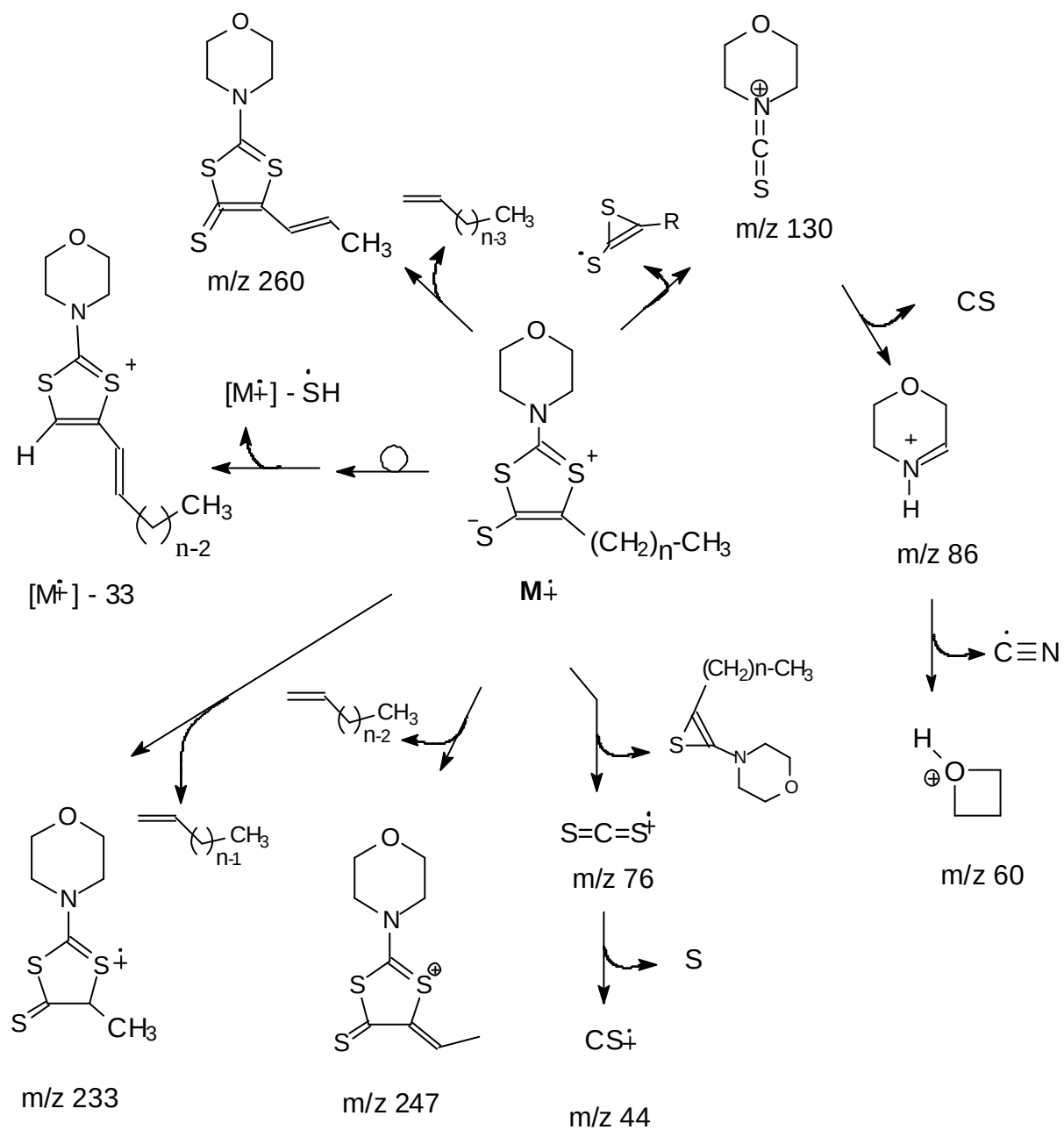
Os espectros de massas dos compostos mesoiônicos foram obtidos por impacto eletrônico (70 eV) e inserção direta, mostrando um perfil de fragmentação padrão para todos. Os íons moleculares foram assinalados com menor abundância para os derivados com maior cadeia alquílica (maior massa molecular) e não foram observados nos derivados 65i, 66 e 67. O fragmento de m/z correspondente ao 130 foi observado na maioria dos espectros como pico base. A perda do fragmento SH ($\text{M}^+ - \text{SH}$) foi observada em 50% dos espectros com uma abundância de 10%. De acordo com a Tabela 10, que enumera os principais fragmentos e as abundâncias correspondentes, foi elaborado o Esquema 32, que mostra a proposta de fragmentação geral para os derivados mesoiônicos sintetizados, levando-se em conta os fragmentos observados com maior frequência (Espectros 41 a 57, Pg. 123 a 131).

Tabela 10: Principais fragmentos e correspondentes abundâncias relativas aos espectros de massas dos derivados mesoiônicos 65a-m.

	$\text{M}^+(\%)$	m/z (%)								
		130	86	76	60	44	260	233	246	$[\text{M}^+] - \text{SH}$
65a	233 (64)	(93)	(100)	(18)	(2)	(15)	-	-	-	-
65b	247 (66)	(100)	(96)	(8)	(19)	(28)	(4)	-	-	(8)
65c	261(53)	(100)	(90)	(6)	(15)	(15)	(9)	(13)	-	-
65d	275 (38)	(100)	(84)	(20)	(15)	(11) ^a	(2)	(11)	(15)	-
65e	289 (32)	(100)	(71)	(58)	(14)	(15)	-	(11)	(10)	-
65f	303 (27)	(100)	(72)	(9)	(11)	(8)	-	(12)	(9)	(7)
65g	317 (14)	(100)	(74)	(26)	(18)	(58)	(3)	(8)	(6)	(10)
65h	331 (22)	(54)	(39)	(21)	(13)	(100)	-	(10)	(6)	(6)
65i	345 (-)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
65j	359 (19)	(100)	(66)	(34)	(8)	(10)	-	(15)	(8) ^b	-
65k	387 (4)	(27)	(42)	(100)	(7)	-	-	-	-	-
65l	415 (11)	(100)	(71)	(53)	(13)	(22)	-	(13)	(6)	(11)
65m	443 (32)	(32)	(42)	(54)	(14)	(100)	-	-	(8)	(4)

^a m/z 45 ^b

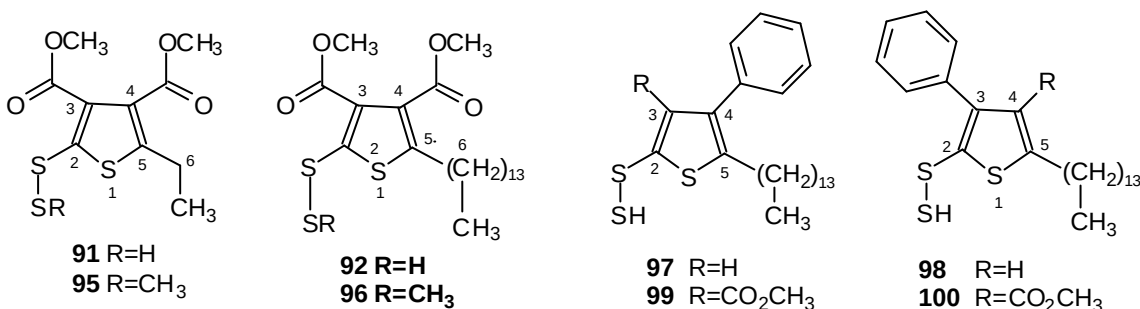
m/z 247



Esquema 34: Esquema geral de fragmentação dos derivados mesoiônicos 65a-m, onde $R=(CH_2)_n-CH_3$ e $n=0$ a 9, 11, 13 e 15.

3.3.2 Caracterização dos produtos das reações de cicloadição 1,3-dipolar

Os derivados tiofênicos **91**, **92** e **95** a **100** oriundos das reações de cicloadição 1,3-dipolar foram caracterizados por IV, massas, RMN de ^1H e ^{13}C , incluindo, experiências bidimensionais heteronucleares a uma ligação ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C} - ^1J_{\text{CH}}$) e a duas e três ligações ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C} - ^nJ_{\text{CH}}$, $n=2,3$). Foi feito também, o espectro de massas de alta resolução para o derivado **92**.



Os espectros de infravermelho mostraram bandas de absorção características para estiramentos de grupos carbonilas de éster, sendo $\nu\text{C=O}$ próximo à 1735 cm^{-1} e $\nu\text{C-O-CH}_3$ próximo à 1258 e 1028 cm^{-1} nos tiofenos **91**, **92**, **95**, **96**, **99** e **100** e a ausência destas nos tiofenos **97** e **98** confirmando a descarboxilação dos mesmos (Espectros 35 a 40, Pg. 116 a 121).

As absorções nas faixas de 1583 e 1435 cm^{-1} caracterizam a presença de estiramentos do grupo C=C conjugados no anel tiofênico.

Os espectros de RMN de ^1H para os derivados tiofênicos dicarboxilados apresentaram sinais correspondentes às metoxilas em: $\delta 3,80$ e $3,77$ (**91**); $\delta 3,81$ e $3,78$ (**92**); $\delta 3,80$ e $3,77$ (**95**) e $\delta 3,80$ (**96**), conforme Espectros 112 a 115 (Pg. 189 a 192) e Tabela 11.

Os deslocamentos químicos dos hidrogênio α -metilênicos, 2H-6 da cadeia alquílica, foram assinalados em $\delta 2,30$, em forma de tripleto, para os derivados **91** e **92**. Nos derivados tiofênicos metoxilados **95** e **96**, entretanto, os sinais correspondente às tiometoxilas se sobrepuseram ao dos hidrogênios α -metilênicos, em $\delta 2,17$, em forma de um mutipeto sendo confirmado pela integração.

A mistura regioisomérica descarboxilada dos derivados tiofênicos apresentam sinais sobrepostos, atribuídos aos hidrogênios aromáticos H-3 em **97** e H-4 em **98**, na forma de um mutipeto, entre $\delta 6,50$ e $6,30$ (Espectros 116, Pg. 193). Baseando-se nas estruturas propostas e, ainda nos Espectros 156, 163 a 165, atribui-se o sinal em $\delta 6,46$, como um singlete correspondente à H-3 em **97**, inserido no mutipeto (Tabela 11).

Pode-se observar também um efeito de desblindagem para os hidrogênios β -metilênicos (2H-6) ligados ao carbono C-5, provavelmente devido ao efeito anisotrópico da fenila na posição C-4 em **97**.

Tabela 11: Principais deslocamentos químicos (δ) de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) dos derivados tiofênicos

	91	92	95	96	97	98	99	100
OCH_3	3,81 (s) 3,77 (s)	3,82 (s) 3,77 (s)	3,80 (s) 3,77 (s)	3,80 (s)	-	-	3,61 (sl)	
SCH_3	-	-	2,17 (s)	2,17 (m)	-	-	-	-
$\alpha\text{-CH}_2$	2,30 (q)	2,29 (t)	2,17 (q)	2,17 (m)	2,42 (s)		2,35 (sl)	
$\beta\text{-CH}_2$	-	1,48 (s)	-	1,49 (s)	1,54 (s)		1,55 (sl)	
C_5H_6	-	-	-	-	7,50-7,20 (m)		7,50-7,20 (m)	
H-3	-	-	-	-	6,46 (s)	-	-	-
H-4	-	-	-	-	-	6,5-6,3 (m)	-	-

Os espectros de RMN de ^{13}C dos derivados tiofênicos, utilizando experiências uni e bidimensionais, apresentam sinais de deslocamentos químicos coerentes com as estruturas propostas (BREITMAIER & VOELTER, 1987). A Tabela 12 mostra os principais valores de deslocamentos químicos, de acordo com os Espectros 152 a 157 (Pg. 232 a 237).

Os derivados dicarboxilados **91**, **92**, **95** e **96** mostram deslocamentos coerentes para os carbonos aromáticos C-3 e C-4 de acordo com ARÉVALO et al (2000) e STOTHERS (1972). Os deslocamentos do carbono C-2 de **91** e **92**, em campo mais baixo que os demais carbonos aromáticos, foram confirmados pela metilação do grupamento S-SH, que fornecem os derivados **95** e **96**, respectivamente, com valores de C-2 em torno de 7,0 ppm para campo mais alto, devido ao efeito ? de proteção da metila. Finalmente, foi feita a atribuição ao carbono C-5, em torno de ? 118,50, que mostrou sinais de maior intensidade que os demais carbonos aromáticos, devido à efeitos na velocidade de relaxação provocados pelo grupamento metilênico a ele ligado.

Tabela 12: Principais deslocamentos químicos (?) de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50,3 MHz) dos derivados tiofênicos

	C-2	C-3	C-4	C-5	OCH_3	SCH_3	$\alpha\text{-CH}_2$	C=O
91	141,12	132,78	129,52	119,51	53,22/53,16	-	28,81	160,06/159,54
92	141,22	132,79	129,52	118,78	53,28/53,16	-	36,24	160,18/159,63
95	133,82	132,24	129,51	119,57	53,22/52,98	15,87	28,58	160,26/159,68
96	134,42	132,33	129,54	118,57	53,04	15,87	35,31	160,38/159,80
97	n.o	114,08	n.o	113,81	-	-	37,30	-
98	n.o	n.o	112,51	112,21	-	-	36,49	-
99	141,65	142,71	148,89	118,32	52,16	-	36,10	159,75
100	141,65	148,89	142,71	116,81	52,16	-	36,43	159,75

n.o = sinais não observados

A observação do espectro de RMN de ^{13}C número 156, do produto da reação de cicloadição 1,3-dipolar do derivado mesoiônico **65I** com o ácido fenil propiônico, mostrou uma duplicidade de sinais (Tabela 13). Propos-se que esta duplicidade de sinais era devido à mistura dos regioisômeros **97** e **98**, prevista pelo estudo de modelagem molecular. Contudo, os assinalamentos mostram a descarboxilação da mistura regioisomérica pela ausência de deslocamentos em, aproximadamente, δ 159 (Espectro 156, Pg. 236). O Espectro 165 ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C} - ^1\text{J}_{\text{CH}}$, Pg. 247), mostrou o acoplamento, a uma ligação, dos hidrogênios H-3 de **97** e H-4 de **98** com os correspondentes carbono C-3 e C-4 em δ 113,81 ou 114,08 e em δ 112,51 ou 112,21. O Espectro 159 (DEPT, Pg. 240), sugere os deslocamentos em δ 113,81 e em δ 112,21, para estes carbonos.

As atribuições dos deslocamentos químicos dos carbonos C-4 em **97** e C-3 em **98**, ligados ao grupamento fenila, embora não tenham sido efetuadas, pelas ausências dos assinalamentos no espectro de RMN ^{13}C número 156 (Pg. 236), puderam ser visualizadas, em acoplamentos de duas e três ligações, nos Espectros 166a e 166b [$^1\text{H} \times ^{13}\text{C} - ^n\text{J}_{\text{CH}}$ (n=2,3), Pg. 248 e 249] em, aproximadamente, δ 146 e δ 147,0. Os acoplamentos de C-4 e C-3 puderam ser observados, a duas ligações, com H-3 em **97** e com H-4 em **98**, respectivamente, além disso, C-4 acopla, a três ligações, com 2H-6 em **97**.

A atribuição dos deslocamentos químicos aos carbonos C-3 em **97** e C-4 em **98**, ambos ligados a hidrogênios aromáticos H-3 e H-4, respectivamente, foram efetuadas observando-se que: em **97** C-3 acopla, a duas ligações, com H-3 e, a três ligações, com 2H-6; em **98** C-4 acopla, a três ligações, com 2H-6. Sendo os valores atribuídos para C-3 em δ 114,08 e, para C-4, em δ 112,51.

A atribuição dos deslocamentos químicos aos carbonos metilênicos C-5, de **97** e **98** foi efetuada valendo-se do Espectro 156 (Pg. 236) onde os sinais, mais intensos, diferenciaram-se dos sinais dos carbonos tiofênicos C-3 de **97** e C-4 de **98**, devido a uma maior velocidade de relaxação. Nos Espectros 166a e 166b observou-se o acoplamento, a duas ligações, com 2H-6.

Os deslocamentos químicos do carbono C-6 em **97** e em **98** foram realizados, atribuindo-se δ 36,49, sinal de maior intensidade (maior abundância), ao derivado **98** por ser mais favorecido de acordo com a modelagem molecular e δ 36,49, conseqüentemente, ao derivado **97**, conforme espectro 156 de RMN de ^{13}C (Pg. 236).

Finalmente, C-1' acoplou, a três ligações, com H-3 em **97** e com H-4 em **98** e, a duas ligações, com 2H-2',6'.



Tabela 13: Dados de RMN de ^{13}C -DEPT e bidimensionais heteronucleares $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY- $^1\text{J}_{\text{CH}}$ e $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY- $^n\text{J}_{\text{CH}}$ ($n=2,3$) da mistura regioisomérica **97** e **98**.

¹³ C-DEPT	¹ H x ¹³ C-COSY- ¹ J _{CH} Esp. 165				¹ H x ¹³ C-COSY- ⁿ J _{CH} Esp. 166a			
	¹ J _C		¹ J _H		² J _{CH}		³ J _{CH}	
C	97	98	97	98	97	98	97	98
2	n.o	n.o	-	-	-	-	-	-
3	114,08	n.o	6,6-6,3 (m)	-	-	H-4	-	-
4	n. o	112,51	-	6,6-6,3 (m)	H-3	-	2H-6	-
5	113,81	112,21	-	-	2H-6	-	2H-7	-
1'	135,95	132,50	-	-	-	-	H-3	H-4
2'-6'	126,04	128,73	7,50-7,20 (m)		-	-	-	-
	125,80	128,28						
6	37,30	36,49	2,42 (sl)		-	-	-	-
7	27,15		1,54 (sl)		-	-	-	-

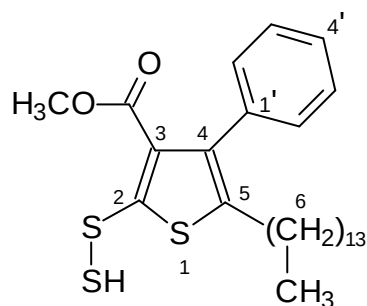
*dados obtidos do espectro 156 (Pg. 236)

**dados do espectro 116 (Pg. 193)

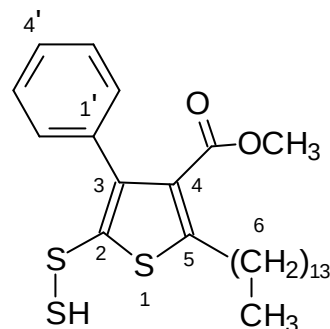
$J = \text{Hz}$, n.o = sinais não observados, $\delta = \text{ppm}$

As atribuições dos deslocamentos químicos da mistura regioisomérica dos derivados tiofênicos 99 e 100, oriundos da reação de cicloadição 1,3-dipolar do derivado mesoiônico 65l com o fenilpropiolato de metila, pôde ser realizada utilizando os seguintes Espectros: Espectro 157 (^{13}C , Pg. 237.); Esp.160 (^{13}C -DEPT, Pg. 241); Espectro 167 ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C} - ^1\text{J}_{\text{CH}}$, Pg. 250) e Espectro 168 ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C} - ^n\text{J}_{\text{CH}}$, n=2,3, Pg.251) e, ainda, levando-se em consideração atribuições de derivados anteriores (Tab. 14).

Sendo o derivado tiofênico 99, de acordo com a modelagem molecular (tópico 3.2.3), o menos favorecido da mistura regioisomérica, foram atribuídos a este, quando possível e de forma justificável, os deslocamentos químicos com sinais de menor intensidade para um mesmo carbono.



99



100

Tabela 14: Dados de RMN de ^{13}C -DEPT e bidimensionais heteronucleares $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY- $^1\text{J}_{\text{CH}}$ e $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY- $^n\text{J}_{\text{CH}}$ – $n=2,3$ da mistura regioisomérica **99** e **100**

^{13}C -DEPT Esp. 160	$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY- $^1\text{J}_{\text{CH}}$ Esp. 167				$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY- $^n\text{J}_{\text{CH}}$ Esp. 168			
	δ_{C}		δ_{H}		$^2\text{J}_{\text{CH}}$		$^3\text{J}_{\text{CH}}$	
C	99	100	99	100	99	100	99	100
2	141,69	141,69	-	-	-	-	-	-
3	141,94	148,89	-	-	-	-	2H-6	2H-2',6'
4	146,44	142,74	-	-	-	-	2H-2',6'	2H-6
5	118,33	116,83	-	-			-	-
C=O	159,76	159,83	-	-			OCH ₃	
1'	131,37		-	-	2H-2',6'		-	-
2'-6'	128,80-128,13		7,50-7,10 (m)		OCH ₃		-	-
6	36,13	36,45	2,53 (sl)		-	-	-	-
7	27,33		1,55 (sl)		-	-	-	-
OCH ₃	52,24 e 52,18		3,61 (s)		-	-	-	-

* dados obtidos do espectro 160 (Pg. 241)

** dados obtidos do espectro 117 (Pg. 194)

δ = ppm, J = Hz

O Espectro 157 de RMN de ^{13}C (50,3 MHz, Pg. 237), com exceção do carbono C-6, mostrou sinais comuns aos dois derivados da mistura ou simplesmente do mais abundante. Entretanto, o Espectro 160 de RMN ^{13}C -DEPT (100,6 MHz, Pg. 241) mostrou os sinais ausentes no Espectro 157.

No Espectro 168 (Pg. 251), pode-se verificar que os carbonos tiofênicos C-4 em 99 e C-3 em 100, ligados ao grupamento fenila, acoplam a três ligações com os hidrogênios fenílicos H-2',6'. O deslocamento δ 148,89, mais intenso, foi atribuído ao derivado 100 e δ 146,44 ao derivado 99 (Espectro 160, Pg. 241).

A atribuição do deslocamento químico ao carbono C-4 em 100, ligado ao grupamento carboxilato, foi efetuada observando-se o acoplamento, a três ligações, com 2H-6 (Espectro 168, Pg. 251), confirmando a previsão da modelagem molecular que indicou este derivado como principal produto da mistura regioisomérica.

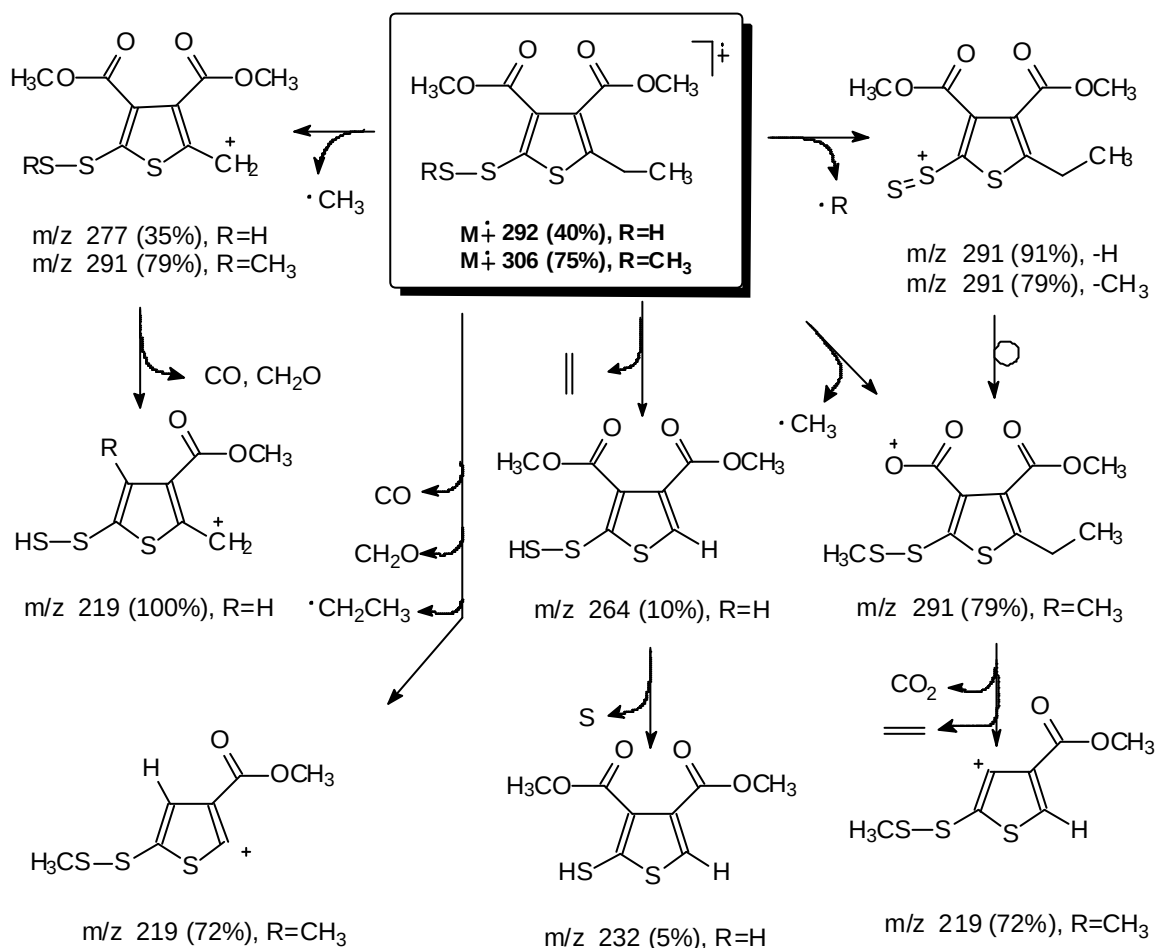
A atribuição do deslocamento químico ao carbono C-5 em 100 foi baseada no acoplamento, a duas ligações, com 2H-6, enquanto em 99, o menos abundante na

mistura, foi baseada em comparações com os demais derivados tiofênicos, pelo fato de não ter sido observado nenhum registro de acoplamento a longa distância (Espectro 168).

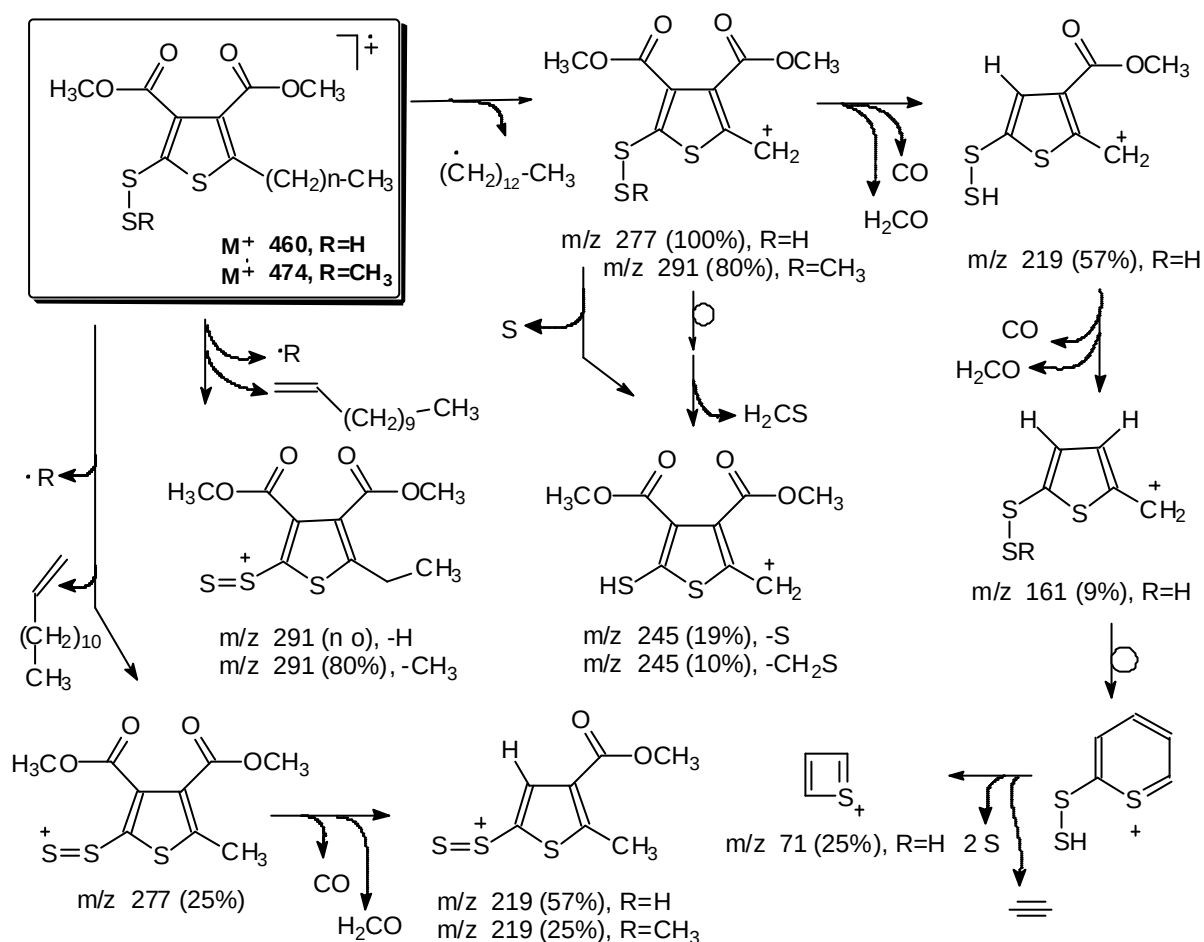
A atribuição do deslocamento químico ao carbono C-6 de 100, regioisômero mais abundante, em δ 36,45 e em δ 36,13 para 99, foi baseado no acoplamento, a uma ligação, com 2H-6 (Espectro 167, Pg. 250). Outros assinalamentos estão enumerados na Tabela 14 e no tópico 5.4.4.

Os espectros de massas dos produtos das reações de cicloadição 1,3-dipolar foram obtidos por inserção direta e utilizando a técnica de impacto eletrônico em 70 eV.

Os derivados tiofênicos dicarboxilados 91, 92, 95 e 96 apresentaram um perfil de fragmentação semelhante, mostrando sinais dos íons moleculares correspondentes com altas intensidades (Esquema 35 e 36). A formação dos fragmentos $m/z = 119$ e 291 foram comuns e com elevados percentuais. A perda de unidades radiculares C-1, C-12 e C-13 da cadeia alquílica, foram observados, bem como de moléculas neutras (CO, CO₂ e C₂H₄) (Espectro 58 a 63, Pg. 133 a 135).



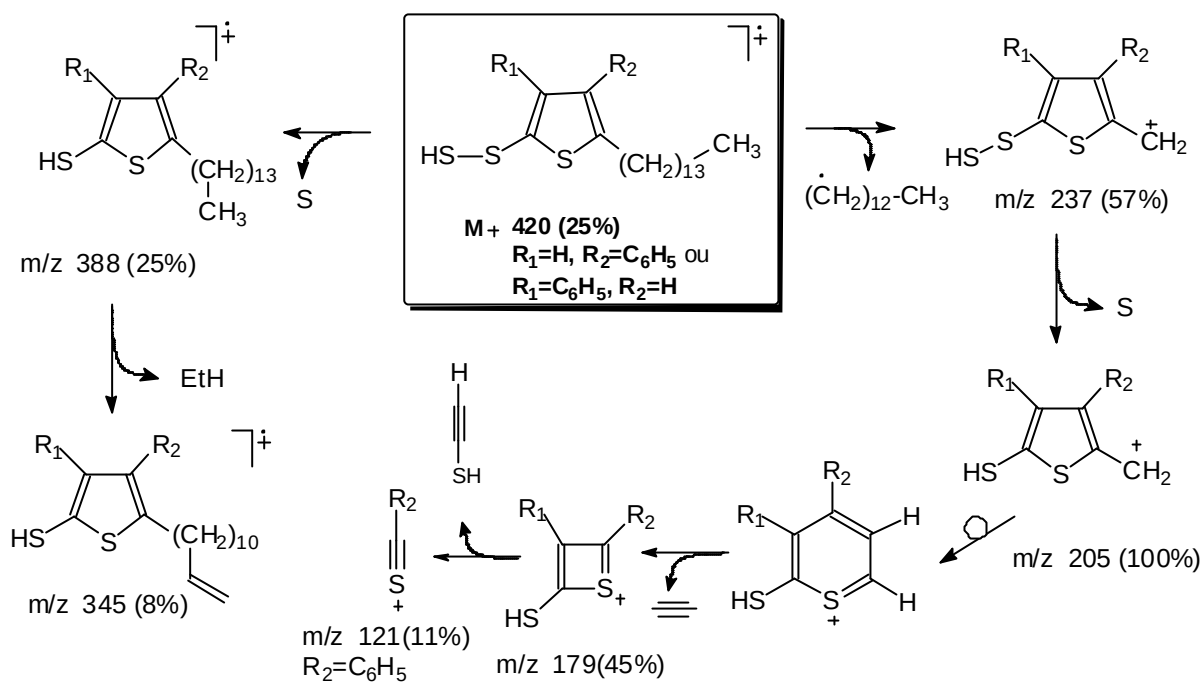
Esquema 35: Proposta de fragmentação de massas para os derivados tiofênicos 91 e 95



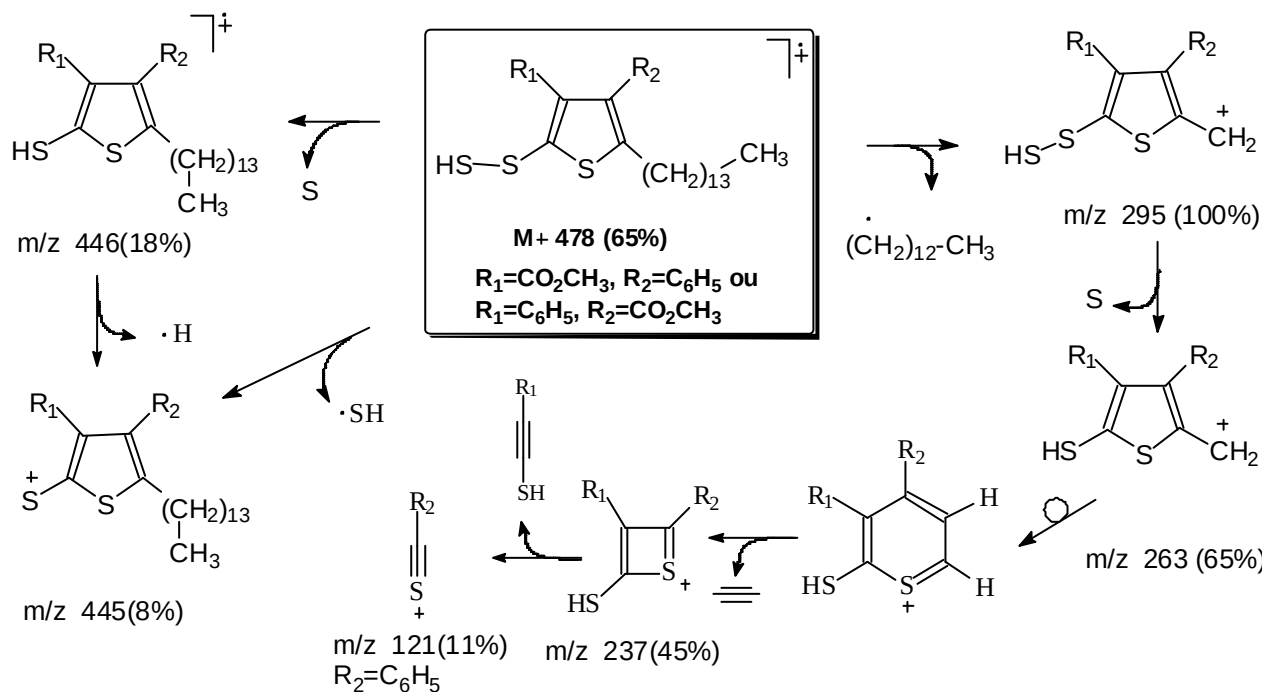
Esquema 36: Proposta de fragmentação de massas para os derivados tiofênicos 92 e 96

Para as misturas regioisoméricas 97 e 98 ou 99 e 100, os espectros de massas indicaram um perfil semelhante, assinalando picos correspondentes aos íons moleculares e a perda da unidade radicalar C-13, originária da cadeia alquílica, bem como de enxofre elementar (Esquemas 37 e 38, Espectros 118 e 119, pg. 135 e 136).

Em todos os derivados, os espectros revelaram diversos picos $M+2$ que caracterizam a abundância natural de 4,4%, relativa a este isótopo do enxofre.

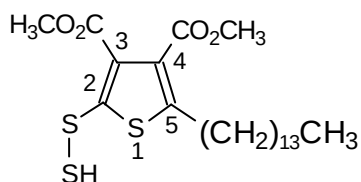
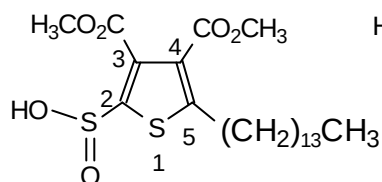
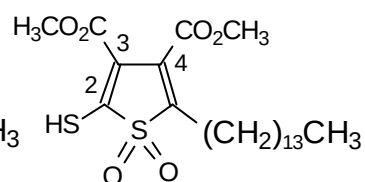


Esquema 37: Proposta de fragmentação de massas para os derivados tiofênicos 97 e 98



Esquema 38: Proposta de fragmentação de massas para os derivados tiofênicos 99 e 100.

A fim de confirmar inequivocamente as estruturas dos produtos originados das reações de cicloadição 1,3-dipolar, foi obtido um espectro de massas de alta resolução do derivado tiofênico 92 ($C_{22}H_{36}S_3O_4$, massa calculada = 460,1777 g/mol), para o qual foi assinalado o íon molecular $M^+ = 460,17350$ (Espectro 64, Pg. 137). Desta maneira, afastou-se a possibilidade das estruturas provenientes de oxidação 112 e 113 ($C_{22}H_{36}S_2O_6$, massa calculada = 460,1954 g/mol), que mostrariam dificuldades para serem diferenciadas pelas técnicas espectrométricas normalmente utilizadas.

**92****112****113**

3.4 Estudo da Atividade Biológica e Efeito Hidrofóbico

3.4.1 Ensaios com *artemia salina leach*

A avaliação da atividade biológica de compostos orgânicos, naturais ou não, tem sido pouco viável em laboratórios tradicionais de química. A necessidade de realizar ensaios com procedimentos simples e rápidos, tem levado a busca de novos testes.

A letalidade de organismos simples tem sido utilizada para um rápido e relativamente simples monitoramento da resposta biológica, onde existe apenas um parâmetro a ser analisado: Morte ou vida (MEYER et al, 1982).

Substâncias bioativas frequentemente são tóxicas em altas doses. O ensaio da letalidade permite a avaliação da toxidez geral, sendo portanto, considerado essencial como bioensaio preliminar no estudo de compostos com atividades biológicas potenciais (COLGATE, 1993). Um dos organismos simples que tem sido utilizado nestes bioensaios é a *Artemia salina* Leach, uma espécie de microcrustáceo marinho (FERREIRA et al, 2000; SOLIS et al, 1992; BERGERS et al, 1985).

Os derivados mesoiônicos **65a-m** e **66-69**, foram ensaiados frente às larvas da *Artemia salina* a várias concentrações. Após 24 hs, as larvas vivas e mortas foram contadas e então calculadas as médias e os respectivos desvios padrão, obtendo-se os percentuais com relação ao controle. Desta maneira construiu-se gráficos correlacionando-se percentuais de larvas vivas versus logaritmo das doses ensaiadas para cada derivado mesoiônico. O perfil das curvas obtidas, de uma maneira geral, aproximou-se de uma sigmóide (Figura 13).

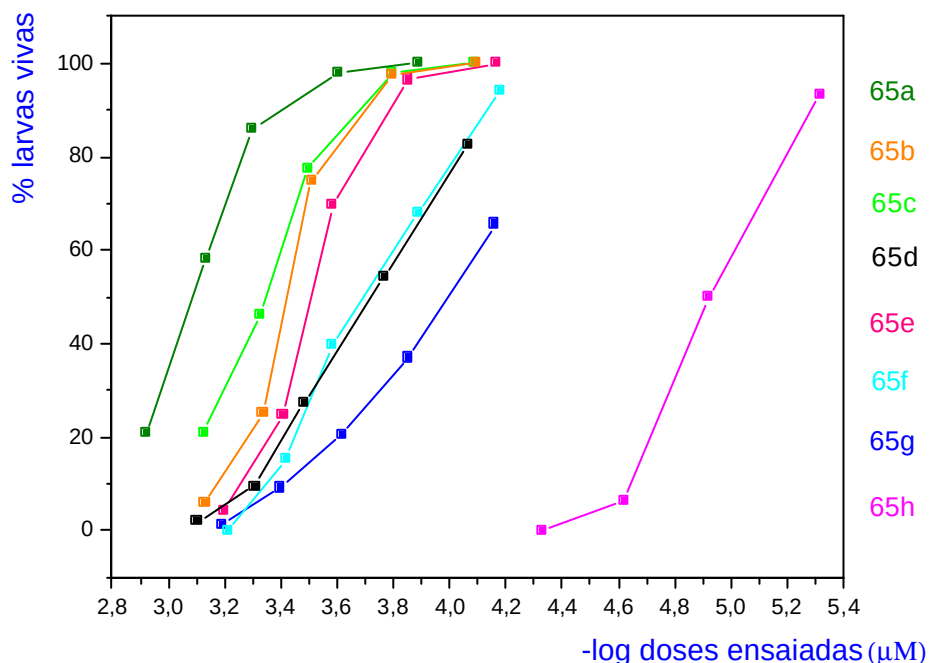


Figura 13: Curvas obtidas a partir do percentual de larvas vivas versus – log das doses ensaiadas para alguns derivados mesoiônicos da série homóloga **65a-m**.

Desta maneira, aplicou-se o método estatístico Probitos (BIER, 1965), que fez uma adequação dos dados percentuais do eixo Y. Posteriormente, as regressões lineares destes dados forneceram equações de retas, que possibilitam o cálculo das concentrações letais para 50% das larvas (DL₅₀), para cada derivado ensaiado.

A seguir, exemplifica-se a obtenção da DL₅₀ para o derivado **65b** (Tabela 15 e Figura 14) após aplicação do método estatístico Probitos e obtido a equação da reta por regressão linear.

Tabela 15: Concentração das doses ensaiadas e correspondentes percentuais das larvas vivas de *Artemia salina* para o derivado **65b**

Dose ensaiada (μM)	-log da dose ensaiada (μM)	% de vivos*
7,4	3,131	6,1
4,6	3,337	25,4
3,1	3,508	75,0
1,6	3,796	97,5
0,8	4,097	100

* média das quadruplicatas de cada dose ensaiada

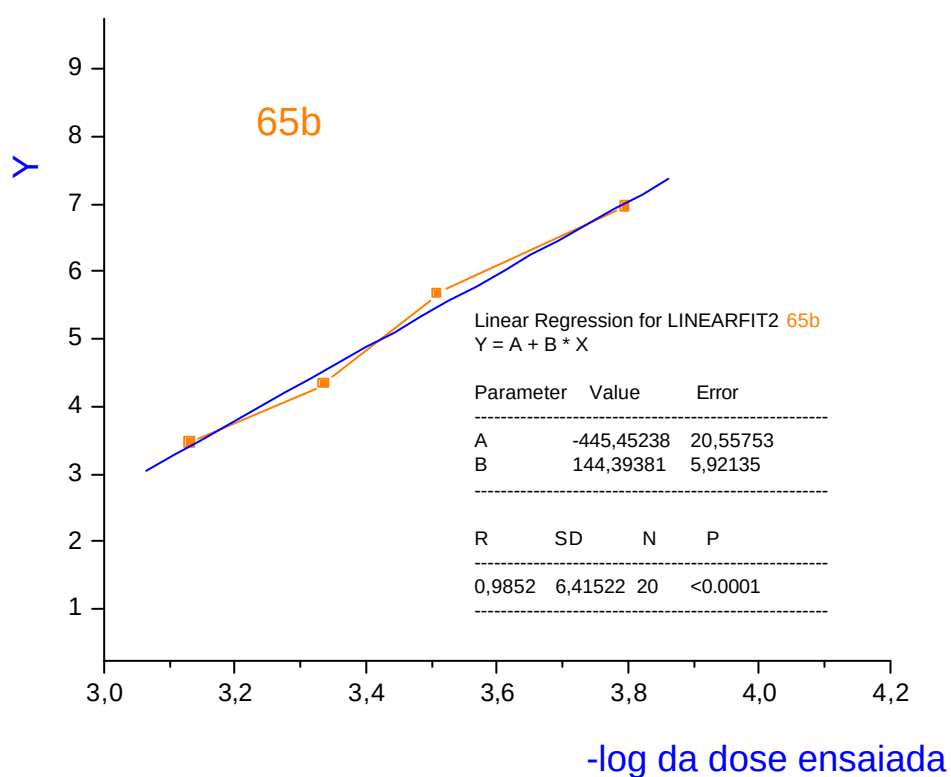
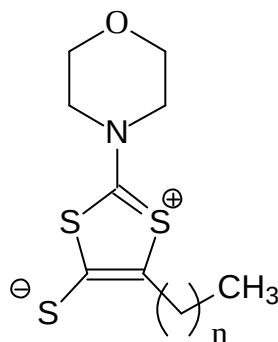


Figura 14: Gráfico obtido a partir da adequação dos dados do eixo Y com o método estatístico Probitos do derivado mesoiônico **65b** e a correspondente regressão linear .

A Tabela 16 mostra os valores de DL_{50} para os derivados mesoiônicos frente à *Artemia salina*.



65a-m

Tabela 16: Valores de DL_{50} para os derivados mesoiônicos da série homóloga **65a-m**.

Derivado mesoiônico	n	DL_{50} (mM)	$-\log DL_{50}$
65a	0	8,7	3,06
65b	1	3,72	3,43
65c	2	4,79	3,32
65d	3	1,82	3,71
65e	4	3,09	3,51
65f	5	1,95	3,72
65g	6	1,05	3,98
65h	7	0,12	4,92
65i	8	0,15	4,81
65j	9	1,12	3,95
65k	11	1,23	3,91
65l	13	1,95	3,71
65m	15	5,13	3,29

Os derivados mesoiônicos da série homóloga **65a-m** apresentaram toxidez num intervalo de 0,12 a 8,7 μM , sendo que **65h** e **65i**, com 8 e 9 átomos de carbono, respectivamente, na cadeia lateral do anel heterocíclico, foram os que mostraram toxidez destacada frente a *Artemia salina*. O derivado **65h**, de maior toxidez, foi 8,8 vezes mais tóxico que o derivado **65g**, de toxidez intermediária, e 73 vezes mais tóxico que o derivado **65a**, de menor toxidez. Os derivados **66-69**, no entanto, não apresentaram atividades tóxicas significativas.

3.4.2: A correlação da atividade biológica com o efeito hidrofóbico

Com o intuito de melhor compreender a relação entre o comprimento da cadeia alquílica lateral e a toxidez observada frente a *Artemia salina*, construiu-se um gráfico correlacionando $-\log DL_{50}$ versus o número de carbonos da cadeia lateral (Figura 15).

O perfil geral da curva obtida foi a forma de um sino, apresentando um intervalo inicial em zig-zag e, ao centro, dois pontos distanciados ou destacados dos demais, com uma variação unitária no número de carbonos na cadeia lateral. Ao final, observou-se que a curva é delineada e descendente, onde a cadeia lateral varia acrescida de um número par de carbonos.

A forma de um sino mostra o aumento e queda da atividade tóxica que está correlacionada com o incremento gradativo da hidrofobicidade, em uma série homóloga, ligado a fatores já discutidos nos tópicos 1.2.4, 1.2.5 e 1.2.6 (pgs.24 a 26).

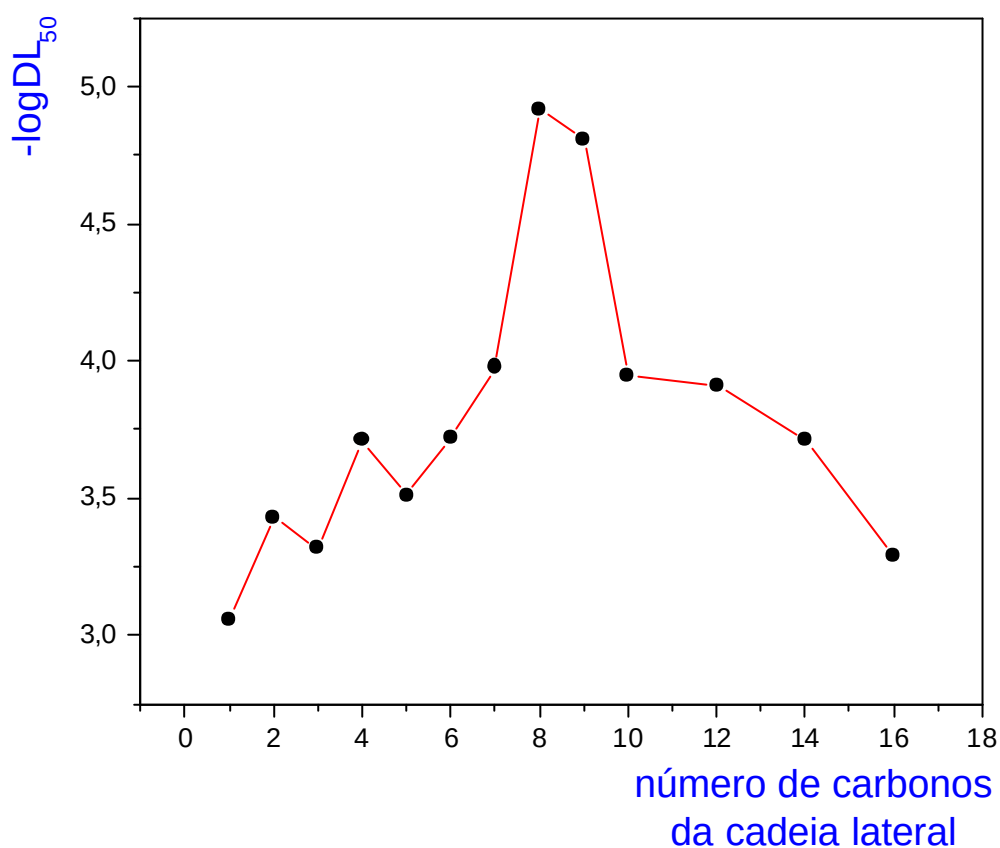


Figura 15: Gráfico correlacionando os valores das DL_{50} versus número de carbonos da cadeia alquílica lateral dos derivados mesoiônicos da série homóloga **65a-m**.

O zig-zag no intervalo inicial está, provavelmente, relacionado com a β -degradação, inerente às cadeias contendo números ímpares e pares de carbonos na cadeia alquílica (WERMUTH, 1996), em séries homólogas, conforme discutido no tópico 1.2.6.

O distanciamento ou a destacada toxidez apresentada pelos derivados **65h** e **65i** no centro da curva do gráfico, pode estar relacionada com o efeito de uma bolsa lipofílica, conforme discutido no tópico 1.2.6 (Pg. 26). A Figura 16 sugere a interação

ideal de uma bolsa lipofílica com o comprimento da cadeia lateral, para o derivado **65h** (b) levando ao maior efeito tóxico e, em situações extremas, para **65a** (a) e **65m** (c), baseadas na literatura (WERMUTH, 1996; BARREIRO & FRAGA, 2001).

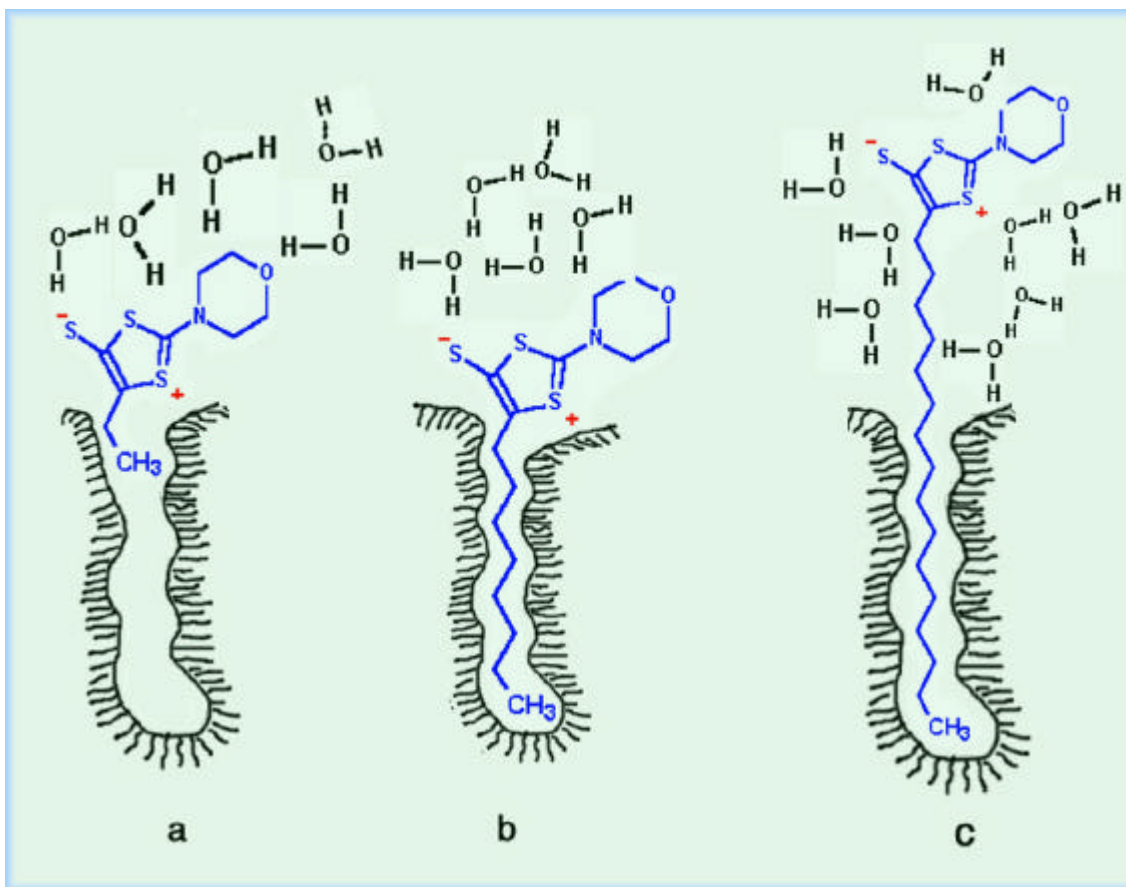


Figura 16: Modelo de interação, adaptado de BARREIRO & FRAGA (2001), dos derivados mesoiônicos **65a** (a), **65h** (b) e **65m** (c) com uma bolsa lipofílica.

A correlação existente entre o número de carbonos da cadeia lateral e a hidrofobicidade, pode ser observada no gráfico da Figura 17 ($-\log DL_{50} \times \log P$), onde se observa o mesmo perfil de curva da Figura 16. Os dados da hidrofobicidade da Tabela 17, foram calculados a partir da equação de Rekker (REKER & DEKORT, 1979 e MARTIN, 1987) (Equação 2), após a obtenção experimental do coeficiente de partição (P) do derivado **65a**, pelo método do “shake-flask”, utilizando octanol/água (HANSCH & LEO, 1995).

$$\log P_n = \log P + \Sigma f_{CH_2} + f_{CH_3} + \Sigma f_y + f_H \text{ equação 2}$$

Tabela 17. Valores de log P e DL₅₀ no ensaio da *Artemia salina* para os derivados mesoiônicos da série homóloga 65a-m

Mesoiônio	n	Log P	DL ₅₀ (? M)	- log DL ₅₀
65a	0	-0,36*	8,7	3,06
65b	1	0,21	3,72	3,43
65c	2	0,75	4,79	3,32
65d	3	1,29	1,82	3,74
65e	4	0,83	3,09	3,51
65f	5	2,37	1,95	3,71
65g	6	2,91	1,05	3,98
65h	7	3,45	0,12	4,92
65i	8	3,99	0,15	4,81
65j	9	4,53	1,12	3,95
65k	11	5,61	1,23	3,91
65l	13	6,69	1,95	3,71
65m	15	7,77	5,13	3,29

* Valor de (P) obtido experimentalmente

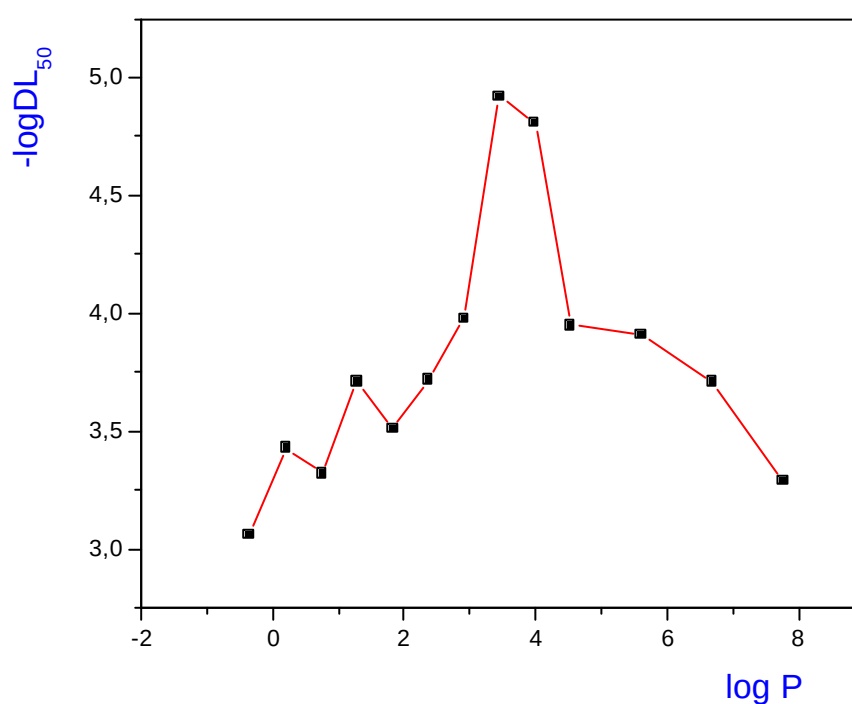


Figura 17: Gráfico correlacionando os valores das DL₅₀ versus log P dos derivados mesoiônicos da série homóloga 65a-m.

4.0 CONCLUSÕES

Síntese dos derivados mesoiônicos:

De uma maneira geral todos os intermediários, ácidos 2-N-amino-ditiocarbamoil-alcanóicos, obtidos a partir de aminas secundárias mostraram-se adequados, na etapa de ciclização, para a obtenção dos derivados mesoiônicos, fato não ocorrido com as aminas alquílicas primárias.

O derivado 2-N-morfolino-5-metil-1,3-ditiólio-4-tiolato, com menor grupamento alquila, apresentou propriedades bem distintas dos demais, como por exemplo: Maior ponto de fusão, maior rendimento na etapa de ciclização, baixa solubilidade em todos os solventes testados, menor toxidez nos ensaios biológicos. Contudo, este derivado mostrou maior estabilidade química, já que os derivados de maior cadeia alquílica mostraram uma tendência de escurecimento após quatro meses de estoque.

Reações de Cicloadição 1,3-dipolar:

Foram utilizados vários tipos de dipolarófilos nas reações de cicloadição 1,3-dipolar, além dos acetilenos, que no entanto, não foram frutíferos. Os acetilenos utilizados revelaram-se bem reativos e formaram apenas anéis tiofênicos, dentro das duas possíveis estruturas heterocíclicas.

Toxidez Geral:

Os derivados mesoiônicos contendo o substituinte 2-N-morfolino, revelaram-se bastante tóxicos nos ensaios frente a *Artemia salina*, em detrimento dos 2-N-pirrolidino, 2-N-dietilamino e 2-N-3,3-difenilpropilamina, que apresentaram toxidez pouco significativa.

Estudo do Efeito Hidrofóbico:

Na série homóloga, de uma maneira geral, todos os derivados que sofreram incremento de carbono na cadeia lateral 5-alquil substituídos, foram mais tóxicos que o derivado contendo apenas um carbono. Os derivados possuidores de oito e nove carbonos na cadeia alquílica tiveram uma toxidez destacada dos demais, sugerindo que além do melhor efeito hidrofóbico, haveria melhor acomodação da cadeia alquílica lateral na bolsa lipofílica. O fato do derivado mais tóxico, com oito carbonos na cadeia lateral, ser 73 vezes mais tóxico que derivado menos tóxico, com um carbono, foi muito significativo. Este aumento da atividade biológica, na forma de toxidez geral, foi obtido pelo simples incremento da hidrofobicidade.

Infelizmente, nem sempre a hidrofobicidade é o fator que determina a biodisponibilidade de uma substância do lado interno da bicamada fosfolipídica de uma célula, contudo, em alguns casos, ela pode ser determinante no sucesso de uma droga em atingir o seu alvo. A investigação deste fator, poderá revelar a hidrofobicidade como uma ferramenta a mais, dentre outras, que uma droga deve possuir, para atingir o seu alvo com a maior eficiência possível, visando futuros ensaios de atividade biológica mais específicos.

5.0 EXPERIMENTAL

5.1 Aparelhos

5.1.1 Espectrometria de ressonância magnética nuclear

Foram utilizados os espectrômetros, Bruker AC-200 (200 MHz, ^1H e 50,3 MHz, ^{13}C) da UFRRJ e JEOL - 400 (400 MHz, ^1H e 100,6 MHz, ^{13}C) da UENF, para a obtenção de espectros através de técnicas unidimensionais de RMN de ^1H e ^{13}C , incluindo DEPT e, técnicas bidimensionais como:

- Experimento bidimensional heteronuclear a uma ligação.
(RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY- $^1\text{J}_{\text{CH}}$) – HETCOSY ou HMQC
- Experimento bidimensional heteronuclear a duas e três ligações
(RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY- $^n\text{J}_{\text{CH}}$, $n=2,3$) – HMBC ou COLOC.

5.1.2 Espectrometria de massas (EM)

Os espectros de EM foram obtidos em espectrômetros Shimadzu QP5050A 70 eV -UENF e VG Autospec-Micromass 70 eV - Alta Resolução - UNICAMP.

5.1.3 Espectrofotometria de infravermelho (IV)

Os espectros de IV foram obtidos em espectrofotômetro Perkin-Elmer 1410 -UFRRJ.

5.1.3 Espectrofotometria de ultravioleta (UV)

Os espectros de UV foram obtidos em espectrofotômetro DMS-80 da Varian - UFRRJ.

5.1.4 Ponto de fusão (PF)

Os pontos de fusão foram obtidos em aparelho Kofler hot stage (UFRRJ).

5.2 Reagentes e Solventes

- Dimetil Acetileno Dicarboxilato (DMAD), P.A – Aldrich
- Ácido Fenil Propiólico, P.A, Aldrich.
- Dissulfeto de Carbono, P.A, Aldrich.
- Solventes para meios reacionais tais como benzeno, tolueno e diclorometano, de procedências variadas, foram secos em cloreto de cálcio e destilados anterior ao uso e/ou destilados sob sódio metálico em presença de bezofenona, quando necessário.
- Aminas tais como morfolina, trietilamina e dietilamina, foram armazenadas em NaOH, e utilizadas diretamente.
- Os ácidos alcanóicos:
Ácidos decanóico, dodecanóico e octadecanóico, P.A, Merck.
Ácidos nonanóico, tetradecanóico e hexadecanóico, P.A, Carlo Erba.
Ácido undecanóico foi obtido através da redução catalítica do ácido undecilênico ($\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_8\text{CO}_2\text{H}$ -Aldrich) sob H_2 e Pd/C.
Os demais ácidos utilizados não possuíam procedências conhecidas e foram utilizados após destilação.
- Sulfato de dimetila, P.A, Merck..
- Paládio Carvão 10%, P.A, Aldrich.

5.3 Materiais e Métodos

- Os espectros de RMN foram obtidos utilizando tetrametilsilano (TMS) como padrão interno, os deslocamentos químicos (δ) em ppm, em solventes mencionados em cada caso, sendo a constante de acoplamento J , em Hertz.
- Os pontos de fusão, obtidos em lâminas, não foram corrigidos.
- Os espectros de UV, foram efetuados em metanol.
- Os espectros de massas foram obtidos por impacto eletrônico e inserção direta.
- Os espectros de IV foram obtidos em pastilhas de KBr ou filmes de NaCl.
- As colunas de camada fina (CCF) foram realizadas em folhas de alumínio Merck 60F 254. As colunas cromatográficas para separação e purificação foram efetuadas em sílica gel Merck (70-230 Mesh).

5.4 Procedimentos Reacionais e Dados Espectrométricos

5.4.1 Procedimento geral para a preparação dos ácidos 2-bromoalcanóicos

Em um balão de 150 mL munido de condensador de refluxo com “trap”, adicionou-se 70 mmols do ácido alcanóico, 75 mmols de bromo e 24 mmols de tricloreto de fósforo. A mistura foi aquecida a 75 °C e mantida sob agitação magnética por 10 horas. Após este período o condensador de refluxo foi retirado e a temperatura da reação foi elevada à 100 °C por mais uma hora (para ácidos alcanóicos com 10 ou mais átomos de carbono, adicionou-se neste momento, 10 ml de água destilada). Os ácidos foram usados na etapa seguinte sem nenhuma purificação, salvo os que tiveram adição de água que foram extraídos com clorofórmio e a fase orgânica seca em sulfato de sódio anidro, seguido de filtração e remoção do solvente em rotaevaporador. Os ácidos 2-bromoalcanóicos foram identificados somente por RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, Espectros 65 a 77, Pg. 139 a 151).

5.4.2 Procedimento geral para a preparação dos ácidos 2-N-amino-ditiocarbamoil-alcanóicos (70a-m) e (71-74)

Em um balão de 150 mL contendo 40,0 mL de benzeno anidro e 23 mmols da amina secundária a ser utilizada, com agitação magnética, adicionou-se 25,1 mmols de trietilamina e 23,2 mmols de dissulfeto de carbono. Após 10 minutos, foi adicionado 22,9 mmols do ácido 2-bromo-alcanóico diluído em 10 mL de benzeno anidro. A reação foi mantida sob agitação por um período de 10 horas, sendo logo após extraído o solvente em rotaevaporador. Os produtos obtidos foram lavados com três porções de 15 mL de ácido clorídrico 5N, para extração do sal de trietilamônio formado, e posteriormente neutralizados com duas porções de 20 mL de água destilada. Os ácidos 2-bromoalcanóicos foram extraídos com clorofórmio, secos em sulfato de sódio anidro, e após filtração, fez-se a remoção do solvente em rotaevaporador. Os produtos foram obtidos em forma de um óleo, que se solidificaram posteriormente de forma variável, entre horas ou até dias, formando um sólido amorfo. Estes ácidos 2-N-amino-ditiocarbamoil-alcanóicos foram identificados por PF., IV., RMN ^1H e RMN ^{13}C e utilizados diretamente na etapa seguinte.

Ácido 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-propanóico (70a)**Rendimento:** 75%, **PF:** 112-114°C**IV [KBr, ν (cm⁻¹), Esp. 1]:** 3424, 2924, 2847, 1710, 1469, 1425, 1313, 1266, 1212, 1108, 1024, 988, 856.**RMN ¹H, δ (CDCl₃, 200 MHz, Esp. 78):** 8,52 (1H, s, OH); 4,77 (1H, q, J = 7,49 Hz, H-2); 4,40-3,80 (4H, m, CH₂N); 3,73 (4H, t, J = 4,66 Hz, CH₂O); 1,59 (d, J = 7,38 Hz, CH₃).**RMN ¹³C, δ (CDCl₃, 50,3 MHz, Esp. 118):** 195,01 (C=S); 176,12 (C-1); 65,96 (CH₂O); 50,92 (CH₂N); 48,22 (C-2); 16,66 (CH₃).**Ácido 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-butanóico (70b)****Rendimento=**90%, **P.F=**95-97°C.**IV [KBr, ν (cm⁻¹), Esp. 2]:**3428, 2925, 2851, 2719, 1465, 1428, 1265, 1202, 1109, 1028, 923.**RMN ¹H, δ (CDCl₃, 200 MHz, Esp. 79):** 7,12 (1H, s, OH); 4,72 (1H, q, J = 7,49 Hz, H-2); 4,40-3,90 (4H, m, CH₂N); 3,75 (4H, t, J = 4,71 Hz, CH₂O); 2,10-1,87 (2H, m, H-3); 1,06 (t, J = 7,36 Hz, CH₃).**RMN ¹³C, δ (CDCl₃, 50,3 MHz, Esp. 119):**194,98 (C=S); 175,81 (C-1); 65,82 (CH₂O); 55,04 (C-2); 50,74 (CH₂N); 24,39 (C-3); 17,01 (CH₃).**Ácido 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-pentanoíco (70c)****Rendimento=**85%, **P.F=**69-71°C.**IV [NaCl, ν (cm⁻¹), Esp. 3]:**2961, 2930, 2867, 1718, 1609, 1462, 1422, 1268, 1229, 1112, 1029, 997, 869.**RMN ¹H, δ (CDCl₃, 200 MHz, Esp. 80):** 7,25 (1H, s, OH); 4,77 (1H, q, J = 7,49 Hz, H-2); 4,40-3,85 (4H, m, CH₂N); 3,75 (4H, t, J = 4,44 Hz, CH₂O); 2,03-1,84 (2H, m, H-3); 1,48 (2H, m, H-4); 0,93 (t, J = 7,27 Hz, CH₃).**RMN ¹³C, δ (CDCl₃, 50,3 MHz, Esp. 120):**195,43 (C=S); 176,00 (C-1); 66,05 (CH₂O); 53,47 (C-2); 51,01 (CH₂N); 32,94 (C-3); 20,38 (C-4); 13,95 (CH₃).**Ácido 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-hexanoíco (70d)****Rendimento=**93%, **P.F=**60-62°C**IV [NaCl, ν (cm⁻¹), Esp. 4]:**3441, 2958, 2863, 1718, 1462, 1421, 1268, 1228, 1112, 868.**RMN ¹H, δ (CDCl₃, 200 MHz, Esp. 81):** 7,36 (1H, s, OH); 7,51 (1H, s, OH); 4,74 (1H, q, J = 7,09 Hz, H-2); 4,40-3,85 (4H, m, CH₂N); 3,74 (4H, t, J = 4,65 Hz, CH₂O); 2,03-1,85 (2H, m, H-3); 1,42-1,26 (4H, m, H-4,5); 0,87 (t, J = 7,00 Hz, CH₃).**RMN ¹³C, δ (CDCl₃, 50,3 MHz, Esp. 121):**195,28 (C=S); 175,85 (C-1); 65,96 (CH₂O); 53,74 (C-2); 50,89 (CH₂N); 30,69 (C-3); 29,09 (C-4); 22,12 (C-5); 13,62 (CH₃).**Ácido 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-heptanoíco (70e)****Rendimento=**80%, **P.F=**53-55°C**IV [NaCl, ν (cm⁻¹), Esp. 5]:**2955, 2928, 2860, 1712, 1462, 1421, 1268, 1229, 1114, 1029, 997.**RMN ¹H, δ (CDCl₃, 200 MHz, Esp. 82):** 8,03 (1H, s, OH); 4,74 (1H, q, J = 7,14 Hz, H-2); 4,40-3,90 (4H, m, CH₂N); 3,74 (4H, t, J = 4,82 Hz, CH₂O); 2,03-1,85 (2H, m, H-3); 1,30 (2H, s, H-4); 1,27 (4H, s, H-5,6); 0,85 (t, J = 7,00 Hz, CH₃).**RMN ¹³C, δ (CDCl₃, 50,3 MHz, Esp. 122):**195,04 (C=S); 175,06 (C-1); 65,78 (CH₂O); 53,74 (C-2); 50,65 (CH₂N); 30,97 (C-3 e C-5); 26,48 (C-4); 21,96 (C-6); 13,59 (CH₃).

Ácido 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-octanóico (70f)**Rendimento**=95%, **P.F**=49-51°C**IV [NaCl, n (cm⁻¹), Esp. 6]:**3273, 2927, 2861, 1739, 1706, 1467, 1426, 1268, 1226, 1117, 1024, 868.**RMN ¹H, d₂CDCl₃, 200 MHz, Esp. 83):** 7,76 (1H, s, OH); 4,74 (1H, t, *J* = 7,14 Hz, H-2); 4,40-3,85 (4H, m, CH₂N); 3,77 (4H, t, *J* = 3,95 Hz, CH₂O); 2,08-1,82 (2H, m, H-3); 1,45-1,25 (8H, m, H-4 a H-7); 0,84 (t, *J* = 5,72 Hz, CH₃).**RMN ¹³C, d₂CDCl₃, 50,3 MHz, Esp. 123):**195,25 (C=S); 176,36 (C-1); 65,99 (CH₂O); 53,83 (C-2); 50,81 (CH₂N); 31,30 (C-6); 30,97 (C-3); 28,81 (C-5); 26,98 (C-4); 22,36 (C-7); 13,90 (CH₃).**Ácido 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-nonanóico (70g)****Rendimento**=86%, **P.F**=55-57°C**IV [NaCl, n (cm⁻¹), Esp. 7]:**2924, 2857, 1708, 1462, 1423, 1304, 1268, 1230, 1114, 1029, 997, 869 cm⁻¹.**RMN ¹H, d₂CDCl₃, 200 MHz, Esp. 84):** 5,97 (1H, s, OH); 4,75 (1H, t, *J* = 6,68 Hz, H-2); 4,40-3,85 (4H, m, CH₂N); 3,76 (4H, s, CH₂O); 2,04-1,86 (2H, m, H-3); 1,43-1,24 (10H, m, H-4 a H-8); 0,85 (t, *J* = 6,56 Hz, CH₃).**RMN ¹³C, d₂CDCl₃, 50,3 MHz, Esp. 124):**195,28 (C=S); 176,27 (C-1); 66,02 (CH₂O); 53,83 (C-2); 50,95 (CH₂N); 31,51 (C-7); 30,94 (C-3); 28,97 (C-5); 28,78 (C-7); 27,03 (C-4); 22,42 (C-8); 13,93 (CH₃).**Ácido 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-decanóico (70h)****Rendimento**=98%, **P.F**=56-58°C**IV [NaCl, n (cm⁻¹), Esp. 8]:**2926, 2856, 1731, 1646, 1615, 1459, 1424, 1268, 1227, 1114, 1031, 997, 870.**RMN ¹H, d₂CDCl₃, 200 MHz, Esp. 85):** 8,26 (1H, s, OH); 4,73 (1H, t, *J* = 7,05 Hz, H-2); 4,40-3,85 (4H, m, CH₂N); 3,73 (4H, t, *J* = 3,88 Hz, CH₂O); 2,01-1,77 (2H, m, H-3); 1,40-1,21 (12H, m, H-4 to H-9); 0,83 (t, *J* = 5,86 Hz, CH₃).**RMN ¹³C, d₂CDCl₃, 50,3 MHz, Esp. 125):**195,31 (C=S); 175,90 (C-1); 65,99 (CH₂O); 53,83 (C-2); 50,92 (CH₂N); 31,60 (C-8); 30,97 (C-3); 29,06 (C-5, C-6, and C-7); 27,00 (C-4); 22,45 (C-9); 13,93 (CH₃).**Ácido 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-undecanóico (70i)****Rendimento**=96%, **P.F**=59-61°C.**IV [KBr, n (cm⁻¹), Esp. 9]:**3296, 2925, 2855, 1743, 1706, 1472, 1427, 1304, 1267, 1225, 1124, 1024, 990.**RMN ¹H, d₂CDCl₃, 200 MHz, Esp. 86):** 8,42 (1H, s, OH); 4,73 (1H, t, *J* = 7,05 Hz, H-2); 4,40-3,85 (4H, m, CH₂N); 3,73 (4H, t, *J* = 3,88 Hz, CH₂O); 2,01-1,77 (2H, m, H-3); 1,40-1,21 (14H, m, H-4 to H-10); 0,83 (t, *J* = 5,86 Hz, CH₃).**RMN ¹³C, d₂CDCl₃, 50,3 MHz, Esp. 126):**195,48 (C=S); 176,07 (C-1); 66,08 (CH₂O); 53,77 (C-2); 51,01 (CH₂N); 31,75 (C-9); 30,96 (C-3); 29,36-29,14 (C-5, C-6, C-7 e C-8); 27,08 (C-4); 22,56 (C-10); 14,01 (CH₃).**Ácido 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-dodecanóico (70j)****Rendimento**=93%, **P.F**=60-62°C.**IV [KBr, n (cm⁻¹), Esp. 10]:**3338, 2920, 2855, 1717, 1653, 1461, 1426, 1304, 1297, 1250, 1221, 1113, 1031, 1001, 869 cm⁻¹.

RMN ^1H , d_2CDCl_3 , 200 MHz, Esp. 87): 7,43 (1H, s, OH), 4,74 (1H, t, $J = 7,14$ Hz, H-2); 4,40-3,85 (4H, m, CH_2N); 3,76 (4H, t, $J = 4,74$ Hz, CH_2O); 2,03-1,78 (2H, m, H-3); 1,43-1,20 (16H, m, H-4 to H-11); 0,85 (t, $J = 7,00$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C , d_2CDCl_3 , 50,3 MHz, Esp. 127): 195,49 (C=S); 175,63 (C-1); 66,05 (CH_2O); 53,80 (C-2); 51,04 (CH_2N); 31,30 (C-10); 30,94 (C-3); 29,18 - 30,94 (C-5 to C-9); 27,09 (C-4); 22,54 (C-11); 13,99 (CH_3).

Ácido 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-tetradecanóico (70k)

Rendimiento=98%, P.F=61-63°C.

IV [NaCl, n (cm^{-1}), Esp. 11]: 3319, 2921, 2853, 1741, 1708, 1468, 1425, 1304, 1266, 1225, 1119, 1024, 990, 866.

RMN ^1H , d_2CDCl_3 , 200 MHz, Esp. 88): 6,30 (1H, sl, OH); 4,74 (1H, t, $J = 7,15$ Hz, H-2); 4,40-3,85 (4H, m, CH_2N); 3,76 (4H, t, $J = 4,70$ Hz, CH_2O); 2,06-1,79 (2H, m, H-3); 1,43-1,30 (20H, m, H-4 to H-13); 0,85 (t, $J = 6,45$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C , d_2CDCl_3 , 50,3 MHz, Esp. 128): 195,28 (C=S); 175,99 (C-1); 66,02 (CH_2O); 53,86 (C-2); 50,92 (CH_2N); 31,73 (C-12); 31,00 (C-3); 29,18 (C-5 to C-11); 27,06 (C-4); 22,51 (C-13); 13,96 (CH_3).

Ácido 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-hexadecanóico (70l)

Rendimiento=96%, P.F=74-76°C.

IV [NaCl, n (cm^{-1}), Esp. 12]: 3234, 2917, 2851, 1716, 1462, 1427, 1297, 1268, 1219, 1114, 1040, 1003, 868.

RMN ^1H , d_2CDCl_3 , 200 MHz, Esp. 89): 8,24 (1H, s, OH); 4,75 (1H, t, $J = 7,16$ Hz, H-2); 4,40-3,85 (4H, m, CH_2N); 3,76 (4H, d, $J = 4,10$ Hz, CH_2O); 2,06-1,79 (2H, m, H-3); 1,45-1,20 (24H, m, H-6 to H-17); 0,85 (t, $J = 6,37$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C , d_2CDCl_3 , 50,3 MHz, Esp. 129): 195,52 (C=S), 174,84 (C-1), 66,05 (CH_2O), 53,74 (C-2), 51,25 (CH_2N); 31,79 (C-14); 30,94 (C-3); 29,21 (C-5 to C-13); 27,09 (C-4); 22,54 (C-15); (13,99 CH_3).

Ácido 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-octadecanóico (70m)

Rendimiento=95%, P.F=68-70°C.

IV [NaCl, n (cm^{-1}), Esp. 13]: 3225, 2920, 2854, 1719, 1649, 1616, 1461, 1426, 1300, 1269, 1223, 1115, 1031, 999, 869.

RMN ^1H , d_2CDCl_3 , 200 MHz, Esp. 90): 7,51 (1H, s, OH); 4,73 (1H, t, $J = 7,13$ Hz, H-2); 4,40-3,85 (4H, m, CH_2N); 3,76 (4H, t, $J = 4,45$ Hz, CH_2O); 1,76-2,10 (2H, m, H-3); 1,22-1,44 (28H, m, H-4 to H-17); 0,85 (t, $J = 6,37$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C , d_2CDCl_3 , 50,3 MHz, Esp. 130): 195,52 (C=S); 174,96 (C-1); 66,05 (CH_2O); 53,77 (C-2); 51,25 (CH_2N); 31,79 (C-16); 31,00 (C-3); 29,24 (C-5 to C-15); 27,09 (C-4); 22,57 (C-17); 13,99 (CH_3).

Ácido 2-N-pirrolidino-ditiocarbamoil-hexadecanóico (71)

Rendimiento=95%, P.F=59-61°C.

IV [KBr, n (cm^{-1}), Esp. 14]: 2920, 2851, 1702, 1649, 1463, 1434, 1288, 1203, 1010, 956.

RMN ^1H , d_2CDCl_3 , 200 MHz, Esp. 91): 9,69 (1H, s, OH); 4,71 (1H, t, $J = 7,00$ Hz, H-2); 3,92-3,60 (4H, m, $2\times\text{CH}_2\text{N}$); 2,07-1,78 (6H, m, $2\times\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{N}$, H-3); 1,60-1,10 (24H, m, H-4 a H-15); 0,85 (3H, CH_3).

RMN ^{13}C , d_2CDCl_3 , 50,3 MHz, Esp. 131): 190,61 (C=S), 176,00 (C-1), 55,32 (C-2), 52,80 e 50,80 ($2\times\text{CH}_2\text{N}$); 31,76 (C-14); 30,73 (C-3); 29,51-29,18 (C-5 to C-13); 26,93 (C-4); 25,96 e 24,15 ($2\times\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{N}$); 22,54 (C-15); 13,99 (CH_3).

Ácido 2-*N*-dietilamino-ditiocarbamoil-hexadecanóico (72)**Rendimento=95%, óleo.****IV [KBr, ν (cm^{-1}), Esp. 15]:**2925, 2854, 1708, 1489, 1458, 1419, 1271, 1207, 1144, 1073, 1009, 985.**RMN ^1H , d_2CDCl_3 , 200 MHz, Esp. 92):**4,65 (1H, t, $J = 7,14$ Hz, H₂); 4,06-3,70 (4H, m, 2xCH₂N); 2,05 (2H, t, $J=7,12$ Hz, H₃); 1,83 (2H, t, $J=6,30$ Hz, H₄); 1,70-1,10 (28H, m, H₅ a H₁₅ e 2xCH₃-CH₂N); 0,85 (3H, CH₃).**RMN ^{13}C , d_2CDCl_3 , 50,3 MHz, Esp. 132):**193,73 (C=S), 175,88 (C-1), 53,34 (C-2), 50,07 e 47,22 (2xCH₂N); 31,82 (C-14); 30,69 (C-3); 29,57-29,24 (C-5 to C-13); 27,09 (C-4); 25,96 e 22,60 (C-15); (4,05 CH₃); 12,41 e 11,44 (2xCH₃-CH₂N).**Ácido 2-(*N*-benzil-3',3'-difenilpropilamino)-ditiocarbamoil-butanóico (73)****Rendimento=90%, P.F=57-59°C.****IV [KBr, ν (cm^{-1}), Esp. 16]:**3425 a 2343, 1709, 1597, 1556, 1488, 1450, 1253, 1204, 1025, 749, 698.**RMN ^1H , d_2CDCl_3 , 200 MHz, Esp. 93):** 7,49-7,00 (15H, m, 3xC₆H₅); 4,72 (1H, s, H-2); 4,10-3,85 (5H, m, H-10, H-9 e H-7); 2,50 (2H, m, H-8); 2,25-1,90 (2H, m, H-2); 1,15 (3H, s, CH₃).**RMN ^{13}C , d_2CDCl_3 , 50,3 MHz, Esp. 133):** 196,57 (C=S); 174,92 (C-1); 142,80 (C-1');130,13-126,36(3xC₆H₅); 55,68(C-2); 48,19 (C-9); 44,55 (C-7), 30,96 (C-8);24,44 (C-3); 11,74 (CH₃).**Ácido 2-*N*-dietilamino-ditiocarbamoil-butanóico (74)****Rendimento=96%, óleo.****IV [KBr, ν (cm^{-1}), Esp. 17]:**2974, 2936, 2879, 1714, 1653, 1455, 1418, 1267, 1208, 1078, 984 .**RMN ^1H , d_2CDCl_3 , 200 MHz, Esp. 94):** 8,24 (1H, s, OH); (1H, t, $J = 7,14$ Hz, H-2); 3,94-3,72 (4H, m, CH₂N); 2,00-1,86 (2H, m, H-3); 1,27 (6H, t, $J = 7,14$ Hz, CH₃-CH₂N); 1,04 (3H, t, $J=7,44$ Hz, H-4).**RMN ^{13}C , d_2CDCl_3 , 50,3 MHz, Esp. 134):** 193,49 (C=S); 175,74 (C-1); 54,88(C-2); 49,92 e 47,10 (CH₂N);24,33 (C-3);12,29 (C-4); 11,55 e 11,31 (2C, CH₃-CH₂N).

5.4.3 Procedimento geral para a obtenção dos compostos mesoiônicos 2-N-amino-5-alkil-1,3-ditio-4-tiolatos (65a-m) e (66-69)

Em um balão de 150 mL com agitação magnética, contendo 50 mL de benzeno seco à temperatura ambiente, foram dissolvidos 10 mmols do ácido 2-N-amino-ditiocarbamoil-alcanóico, seguido da adição 5,0 ml de dissulfeto de carbono, 3 mL de trietilamina seca e 5,0 mL de anidrido acético recém destilado. A mistura reacional que tornou-se logo a seguir avermelhada, foi deixada em agitação magnética à temperatura ambiente por 12 horas. Ao final deste período, notou-se a formação de um precipitado de cor amarela. O produto obtido foi recristalizado em acetona e armazenado em dessecador, para posterior identificação por ponto de fusão, espectroscopias de U.V, I.V, Massas e RMN de ^1H e ^{13}C incluindo experimentos bidimensionais.

2-N-morfolino-5-metil-1,3-ditio-4-tiolato (65a)

Rendimento 85 %, **P.F.** 194-196 °C.

IV [KBr, ν (cm^{-1}), **Esp. 18**]: 3420, 2908, 2870, 1538, 1478, 1431, 1363, 1256, 1109, 1033, 883, 867, 543.

UV, λ_{max} (**log e**): 407 (4,27); 273 (4,88) e 205 (4,61).

MS [m/z (%), **Esp. 41**]: 233 (M^+ , 65); 130 (90); 86 (100); 59 (25).

RMN ^1H , δ (CDCl_3 , 200 MHz, **Esp. 95**): 3,88 (4H, t, $J = 5,3$ Hz, CH_2O); 3,56 (4H, t, $J = 5,2$ Hz, CH_2N); 2,26 (3H, s, CH_3).

RMN ^{13}C , δ ($\text{DMSO}-d_6$, 100,6 MHz, **Esp. 135**): 183,06 (C-2); 65,02 ($\text{CH}_2\text{-O}$); 52,48 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 14,38 (CH_3); C-4 e C-5 não foram observados.

2-N-morfolino-5-etil-1,3-ditio-4-tiolato (65b)

Rendimento=80%, **P.F.** 191-193°C.

IV [KBr, ν (cm^{-1}), **Esp. 19**]: 3425, 2958, 2865, 1546, 1483, 1424, 1253, 1109, 1032, 859.

UV, λ_{max} (**log e**): 407 (4,05); 273 (4,66) e 205 (4,66).

MS [m/z (%), **Esp. 42**]: 247 (M^+ , 65); 130 (100); 86 (95); 60 (20); 73 (12); 44 (28).

RMN ^1H , δ (CDCl_3 , 200 MHz, **Esp. 96**): 3,88 (4H, t, $J = 4,74$ Hz, CH_2O); 3,61 (4H, t, $J = 3,68$ Hz, CH_2N); 2,75 (2H, q, $J = 7,46$ Hz, H-12); 1,18 (3H, t, $J = 7,40$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C , δ (CDCl_3 , 50,3 MHz, **Esp. 136**): 184,79 (C-2); 151,68 (C-4), 121,39 (C-5); 65,11 (CH_2O); 51,80 (CH_2N); 22,51 (C-13); 14,05 (CH_3).

2-N-morfolino-5-propil-1,3-ditio-4-tiolato (65c)

Rendimento=85%, **P.F.** 164-166 °C, 184-186 °C (OLIVEIRA, 1996)

IV [KBr, ν (cm^{-1}), **Esp. 20**]: 3420, 2923, 2869, 1535, 1473, 1246, 1107, 1033, 887.

UV, λ_{max} (**log e**): 409 (4,17); 275 (4,83) e 210 (4,61).

MS [m/z (%), **Esp. 43**]: 261 (M^+ , 60); 130 (100); 86 (90); 60 (20).

RMN ^1H , δ (CDCl_3 , 200 MHz, **Esp. 97**): 3,88 (4H, t, $J = 5,01$ Hz, CH_2O); 3,60 (4H, t, $J = 5,12$ Hz, CH_2N); 2,68 (2H, t, $J = 7,68$ Hz, H-13); 1,58 (2H, m, $J = 7,34$ Hz, H-14); 0,96 (3H, t, $J = 7,23$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C , δ (CDCl_3 , 50,3 MHz, **Esp. 137**): 184,53 (C-2); 150,90 (C-4); 119,51 (C-5); 64,93 (CH_2O); 51,70 (CH_2N); 30,63 (C-13); 22,71 (C-14); 13,62 (CH_3).

2-N-morfolino-5-butil-1,3-ditio-4-tiolato (65d)**Rendimento**=65%, **P.F.** 154-156 °C.**IV** [KBr, ν (cm^{-1}), **Esp. 21**]: 3420, 2954, 2862, 1548, 1477, 1434, 1250, 1105, 1023, 882, 543.**UV**, λ_{max} (**log ϵ**): 407 (4,27), 273 (4,88) e 205 (4,61).**MS** [m/z (%), **Esp. 44**]: 275 (M^+ , 40), 130 (100), 86 (90); 76(20); 60(20); 233 (20).**RMN ^1H** , $\text{d}\text{-}\text{CDCl}_3$, **200 MHz, Esp. 98**) 3,88 (4H, t, $J=5,00$ Hz, CH_2O); 3,61 (4H, t, $J=3,70$ Hz, CH_2N); 2,72 (2H, t, $J=7,55$ Hz, H-13); 1,65 (H, s, SH); 1,57 (2H, dd, $J=14,26$ e $7,27$ Hz, H-14); 1,44 (2H, dd, $J=14,26$ e $7,13$ Hz, H-15); 0,90 (3H, t, $J=7,13$ Hz, CH_3).**RMN ^{13}C** , $\text{d}\text{-}\text{CDCl}_3$, **50,3 MHz, Esp. 138**): 184,53 (C-2); 150,93 (C-4); 119,67 (C-5); 64,96 (CH_2O); 51,74 (CH_2N); 31,57 (C-14); 28,51 (C-13); 22,17 (C-15); 13,74 (CH_3).**2-N-morfolino-5-pentil-1,3-ditio-4-tiolato (65e)****Rendimento**=60%, **P. F.** 146-148 °C.**IV** [KBr, ν (cm^{-1}), **Esp. 22**]: 3422, 2929, 2859, 1558, 1485, 1435, 547.**UV**, λ_{max} (**log ϵ**): 407 (4,27); 273 (4,88), e 205 (4,61).**MS** [m/z (%), **Esp. 45**]: 289 (M^+ , 31); 246 (10); 130 (100); 86(80); 76 (60); 57 (20); 44(21).**RMN ^1H** , $\text{d}\text{-}\text{CDCl}_3$, **200 MHz, Esp. 99**) 3,87 (4H, t, $J=5,11$ Hz, CH_2O); 3,58 (4H, t, $J=5,11$ Hz, CH_2N); 2,69 (2H, t, $J=7,75$ Hz, H-13); 1,56 (2H, t, $J=7,27$ Hz, H-14); 1,30 (4H, t, $J=3,63$ Hz, H-15,16); 0,88 (3H, t, $J=6,94$ Hz, CH_3);**RMN ^{13}C** , $\text{d}\text{-}\text{CDCl}_3$, **50,3 MHz, Esp. 139**): 184,47 (C-2); 150,72 (C-4); 119,66 (C-5); 64,90 (CH_2O); 51,70 (CH_2N); 31,14 (C-15); 29,11 (C-14); 28,72 (C-13); 22,26 (C-16); 13,80 (CH_3).**2-N-morfolino-5-hexil-1,3-ditio-4-tiolato (65f)****Rendimento**=51%, **P.F.** 151-153 °C.**IV** [KBr, ν (cm^{-1}), **Esp. 23**]: 3425, 2929, 2861, 2677, 1550, 1481, 1257, 1115, 1031, 884, 538.**UV**, λ_{max} (**log ϵ**): 408 (4,00); 273 (4,60) e 209 (4,38).**MS** [m/z (%), **Esp. 46**]: 303 (M^+ , 30); 130 (100); 86 (75); 140 (15); 233 (10).**RMN ^1H** , $\text{d}\text{-}\text{CDCl}_3$, **200 MHz, Esp. 100**) 3,88 (4H, t, $J=4,96$ Hz, CH_2O); 3,59 (4H, t, $J=5,08$ Hz, CH_2N); 2,72 (2H, t, $J=7,68$ Hz, H-13); 1,57 (2H, s, H-14); 1,40 (6H, s, H-15 a H-17); 0,85 (3H, s, CH_3).**RMN ^{13}C** , $\text{d}\text{-}\text{CDCl}_3$, **50,3 MHz, Esp. 140**): 184,67 (C-2); 150,32 (C-4); 119,90 (C-5); 65,02 (CH_2O); 51,77 (CH_2N); 31,51 (C-16); 29,54 (C-14); 28,90 (C-15 e C-16); 22,45 (C-17); 13,99 (CH_3).**2-N-morfolino-5-heptil-1,3-ditio-4-tiolato (65g)****Rendimento**=45%, **P.F.** 150-152 °C.**IV** [KBr, ν (cm^{-1}), **Esp. 24**]: 3438, 2927, 2859, 1548, 1481, 1261, 1115, 1032, 886.**UV**, λ_{max} (**log ϵ**): 407 (3,42); 272 (4,11) e 214 (3,82).**MS** [m/z (%), **Esp. 47**]: 317 (M^+ , 18); 130 (100); 86 (90); 60 (20); 73 (12); 44 (28).**RMN ^1H** , $\text{d}\text{-}\text{CDCl}_3$, **200 MHz, Esp. 101**) 3,88 (4H, t, $J=5,00$ Hz, CH_2O); 3,60 (4H, t, $J=4,93$ Hz, CH_2N); 2,71 (2H, t, $J=7,60$ Hz, H-13); 1,56 (2H, t, $J=6,95$ Hz, H-14); 1,24 (8H, m, H-15 a H-18); 0,85 (3H, t, $J=5,88$ Hz, CH_3).**RMN ^{13}C** , $\text{d}\text{-}\text{CDCl}_3$, **50,3 MHz, Esp. 141**): 184,41 (C-2); 150,23 (C-4); 119,76 (C-5); 64,81 (CH_2O); 51,65 (CH_2N); 31,42 (C-17), 29,39 (C-14); 28,93 (C-15); 28,78 (C-16); 28,70 (C-17); 22,30 (C-18); 13,81 (CH_3).

2-N-morfolino-5-octil-1,3-ditiolio-4-tiolato (65h)**Rendimento**=62%, **P.F.** 151-153°C.**IV [KBr, ν (cm^{-1}), Esp. 25]:**3444, 2922, 2852, 152, 1481, 1430, 1250, 1114, 1032, 882, 544.**UV, I_{max} (log e):** 409 (4,05), 274 (4,63) e 210 (4,43).**MS [m/z (%), Esp. 48]:** 331 (M^+ , 17); 233 (10); 130 (55); 97 (10); 86 (40); 76 (30); 57 (28); 44 (100).**RMN ^1H , $d_6\text{CDCl}_3$, 200 MHz, Esp. 102)** 3,88 (4H, t, $J=5,00$ Hz, CH_2O); 3,60 (4H, t, $J=5,00$ Hz, CH_2N); 2,71 (2H, t, $J=7,55$ Hz, H-13); 1,57 (2H, t, $J=7,22$ Hz, H-14); 1,24 (10H, m, H-15 a H-19); 0,85 (3H, t, $J=6,28$ Hz, CH_3).**RMN ^{13}C , $d_6\text{CDCl}_3$, 50,3 MHz, Esp. 142):**184,24 (C-2); 150,10 (C-4); 119,57 (C-5); 64,75 (CH_2O); 51,59 (CH_2N); 31,42 (C-18); 29,30 (C-14); 29,00 (C-15); 28,91 (C-16); 28,81 (C-17); 28,63 (C-13); 22,24 (C-19); 13,75 (CH_3).**2-N-morfolino-5-nonil-1,3-ditiolio-4-tiolato (65i)****Rendimento**=53%, **P.F.** 150-152°C.**IV [KBr, ν (cm^{-1}), Esp. 26]:**3436, 2920, 2852, 1558, 1482, 1249, 1111, 1029, 886, 547.**UV, I_{max} (log e):** 408 (4,05), 274 (4,62) e 210 (4,44).**MS [m/z (%), Esp. 49]:** 345 (M^+ , não observado) 252 (20), 292 (10), 149 (10), 109 (20), 95 (40), 83 (70).**RMN ^1H , $d_6\text{CDCl}_3$, 200 MHz, Esp. 103)** 3,84 (4H, d, $J=4,66$ Hz, CH_2O); 3,60 (4H, d, $J=4,40$ Hz, CH_2N); 2,67 (2H, t, $J=7,10$ Hz, H-13); 1,54 (2H, t, H-14); 1,21 (12H, m, H-15 a H-20); 0,83 (3H, s, CH_3).**RMN ^{13}C , $d_6\text{CDCl}_3$, 50,3 MHz, Esp. 143):**184,30 (C-2), 150,62 (C-4), 119,48 (C-5), 64,84 (CH_2O); 51,68 (CH_2N); 31,54 (C-19); 29,42 (C-14); 29,18-29,03 (C-15, C-16 e C-17); 28,75 (C-13); 22,36 (C-20); 13,84 (CH_3).**2-N-morfolino-5-decil-1,3-ditiolio-4-tiolato (65j)****Rendimento**=39 %, **P.F.** 146-148°C.**IV [KBr, ν (cm^{-1}), Esp. 27]:** 3416, 2922, 2854, 1559, 1484, 1252, 1113, 1031, 885, 546 cm^{-1} .**UV, I_{max} (log e):** 408 (3,49); 273 (4,11) e 230 (3,74).**MS [m/z (%), Esp. 50]:** 359 (M^+ , 20); 130 (100); 86 (70); 76(30); 57 (15).**RMN ^1H , $d_6\text{CDCl}_3$, 200 MHz, Esp. 104)** 3,88 (4H, t, $J=5,03$ Hz, CH_2O); 3,59 (4H, t, $J=5,02$ Hz, CH_2N); 2,72 (2H, t, $J=7,54$ Hz, H-13); 1,59 (2H, t, $J=7,22$ Hz, H-14); 1,23 (12H, m, H-15 a H-20); 0,84 (3H, t, $J=6,28$ Hz, CH_3).**RMN ^{13}C , $d_6\text{CDCl}_3$, 50,3 MHz, Esp. 144):**184,34 (C-2), 150,01 (C-4), 119,75 (C-5), 64,78 (CH_2O); 51,65 (CH_2N); 31,48 (C-20); 29,33 (C-14); 29,21-28,94 (C-15 a C-19); 28,66 (C-13); 22,30 (C-21); 13,78 (CH_3).**2-N-morfolino-5-dodecil-1,3-ditiolio-4-tiolato (65k)****Rendimento**=35 %, **P.F.** 140-142 °C.**IV [KBr, ν (cm^{-1}), Esp. 28]:** 3428, 2850, 1539, 1470, 1434, 1252, 1116, 1036, 873, 549.**UV, I_{max} (log e):** 407 (3,98); 275 (4,52) e 213 (4,34).**MS [m/z (%), Esp. 51]:** 387 (M^+ , 10); 130 (100); 86 (70); 76 (60); 57 (35).**RMN ^1H , $d_6\text{CDCl}_3$, 200 MHz, Esp. 105):** 3,88 (4H, t, $J=5,00$ Hz, CH_2O); 3,60 (4H, t, $J=5,02$ Hz, CH_2N); 2,69 (2H, t, $J=7,68$ Hz, H-13); 1,55 (2H, s, H-14); 1,22 (18H, m, H-15 a H-22); 0,84 (3H, t, $J=6,28$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C , $\text{d}\text{d}\text{CDCl}_3$, 50,3 MHz, Esp. 145): 184,59 (C-2); 150,75 (C-4); 119,94 (C-5); 64,96 (CH_2O); 51,74 (CH_2N); 31,72 (C-22); 29,48 (C-14); 29,29-29,14 (C-15 a C-21); 22,44 (C-23); 13,90 (CH_3).

2-N-morfolino-5-tetradecil-1,3-ditiolio-4-tiolato (65l)

Rendimento=62 %, P.F. 146-148 °C.

IV [KBr, ν (cm^{-1}), Esp. 29]: 2921, 2853, 155, 1480, 1255, 1115, 1033, 886, 545 .

UV, λ_{max} (log e): 407 (4,16); 271 (4,71); 212 (4,41).

MS [m/z (%), Esp. 52]: 415 (M^+ , 10); 130 (100), 86 (80); 76 (50); 43 (40).

RMN ^1H , $\text{d}\text{d}\text{CDCl}_3$, 200 MHz, Esp. 106): 3,88 (4H, t, $J = 5,06$ Hz, CH_2O); 3,57 (4H, t, $J = 5,06$ Hz, CH_2N); 2,73 (2H, t, $J = 7,73$ Hz, H-13); 1,57 (2H, s, H-14); 1,22 (22H, s, H-15 a H-24); 0,84 (3H, t, $J = 6,28$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C , $\text{d}\text{d}\text{CDCl}_3$, 50,3 MHz, Esp. 146): 184,58 (C-2); 150,65 (C-4); 119,85 (C-5); 65,01 (CH_2O); 51,83 (CH_2N); 31,78 (C-24); 29,54 (C-14); 29,36-29,29,22 (C-15 a C-23); 27,43 (C-13); 22,55 (C-22); 14,00 (CH_3).

2-N-morfolino-5-hexadecil-1,3-ditiolio-4-tiolato (65m)

Rendimento=28 %, P.F. 142-144 °C.

IV [KBr, ν (cm^{-1}), Esp. 30]: 3448, 2922, 2853, 1553, 1480, 1255, 1114, 1032, 886 (CH_2).

UV, λ_{max} (log e): 407 (4,75); 275 (4,70); 207 (4,49).

MS [m/z (%), Esp. 53]: 443 (M^+ , 10); 44 (100); 76 (55); 86 (40); 57 (40); 247 (5).

RMN ^1H , $\text{d}\text{d}\text{CDCl}_3$, 200 MHz, Esp. 107): 3,88 (4H, t, $J = 5,00$ Hz, CH_2O); 3,58 (4H, t, $J = 4,76$ Hz, CH_2N); 2,72 (2H, t, $J = 7,63$ Hz, H-13); 1,59 (2H, s, H-14); 1,22 (26H, m, H-15 a H-26); 0,85 (3H, t, $J = 6,50$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C , $\text{d}\text{d}\text{CDCl}_3$, 50,3 MHz, Esp. 147): 184,58 (C-2); 150,65 (C-4); 119,87 (C-5); 64,97 (CH_2O); 51,76 (CH_2N); 31,74 (C-26); 29,51 (C-14); 29,31-29,18 (C-15 a C-25); 28,87 (C-13); 22,51 (C-27); 13,96 (CH_3).

2-N-pirrolidino-5-tetradecil-1,3-ditiolio-4-tiolato (66)

Rendimento=64%, P.F. 129-131 °C.

IV [KBr, ν (cm^{-1}), Esp. 31]: 3418, 2917, 2847 1557, 1474, 1439, 1340, 1165, 1257, 1035, 719.

MS [m/z (%), Esp. 54]: 399 (M^+ , não observado), 252 (30), 147 (10), 114 (30), 64 (100), 55 (70) .

RMN ^1H , $\text{d}\text{d}\text{CDCl}_3$, 200 MHz, Esp. 108): 3,54 (4H, s, H-7,10); 2,67 (2H, s, H-12); 2,23 (4H, s, H-8,9); 1,55 (2H, s, H-13); 1,90-1,00 (22H, m, H-14 a H-24); 0,83 (3H, s, CH_3).

RMN ^{13}C , $\text{d}\text{d}\text{CDCl}_3$, 50,3 MHz, Esp. 148): 178,74 (C-2); 149,84 (C-4); 120,03 (C-5); 54,92 e 54,25 (C-7,10); 31,60 (C-23); 29,39 (C-13); 29,20-28,87 (C-12 e C-14 a C-22); 26,11 e 25,93 (C-8,9); 22,38 (C-24); 13,83 (CH_3).

2-N-dietilamino-5-tetradecil-1,3-ditiolio-4-tiolato (67)

Rendimento=50%, P.F. 114-116 °C.

IV [KBr, ν (cm^{-1}), Esp. 32]: 2920, 2847, 2676, 1542, 1476, 1433, 1347, 1283, 1200, 1084, 995, 880, 780.

MS [m/z (%), Esp. 55]: 401 (M^+ , 20), 116 (100), 149 (25), 88 (50), 60 (40), 76 (30).

RMN ^1H , $\text{d}\text{d}\text{CDCl}_3$, 200 MHz, Esp. 109): 3,56 (4H, d, $J = 7,12$ Hz, H-7,9); 2,66 (2H, t, $J = 7,27$ Hz, H-12); 2,23 (4H, s, H-8,9); 1,55 (2H, s, H-13); 1,50-1,00 (30H, m, H-14 a H-24 e H-8,10) 0,80 (3H, s, CH_3).

RMN ^{13}C , d_2CDCl_3 , 50,3 MHz, Esp. 149): 182,59 (C-2); 149,69 (C-4); 119,91 (C-5); 51,25 (C-7,9); 31,57 (C-23); 29,32 (C-13); 29,20-28,99 (C-12 e C-14 a C-22); 28,69 (C-12); 22,32 (C-24); 13,80 (C-25); 10,83 (C-8,10).

2-(N-benzil-3,3-difenilpropilamino)-5-etil-1,3-ditiolio-4-tiolato (68)

Rendimento=25%, P. F. 154-156 °C .

IV [KBr, ν (cm^{-1}), Esp. 33]: 3025, 2960, 2918, 1523, 1468, 1452, 1424, 1370, 1223, 863, 747, 701.

MS [m/z (%), Esp. 56]: 461 (M^+ , 30), 428 (40), 370 (95), 281 (100), 167 (100), 91 (100).

RMN ^1H , d_2CDCl_3 , 200 MHz, Esp. 110): 7,40-7,11 (15H, m, $3\times\text{C}_6\text{H}_5$); 4,59 (2H, s, H-10); 3,83 (1H, t, $J=7,58$ Hz, H-9); 3,45 (2H, t, $J=8,00$ Hz, H-7); 2,77 (2H, q, $J=7,26$ Hz, H-12); 2,44 (2H, d, $J=7,9$ Hz, H-8); 1,19 (3H, t, $J=7,43$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C , d_2CDCl_3 , 50,3 MHz, Esp. 150): 184,01 (C-2); 150,81 (C-4); 142,38 (C-1'); 131,31 (C-1''); 121,70 (C-5); 60,01 (C-10); 54,92 (C-7); 48,37 (C-9); 30,72 (C-8); 22,32 (C-12); 13,86 (CH_3).

2-N-dietilamino-5-etil-1,3-ditiolio-4-tiolato (69)

Rendimento=50 %, P.F. 108-110 °C.

IV [KBr, ν (cm^{-1}), Esp. 34]: 2958, 2926, 2865, 1543, 1487, 1437, 1349, 1289, 1203, 1081, 997, 870, 847, 783.

MS [m/z (%), Esp. 57]: 233 (M^+ , 70); 88 (100); 116 (92); 60 (90); 45 (30).

RMN ^1H , d_2CDCl_3 , 200 MHz, Esp. 111): 3,44 (4H, q, $J=7,22$ Hz, CH_2N); 2,53 (2H, q, $J=7,24$ Hz, H-13); 1,16 (6H, t, $J=7,24$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{N}$); 0,99 (3H, t, $J=7,48$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C , d_2CDCl_3 , 50,3 MHz, Esp. 151): 182,41 (C-2); 149,53 (C-4); 120,91 (C-5); 51,22 (CH_2N); 22,08 (C-12); 13,62 (CH_3); 10,74 (2C, $2\times\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{N}$).

5.4.4 Procedimento geral para as reações de ciclo-adição 1,3-dipolar

Em um balão de 150 mL, munido de condensador de refluxo e balão de nitrogênio, contendo 40mL de tolueno seco recém destilado, adicionou-se 2,4 mols do composto mesoiônico 2-N-amino-5-alkil-1,3-ditio-4-tiolato (**65b**), (**65l**), (**66**) e (**67**) e quantidade equimolar do composto acetilênico DMAD, AFP e EFP, conforme Tabela 18. A mistura foi colocada sob agitação magnética e refluxo. Posteriormente, a solução final foi evaporada em rotaevaporador e o produto obtido foi purificado em coluna (inicialmente com hexano, posteriormente com hexano-acetato de etila 9:1, e finalmente hexano-acetato de etila 8:2). Os produtos obtidos foram identificados por Espectroscopias de I.V, Massas, RMN de ^1H e ^{13}C incluindo experimentos bidimensionais COSY, HETECOSY e DEPT e, em caso específico, Massas de alta resolução.

Tabela 18: Estequiometria utilizada nas reações de cicloadição 1,3-dipolar dos derivados **65b**, **65l**, **66** e **67** com DMAD, AFP e FPM.

	65b	65l	66	67
DMAD* 0,34 g (2,4 mmols)	0,59 g (2,4 mmols)	1,0 g (2,4 mmols)	0,96 g (2,4 mmols)	0,96 g (2,4 mmols)
AFP** 0,29 g (2,4 mmols)	-	1,0 g (2,4 mmols)	-	-
EFP** 0,38 g (2,4 mmols)	-	1,0 g (2,4 mmols)	-	-

* Tempo de reação = 1,0 hs ** Tempo de reação = 5,0 hs

3,4-dimetoxycarbonil-5-etil -2-hidroditioiltiofeno (91)

Rendimento=73 %, óleo

IV [NaCl, n (cm⁻¹), Esp. 37]: 3340, 2958, 1733, 1644, 1582, 1436, 1259, 1093, 1028, 821, 768, 462.

MS [m/z (%), Esp. 60]: 291 (M⁺, 91); 277(100); 264 (10), 277(35); 219 (100); 73 (95);

RMN ^1H , d CDCl_3 , 200 MHz, Esp. 114): 3,80 (3H,s, OCH₃); 3,77(3H,s, OCH₃); 2,30 (2H, q, J=7,35 Hz, H-6); 1,07 (3H, t, J=7,35 Hz, CH₃) .

RMN ^{13}C , d CDCl_3 , 50,3 MHz, Esp. 154): 160,06 (CO₂CH₃); 159,54 (CO₂CH₃); 141,12 (C-2); 132,78 (C-4); 129,52 (C-3); 119,52 (C-5); 53,22 e 53,16 (2x OCH₃); 28.81 (C-6), 11,26 (CH₃).

3,4-dimetoxycarbonil-2-hidroditioil-5-tetradeciltiofeno (92)

Rendimento=92 %, P.F=59-61°C.

IV [NaCl, n (cm⁻¹), Esp. 35]: 1735, 1665, 1582, 1460, 1436, 1257, 1092, 1027, 765.

MS [m/z (%), Esp. 58]: 460 (M⁺, 55); 43(100); 277(98); 219(57); 55(40); 245(10).

MS-Alta Resolução [m/z (%), Esp. 64]: 460,17350 (M⁺, 90); 57,18016 (100); 276,96850 (90); 218,98129 (55); 85,05089(60); 113,13865 (53); 428,20001(10).

RMN ^1H , d CDCl_3 , 200 MHz, Esp. 112): 3,82 (3H,s, OCH₃); 3,79 (3H,s, OCH₃); 2,29 (3H,t, J=7,45 Hz, H-6); 1,48 (2H, s, H-7); 1,40-1,10 (22H, m, H-8 a H-18); 0,84 (3H, t, J=6,32 Hz, CH₃) .

RMN ^{13}C , $d_2\text{CDCl}_3$, 50,3 MHz, Esp. 152): 160,18 (CO_2CH_3); 159,63 (CO_2CH_3); 141,23 (C-2); 132,80 (C-4); 129,52 (C-3); 118,79 (C-5); 53,28 (OCH_3); 53,16 (OCH_3); 36,24 (C-6); 31,90 (C-17); 29,66-29,05 (C-8 a C-16); 27,23 (C-7); 22,65 (C-18); 14,10 (CH_3).

4-fenil-2-hidroditioil-5-tetradeciltiofeno (97)

3-fenil-2-hidroditioil-5-tetradeciltiofeno (98)

Rendimento total = 85% (mistura regioisomérica), **óleo**

IV [NaCl, n (cm^{-1}), Esp. 39]: 2923, 2852, 1649, 1584, 1520, 1461, 1071, 1031, 921, 739, 688.

MS [m/z (%), Esp. 62]: 420 (M^+ , 65), 388 (25), 345 (10), 237 (100), 205 (90), 179 (50), 121 (10).

RMN ^1H , $d_2\text{CDCl}_3$, 200 MHz, Esp. 116): 7,30-7,28 (5H, m, Ph e Ph'); 6,45-6,34 (1H, m, H-3 e H-4'); 2,42 (2H, m, 2H-6 e 2H-6'); 1,54 (2H, s, 2H-7 e 2H-7'); 1,4-0,9 (22H, m, H-8 a H-18 e H-8' a H-18'); 0,86 (CH_3 e CH_3').

RMN ^{13}C , $d_2\text{CDCl}_3$, 50,3 MHz, Esp. 156): 135,95 (C-4); 132,49 (C-3); 119,52 (C-2); 37,30 ((C-6 ou C-6')), 36,48 (C-6 ou C-6'); 31,87 (C-17 e C-17'); 29,66 (C-8 a C-16 e C-8' a C-16'); 27,14 (C-7 e C-7'); 22,66 (C-18 e C-18'); 14,05 (CH_3 e CH_3').

4-fenil-2-hidroditioil-3-metoxicarbonil-5-tetradeciltiofeno (99)

3-fenil-2-hidroditioil-4-metoxicarbonil-5-tetradeciltiofeno (100)

Rendimento total = 80% (mistura regioisomérica), **óleo**

IV [NaCl, n (cm^{-1}), Esp. 40]: 2923, 2852, 1724, 1641, 1573, 1525, 1462, 1438, 1291, 1255, 1203, 1065, 997, 735, 694.

MS [m/z (%), Esp. 63]: 478 (M^+ , 75), 446 (20), 295 (100), 263 (70), 237 (50), 121 (10).

RMN ^1H , d (CDCl_3 , 200 MHz, Esp. 117): 7,38 (5H, m, Ph e Ph'); 3,61 (3H, s, OCH_3 OCH_3'); 2,45-2,25 (2H, m, H-6 e H-6'); 1,80-1,00 (24H, m, H-7 a H-18 e H-7' a H-18'); 0,88 (3H, s, CH_3 e CH_3').

RMN ^{13}C , d (CDCl_3 , 50,3 MHz, Esp. 157): 159,74 (C=O); 148,89 (C-4 ou C-3'); 142,70 (C-2); 141,64 (C-3 ou C-4'); 131,36, 129,54, 128,76 e 128,12 (Ph e Ph'); 118,32 (C-5'); 116,81 (C-5); 52,16 (OCH_3); 36,43 (C-6 ou C-6'); 36,09 (C-6 ou C-6'); 31,88 (C-17 e C-17'); 29,63-29,33 (C-8 a C-16 e C-8' a C-16'); 27,33 (C-7 e C-7'); 22,66 (C-18 e C-18'); 14,08 (CH_3 e CH_3').

5.4.5 Reações de Metilação dos Tiofenos

Obtenção do 3,4-dimetoxycarbonil-5-etil-2-metilditioiltiofeno (95) e 3,4-dimetoxycarbonil-2-metilditioil-5-tetradeciltiofeno (96)

Em um balão de 50 mL munido de condensador de refluxo, contendo 20 mL de acetona seca, adicionou-se o derivados mesoiônicos, sulfato de dimetila e carbonato de potássio nas proporções da Tabela 19. A mistura foi colocada sob agitação magnética e refluxo. Posteriormente o solvente foi removido em rotaevaporador e o resíduo obtido foi diluído com 50 mL de clorofórmio e lavado com 50 mL de uma solução a 5% de hidróxido de amônio. Após lavagem com 50 mL de água destilada, a fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro e evaporada em rotavapor. O produto obtido foi identificado por espectroscopias de IV, massas, RMN de ^1H e ^{13}C .

Tabela 19: Estequiometria utilizada nas reações de metilação dos derivados mesoiônicos 65b e 65l

	$(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$	K_2CO_3	Tempo	Rendimento
65b 0,25g (1,01 mmols)	0,10 ml (1,03 mmols)	0.14 g (1,3 mmols)	15 Hs	95%
65l 1,0 g (2,4 mmols)	0,16 ml (2,2 mmols)	0,24 g (2,2 mmols)	16 Hs	97%

3,4-dimetoxycarbonil-5-etil -2-metilditioiltiofeno (95)

Rendimento=95 %, óleo

IV [NaCl, n (cm^{-1}), Esp. 38]: 2958, 2926, 1731, 1583, 1435, 1258, 1092, 1027, 765 .

MS [m/z (%), Esp. 61]:306 (M^+ , 80), 291(79), 265 (10), 219 (72), 73 (60), 59 (100).

RMN ^1H , $d_6\text{CDCl}_3$, 200 MHz, Esp. 115): 3,78 (3H,s, OCH_3); 3,77(3H,s, OCH_3); 2,30-2,12 (5H, m, H-6 e SCH_3); 1,05 (3H, t, $J=7,30$ Hz, CH_3) .

RMN ^{13}C , $d_6\text{CDCl}_3$, 50,3 MHz, Esp. 155):160,26 (CO_2CH_3); 159,68 (CO_2CH_3); 133,82 (C-4); 129,52 (C-3); 119,52 (C-2); 53,22 e 52,98 (2x OCH_3); 28,57 (C-6), 15,87 (SCH_3); 11,32 (CH_3).

3,4-dimetoxycarbonil-2-metilditioil-5-tetradeciltiofeno (96)

Rendimento: 97%, óleo.

IV [NaCl, n (cm^{-1}), Esp. 36]: 2925, 2854, 1735, 1583, 1460, 1435, 1257, 1091, 1030, 766.

MS [m/z (%), Esp. 59]: 474 (M^+ , 100); 291 (80); 219 (25); 245 (10); 59 (10).

RMN ^1H , $d_6\text{CDCl}_3$, 200 MHz, Esp. 113): 3,80 (6H,sl, 2x OCH_3); 2,17 (5H,sl, 2H-6 e SCH_3); 1,49 (2H, m, H-7); 1,35-1,10 (22H, m, H-8 a H-18); 0,84 (3H, sl, CH_3) .

RMN ^{13}C , $d_6\text{CDCl}_3$, 50,3 MHz, Esp. 113): 160,38 (CO_2CH_3); 159,80 (CO_2CH_3); 134,43 (C-5); 132,33 (C-4); 129,54 (C-3); 118,57 (C-2); 53,28 (OCH_3); 53,04 (OCH_3);35,30 (C-6); 31,82 (C-17); 29,54-28,97 (C-8 a C-16); 27,23 (C-7); 22,12 (C-18); 15,87(SCH_3);14,10 (CH_3).

5.4.6 Reações Complementares

5.4.6.1 Reação de metilação para obtenção do

fenilpropiolato de metila (FPM)

Em balão de 100 mL, munido de condensador de refluxo e contendo 40 mL de acetona seca, foram adicionados 4,0 g (27,4 mmols) do ácido fenil propiólico, 2,86 mL (3,01 mmols) de dissulfato de dimetila e 4,2 g (3,03 mmols) de carbonato de potássio. A mistura foi colocada sob agitação magnética e refluxo por 5 horas, com acompanhamento em CCF (CHCl_3). Posteriormente o solvente foi removido em rotaevaporador e o resíduo obtido foi diluído com 50 ml de clorofórmio e lavado com 50 ml de uma solução a 5% de hidróxido de amônio. Após lavagem com 50 mL de água destilada, a fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro e evaporada em rotaevaporador. O produto obtido em forma de óleo, 4,0 g (91,2%), foi identificado por espectroscopia de RMN ^1H , ao constatar, principalmente, a presença de deslocamento químico em 3,81 ppm, atribuídos à metoxila formada (Espectro 172, Pg. 257).

5.4.6.2 Reação de redução catalítica para obtenção do ácido undecanóico

Em uma garrafa de hidrogenação de 500 mL, adicionou-se 6,0 g (3,26 mmols) do ácido undecilênico dissolvidos em 10 ml etanol, 1,0 g de catalisador Paládio-Carvão (10%). Após purga adequada e pressurização do sistema com hidrogênio a 50 psi, à temperatura ambiente, o hidrogenador foi ligado por 6,0 horas. Após este período a reação foi encerrada e a mistura foi filtrada e o catalisador lavado com clorofórmio. Reuniu-se as fases orgânicas para que fossem tratadas com uma solução de carbonato de sódio a 10% e água destilada. Secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente em rotaevaporador. O produto obtido, na forma de óleo e com rendimento quantitativo, foi identificado por espectroscopia de infravermelho, ao constatar, principalmente, o desaparecimento da banda 1643 cm^{-1} , atribuída a C-H de dupla alquílica terminal (Espectro 170, Pg. 255).

5.4.6.3 Reação de redução para obtenção da 2-N-benzil-3,3'-difenilpropilamina a partir da N-benziliden-N-3,3-difenilpropilamina.

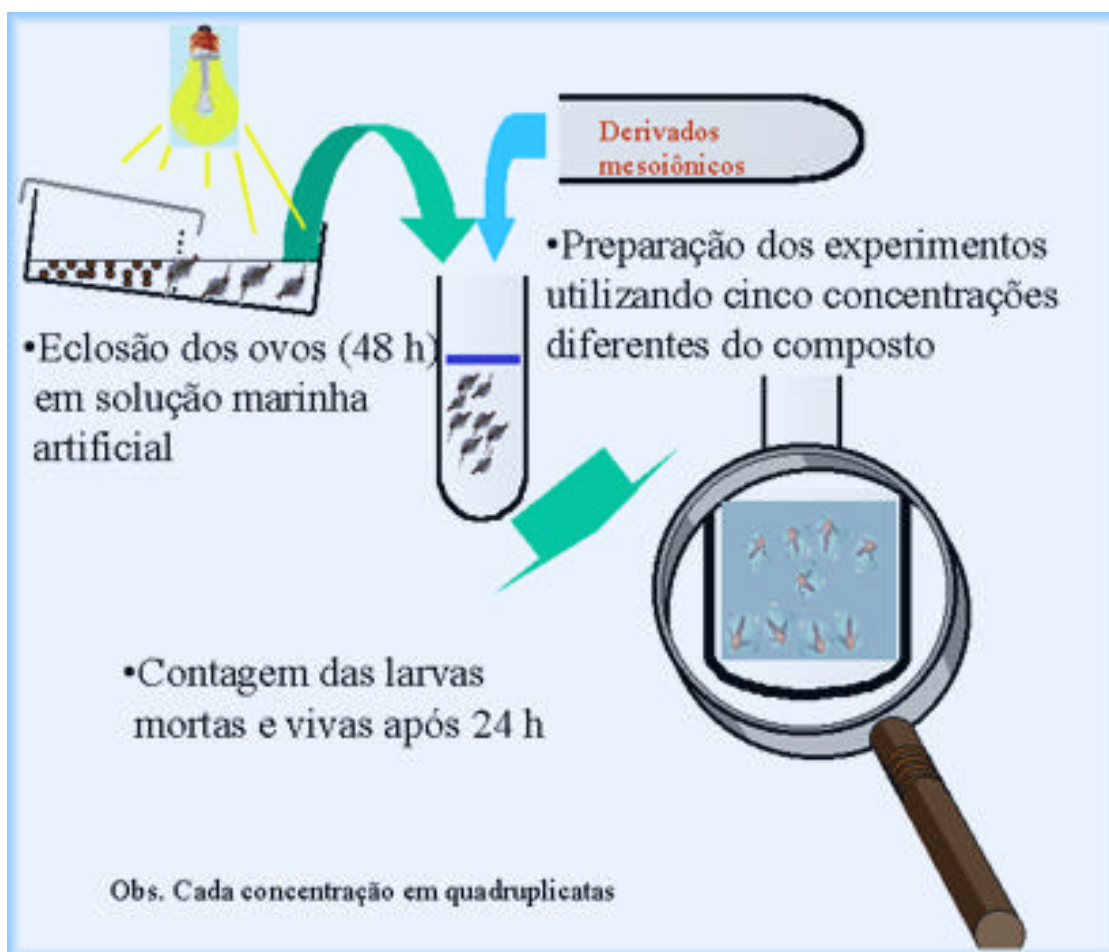
Em balão de 50 mL, munido de condensador de refluxo foram adicionados 3,53g (14,4 mmols) da N-benziliden-N-3,3-difenilpropilamina dissolvidos em 25 mL de etanol e 0,55g (14,5 mmols) de NaBH_4 . A mistura foi colocada sob agitação magnética e refluxo por cinco horas. Após este período, a mistura foi filtrada e o resíduo foi lavado com 50 ml de clorofórmio. As fases orgânicas foram reunidas e secas em sulfato de sódio anidro. Posteriormente, após filtração adequada, foram evaporadas em rotaevaporador e o produto obtido, na forma de um óleo e com rendimento de 95%, foi identificado por espectroscopia de RMN ^1H , principalmente, ao se verificar deslocamento químico em 1,55 e 3,72 ppm atribuídos à N-H e CH_2 benzílico respectivamente (Espectro 171, Pg. 256).

5.5 Ensaios Biológicos

A metodologia para a realização dos bioensaios de letalidade envolveu a utilização de cistos de *Artemia salina* Leach que foram eclodidos em água do mar artificial, em um recipiente que permitiu a migração das larvas por fototropia que, após 48 horas, foram coletadas para posterior utilização (Esquema 39).

Os derivados mesoiônicos foram dissolvidos em 2,0 mL de DMSO, 3 gotas de cremofor e 3,0 mL de solução salina. Posteriormente, transferiu-se volumes adequados para tubos contendo 5,0 mL de água do mar artificial com aproximadamente 10 larvas e, após 24 horas, foi contabilizado o número de larvas vivas e mortas.

Os ensaios foram realizados em quadruplicatas a cinco concentrações diferentes, além do controle. A dose letal para 50% (DL₅₀) foi determinada a partir do gráfico do percentual de larvas vivas *versus* -log da dose ensaiada, utilizando-se a escala Probitos através do software Oringim 6.0 da Microcal.



Esquema 39: Resumo do procedimento utilizado para a obtenção das larvas de *Artemia salina* e o ensaio frente aos derivados mesoiônicos.

6.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARÉVALO, M. J; ÁVALOS, M.; BABIANO, R.; CINTAS, P.; HURSTHOUSE, M. B.; JIMÉNES, J. L.; LIGHT, M.E.; LOPEZ, I. e PALACIOS, J. C. [3+2]-Cycloaddition of 2-Aminothioisomünchnones to Alkynes: Synthetic Scope and Mechanistic Insights. *Tetrahedron*. v. 56, p.1247-1255. **2000**.
- ARÉVALO, M. J; ÁVALOS, M.; BABIANO, R.; CINTAS, P.; HURSTHOUSE, M. B.; JIMÉNES, J. L.; LIGHT, M .E.; LOPEZ, I. e PALACIOS, J. C., Expeditious Formation of 1,2,4-Triazine Derivatives via a Thioisomünchnone Cycloaddition Reactions. *Tetrahedron Lett*. v. 40, p. 8675-8678. **1999**.
- ÁVALOS, M.; BABIANO, R.; CABANILLAS, A.; CINTAS, P.; HIGES, F. J.; JIMÉNES, J. L. e PALACIOS, J. C. Cycloaddition Chemistry of 1,3-Thiazolium-4-olate Systems. Reaction With Nitroalkenes and Interpretation of Results Using PM3 Calculations. *J. Org. Chem*. v.61, p.3738-3748. **1996**.
- ÁVALOS, M.; BABIANO, R.; CINTAS, P.; CLEMENTE, F. R.; GORDILHO, R.; JIMÉNES, J. L.; PALACIOS, J. C e RAITHBY, P. R. Diastereoselective Cycloadditions of 1,3-Thiazolium-4-olates With Chiral 1,2-Diaza-1,3-butadienes. *J. Org. Chem*. v.65, p.5089-5097. **2000**.
- ÁVALOS, M.; BABIANO, R.; CINTAS, P.; HURSTHOUSE, M. B.; JIMÉNES, J. L.; LIGHT, M. E.; LOPEZ, I. e PALACIOS, J. C., *Chem. commun.* p.1589-1590. **1999**.
- BARREIRO, E. J. & C. FRAGA, A. M. *Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos*. Porto Alegre: Artmed : **2001**.
- BAKER, W., OLLIS, W. D. & POOLE, V. D., *J. Chem. Soc.* 1542. **1950**.
- BERGERS, W. W.; VAN DER STAP, J. G. M. M. e KIENTZ, C. E. *Appl. Environ. Microbiol.* v. 50, nº. 3, p. 656-662. **1985**.
- BESTHORN, E. & IBELE, J., *Ber.* v.37, p. 1236 .**1904**.
- BIER, O. *Bacteriologia e Imunologia*. 12 ed. São Paulo: Edições Melhoramentos. p. 950-953. **1965**.
- BREITMAIER, E. & W. VOELTER. *Carbon-13 NMR Spectroscopy: Hight-Resolution Methods and Applications in Organic Chemistry and Biochemistry*. 3rd edition. Weinheim: VCH, **1987**.
- CAREY, F. A. & SUNDBERG, R. J. *Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms*. 3rd edition. New York, N.Y.: Plenum Press, p. 625-640. **1993**.
- COLGATE, S. M. & MOLYNEUX, R. J. *Bioative Natural Products: Detection, Isolation and Structural Determination*. COLEGATE, S. M. (ed). London: CRC Press. p. 441. **1993**.
- DELLA CROCE, P. & LA ROSA, R. Stereoselective Synthesis of N-phenylsulfonyl Substituted Spiro-β-lactamas. *Tetrahedron Asym.* v. 10, p.1193-1199 **1999**.
- DELLA CROCE, P.; FERRACIOLE, R. e LA ROSA, R. Reactions of Mesoionic Compounds Derivatives from Cyclic N-Acyl-α-Aminoacids With N-(Phenylmethylene)benzenesulfonamide. *Tetrahedron*, v. 55, p. 201-210. **1999**.
- DEWICK, P. M., *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*. London: Wiley & Sons Ltd. p. 342-350. **1998**.

- ENGISH JR., J. & CASSIDY, H. G. *Principles of Organic Chemistry: Un introductory Text in Organic Chemistry*. 2nd Edition. New York: Mcgraw-Hill Book Company, Inc. p. 228. **1956**.
- EARL, J. C. & MACKNEY, A W., *J. Chem. Soc.* 899. **1935**.
- FERREIRA, C. M.; OLIVEIRA, M. C. C.; VELANDIA, J. R. e ECHEVARIA, A. *Química Nova*. v. **23**, p. 20. **2000**.
- FISCHER, E. & BESTHORN, E., *Ann.*, v. 212, p. 316. **1882**.
- GODFROID, JEAN-JACQUES; BROQUET, C.; JOUQUET, S.; LEBBAR, M.; HEYMANNS, F.; REDEUILH, C.; STEINER, E.; MICHEL, E.; COEFFIER, E.; FICHELE, J. e WORCEL, M. *J. Med. Chem.* v. 30, p. 792-797. **1987**.
- GRYNBERG, N.; SANTOS, A. C. e ECHEVARRIA, A. Synthesis and *in vivo* Antitumor Activity of New Heterocyclic Derivatives of the 1,3,4-Thiadiazolium-2-aminide Class. *Anti-cancer Drugs*. v. 8, p. 88-91. **1997**.
- GRYNBERG, N.; GOMES, R.; SHINZATO, T.; ECHEVARRIA, A e MILLER, J., Some New Aryl-Sydnones: Effects on Murine Tumours. *Anticancer Res.* v. 12, p. 1025-1028. **1992**.
- GUYTON, A. C. & HALL, J. E. *Guyton & Hall Tratado de Fisiologia Médica*. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, Cap. 2, **1997**.
- HAJID, P.A. ; DEFYTER, P. J. F.; VAN Der Wall, E. E.; WARDEH, R. e ROOS, J. *P. N. Engl. J. Med.*, v.302, p.1-6. **1995**.
- HANSCH, A. & LEO J. *Exploring QSAR: Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology*. New York: ACS: **1995**.
- HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; MOLINOFF, P. B e RUDDON, R. W., *Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 9 ed.(português). México-DF: Mcgraw-Hill Interamericana Editores S.A, p. 503. **1996**.
- HOLM, P.; KANKAANRANTA, H.; METSÄ-KETELÄ, T. e MOILANEN, E. Radical Releasing Properties of Nitric Oxide Donors GEA 3162, SIN-1 and S-Nitroso-N-Acetylpenicillamine. *Eur. J. Org. Chem.* v. 346, p. 97-102. **1998**.
- HWANG, San-Bao. Identification of a Second Putative Receptor of Platelet-Activating Factor from Human Polymorphonuclear Leukocytes. *J. Biol. Chem.* v. 263, n. 7, p. 3225-3233. **1988**.
- KANKAANRANTA, H.; RYDELL, E.; PETERSSON, A. -S.; HOLM, P.; MOILANEN, E.; CORELL, T.; KARUP, G.; VUORINEN, P.; PEDERSEN, S. B.; WENNMALM, A. e METSÄ-KETELÄ, T. Nitric Oxide-Donating Properties of Mesoionic 3-Aryl Substituted Oxatriazole-5-Imine Derivatives. *Br. J. Pharmacol.* , v. 117, p. 401-406. **1996**.
- KAPPE, C. O.; PETERS, K. e PETERS, Eva-Maria. Dipolar Cycloaddition Reactions of Dihydropyrimidine-Fused Mesoionic Betaines. Na Approach Toward Conformationally Restricted Dihydropyrimidine Derivatives. *J. Org. Chem.* v. 62, p. 3109-3118. **1997**.
- KIER, L. B. & ROCHE, E. B. *J. Pharm. Sci.* v.56, p. 149. **1967**.
- LÄHTEENMÄKI, T.; SIEVI, E. E VAPAATALO, H. Inhibitory Effects of Mesoionic 3-Aryl Substituted Oxatriazole-5-imine Derivatives on Vascular Smooth Cell Mitogenesis and Proliferation *in vivo*. *Br. J. Pharmacol.*, v.125, p. 402-408. **1998**.

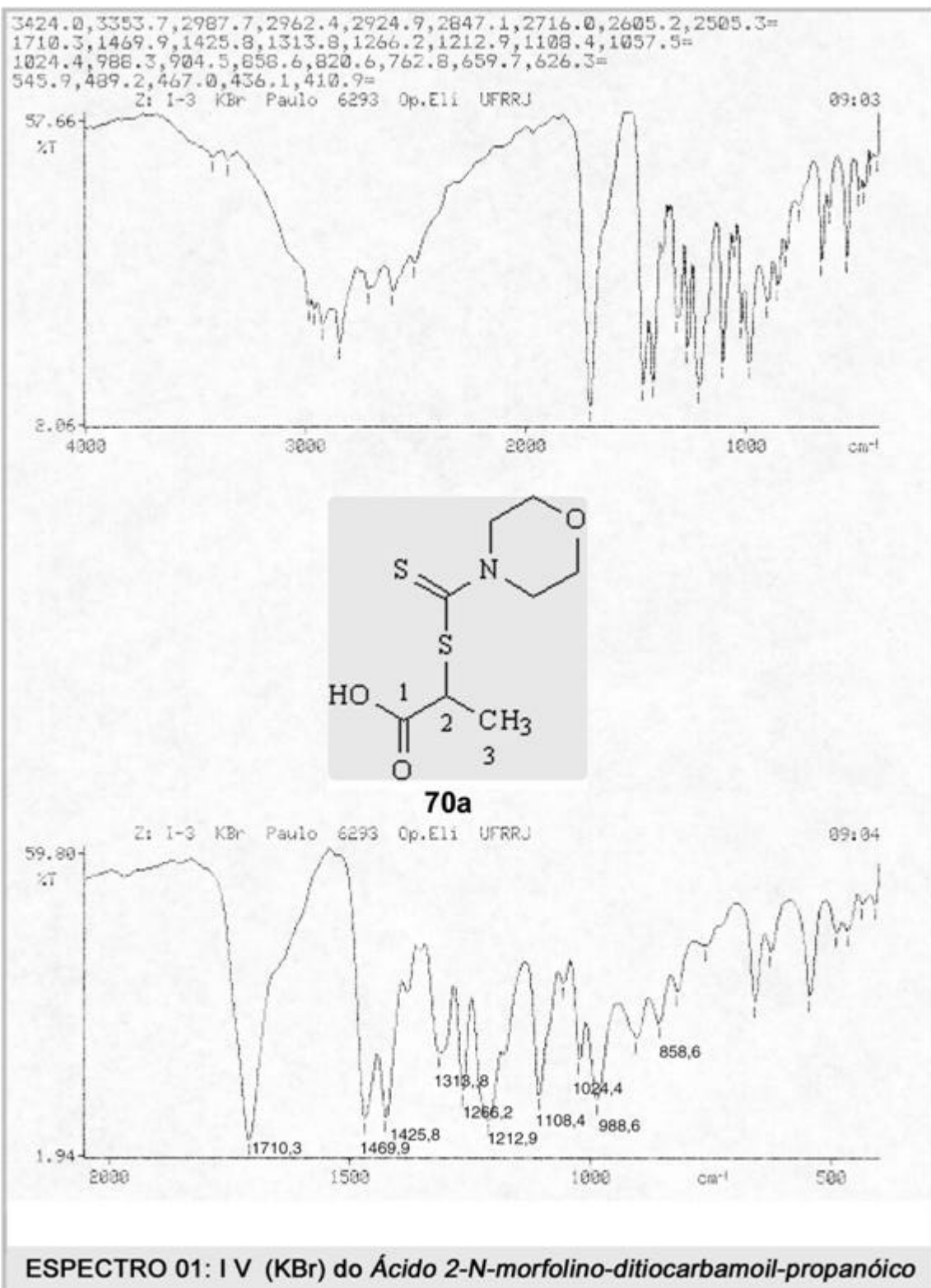
- LODISH, H.; BALTIMORE, D.; BERK, A.; ZIPURSKY, S.; L.; MATSUDAIRA, P. e DARNELL, J. *Molecular Cell Biology*. 3rd edition. New York: Scientific American Books, p. 595. **1995**.
- MACKIE, R. K.; SMITH, D. M. E AITKEN, R. A., *Guidebook to Organic Synthesis*. 2nd edition. London: Longman Group UK. **1990**.
- MARINO JR, J. P.; OSTERHOUT, M. H. e PADWA, A. An Approach to Lysergic Acid Utilizing an Intramolecular Isomünchnone Cycloaddition Pathway. *J. Org. Chem.* v. 60, p. 2704-2713. **1995**.
- MARTIN, Y. C. *Quantitative Drug Design – A Critical Introduction*. REKKER, M. (eds). USA: p. 257. **1987**.
- MEYER, B. N.; FERRIGNE, N. R.; PUTNAN, J. E.; JACOBSEN, D. E.; MCLAUGHLIN, L. *Planta Medica*. v. 45, p. 31. **1982**.
- NAKANISHI, K. & SOLOMON, P. H. *Infrared Absorption Spectroscopy*; 2nd edition. Oakland: Holden-Day, Inc. p. 47. **1977**.
- NEWTON, C. G. & RAMSDEN, C. A. Meso-ionic Heterocycles (1976-1980). *Tetrahedron*. v. 38, n.20, p. 2965-301. **1982**.
- OLLIS, W. D. & RAMSDEN, C. A., *Adv. Heterocycl. Chem.* v.19, p.1. **1976**.
- OLLIS, W. D. & RAMSDEN, C. *Adv. Heterocycl. Chem.*, v. 19, p. 3. **1976**.
- OLIVEIRA, M. B. de; MILLER, J.; PERREIRA, A. B.; GALEMBECK, S. E; MOURA, G. L. De e SIMAS, A. M. Mesoionic 2-N-Cycloalkylamino-5-Alkyl-1,3-Dithiolium-4-Thiolates. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*. v.108, p.75-84. **1996**.
- OSTERHOUT, M. H.; NADLER, W. R. e PADWA, A. Recent Advances in the Cycloaddition Chemistry of Isomünchnones and Thioisomünchnones, an Under-Utilized Class of Mesoionic Compounds. *Synthesis*. Review, p.123-141. Jan. **1994**.
- PADWA, A.; BRODNEY, M. A.; MARINO JR, J. P.; OSTERHOUT, M. H. e PRICE, A. Tandem Dipolar Cycloaddition-Mannich Cyclization as an Approach to Tricyclic Nitrogen Heterocycles. *J. Org. Chem.* v. 62, p. 62-67. **1997**.
- PADWA, A. 1,3-dipolar cycloaddition Chemistry. New York: Wiley-Interscience publication. **1984**. vol. 1.
- PATRICK, G. L. An Introduction to Medicinal Chemistry. New York: Oxford University Press, p. 9-14. **1995**.
- POTTS, K. T.; HOUGHTON, E. e SINGH, U. P. Mesoionic Compounds. XXXI. The Preparation and Cycloaddition Reactions of The Anhydro-4-hydroxythiazolium Hydroxide System With Acetylenic Dipolarophiles. *J. Org. Chem.* v. 39, n. 25, p.3627. **1974**.
- REKKER, R. & DEKORT, H. *Eu. J. Med. Chem.* v. 14, p. 47. **1979**.
- SAKAI, N.; FUNABASHI, M.; HAMADA, T.; MINAKATA, S.; RYU, I. E KOMATSU, M. Synthesis of Mesomeric Betaines Containing a Pyrrolo- or Imidazotriaziniumolate System and Their Cycloaddition with Acetylenic Dipolarophiles Leading to Triazocinone Derivatives. *Tetrahedron*. v. 55, p.13703-13724. **1999**.
- SCHÖNBERG, A. *J. Chem. Soc.*, 824. **1938**.
- SPONHOLTZ III, W. R.; TRUJILLO, H. A. e GRIBBLE, G. W. Tandem 1,3-dipolar Cycloaddition of Mesoionic 2,4-Diphenyl-1,3-oxathiolium-5-olate With Cycloocta-1,5-diene. A New Synthesis of the Tetracyclo[6.2.0.0^{4,10}.0^{5,9}]decane ring system. *Tetrahedron Lett.* v. 41, p. 1687-1690. **2000**.

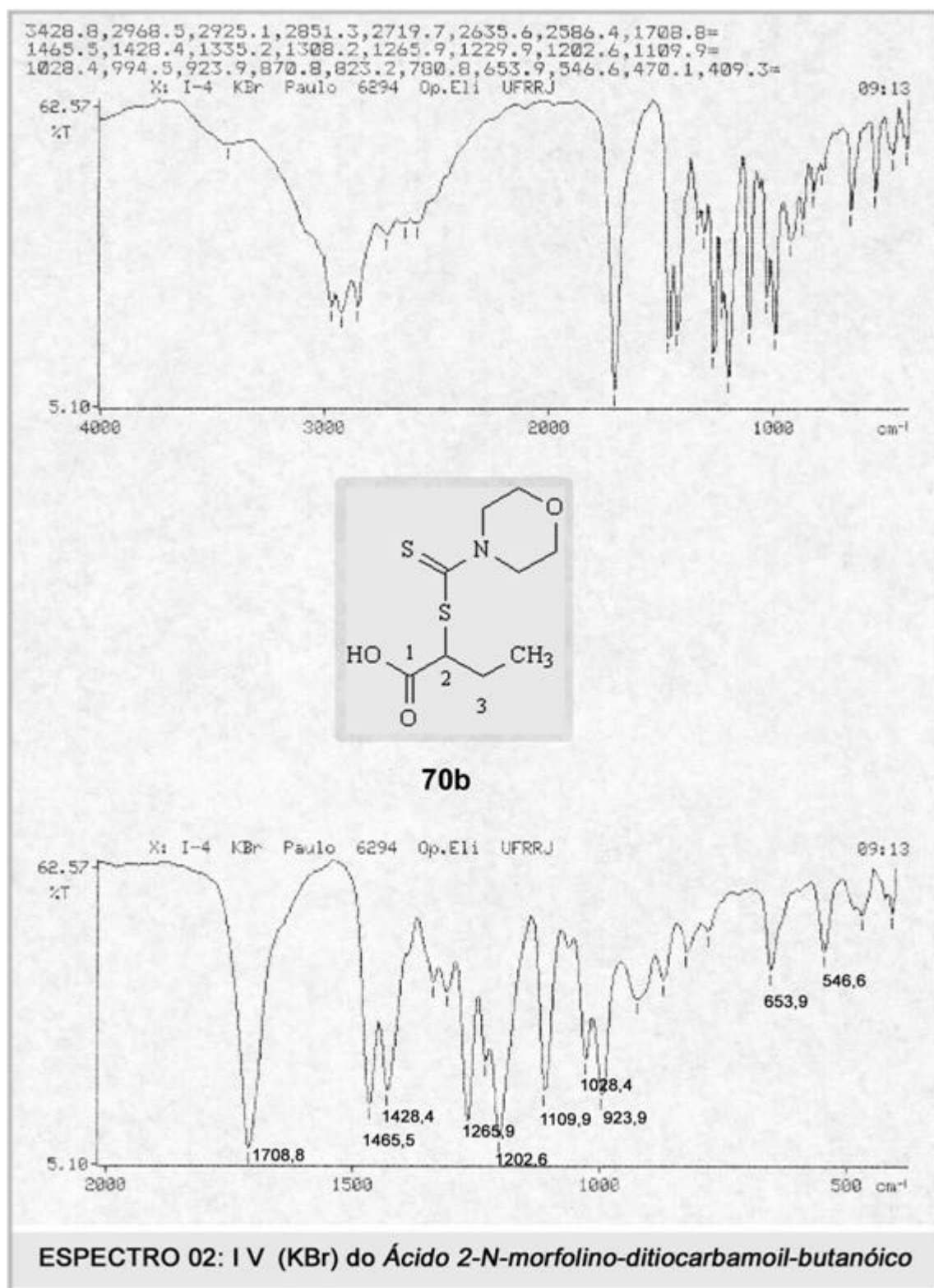
- SANTOS, D. F.; MACIEL, M. A. M.; ECHEVARIA, A.; SARTI, S. J. e CARVALHO, J. C. T. Estudo da Ação Antiinflamatória e Potência Ulcerogênica de Compostos Mesoionicos, 1,4-Difeniltiossemicarbazida e Derivados. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. v. 36, n. 2, p. 292-299. **2000**.
- SILVIA, M. S. C. C.; CARNIERI, E. G. S.; ECHEVARRIA, A. e OLIVEIRA, M. B. M., Effect of MI-D, A New Mesoionic Compound, on Energy-Linked Functions of Rat Liver Mitochondria. *FEBS Lett*. v. 440, p. 46-50. **1998**.
- SOLIS, P. N.; WRIGHT, C. W.; ANDERSON, M. M.; GUPTA, M. P. e PHILLIPSON, J. D., *Planta Medica*. v. 59, p. 250-252. **1992**.
- STOTHERS, J. B. *Carbon-13 NMR Spectroscopy: A Series of Monographs*. A. T. Blonquist & H. Wasserman (eds). New York: Academic Press, v. 24, Chapter 7. **1972**.
- SUSTMANN, R., A Simple Model For Substituent Effects In Cycloaddition Reactions. I. 1,3-Dipolar Cycloaddition. *Tetrahedron Lett*. v. 29, p. 2717-2720. **1971**.
- WERMUTH, C. G. Molecular Variations in Homologous Series: Vinylogues and Benzologues. In: *The Practice of Medicinal Chemistry*. New York: Academic Press Ltd. p.181 – 201. **1996**.
- VOGUEL, A. I. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5th. Edition. London: Logman Group-UK Ltd. p. 720-723. **1989**.

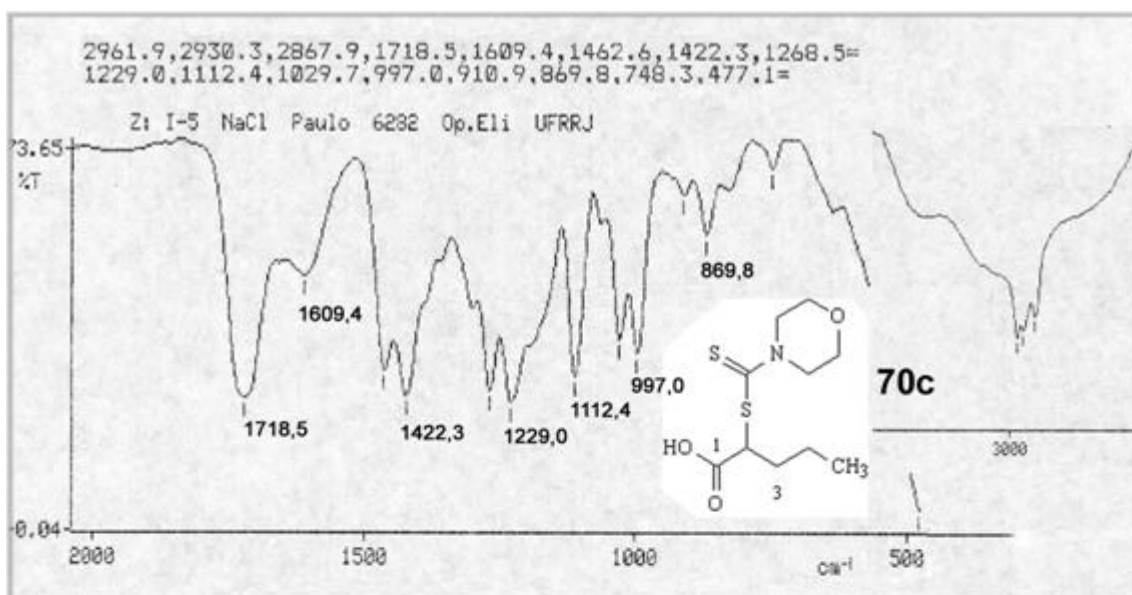
7.0 ESPECTROS

7.1 ESPECTROS DE INFRAVERMELHO

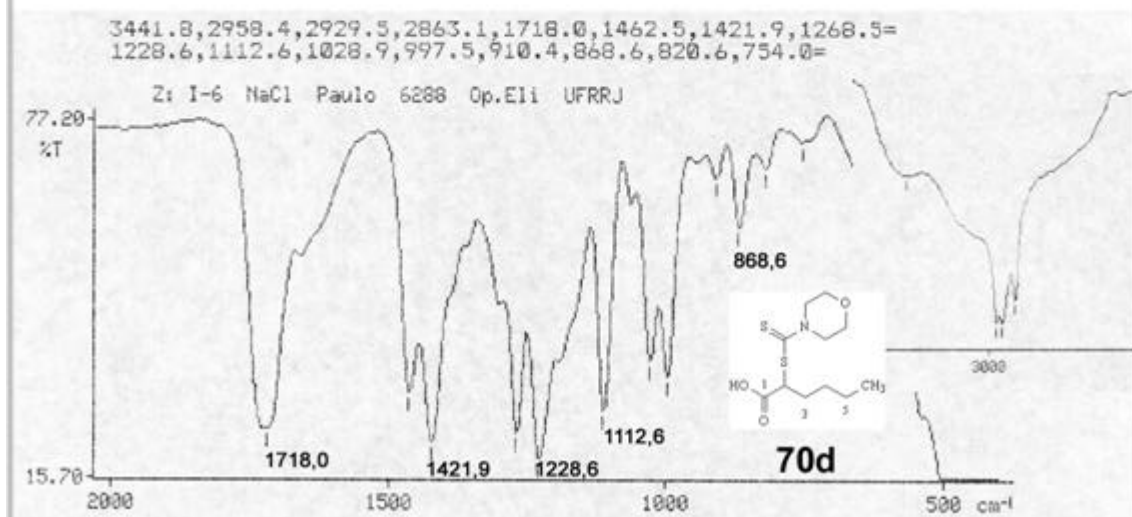
7.1.1 Ácidos 2-N-amino-ditiocarbamoil-alcanóicos



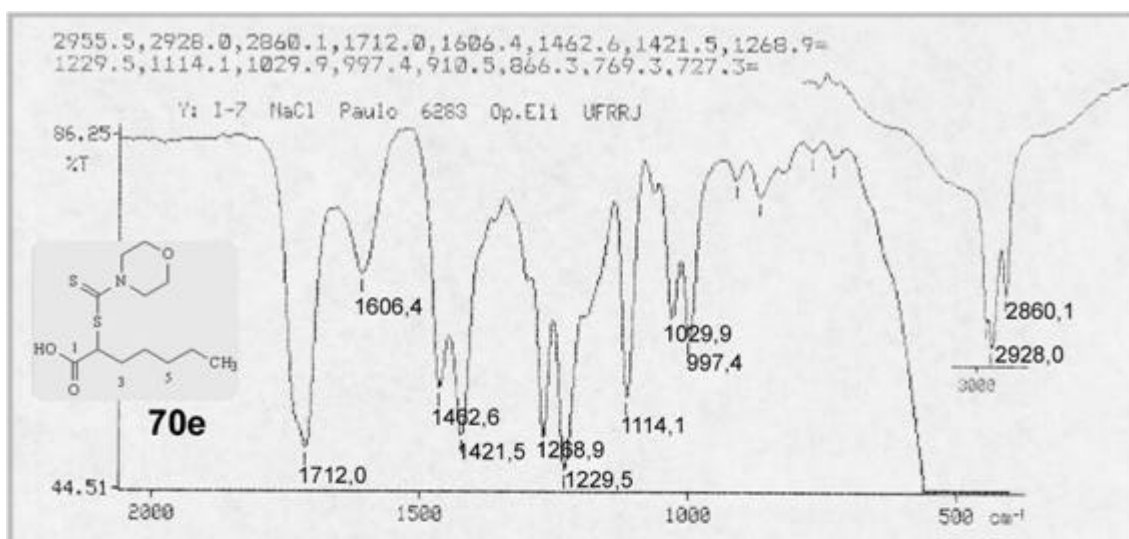




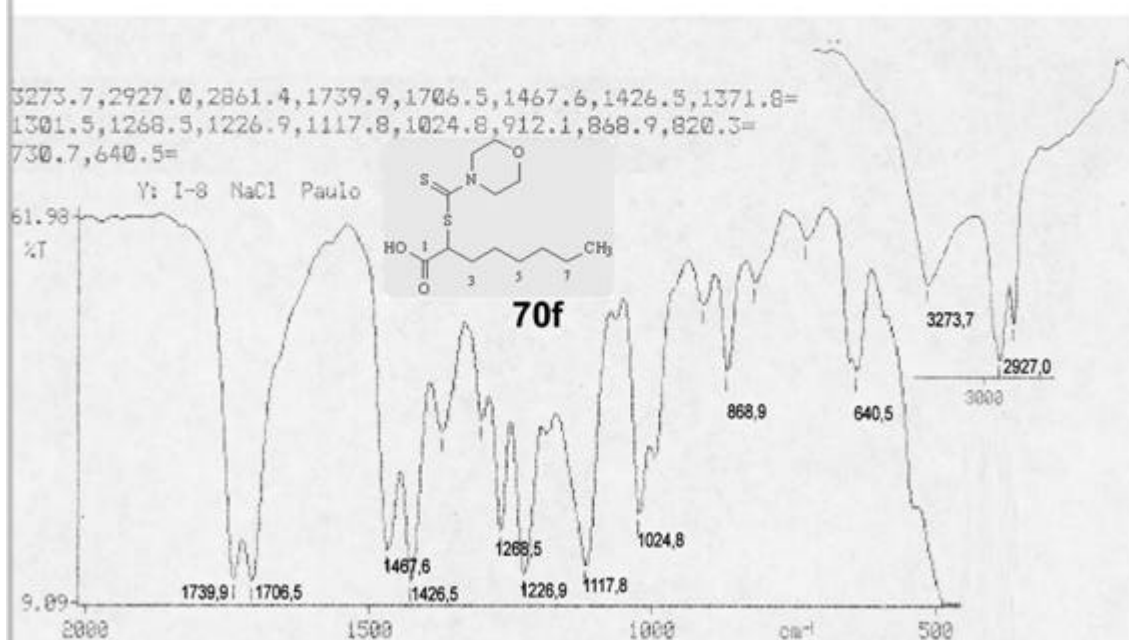
ESPECTRO 03: I.V. (NaCl) do Ácido 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-pentanoico



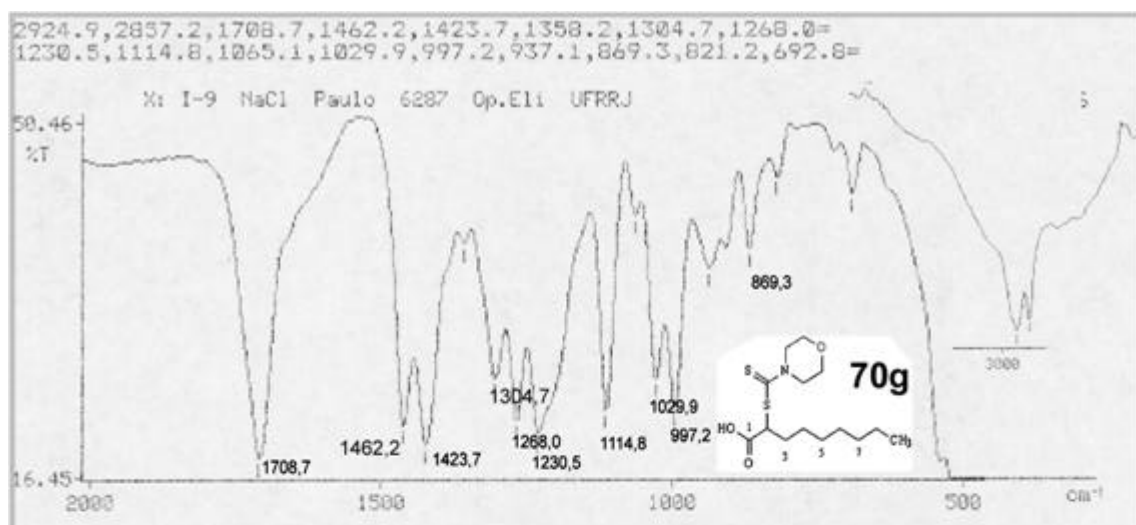
ESPECTRO 04: I V (NaCl) do Ácido 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-hexanoico



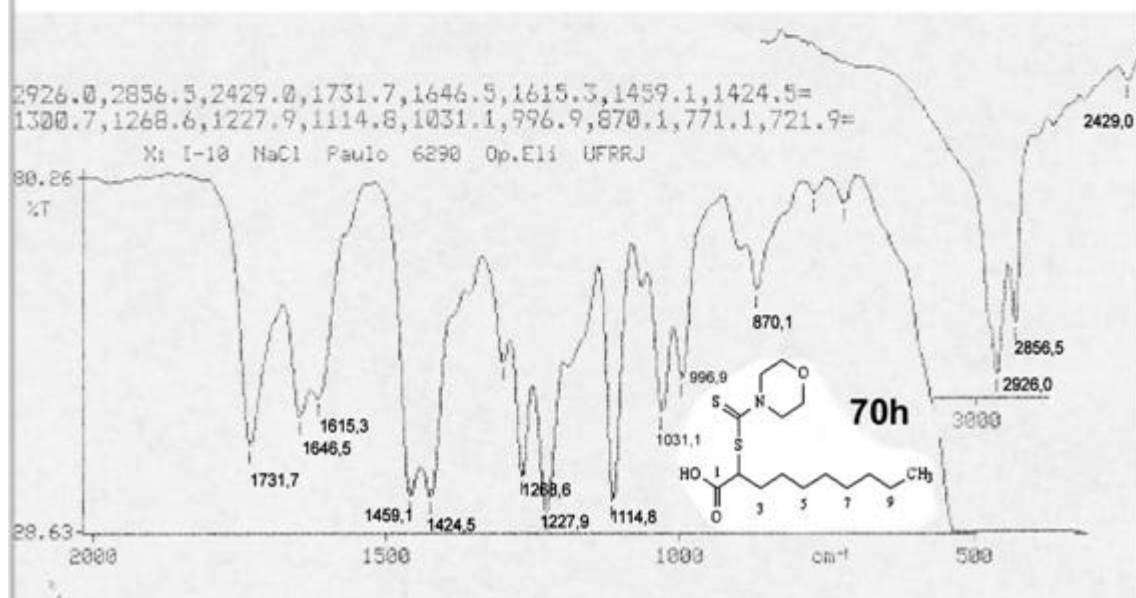
ESPECTRO 05: I.V. (NaCl) do Ácido 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-heptanóico



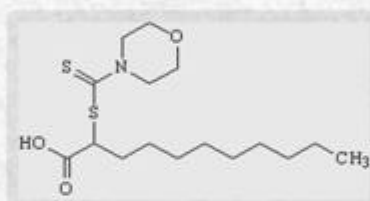
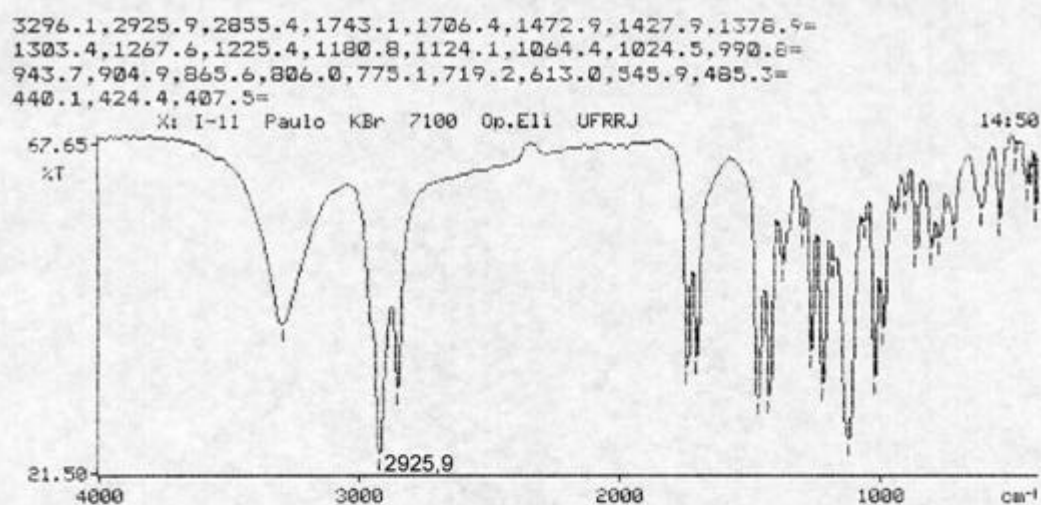
ESPECTRO 06: I.V. (NaCl) do Ácido 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-octanóico



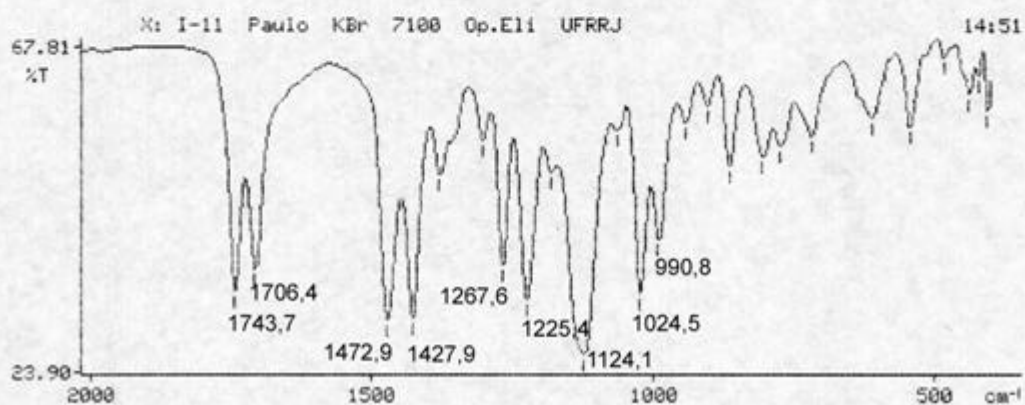
ESPECTRO 07: I V (NaCl) do Ácido 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-nonanóico

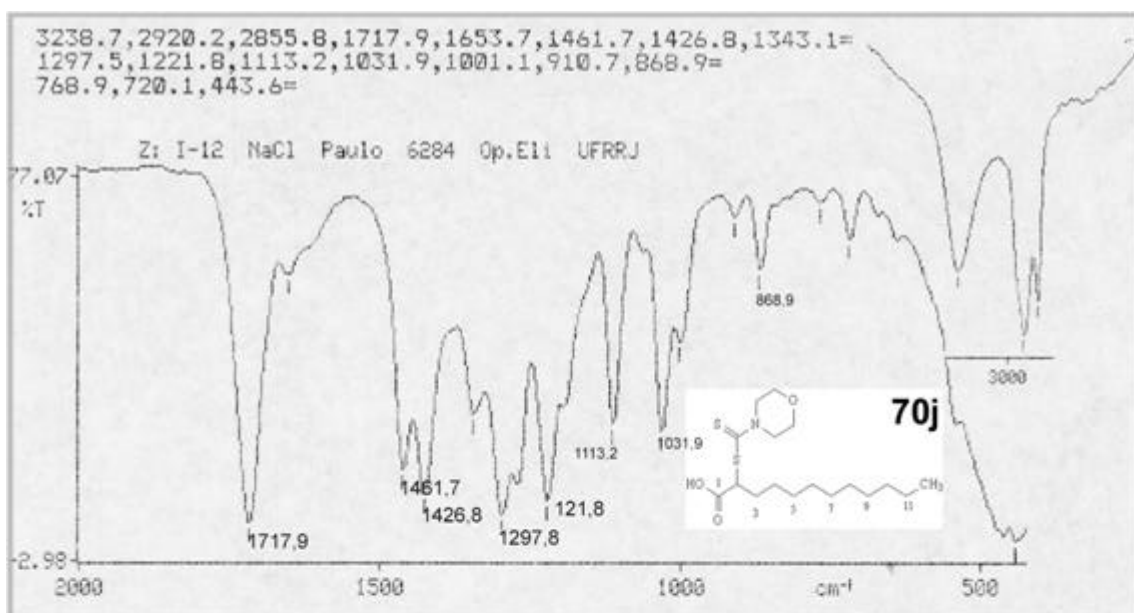


ESPECTRO 08: (NaCl) do Ácido 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-decanóico

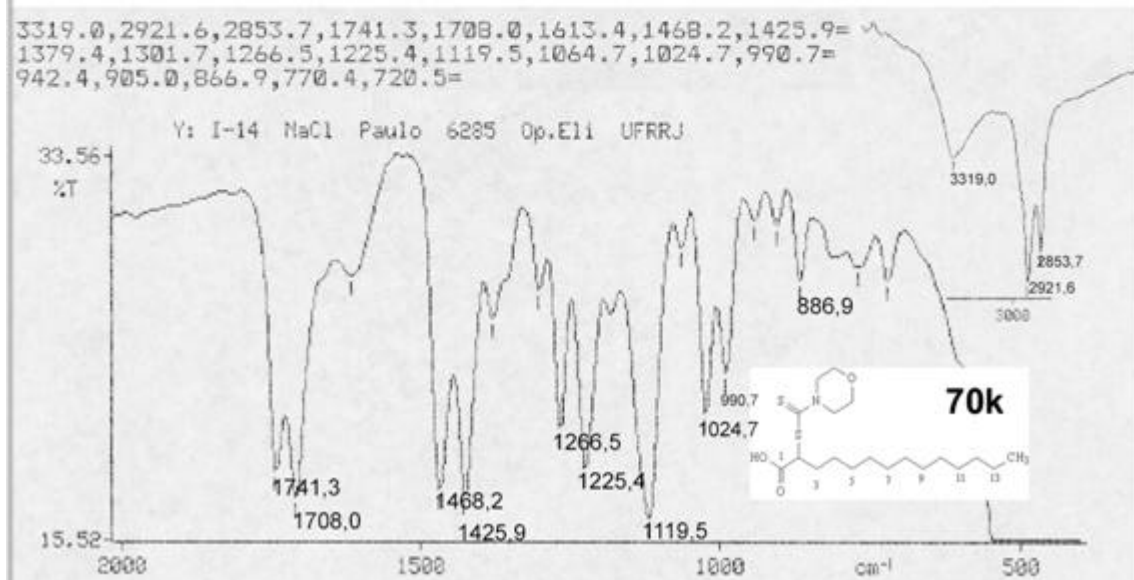


70i

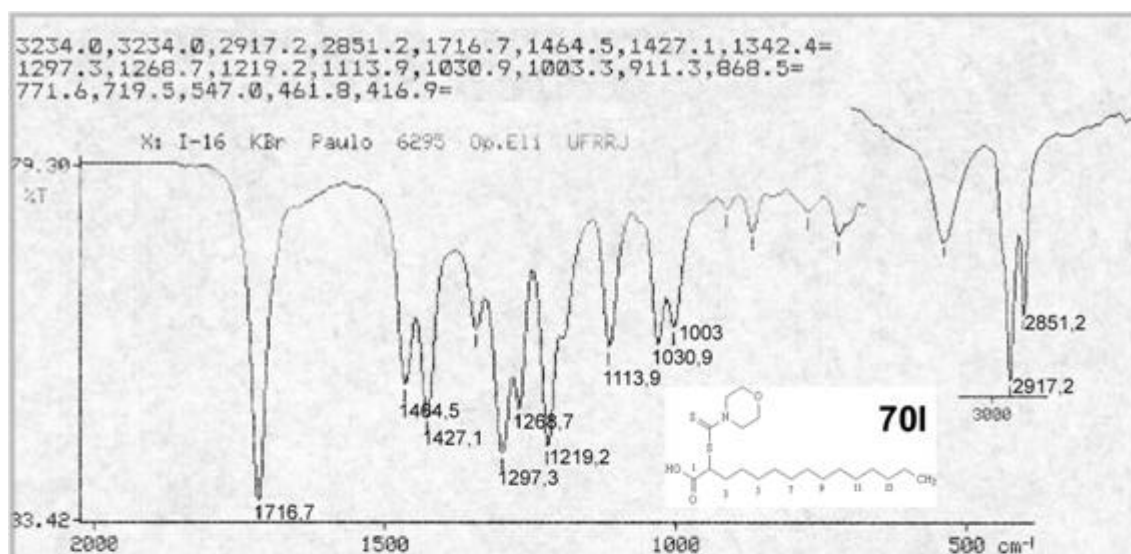
ESPECTRO 09: I V (KBr) do **Ácido 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-undecanóico**



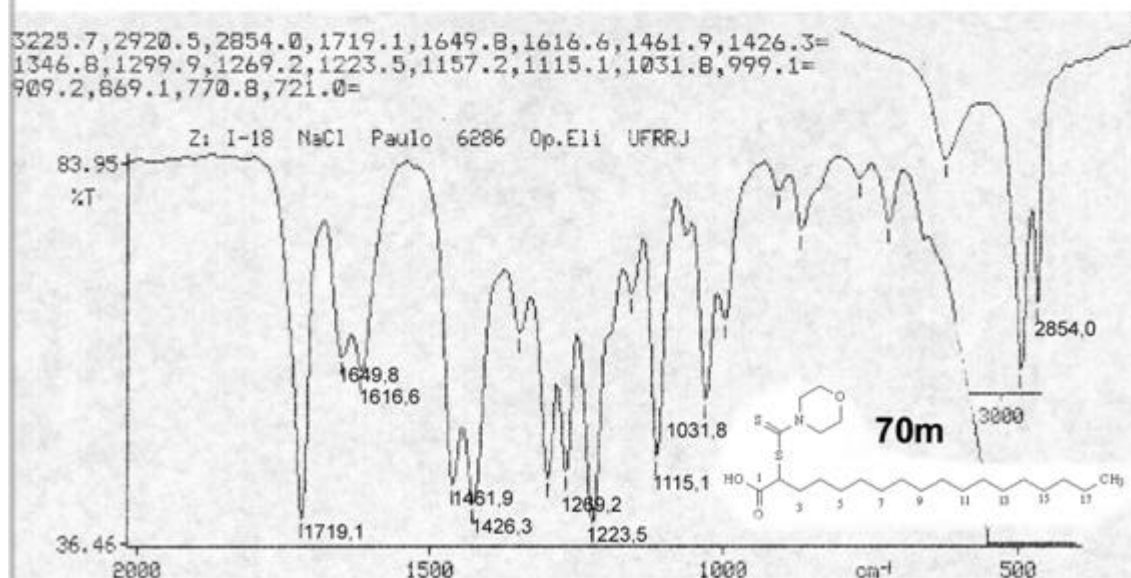
ESPECTRO 10: I.V.(KBr) do Ácido 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-dodecanóico



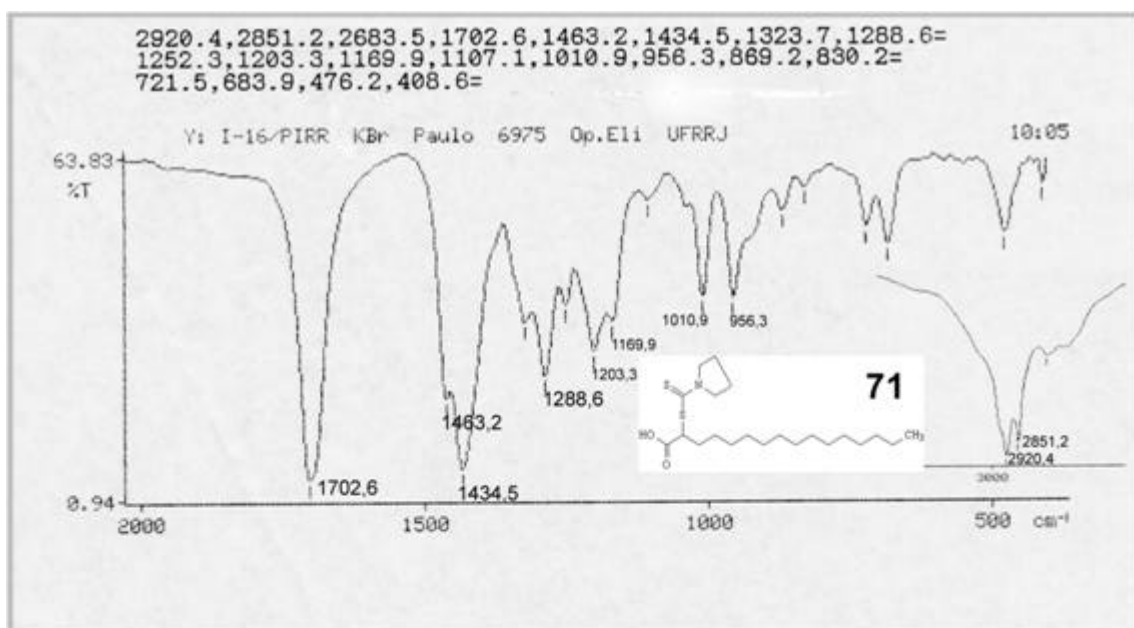
ESPECTRO 11: I V (NaCl) do Ácido 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-tetradecanóico



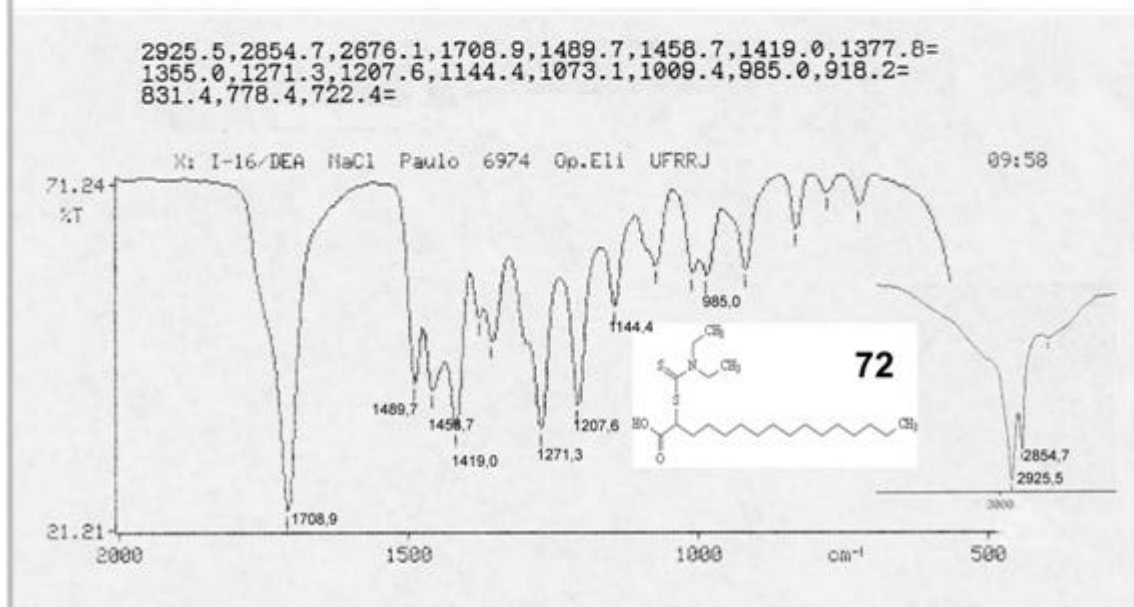
ESPECTRO 12: I.V. (NaCl) do Ácido 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-hexadecanóico



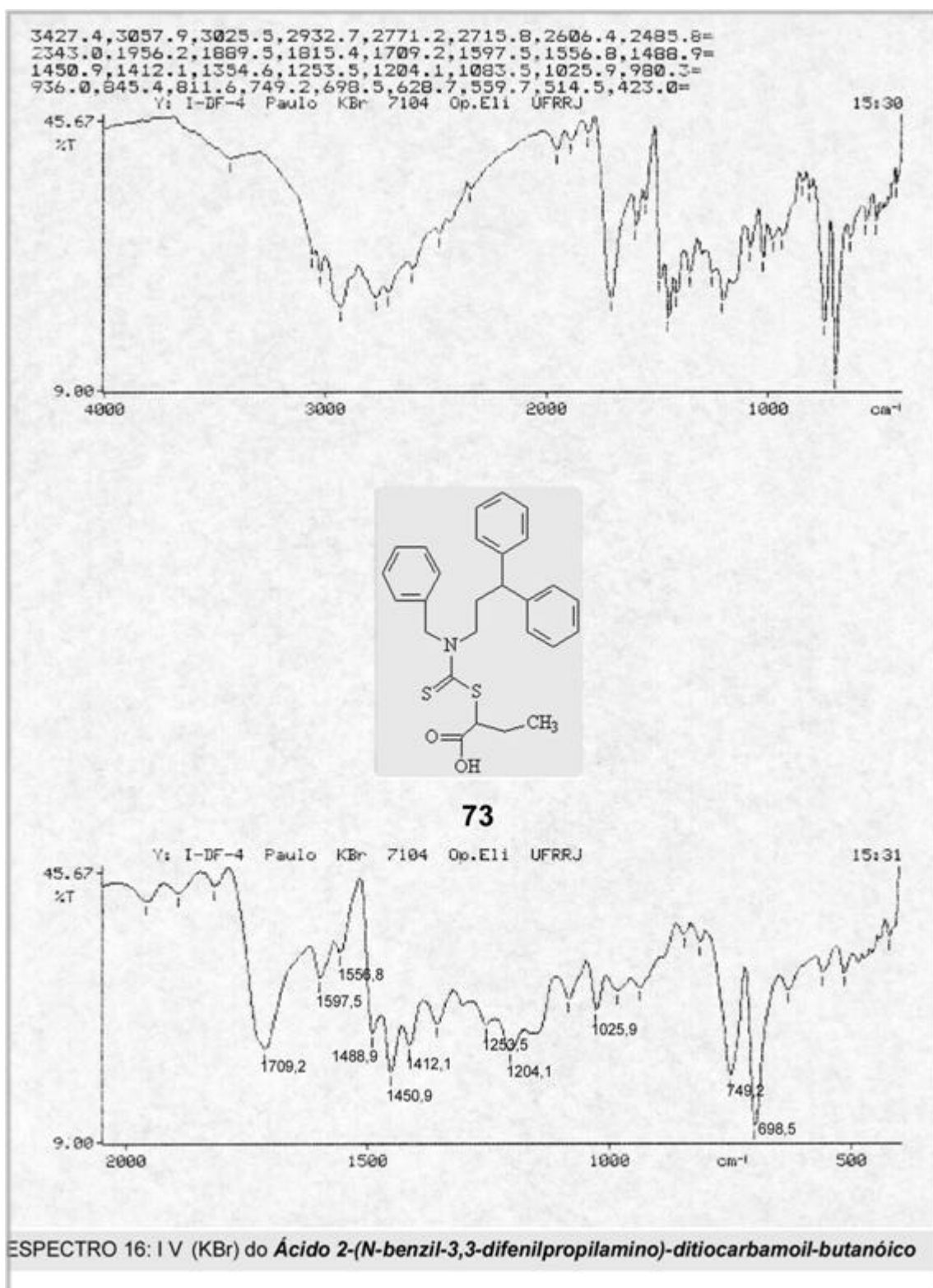
ESPECTRO 13: I V (NaCl) do Ácido 2-N-morfolino-ditiocarbamoil-octadecanóico

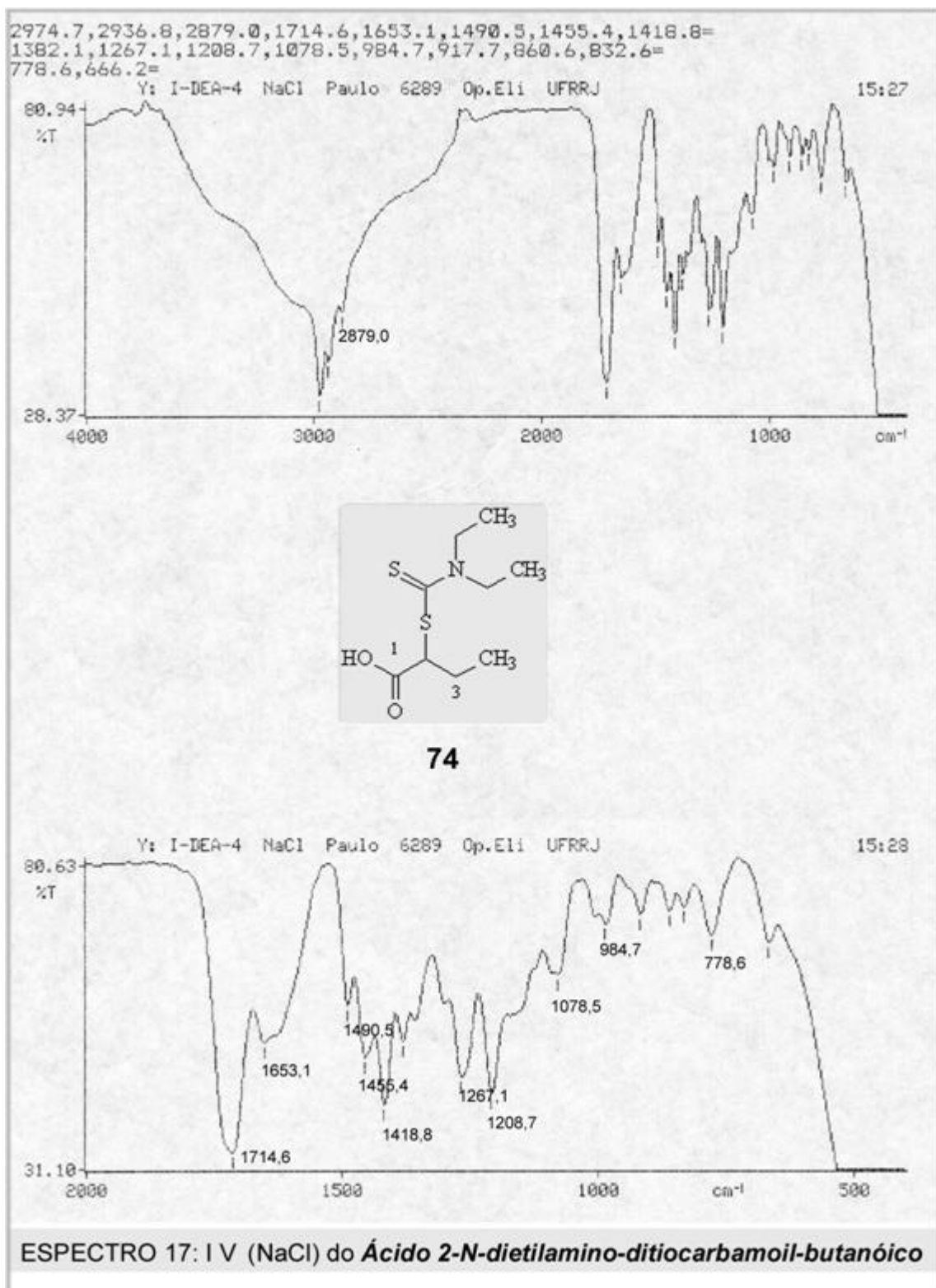


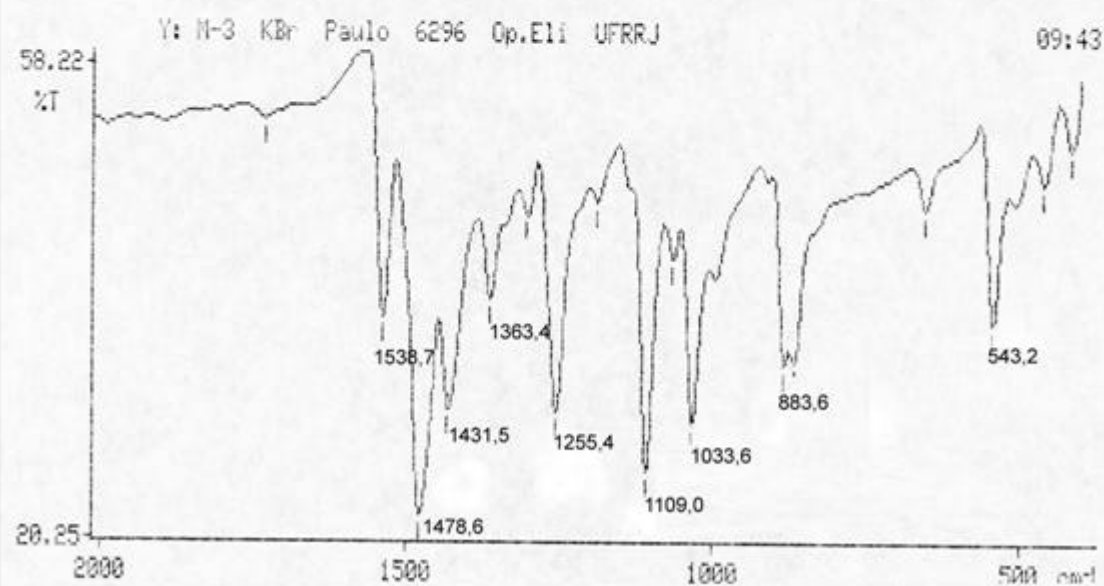
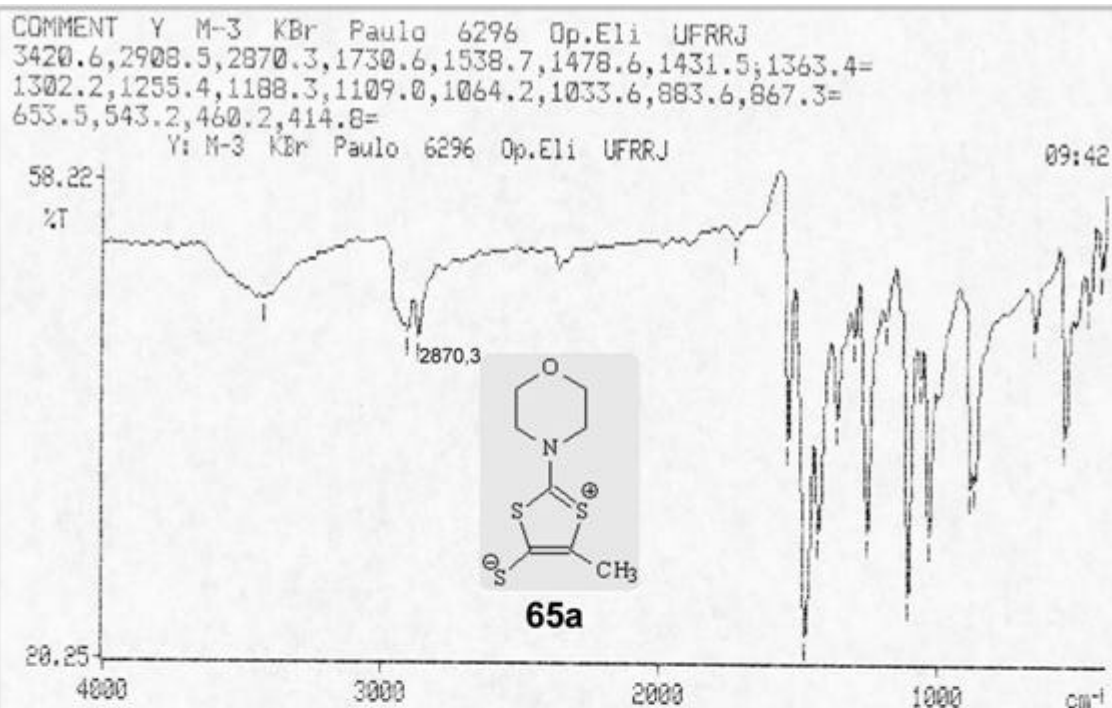
ESPECTRO14:I.V.(KBr) do **Ácido 2-N-pirrolidino-ditiocarbamoil-hexadecanóico**



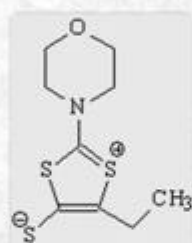
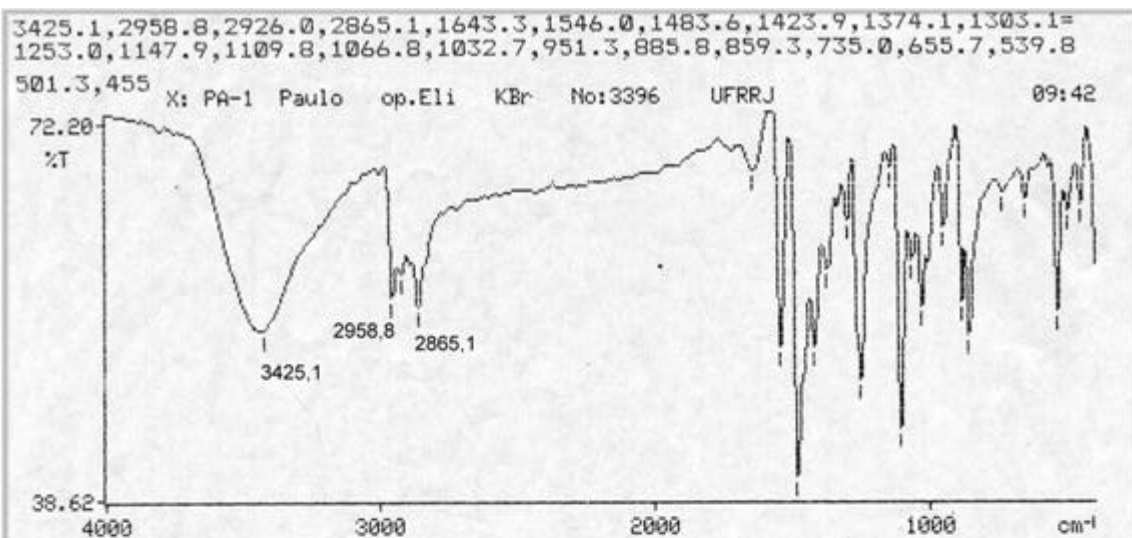
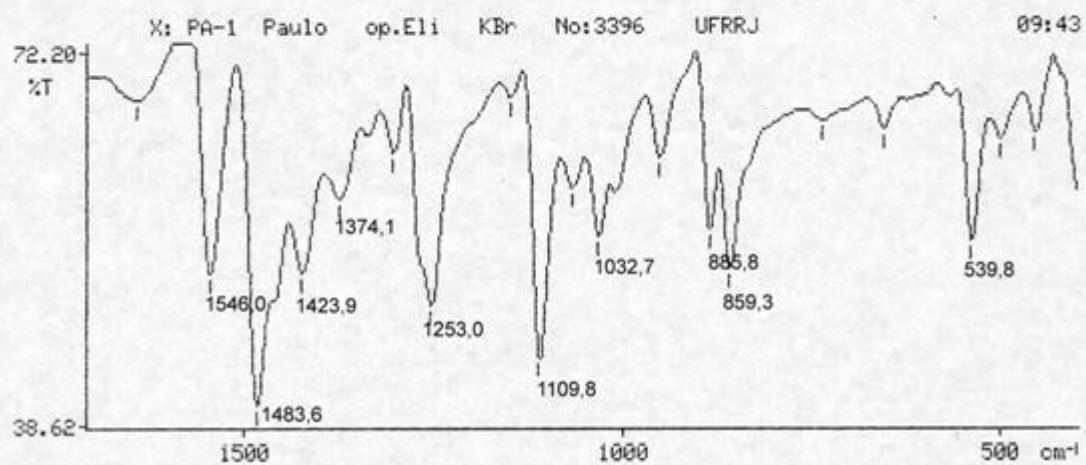
ESPECTRO15:I V (KBr) do **Ácido 2-N-dietilamino-ditiocarbamoil-hexadecanóico**

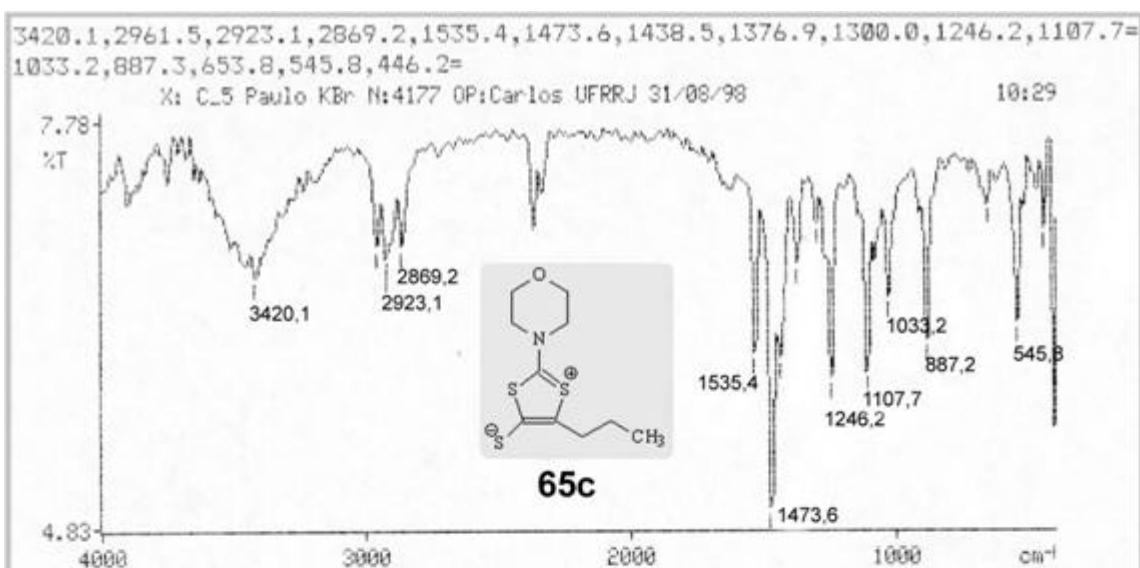




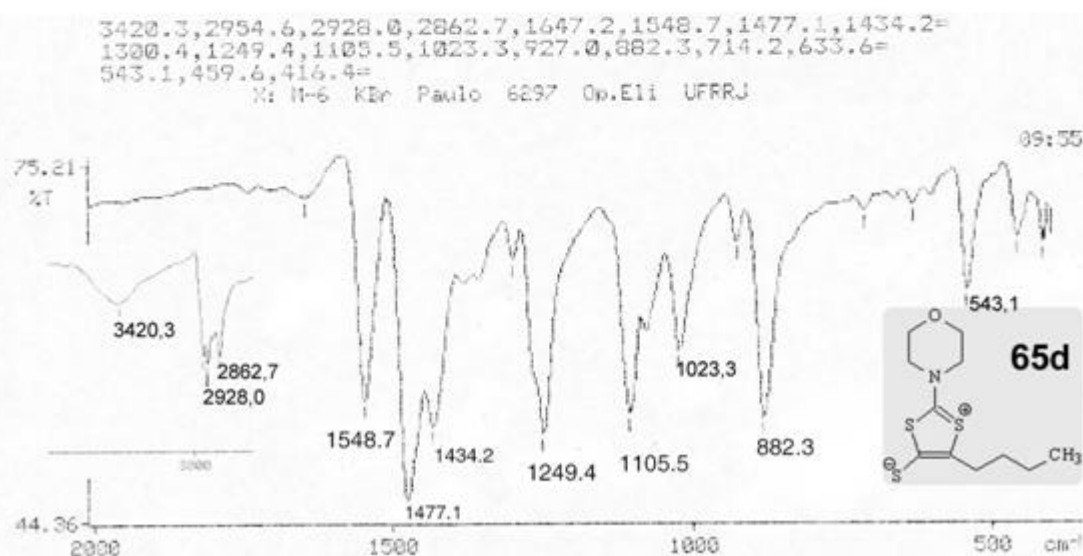


ESPECTRO 18: I V (KBr) do **2-N-morfolino-5-metil-1,3-ditio-4-tiolato**

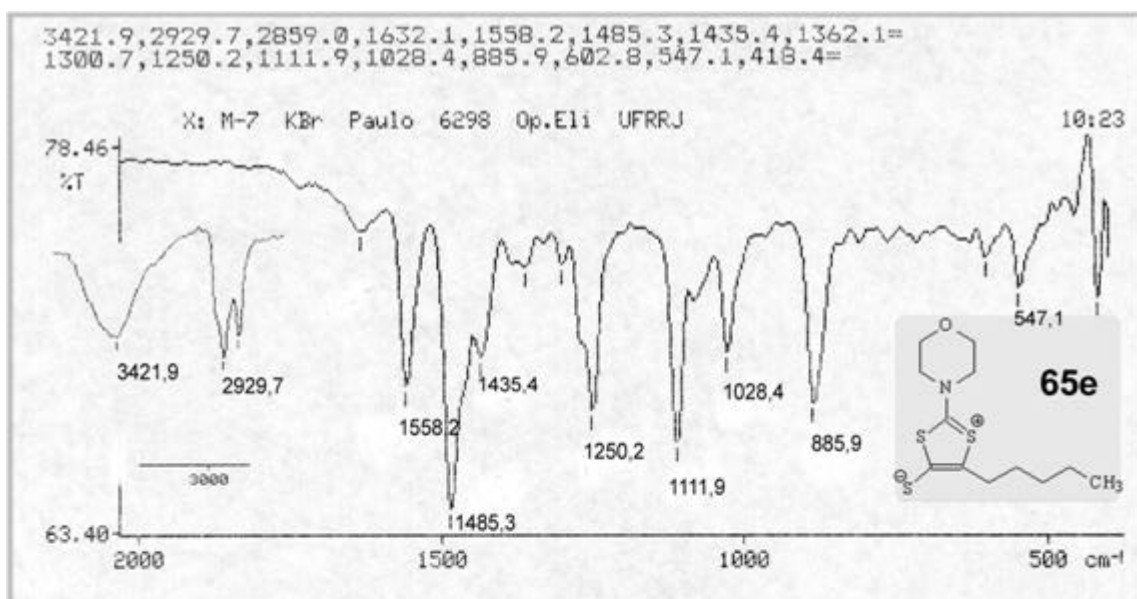
**65b**ESPECTRO 19: I. V. (KBr) do **2-N-morfolino-5-etil-1,3-ditiolio-4-tiolato**



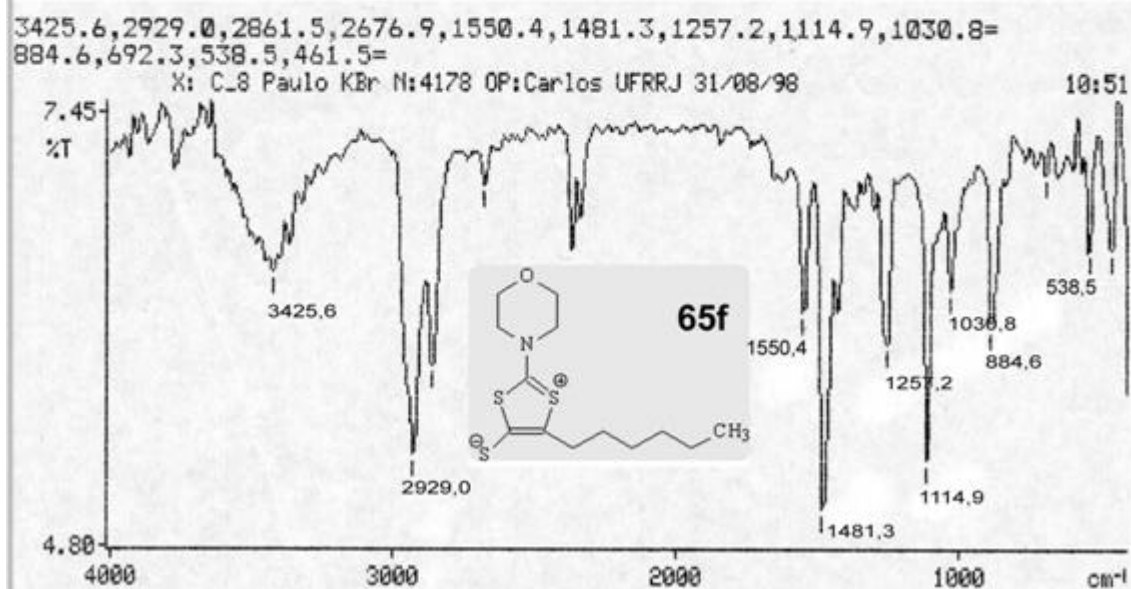
ESPECTRO 20: I V (KBr) do 2-N-morfolino-5-propil-1,3-ditio-4-tiolato



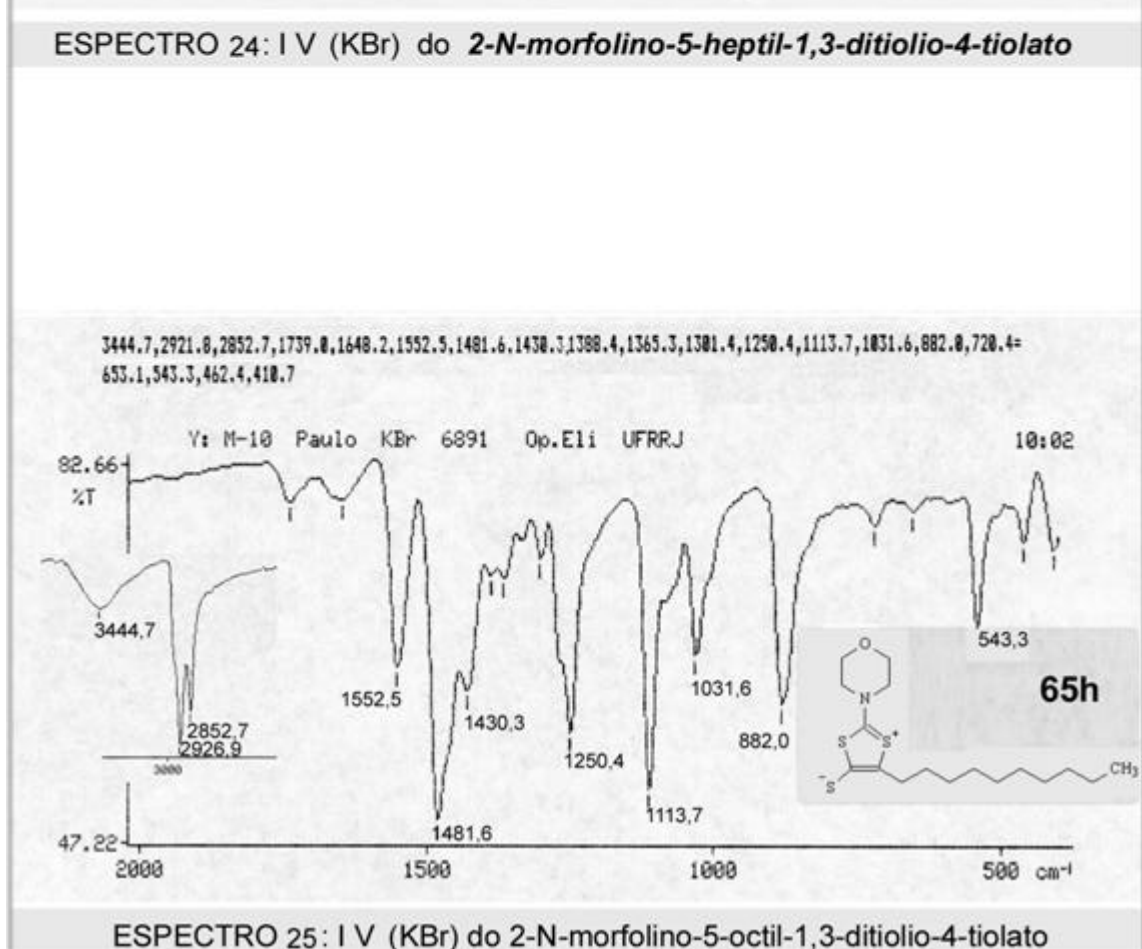
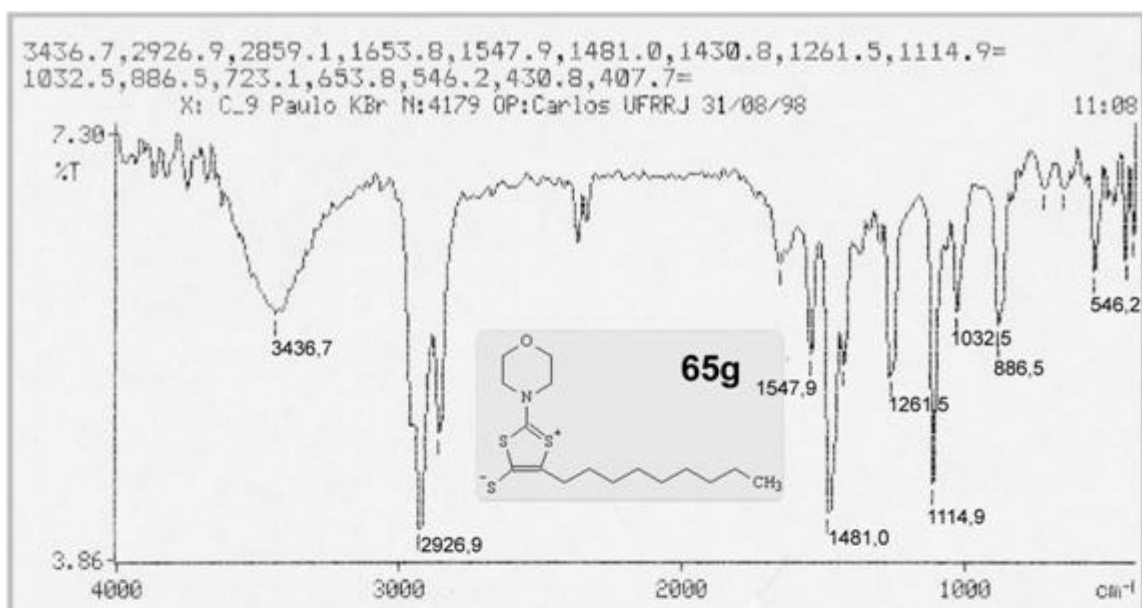
ESPECTRO 21: I V (KBr) do 2-N-morfolino-5-butil-1,3-ditio-4-tiolato

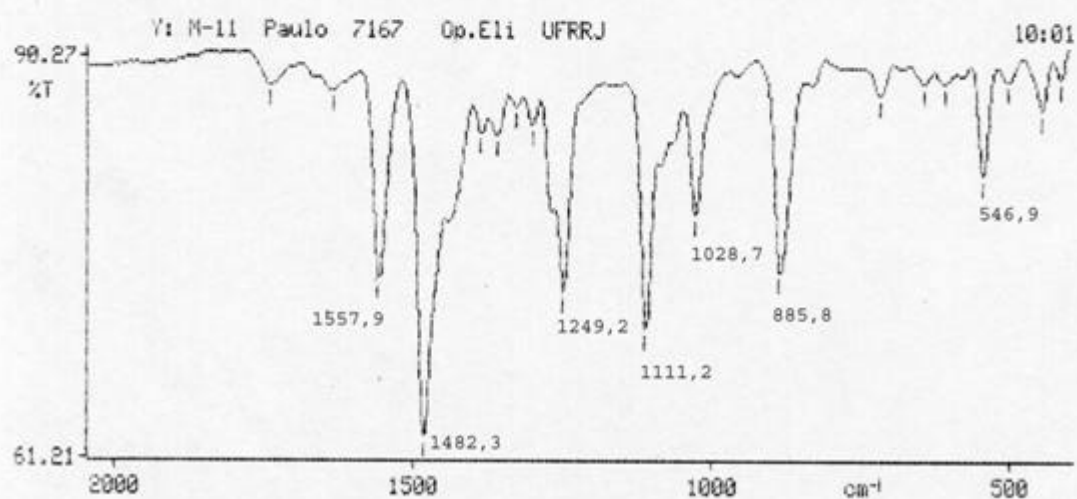
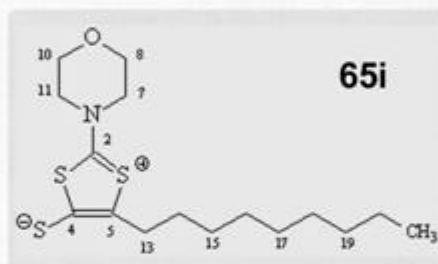
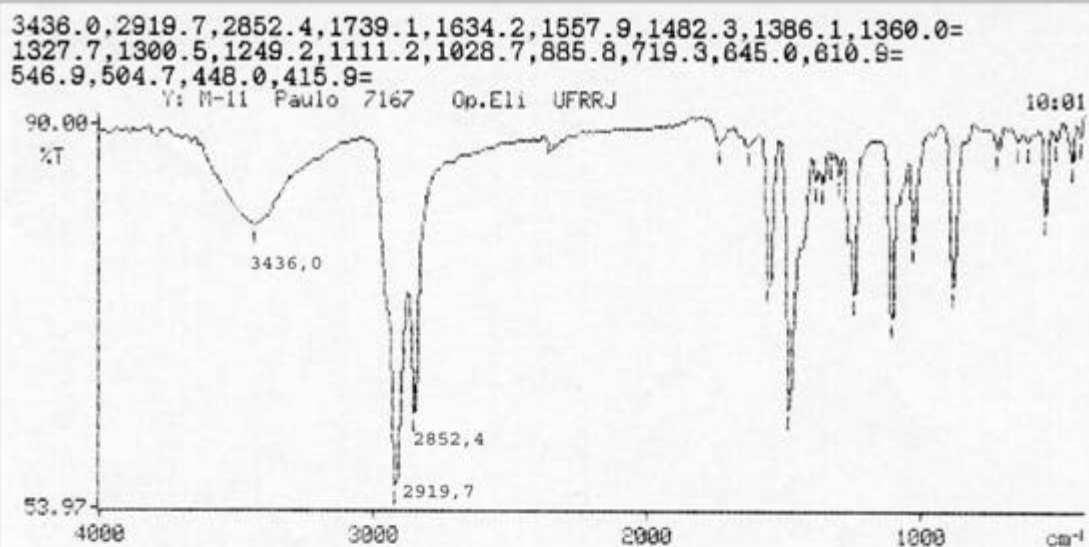


ESPECTRO 22: I V (KBr) do **2-N-morfolino-5-pentil-1,3-ditiolio-4-tiolato**

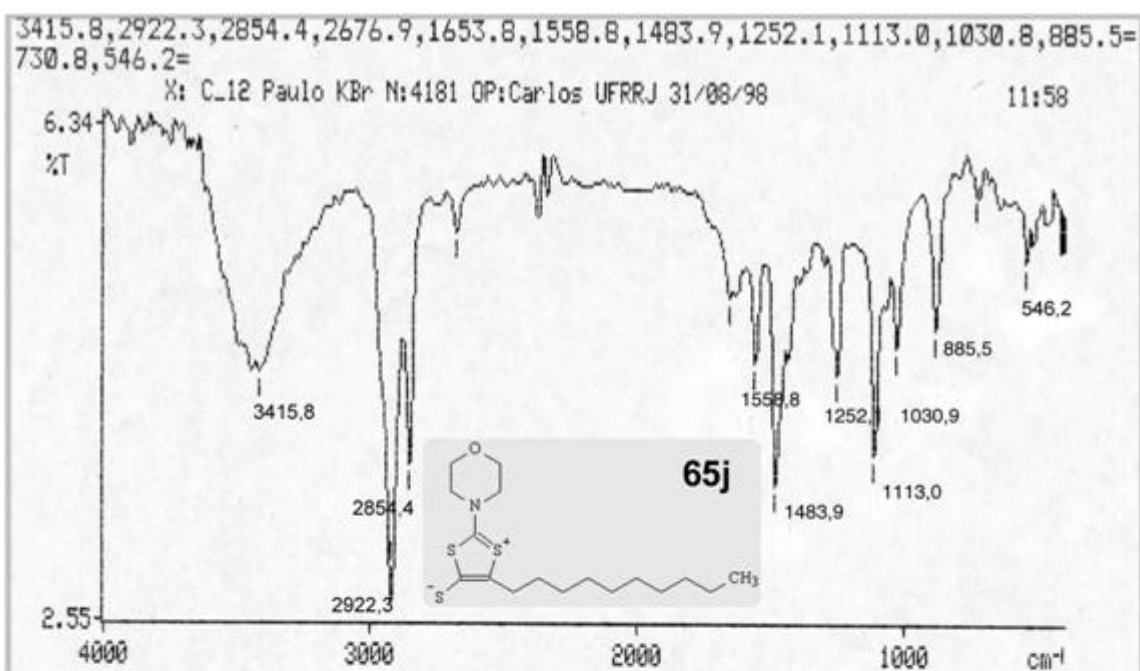


ESPECTRO 23: I V (KBr) do **2-N-morfolino-5-hexil-1,3-ditiolio-4-tiolato**

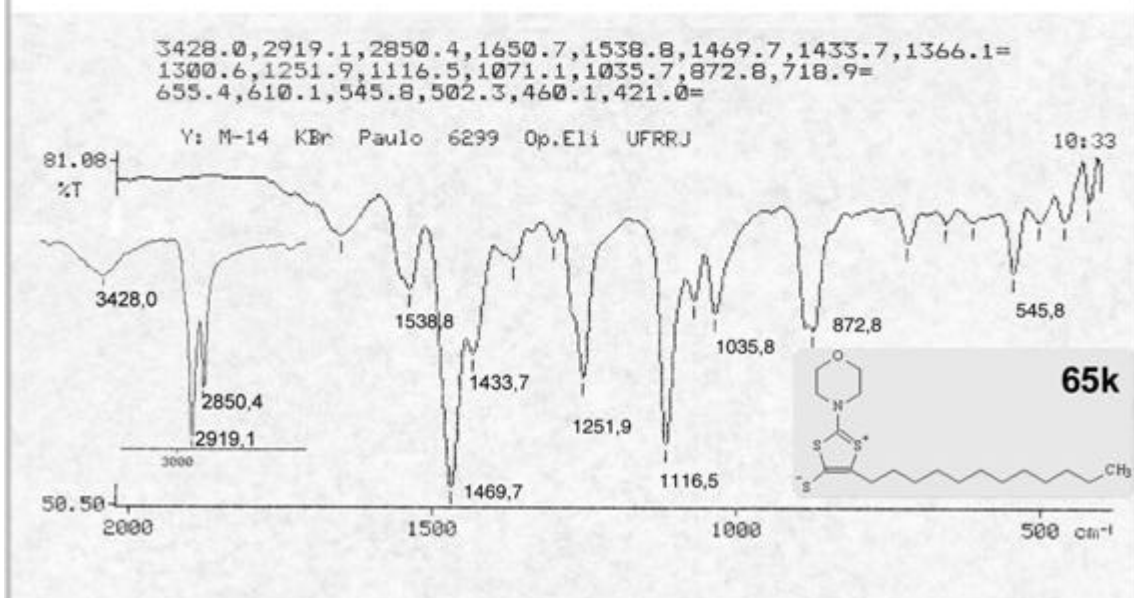




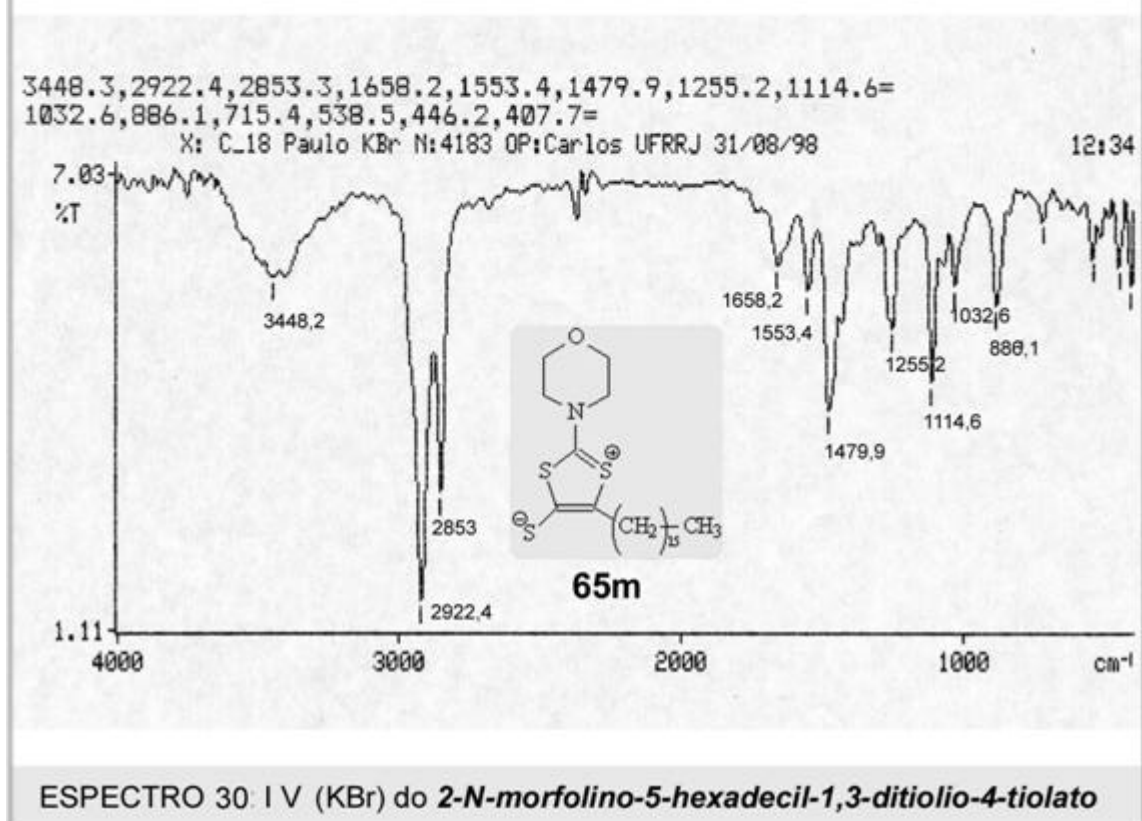
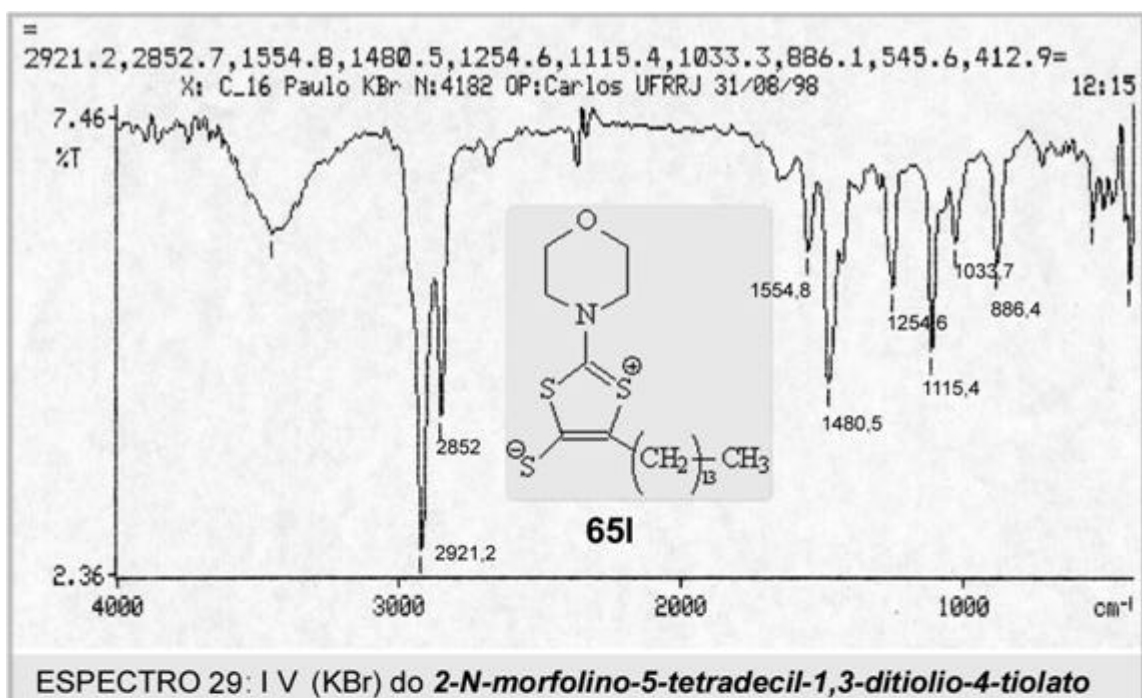
ESPECTRO 26: I.V. (KBr) do 2-N-morfolino-5-nonil-1,3-ditio-4-tiolato

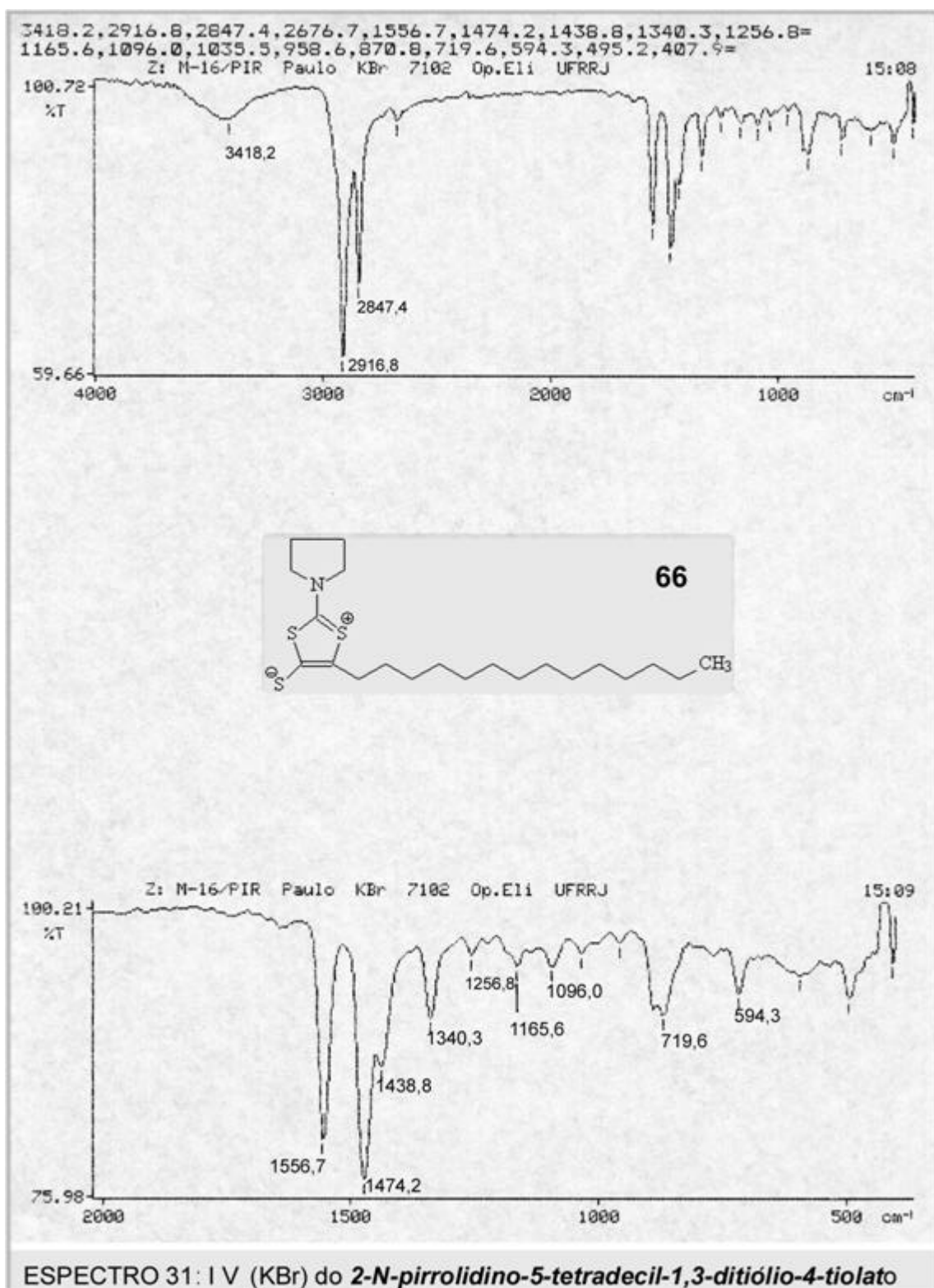


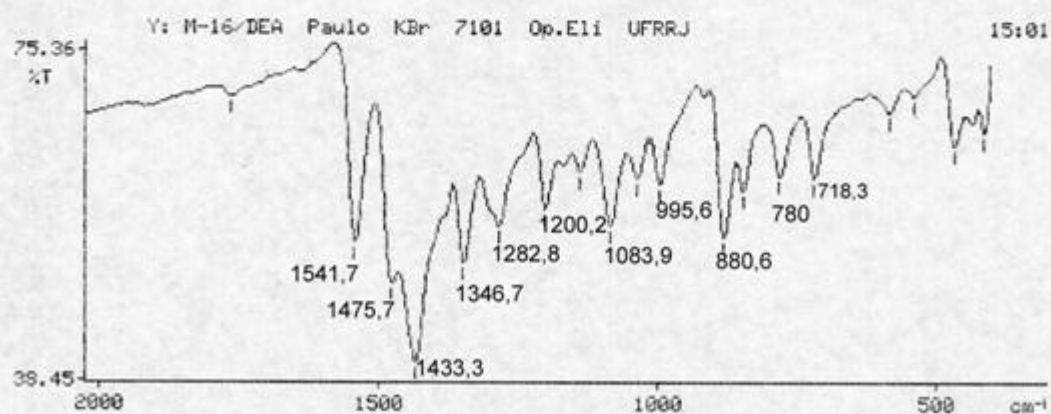
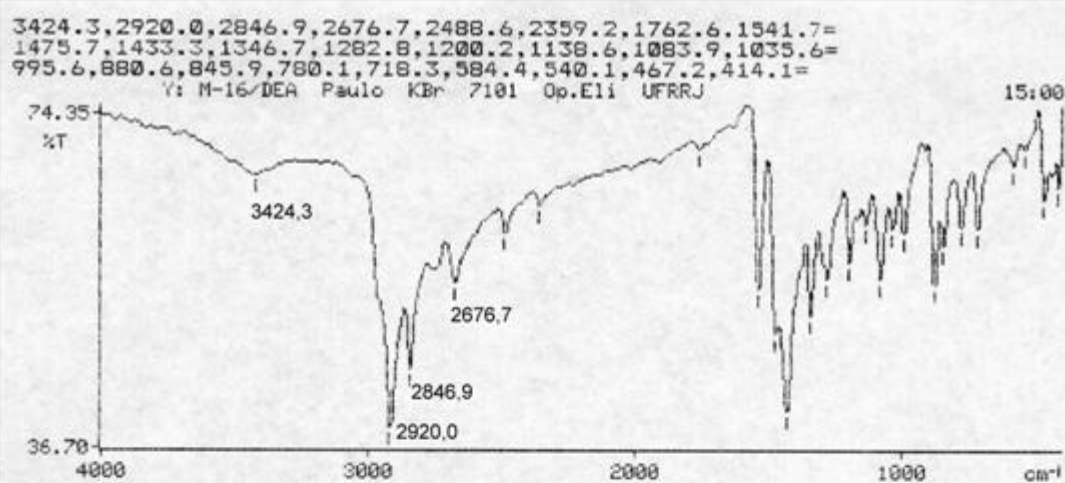
ESPECTRO 27: I V (KBr) do *2-N-morfolino-5-decil-1,3-ditiolio-4-tiolato*



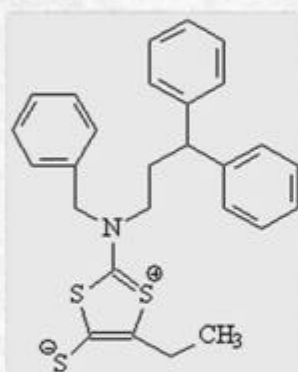
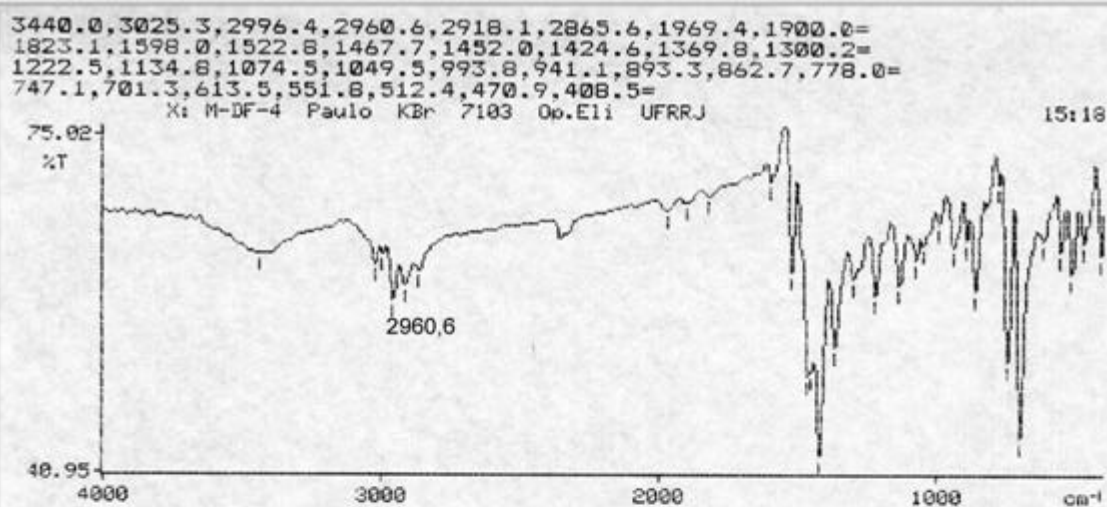
ESPECTRO 28: I V (KBr) do *2-N-morfolino-5-dodecil-1,3-ditiolio-4-tiolato*



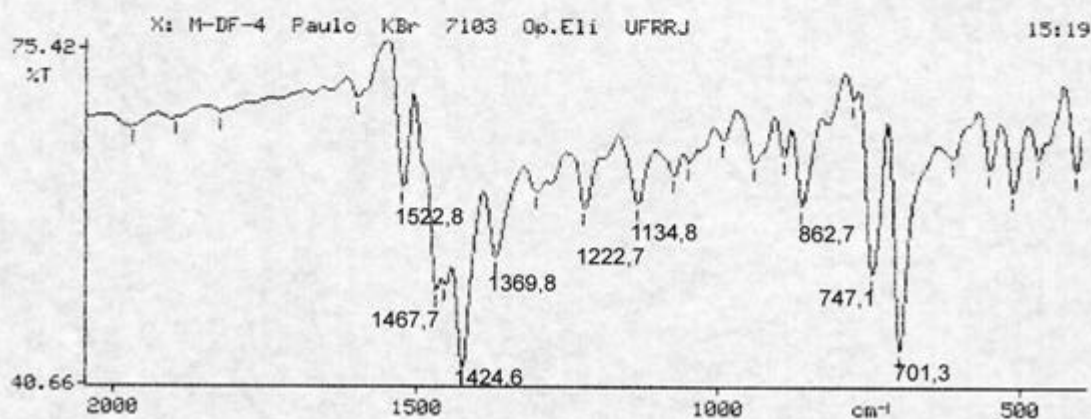
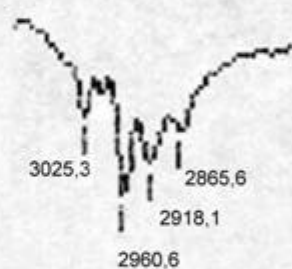




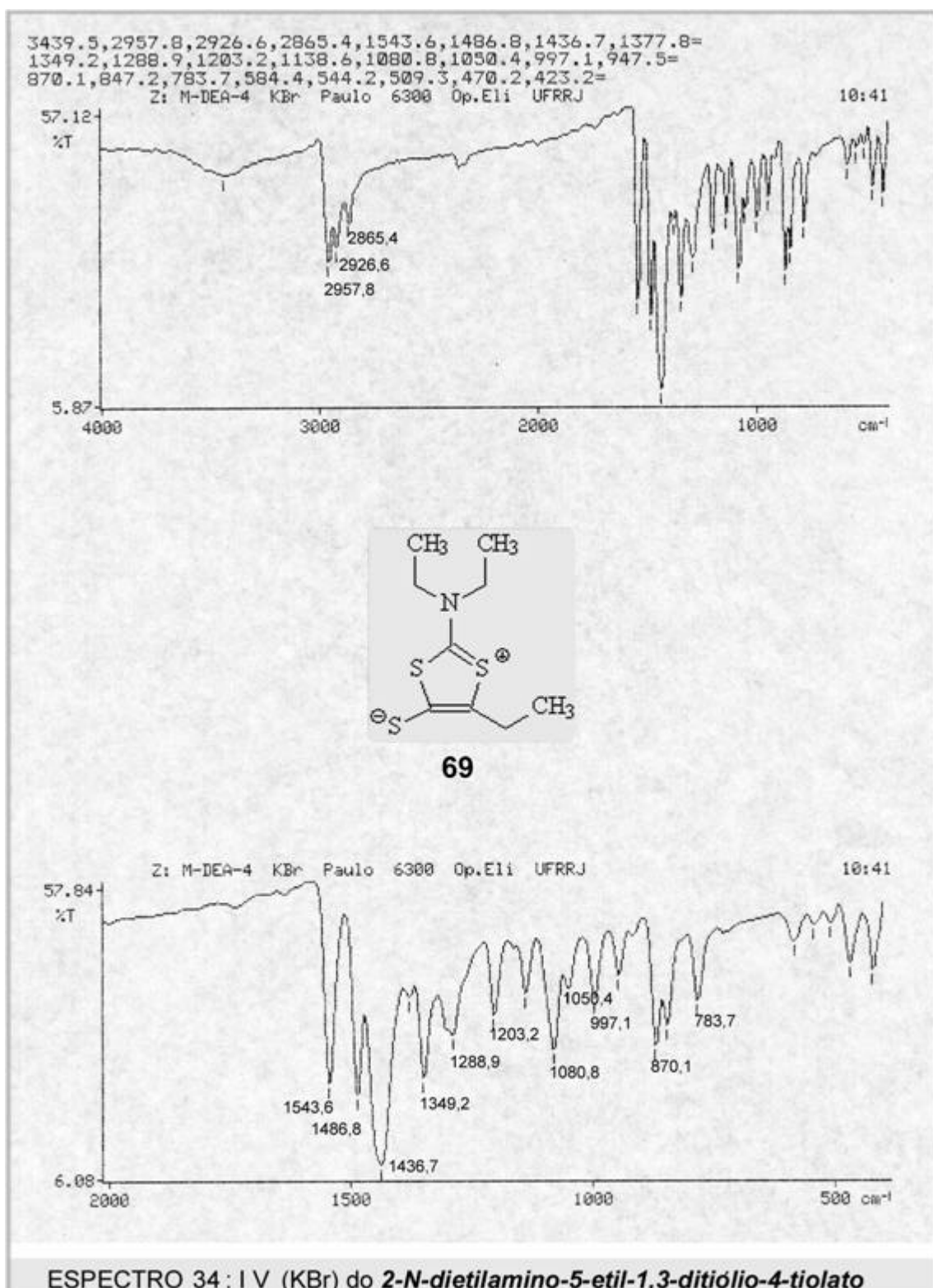
ESPECTRO 32: I V (KBr) do **2-N-diethylamino-5-tetradecil-1,3-ditiólio-4-tiolato**



68

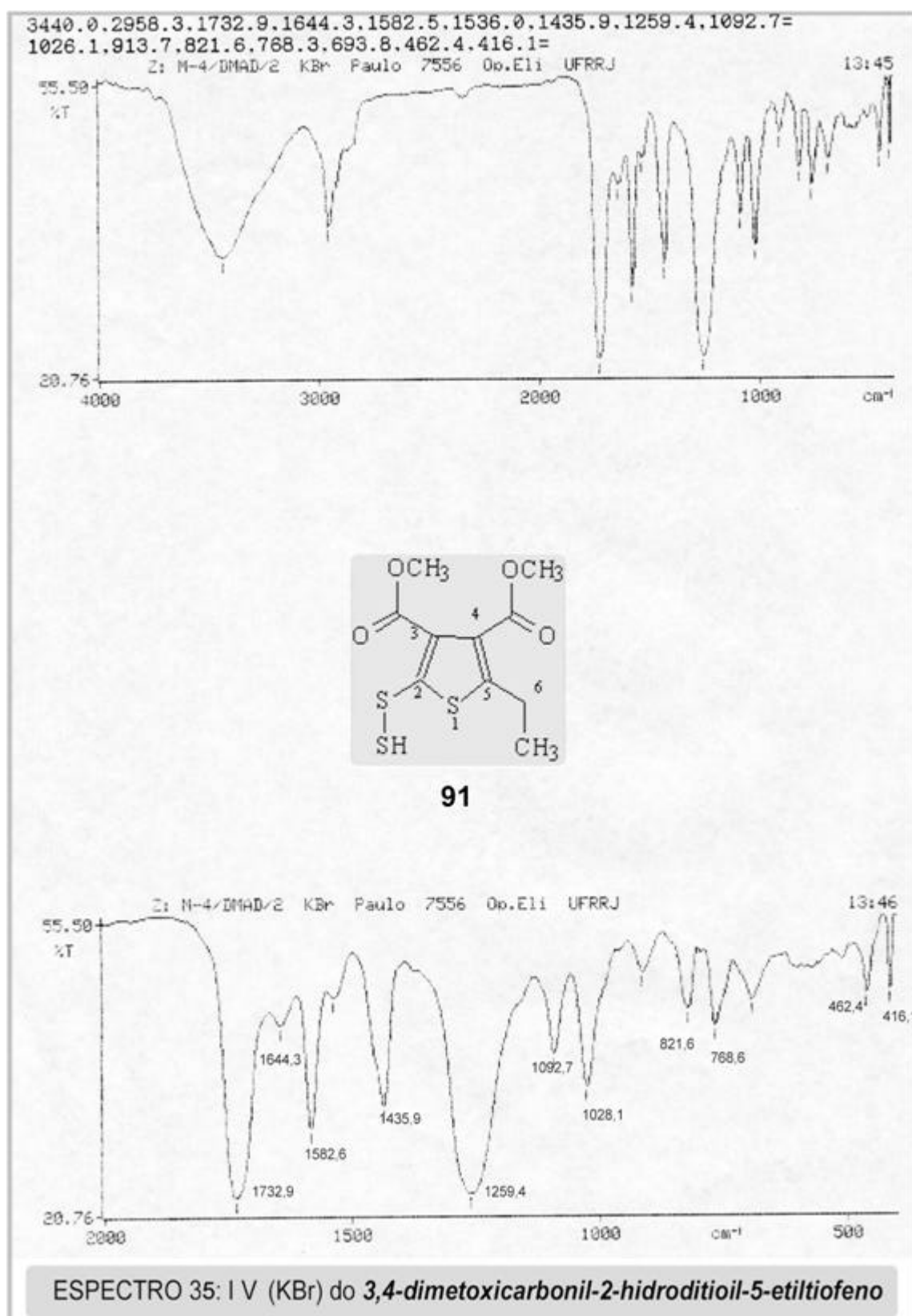


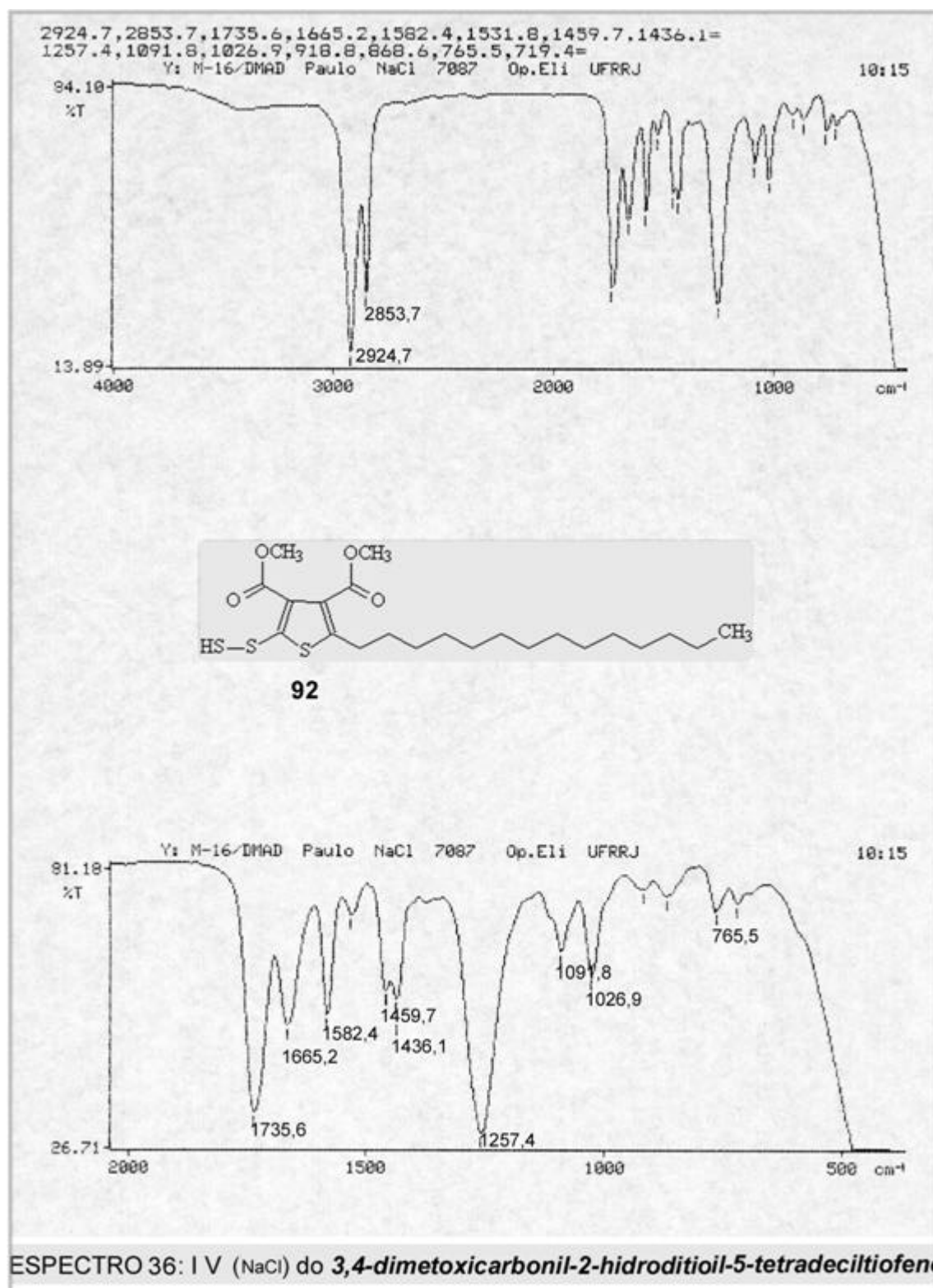
ESPECTRO 33: IV (KBr) do
2-(N-benzil-3,3-difenilpropilamino)-5-etil-1,3-ditiólio-4-tiolato

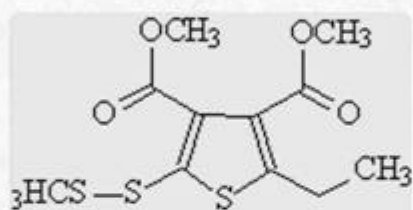
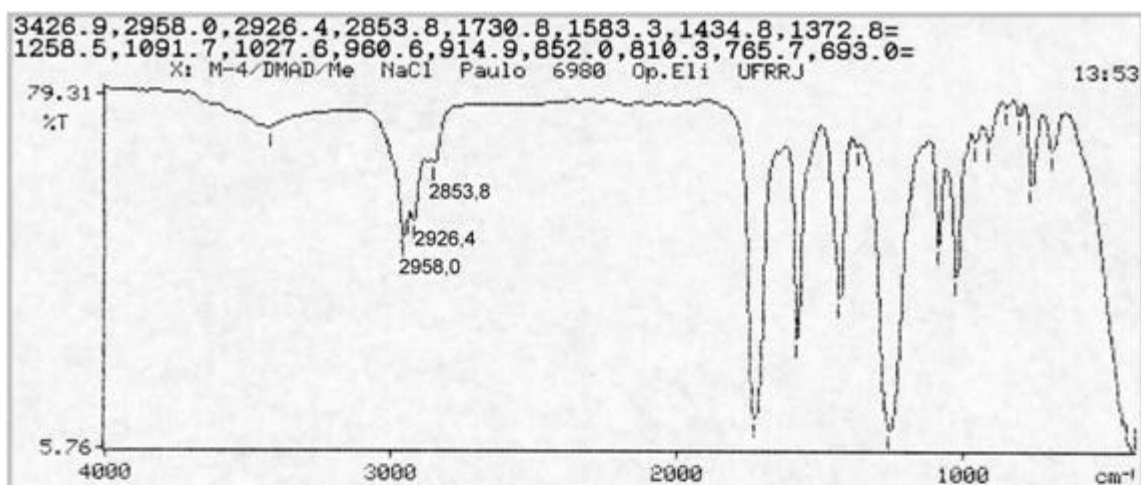


7.1. ESPECTROS DE INFRAVERMELHO

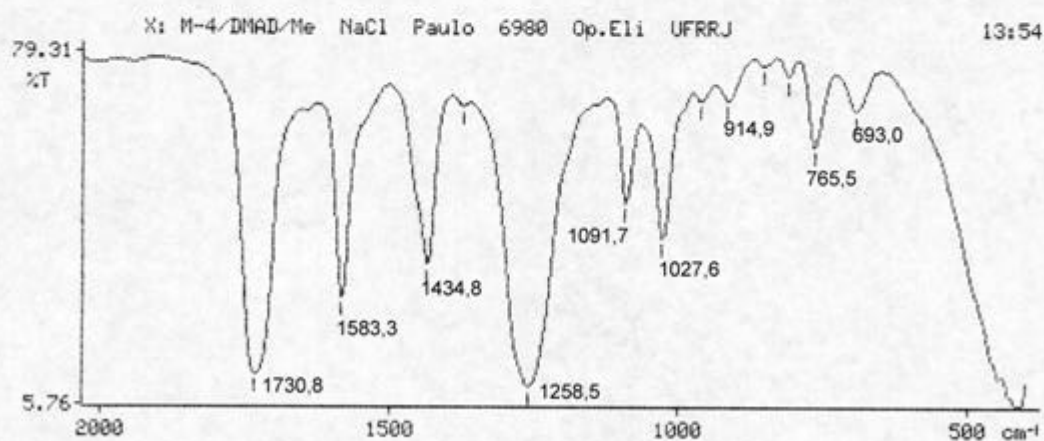
7.1.3 Produtos das reações de cicloadição 1,3-dipolar







95

ESPECTRO 37: I V (NaCl) do **3,4-dimetoxycarbonil-2-metilditioil-5-etiltiofeno**

