



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Departamento de Química Fundamental
Programa de Pós-Graduação em Química

Tese de Doutorado

**Síntese e Caracterização de Novos Derivados
Meso-iônicos para Aplicação de Óptica Não-
linear e Atividade Biológica**

Bruno Freitas Lira

Recife-PE Brasil

Agosto / 2004



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

Síntese e Caracterização de Novos Derivados Meso-iônicos para Aplicação de Óptica Não- linear e Atividade Biológica

Bruno Freitas Lira*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da UFPE como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Joseph Miller

Co-orientador: Prof. Dr. Alfredo Mayall Simas

***Bolsista CAPES**

Recife-PE Brasil

Agosto / 2004

Lira, Bruno Freitas

Síntese e caracterização de novos derivados mesoiônicos para aplicação de óptica não-linear e atividade biológica / Bruno Freitas Lira. – Recife : O Autor, 2004.

xxxiii 310 folhas ; il., fig., tab., gráf.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN. Química fundamental, 2004.

Inclui bibliografia e anexo.

1. Química Orgânica. 2. Compostos mesoiônicos. 3. Atividade biológica. 4. Óptica não-linear. 5. Propriedades físicas. 6. 1,3-tiazólio-5-tiolato. I. Título.

Tese submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Doutor em Química.

Aprovada:

Prof. Dr. Joseph Miller
Departamento de Química da UFPB
(Orientador)

Prof. Dr. Simone Maria da Cruz Gonçalves
Departamento de Química Fundamental da UFPE

Prof. Dr. Lothar Wilhelm Bieber
Departamento de Química Fundamental da UFPE

Prof. Dr. Marcelo Sobral da Silva
Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da UFPB

Prof. Dr. Ângelo da Cunha Pinto
Departamento de Química da UFRJ

***“Síntese e Caracterização de Novos Derivados Mesoiónicos
para Aplicações de Óptica Não Linear e Atividade Biológica”***

por

BRUNO FREITAS LIRA

Departamento de Química Fundamental
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Universidade Federal de Pernambuco
Recife-PE-Brasil
31 de agosto de 2004

DEDICATÓRIA

Dedico esta Tese a minha mãe Elza Freitas Lira (*in memoriam*), que em vida foi uma mulher forte, prestativa, alegre e acima de tudo um exemplo de fé, esperança e coragem, os quais me deu a vida, educação e grande parte de minha personalidade.

A minha esposa Rosilanne T. de Queiroz Lira, a mulher que eu amo, por estar durante todos esses anos sempre presente, compartilhando comigo todos os momentos alegres ou tristes da vida e por ter me dado os melhores presentes da minha vida, os nossos filhos Thiago, Brunna e Brenna.

AGRADECIMENTOS

A direção do Programa de Pós-graduação em química do DQF-UFPE, pela oportunidade concedida.

Ao Professor Joseph Miller, pela segura orientação desde o Mestrado em Síntese Orgânica no DQ-UFPE, pela amizade, apoio, confiança, dedicação e paciência durante todos esses anos e a quem devo a experiência de exercer a orientação de um trabalho científico.

Ao Professor Alfredo M. Simas, por ter me aceitado como seu orientando e acreditado no meu potencial científico. Como também, pela habilidosa orientação e sugestões nos estudos ópticos.

Ao Professor Petrônio F. Athayde Filho, pela competência profissional, apoio, confiança, dedicação, paciência e colaboração segura e amigável ao longo destes anos de trabalho. Como também, pela valiosa ajuda na parte experimental.

As Professoras Alda de Andrade Chiapeta e Késia Xisto da Fonseca R. de Sena do Departamento de Antibióticos da UFPE, pela colaboração na realização dos testes de atividade antibacteriana.

Ao Professor Rajendra Mohan Srivastava, pela atenção, disponibilidade, incentivo e exemplo profissional.

A Professora Simone Maria Cruz Gonçalves, pela amizade, atenção, incentivo e colaboração na parte química.

Aos amigos Gerd Bruno da Rocha e Andréa Monteiro, pela amizade e pela colaboração nos estudos ópticos.

Aos colegas da Pós-Graduação Glória, João, Bruno, Vera, Ricardo, Juliana, Joselice, Ronaldo e Wagner pela amizade ajuda, e estímulo nos momentos felizes e tristes por nós compartilhados e em especial a Israel, que durante inesgotáveis viagens compartilhou comigo os momentos de alegria e também os de desânimo durante estes anos de trabalho.

Aos técnicos da Central Analítica Ricardo, Eliete, Érida e Juliana, pela significativa ajuda na obtenção dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C , Massa, Infravermelho e Análises elementares.

Ao Maurílio, pela amizade e sobre tudo, pela forma amigável e cordial de nos atender.

Ao Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da UFPE, pela valiosa contribuição concedida para realização deste trabalho.

Ao Prof. Marcelo Sobral pelas aulas de Técnica Avançadas em RMN, as quais contribuíram significativamente para a minha formação como pesquisador. Como também, pelo apoio para ingressar no Programa de Doutorado e pela amizade.

Ao Prof. Aderson F. Dias pela amizade, confiança e valiosa colaboração na realização deste trabalho.

Ao Prof. Jose Maria Barbosa Filho pela amizade, confiança e estímulo ao longo destes anos de trabalho.

Aos alunos de Iniciação Científica do Laboratório de Síntese Orgânica do LTF/UFPB, Márcio, Penha, Denise e Cláudia, pela colaboração prestada durante a execução deste trabalho.

Ao técnico Vicente C. de Oliveira pelos espectros de RMN ^1H e ^{13}C .

Ao técnico Severino F. Alves pelos solventes destilados.

A funcionário João da seção de vidraria, pelos serviços prestados.

As alunas de Doutorado Marta M. Conceição e Marta C. D. da Silva, pelos estudos térmicos e cinéticos realizados no Laboratório de Termoquímica do DQ-UFPB.

A aluna de Doutorado Karla Veruska M. Cavalcante, pela realização dos estudos de Atividade Biológica, realizados no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica-UFPB.

Ao meu irmão Rogério Freitas Lira, por estar sempre ao meu lado em todos os momentos.

A minha tia Euza F. Menezes, mulher admirável e prestativa, que nos momentos mais difíceis de minha vida sobe me acolher com amor e carinho.

A meu pai Moacir Antonio Lira, pelos ensinamentos recebidos.

A minha Avó Raimunda Freitas Gonzaga (*in memoriam*), que me ensinou a superar os obstáculos da vida com alegria.

A toda minha família, por acreditarem na realização deste trabalho.

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

A Deus o grande arquiteto do universo, pela força de vontade em mim depositada para a realização de mais uma etapa de minha vida.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico CAPES pela bolsa concedida.

Índice geral

Banca Examinadora	III
Dedicatória	IV
Agradecimentos	V
Índice geral	VII
Lista de abreviaturas	XIII
Resumo	XV
Abstract	XVIII
Lista de figuras	XXI
Lista de tabelas	XXX
Objetivos	XXXIII
Capítulo 1 – Introdução	1
1.0 – Compostos mesoiônicos	2
1.1 – Histórico	2
1.2 – Conceito e definições de compostos mesoiônicos	4
1.3 – Classificação dos compostos mesoiônicos	6
1.3.1 – Compostos mesoiônicos tipo A	7
1.3.2 – Compostos mesoiônicos tipo B	8
1.4 – Propriedades químicas dos compostos mesoiônicos	10
1.4.1 – Reação de cicloadição e cicloversão 1,3-dipolar	10
1.4.2 – Tautomerismo anel-cadeia	20
1.4.3 – Fotoquímica	24
1.5 – Representação	28
1.6 – Nomenclatura dos compostos mesoiônicos	29
1.7 – Síntese de compostos mesoiônicos	30
1.7.1 – Síntese envolvendo ciclodesidratação	30
1.7.2 – Ciclização de compostos Hidrazínicos N, N-substituídos	32
1.7.3 – Interconversão de sistemas mesoiônicos	33
1.7.4 – Reações de cicloadição e cicloversão 1,3-dipolar	34
1.7.5 – Obtenção a partir de Cátions de heterocíclicos (ácidos conjugados)	35
1.7.6 – Síntese envolvendo Nitrilas	36

1.7.7 – Reações entre bielectrófilos e nucleofílos bifílicos	38
1.8 – Propriedades espectrométricas e espectroscópicas de compostos mesoiônicos	38
1.8.1 – Espectrometria de Massa	39
1.8.2 – Espectroscopia de Infravermelho	43
1.8.3 - Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H	45
1.8.4 - Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C	48
1.9 – Atividade biológica dos compostos mesoiônicos	50
1.10 – Óptica não-linear	54
1.11 – Efeitos ópticos (interação da luz com a matéria)	57
1.12– Alguns exemplos de efeitos ópticos não-lineares	61
1.12.1 – Efeitos ópticos não-lineares de segunda ordem	61
1.12.2 – Efeitos ópticos não-lineares de terceira ordem	62
1.12.3 – Efeito eletroóptico linear (Efeito Pockels)	63
1.13 – Polarização não-linear microscópica	64
1.14 – Técnicas utilizadas em espectroscopia não-linear	65
1.14.1 – Técnica Z-scan	65
1.14.2 – Técnica Chave óptica Kerr (OGK)	66
1.14.3 – Técnica Espalhamento Hiper-Rayleigh (HRS)	66
1.15 – Óptica não-linear de compostos orgânicos	66
1.16 – Óptica não-linear de compostos mesoiônicos	69
1.16 – Referências bibliográficas	76
Capítulo 2 – Estudos Experimentais	82
2.1 – Instrumentos	83
2.2 –Materiais	84
2.3 – Síntese e caracterização dos compostos intermediários	84
2.3.1 – Preparação de N-metil-C-fenilglicina (1)	84
2.3.2 – Preparação de N-metil-C-4-metilfenilglicina (2)	86
2.3.3 – Preparação de N-metil-C-4-isopropilfenilglicina (3)	87
2.3.4 – Preparação de N-metil-C-4-metóxfenilglicina (4)	88
2.3.5 – Preparação de 2-fenilglicina (5)	90
2.3.6 – Preparação de N-(4-clorobenzoil)-N-metil-C-4-metilfenilglicina (6)	91

2.3.7 – Preparação de N-(4-nitrobenzoil)-N-metil-C-4-metilfenilglicina (7)	92
2.3.8 – Preparação de N-(4-trifluorometilbenzoil) - N-metil-C-4-metilfenilglicina (8)	94
2.3.9 – Preparação de N-(4-clorobenzoil)-N-metil-C-4-metóxfenilglicina (9)	95
2.3.10 – Preparação de N-(4-nitrobenzoil)-N-metil-C-4-metóxfenilglicina (10)	96
2.3.11 – Preparação de N-(4-nitrobenzoil)-N-metil-C-4-isopropilfenilglicina (11)	98
2.3.12 – Tentativa de preparação de N-(pentafluorobenzoil)-N-metil-C-4-isopropilfenilglicina (12)	99
2.3.13 – Preparação de N-(4-trifluorometilbenzoil) - N-metil-C-4-isopropilfenilglicina (13)	101
2.3.14 – Preparação de N-(4-clorobenzoil)-N-metil-C-4-isopropilfenilglicina (14)	102
2.3.15 – Preparação de N-(4-trifluorometilbenzoil) - N-metil-C-4-metóxfenilglicina (15)	104
2.3.16 – Preparação de N-(4-clorobenzoil)-N-metil-C-fenilglicina (16)	105
2.3.17 – Preparação de ftalil -glicina (17)	107
2.3.18 – Preparação de ftalil-2-fenilglicina (18)	108
2.3.18.1 – Preparação de ftalil-2-fenilglicina (18)	109
2.4 – Síntese e caracterização dos novos compostos mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4) na forma de base livre	111
2.4.1 – Preparação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(fenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.1)	111
2.4.2 – Preparação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.2)	112
2.4.3 – Preparação do mesoiônico 2-(4-trifluorometilfenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.3)	114
2.4.4 – Preparação do mesoiônico 2-(4-trifluorometilfenil)-3-metil-4-(4-metóxfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.4)	115
2.4.5 – Preparação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.5)	117

2.4.6 – Preparação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metóxilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.6)	121
2.4.7 – Preparação do mesoiônico 2-(4-trifluorometilfenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.7)	122
2.4.8 – Preparação do mesoiônico 2-(4-nitrofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.8)	123
2.4.9 – Preparação do mesoiônico 2-(4-nitrofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.9)	125
2.4.10 – Preparação do mesoiônico 2-(4-nitrofenil)-3-metil-4-(4-metóxilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.10)	126
2.4.11 – Preparação do mesoiônico 2-(pentafluorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.11)	128
2.5 – Síntese e caracterização dos novos compostos mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-5) na forma de sal metilado	129
2.5.1 – Preparação do iodeto de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(fenil)-1,3-tiazólio-5-metiltio (MI-5.1)	129
2.5.2 – Preparação do iodeto de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-metiltio (MI-5.2)	130
2.6 – Síntese e caracterização dos novos compostos mesoiônicos do sistema 1,3-diazólio-5-diazolato (MI-6) na forma de base livre	131
2.6.1 – Preparação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(fenil)-1,3-diazólio-5-tiolato (MI-6.1)	131
2.6.2 – Preparação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(isopropilfenil)-1,3-diazólio-5-tiolato (MI-6.2)	133
2.7 – Síntese e caracterização dos novos compostos mesoiônicos do sistema 1,3-diazólio-5-tiolato (MI-7) na forma de sal S-metiltio	134
2.7.1 – Preparação do iodeto de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(fenil)-1,3-diazólio-5-metiltio (MI-7.1)	134
2.7.2 – Preparação do iodeto 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(isopropilfenil)-1,3-diazólio-5-metiltio (MI-7.2)	136
2.8 – Síntese e caracterização de novos compostos mesoiônicos policíclicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-8) na forma de base livre	137
2.8.1 – Tentativa de preparação do mesoiônico [2,3-a] isoindol-11-ona-4-fenil-1,3-oxazólio-5-olato (MI-8.1)	137
2.8.2 – Tentativa de preparação do mesoiônico [2,3-a] isoindol-11-ona-4-fenil-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-8.2)	138

2.8.3 – Tentativa de preparação do mesoiônico [2,3-a] isoindol-11-ona-4-H-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-8.3)	138
2.9 – Estudos Biológicos	139
2.9.1 – Substancias testadas	139
2.9.2 – Microorganismos testados	139
2.9.3 – Padronização do inóculo	140
2.9.4 – Testes de atividade (metodologia)	140
2.9.5 – Meio de cultura	141
2.10 – Referências bibliográficas	144
Capítulo 3 – Resultados e Discussão	145
3.1 – Síntese dos derivados mesoiônicos	146
3.2 – Determinação estrutural dos novos derivados mesoiônicos	152
3.2.1 – Interpretação dos espectros de RMN ^1H ^{13}C dos mesoiônicos sintetizados	152
3.2.1.1 – Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de (MI-4.1)	152
3.2.1.2 – Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de (MI-4.2)	155
3.2.1.3 – Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de (MI-4.3)	158
3.2.1.4 – Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de (MI-4.4)	161
3.2.1.5 – Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de (MI-4.5)	164
3.2.1.6 – Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de (MI-4.6)	167
3.2.1.7 – Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de (MI-4.7)	169
3.2.1.8 – Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de (MI-4.8)	173
3.2.1.9 – Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de (MI-4.9)	175
3.2.1.10 – Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de (MI-4.10)	178

3.2.1.11 – Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de (MI-5.1)	181
3.2.1.12 – Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de (MI-5.2)	183
3.2.1.13 – Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de (MI-6.1)	186
3.2.1.14 – Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de (MI-6.2)	189
3.2.1.15 – Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de (MI-7.1)	192
3.2.1.16 – Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de (MI-7.2)	195
3.2.2 – Interpretação dos espectros de infravermelho dos compostos mesoiônicos sintetizados	198
3.2.3 – Interpretação dos espectros de massa dos compostos mesoiônicos sintetizados	201
3.3 – Discussão dos estudos biológicos	220
3.3.1 – Atividade antimicrobiana	220
3.3.2 – Atividade cardiovascular	224
3.4 – Discussão dos resultados dos estudos ópticos	226
3.4.1 – Discussão dos resultados teóricos AM1-TDHF-MOPAC93r2 para os compostos mesoiônicos	226
3.5 – Referências bibliográficas	232
Capítulo 4 – Conclusões	233
Capítulo 5 – Perspectivas	236
Capítulo 6 – Espectros	238
Capítulo 7 – Anexos	306

Lista de abreviaturas

Ar	-	Arila
BB	-	Broad band (banda larga)
CG	-	Cromatografia em fase Gasosa
CI	-	Concentração inibitória
COSY	-	CO rrelate S pectroscop Y
d	-	Dubleto
DCC	-	N, N-Diciclohexilcarbodiimida
dd	-	Duplo dubleto
dt	-	Duplo tripleto
DEPT	-	D istortionless E nhancement by P olarization T ransfer
DMF	-	Dimetilformamida
DMSO	-	Dimetilsufóxido
EFISH	-	Electric Field Induced Second Harmonic Geration
EDHF	-	Fator hiperpolarizante derivado do endotélio
EM	-	Espectrometria de Massa
esu	-	Unidades eletrostáticas
EtOH	-	Etanol
FEN	-	Fenilefrina
GW	-	Giga-watts
HETCOR	-	HET eronuclear Chemical shift COR relation
HI	-	Halo de inibição
HMQC	-	H eteronuclear M ultiple Q uantum C oherence
HMBC	-	H eteronuclear M ultiple B ond C orrelation
HOMO	-	Higest occupied molecular orbital
HRS	-	Espalhamento Hiper-Rayleigh
Hz	-	Hertz
IV	-	Espectroscopia de infravermelho
J	-	Constante de acoplamento (em Hertz)
LB	-	Langmuir Blodgett

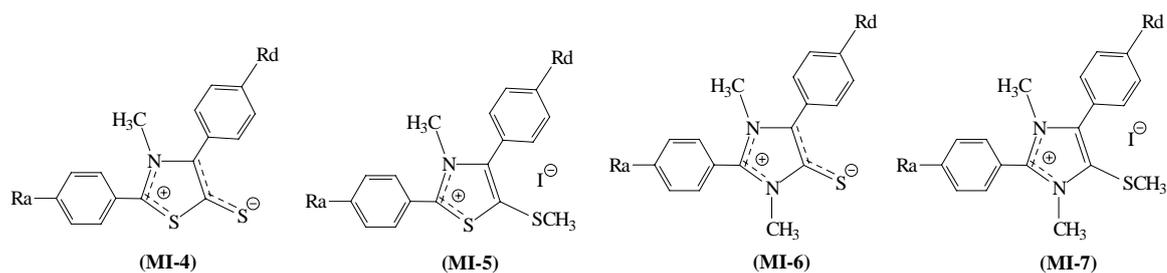
LUMO	-	Lowest unoccupied molecular orbital
MeOH	-	Metanol
MI	-	Mesoiônico
mmol	-	Millimol
MS	-	Espectrometria de Massa
NO	-	Oxido nítrico
NOESY	-	Nuclear Overhauser Experiment Spectroscopy
nm	-	nanômetro
Nü	-	Nucleófilo
OKG	-	Chaveamento óptico Kerr
pág	-	Página
pe	-	Ponto de ebulição
pf	-	Ponto de fusão
pNA	-	p-nitroanilina
P/v	-	Peso/volume
Py	-	Piridina
q	-	Quarteto
ref.	-	Referência
RMN ¹ H	-	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ¹³ C	-	Ressonância magnética nuclear de carbono treze
s	-	Singleto
sl	-	Singleto largo
S _N Ar	-	Reação de substituição nucleófilica aromática
t.a.	-	Temperatura ambiente
t	-	Tripleto
THF	-	Tetrahidrofurano
UV	-	Espectroscopia de ultravioleta
W	-	Watts
δ	-	Deslocamento químico em parte por milhão – (ppm)

Resumo

Os compostos mesoiônicos constituem um grupo de betaínas heterocíclicas estabilizadas por deslocalização de elétrons e cargas, cuja síntese tem mostrado grande interesse, especialmente pela sua larga gama de atividade biológica com grande possibilidade de aproveitamento na obtenção de fármacos, como também pelas suas propriedades físicas especiais tais como em óptica não-linear com alto potencial de aplicabilidade no campo de telecomunicações e por participarem em diversas reações originando novos outros derivados heterocíclicos.

Baseados nestes fatores, visando futuro aproveitamento desses compostos para uso em aplicações de óptica não-linear e atividade biológica, sintetizamos e caracterizamos 14 novos derivados mesoiônicos, sendo 10 do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato e 4 do sistema 1,3-diazólio-5-tiolato, com diferentes grupos doadores e aceptores de elétrons, ligados à região negativa do anel (associado ao HOMO) e positiva do anel (associado ao LUMO) respectivamente. A metodologia empregada (vide figura 3.1) envolveu a seguinte rota sintética: (i) reação de Strecker com aldeído **1**, cianeto de sódio e cloreto de metilamônio forneceu o N-metil-C-arilglicina **2** com bons rendimento (ii) aroilação de **2** obteve-se N-metil-N-aróil-C-arilglicina **3** e (iii) ciclodesidratação de **3** com anidrido acético ou anidrido trifluoroacético ou DCC seguido de cicloadição e cicloneversão 1,3-dipolar com dissulfeto de carbono forneceu os mesoiônicos **MI-4.1**, **MI-4.2**, **MI-4.3**, **MI-4.4**, **MI-4.5**, **MI-4.6**, **MI-4.7**, **MI-4.8**, **MI-4.9** e **MI-4.10** do sistema 1,3- tiazólio-5-tiolato na forma de base livres, (iv) alquilação de **MI-4.1** e **MI-4.2** com iodeto de metila deram **MI-5.1** e **MI-5.2** na forma de iodetos de sais S-metilados do sistema 1,3- tiazólio-5-tiolato, (v) tratamento de **MI-5.1** e **MI-5.2** com metilamina forneceu os mesoiônicos **MI-6.1** e **MI-6.2** do sistema 1,3- diazólio-5-tiolato como base livre; (vi) alquilação de **MI-6.1** e **MI-6.2** com iodeto de metila produziu **MI-7.1** e **MI-7.2** como iodeto de sais S-metilado do mesoiônico 1,3- diazólio-5-tiolato. Os produtos foram todos obtidos com bons rendimentos após recristalização em etanol/água.

As estruturas químicas dos novos derivados mesoiônicos foram bem elucidadas utilizando técnicas de espectrometria de RMN uni-(1D) e bidimensionais (2D), a saber, APT, DEPT, HETCOR ou HMQC e HMBC e esta conformação foram confirmadas por estudos de Análise Elementar, IV, e Massa. Os resultados indicaram que as técnicas de RMN utilizadas para elucidação dos novos derivados mesoiônicos confirmaram com relativa precisão seu esqueleto básico.



A atividade antimicrobiana dos novos compostos sintetizados foi verificada pelo método de difusão em disco de papel em meio gelosado (Método Muller Hinton). As amostras foram dissolvidas em DMSO 15mg/ml e umedecida ao disco de papel os quais ficaram a uma concentração de 300 μ g/ml. Após período de incubação, foi observado que, dos 10 compostos testados apenas 4 apresentaram atividade, os quais 2 do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-5.1) e (MI-5.2) na forma de iodeto de sais S-metilado foram os mais ativos inibindo 8 dos 10 microorganismos testados apresentando assim melhor atividade para bactérias Gram-positivas e para *Monilia sitophila* (fungos filamentosos), enquanto que os outros 2 compostos, ambos do sistema 1,3-diazólio-5-tiolato (MI-6.1) e (MI-6.2) na forma de base livre também apresentaram boa atividade para bactérias Gram-positivas, inibindo também o crescimento de *Candida albicans* embora com menor intensidade e os seis compostos restantes (MI-4.1), (MI-4.2), (MI-4.3), (MI-4.4), (MI-4.6) e (MI-4.7) todos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato na forma de base livre não foram eficientes para inibir o desenvolvimento dos microorganismos testados, apresentando assim resultados praticamente negativos.

Estudo das atividades biológicas induzidas pelo composto mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metóxfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.6), (abordagem *in vitro*), apresentou atividade hipotensora em animais (ratos) normotensos não anestesiados e uma potente atividade relaxante dependente de endotélio em anéis de artérias mesentérica superior de ratos, além de induzir relaxamento sobre o tônus espontâneo e promoveu efeito espasmolítico inespecífico em traquéia de cobaia.

Nos estudos ópticos calculamos através do método de orbitais moleculares semi-empírico AM1, implementado ao programa MOPAC93r2, as geometrias otimizadas de 16 compostos mesoiônicos todos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4) em função dos diferentes grupos doadores ($R_d = \text{OCH}_3, \text{CH}(\text{CH}_3)_2, \text{CH}_2$ e H) e aceitadores ($R_a = \text{NO}_2, \text{CF}_3, \text{Cl}$, e H) de elétrons. Em seguida, utilizando-se o método Hartree-Fock dependente do tempo calculamos a hiperpolarizabilidade estática, $\beta(0)$, para estes compostos. Os valores obtidos variaram na faixa de 23,16 a $61,49 \times 10^{-30}$ esu. O mesoiônico (MI-4.10), foi a molécula que apresentou o maior valor de $\beta(0)$ na faixa de $61,49 \times 10^{-30}$ seu. Caso se confirme, é o maior valor de hiperpolarizabilidade encontrada para compostos mesoiônicos já sintetizados.

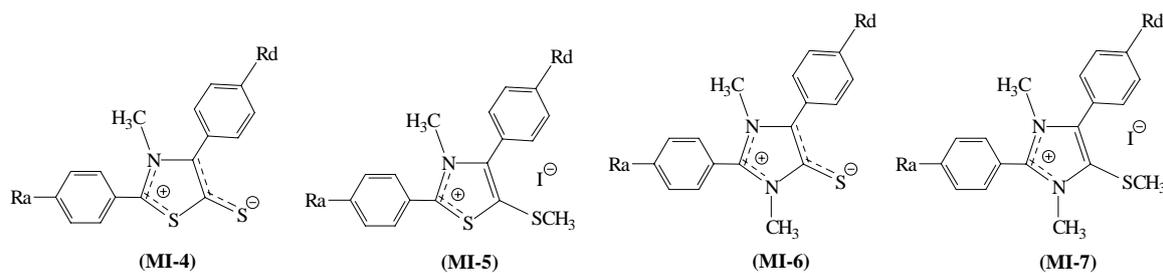
Palavras-chave: Compostos mesoiônicos, Atividade biológica, Óptica não-linear, Propriedades físicas, 1,3-tiazólio-5-tiolato.

Abstract

Mesoionic compounds constitute a group of heterocyclic betaines stabilized by delocalisation of electrons and charge, the synthesis of which has proven of great interest. This stemmed from (a) their wide range of biological activity with a considerable possibility of obtaining pharmaceuticals; (b) their special physical properties for non-linear optics applications such as in telecommunications; (c) their value in synthesising diverse heterocyclic systems.

On this basis, with the possibility of applications of their non-linear optical properties and of their biological activity we have synthesized and characterized fourteen new mesoionic derivatives, of which ten are 1,3-thiazolium-5-thiolates and four are 1,3-diazolium-5-thiolates; varying the electron-donating substituents in the negative region (associated with the HOMO) and varying electron-withdrawing substituents in the positive region (associated with the LUMO). The following synthetic route (figure 3.1) was utilized: (i) Strecker reaction with arene aldehydes (**1**), sodium cyanide and methyl ammonium chloride giving N-methyl-C-aryl-glycines (**2**) in good yields (ii) arylation of (**2**) giving N-methyl-N-aryl-C-arylglycines (**3**) and (iii) cyclodehydration of (**3**) with acetic anhydride or trifluoroacetic anhydride or DCC followed by 1,3-dipolar cycloaddition and cycloreversion with carbon disulphide forming mesoionic 1,3-thiazolium-5-thiolates MI-4.1, MI-4.2, MI-4.3, MI-4.4, MI-4.5, MI-4.6, MI-4.7, MI-4.8, MI-4.9 and MI-4.10 (iv) alkylation of MI-4.1 and MI-4.2 with methyl iodide yielded MI-5.1 and MI-5.2 in the form of iodides of S-methylated derivatives (v) treatment of MI-5.1 and MI-5.2 with methylamine yielded mesoionic 1,3-diazolium-5-thiolates MI-6.1 and MI-6.2 (vi) alkylation of MI-6.1 and MI-6.2 with methyl iodide yielded MI-7.1 and MI-7.2 as iodides of S-methylated derivatives. Overall yields were good and products were recrystallized from ethanol/water.

The chemical structures of the new mesoionic derivatives were fully elucidated using spectrometric techniques, *viz.*, APT, DEPT, HETCOR or HMQC and HMBC; together with Mass spectrometry, IR spectroscopy and Elemental Analysis. The NMR techniques were especially valuable.



The activity of the new mesoionic compounds against micro-organisms was tested by the method of diffusion on paper disks in gels (Muller Hinton method). The samples were dissolved in DMSO (15mg/ml) and the paper disks moistened with DMSO placed over each micro-organism in a gel medium in wells. The discs were inoculated with the solution of the mesoionic compounds which were at a concentration of 300µg/ml. After the incubation period the inhibition halos (if any) of the ten compounds were measured. Of the compounds tested only four had significant activity and these two were in the form of iodides of the S-methylated derivatives: these were the most active. They inhibited eight of the ten micro-organisms tested, particularly Gram-positive bacteria and the filamentous fungus *Monilia sitophila*. The other two active compounds MI-6.1 and MI-6.2 are mesoionic 1,3-diazolium-5-thiolates. These were also active against Gram-positive bacteria and against the fungus *Candida albicans* though less active. The remaining six mesoionic compounds (MI-4.1), (MI-4.2), (MI-4.3), (MI-4.4), (MI-4.6) and (MI-4.7) all 1,3-thiazolium-5-thiolates were essentially inactive against the micro-organisms used.

Study of the biological activity of mesoionic 2-(4-chlorophenyl)-3-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-1,3-thiazolium-5-thiolate (MI-4.6), *both in vivo* and *in vitro*, indicated blood pressure reduction in normal unanesthetized rats as well as potent relaxation of the endothelium of rings of the upper mesenteric artery of rats and also led to the relaxation of the spontaneous muscle tone of and a non specific spasmolytic effect on the trachea of guinea pigs.

For the optical studies we used the semi-empirical AM1 molecular orbital method implemented in the MOPAC93r2 program to calculate the optimised geometries of sixteen 1,3-thiazolium-5-thiolates (MI-4) as a function of different electron-donating groups (Rd), *viz.* OCH₃, CH(CH₃)₂, CH₃ compared with H, and of different electron-withdrawing groups (Ra) *viz.* NO₂, CF₃, Cl, compared with H. We also made calculations using the Hartree-Fock time-dependent method to obtain values of the static hyperpolarizability, $\beta(0)$, of the sixteen compounds. The values obtained fall into the range 23,16 to 61,49 x 10⁻³⁰ esu. Mesoionic (MI-4.10) had the highest value. If confirmed this is the largest $\beta(0)$, value found in the mesoionic compounds already synthesized.

Keywords: Mesoionic compounds, Biological Activity, Non-linear optics, Physical properties, 1,3-thiazolium-5-thiolates.

Lista de Figuras

- Figura 1.1: Polarização óptica em função do campo elétrico óptico num meio linear. 59
- Figura 1.2: Polarização óptica em função do campo elétrico óptico em meios não-lineares: (a) centro-simétricos e (b) não centro-simétricos. 59
- Figura 1.3: Resposta da polarização óptica num meio não-linear em função do tempo devido a um campo óptico que oscila na frequência ω . 60
- Figura 1.4: Representação da incidência de uma luz com frequência ω sobre um material com possíveis efeitos ópticos lineares e não-lineares. 60
- Figura 1.5: Estruturas dos compostos baseados em cadeias poliênicas investigados experimentalmente por Marder e col. 67
- Figura 1.6: Comparação entre os valores teóricos $|\beta(0)|_{AM1}$ e experimentais $|\beta(0)|_{exp}$ das primeiras hiperpolarizabilidades para os compostos apresentados na figura 1.5. As barras de erro se referem ao erro experimental de 20%. 69
- Figura 1.7: Gráfico em escala logarítmica mostrando a dependência da primeira hiperpolarizabilidade com o comprimento de onda de ressonância, $\beta \propto \lambda_{max}^i$, para moléculas baseadas em anéis mesoiônicos e pontes poliênicas. 75
- Figura 3.1: Reações envolvidas para a obtenção dos novos derivados mesoiônicos. 147
- Figura 3.2: Mecanismo proposto para a síntese de mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (M-4) a partir de reações de ciclodesidratação com anidrido acético ou anidrido trifluoroacético. 148
- Figura 3.3: Mecanismo proposto para a síntese de mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.1) a partir de reações de ciclodesidratação com N,N'-diciclohexilcarbodiimida. 149
- Figura 3.4: Modelo para os principais fragmentos obtidos para os espectros de massa dos compostos mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4). 201
- Figura 3.5: Modelo para os principais fragmentos obtidos para os espectros de massa dos compostos mesoiônicos do sistema 1,3-diazólio-5-tiolato (MI-6). 203
- Figura 3.6: Esquema de fragmentação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(fenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.1). 205
-

Figura 3.7:	Esquema de fragmentação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.2).	206
Figura 3.8:	Esquema de fragmentação do mesoiônico 2-(4-trifluorometilfenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.3).	207
Figura 3.9	Esquema de fragmentação do mesoiônico 2-(4-trifluorometilfenil)-3-metil-4-(4-metóxfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.4).	208
Figura 3.10	Esquema de fragmentação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.5).	209
Figura 3.11	Esquema de fragmentação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metóxfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.6).	210
Figura 3.12	Esquema de fragmentação do 2-(4-trifluorometilfenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.7).	211
Figura 3.13	Esquema de fragmentação do 2-(4-nitrofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.8).	212
Figura 3.14	Esquema de fragmentação do mesoiônico 2-(4-nitrofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.9).	213
Figura 3.15	Esquema de fragmentação do mesoiônico 2-(4-nitrofenil)-3-metil-4-(4-metóxfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.10).	214
Figura 3.16	Esquema de fragmentação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-fenil-1,3-tiazólio-5-metiltio (MI-5.1).	215
Figura 3.17	Esquema de fragmentação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-fenil-1,3-diazólio-5-tiolato (MI-6.1).	216
Figura 3.18	Esquema de fragmentação do mesoiônico 1,3 dimetil-2-(4-clorofenil)-4-(4-isopropilfenil)-1,3-diazólio-5-tiolato (MI-6.2).	217
Figura 3.19	Esquema de fragmentação do derivado mesoiônico iodeto de 1,3 dimetil-2-(4-clorofenil)-4-fenil-1,3-diazólio-5-metiltio (MI-7.1).	218
Figura 3.20	Esquema de fragmentação do derivado mesoiônico iodeto de 1,3-metil-2-(4-clorofenil)-4-(4-isopropilfenil)-1,3-diazólio-5-metiltio (MI-7.2).	219
Figura 3.21:	Halos de inibição do crescimento de <i>S. aureus</i> de diferentes compostos mesoiônicos: 1) MI-4.1; 2) MI-4.2; 3) MI-.3; 4) MI-4.4; 5) MI-4.6; 6) MI-4.7; 7) MI-5.1; 8) MI-5.2; 9) MI-6.1; 10) MI-6.2.	223

Figura 3.22: Halos de inibição do crescimento de <i>Micrococcus luteus</i> de diferentes compostos mesoiônicos: 1) MI-4.1; 2) MI-4.2; 3) MI-4.3; 4) MI-4.4; 5) MI-4.6; 6) MI-4.7; 7) MI-5.1; 8) MI-5.2; 9) MI-6.1; 10) MI-6.2.	223
Figura 3.23: Halos de inibição do crescimento de <i>Mycobacterium smegmatis</i> de diferentes compostos mesoiônicos: 1) MI-4.1; 2) MI-4.2; 3) MI-4.3; 4) MI-4.4; 5) MI-4.6; 6) MI-4.7; 7) MI-5.1; 8) MI-5.2; 9) MI-6.1; 10) MI-6.2.	223
Figura 3.24: Halos de inibição do crescimento de <i>Monilia sitophyla</i> de diferentes compostos mesoiônicos: 1) MI-4.1; 2) MI-4.2; 3) MI-4.3; 4) MI-4.4; 5) MI-4.6; 6) MI-4.7; 7) MI-5.1; 8) MI-5.2; 9) MI-6.1; 10) MI-6.2.	224
Figura 6.1: Expansão do espectro de RMN ^{13}C de MI-4.1 (CDCl_3 , 75 MHz).	239
Figura 6.2: Espectro de RMN ^{13}C (DEPT) de MI-4.1 (CDCl_3 , 75 MHz).	239
Figura 6.3: Espectro de RMN ^1H de MI-4.1 (CDCl_3 , 300 MHz).	240
Figura 6.4: Expansão do espectro de RMN ^1H de MI-4.1 (CDCl_3 , 300 MHz).	240
Figura 6.5: Espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de MI-4.1 (CDCl_3 , 300 e 75 MHz).	241
Figura 6.6: Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de MI-4.1 (CDCl_3 , 300 e 75 MHz).	241
Figura 6.7: Espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de MI-4.1 (CDCl_3 , 300 e 75 MHz).	242
Figura 6.8: Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de MI-4.1 (CDCl_3 , 300 e 75 MHz).	242
Figura 6.9: Espectro de infravermelho de MI-4.1 em KBr.	243
Figura 6.10: Espectro de massa de MI-4.1.	243
Figura 6.11: Espectro de RMN ^{13}C (APT) de MI-4.2 (CDCl_3 , 75 MHz).	244
Figura 6.12: Espectro de RMN ^{13}C (DEPT) de MI-4.2 (CDCl_3 , 75 MHz).	244
Figura 6.13: Espectro de RMN ^1H de MI-4.2 (CDCl_3 , 300 MHz).	245
Figura 6.14: Expansão do espectro de RMN ^1H de MI-4.2 na região δ 7,10 – 7,70 (CDCl_3 , 300 MHz).	245
Figura 6.15: Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de MI-4.2 (CDCl_3 , 300 e 75 MHz).	246

Figura 6.16: Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de MI-4.2 (CDCl ₃ , 300 e 75 MHz).	246
Figura 6.17: Espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de MI-4.2 (CDCl ₃ , 300 e 75 MHz).	247
Figura 6.18: Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de MI-4.2 (CDCl ₃ , 300 e 75 MHz).	247
Figura 6.19: Espectro de infravermelho de MI-4.2 em KBr.	248
Figura 6.20: Espectro de massa de MI-4.2.	248
Figura 6.21: Espectro de RMN ¹³ C de MI-4.3 (CDCl ₃ , 75 MHz).	249
Figura 6.22: Expansão do espectro de HMN ¹³ C de MI-4.3 (CDCl ₃ , 75 MHz).	249
Figura 6.23: Espectro de RMN ¹³ C (DEPT) de MI-4.3 (CDCl ₃ , 75 MHz).	250
Figura 6.24: Espectro de RMN ¹ H de MI-4.3 (CDCl ₃ , 300 MHz).	250
Figura 6.25: Expansão do espectro de RMN ¹ H de MI-4.3 na região δ 7,10 – 7,70 (CDCl ₃ , 300 MHz).	251
Figura 6.26: Espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de MI-4.3 (CDCl ₃ , 300 e 75 MHz).	251
Figura 6.27: Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de MI-4.3 (CDCl ₃ , 300 e 75 MHz).	252
Figura 6.28: Espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de MI-4.3 (CDCl ₃ , 300 e 75 MHz).	252
Figura 6.29: Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de MI-4.3 (CDCl ₃ , 300 e 75 MHz).	253
Figura 6.30: Espectro de infravermelho de MI-4.3 em KBr.	253
Figura 6.31: Espectro de massa de MI-4.3.	254
Figura 6.32: Espectro de RMN ¹³ C de MI-4.4 (CDCl ₃ , 75 MHz).	254
Figura 6.33: Expansão do espectro de RMN ¹³ C de MI-4.4 (CDCl ₃ , 75 MHz).	255
Figura 6.34: Espectro de RMN ¹ H de MI-4.4 (CDCl ₃ , 300 MHz).	255
Figura 6.35: Expansão do espectro de RMN ¹ H de MI-4.4 na região δ 6,8 – 7,9 (CDCl ₃ , 300 MHz).	256
Figura 6.36: Espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de MI-4.4 (CDCl ₃ , 300 e 75 MHz).	256

Figura 6.37-	Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de MI-4.4 (CDCl ₃ , 300 e 75 MHz).	257
Figura 6.38-	Espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de MI-4.4 (CDCl ₃ , 300 e 75 MHz).	257
Figura 6.39-	Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de MI-4.4 (CDCl ₃ , 300 e 75 MHz).	258
Figura 6.40-	Espectro de infravermelho de MI-4.4 em KBr.	258
Figura 6.41-	Espectro de massa de MI-4.4.	259
Figura 6.42-	Espectro de RMN ¹³ C (APT) de MI-4.5 (CDCl ₃ , 75 MHz).	259
Figura 6.43-	Expansão do espectro de RMN ¹³ C (APT) de MI-4.5 (CDCl ₃ , 50 MHz).	260
Figura 6.44-	Espectro de RMN ¹ H de MI-4.5 (CDCl ₃ , 300 MHz).	260
Figura 6.45-	Expansão do espectro de RMN ¹ H de MI-4.5 na região δ 7,15 – 7,7 (CDCl ₃ , 300 MHz).	261
Figura 6.46-	Espectro de infravermelho de MI-4.5 em KBr.	261
Figura 6.47-	Espectro de massa de MI-4.5.	262
Figura 6.48-	Espectro de RMN ¹³ C de MI-4.6 (DMSO, 75 MHz).	262
Figura 6.49-	Espectro de RMN ¹ H de MI-4.6 (DMSO, 300 MHz).	263
Figura 6.50-	Expansão do espectro de RMN ¹ H de MI-4.6 na região δ 7,8 – 8,7 (DMSO, 300 MHz).	263
Figura 6.51-	Espectro de infravermelho de MI-4.6 em KBr.	264
Figura 6.52-	Espectro de massa de MI-4.6.	264
Figura 6.53-	Expansão do espectro de RMN ¹³ C de MI-4.7 (CDCl ₃ , 50 MHz).	265
Figura 6.54-	Expansão do espectro de RMN ¹³ C (APT) de MI-4.7 (CDCl ₃ , 50 MHz).	265
Figura 6.55-	Espectro de RMN ¹ H de MI-4.7 (CDCl ₃ , 200 MHz).	266
Figura 6.56-	Expansão do espectro de RMN ¹ H de MI-4.7 (CDCl ₃ , 200 MHz).	266
Figura 6.57-	Espectro de infravermelho de MI-4.7 em KBr.	267
Figura 6.58-	Espectro de massa de MI-4.7.	268
Figura 6.59-	Espectro de RMN ¹³ C (APT) de MI-4.8 (CDCl ₃ , 50 MHz).	268
Figura 6.60-	Expansão do espectro de RMN ¹³ C (APT) de MI-4.8 (CDCl ₃ , 50 MHz).	269
Figura 6.61-	Espectro de RMN ¹ H de MI-4.8 (CDCl ₃ , 200 MHz).	270
Figura 6.62-	Expansão espectro de RMN ¹ H de MI-4.8 (CDCl ₃ , 200 MHz).	270

Figura 6.63-	Espectro de infravermelho de MI-4.8 em KBr.	271
Figura 6.64-	Espectro de massa de MI-4.8.	271
Figura 6.65-	Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de MI-4.9 (CDCl_3 , 50 MHz).	272
Figura 6.66-	Espectro de RMN ^1H de MI-4.9 (CDCl_3 , 200 MHz).	273
Figura 6.67-	Expansão espectro de RMN ^1H de MI-4.9 (CDCl_3 , 200 MHz).	273
Figura 6.68-	Espectro de infravermelho de MI-4.9 em KBr.	274
Figura 6.69-	Espectro de massa de MI-4.9.	274
Figura 6.70-	Espectro de RMN ^{13}C (APT) de MI-4.10 (CDCl_3 , 50 MHz).	275
Figura 6.71-	Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de MI-4.10 (CDCl_3 , 50 MHz).	275
Figura 6.72-	Espectro de RMN ^1H de MI-4.10 (CDCl_3 , 200 MHz).	276
Figura 6.73-	Expansão espectro de RMN ^1H de MI-4.10 (CDCl_3 , 200 MHz).	276
Figura 6.74-	Espectro de infravermelho de MI-4.10 em KBr.	277
Figura 6.75-	Espectro de massa de MI-4.10.	277
Figura 6.76-	Espectro de RMN ^{13}C de MI-5.1 (CDCl_3 , 75 MHz).	278
Figura 6.77-	Espectro de RMN ^{13}C (APT) de MI-5.1 (CDCl_3 , 75 MHz).	278
Figura 6.78-	Espectro de RMN ^1H de MI-5.1 (CDCl_3 , 300 MHz).	279
Figura 6.79-	Expansão do espectro de RMN ^1H de MI-5.1 na região δ 7,2 – 8,2 ppm (CDCl_3 , 300 MHz).	279
Figura 6.80-	Espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de MI-5.1 (CDCl_3 , 300 e 75 MHz).	280
Figura 6.81	Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de MI-5.1 (CDCl_3 , 300 e 75 MHz).	280
Figura 6.82	Espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de MI-5.1 (CDCl_3 , 300 e 75 MHz).	281
Figura 6.83	Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de MI-5.1 (CDCl_3 , 300 e 75 MHz).	281
Figura 6.84	Espectro de infravermelho de MI-5.1 em KBr.	282
Figura 6.85	Espectro de massa de MI-5.1.	282
Figura 6.86	Espectro de RMN ^{13}C de MI-5.2 (CDCl_3 , 75 MHz).	283
Figura 6.87	Espectro de RMN ^{13}C (APT) de MI-5.2 (CDCl_3 , 75 MHz).	283

Figura 6.88-	Espectro de RMN ¹ H de MI-5.2 (CDCl ₃ , 300 MHz).	284
Figura 6.89-	Expansão do espectro de RMN ¹ H de MI-5.2 na região δ 7,1 – 8,2 ppm (CDCl ₃ , 300 MHz).	284
Figura 6.90-	Espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de MI-5.2 (CDCl ₃ , 300 e 75 MHz).	285
Figura 6.91-	Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de MI-5.2 (CDCl ₃ , 300 e 75 MHz).	285
Figura 6.92-	Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de MI-5.2 (CDCl ₃ , 300 e 75 MHz).	286
Figura 6.93-	Espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de MI-5.2 (CDCl ₃ , 300 e 75 MHz).	286
Figura 6.94-	Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de MI-5.2 (CDCl ₃ , 300 e 75 MHz).	287
Figura 6.95-	Espectro de infravermelho de MI-5.2 em KBr.	287
Figura 6.96-	Espectro de RMN ¹³ C de MI-6.1 (CDCl ₃ , 75 MHz).	288
Figura 6.97-	Expansão do espectro de RMN ¹³ C de MI-6.1 (CDCl ₃ , 75 MHz).	288
Figura 6.98-	Expansão do espectro de RMN ¹³ C (DEPT) de MI-6.1 (CDCl ₃ , 75 MHz).	289
Figura 6.99-	Espectro de RMN ¹³ C (APT) de MI-6.1 (CDCl ₃ , 50 MHz).	289
Figura 6.100-	Espectro de RMN ¹ H de MI-6.1 (CDCl ₃ , 300 MHz).	290
Figura 6.101-	Expansão do espectro de RMN ¹ H de MI-6.1 na região δ 7,1 – 8,2 ppm (CDCl ₃ , 300 MHz).	290
Figura 6.102-	Espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de MI-6.1 (CDCl ₃ , 300 e 75 MHz).	291
Figura 6.103-	Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de MI-6.1 (CDCl ₃ , 300 e 75 MHz).	291
Figura 6.104-	Espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de MI-6.1 (CDCl ₃ , 300 e 75 MHz).	292
Figura 6.105-	Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de MI-6.1 (CDCl ₃ , 300 e 75 MHz).	292

Figura 6.106-	Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de MI-6.1 (CDCl ₃ , 300 e 75 MHz).	293
Figura 6.107-	Espectro de infravermelho de MI-6.1 em KBr.	293
Figura 6.108-	Espectro de massa de MI-6.1.	294
Figura 6.109-	Expansão do espectro de RMN ¹³ C (APT) de MI-6.2 (CDCl ₃ , 75 MHz).	294
Figura 6.110-	Expansão do espectro de RMN ¹³ C de MI-6.2 (CDCl ₃ , 75 MHz).	295
Figura 6.111-	Espectro de RMN ¹ H de MI-6.2 (CDCl ₃ , 300 MHz).	296
Figura 6.112-	Expansão do espectro de RMN ¹ H de MI-6.2 na região δ 7,1 – 8,2 ppm (CDCl ₃ , 300 MHz).	296
Figura 6.113-	Espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de MI-6.2 (CDCl ₃ , 300 e 75 MHz).	297
Figura 6.114-	Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de MI-6.2 (CDCl ₃ , 300 e 75 MHz).	297
Figura 6.115-	Espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de MI-6.2 (CDCl ₃ , 300 e 75 MHz).	298
Figura 6.116-	Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de MI-6.1 (CDCl ₃ , 300 e 75 MHz).	298
Figura 6.117-	Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de MI-6.2 (CDCl ₃ , 300 e 75 MHz).	299
Figura 6.118-	Espectro de infravermelho de MI-6.2 em KBr.	299
Figura 6.119-	Espectro de massa de MI-6.2.	300
Figura 6.120-	Espectro de RMN ¹³ C (APT) de MI-7.1 (CDCl ₃ , 75 MHz).	300
Figura 6.121-	Expansão do espectro de RMN ¹³ C (APT) de MI-7.1 na região δ 123 – 135 ppm (CDCl ₃ , 75 MHz).	301
Figura 6.122-	Espectro de RMN ¹ H de MI-7.1 (CDCl ₃ , 300 MHz).	301
Figura 6.123-	Expansão do espectro de RMN ¹ H de MI-7.1 na região δ 7,4 – 8,2 ppm (CDCl ₃ , 300 MHz).	302
Figura 6.124-	Espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de MI-7.1 (CDCl ₃ , 300 e 75 MHz).	302

Figura 6.125-	Espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de MI-7.1 (CDCl ₃ , 300 e 75 MHz).	303
Figura 6.126-	Espectro de massa de MI-7.1.	303
Figura 6.127-	Espectro de RMN ¹³ C (APT) de MI-7.2 (CDCl ₃ , 50 MHz).	304
Figura 6.128-	Espectro de RMN ¹ H de MI-7.1 (CDCl ₃ , 200 MHz).	304
Figura 6.129-	Expansão do espectro de RMN ¹ H de MI-7.2 na região δ 7,2 – 8,2 ppm (CDCl ₃ , 200 MHz).	305
Figura 6.130-	Espectro de correlação heteronuclear (HMQC) de MI-7.2 (CDCl ₃ , 200 e 50 MHz).	305
Figura 6.131-	Espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de MI-7.2 (CDCl ₃ , 200 e 50 MHz).	306
Figura 6.132-	Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de MI-7.2 na região δ 2,3 – 4.2 ppm (CDCl ₃ , 200 e 50 MHz).	306
Figura 6.133-	Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de MI-7.2 na região δ 115 – 150 ppm (CDCl ₃ , 200 e 50 MHz).	307
Figura 6.134-	Espectro de massa de MI-7.2.	307

Lista de tabelas

Tabela 1.1 -	Alguns dos sistemas mesoiônicos tipo A descritos na literatura.	9
Tabela 1.2 -	Alguns dos sistemas mesoiônicos do tipo B descritos na literatura.	10
Tabela 1.3 -	Fragmentos 1,3-dipolar “com estabilização interna” (octeto e sexteto), proposto para vários compostos mesoiônicos do tipo A.	13
Tabela 1.4 -	Fragmentos 1,3-dipolar, “sem estabilização interna”, (octeto e sexteto) propostos para vários compostos mesoiônicos do tipo A.	20
Tabela 1.5 -	Deslocamento químico em ppm de RMN ^{13}C de algumas sidnonas-substituídas.	48
Tabela 1.6 -	Deslocamento químico de RNM ^{13}C de derivados mesoiônicos do sistema 1,3,4-triazólio-2-tiol.	49
Tabela 1.7 -	Deslocamento químico de RMN ^{13}C de derivados mesoiônicos do Sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato.	50
Tabela 1.8 -	Valores teóricos, $ \beta(0)_{\text{AM1}} $, e experimentais, $\beta(0)_{\text{exp}}$. Das hiperpolarizabilidades estáticas para cada um dos compostos da figura 1.5.	68
Tabela 1.9 -	Valores de hiperpolarizabilidade, $\beta(0)$ (em 10^{-30} esu), calculados pelo método AM1-TDHF para compostos mesoiônicos, onde A, B, Z, Ra e Rd estão localizados no anel conforme estrutura (150).	70
Tabela 1.10 -	Valores da primeira hiperpolarizabilidade, β , e dos valores corrigidos considerados a dispersão $\beta(0)$, para os compostos mesoiônicos conforme estrutura (152). As amostras foram dissolvidas em DMSO.	74
Tabela 2.11 -	Condições de crescimento dos microrganismos utilizados em testes de antagonismo com compostos obtidos por síntese.	141
Tabela 3.12 -	Dados dos espectros de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) em (CDCl_3) de MI-4.1: e constante de acoplamento (J, Hz, em parênteses).	154
Tabela 3.13 -	Dados dos espectros de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) em (CDCl_3) de MI-4.2: e constante de acoplamento (J, Hz, em parênteses).	156
Tabela 3.14 -	Dados dos espectros de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) em (CDCl_3) de MI-4.3: e constante de acoplamento (J, Hz, em parênteses).	159

Tabela 3.15 - Dados dos espectros de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) em (CDCl_3) de MI-4.4: e constante de acoplamento (J, Hz, em parênteses).	162
Tabela 3.16 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de MI-4.5.	165
Tabela 3.17 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) em (CDCl_3) de MI-4.5: e constante de acoplamento (J, Hz, em parênteses).	164
Tabela 3.18 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de MI-4.6.	168
Tabela 3.19 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) em (CDCl_3) de MI-4.6: e constante de acoplamento (J, Hz, em parênteses).	169
Tabela 3.20 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de MI-4.7.	171
Tabela 3.21 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) em (CDCl_3) de MI-4.7: e constante de acoplamento (J, Hz, em parênteses).	172
Tabela 3.22 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de MI-4.8.	174
Tabela 3.23 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) em (CDCl_3) de MI-4.8: e constante de acoplamento (J, Hz, em parênteses).	175
Tabela 3.24 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de MI-4.9.	176
Tabela 3.25 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e em (CDCl_3) de MI-4.9: e constante de acoplamento (J, Hz, em parênteses).	177
Tabela 3.26 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de MI-4.10.	179
Tabela 3.27 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (75 MHz) em (CDCl_3) de MI-4.1: e constante de acoplamento (J, Hz, em parênteses).	180
Tabela 3.28 - Dados dos espectros de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) em (CDCl_3) de MI-5.1: e constante de acoplamento (J, Hz, em parênteses).	182
Tabela 3.29 - Dados dos espectros de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) em (CDCl_3) de MI-5.2: e constante de acoplamento (J, Hz, em parênteses).	185
Tabela 3.30 - Dados dos espectros de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) em (CDCl_3) de MI-6.1: e constante de acoplamento (J, Hz, em parênteses).	188
Tabela 3.31 - Dados dos espectros de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) em (CDCl_3) de MI-6.2: e constante de acoplamento (J, Hz, em parênteses).	190
Tabela 3.32 - Dados dos espectros de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) em (CDCl_3) de MI-7.1: e constante de acoplamento (J, Hz, em parênteses).	194
Tabela 3.33 - Dados dos espectros de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) em (CDCl_3) de MI-7.2: e constante de acoplamento (J, Hz, em parênteses).	197

Tabela 3.34 - Principais bandas de absorções dos novos mesoiônicos sintetizados.	200
Tabela 3.35 - Dados dos principais fragmentos iônicos obtidos a partir dos espectros de massa dos mesoiônicos sintetizados.	204
Tabela 3.36 - Atividade antimicrobiana de compostos dos compostos frente aos dez microrganismos-teste (diâmetro do halo de inibição em mm).	221
Tabela 3.37 - Atividade antibacteriana de antibióticos usados na terapia.	222
Tabela 3.38 - Valores teóricos de $\beta(0)$ para algumas combinações de grupos doadores e aceitadores de eletros sobre a ponte mesoiônica (MI-4)	228
Tabela 3.39 - Valores teóricos de $\beta(0)$ (em 10^{-30} esu) para possíveis combinações de selecionados grupos doadores e aceitadores de elétrons de mesoiônico policíclicos.	231

Objetivos

Os estudos químicos apresentados neste trabalho de tese foram direcionados aos compostos mesoiônicos com a finalidade de se encontrar novos materiais com atividade biológica e propriedades ópticas não-lineares, visto que até o momento não relatam na literatura nenhum composto mesoiônico do tipo 1,3-tiazólio-5-tiolato sintetizado com os diferentes grupos doadores e aceptadores de elétrons utilizados.

Mais especificamente os nossos objetivos são:

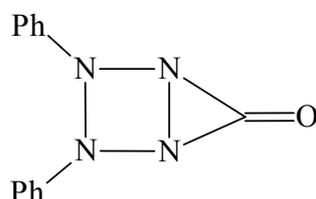
- 1) Sintetizar novos compostos mesoiônicos em função de grupos doadores ($R_d = \text{OCH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CH_2 e H) e aceptadores ($R_a = \text{NO}_2$, CF_3 , Cl , e H) de elétron sobre as pontes mesoiônicas do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato e 1,3-diazólio-5-tiolato ambas escolhida através de cálculos de Química quântica.
 - 2) Determinar as estruturas dos compostos sintetizados por meio de análise elementar e técnicas espectroscópicas usuais tais como IV, Massa, RMN ^1H e ^{13}C uni (1D) e bidimensionais (2D).
 - 3) Verificar a potencial atividade biológica (antimicrobiana e cardiovascular) dos compostos mesoiônicos sintetizados.
 - 4) Estudar as propriedades ópticas dos compostos mesoiônicos sintetizados, com a finalidade de se obter novas moléculas que apresentem altas respostas não-lineares.
-

Capitulo 1 - Introdução

1.0 - Compostos mesoiônicos

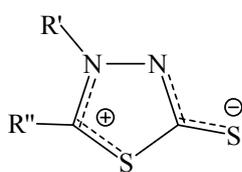
1.1 - Histórico

A história da química de compostos mesoiônicos vem desde 1882, quando Fischer e Besthorn¹ sintetizaram o primeiro composto atualmente classificado como mesoiônico, chamado na época de “desidroditizona” e representado pela estrutura bicíclica (1). Esses pesquisadores entenderam que tais compostos se enquadravam convenientemente entre moléculas orgânicas descritas por estruturas covalentes e/ou polares.

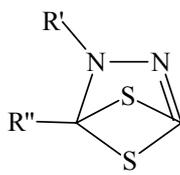


(1)

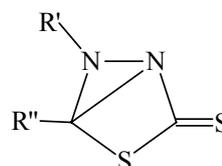
Os compostos atualmente conhecidos como mesoiônicos 1,3,4-tiadiazólio-2-tiolatos (2) foram sintetizados pela primeira vez em 1895 por Busch^{2, 3, 4, 5, 6}, que na época os chamou de “endo-tiadihidrotiadiazólio” e formulou para os mesmos as estruturas bicíclicas improváveis (3) e/ou (4).



(2)

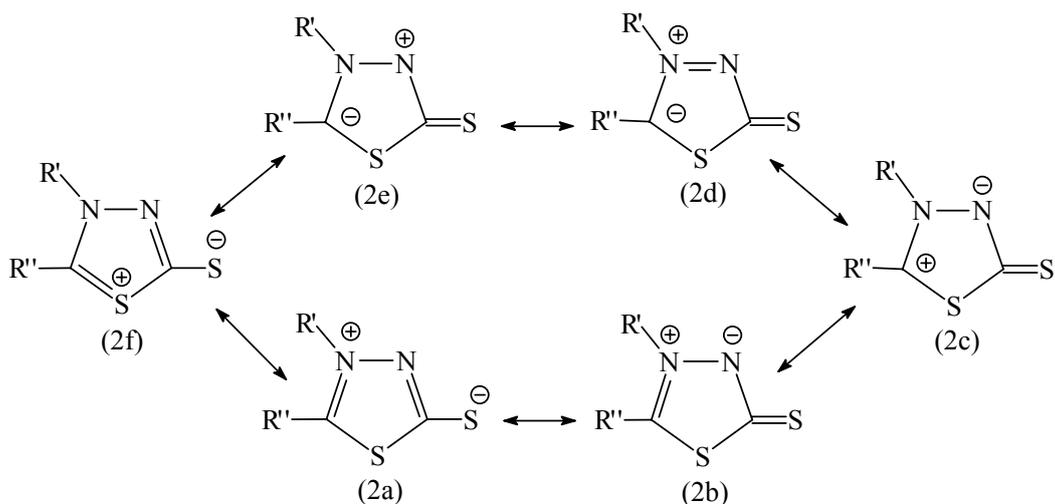


(3)

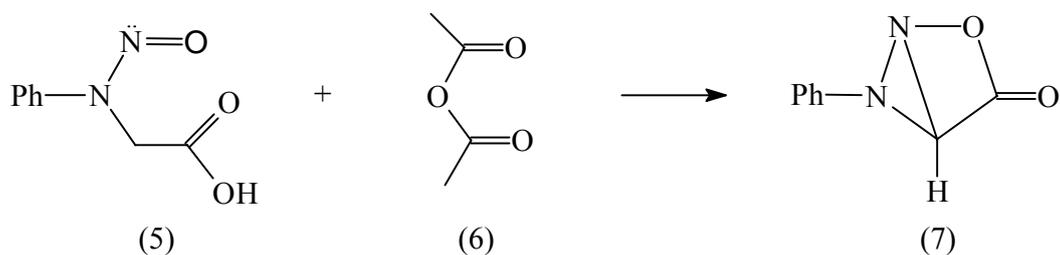


(4)

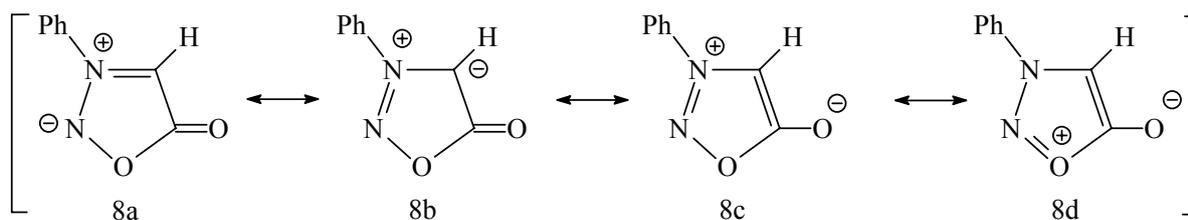
Com base em conceitos teóricos, Schönberg⁷, sugeriu em 1938 que os compostos sintetizados por Busch poderiam ser melhor representados por um dos anéis monocíclicos de cinco membros híbridos de ressonância das estruturas (2_a – 2_f).



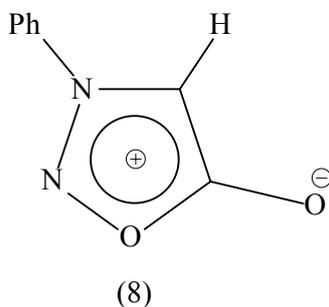
Em 1935, Earl e Mackney^{8, 9}, atribuíram a estrutura bicíclica (7) ao produto de reação entre a N-nitroso-N-fenil-glicina (5) e o anidrido acético (6). Posteriormente, eles verificaram que essa reação tratava-se de uma ciclodesidratação e atribuíram à estrutura bicíclica (7) o nome de “Sydnone”, por ter sido sintetizada na Universidade de Sydney, Austrália.



Considerando insatisfatória a estrutura (7), Baker e Ollis^{10, 11} 1949-1957, através de estudos de ultravioleta, sugeriram que esses compostos tinham caráter aromático e reconheceram-na como pertencente a uma família de compostos heterocíclicos, que não podem ser representados adequadamente por estruturas totalmente covalentes ou totalmente polares. Propuseram então que a sidnona fosse representada como híbrida de ressonância das diversas formas canônicas (8_a – 8_d),



ou seja, envolvendo no anel da estrutura (8) a presença de um caráter aromático devido ao número do tipo $(4n+2)$ de elétrons π , onde n é igual a 1.



Muitos estudos têm sido realizados sobre os compostos mesoiônicos, devendo-se ressaltar que a partir da década de 60, conseguiram-se avanços tanto na área de síntese como na de determinação estrutural.

1.2 - Conceito e definições de compostos mesoiônicos

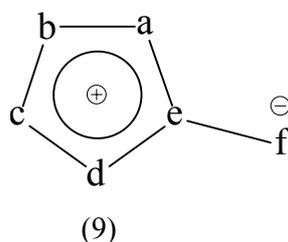
O conceito dos compostos mesoiônicos vem sofrendo modificações através dos anos. Em 1957 Baker e col¹⁰ sugeriram o termo “composto mesoiônico” para essa classe de substâncias heterocíclicas, por se tratarem de compostos com características ao mesmo tempo mesoméricas e iônicas.

O interesse despertado pela estrutura exata desses compostos levou a inúmeras publicações, destacando-se as de Baker e col¹¹ que, em 1949, propuseram a primeira definição para essa classe de compostos como segue: "(a) um anel aromático de 5 ou 6 membros que não é capaz de ser representado totalmente por uma estrutura covalente; (b) todos os átomos do anel possuem elétrons π para formar o sexteto deslocalizado; (c) o anel tem uma carga parcial positiva que é contrabalançada por uma carga negativa correspondente num átomo ou grupo exocíclico; (d) o anel deve ser plano ou quase plano e possuir considerável energia de ressonância".

A definição de compostos mesoiônicos, desde a sua formulação, tem sido objeto de muita controvérsia, devido ao conceito aromaticidade associada a essa classe de compostos. A discussão que se estabeleceu em torno desse assunto deu origem a uma série de estudos acerca da estrutura desses compostos, podendo ser encontrada em uma série de trabalhos e publicações sobre a definição desses compostos.

Em 1976, Ollis e Ramsden¹², propuseram modificação na definição original dos compostos mesoiônicos com o objetivo de restringir o uso do termo apenas aos compostos heterocíclicos de cinco membros.

Em 1978, uma nova abordagem desta questão foi sugerida por Potts¹³, que classificou os compostos mesoiônicos como um sistema heterocíclico de cinco membros que não pode ser representado por estruturas normais, covalentes ou polares, sendo melhor descrito por um híbrido de todas as formas possíveis carregadas, envolvendo no anel a presença de um caráter aromático do tipo $(4n+2)$ elétrons π . Segundo esta definição, compostos mesoiônicos são betaínas heteroaromáticas representadas pela estrutura geral (9), onde **a**, **b**, **c**, **d**, **e** e **f** são átomos ou grupo de átomos, ou derivados do carbono ou heteroátomos.



Atualmente, essa definição¹⁴ está apropriadamente relacionada à definição de betaínas heterocíclicas mesoméricas conjugadas, onde betaínas mesoméricas são moléculas neutras conjugadas que podem ser representadas somente por estruturas dipolares nas quais as cargas positivas e negativas estão restritamente deslocalizadas dentro de um sistema π de elétrons. Desta forma, compostos mesoiônicos têm sido descritos como betaínas heterocíclicas mesoméricas conjugadas.

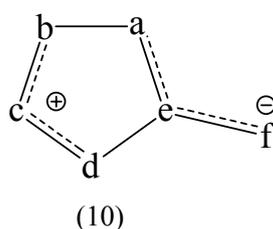
Em 1992 Miller, Simas e col.^{15, 16} lançaram duas novas definições para essa classe de compostos. A primeira¹⁵, baseada principalmente em evidências químicas, propõe: "Compostos mesoiônicos são betaínas com anéis de cinco membros poli-heteroatômicos, estabilizados por deslocalização de elétrons e com momentos dipolares não menores que 5D, nos quais elétrons e uma carga positiva estão deslocalizados sobre parte do anel e sobre grupos ligantes e nos quais elétrons e uma carga negativa, formalmente em um átomo α (normalmente um heteroátomo), estão deslocalizados sobre a parte remanescente do anel. A deslocalização de elétrons e carga negativa podem ser estendidas numa cadeia lateral ligada ao átomo α ".

A segunda¹⁶, baseada em conceitos teóricos, estabelece: "Compostos mesoiônicos são aqueles caracterizados por: (a) um anel plano de cinco membros com pelo menos uma cadeia

lateral cujo átomo α também esteja situado no plano; (b) um alto momento dipolar e (c) um alto momento quadrupolar".

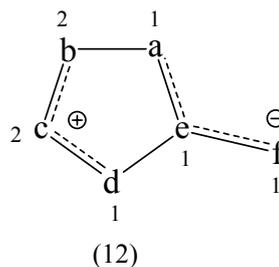
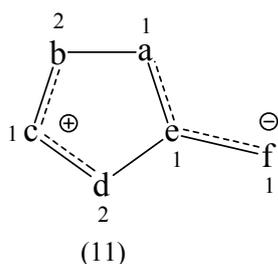
Com base nesses estudos experimentais e teóricos, eles refinaram este conceito¹⁷ definindo essa classe de compostos como sendo: "Compostos mesoiônicos são betainas heterocíclicas planas de cinco membros com pelo menos uma cadeia lateral cujo átomo α também está no mesmo plano do anel e com momentos de dipolo da ordem de 5D. Os elétrons estão deslocalizados sobre duas regiões separadas por duas ligações essencialmente simples. Uma região, a qual inclui o átomo α da cadeia lateral, está associada com o **HOMO** e uma carga π negativa, enquanto a outra está associada com o **LUMO** e uma carga π positiva".

De acordo com esta definição¹⁷ podemos afirmar que compostos mesoiônicos não são aromáticos apesar de serem altamente estabilizados por deslocalização de elétrons e cargas. A estrutura (10) é uma representação genérica para os compostos mesoiônicos, onde **a** – **f** são átomos ou grupo de átomos derivados de carbono ou heteroátomos.



1.3 - Classificação dos compostos mesoiônicos

Segundo Ollis e Ramsden^{12, 18, 19, 20}, os compostos mesoiônicos, dependendo das suas ligações e reatividade químicas, estão atualmente divididos em dois grupos distintos: tipo A e tipo B, os quais, conforme representação proposta mais recente para os compostos mesoiônicos¹⁷, são respectivamente representados por (11) e (12),

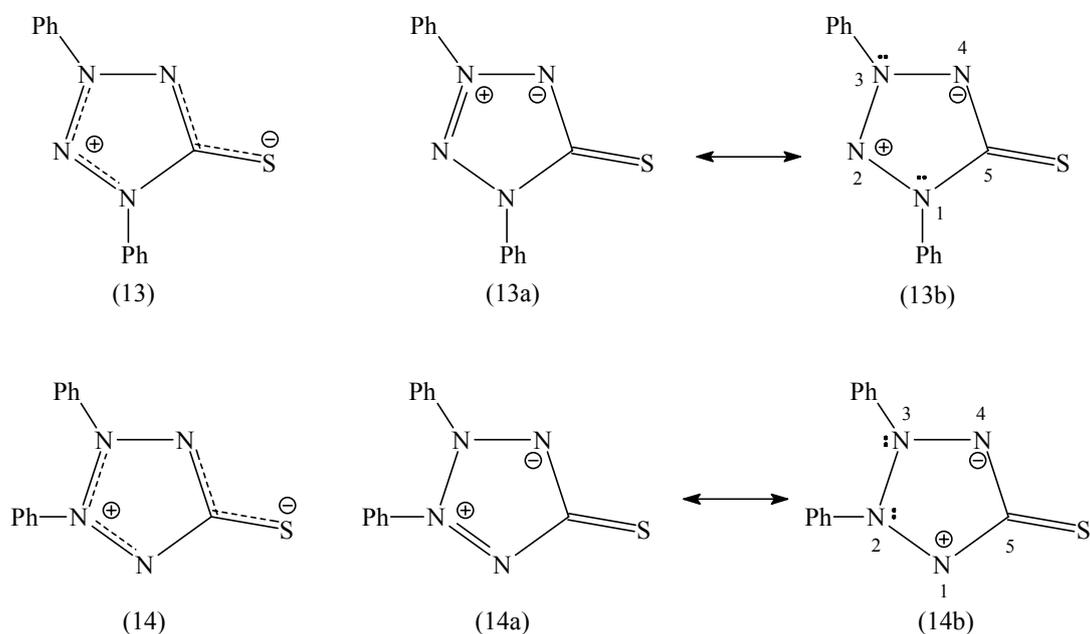


onde: **a**, **b**, **c**, **d**, **e** e **f** podem ser átomos de **C**, **N**, **O**, **S** ou **Se** e **1** e **2** representam o número de elétrons π com que cada átomo contribui, num total de 8 deslocalizados nas duas regiões do sistema, dos quais 6 desses elétrons pertencem ao anel de 5 membros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

Uma das propriedades que os diferenciam é o tautomerismo^{12, 21}. No caso do mesoiônico tipo A, o tautômero mais estável é o da forma fechada e, para o tipo B, a forma tautomérica acíclica corresponde a mais estável.

Assim, os compostos 1,3-difenil-1,2,3,4-tetrazólio-5-tiolato (13b) ilustram, como exemplo, os do tipo A, enquanto seu isômero desidroditizona (14b) os do tipo B.

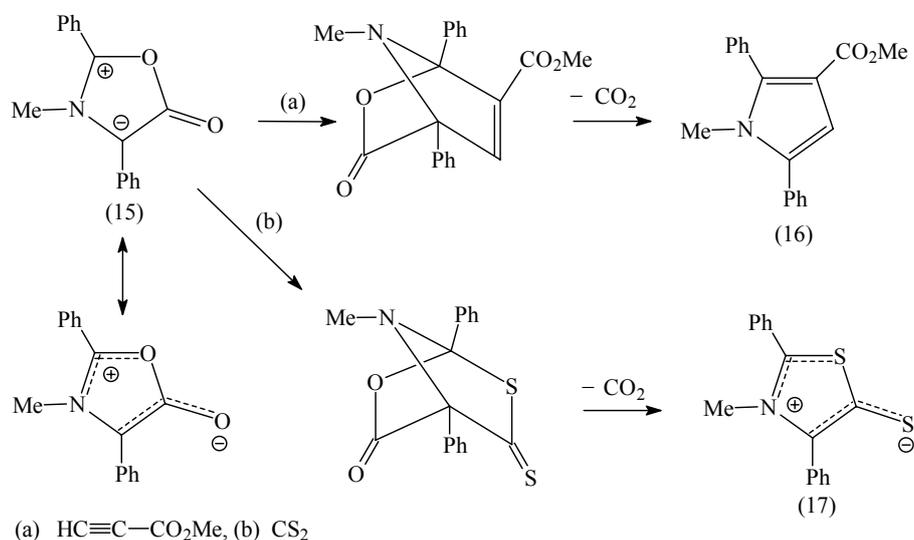
Esta diferença pode ser melhor compreendida, analisando-se as formas canônicas (13b) e (14b), onde a contribuição dos dois pares de elétrons na estrutura (13b), dos átomos de nitrogênio 1 e 3 (**b** e **d** na estrutura 11) está de acordo com o proposto por Ollis e Ramsden¹² para mesoiônicos do tipo A, enquanto que na estrutura (14b) esses pares de elétrons estão localizados nos átomos de nitrogênio 2 e 3 (**b** e **c** na estrutura 12), enquadrando-se nos compostos mesoiônicos do tipo B.



1.3.1 - Compostos mesoiônicos do tipo A

Um importante aspecto que caracteriza quimicamente os compostos mesoiônicos do tipo A é a participação destes nas reações de cicloadição e cicloversão 1,3-dipolar^{12, 21}. Um

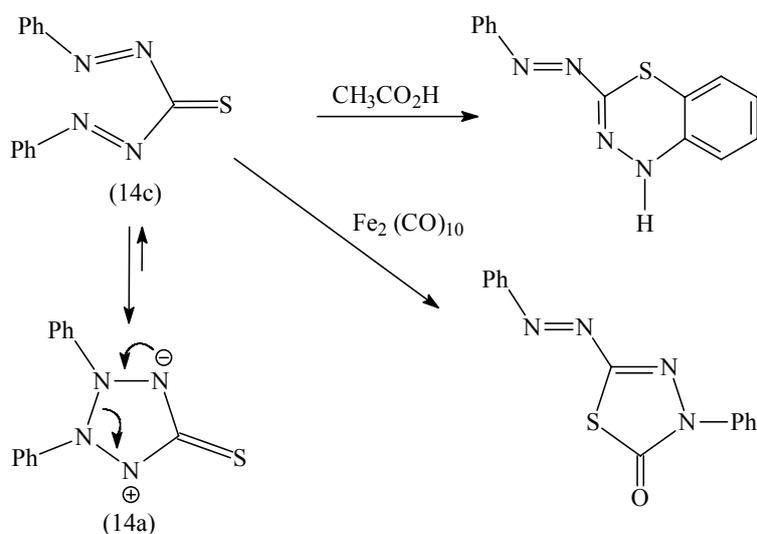
exemplo típico é a reação do mesoiônico 2,4-difenil-3-metil-1,3-oxazólio-5-olato (15) com os dipolarófilos (a) e (b), dando os produtos (16) e (17) respectivamente (esquema 1).



Esquema 1

1.3.2 - Compostos mesoiônicos do tipo B

Os compostos mesoiônicos do tipo B possuem propriedades químicas bem diferentes. A principal característica é que sofrem abertura do anel para formar tautômeros acíclicos¹². A reação de desidroditizona (14) é um exemplo de equilíbrio envolvendo os tautômeros (14a ↔ 14c) (esquema 2).



Esquema 2

Substituindo-se apropriadamente **a**, **b**, **c**, **d**, **e** e **f** nas estruturas (11) e (12) por átomos de carbono, nitrogênio, oxigênio e enxofre, obtêm-se 144 possíveis estruturas mesoiônicas diferentes do tipo A e 84 do tipo B. Conforme relato descrito na literatura¹², até 1980 já tinham sido encontradas as sínteses de 60 compostos mesoiônicos do tipo A e apenas 13 do tipo B.

As tabelas 1.1 e 1.2 a seguir mostram alguns sistemas mesoiônicos^{12, 18, 20, 22} dos tipos A e B respectivamente.

SISTEMAS MESOIÔNICOS DO TIPO A

Tabela 1.1: Alguns dos sistemas mesoiônicos tipo A descritos na literatura¹².

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

SISTEMAS MESOIÔNICOS DO TIPO B

Tabela 1.2: Alguns dos sistemas mesoiônicos do tipo B descritos na literatura¹².

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

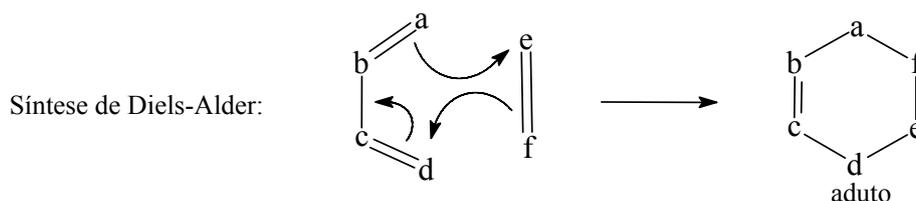
1.4 - Propriedades químicas dos compostos mesoiônicos

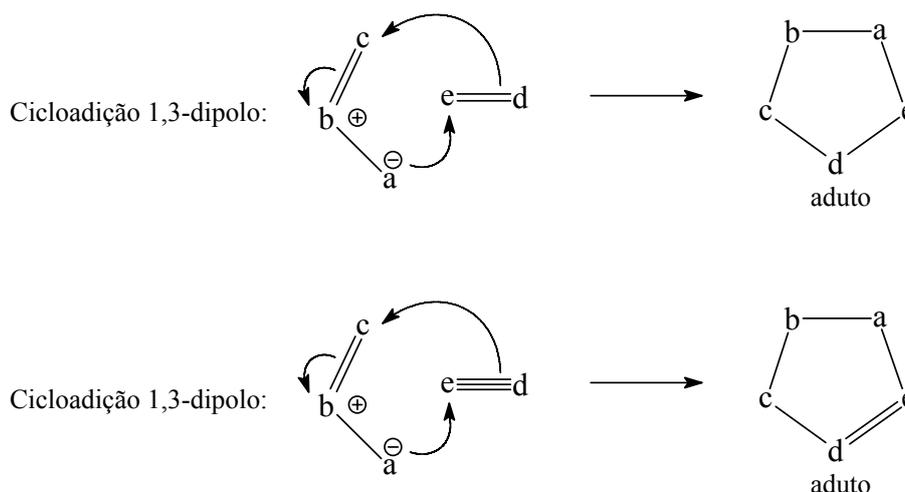
1.4.1 - Reação de cicloadição 1,3-dipolar.

A reação de cicloadição 1,3-dipolar acontece quando os dois reagentes se unem para formar um composto cíclico, formando duas novas ligações σ às custas de duas ligações π . As reações 1,3-dipolar são as mais comuns envolvendo compostos mesoiônicos e seguem o esquema ($3 + 2 \rightarrow 5$), que deve coincidir com um anel ciclopentagonal.

A reação de Diels-Alder é um exemplo de cicloadição em que anéis ciclotetraonais ($2 + 2 \rightarrow 4$) e ciclohexagonais ($4 + 2 \rightarrow 6$), ou seja, anéis de 4 e 6 membros são formados.

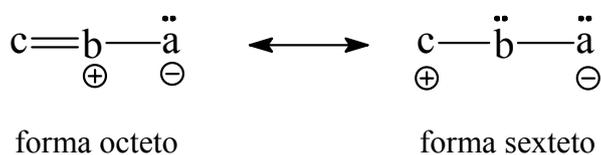
Reações de Diels-Alder e reações de cicloadição 1,3-dipolar²³ podem ser exemplificadas genericamente como segue (esquema 3).





Esquema 3

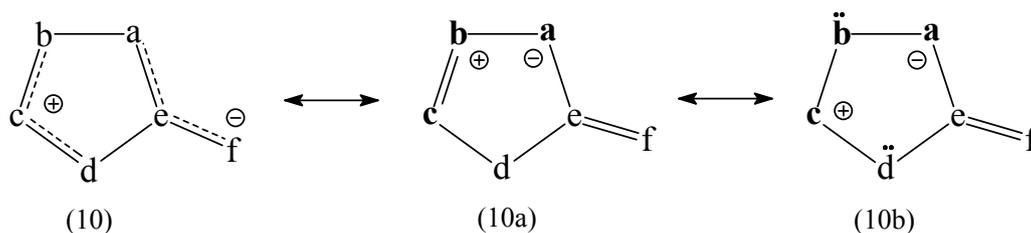
Podemos definir um 1,3-dipolo com estabilização por octeto, aquele no qual o átomo ‘c’ pode ser associado a um sexteto eletrônico, ou seja, sua camada de valência está incompleta (associada a uma carga positiva formal) e o átomo ‘a’ possui um par de elétrons não compartilhado (carregado negativamente),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



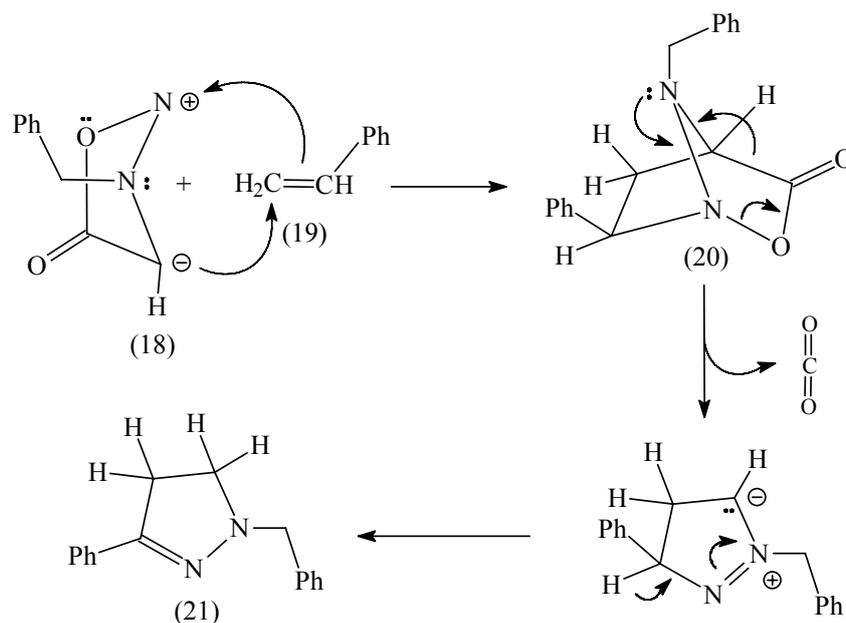
Segundo Huisgen²³, a estabilização deste 1,3-dipolo é possível quando o átomo central ‘b’ possui um par de elétrons não compartilhado capaz de compensar a deficiência eletrônica no átomo ‘c’ por formação de uma ligação dupla a esse átomo. Nesta outra estrutura mesomérica, todos os átomos que constituem o 1,3-dipolo possuem suas camadas de valência completas, sendo designadas como ‘formula de octeto’ e o dipolo é chamado, então, de ‘1,3-dipolo com estabilização interna por octeto’.

Nesta tese, utilizaremos tanto a estrutura sexteto quanto a octeto, dependendo do contexto em que forem empregados.

O caráter 1,3-dipolar de compostos mesoiônicos (10) pode ser visto através das seguintes formas canônicas, onde (10a \leftrightarrow 10b), constitui em um 1,3-dipolo com octeto e sexteto, respectivamente (esquema 4).



Um exemplo de reações de cicloadição e cicloneversão 1,3-dipolar, envolvendo as estruturas (10a \leftrightarrow 10b), foi realizado por Huisgen^{24,25}, com N-benzilsidnona (18) e um dipolarófilo olefinico (19). Ele determinou, através de estudos cinéticos, que a liberação de dióxido de carbono ocorre logo após a formação de um intermediário bicíclico (20) que raramente é isolado, seguido de rearranjo geralmente com formação de um único produto (21). Esta é uma rota sintética extremamente valiosa para sistemas heterocíclicos do tipo geral (21), especialmente quando o heterocumuleno liberado é dióxido de carbono (esquema 5).

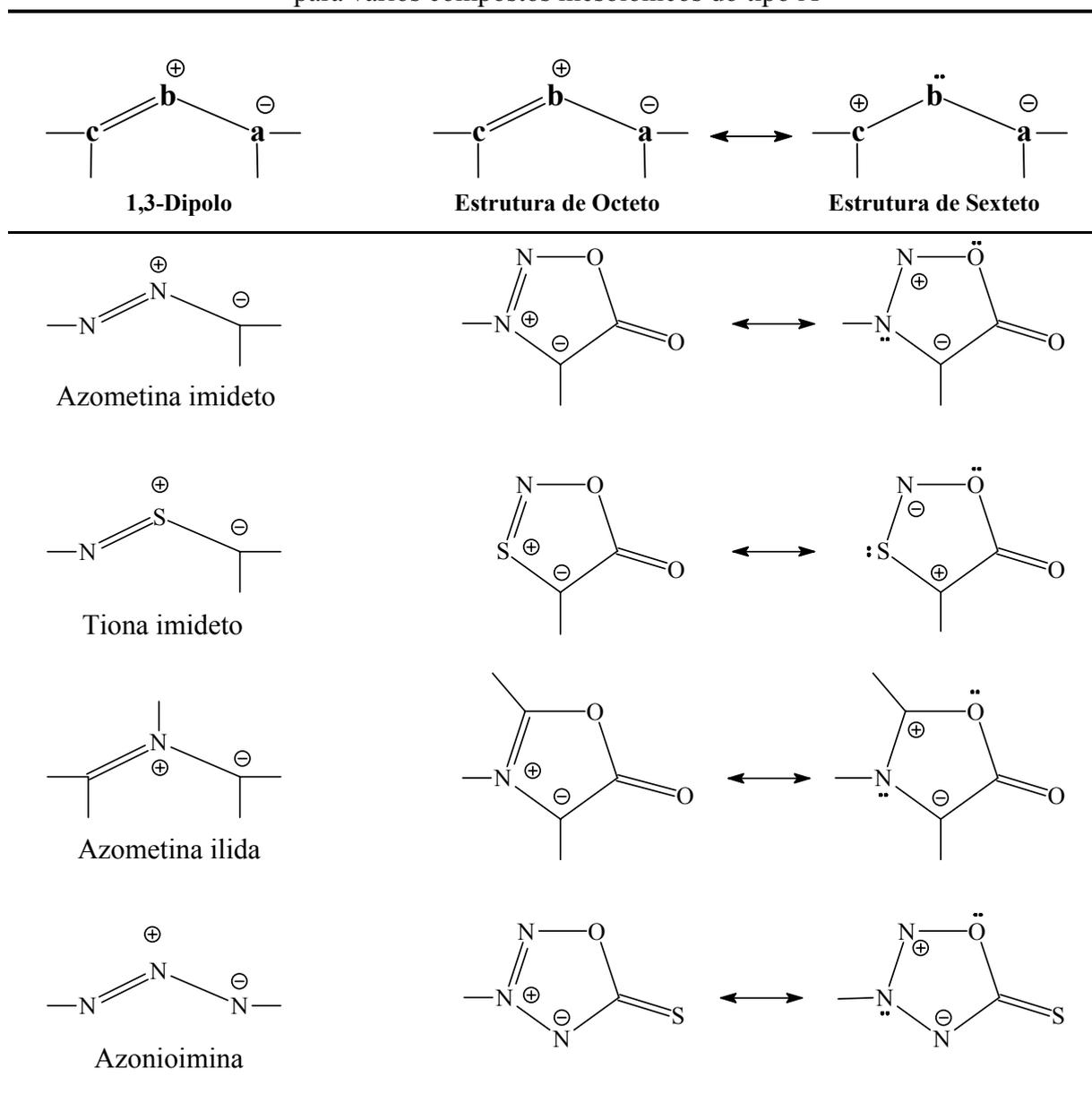


Esquema 5

A tabela 1.3, abaixo, apresenta os possíveis fragmentos do tipo 1,3-dipolar (10a \leftrightarrow 10b) que compõem alguns dos sistemas mesoiônicos do tipo A, “com estabilização interna por octeto”.

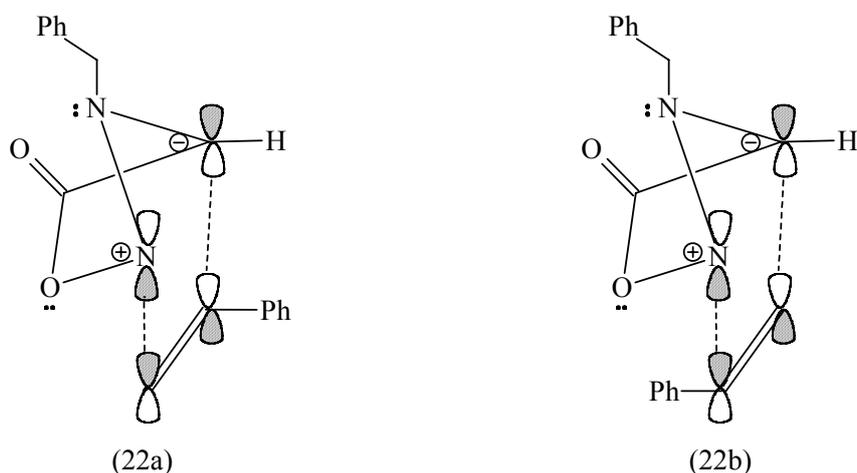
FRAGMENTOS 1,3-DIPOLAR PROPOSTOS PARA MESOIÔNICOS DO TIPO A

Tabela 1.3: Fragmentos 1,3-dipolar “com estabilização interna” (octeto e sexteto), proposto para vários compostos mesoiônicos do tipo A

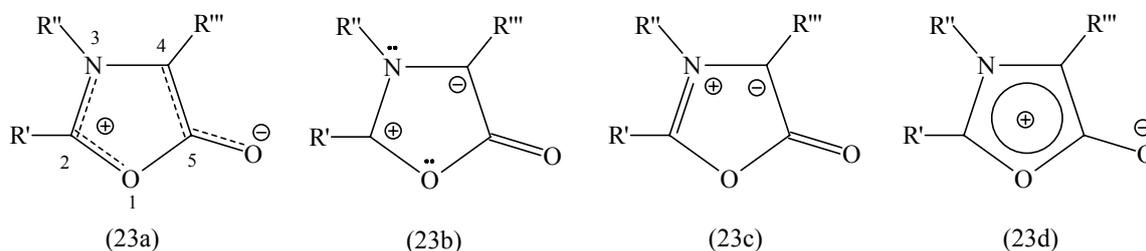


A seletividade^{23, 24, 25} da reação de cicloadição 1,3-dipolar pode ser explicada satisfatoriamente pelos coeficientes dos orbitais de fronteira.

As estruturas de 1,3-dipolo com sexteto (azometina imideto) representado na (tabela 1.3) para sidnonas mostram que na interação entre o sistema mesoiônico e o dipolarófilo há possibilidade de ocorrer duas modalidades de interação, conforme as possíveis estruturas (22a) e (22b). No entanto, dependendo do dipolarófilo (elêtron-doador ou eletro-aceitador), há possibilidades de ocorrer formação de isômeros conforme a formação dos intermediários bicíclicos (22a) e (22b), um exemplo ilustrativo é a reação mostrada no (esquema 5) onde o produto formado é sempre o (21).



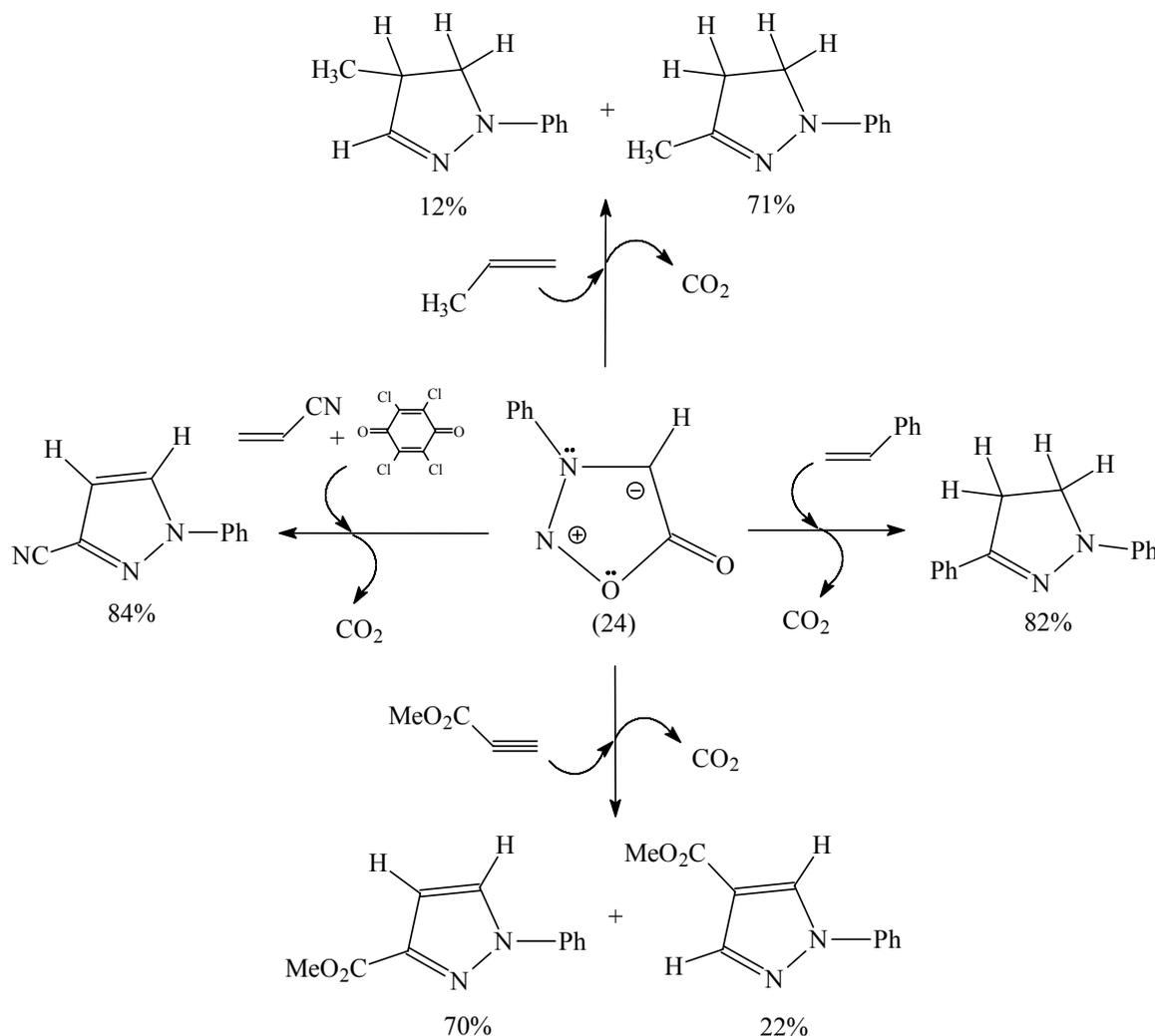
Através de resultados de estudos de cálculos teóricos realizados por Dewar e col.²⁶, observou-se que munchnona (23a) é o sistema mesoiônico mais reativo para sofrer cicloadição 1,3-dipolar. Estudos de infravermelho mostram que a ligação C–O exocíclico do sistema oxazólio possui um caráter considerável de ligação dupla. Os cálculos de distribuição de cargas formais mostram densidades altas de cargas positivas e negativas em C–2 e C–4, respectivamente, e pequena densidade de carga positiva em N–3. Os cálculos das geometrias e distribuições formais das cargas sugerem que os mesoiônicos não podem ser representados satisfatoriamente por uma estrutura clássica. As estruturas sugeridas (23a), (23b) e (23c) são as representações estruturais mais apropriadas e as estruturas (23d) são propostas incorretas.



Considerando os estudos realizados por Dewar e col²⁵, que estão em concordância com os estudos feitos por Miller, Simas e col¹⁷, verifica-se que as estruturas dos anéis mesoiônicos possuem duas regiões com cargas distintas separadas por ligações simples, que no caso das münchnonas (23a) são as ligações entre O-1 e C-5 e entre N-3 e C-4. Desta forma é apropriado considerar as estruturas (23a), (23b) e (23c) sexteto e octeto respectivamente como totalmente corretas para reações 1,3-dipolar e a estrutura (23d), como incorreta por não haver ressonância cíclica de elétrons π no anel¹³.

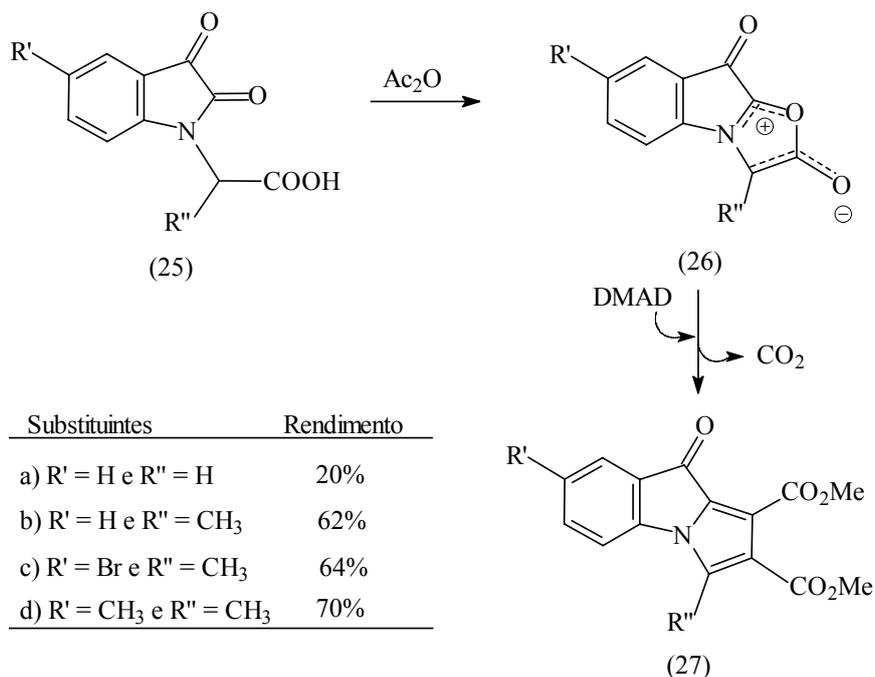
O aspecto mais importante do comportamento químico dos compostos mesoiônicos que contêm o 1,3-dipolo com estabilização interna com octeto (tipo A) é a sua participação em reações de cicloadição 1,3-dipolar com uma grande variedade de dipolarófilos.

Um grande número de reações envolvendo a regioselectividade de compostos mesoiônicos foi feita por Huisgen e col^{25, 26, 27}. Ele verificou que em reações de cicloadição e cicloversão 1,3-dipolar da N-fenilsidinona (24) com dipolarófilos olefínicos, tais como: estireno, propeno, acrilonitrila e ácido propargílico, ocorrem à formação de intermediários bicíclicos (22a) e (22b), quando podem ocorrer reações secundárias, mas, dependendo do dipolarófilo, pode-se obter apenas um dos produtos (esquema 6). Estas reações são de grande importância devido a regioselectividade apresentada por cada um dos dipolarófilos, mostrando a orientação preferida ou exclusiva dos produtos formados.



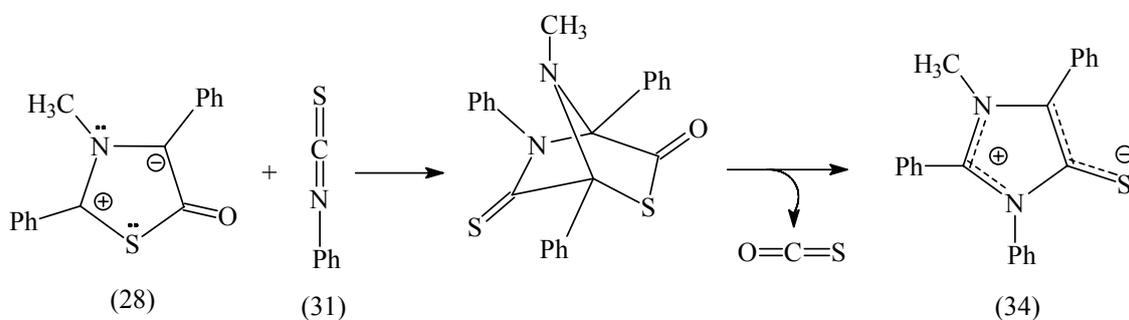
Esquema 6

Um bom exemplo de utilização de compostos mesoiônicos na obtenção de sistemas heterocíclicos muito complexos é a síntese de 9-oxo-9H-pirrolo-1,2-indol-1,2-dicarboxilatos (27)²⁸. Esses compostos, dotados de atividades hipoglicêmica e antineoplásica, foram obtidos por reações de ciclodesidratação dos ácidos isatina-N-acético substituído (25), com anidrido acético ou anidrido butírico. O mesoiônico 1,3-oxazólio-5-olato (26) reage, então, com o dicarboxilato de dimetilacetileno (DMAD) por uma cicloadição 1,3-dipolar, liberando dióxido de carbono e formando os produtos (27), como indicado na rota sintética (esquema 7).

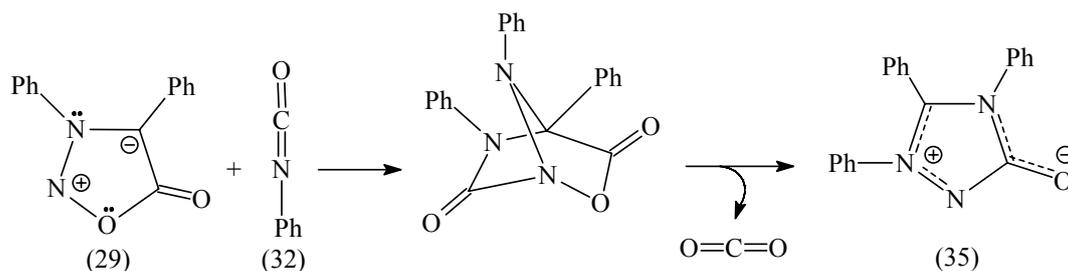


Esquema 7

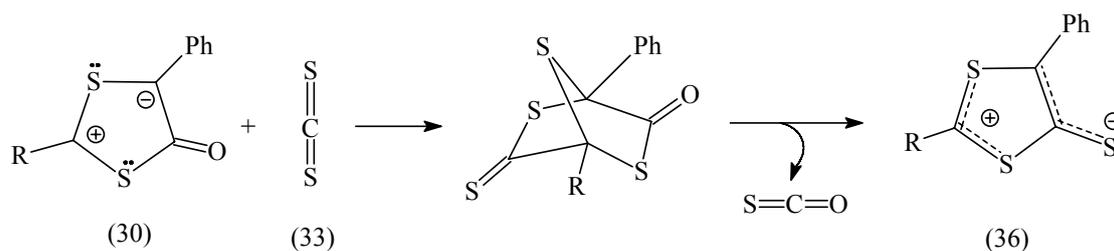
No esquema abaixo são mostrados três exemplos de reações de cicloadição 1,3-dipolar de compostos mesoiônicos do tipo 1,3-tiazólio-5-olato (28), 1,2,3-oxadiazólio-5-olato (29) e 1,3-ditiólio-5-olato (30), utilizando-se como dipolarófilos, isotiocianato de fenila (31), isocianato de fenila (32) e dissulfeto de carbono (33). Estas reações são de grande importância devido à formação de outros novos derivados mesoiônicos do tipo 1,3-diazólio-5-tiolato (34)²⁹ (esquema 8), 1,3,4-triazólio-2-tiolato (35)³⁰ (esquema 9) e 1,3-ditiólio-5-tiolato (36)³¹ (esquema 10) respectivamente. Essa possibilidade de interconversão entre sistemas mesoiônicos constitui-se em uma rota sintética extremamente útil no preparo de derivados de sistemas mesoiônicos, ou de difícil obtenção, ou não realizada pelas rotas sintéticas usuais.



Esquema 8

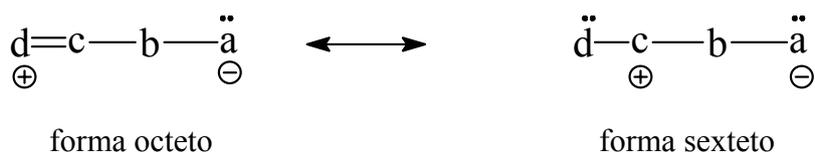


Esquema 9

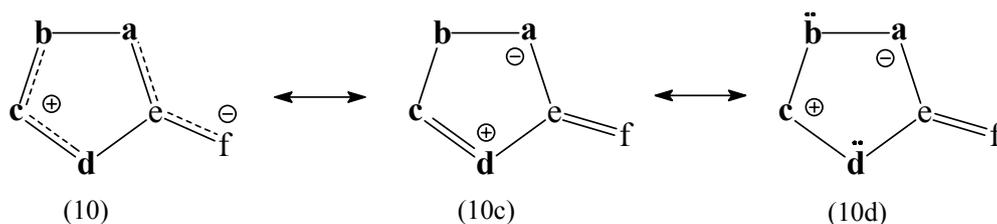


Esquema 10

Uma outra possibilidade de estabilização de um 1,3-dipolo exige a participação de um quarto elemento “d”, que pode ser associado a “c” para formar um sexteto eletrônico, ou seja, sua camada de valência fica incompleta (associada a uma carga positiva formal) e o átomo “a” passa a possuir um par de elétrons não compartilhado (carregado negativamente). Neste caso, o dipolo é descrito como “sem estabilização interna”, como indicado abaixo:

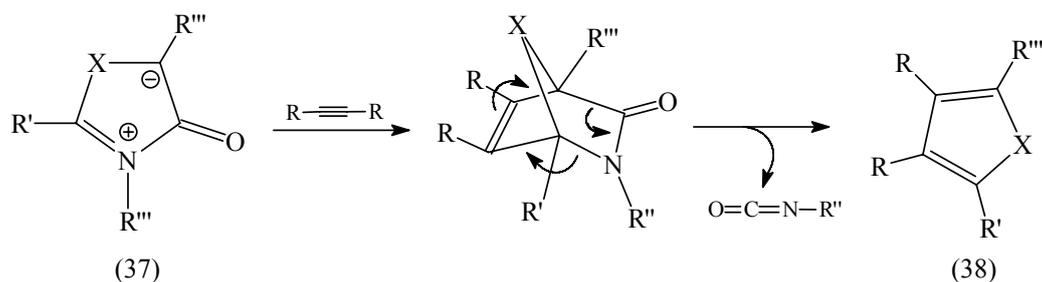


O caráter 1,3-dipolar de compostos mesoiônicos deste tipo pode ser visto através das seguintes formas canônicas (10c ↔ 10d), onde ($\text{d}^+ = \text{c} - \text{b} - \text{a}^- \leftrightarrow \text{d} - \text{c}^+ - \text{b} - \text{a}^-$), constitui um 1,3-dipolo.



Muitos dos derivados de pirrol³², furano³³, tiofeno³⁴, pirazol³⁵ e piridona³⁶ têm sido preparados em bom rendimento a partir de reações de cicloadição e cicloreversão 1,3-dipolar de compostos mesoiônicos e dipolarófilos olefínicos.

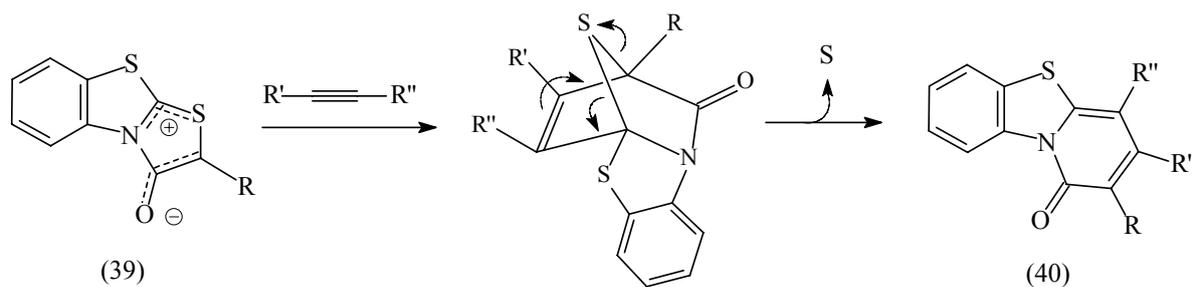
Um exemplo ilustrativo de reações 1,3-dipolar envolvendo as estruturas (10c ↔ 10d) é a reação dos mesoiônicos 1,3-tiazólio-5-olato (37) com alcinos, formando, normalmente, os derivados tiofenos (38, X=S)³⁴, furano (38, X=O)³³ e pirrol (38, X=NH)³² (esquema 11).



X = O, S ou NH

Esquema 11

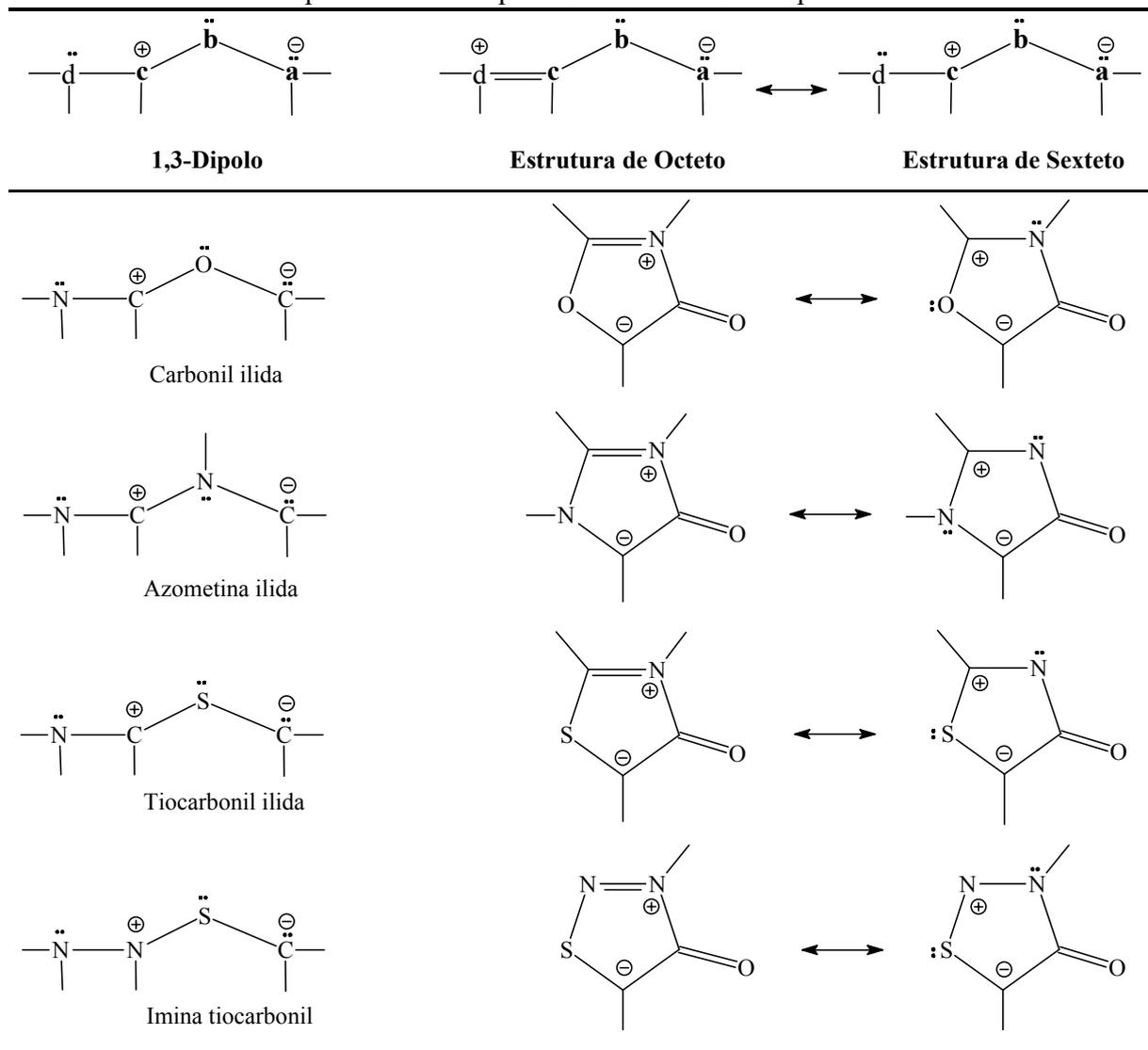
Já os derivados policíclicos do sistema 1,3-tiazólio-4-olato (39), por exemplo, reagem com alcinos formando normalmente o derivado piridona (40)³⁶ (esquema 12).



Esquema 12

A tabela 1.4 abaixo apresenta os possíveis fragmentos do tipo 1,3-dipolar (10c ↔ 10d) que compõem alguns dos sistemas mesoiônicos do tipo A, “sem estabilização interna com octeto”.

FRAGMENTOS 1,3-DIPOLAR PROPOSTOS PARA MESOIÔNICOS DO TIPO A

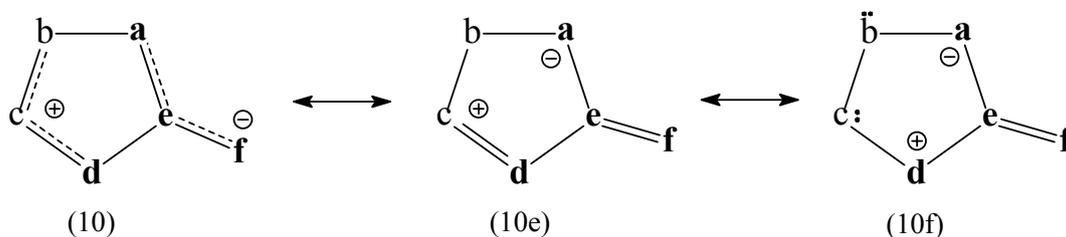
Tabela 1.4: Fragmentos 1,3-dipolar, “sem estabilização interna”, (octeto e sexteto) proposta para vários compostos mesoiônicos do tipo A.

1.4.2 - Tautomerismo anel-cadeia

Um aspecto importante do comportamento químico dos compostos mesoiônicos do (tipo B) é a não participação em reações de cicloadição 1,3-dipolar com dipolarófilos¹².

Estes grupos de compostos são característicos porque o elemento central “e” dos 1,3-dipolos (10e ↔ 10f), associados à sua estrutura, é um átomo de carbono ligado ao átomo exocíclico do sistema mesoiônico e que não possui um par de elétrons não compartilhado para

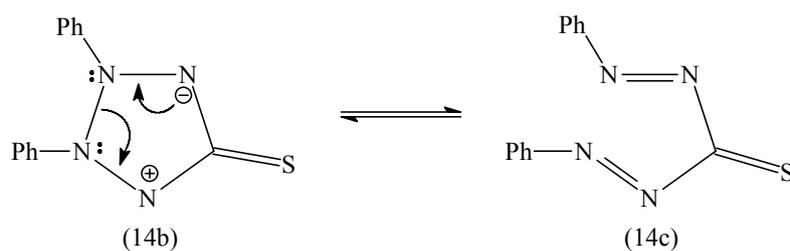
estabilizar “internamente” os 1,3-dipolos a eles associados, ou seja, o arranjo peculiar dos heteroátomos que compõem o anel não se traduz em uma distribuição tal que apresente características de 1,3-dipolo.



Uma importante característica de compostos mesoiônicos do tipo B é que sofrem abertura do anel para formar tautômeros acíclicos¹².

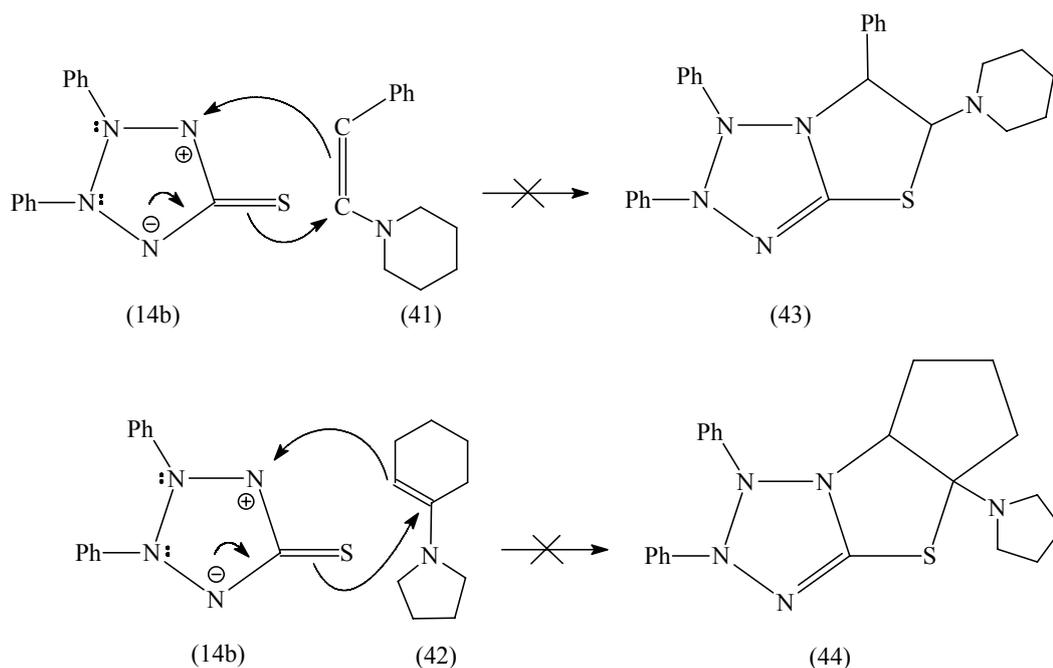
O tautomerismo anel-cadeia em compostos mesoiônicos do tipo B, cujo sistema não se comporta como um 1,3-dipolo sem estabilização interna com octeto tem possibilitado a explicação mecanística de várias reações destes sistemas heterocíclicos, ao contrário dos compostos mesoiônicos do tipo A, cujo sistema se comporta como 1,3-dipolo com estabilização interna com octeto.

Ollis e Ramsden¹², demonstraram que a desidroditizona (14), tomada como exemplo representativo por ser um dos compostos mesoiônicos do tipo B mais bem estudados pode participar de dois tipos distintos de reações de cicloadição que podem ser satisfatoriamente interpretadas em termos de equilíbrio envolvendo os tautômeros (14b ↔ 14c) (esquema 13).

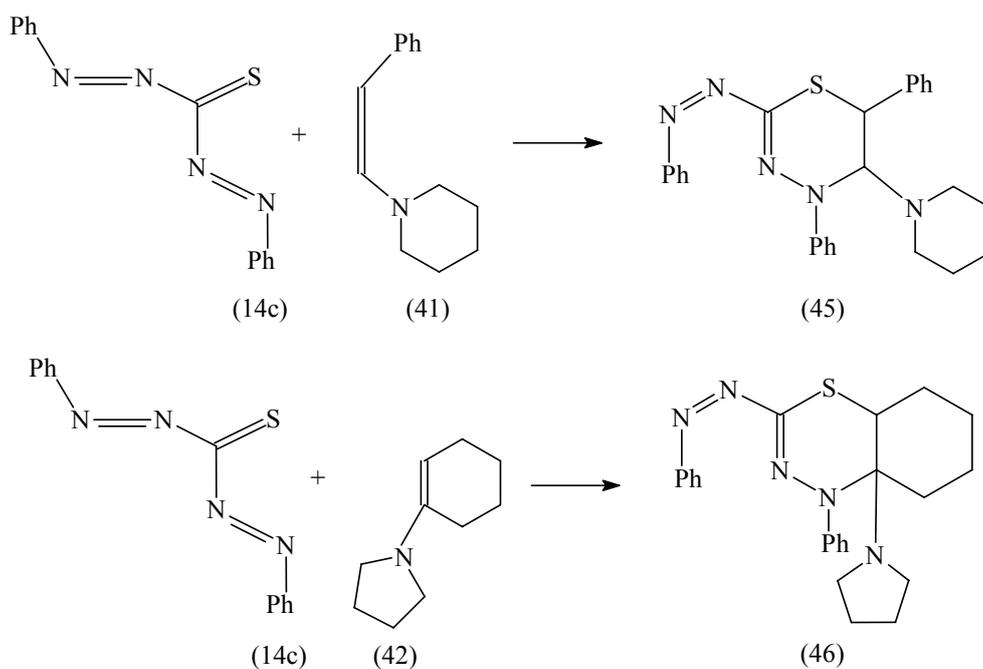


Esquema 13

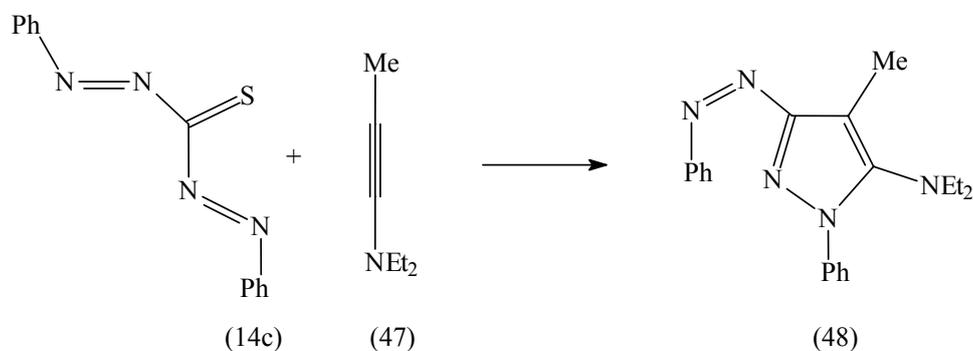
A reação da desidroditizona (14b) com dipolarófilos elétron-excedentes, como por exemplo, as enaminas β- piperidinoestireno (41) e pirrolidinociclohexeno (42) não conduz à formação dos produtos (43) e (44), respectivamente, por meio de seu intermediário tautômérico cíclico (14b) como se acreditava anteriormente³⁷ (esquema 14).



Estudos³⁷ baseados em cristalografia de Raios-X revelam que as estruturas corretas dos produtos destas reações são (45) e (46), respectivamente, evidenciados a partir de tautômeros acíclicos (14c) em reações $[\pi s + \pi s]$, como indicado nas representações a seguir (esquema 15).

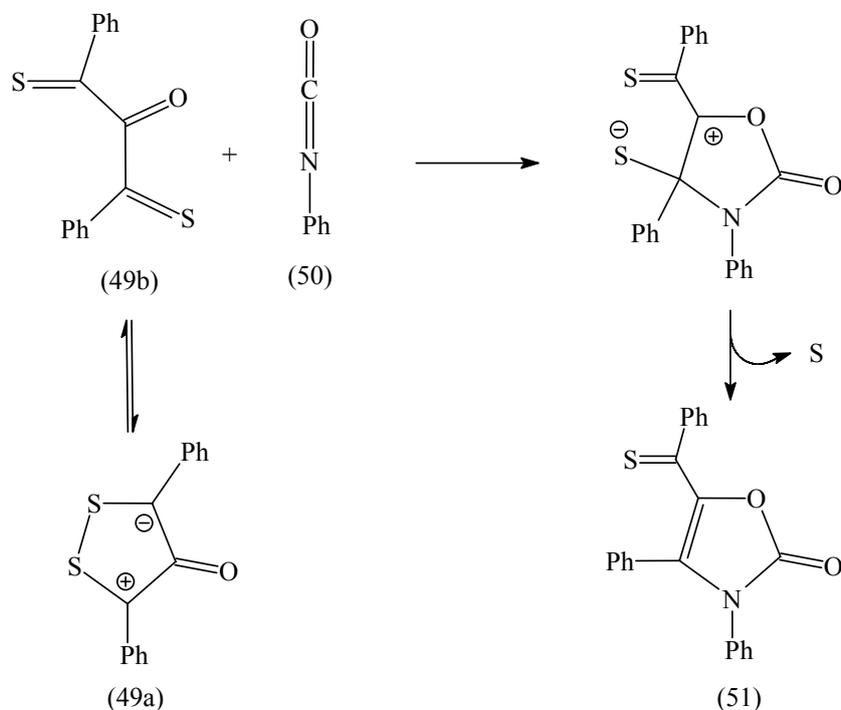


Um outro exemplo ilustrativo de reações envolvendo tautômeros acíclicos é a reação tautomero acíclico da desidroditizona (14b) com 1-dietilamino-propino (47), fornecendo derivado de pirazol³⁷ (48) com bom rendimento (esquema 16).



Esquema 16

Ainda outro exemplo bastante investigado, é a reação do mesoiônico 1,2-diazólio-4-olato (49) com fenil isocianato (50) dando o produto 1,3-oxazólio-2-ona (51)³⁸, por mecanismo que presumivelmente envolve a perda de enxofre (esquema 17).



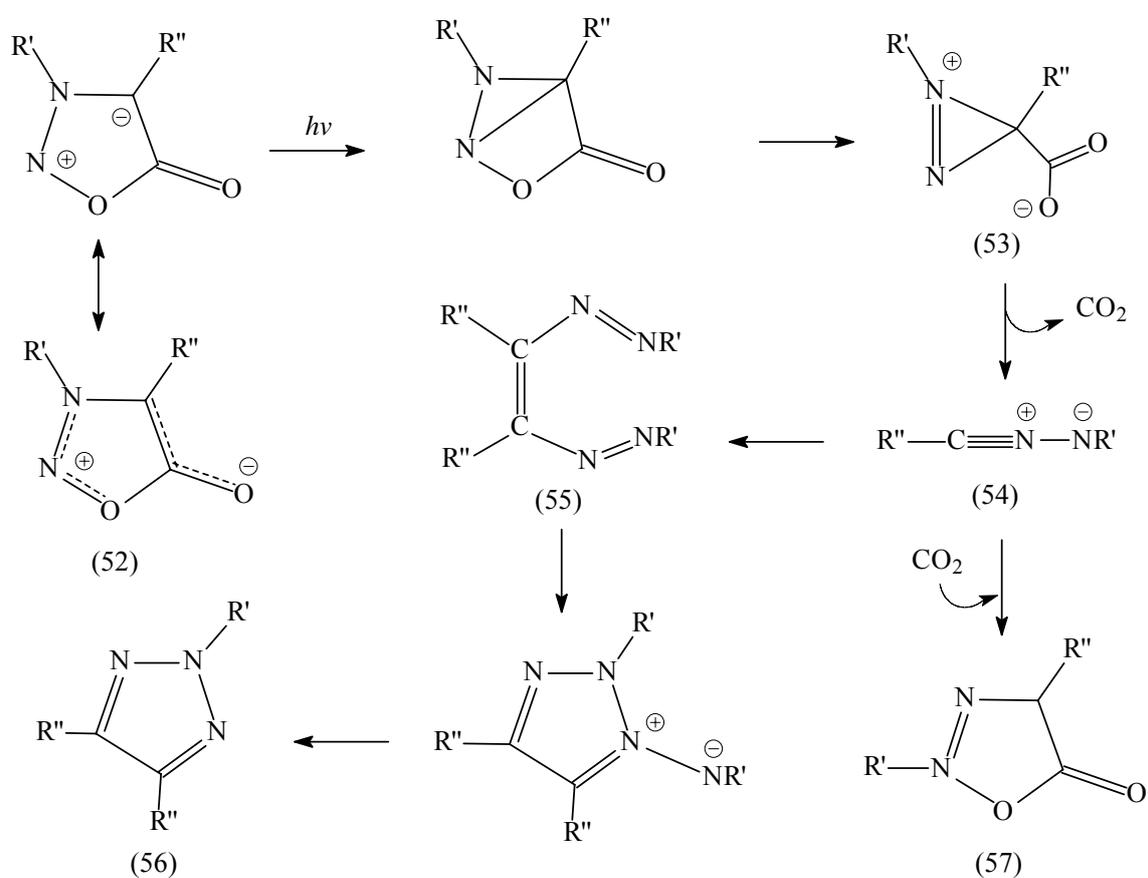
Esquema 17

A aplicação destes conceitos aos compostos mesoiônicos permite discriminá-los em dois grupos distintos de acordo com o tipo de 1,3-dipolo associado às suas estruturas. No primeiro grupo encontram-se os sistemas mesoiônicos do tipo A nos quais o arranjo peculiar dos heteroátomos que compõem o anel se traduz em uma distribuição eletrônica tal, que confere a esse anel, características de um 1,3-dipolo. O segundo grupo é constituído por compostos mesoiônicos do tipo B nos quais o elemento central “e” dos 1,3-dipolo associados às suas estruturas é um átomo de carbono ligado ao átomo exocíclico do sistema mesoiônico e que não possui um par de elétrons não compartilhado para estabilizar “internamente” os 1,3-dipolos a eles associados, ou seja, o arranjo peculiar dos heteroátomos que compõem o anel não se traduz em uma distribuição que apresente características de 1,3-dipolo.

1.4.3 - Fotoquímica

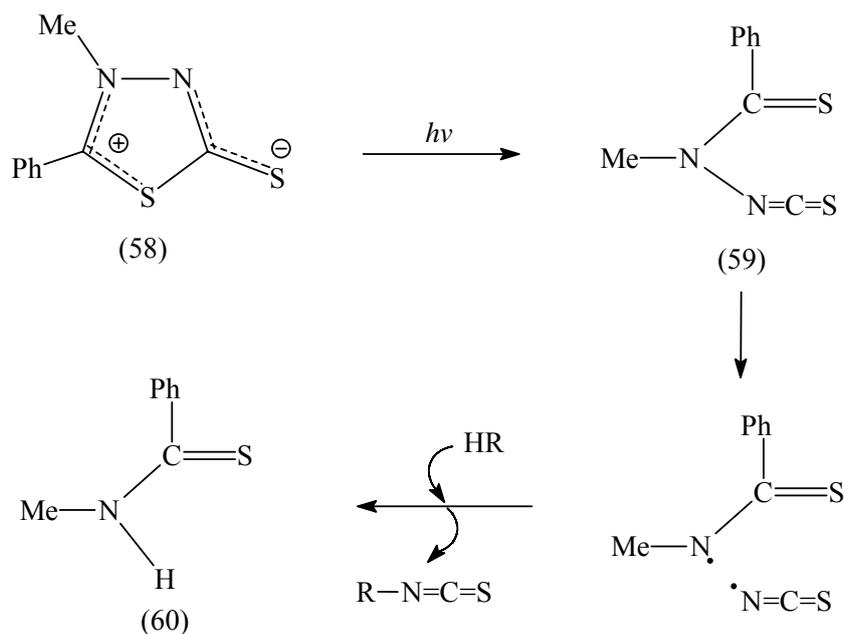
Um tipo de reação extremamente interessante e que nos últimos anos tem sido bastante investigada, são as transformações fotoquímicas de compostos mesoiônicos.

Estudos extensivos realizados por Gotthardt e Reiter³⁵, têm confirmado que a fotólise da sidnona (52) fornece usualmente os compostos 1,2,3-triazólio (56) e/ou 1,3,4-oxazólio-2-ona (57) como o produto maior. Estes autores sugeriram que a fotólise de fenilsidnona (52), gera o intermediário nitrilimina (54), que subsequente combina-se com a molécula de CO₂, para formar o derivado 1,3,4-oxadiazólio-5-ona (57). O derivado 1,2,3-triazólio (56) é também obtido a partir de nitrilimina (54) a qual é transformada em 1,2-bis-(fenilazoestireno) (55) e posteriormente no derivado (56), formado em menor quantidade (esquema 18).



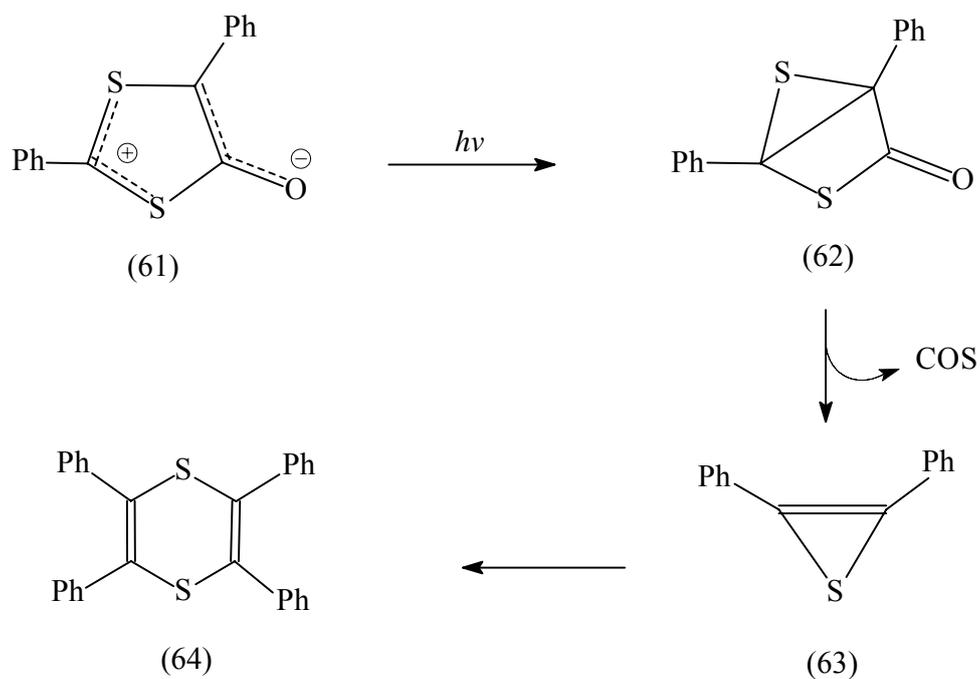
Esquema 18

Irradiação do mesoiônico 5-fenil-4-metil-1,3,4-tiadiazólio-2-tiolato (58) feita em acetonitrila por três horas, a temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio, usando uma lâmpada de mercúrio, forneceu o intermediário (59)³⁹. O acompanhamento da reação foi feito por medidas na região do infravermelho, em tempos convenientes, quando se verificou o aparecimento de bandas de absorção na região de 2060 cm^{-1} , típicas de $(-\text{N}=\text{C}=\text{S})$ do intermediário (59), o qual, tratado com HR fornece o N-metiltiobenzamida (60) (esquema 19).



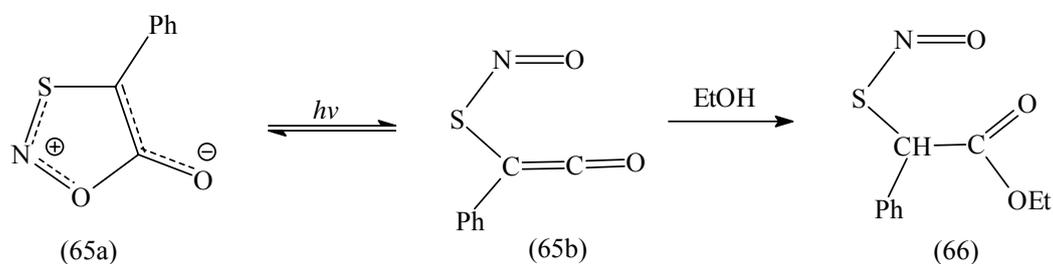
Esquema 19

A fotólise do mesoiônico 1,3,4-tiadiazólio-2-tiolato (61) em solução benzênica produz o composto (64)⁴⁰ com 19% de rendimento. Foi sugerida a participação do derivado bicíclico (62), que perde COS para dar o intermediário (63) (esquema 20).

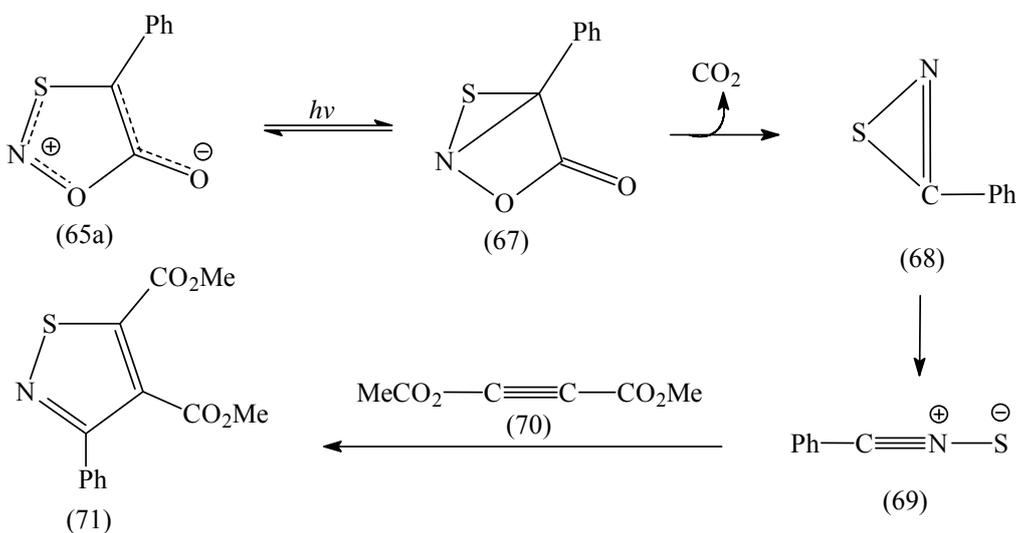


Esquema 20

A fotólise do mesoiônico 1,2,3-oxatiazólio-5-olato (65a) tem atraído especial atenção. Dois processos fotoquímicos diferentes têm sido identificados. No primeiro processo (esquema 21) a fotólise do mesoiônico (65a), gera reversivelmente o tautômero acíclico (65b), identificado espectroscopicamente a baixa temperatura. O mesmo reage com etanol, rendendo o éster (66)⁴¹. No segundo processo (esquema 22), envolve a participação do intermediário bicíclico (67), que perde dióxido de carbono via tiazirina (68), transformando-se em sulfeto de nitrila (69). O possível envolvimento de (69) é indicado pela formação do produto (71)^{42, 43} que é formado através da adição de acetilododicarboxilato de metila (70) ao meio reacional.



Esquema 21



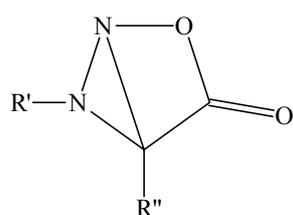
Esquema 22

1.5 - Representação

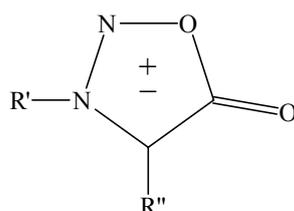
Calcula-se^{12, 18, 19, 20} que a substituição dos elementos **a**, **b**, **c**, **d** e **f** da representação (10) por combinações adequadas de átomos de carbono, nitrogênio, oxigênio e enxofre possa gerar cerca de 228 sistemas de mesoiônicos representativos. Contudo, não foi considerado neste cálculo a presença de selênio, que elevaria em muito o número de sistemas mesoiônicos representativos.

Representar um composto heterocíclico como uma estrutura mesoiônica não tem sido uma tarefa muito fácil e este problema parece que ainda vai continuar para aqueles que pesquisam esta classe de compostos.

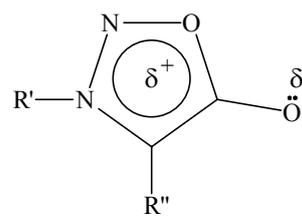
As estruturas abaixo encontradas na literatura, mostram as diferentes formas de representação, aqui exemplificadas para o sistema 1,2,3-oxadiazólio-5-olato (72a) – (72f).



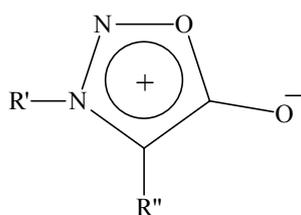
(72a)



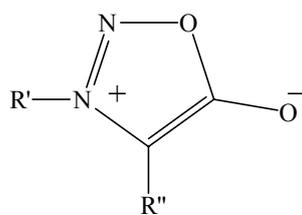
(72b)



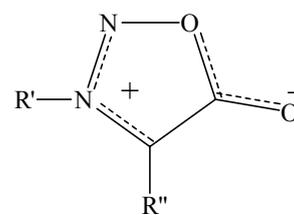
(72c)



(72d)



(72e)



(72f)

Dentre as diversas formas mostradas, a representação (72d) classificada¹⁸ como betaína heteroarômica, foi a mais comumente utilizada nestes últimos anos. A representação 72a não teve boa aceitação pelos químicos por se enquadrarem convenientemente entre moléculas orgânicas descritas como estruturas bicíclicas totalmente covalentes e/ou polares, já as representações (72b e 72c) são encontradas com maior frequência nos trabalhos mais antigos e, provavelmente não teve aceitação devido ao significado muito vago do símbolo (\pm) que pretende indicar a deslocalização das cargas positivas e negativas no anel.

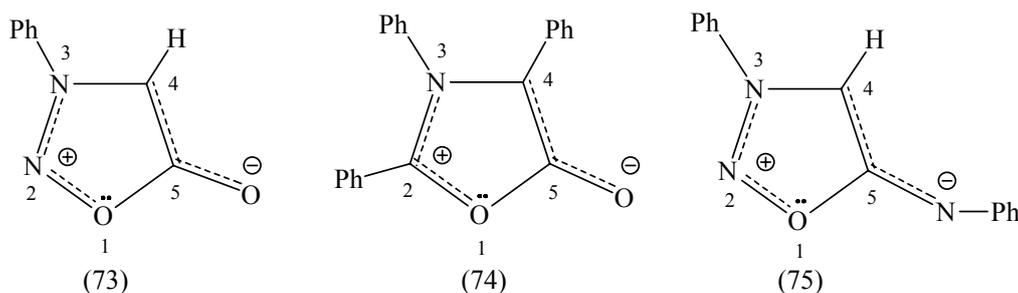
A estrutura eletrônica de (72d) enfatiza a polarização e a deslocalização de carga positiva dentro do sistema heterocíclico, levando, talvez, a uma falsa interpretação de que há uma completa deslocalização dos seis elétrons π sobre o anel e, conseqüentemente, que todos os átomos do anel estejam parcialmente carregados. A estrutura eletrônica (72e), caracteriza-os como betaínas heterocíclicas. Porém, a configuração (72f)¹⁷ é a mais convincente: caracteriza-os como betaínas heterocíclicas, onde os elétrons deslocalizados estão separados em duas regiões distintas onde o LUMO é o orbital molecular desocupado de energia mais baixa e o HOMO é o orbital molecular de energia mais alta.

Assim, utilizaremos nesta tese a representação (72f), que é a mais indicada, e também a (72e) dependendo do contexto em que forem empregadas.

1.6 - Nomenclatura dos compostos mesoiônicos

Existe na literatura uma série de nomenclaturas diferentes para os compostos mesoiônicos. Inicialmente, o termo mesoiônico surgiu para dar a idéia de uma estrutura intermediária entre a mesomérica e a iônica^{10, 12}.

Alguns compostos mesoiônicos têm nomes triviais tais como: N-fenilsidnona (73), münchnonas (74) e sidnona-imideto (75), conforme estruturas abaixo.

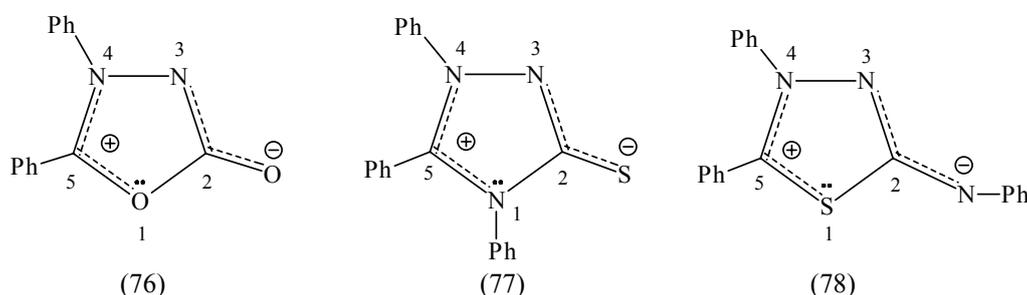


A nomenclatura utilizada pelo Chemical Abstracts está baseada em normas convencionais da IUPAC, denominando esse tipo de composto como derivados de hidróxidos anidros, por exemplo, no caso da sidnona. Neste caso, o nome da 3-fenilsidnona (73) seria: anidro-3-fenil-5-hidróxi-1-oxa-diazólio-hidróxido.

Além dessas nomenclaturas, existem outras que surgiram por pequenas modificações. Em nosso trabalho^{44, 45, 46, 47, 48}, usamos a nomenclatura que atualmente é mais utilizada e nos parece ser a mais adequada: a) a palavra mesoiônico vem escrita antes do nome do composto;

b) enumera-se o anel a partir do heteroátomo que possui um par de elétrons e contribui para formar o sistema π associado ao LUMO e a uma carga π positiva; c) quando há dois ou mais heteroátomos diferentes, para a numeração dos átomos que compõem o anel mesoiônico, adota-se a seqüência normalmente empregada para compostos heterocíclicos, ou seja, obedece-se à seguinte seqüência em ordem de prioridade: oxigênio, enxofre e nitrogênio d) o sistema que apresenta átomos de oxigênio, recebe o prefixo “oxa”, com átomos de nitrogênio “azo”, com átomos de enxofre “tia”, com selênio “selen”, o anel recebe o sufixo “lio” e o átomo exocíclico o sufixo “ato” e d) o átomo no qual o grupo exocíclico está ligado, pode receber, quando possível, o menor número e os derivados imideto são denominados aminida.

Sendo assim, a 3-fenilsidnona (73) seria denominada mesoiônico 3-fenil-1,3,4-oxadiazólio-5-olato, a münchnonas (74) seria mesoiônico 2,3,4-trifenil-1,3-oxazólio-5-olato, a sidnona-imideto (75) seria mesoiônico 3-fenil-1,3,4-oxadiazólio-5-fenilaminida e os derivados (76), (77) e (78) seriam mesoiônico 4,5-difenil-1,3,4-oxadiazólio-2-olato, mesoiônico 1,4,5-trifenil-1,3,4-triazólio-2-tiolato e mesoiônico 4,5-difenil-1,3,4-tiadiazólio-2-fenilaminida respectivamente, conforme as estruturas representadas abaixo



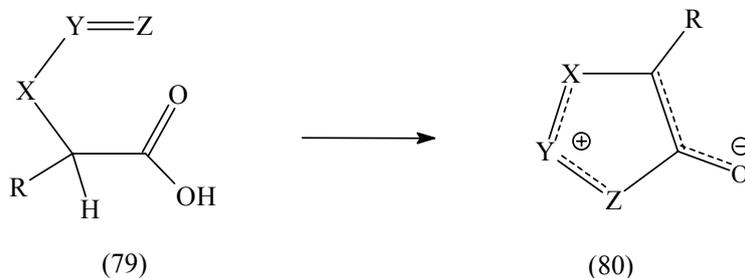
1.7 - Síntese de compostos mesoiônicos

Encontramos em revisões bibliográficas, uma série de métodos, que tem sido empregado na síntese de compostos mesoiônicos, dentre as quais podemos citar:

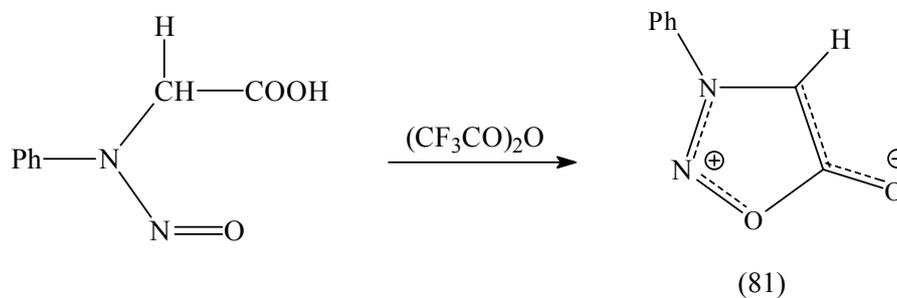
1.7.1 - Síntese envolvendo ciclodesidratação

Reações de ciclodesidratação de ácidos carboxílicos substituídos, tais como aminoácidos do tipo geral (79) contendo pelo menos um átomo de hidrogênio ligado ao átomo de carbono na posição α e que possua no meio reacional um grupo com caráter

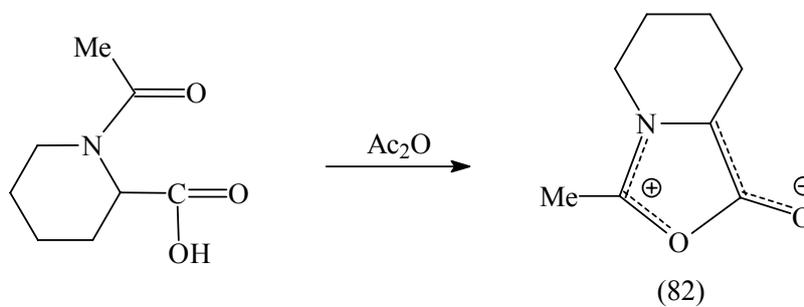
nucleofugitivo, com vários agentes desidratantes, tem sido muito utilizado na síntese de diversos sistemas mesoiônicos do tipo geral (80).



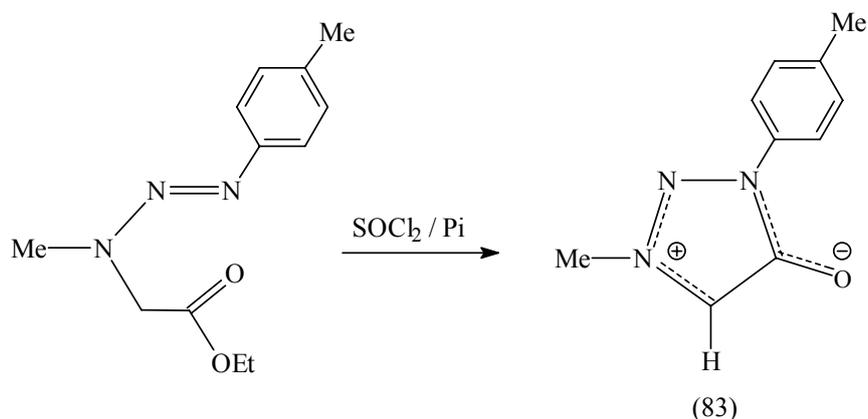
Dependendo da estrutura do sistema mesoiônico a ser formado, geralmente podem ser utilizados agentes desidratantes tais como: anidrido acético, anidrido trifluoroacético, cloreto de tionilo e N,N-diciclohexilcarbodiimida. As reações abaixo mostram, por exemplo, as sínteses de alguns derivados mesoiônico como: mesoiônico 1,4,5-oxadiazólio-2-olato (81)⁴⁹ (esquema 22), mesoiônico 1,3-oxazólio-5-olato (82)⁵⁰ (esquema 23), 1,2,3-triazólio-5-olato (83)⁵¹ (esquema 24) e 1,3-oxazólio-5-olato (84)⁵² (esquema 25) respectivamente.



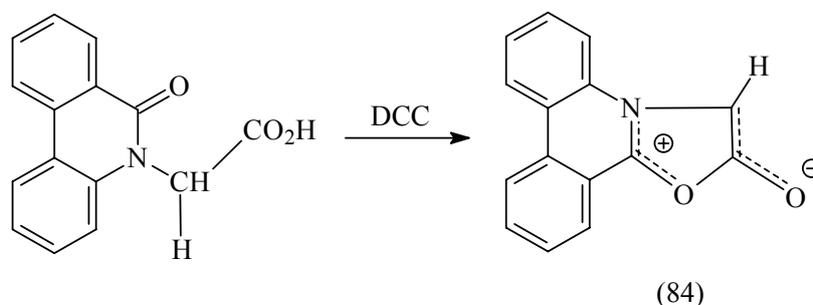
Esquema 22



Esquema 23



Esquema 24

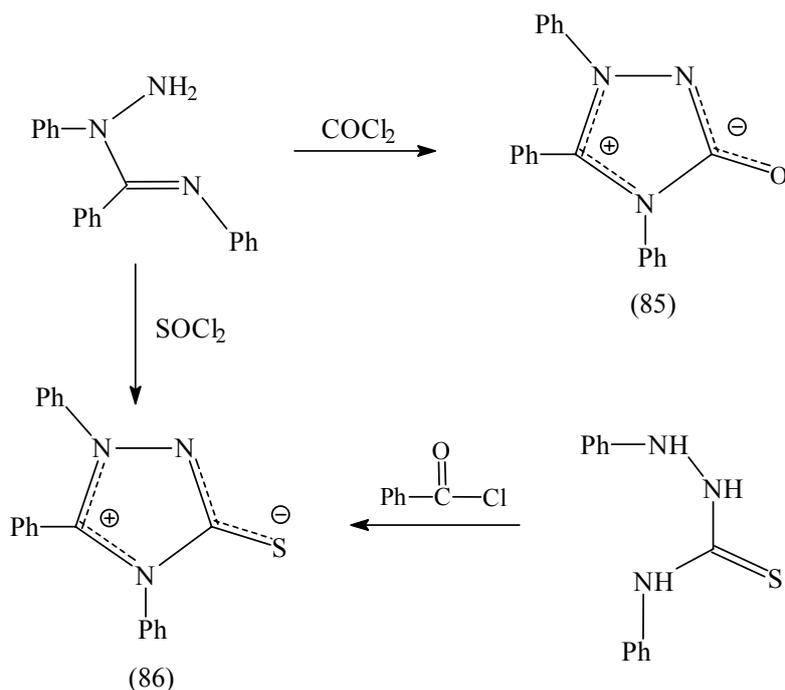


Esquema 25

1.7.2 - Ciclização de compostos hidrazínicos N, N-substituídos

Este procedimento é utilizado para a formação de sistemas mesoiônicos com grupo diazo ou triazo no anel. Os reagentes mais utilizados são: fosgeno, tiofosgeno ou cloretos de ácidos, etc.

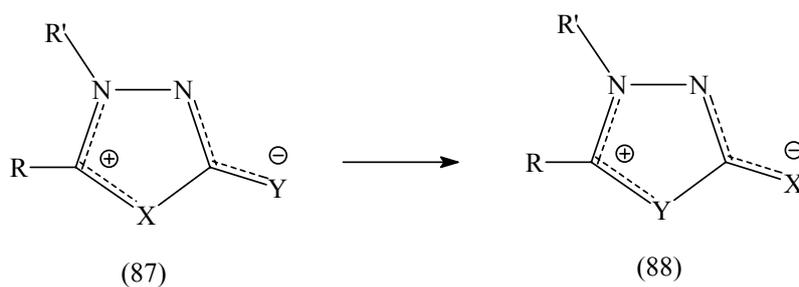
Alguns exemplos de reações para obtenção de compostos mesoiônicos^{51, 53} contendo pelo menos dois átomos de nitrogênio no anel, estão representados no esquema a seguir, onde a partir de ciclização de derivados hidrazínicos N, N-substituídos, obteve-se os derivados mesoiônicos 1,3,4-triazólio-2-olato (85) e 1,3,4-triazólio-2-tiolato (86) respectivamente (esquema 26).



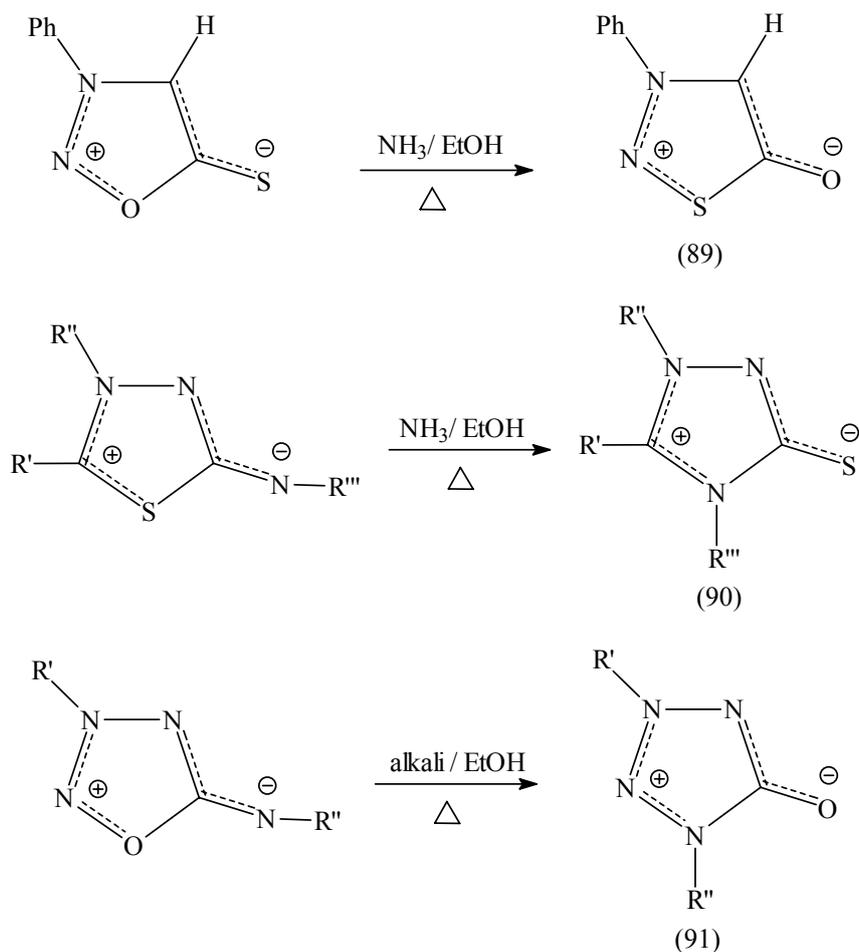
Esquema 26

1.7.3 - Interconversão de sistemas mesoiônicos

Alguns compostos mesoiônicos podem se interconverter no sentido de formar um isômero mais estável. É o caso, por exemplo, dos compostos que apresentam estruturas gerais do tipo (87) e (88).



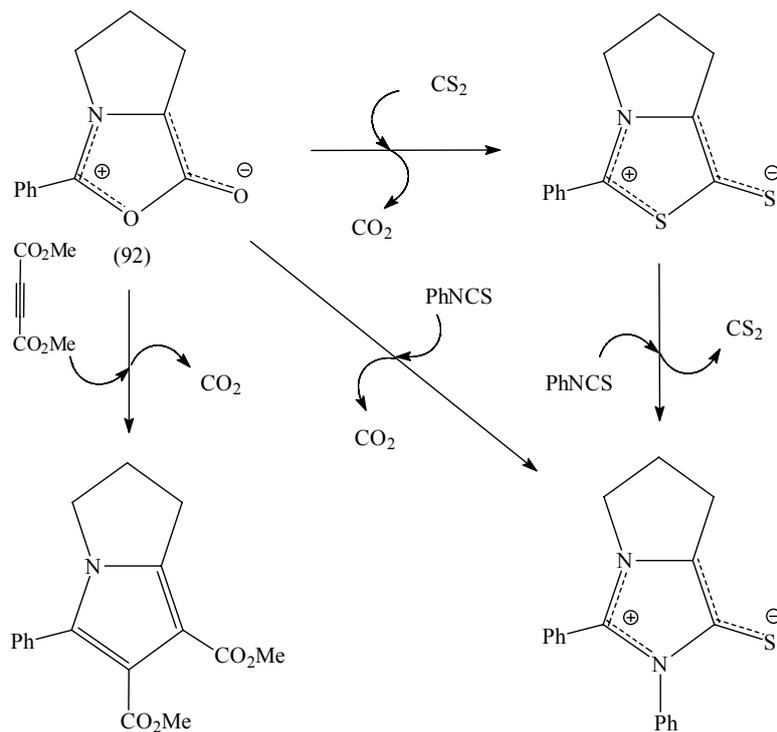
No esquema 27 a seguir são mostrados três exemplos ilustrativos, onde a interconversão ocorre pelo simples aquecimento de compostos mesoiônicos em metanol, etanol ou anilina fornecendo outro sistema isomérico mais estáveis tais como os produtos (89)⁵⁴, (90)⁵⁵ e (91)⁵⁶ respectivamente.



Esquema 27

1.7.4 - Reações de cicloadição e cicloversão 1,3-dipolar

Reações de cicloadição e cicloversão 1,3-dipolar têm sido empregadas com muito sucesso na interconversão de sistemas mesoiônicos. Este procedimento é bastante utilizado, tanto na preparação de derivados heterocíclicos não mesoiônicos, como também na preparação de outros novos derivados mesoiônicos de difícil obtenção por métodos convencionais. No esquema abaixo são mostrados três exemplos de reação de cicloadição e cicloversão 1,3-dipolar do mesoiônico 1,3-oxazólio-5-olato (92)^{57,58} com os respectivos dipolarófilos: dissulfeto de carbono, isotiocianato de fenila e dimetil acetilenodicarboxilato, fornecendo três outros novos compostos (esquema 28).

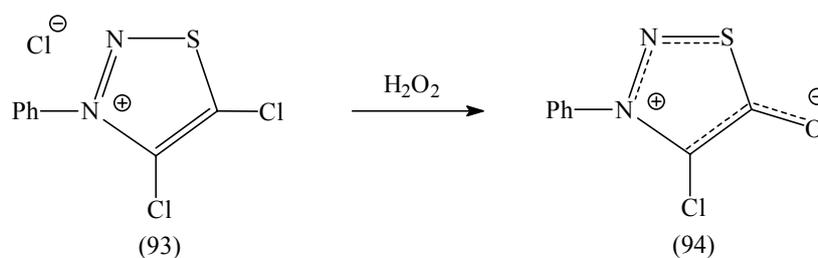


Esquema 28

1.7.5 - Obtenção a partir de cátions de heterocíclicos (ácidos conjugados)

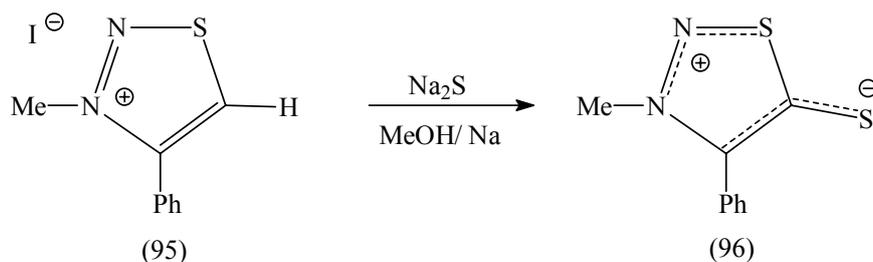
Uma outra síntese de compostos mesoiônicos consiste na obtenção destes a partir de cátions heterocíclicos (sal ou simplesmente ácidos conjugados). Estes derivados não apresentam nenhuma relação estrutural com compostos mesoiônicos, eles sofrem desprotonação ou desalquilação (neutralização) formando sistemas mesoiônicos correspondentes.

Um exemplo ilustrativo deste caso é a oxidação do sal diclorotiadiazólio (93) com peróxido de hidrogênio obtendo-se assim o mesoiônico 3-aryl-4-cloro-1,2,3-tiadiazólio-5-olato (94)⁵⁹ (esquema 29).



Esquema 29

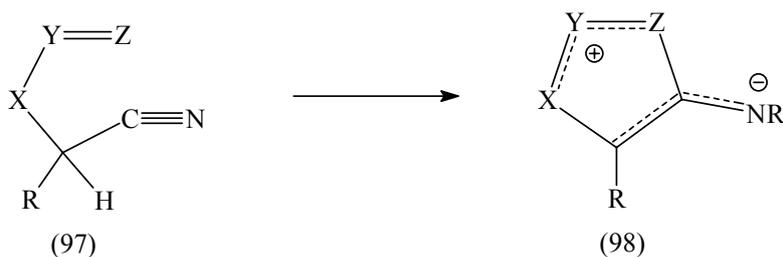
Um outro exemplo ilustrativo é o tratamento do sal iodeto 3-metil-4-fenil-tiadiazólio (95) com sulfeto de sódio e metóxido de sódio, fornece o mesoiônico 3-metil-4-fenil-1,2,3-tiadiazólio-5-tiolato (96)^{60,61} (esquema 30).



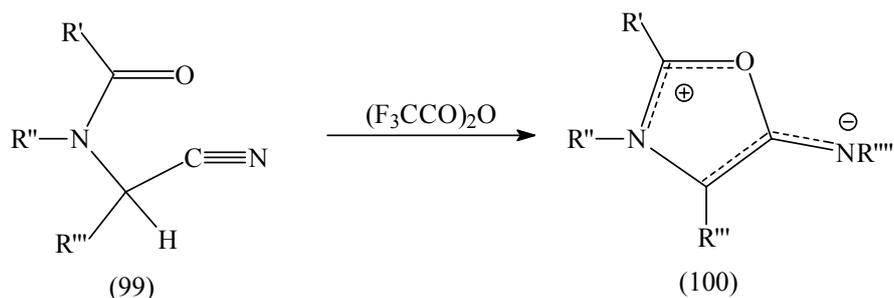
Esquema 30

1.7.6 - Síntese envolvendo nitrilas

Neste caso a etapa de ciclização envolve uma adição nucleofílica ao grupo nitrila. A utilização de nitrilas substituídas do tipo geral (97) em reações de ciclização constitui um método de fundamental importância na preparação de sistemas mesoiônicos do tipo geral (98), no qual o grupo exocíclico é um átomo de nitrogênio substituído (aminidas).

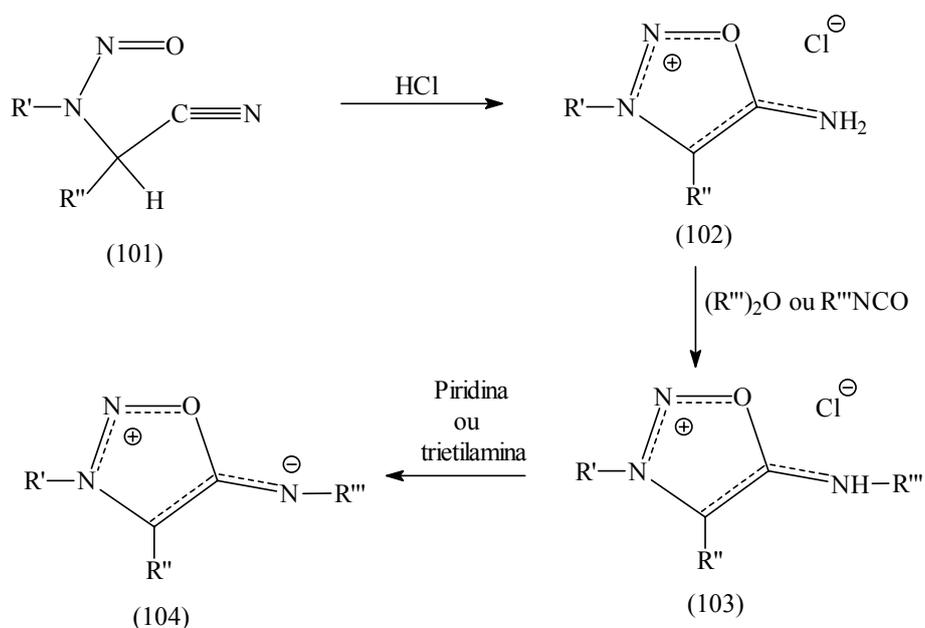


Um exemplo típico de reações de ciclização envolvendo nitrilas é a ciclodesidratação da nitrila (99; $R' = \text{ArCO}$ e $R'' = R''' = \text{H}$) usando anidrido trifluoroacético, dando o mesoiônico 1,3-oxazólio-5-N-acetilaminida (100; $R' = \text{ArCO}$, $R'' = R''' = \text{H}$ e $R'''' = \text{COCF}_3$)⁶². A estrutura N-acilada deste produto foi confirmada por RNM ¹³C (esquema31).



Esquema 31

Um outro exemplo ilustrativo é a obtenção da sidnona-aminida N-substituída (104). Geralmente, somente os ácidos conjugados (103; $R^1=R^2=H$) destes sistemas mesoiônicos são suficientemente estáveis, para que possam ser isolados. Meso-iônicos deste tipo podem ser obtidos a partir da ciclização envolvendo catálise ácida de N-nitroso- α -amino acetonitrila substituída (101)^{63, 64, 65}. Reação de 5-amino-oxadiazólio (102) com isocianato^{65, 66, 67, 68} ou anidrido⁶⁹ acético, fornece os meoiônicos N-carbonil-sidnona imina (103; $R^2=CONHR$) ou N-acetil sidnona imina (103; $R^2=COMe$) respectivamente. Frequentemente os ácidos conjugados dos derivados mesoiônicos (103) são tratados com piridina ou trietilamina, para formar a base livre dos meoiônicos N-carbonil-sidnona aminida (104; $R^2=CONHR$) ou N-acetil sidnona aminida (104; $R^2=COMe$) (esquema 32).

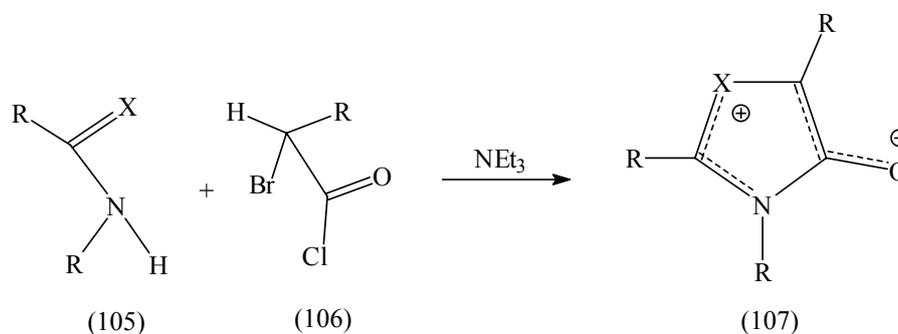


Esquema 32

Muitos trabalhos sobre sidnonas-aminidas N-substituídos, têm sido reportados devido à propriedades farmacológicas destes compostos, como é o caso de Sydnophen (103; $R'=\text{CH.Me.CH}_2\text{Ph}$, $R''=R'''=\text{H}$ e $X=\text{Cl}$) e Sydnocarb (103; $R'=\text{CH.Me.CH}_2\text{Ph}$, $R''=\text{H}$, $R'''=\text{CONHPh}$). Esta rota sintética tem sido muito utilizada na preparação⁶³⁻⁶⁸ de derivados dos seguintes sistemas mesoiônicos: 1,3-oxazólio-4-aminida; 1,3-oxazólio-5-aminida; 1,3-diazólio-4-aminida; 1,3-tiazólio-5-aminida; 1,3-tiazólio-4-aminida; 1,3-ditiólio-4-aminida; 1,2,3-oxadizólio-5-aminida e 1,2,3-triazólio-4-aminida.

1.7.7 - Reações entre 1,2-bieletrófilos e nucleófilos bifílicos

Os exemplos abaixo (esquema 33) ilustram as possibilidades sintéticas do método, onde a ciclização envolve a participação de uma amidina N, N-substituída (nucleófilos bifílicos do tipo 105), que reage em meio básico com cloreto de ácido 2-bromo-carboxílico (1,2-bieletrófilos do tipo 106), fornecendo sistemas mesoiônicos do tipo 1,3-tiazólio-4-olato (107; $X = \text{S}$)^{34, 36, 70, 71, 72} e 1,3-diazólio-5-olato (107, $X = \text{NH}$)³⁴. Este método permite a síntese de uma série de sistemas mesoiônicos com uma grande variedade de substituintes.



Esquema 33

1.8 - Propriedades espectrométricas e espectroscópicas de compostos mesoiônicos

Encontramos na literatura vários trabalhos específicos sobre espectrometria de RMN ^1H e ^{13}C , Massa e espectroscopia de IV de determinadas classes de compostos mesoiônicos.

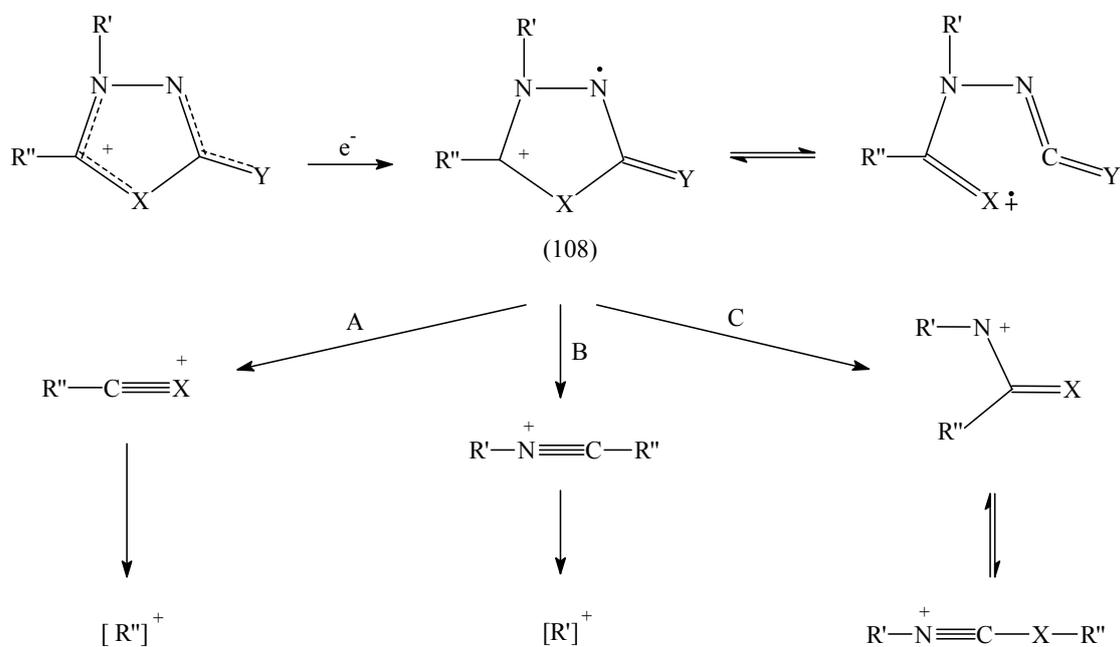
Em geral utiliza-se, para fins de identificação, algumas propriedades espectrométricas ou espectroscópicas que sejam mais ou menos características para os derivados de um mesmo sistema mesoiônico. Deste modo já se pode observar que há um grande número de revisões e trabalhos disponíveis para que se possa fazer caracterizações por métodos comparativos⁴⁵⁻⁴⁸.

Pretende-se nesta seção, apresentar um resumo de algumas propriedades espectrométricas e espectroscópicas de sistemas mesoiônicos que estejam direta ou indiretamente relacionados com os trabalhos desenvolvido nesta tese.

1.8.1 - Espectrometria de massa

Inúmeros trabalhos são encontrados na literatura sobre o estudo de espectrometria de massa de derivados mesoiônicos. O sistema anelar incomum desses compostos vem despertando grande interesse pelo estudo de suas fragmentações. De fato, a espectrometria de massa tem sido muito importante na elucidação da estrutura de compostos mesoiônicos.

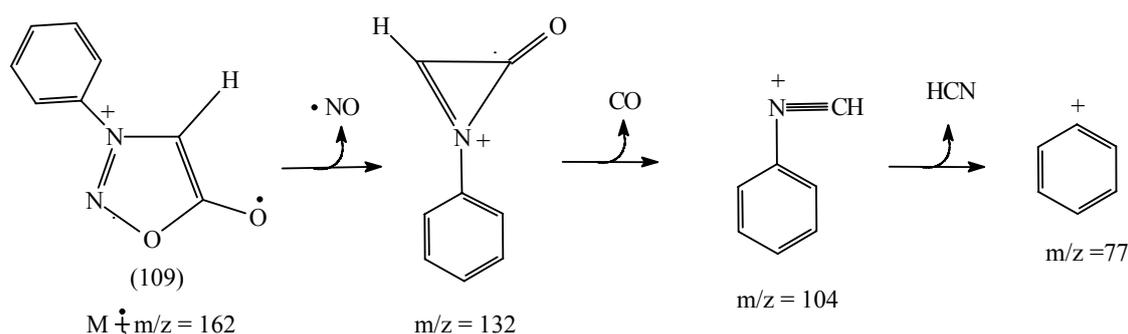
Ollis e Ramsden⁷³ analisaram o padrão de fragmentação de diversas classes de compostos mesoiônicos a partir da estrutura geral (108). O padrão de fragmentação proposto (esquema 34) é bastante simples, no qual o íon molecular aparentemente fragmenta-se em três caminhos principais, A, B e C. O caminho A forma o íon tioacílio $[R''-C \equiv X]^+$, que fragmenta-se posteriormente, dando o íon $[R'']^+$. O caminho B forma o íon nitrílio $[R''-C \equiv N^+-R']^+$, que por fragmentação origina o íon $[R']^+$. Em alguns casos, observa-se também a fragmentação pelo caminho C do íon nitrênio, na sua forma rearranjada $[R'-N \equiv C-X-R'']^+$.



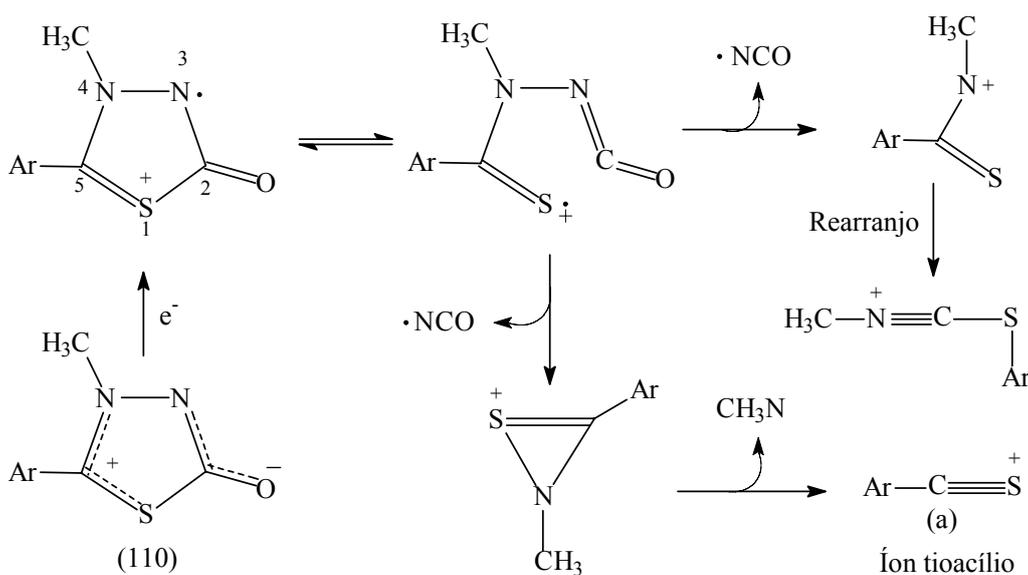
Esquema 34

Mostraremos a seguir os esquema de fragmentação dos sistemas mesoiônicos mais estudados até o momento.

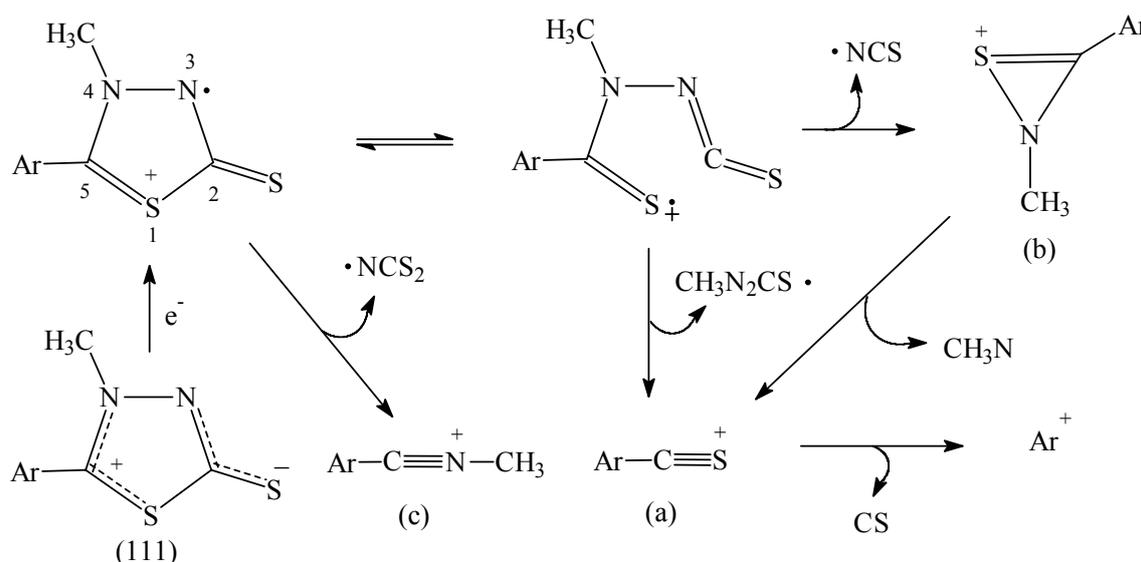
Dentre os compostos mesoiônicos, as fenilsidnonas (109) foram as mais estudadas e sua espectrometria de massa é a mais conhecida. O processo de fragmentação^{74, 75, 76} é caracterizado pela perda do grupo NO[•] do seu íon molecular, seguido pela eliminação de CO e HCN (esquema 35).



Considerando-se inicialmente os mesoiônicos pertencentes ao sistema 1,3,4-tiadiazólio-2-olato (110), diversas fragmentações^{77,78} foram estudadas e, em todos os compostos pertencentes a este sistema, mostra-se claramente a formação do íon tioacílio [Ar—C ≡ S]⁺. A fissão entre as ligações (C-5 e N-4) e (S-1 e C-2), leva à formação do íon tioacílio (a), que é o pico mais intenso do espectro (esquema 36).

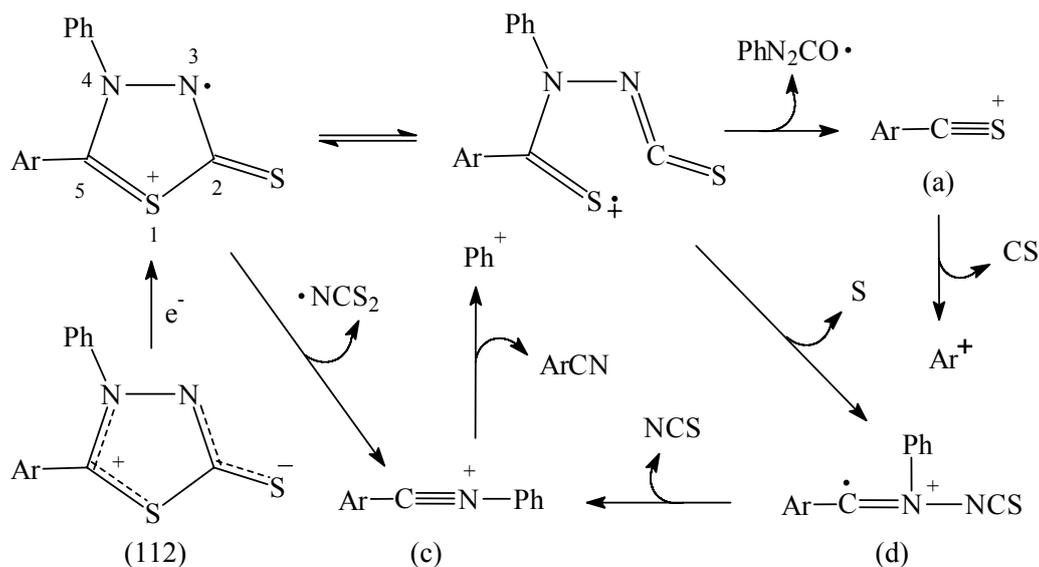


Em compostos mesoiônicos do sistema 1,3,4-tiadiazólio-2-tiolato (111), quando o átomo exocíclico é o enxofre, há mudanças no padrão de fragmentação⁷⁹ de acordo com o esquema 37, formando íons tioacílio (a) e arilnitrílio (b). Esta fragmentação não foi observada para mesoiônicos pertencentes ao sistema (110), no caso contendo átomos de oxigênio exocíclico. No entanto, esta fragmentação foi observada para compostos que possuem o grupo N-fenilimideto exocíclico⁷⁹. Foi observado, também, que nesses compostos que possuem o grupo N-fenilimideto exocíclico, ocorre fissão das ligações em (C-5 e S-1) e (N-4 e N-3), resultando na eliminação do radical isocianato e a formação de (b) que também leva à formação do íon tioacílio (a).

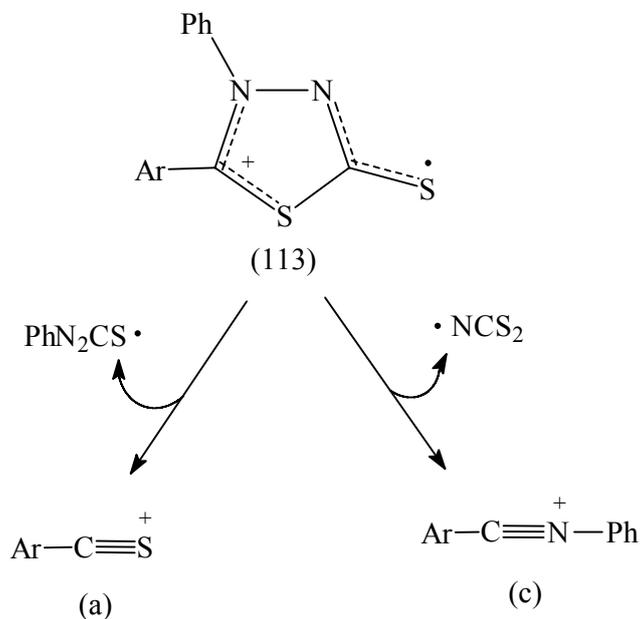


Esquema 37

Considerando o composto (112), com a introdução de um grupo fenila na posição N-4 do derivado (111), leva-se a uma mudança na fragmentação⁷⁹ desses compostos. Ocorre eliminação de enxofre atômico direto do íon molecular, levando ao intermediário (d), (esquema 38).

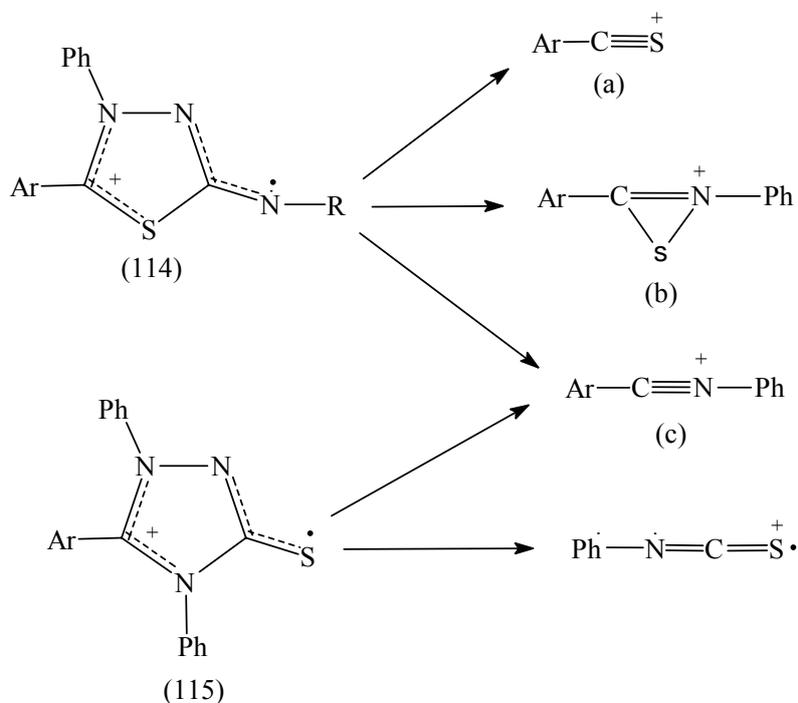


Mesoíônicos do sistema 1,3,4-tiadiazólio-2-tiolato (113a, R= Ph-CH₂-) sintetizados por Barbosa Filho⁸⁰, apresentaram fragmentos característicos de íons tioacélio (a) e arilnitrílio (c), seguindo os caminhos de fragmentações sugeridas por Ollis e Ramsden⁹⁹ (esquema 39).



Os compostos mesoiônicos do sistema 1,3,4-tiadiazólio-2-aminida (114a, Ar = *p*-Cl-C₆H₅ e R = *p*-Cl-C₆H₅) e (114b, Ar = *p*-Cl-C₆H₅ e R = *p*-F-C₆H₅) sintetizados por Athayde

Filho⁴⁶ possuem como fragmentos característicos os íons $\text{Ar-C(S)N}^+\text{-Ph}$ e $\text{Ph-C}\equiv\text{S}^+$. Entretanto, seus isômeros mesoiônicos 1,3,4-triazólio-2-tiolato (114)^{45, 46} são caracterizados pelos íons isotiocianio e nitrílo (esquema 40).



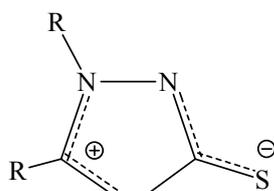
Esquema 40

Como podemos observar, a espectrometria de massa é uma ferramenta de grande utilidade para a determinação estrutural de compostos mesoiônicos, especialmente quando são isômeros estruturais que mostram fragmentos bem distintos.

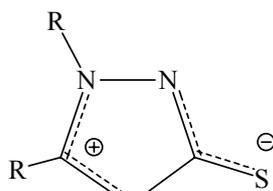
1.8.2 - Espectroscopia de infravermelho

A espectroscopia na região do infravermelho tem sido bastante utilizada na caracterização de compostos mesoiônicos.

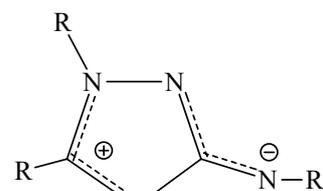
Conforme dados apresentados na literatura^{73, 81}, podemos observar que absorções para o estiramento (C-S) exocíclico dos derivados mesoiônicos 1.3.4-tiadiazólio-2-tiolato (116) e 1.3.4-oxadiazólio-2-tiolato (117) são de 1350 cm^{-1} e 1420 cm^{-1} , respectivamente. Os espectros⁷³ de IV de mesoiônicos do sistema 1,3,4-oxadiazólio-aminida (118) mostram fortes absorções na região de $1630\text{-}1670\text{ cm}^{-1}$, atribuídas ao grupo C-N⁻ exocíclico.



(116)

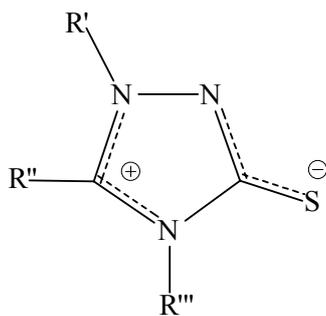


(117)

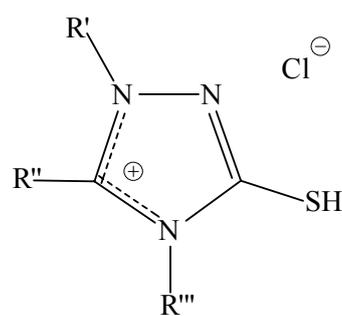


(118)

Compostos mesoiônicos do sistema 1,3,4-triazólio-2-tiolato (119) apresentam absorção devido ao estiramento da ligação (C-S⁻) em frequências variando entre 1320 a 1330 cm⁻¹, enquanto que os ácidos conjugados (120) deste mesmo sistema mesoiônico mostram absorção característica, mas geralmente muito fraca, em aproximadamente 2760 cm⁻¹ de estiramento S-H exocíclico^{45, 46, 47, 48, 82}.

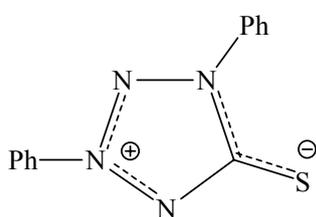


(119)

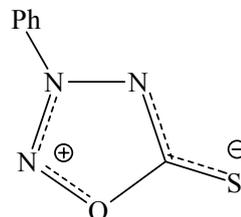


(120)

Derivados mesoiônicos (121) apresentam absorção entre 1365 e 1370 cm⁻¹, atribuídas ao estiramento da ligação (C-S⁻), considerada bastante próxima ao atribuído ao mesoiônico (122), 1365-1375 cm⁻¹.



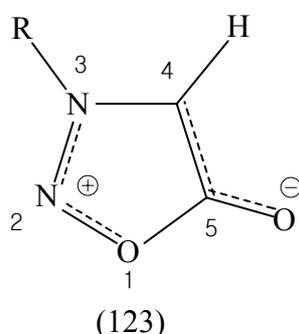
(121)



(122)

Os espectros na região do IV, de derivados de sidnonas (123)^{81, 83, 84, 85}, têm sido bastante estudados e as frequências de estiramento do grupo C-O exocíclico e da ligação C-H, bem caracterizadas. Absorção em torno de 1720-1770 cm⁻¹ tem sido atribuída ao estiramento

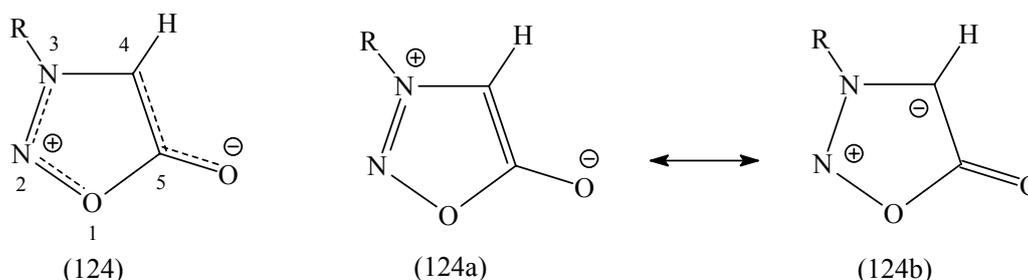
da ligação C-O exocíclica e a absorção em torno de $3190\text{-}3140\text{ cm}^{-1}$ característica para a ligação C-H. Ausência da absorção de ligação C-H têm sido usadas com sucesso para detectar a presença de sidnonas-4-substituídas nesta posição.



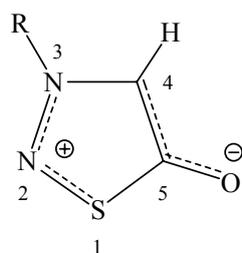
1.8.3 - Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H

Em geral, os espectros de RMN ^1H dos compostos mesoiônicos não são muito característico, mas quando existem átomos de hidrogênio ou grupo alquila ligados diretamente ao anel, pode-se obter importantes informações acerca da estrutura destes compostos.

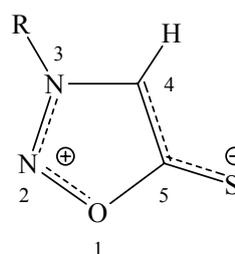
Os valores de deslocamento químico para hidrogênio ligado ao átomo de carbono C-4 dos derivados da sidnona (124) variam de δ 6,2 a 6,8 ppm. Stewart e col⁸⁶, observaram um inesperado deslocamento químico em campo alto, para o hidrogênio ligado ao carbono C-4 da sidnona e seus derivados. Esses autores propuseram que este fato deva-se à significativa contribuição de alguma forma canônica na região do HOMO ($124a \leftrightarrow 124b$), de modo que uma densidade de carga negativa relativamente elevada, gerada em C-4, contribua para uma proteção diamagnética desse hidrogênio.



Compostos mesoiônicos⁷³ pertencentes à classe dos 1,2,3-tiadiazólio-5-olato (125) e seu isômero 1,2,3-oxadiazólio-5-tiolato (126) apresentam deslocamentos químicos para hidrogênios ligados a C-4, em δ 7,81 e 7,50 ppm respectivamente.

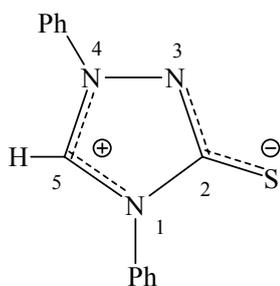


(125)

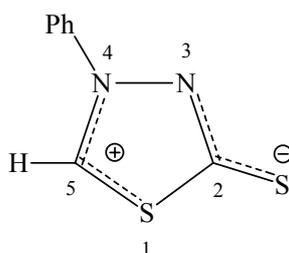


(126)

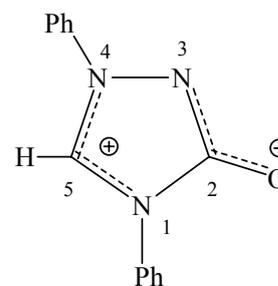
Para as classes dos mesoiônicos 1,3,4-triazólio-2-tiolato (127), 1,3,4-tiadizólio-2-tiolato (128) e 1,3,4-triazólio-2-olato (129), observa-se também uma grande desproteção para os hidrogênios ligados ao carbono C-5 do anel mesoiônico, devido a uma maior localização de carga positiva nesta região. Os valores^{87, 88} dos deslocamentos químicos para os hidrogênios anelares são δ 10,04; 9,90 e 10,10 ppm, respectivamente.



(127)

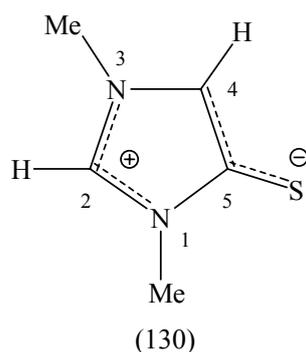


(128)

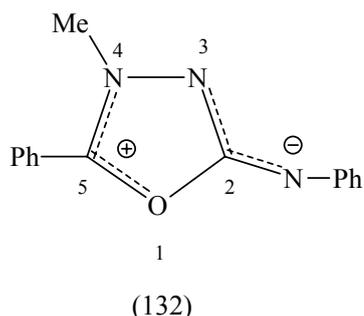
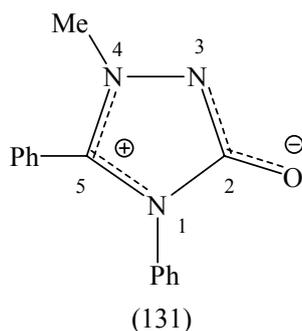


(129)

Já para o mesoiônico 1,3-dimetil-1,3-diazólio-5-tiolato (130) contendo dois átomos de hidrogênio ligados diretamente ao anel, verifica-se que o hidrogênio ligado ao carbono C-4 possui deslocamento químico em 6,82 ppm, enquanto que o hidrogênio ligado ao carbono C-2 encontra-se em 8,36 ppm, em campo mais baixo⁸⁹.



O deslocamento químico do grupo metila ligado diretamente ao átomo de nitrogênio N-4 do anel, nos isômeros mesoiônico 1,3,4-triazólio-2-olato (131) e 1,3,4-oxadiazólio-2-fenilaminida (132), apresenta-se como um singlete em δ 3,67 e 4,94 ppm, respectivamente⁴⁷. Esta desproteção relativa do grupo substituinte metila nos compostos mesoiônicos pode ser atribuída à densidade de carga positiva, geralmente elevada no nitrogênio (N-4).



Os estudos de ressonância magnética nuclear de ^1H nos compostos mesoiônicos que possuem átomos de hidrogênio ligados diretamente ao anel, podem ser melhor compreendidos baseando-se na definição proposta por Miller, Simas e cols¹⁷. Citando como exemplo a sidnona (130), se o hidrogênio estiver situado na região do anel ao qual está associado o HOMO, então os prótons apresentam deslocamento químico sempre em campo mais alto, devido ao efeito de blindagem causado pelo espalhamento de cargas π negativas. Por outro lado, se o hidrogênio estiver associado ao LUMO, os prótons, ao contrário, passam a apresentar deslocamento químico em campo mais baixo devido a desproteção diamagnética causada pelo espalhamento de cargas π positivas na região.

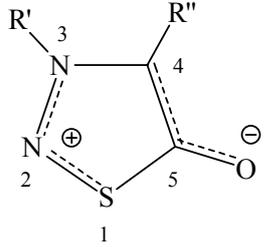
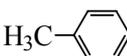
1.8.4 - Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C

Ressonância magnética nuclear de ^{13}C é uma ferramenta muito importante na elucidação das estruturas dos compostos mesoiônicos.

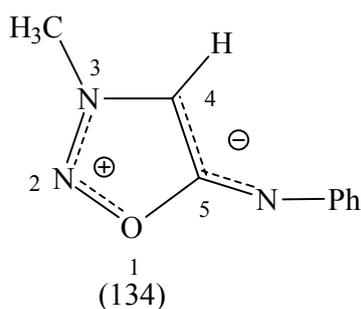
Encontramos na literatura trabalhos específicos sobre RMN ^{13}C , o suficiente para que possamos elucidar a estrutura desses compostos por métodos comparativos.

Os estudos de RMN ^{13}C realizado por Potts e Hearn⁹⁰, com a sidnona N-substituída (133), mostraram um deslocamento químico, nos átomos de carbono C-4 e C-5 em torno de 94,93-104,8 ppm e 168,30-168,73 ppm, respectivamente. A tabela 1.5 mostra valores de deslocamento químico para alguns derivados de sidnonas-substituídas. A introdução de um grupo metila no carbono C-4 resulta num deslocamento químico de aproximadamente 10 ppm para campo mais baixo.

Tabela 1.5: Deslocamento químico em ppm de RMN ^{13}C de algumas sidnonas-substituídas.

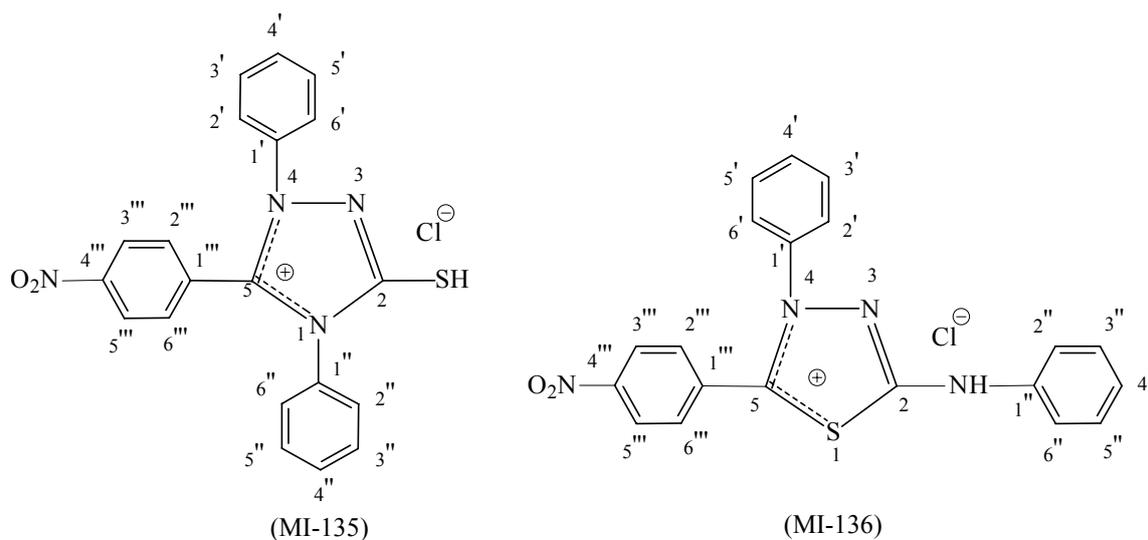
Estrutura	Sidnonas-substituídas	R'	R''	C-4	C-5
 (133)	133a	H ₃ C	H	96,77	109,20
	133b		H	94,23	169,72
	133c		H ₃ C	104,80	168,73
	133d		H	94,93	169,30

Espectro de RMN ^{13}C do mesoiônico 3-metil-1,2,3-oxadiazólio-5-aminida (134), estudados por Yashunskii e Kholodov⁹¹, cita que para os átomos de carbono C-4, C-5 e C-6 os deslocamentos químicos foram de 93,30, 170,4 e 40,10 ppm respectivamente.



Estudos de RMN ^{13}C , realizados por M. A. M. Maciel e *et al*⁴⁸ mostram que ácidos conjugados mesoiônicos pertencentes ao sistema 1,3,4-triazólio-2-tiol (MI-135) e 1,3,4-tiadiazólio-2-aminida (MI-136), apresentam deslocamento químico de C-2 em torno de 170,4 e 162,2 ppm e C-5 em 146,9 e 163,1 ppm respectivamente e os demais descritos na tabela 1.6.

Tabela 1.6: Deslocamento químico de RNM ^{13}C de derivados mesoiônicos do sistema 1,3,4-triazólio-2-tiol na forma de sal cloridrato.

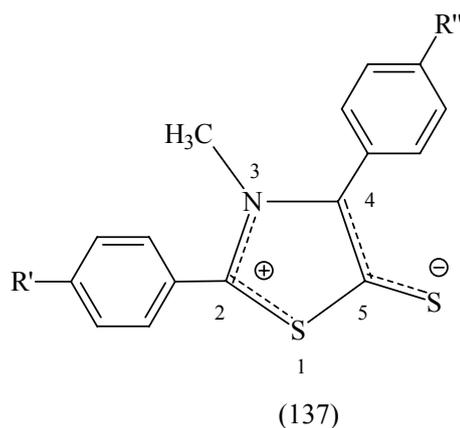


Carbono	(MI-135)	(MI-136)
1'	137,7	138,4
2', 6'	123,1	123,8
3', 5'	129,7	131,4
4'	128,8	126,0
1''	134,1	138,6
2'', 6''	125,0	117,9
3'', 5''	129,7	128,8
4''	128,8	125,4
1'''	131,1	133,5
2''', 6'''	129,0	128,8
3''', 5'''	124,3	124,9
4'''	149,0	155,9
2	170,4	162,2
5	146,9	163,1

Estudos de RMN ^{13}C realizados por Echevarria⁴⁵, Athayde Filho⁴⁶, Pereira⁴⁷, Montanari⁸², e Fávaro-Bevilacqua⁹² com mesoiônicos de sistemas 1,3,4-triazólio-2-tiolato, mostraram que os deslocamentos químicos para os carbonos C-2 e C-5 são coerentes com aqueles apresentados por M. A. M. Maciel *et al*⁴⁸.

Athayde Filho⁴⁶ estudou o deslocamento químico de derivados mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (137) cujos resultados mostram que os carbonos (C-2) associados ao HOMO apresentam deslocamentos químicos entre 159,84 e 169,61 ppm enquanto que os carbonos (C-5) associados ao LUMO apresentam deslocamento químico entre 150,74 a 154,31 ppm (ver tabela 1.7).

Tabela 1.7: Deslocamento químico de RMN ^{13}C de derivados mesoiônicos do Sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato.



Mesoíônico	R'	R''	C-2	C-5
137a	H	H	154,31	159,84
137b	Cl	H	152,57	160,77
137c	Cl	(CH ₃) ₂ CH	150,74	169,61

1.9 - Atividade biológica dos compostos mesoiônicos

Um dos aspectos mais importantes dos compostos mesoiônicos é a variedade de atividades biológicas apresentadas por estes compostos heterocíclicos. Acredita-se que esta

gama de atividades biológica deva-se à alguns fatores tais como: as características betaínicas que levam a fortes interações com muitas biomoléculas, semelhança de sua estrutura com as de muitas drogas farmacologicamente ativas, ou ainda, à sua habilidade de interagir eletrostaticamente com duas posições complementares, tal como uma hélice protéica.

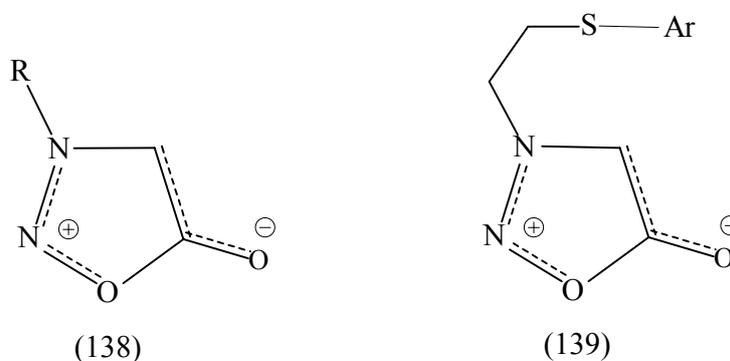
Outra característica estrutural dos compostos mesoiônicos que propicia a sua atividade biológica é o fato de que apesar das suas moléculas apresentarem momentos dipolares altos elas são planas possibilitando assim a uma melhor interação com receptores biológicos.

Kier e Roche⁹³, publicaram excelentes artigos sobre as diversas atividades biológicas de algumas classes de compostos mesoiônicos, citando atividades tais como: antibacteriana, antitumoral, antifúngica, antimalárica, analgésica, antiinflamatória e anticonvulsivante.

Entre os derivados mesoiônicos, as sidnonas (mesoiônico 1,2,3-oxadiazólio-5-olato) têm sido as mais extensivamente estudadas até o presente momento, possivelmente por terem sido também as mais extensivamente estudadas e caracterizadas quimicamente.

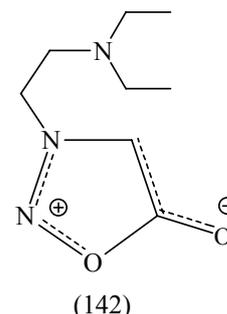
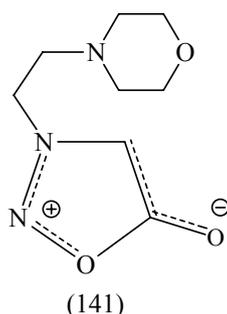
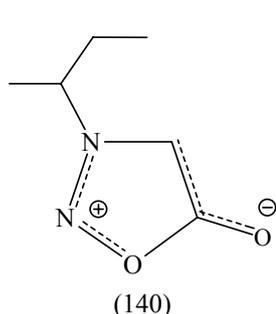
Os mesoiônicos 3-alkil-sidnonas (138) apresentam forte ação estimulante do sistema nervoso central (SNC) e moderada ação diurética e hipotensiva⁹³.

Os mesoiônicos 3-(2-ariltio)-etil-1,2,3-oxadiazólio-5-olatos (139) apresentaram atividade antiinflamatória^{94, 95}.



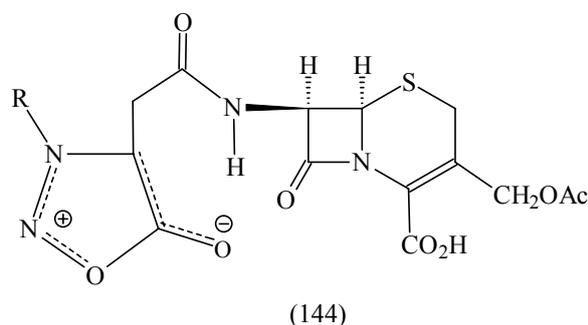
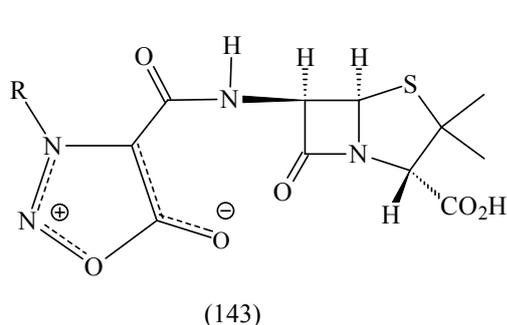
A 3-sec-butil-sidnona (140) foi reportada como poderoso estimulante do sistema nervoso central (SNC), predominantemente como estimulante das vias respiratórias⁹³.

Já alguns derivados de 3-aminoalkil-sidnonas, apresentam forte ação estimulante do sistema nervoso central (SNC), como é o caso dos mesoiônicos 3-morfolino-etilsidnona (141) e 3-dietilamino etilsidnona (142) que possuem atividade analgésica^{95, 96}.

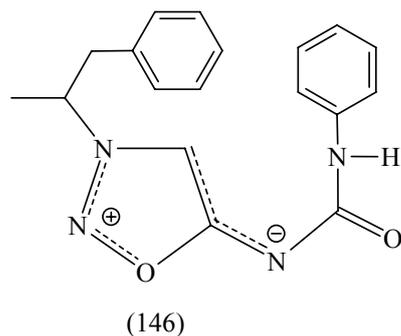
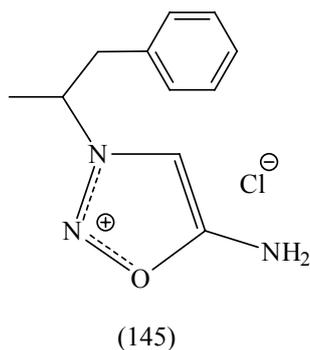


Algumas delas são, inclusive, até mais potentes que a fenilbutazona ou a hidrocortisona, fármacos amplamente empregados no tratamento de algumas formas de artrite.

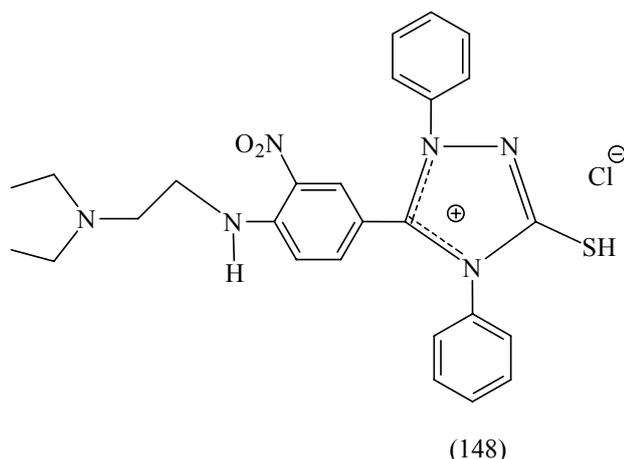
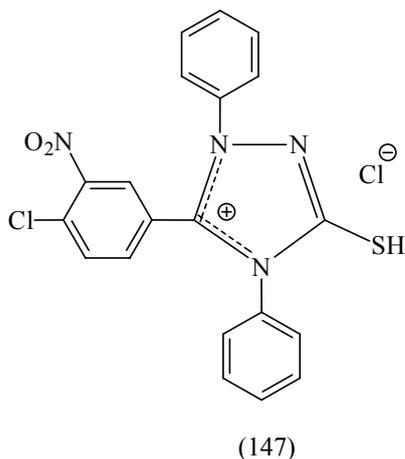
A atividade antibacteriana¹² foi detectada em derivados de penicilina (143) e cefalosporina (144), ligados ao anel mesoiônico 1,2,3-oxadiazólio-5-olato (sidnona), esses compostos mostraram atividades anti-streptococcus e anti-estafilococcus *in vivo*.



Vale a pena ressaltar que alguns fármacos de derivados mesoiônicos são utilizados na terapia medicinal, como é o caso do cloridrato do mesoiônico 3-(fenilisopropil)-1,2,3-oxadiazólio-5-imideto (145), utilizado na prática psiquiátrica com o nome “Sydnophen”, como medicamento com ação psicoestimulante e antidepressiva⁹⁷. Um outro derivado, o mesoiônico 3-(fenilisopropil)-n-(6)-fenilcarbamoil-1,2,3-oxadiazólio-5-imideto (146) provou ser um fármaco de grande utilidade, sob o nome de “Sydnocarb”, no tratamento de várias doenças mentais, com muita vantagem em relação aos produtos de ação similar.



Compostos mesoiônicos (147) e (148) pertencentes ao sistema 1,3,4-triazólio-2-tiolato na forma de ácido conjugado, apresentam atividades biológicas *in vitro* contra bactérias gram-positivas e gram-negativas e ação antineoplásica⁹⁸.



Várias atividades biológicas atribuídas as sidonas e seus derivados foram citados por Ollis¹² em excelentes revistas a partir de uma série de patentes, principalmente de origem japonesa, como sendo: antibacteriana, antitumoral, fungicida, antimalária, antiparasitária, analgésica, antiinflamatória, hipotensiva, hipoglicêmica, diurética, hepatotóxica, inseticida, anticonvulsivante, etc.

As sidonas iminas (1,2,3-oxadiazólio-5-imidetos) mostraram também significativo potencial para atividades biológicas, sendo que foi observada uma ação mais forte nos órgãos isolados ao invés de uma ação central como no caso das sidonas. As principais atividades biológicas atribuídas as sidonas-iminas são: analgésica, antiinflamatória, cardiovascular, estimulante do sistema nervoso central e antidepressivo.

Vale salientar que vários derivados do sistema 1,3-tiazólio-4-olato têm sido descritos como drogas estimulantes do sistema nervoso central (SNC) e antiinflamatórias. Já os sais do sistema 1,3-tiazólio-4-imideto, têm sido descritos como agentes antiinflamatórios, sedativos e estimulantes do sistema nervoso central.

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

Vale apenas comentar que a grande maioria dos trabalhos referentes às sínteses e atividades biológicas dos compostos mesoiônicos, não são publicações em revistas, mas sim, patentes.

1.10 - Óptica não-linear

A óptica é denominada como sendo um segmento da física que investiga os efeitos advindos da interação da luz com a matéria, ou seja, ela investiga os fenômenos tais como: produção, transmissão e detecção de radiação eletromagnética.

Os efeitos ópticos são classificados como lineares ou não-lineares.

Os efeitos ópticos, ditos lineares⁹⁹, são aqueles em que a frequência da luz não é modificada no decorrer do processo, isto é, a luz ao interagir com a matéria pode ter seu caminho modificado, porém a sua frequência permanece inalterada. A reflexão, difração, refração, espalhamento de luz, etc, são todos exemplos de fenômenos ópticos-lineares.

Por outro lado, quando um campo eletromagnético suficientemente intenso interage com a matéria a ponto de modificar as propriedades destas, dizemos que se trata de um fenômeno óptico não-linear⁹⁹. Neste caso, o campo eletromagnético incidente do material pode apresentar modificações em sua fase, frequência, polarização e/ou em sua trajetória no decorrer do processo. A observação das propriedades ópticas não-lineares de um material, em geral, necessita de um feixe de luz (campo eletromagnético) intenso, tais como os produzidos por um laser.

Desta forma, com o desenvolvimento do laser na década de 60, tiveram início os estudos ópticos não-lineares^{100, 101}, com investigações tais como: geração de harmônicos, absorção multifotônica, efeito eletroóptico, dependência de índice de refração com intensidade de luz (efeito Kerr óptico), etc. Estes fenômenos ópticos não-lineares constituem a base do funcionamento de diversos dispositivos fotônicos, tais como: amplificadores e

moduladores ópticos, chaveadores ópticos, memórias de sistemas de armazenamento óptico de informações e mecanismos ópticos de proteção (limitadores ópticos), entre outros^{102, 103}.

A primeira pesquisa em óptica não-linear, foi reportada no ano de 1961, quando Franken e colaboradores¹⁰⁴ na Universidade de Michigan, observaram a geração de segundo harmônico quando incidiram um feixe de laser de rubi no cristal de quartzo e observaram que a luz transmitida consistia de dois componentes de frequências diferentes. Ao invés de simplesmente ocorrer à transmissão da luz do laser incidente, o cristal de quartzo gerou um segundo feixe de luz possuindo exatamente o dobro da frequência incidente (geração do segundo harmônico).

A partir da década de 70, com o surgimento dos lasers sintonizáveis e de pulsos ultracurtos, as aplicações práticas para os dispositivos de óptica não linear passaram a ser pesquisadas com um interesse ainda maior. Teve início a uma nova fronteira da ciência, a fotônica. A fotônica descreve a tecnologia em que os fótons são utilizados para detectar, armazenar, transmitir e processar informações⁹⁹.

Os efeitos ópticos não-lineares são estudados não só com o propósito de desenvolver novos dispositivos para a fotônica, mas também como ferramenta científica para a investigação de processos físicos e químicos em átomos, moléculas, cristais, filmes finos organizados e polímeros.

Os cálculos da química quântica^{105, 106, 107} representam atualmente uma poderosa ferramenta, na busca de novos materiais adequados para aplicações específicas. Os estudos teóricos de materiais servem para o entendimento da relação entre as estruturas dos mesmos e suas propriedades, permitindo assim uma modelagem e proposição de novas estruturas com aplicações específicas mais eficientes. A comparação dos resultados experimentais com os teóricos fornece importante contribuição na compreensão dos efeitos físicos, tornando possível relacionar propriedades estruturais das moléculas com suas propriedades ópticas não-lineares.

Na maioria dos estudos teóricos, a polarizabilidades podem ser medidas por um processo derivativo (derivando a energia ou o momento de dipolo em relação ao campo), ou por um processo perturbativo (através da teoria da perturbação)¹⁰⁵. Atualmente existem diversos programas¹⁰⁸ disponíveis para o cálculo das estruturas e propriedades moleculares, tais como, *Gaussian*, *HyperChem*, *MOPAC* e *AMPAC*, nos quais estão implementados métodos *ab initio* e semi-empíricos.

Neste trabalho as geometrias moleculares dos compostos mesoiônicos foram otimizadas utilizando o método¹⁰⁹ Hartree-Fock dependente do tempo (TDHF) e com o método de orbitais moleculares semi-empíricos AM1 codificado no programa MOPAC 93.

Existem vários efeitos não-lineares de segunda e terceira ordem observados com aplicações comerciais⁹⁹. Estudos desses efeitos possibilitam desenvolver materiais cada vez mais eficientes e confiáveis para a manipulação, modulação e combinação de sinais fotônicos.

Atualmente, a procura por novos materiais capazes de manipular campos elétricos de maneiras mais eficientes tem despertado a atenção dos pesquisadores do mundo inteiro. Esta é uma área de intensa pesquisa devido a sua importância na tecnologia do laser, comunicação óptica, computação óptica, óptica integrada, processamento dinâmico, espectroscopia de alta resolução, geração de pulso na faixa de picossegundos, etc.

Existem basicamente três classes de materiais com propriedades ópticas não-lineares: estruturas semicondutoras em multicamadas, agrupamentos macroscópicos moleculares e sólidos inorgânicos. Os sólidos inorgânicos, tais como LiNbO_3 e D_2KPO_4 , têm sido os mais utilizados^{108, 110}. Nestes compostos, a polarização deve-se à separação de cargas devido à movimentação dos íons induzidos pela interação com a luz. Entretanto, recentemente foi observada que moléculas orgânicas com sistemas de elétrons deslocalizados possuem muitas propriedades óptica não-lineares atraente. Nestes materiais, como o movimento dos elétrons é o responsável por estas propriedades, as suas respostas ópticas são, não apenas intrinsecamente muito grande, mas também muito rápidas. Juntemos a isso o fato de as propriedades do material poderem ser modificadas, a medida em que alteramos a estrutura do material. Isto pode ser realizado quando necessário, através de substituições convenientes na molécula. Desta forma é possível perceber a enorme vantagem que os compostos orgânicos podem ter sobre os inorgânicos. Até o presente, a maioria dos dispositivos desenvolvida é baseada em materiais inorgânica (metais, cristais e semicondutores). Porém, desde os anos 70, e principalmente nas últimas décadas, atenção especial vem sendo dada aos materiais orgânicos, tendo em vista a compreensão das suas propriedades e seu uso em aplicações tecnológicas.

De uma maneira geral, estes materiais moleculares apresentam diversas vantagens, entre elas:

1. suas estruturas podem ser alteradas e otimizadas;
-

2. podem ser incorporados ou crescidos em matrizes de filmes finos, guias de onda, vidros sol-gel, cristais, etc., possibilitando a construção de diversos tipos de dispositivos;
3. podem apresentar grande resistência mecânica, estabilidade térmica e estabilidade à variação de condições ambientais;
4. permitem ser irradiados por campos eletromagnético de altas intensidades ($> 10\text{GW}/\text{cm}^2$);
5. devido às ligações intramoleculares do tipo π , podem apresentar não-linearidades não ressonantes de grandes magnitudes;
6. suas constantes dielétricas são relativamente baixas, característica importante para aplicações em dispositivos eletroópticos e
7. podem apresentar tempos de resposta ultracurtos, da ordem de picossegundos, característica importante para aplicações em dispositivos de chaveamento totalmente óptico.

Embora as perspectivas sejam promissoras, nenhum material orgânico, apresenta atualmente, a combinação necessária de não-linearidade óptica de terceira ordem (interessante para aplicações em chaveamento totalmente óptico da luz) e transparência óptica, que permita seu uso em algum dispositivo prático. No caso de materiais com propriedades ópticas não-lineares de segunda-ordem (importantes em dispositivos eletroópticos e para geração de segundo harmônico), existem polímeros que apresentam susceptibilidade não-lineares de magnitude suficiente para serem usados em aplicações tecnológicas^{105, 111, 112}.

1.11 - Efeitos ópticos (interação da luz com a matéria)

Os efeitos ópticos não-lineares vêm da resposta dos materiais à incidência da luz (laser), ou seja, são conseqüências das mudanças na polarização dos materiais induzidas pela incidência de campo eletromagnético nos mesmos. Na interação da luz com a matéria, ou seja, com seus constituintes moleculares, ocorre uma separação de cargas^{99, 113, 114}. Em geral, a perturbação induzida devido à presença de um campo elétrico externo polariza as moléculas do meio através de um deslocamento relativo de cargas positivas e negativas, ou seja, as cargas movem-se de modo que as partículas positivas da molécula são atraídas pela placa negativa do campo elétrico externo e vice-versa. Conseqüentemente, um dipolo (μ) é induzido

na molécula e, para um meio com N moléculas por unidade de volume, uma polarização (P) é induzida, a qual é proporcional ao campo elétrico (E) aplicado (Fig. 1.1). Assim é possível definir polarização linear macroscópica como:

$$\mathbf{P}_i(\omega) = \chi_{ij}(\omega) \cdot \mathbf{E}_j(\omega) \quad (1.1)$$

e está relacionado a constante dielétrica do meio ϵ por:

$$\epsilon(\omega) = 1 + 4\pi\chi(\omega) \quad (1.2)$$

Assim, a susceptibilidade de um material é normalmente caracterizada num meio isotópico, quando o índice de refração $n(\omega)$, está associado à permissividade elétrica $\epsilon(\omega)$, no qual, está expresso no sistema eletrostático (esu) segundo a equação:

$$n^2(\omega) = \epsilon(\omega) = 1 + 4\pi\chi(\omega) \quad (1.3)$$

As equações acima são aplicáveis quando a luz que interage com o meio possui um campo elétrico relativamente fraco. Quando o meio é sujeito a um campo elétrico intenso, como um pulso de alta intensidade, a aproximação linear deixa de ser válida e a resposta do material (a polarização induzida) passa a ser expressa por expansão não-linear, por uma série de potenciais para P do tipo:

$$\mathbf{P}(i) = \chi^{(1)}_{ij} \cdot \mathbf{E}_j + \chi^{(2)}_{ijk} \cdot \mathbf{E}_j \mathbf{E}_k + \chi^{(3)}_{ijkl} \cdot \mathbf{E}_j \mathbf{E}_k \mathbf{E}_l + \dots \quad (1.4)$$

onde $\mathbf{P}(i)$ representa a polarização do material na direção i, \mathbf{E} é o campo elétrico aplicado, $\chi^{(1)}$ é a susceptibilidade linear a qual descreve a resposta óptica no caso de campo óptico pouco intenso, enquanto que $\chi^{(2)}$ e $\chi^{(3)}$ são as susceptibilidades óptica não-linear de segunda e terceira ordens respectivamente. Neste caso, a figura 1.2 representa a resposta do meio não-linear à aplicação de um campo elétrico intenso num meio centro-simétrico (a) e não centro-simétrico (b)^{101, 115, 116}.

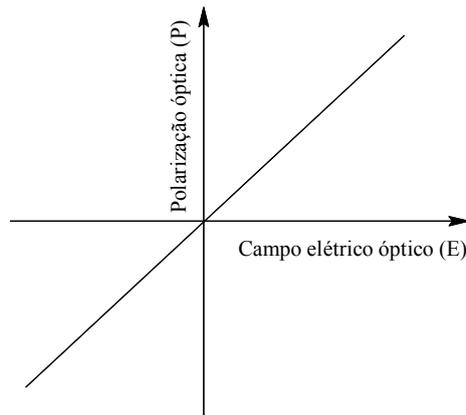


Figura. 1.1: Polarização óptica em função do campo elétrico óptico num meio linear.

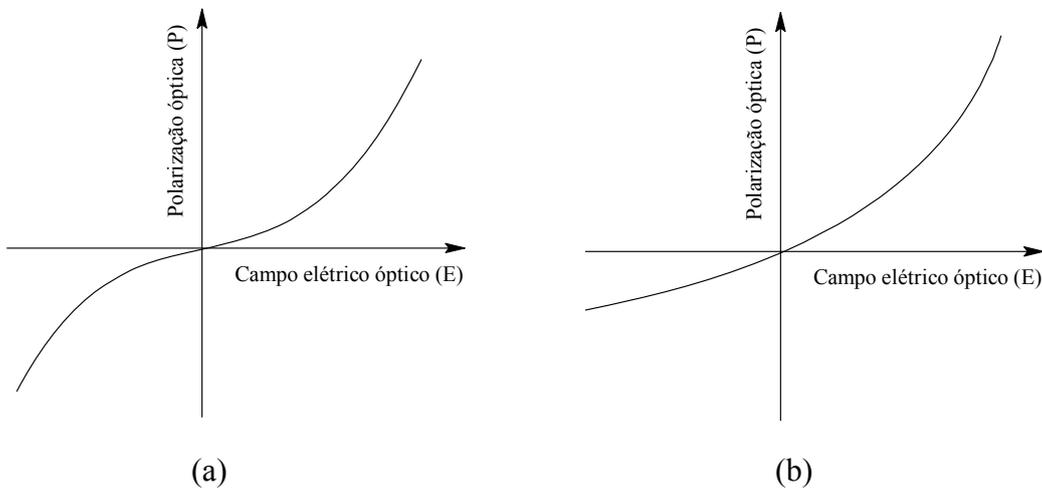


Figura. 1.2: Polarização óptica em função do campo elétrico óptico em meios não-lineares:
(a) centro-simétricos e (b) não centro-simétricos.

Quando um meio está sujeito a um campo elétrico \mathbf{E} oscilante, como o de uma radiação eletromagnética de frequência ω , é de se esperar que a resposta não-linear do meio (\mathbf{P} na eq. 1.4) apresente componentes de outras frequências diferentes de ω . Então o termo na expansão de segunda ordem, por exemplo, (ver figura 1.3), responde com frequências 2ω , ω e 0 , correspondendo a processos que envolvem geração de segundo harmônico, efeito eletro-óptico e retificação óptica, respectivamente. Por outro lado, o termo na expansão de terceira ordem responde com frequências ω e 3ω e assim sucessivamente. É importante mencionar que termos de ordem par contribuem com componentes de frequências diferentes das dos termos de ordem ímpar. Na verdade, os termos pares apresentam simetria de inversão ($\mathbf{P}(\mathbf{E}) \neq \mathbf{P}(-\mathbf{E})$), enquanto os termos ímpares não.

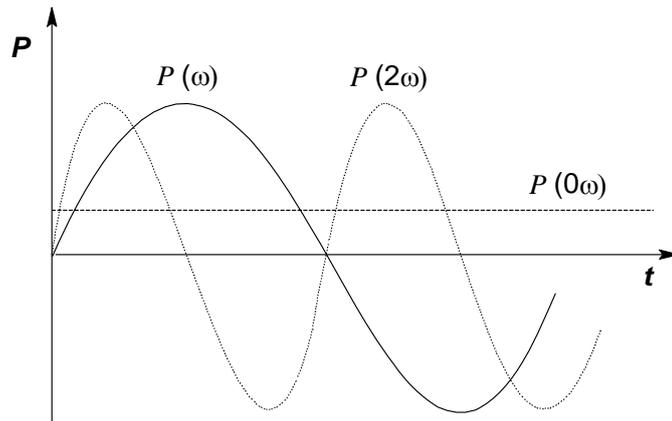


Figura 1.3: Resposta da polarização óptica num meio não-linear em função do tempo devido a um campo óptico que oscila na frequência ω .

A figura 1.4 abaixo é uma representação da incidência de uma luz com frequência ω sobre um material com possíveis efeitos ópticos e seus tipos possíveis de aplicação em dispositivos.

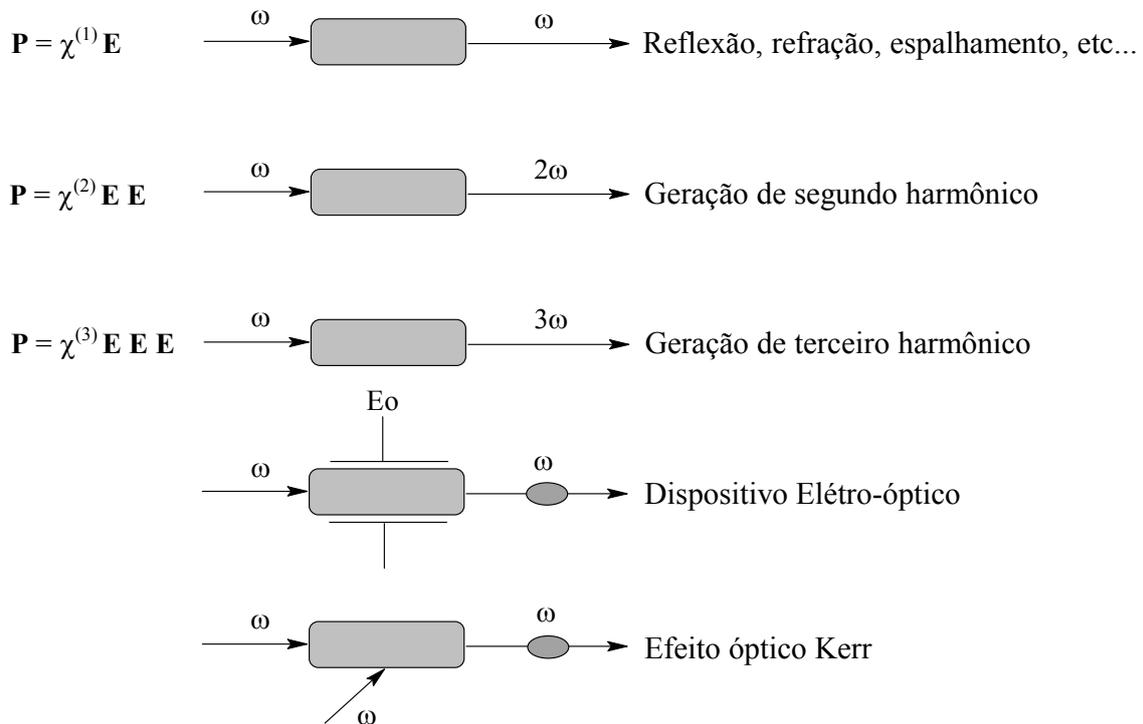


Figura 1.4: Representação da incidência de uma luz com frequência ω sobre um material com possíveis efeitos ópticos lineares e não-lineares.

1.12 - Alguns exemplos de efeitos ópticos não-lineares

1.12.1 - Efeito óptico não-linear de segunda ordem

Podemos mencionar alguns exemplos de efeitos associados à polarização não-linear⁹⁹ da equação 1.4. Para isso, consideramos um campo elétrico de luz expresso por:

$$\mathbf{E}(t) = \mathbf{E}_0 \cos(\omega t) \quad (1.5)$$

Assim, substituindo-se a equação 1.5 na equação 1.4, a polarização assumindo-se por simplicidade um único campo elétrico $\mathbf{E}(t)$, interagindo com o material, pode ser escrito como:

$$\mathbf{P} = \chi^{(1)} \mathbf{E}_0 \cos(\omega t) + \chi^{(2)} \mathbf{E}_0^2 \cos^2(\omega t) + \chi^{(3)} \mathbf{E}_0^3 \cos^3(\omega t) + \dots \quad (1.6)$$

desprezando os termos de ordem superior a três, e com o uso adequado das relações trigonométricas $\cos^2(\omega t) = \frac{1}{2} [1 + \cos(2\omega t)]$, resulta em:

$$\mathbf{P} = \frac{1}{2} \chi^{(2)} \mathbf{E}_0^2 + \chi^{(1)} \mathbf{E}_0 \cos(\omega t) + \frac{1}{2} \chi^{(2)} \mathbf{E}_0^2 \cos(2\omega t) + \dots \quad (1.7)$$

A equação 1.7 acima citada mostra que os termos não-lineares podem introduzir novas frequências na polarização do meio. Ou seja, ela mostra que a polarização resultante é composta por três componentes: um componente estático de segunda ordem no campo elétrico (primeira parcela), um componente de frequência ω , igual á da luz incidente (segunda parcela) e um novo componente de frequência igual ao dobro da luz incidente, 2ω associado a $\chi^{(2)}$ (terceira parcela).

Assim, um campo elétrico estático e luz com o dobro da frequência da luz incidente são gerados quando um feixe de luz intenso atravessa um material com propriedades ópticas não-lineares de segunda ordem. O primeiro fenômeno igual a $(1/2)\chi^{(2)}\mathbf{E}_0^2$, que gera no meio material um campo de corrente contínua, é denominada de retificação óptica e o segundo de geração de segundo harmônico óptico. Um processo no qual dois fótons de frequência ω se combinam para produzir um terceiro fóton de frequência diferente é chamado de mistura de

três ondas. Feixes de luz com frequências iguais a ω e 2ω são observados, pois o dipolo oscilante não-linear reemite em todas as frequências de polarização. Esta análise pode ser estendida para parcelas de maior ordem. Em geral, a cada componente da polarização está associado um efeito diferente que depende das características do material e dos campos incidentes.

Com exemplo de um tipo de efeito óptico não-linear de segunda ordem podemos citar o Eletro-óptico Linear (Efeito-Pockels)¹¹⁷.

1.12.2 - Efeito óptico não-linear de terceira ordem

Os efeitos ópticos não-lineares de terceira ordem, em particular, vêm despertando imenso interesse devido à possibilidade de se obter chaveamento totalmente óptico, que é um elemento fundamental para o desenvolvimento futuro de processamento de informação óptica e para aplicações em diversos dispositivos de comunicação^{99, 118}.

Os efeitos ópticos não-lineares de terceira ordem são obtidos introduzindo-se um termo quadrático na superfície de energia potencial do elétron.

Materiais apresentando centro de inversão não exibem efeitos ópticos não-lineares de segunda ordem. Entretanto os mesmos apresentam efeito de terceira ordem. Analisaremos a expansão da polarização material em função dos campos elétricos aplicados (eq. 1.1). Assumindo-se que o material possui centro de inversão, ou seja, as parcelas de ordem par no campo elétrico são nulas, tem-se que a polarização do material é dada por:

$$\mathbf{P}_i = \chi^{(1)}_{ij} \mathbf{E}_j + \chi^{(3)}_{ijkl} \mathbf{E}_j \mathbf{E}_k \mathbf{E}_l + \dots \quad (1.8)$$

Se um único campo elétrico

$$\mathbf{E}(t) = \mathbf{E}_0 \cos(\omega t) \quad (1.9)$$

está interagindo com o material, a polarização pode ser escrita como:

$$\mathbf{P} = \chi^{(1)} \mathbf{E}_0 \cos(\omega t) + \chi^{(3)} \mathbf{E}_0^3 \cos^3(\omega t) + \dots \quad (1.10)$$

Da trigonometria temos que:

$$\cos^3(\omega t) = \frac{3}{4} \cos(\omega t) + \frac{1}{4} \cos(3\omega t) \quad (1.11)$$

portanto a equação 1.10 pode ser escrita como:

$$\mathbf{P} = [\chi^{(1)} + \frac{3}{4} \chi^{(3)} \mathbf{E}_0^2] \mathbf{E}_0 \cos(\omega t) + \frac{1}{4} \chi^{(3)} \mathbf{E}_0^{(3)} \cos(3\omega t) + \dots \quad (1.12)$$

Analisando-se a equação acima, observa-se que um componente de polarização no terceiro harmônico da frequência incidente é gerado quando um feixe de luz intenso atravessa um material que possui propriedade óptica não-linear de terceira ordem. Além disso, observa-se a ocorrência de um componente de polarização na mesma frequência da luz incidente.

$$\mathbf{P}^{(i)} = [\chi^{(1)} + \frac{3}{4} \chi^{(3)} \mathbf{E}_0^2] \mathbf{E}_0 \cos(\omega t) \quad (1.13)$$

Nota-se que o componente acima é semelhante ao componente responsável pelo efeito eletro-óptico linear (Efeito Pockels). Este efeito, no qual o índice de refração varia com o quadrado do campo elétrico da onda incidente (intensidade), é conhecido como efeito Kerr Óptico¹¹⁷.

1.12.3 -Efeito eletro-óptico Linear (Efeito Pockels)

Normalmente, os índices de refração da luz em frequências diferentes de um material não são iguais. Entretanto, é possível modificar os índices de refração do material pela aplicação de um campo elétrico externo estático.

Considere o material sujeito a uma grande diferença de potencial cujo campo elétrico estático possui magnitude igual a \mathbf{E}_{est} . Assim, o campo elétrico da luz interage com o material via $\chi^{(2)}$, a polarização de segunda ordem do material torna-se:

$$\mathbf{P}^{(2)} = \chi^{(2)} \mathbf{E}_0 \mathbf{E}_{\text{est}} \cos(\omega t) \quad (1.14)$$

Lembrando-se que a polarização devido à susceptibilidade de primeira ordem do material é dada por:

$$\mathbf{P}^{(1)} = \chi^{(1)} \mathbf{E}_0 \cos(\omega t) \quad (1.15)$$

e desprezando-se as contribuições de ordem superior à segunda, temos que a polarização total na frequência da luz incidente torna-se:

$$\mathbf{P}^{\omega} = \chi^{(1)} \mathbf{E}_0 \cos(\omega t) + \chi^{(2)} \mathbf{E}_0 \mathbf{E}_{\text{est}} \cos(\omega t) \quad (1.16)$$

ou

$$\mathbf{P}^{\omega} = [\chi^{(1)} + \chi^{(2)} \mathbf{E}_{\text{est}}] \mathbf{E}_0 \cos(\omega t) \quad (1.17)$$

Assim a voltagem aplicada “modifica” a susceptibilidade linear do material e como a susceptibilidade linear relaciona-se com o índice de refração, temos que o índice de refração do material também é alterado.

Este efeito é conhecido como efeito eletro-óptico linear ou Efeito Pockels¹¹⁷. A nível atômico/molecular, a densidade eletrônica no material está sendo anisotropicamente distorcida pelo campo elétrico estático aplicado. Portanto o feixe de luz “vê” um material diferente com outra polarizabilidade e uma outra anisotropia de polarizabilidade. Como a anisotropia muda devido ao campo elétrico estático aplicado ao material, um feixe plano-polarizado de luz (a) tem o seu plano de polarização inclinado por um valor relacionado com a força e a orientação do campo elétrico aplicado e (b) atravessa o material com uma velocidade e em uma direção diferente.

O efeito Pockels possui muitas aplicações tecnológicas importantes. A luz quando atravessa um material eletro-óptico pode ser modulada pela mudança de índice de refração induzida por um campo elétrico estático aplicado. Dispositivos que exploram este efeito incluem chaveamentos ópticos, moduladores e filtros de comprimento de onda.

1.13 – Polarização não-linear microscópica

A polarização microscópica^{99, 113, 114, 116} surge como o efeito coletivo de várias polarizações individuais de cada molécula, os quais podem ser caracterizados pelo seu momento de dipolo induzido. De forma análoga à definição de uma polarização não-linear

macroscópica equação 1.4, podemos escrever uma expansão do dipolo induzido em uma série de potenciais do campo elétrico incidente da seguinte maneira:

$$\mu_i = \mu_i^0 + \alpha_{ij} E_j + \beta_{ijk} E_j E_k + \gamma_{ijkl} E_j E_k E_l + \dots \quad (1.18)$$

Onde μ^0 é o dipolo elétrico permanente da molécula e α a polarizabilidade linear que está relacionada à absorção e refração molecular. Os coeficientes dos termos não lineares são chamados de hiperpolarizabilidades, onde β é a primeira hiperpolarizabilidade, associada ao efeito não linear de segunda ordem e γ é a segunda hiperpolarizabilidade, associada aos efeitos não lineares de terceira ordem. A equação 1.18 é o análogo da equação 1.4 e as susceptibilidades macroscópicas $\chi^{(1)}$, $\chi^{(2)}$ e $\chi^{(3)}$ têm origem em suas correspondentes susceptibilidades microscópicas α , β e γ .

1.14 - Técnicas utilizadas em espectroscopia não-linear

O desenvolvimento e uso adequado de técnicas teóricas e experimentais constituem ferramentas fundamentais na física, através dela é possível obter informações sobre a estrutura de materiais, testar e aprimorar modelos teóricos, caracterizar materiais e selecionar os modelos mais interessantes para aplicações específicas.

A escolha de uma técnica para dado tipo de experiência depende das propriedades específicas que se deseja medir, elas podem ser divididas em dois grupos: técnicas para medir coeficiente de segunda ordem ($\chi^{(2)}$ ou β) e técnicas para medir coeficientes de terceira ordem ($\chi^{(3)}$ ou γ).

Dentre as técnicas utilizadas para medir coeficientes não-lineares, é possível destacar: Z-scan, Chave óptica Kerr (OKG) e Espalhamento hiper-Rayleigh (HRS), cujos princípios podem ser estudados nas referências citadas.

1.14.1 - Técnicas Z-scan

A técnica Z-scan permite determinar^{100, 101, 119, 120} o índice de refração não-linear, n_2 , a partir do qual são inferidos valores para a segunda hiperpolarizabilidade (γ), uma grandeza microscópica associada aos processos ópticos não-lineares de terceira ordem.

1.14.2 - Técnicas Chave óptica Kerr (OKG)

O experimento de chave óptica Kerr^{100, 101, 121, 122} torna possível investigar a dinâmica dos efeitos de terceira ordem (γ), relacionadas à susceptibilidade $\chi^{(3)}$.

1.14.3 - Técnicas Espalhamento hiper-Rayleigh (HRS).

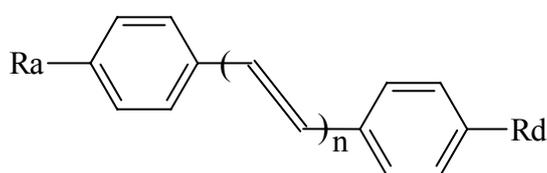
A técnica de espalhamento hiper-Rayleigh^{100, 101, 123, 124, 125}, possibilita uma medição direta da primeira hiperpolarizabilidade (β), relacionada às propriedades ópticas não-lineares de segunda ordem.

1.15 - Óptica não-linear de compostos orgânicos

A estratégia atual para intensificar as propriedades ópticas não-lineares em compostos orgânicos⁹⁹ consiste em ajustar a assimetria eletrônica dos substituintes sobre uma ponte, utilizando-se grupos doadores e aceptores de elétrons mais ou menos fortes e/ ou o comprimento da ponte.

De uma maneira geral, os dados experimentais indicam que os maiores valores de (β) estão associadas a moléculas com estruturas planas que apresentam grupos doadores e aceptores fortes.

Os compostos orgânicos⁹⁹ originalmente mais utilizados para estudos ópticos não-lineares (efeito de segunda ordem) possuem pontes poliênicas insaturadas e conjugadas entre grupos doadores (Rd) e aceptores (Ra) de elétrons, conforme estrutura (149) representada abaixo.



(149)

A fim de obter parâmetros de comparação entre dados teóricos e experimentais, Moura e colaboradores calcularam pelo método AM1-TDHF, os valores de $|\beta(0)|$ para diversos compostos baseados em cadeias poliênicas, sintetizados por Mader¹²⁶.

Na figura 1.5, são apresentadas as estruturas de algumas das principais moléculas poliênicas sintetizadas e investigadas por Mader¹²⁶ e na tabela 1.8 são listadas um resumo comparando os valores de $\beta(0)$ experimentais¹²⁶ e teóricos¹²⁷.

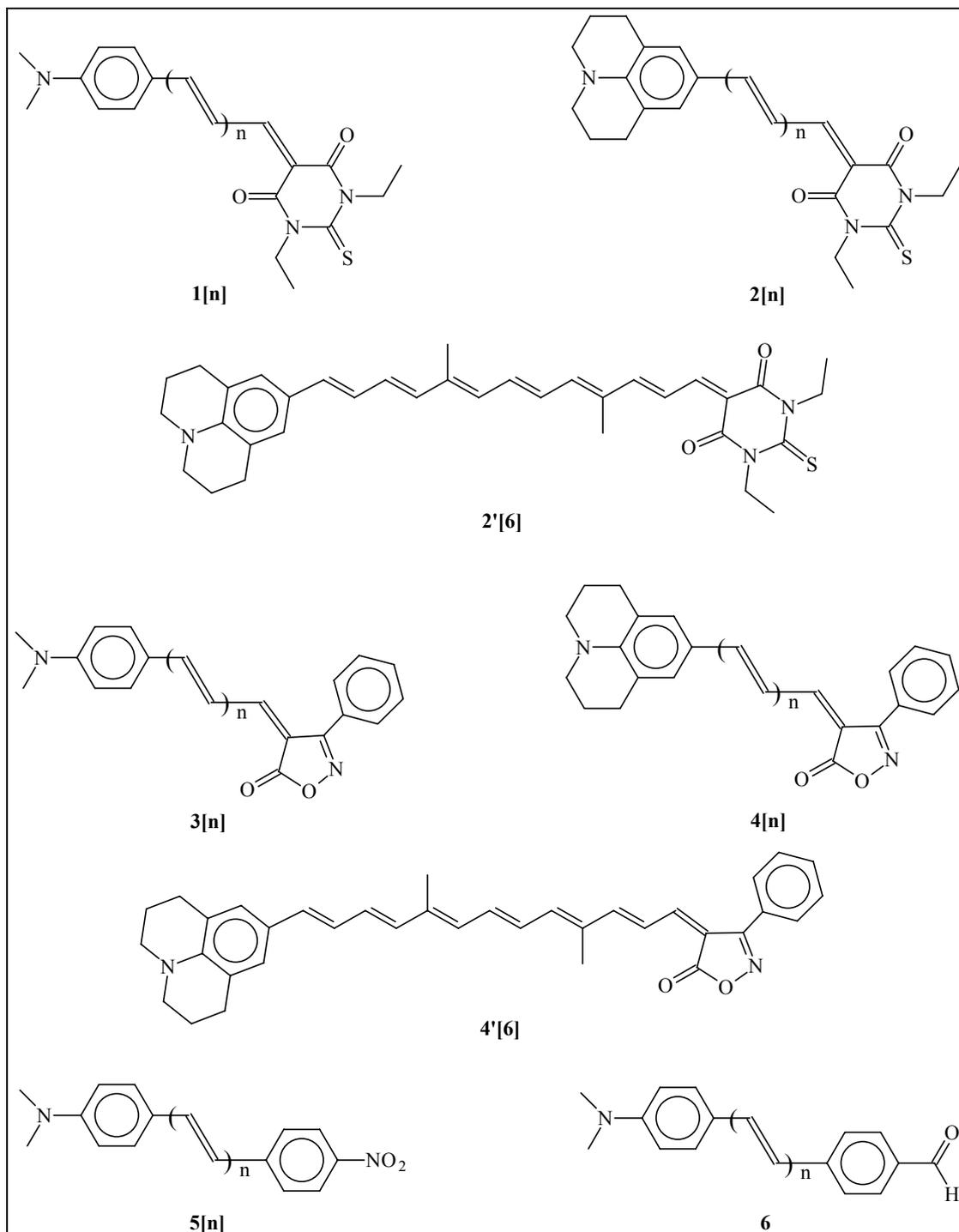


Figura 1.5: Estruturas dos compostos baseados em cadeias poliênicas investigados experimentalmente por Mader e col¹²⁶. Em todos os casos, $n = 0$ a 3, exceto para 5[n], onde $n = 1$ a 4. Figura adaptada dos estudos de Simas, Miller e Moura¹²⁷.

Tabela 1.8: Valores teóricos, $|\beta(0)_{AMI}|$, e experimentais, $\beta(0)_{exp}$, das hiperpolarizabilidades estáticas para cada um dos compostos da figura 1.5.

Composto	$\beta(0)_{AMI} (x10^{-30} \text{ esu})$	$\beta(0)_{exp} (x10^{-30} \text{ esu})$	$\lambda_{max} \text{ (nm)}$
1[0]	31	48	484
1[1]	72	150	572
1[2]	106	347	604
1[3]	138	772	624
2[0]	36	56	522
2[1]	83	186	614
2[2]	120	490	680
2[3]	152	911	686
3[0]	31	27	478
3[1]	58	90	530
3[2]	85	218	562
3[3]	110	528	582
4[0]	36	34	504
4[1]	66	100	586
4[2]	95	339	620
4[3]	122	485	640
5[1]	41	55	430
5[2]	61	80	442
5[3]	78	95	458
5[4]	94	133	464
6	30	20	360
4'[6]	173	849	647
2'[6]	215	-----	680

De acordo com Marder e col¹²⁶ seus valores experimentais para $\beta(0)$ levou a um erro de $\pm 20\%$.

Pode-se observar no gráfico apresentado na figura 1.6, que os valores medidos experimentalmente comportam-se aparentemente como o quadrado do calculado teoricamente. O gráfico também indica qualitativamente que os valores experimentais são sempre maiores que aqueles obtidos teoricamente.

Sendo assim, é possível concluir que os valores de $\beta(0)$ obtidos através do método AM1-TDHF, são indicativos bastante razoáveis para a estimativa das primeiras

hiperpolarizabilidades. Desta forma, os resultados AM1-TDHF para diferentes moléculas devem correlacionar na tendência com os experimentais.

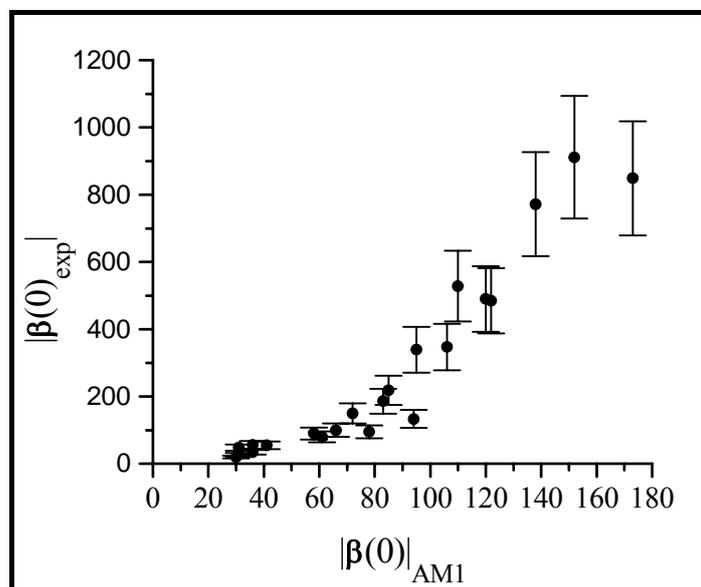
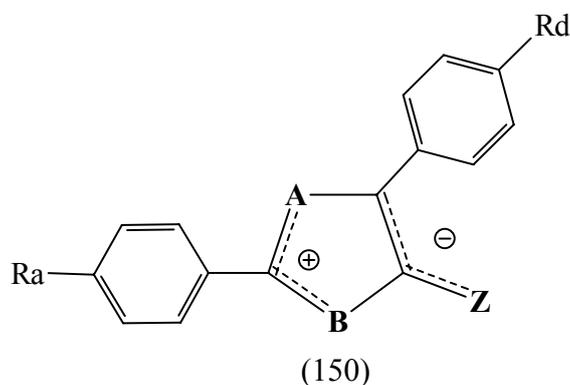


Figura 1.6: Comparação entre os valores teóricos $|\beta(0)|_{AM1}$ e experimentais $|\beta(0)|_{exp}$ das primeiras hiperpolarizabilidades para os compostos apresentados na figura 1.5. As barras de erro se referem ao erro experimental de 20%.

1.16. Óptica não-linear de compostos mesoiônicos

Com o objetivo de investigar as propriedades ópticas não-lineares de compostos mesoiônicos, Moura e col¹²⁷ calcularam as primeiras hiperpolarizabilidades, $\beta(0)$, associadas às não linearidades ópticas de segunda ordem para vários sistemas de compostos mesoiônicos representados esquematicamente pela estrutura (150). Os cálculos das hiperpolarizabilidades $|\beta(0)|$ foram obtidos a partir do método AM1-TDHF, codificado ao programa MOPAC 93.



Para isso eles optaram por substituir as pontes poliênicas tradicionais por pontes assimétricas formadas por heterocíclicos mesoiônicos. Foi justamente a separação de cargas (polarização) inerente a estes compostos que levou a crer que a ponte mesoiônica pode vir a se constituir em uma eficiente ponte assimétrica para a intensificação de propriedades ópticas não-lineares de compostos do tipo doador-ponte-aceitador.

Para se determinar teoricamente as estruturas com potencialidades para aplicação em óptica não-linear, estes autores investigaram as propriedades de distribuição eletrônica nos anéis mesoiônicos tipo A conforme estrutura (150), os efeitos dos substituintes aromáticos ligados aos anéis mesoiônicos e os efeitos de grupos doadores (R_d) e aceptores (R_a) de elétrons nos anéis aromáticos.

Para determinar uma estrutura mesoiônica “ótima”, Simas, Miller e Moura¹²⁷ investigaram: i) as hiperpolarizabilidades em vários anéis mesoiônicos; ii) o efeito do grupo aromático ligado ao anel mesoiônico; iii) a influência gerada por grupos doadores e aceptores de elétrons nos anéis aromáticos e iv) o efeito causado pela presença de pontes espaçadoras.

Um resumo com os principais valores de hiperpolarizabilidade $\beta(0)$, para alguns dos diversos sistemas mesoiônicos conforme estrutura a (150), estão representados na tabela 1.9.

Tabela 1.9: Valores de hiperpolarizabilidade, $\beta(0)$ (em 10^{-30} esu), calculados pelo método AM1-TDHF Para compostos mesoiônicos onde os grupos A, B, Z, R_a e R_d estão localizados no anel da estrutura (150).

Anel mesoiônico (A, B, Z)	$R_d = H$ $R_a = H$	$R_d = H$ $R_a = p\text{-NO}_2\text{-}$	$R_a = p\text{-NH}_2\text{-}$ $R_a = H$	$R_a = p\text{-NH}_2\text{-}$ $R_a = p\text{-NO}_2\text{-}$
(O, O, O)	36	84	63	146
(O, O, S)	41	99	67	161
(O, O, NH)	59	128	92	203
(O, O, CH ₂)	67	143	92	206
(O, NH, O)	44	100	72	165
(O, NH, S)	48	112	77	177
(O, NH, NH)	62	141	92	214
(O, NH, CH ₂)	74	169	99	221
(O, S, O)	29	63	59	120
(O, S, S)	39	80	67	132

(O, S, NH)	25	66	50	116
(O, S, CH ₂)	24	73	41	110
(NH, O, O)	34	84	56	131
(NH, O, S)	42	101	62	144
(NH, O, NH)	43	103	61	144
(NH, O, CH ₂)	47	116	62	153
(NH, NH, O)	32	91	50	138
(NH, NH, S)	37	97	55	140
(NH, NH, NH)	40	106	56	143
(NH, NH, CH ₂)	43	111	57	135
(NH, S, O)	17	50	32	84
(NH, S, S)	28	67	41	100
(NH, S, NH)	19	60	31	85
(NH, S, CH ₂)	25	75	36	96
(S, O, O)	33	70	65	130
(S, O, S)	39	81	70	136
(S, O, NH)	34	72	56	115
(S, O, CH ₂)	37	82	54	116
(S, NH, O)	34	77	61	136
(S, NH, S)	36	79	65	137
(S, NH, NH)	39	92	61	131
(S, S, O)	14	39	35	74
(S, S, S)	23	51	44	85
(S, S, NH)	14	42	27	68
(S, S, CH)	20	56	36	78

Considerando que as tendências experimentais são bem representada pelos resultados AM1–TDHF, os estudos das diversas possibilidades de substituição de elementos nas diversas estruturas de compostos mesoiônicos representadas por (150), revelam os seguintes resultados:

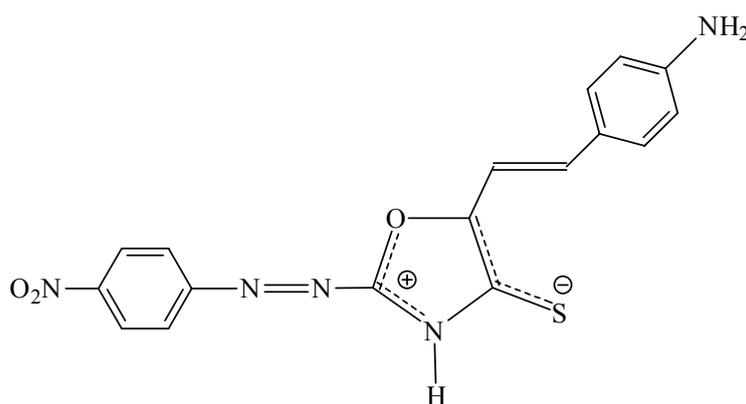
- 1) A substituição de hidrogênio por grupamentos fenilas nas posições R_a e R_d contribui para o aumento de $|\beta(0)|$, sendo que a substituição na posição R_a é a que mais

contribui. Isto está associado ao aumento da conjugação dos compostos, ou seja, a deslocalização de carga pode se estender para além dos limites do anel até o grupamento fenila e numa visão qualitativa é como se aumentasse o comprimento da “caixa” onde os elétrons π podem se deslocar;

- 2) a presença de grupamentos ligados ao nitrogênio nas posições A e B provoca redução nos valores de $|\beta(0)|$ quando comparados aos obtidos pelas substituições nas posições R_d e R_a
- 3) há um forte antagonismo entre a substituição de R_a e a presença de grupamentos fenila ligados ao nitrogênio nas posições A e B. Isto está associado a um impedimento estérico entre grupamentos fenilas vizinhos fazendo com que os anéis aromáticos não fiquem no mesmo plano do anel mesoiônico, implicando numa quebra de conjugação do composto resultante, o que reduz a hiperpolarizabilidade;
- 4) a presença de grupos doadores de elétrons, por exemplo, p-aminofenil ($R_d = p\text{-NH}_2\text{-Ph}$) e aceptores de elétrons, por exemplo, p-nitrofenil ($R_a = p\text{-NO}_2\text{-Ph}$), produz um aumento em $|\beta(0)|$. De fato, a parte direita do anel forma uma região doadora de elétrons e a presença de um grupo doador aí ligado reforça este caráter. De forma análoga, a parte esquerda do anel tem um caráter aceitador de elétrons que é intensificado se a ele estiver ligado a um grupo retirador de elétrons;
- 5) a presença isolada de um grupamento aceitador na posição R_d contribui mais para o aumento da hiperpolarizabilidade β do que a substituição de um grupo aceitador isolado na posição R_a . É possível entender este feito considerando que o grupo aceitador, presente na parte esquerda do anel, “direciona” o caráter aceitador desta região antes distribuído pelos três átomos do anel que a constituem. No caso do lado direito, a substituição do grupo doador R_a pode ser encarada como a substituição de um grupo doador fraco, entendido como o átomo S (que faz parte da estrutura do anel mesoiônico – cadeia lateral), por outro muito mais forte ($p\text{-NH}_2\text{-Ph}$), o que causaria um “redirecionamento” do caráter doador desta região.
- 6) fixados os grupos R_a e R_d (estrutura 150), o estudo da variação do heteroátomo A indica que $|\beta(0)|$ é maior quando $A = O$ (oxigênio), seguido de $A = \text{NH}$ e S, para os quais a hiperpolarizabilidade deve diminuir. No caso da variação de B, o maior $|\beta(0)|$ é obtido para $B = \text{NH}$, seguido de O e depois S. A substituição de S (cadeia lateral), pertencente à região direita do anel, por $B = O$, NH ou CH_2 não provoca alterações significativas na primeira hiperpolarizabilidade;

7) de uma maneira geral, a introdução de grupos espaçadores (vide estrutura 151) entre cada radical doador/aceitador e o anel mesoiônico, reduz os possíveis efeitos de interação estérica entre estes grupos e o eventual substituinte diretamente ligado ao nitrogênio do anel mesoiônico. O impedimento estérico tende a reduzir $|\beta(0)|$ (vide item 3 acima). Então a presença de grupos espaçadores deve provocar uma elevação de valor na primeira hiperpolarizabilidade, também porque sua presença aumenta o comprimento de conjugação do composto.

Nos estudos realizados por Moura *et al*¹²⁷, o mesoiônico 2-(p-nitro-fenil-diazo)5-(p-amino-fenil-vinil)-1,3-oxazólio-4-tiolato representado pela estrutura otimizada (151), contendo grupos espaçadores diazo (-N=N-) e vinil (-CH=CH-), ligados ao grupo doador (p-NH₂-Ph) e aceitador (p-NO₂-Ph) de elétrons entre a ponte, apresentou o maior valor para $|\beta(0)| = 405 \times 10^{-30}$ esu, calculado através do método AM1-TDHF.



(151)

Afim de estabelecer um parâmetro de comparação entre dados teóricos e experimentais, Arandi *et al*¹²⁸ calcularam pelo mesmo método, AM1-TDHF, os valores de $\beta(0)$ para diversos compostos mesoiônicos pertencentes ao sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI), considerados como os mais promissores para serem utilizados como ponte assimétrica, ligados a grupos doadores (R_d) e aceptores de elétrons (R_a). As moléculas em questão foram sintetizadas por Athayde Filho¹²⁹, descritos na sua tese de doutorado, ver tabela 1.10.

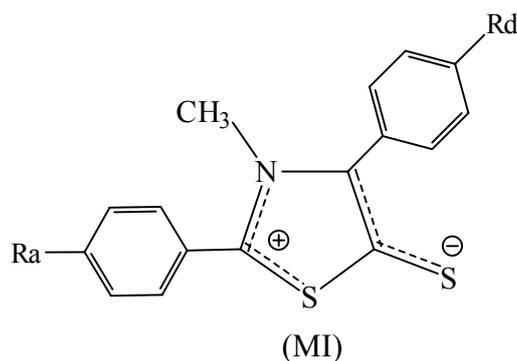


Tabela 1.10: Valores da primeira hiperpolarizabilidade, $\beta(0)$, experimentais e teóricos, para os compostos mesoiônicos conforme estrutura (MI). As amostras foram dissolvidas em DMSO.

Compostos	R _a	R _d	$\beta(0)_{AMI}(\times 10^{-30} \text{ esu})$	$\beta(0)_{Exp}(\times 10^{-30} \text{ esu})$	$\lambda_{max}(\text{nm})$
MI-9	Cl-	H	23	224	458
MI-8	H	H	11	107	452
MI-10	Cl-	(CH ₃) ₃ CH-	35	349	461

Arandi e col^{128, 129} compararam os resultados dos valores de $\beta(0)$ experimentais dos compostos mesoiônicos aos das melhores moléculas baseadas em pontes poliênica. O melhor valor experimental obtido para as moléculas contendo anéis mesoiônicos de acordo com os dados da tabela 1.10 é $\beta(0)_{MI-10} = 349 \times 10^{-30} \text{ esu}$, enquanto que o maior valor obtido para as moléculas com ponte poliênica é, de acordo com a tabela 1.8 $\beta(0)_{2[3]} = 911 \times 10^{-30} \text{ esu}$. Embora este valor de $\beta(0)$ seja 2,6 vezes maior para pontes poliênicas, há que λ_{max} é de 461 nm para MI-10, enquanto que para 2[3] é 685 nm. De uma maneira geral, fica claro que a absorção linear de compostos mesoiônicos ocorre para comprimento de ondas menores que para os compostos poliênicos e, quando são comparados compostos com λ_{max} equivalentes, os valores de $\beta(0)$ dos mesoiônicos são maiores. Por exemplo, $\beta(0)_{MI-10} = 2,6 \beta(0)_{2[3]}$. Portanto eles sugeriram que as pontes com anéis mesoiônicas são potencialmente mais eficientes que as cadeias poliênicas na otimização de moléculas com propriedades ópticas não-lineares de segunda ordem.

De uma maneira geral¹²⁸, eles observaram que um aumento de $\beta(0)$ é acompanhado de um deslocamento do espectro de absorção linear para maiores comprimentos de onda na região do visível. Valores estes observados para os diversos compostos mostrados na tabela 1.8 para as moléculas otimizadas da figura 1.5 e para os compostos mesoiônicos da tabela

1.10. Este “deslocamento para o vermelho” pode ser inconveniente para muitas aplicações porque intensifica os efeitos ressonantes de absorção da luz.

Na figura 1.7 é mostrado o gráfico da primeira hiperpolarizabilidade em função de λ_{\max} para os compostos mesoiônicos (MI-8, MI-9 e MI-10) e para os compostos poliênicos (3[0], 3[1], 3[2], 3[3]).

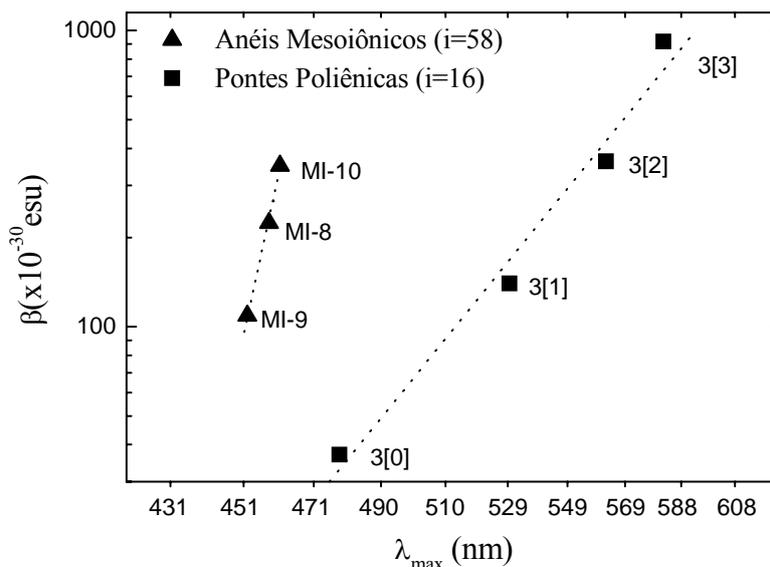


Figura 1.7 - Gráfico em escala logarítmica mostrando a dependência da primeira hiperpolarizabilidade com o comprimento de onda de ressonância, $\beta \propto \lambda_{\max}^i$, para moléculas baseadas em anéis mesoiônicos (vide tabela 1.10) e pontes poliênicas (vide tabela 1.8).

Considerando os valores de $\beta(0)$ experimentais e teóricos dos compostos mesoiônicos MI-8 MI-9 e MI-10 listados na tabela 1.10, há de se notar que os valores experimentais de $\beta(0)_{\text{Exp}}$ é pelo menos 10 vezes maior que os valores teóricos de $\beta(0)_{\text{AMI}}$. Por exemplo, para o composto mesoiônico MI-10, $\beta(0)_{\text{Exp}} \cong 9,97 \beta(0)_{\text{AMI}}$.

Os dados sugerem que os anéis mesoiônicos são potencialmente mais eficientes que as cadeias poliênicas na otimização de moléculas com propriedades ópticas não-lineares de segunda ordem. Aparentemente, as melhores possibilidades das pontes poliênicas já foram exploradas, enquanto que grupos doadores e aceitadores ainda mais fortes podem ser incorporados aos compostos mesoiônicos, o que estimula a continuação do trabalho de síntese e caracterização destes materiais.

1.17. Referências Bibliográficas

- ¹ E. Fischer and E. Besthorn, *Annalen*, **212**, 316 (1882).
 - ² M. Busch, *Ber. dt. Chem. Ges.* **28**, 2635 (1895).
 - ³ M. Busch, *J. Prakt. Chem.* **60**, 225 (1899).
 - ⁴ M. Busch and S. Schneider; *J. Prakt. Chem.* **67**, 246 (1903).
 - ⁵ M. Busch, *Ber. dt. Chem. Ges.* **38**, 4049 (1905).
 - ⁶ M. Busch, *J. Prakt. Chem.* **74**, 533 (1906).
 - ⁷ A. Schönberg, *J. Chem. Soc.* 824 (1938).
 - ⁸ J. C. Earl and A. W. Mackney, *J. Chem. Soc.* 899 (1935).
 - ⁹ R. A. Eade and J. C. Earl, *J. Chem. Soc.* 591 (1946).
 - ¹⁰ W. M. A. Baker and W. D. Ollis, *Quart. Rev.* **11**, 15 (1957).
 - ¹¹ W. M. A. Baker, W. D. Ollis and V. D. Poole; *J. Chem. Soc.* 307, (1949).
 - ¹² W. D. Ollis and C. A. Ramsden, *Adv. Heterocyclic Chem.* **19**,1 (1976).
 - ¹³ K. T. Potts, *Lect. Heterocyclic. Chem.* **4**, 53 (1978).
 - ¹⁴ W. D. Ollis et al., *Tetrahedron.* **41**,12, 2339 (1985).
 - ¹⁵ K. K. Cheung, S. E. Galembeck, J. Miller, M. B. Oliveira, A. B. Pereira and A. M. Simas, *Acta Cryst. C-4*, 2630 (1991).
 - ¹⁶ A. M. Simas, J. Miller and M. A. M. Maciel, *16^a Reunião Anual da SBQ – Caxambu –MG*, Resumo QT – 01, maio (1993).
 - ¹⁷ M. B. Oliveira, J. Miller, A. B. Pereira, S. E. Galembeck, G. L. C Moura and A. M. Simas, *Phosphorus, Sulfur, Silicon and the Related Elements*, **108**, 75 (1996).
 - ¹⁸ C. A. Ramsden, *Comp. Org. Chem.* **4**, 1171 (1979).
 - ¹⁹ C. A. Ramsden, *Tetrahedron letters.* **33**, 2203 (1977).
 - ²⁰ C. G. Newton and C. A. Ramsden, *Tetrahedron.* **38** (20), 2965 (1982).
 - ²¹ R. Huisgen, *Chem. Soc. Spec. Publ.* **21**, 51, (1976).
 - ²² W. M. A. Baker, W. D. Ollis and V. D. Poole, *J. Chem. Soc.* 289 (1951).
 - ²³ R. Huisgen, *Rev. Real. Acad. Cienc. Exat. Fis. Mate. Madrid.* **65**, 293 (1971).
 - ²⁴ R. Huisgen, *Angew. Chemie, Int. ed* **2** (10), 565 (1963).
 - ²⁵ H. Gotthardt and R. Huisgen, *Chem. Ber.* **101**, 552 (1968); R. Huisgen, R. Grashey and H. Gotthardt, *ibid.* 829.
-

-
- ²⁶ M. J. S. Dewar and L. J. Turchi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 548 (1976).
- ²⁷ R. Huisgen et al, *Chem. Ber.* **99**, 475 (1966).
- ²⁸ W. K. Anderson and P. F. Corey, *J. Org. Chem.* **42**, 559 (1977).
- ²⁹ K. T. Potts et al., *J. Org. Chem.* **39**, 3619 (1974).
- ³⁰ H. Kato, T. Shiba, E. Kitajima, T. Kiyosawa, F. Yamada and T. Nishiyama, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* 863 (1976).
- ³¹ H. Gotthardt and C. M. Weisshuhn, *Chem. Ber.* **111**, 3178 (1978).
- ³² I. A. Benages and S. M. Albonico, *J. Org. Chem.* **43**, 4273 (1978).
- ³³ H. Gotthardt and C. M. Weisshuhn and K. Dörhöfer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **14**, 22 (1975).
- ³⁴ K. T. Potts, S. J. Chen and J. L. Marshall, *J. Org. Chem.* **42**, 1633 (1977).
- ³⁵ H. Gotthardt and F. Reiter, *Chem. Ber.* **112**, 1193 (1979).
- ³⁶ K. T. Potts and D. R. Choudhury, *J. Org. Chem.* **43**, 2697 (1978).
- ³⁷ G. V. Boyd, T. Norris and P. F. Lindley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* 1673 (1976).
- ³⁸ G. P. Rowson. PhD. Thesis, University of Sheffield, (1976).
- ³⁹ A Holm, N. H. Toubro and N. Harrit, *Tetrahedron Letters.* 1909 (1982).
- ⁴⁰ H. Kato *et al.*, *Chem. Commun.* 959 (1970).
- ⁴¹ I. R. Dunkin, M. Poliakoff, J. J. Turner, N. Harrit and A Holm, *Tetrahedron Letters.* 873 (1976).
- ⁴² A Holm, N. H. Toubro and N. Harrit, *J. Amer. Chem. Soc.* **97**, 6175 (1975).
- ⁴³ A Holm, N. Harrit and N. H. Toubro, *Tetrahedron Letters.* **32**, 2259 (1976).
- ⁴⁴ K. K Cheung, S. E. Galembeck, J. Miller, M. B. Oliveira, A. B. Pessoa, and A. M. Simas, *Acta Cryst. C-4*, 2630 (1991).
- ⁴⁵ A. Echevarria; *Tese de Doutorado*, (IQ-USP), (1986).
- ⁴⁶ P. F. A. Athayde Filho, *Tese de Doutorado*, (DQF-UFPE), (1999).
- ⁴⁷ A. B. Pereira, *Tese de Doutorado*, (IQ-USP), (1988).
- ⁴⁸ M. A. M. Maciel, A. Echevarria e V. M. Rumjanek, *Quim. Nova*, **21**, 569-572 (1991).
- ⁴⁹ A L. Fridman, E. G. Yufareva, and N. A Kolobov, *Chem. Abstr.* **91**, 123648 (1979).
- ⁵⁰ T. Uchida, S. Tsubokawa, K. Harihara and K. Matsumoto, *J. Heterocyclic Chem.* **15**, 1303 (1978).
- ⁵¹ K. T. Potts, S. Husain, *J. Org. Chem.* **32**, 2445 (1976).
- ⁵² K. T. Potts, S. J. Chen and S. Szmuszkovicz, *J. Org. Chem.* **42**, 2525 (1977).
- ⁵³ K. Masuda, J. Adachi, T. Shibata and K. Nomura, *Chem. Pharm. Bull.* **27**, 1638 (1979).
-

-
- ⁵⁴ A M. Kiwan and A Y. Kassim, *J. Heterocyclic Chem.* **15**,133 (1978).
- ⁵⁵ E. Cawkill, W. D. Ollis, C. A. Ramsden and G. P. Rowson, *J. Chem.Sos. Chem. Commun.* 439 (1976); *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 724 (1979).
- ⁵⁶ R. N. Hanlry, W. D. Ollis and C. A. Ramsden, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 736 (1979).
- ⁵⁷ C. G. Barrett and R. Walker, *Tetrahedron* **32**, 583 (1976).
- ⁵⁸ W. K. Anderson and P. F. Corey, *J. Org. Chem.* **20**, 812 (1977).
- ⁵⁹ D. J. Brown, W. C. Dunlap, G. W. Grigg, L. Danckwerts and T. Nagamatsu, *Austral. J. Chem.* **31**, 397 (1978).
- ⁶⁰ S.Auricchio, S. Bruckner, L. M. Giunchi, V. A. Kozinsky and O. V. Zelenskaja, *J. Heterocyclic Chem.* **17**,1217 (1980).
- ⁶¹ S.Auricchio, S. Bruckner, L. M. Giunchi and V. A. Kozinsky, *Heterocyclic* **14**,1757 (1980).
- ⁶² D. Clerin, B. Mayer, J. P. Fleury and H. Fritz, *Tetrahedron* **32**, 1055 (1976).
- ⁶³ A. A. Shaikh, *Vidya*, **B19**, 137 (1976); *Chem. Abstr.* **88**, 136524 (1978).
- ⁶⁴ A. A. Shaikh, *J. Inst. Chem. (Índia)* **48**, 186 (1976); *Chem. Abstr.* **86**, 155581 (1977).
- ⁶⁵ Z. A. Olovyanishnikova, T. M. Ivanova, V. E. Sviridova and V. G. Yashunskii, *Khim. Get. Soedin.* 170 (1978); *Chem. Abstr.* **89**, 6284 (1978).
- ⁶⁶ V. V. Ogorodnikova, L. E. Kholodov and V. G. Yashunskii, *Chem. Abstr.* **86**, 170328 (1977).
- ⁶⁷ E. V. Borisov, *Chem. Abstr.* **93**, 185337 (1980).
- ⁶⁸ Z. A. Olovyanishnikova, O. M. Galkin, V.G. Yashunskii and Y. A. Davidovich, *Khim. Get. Soedin.* 1335 (1978); *Chem. Abstr.* **90**, 138165 (1979).
- ⁶⁹ T. M. Ivanova, Z. A. Olovyanishnikova and V. G. Yashunskii, *Khim. Get. Soedin.* 1193 (1978); *Chem. Abstr.* **90**, 22177 (1979).
- ⁷⁰ K. T. Potts and D.R. Choudhury, *J. Org. Chem.* **42**, 2700 (1978).
- ⁷¹ K. T. Potts and S. Kanemasa, *J. Org. Chem.* **44**, 3803 (1979).
- ⁷² V. R. Braz, *Dessertação de Mestrado*, UFRRJ, (1979).
- ⁷³ W. D. Ollis and C. A. Ramsden, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 633 (1974).
- ⁷⁴ V. Kjell and M. F. Gendy, *Org. Mass. Spectrom.*, **9**(2), 1242 (1974).
- ⁷⁵ R. S. Gomdie, P. N. Preston and M. H. Palmer, *Org. Mass. Spectrom.*, **2**, 953 (1969).
- ⁷⁶ J. H. Bowie, R. A. Eade and J. C. Earl, *Austr. J. Chem.*, **21**, 1665 (1968).
- ⁷⁷ K. T. Potts, R. Armbruster, E. Houghton, *J. Org. Mass Spectrom.*, **7**, 203 (1973).
- ⁷⁸ R. C. Dougherty, R. L. Foltz and L. B. Kier, *Tetrahedron*, **26**, 1989 (1970).
-

-
- ⁷⁹ W. D. Ollis and C. A. Ramsden, *Chem. Commun.* 1222 (1971).
- ⁸⁰ J. M. Barbosa Filho, *Dissertação de Mestrado*, (UFRGS), (1979).
- ⁸¹ F. H. Stewart, *Chen. Ver.*, **64**, 129 (1964).
- ⁸² C. A. Montanari, J. P. B. Sandall, Y. Miyata, and J. Miller, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, 2571 (1994).
- ⁸³ D. L. Hammick and D. J. Voad, *J. Chem. Soc.* 3303 (1961).
- ⁸⁴ J. Fugger, J. M. Tien and I. M. Hunsberger, *J. Amer. Chem. Soc.* **77**, 1843 (1955).
- ⁸⁵ L. B. Kier, *J. Pharm. Sci.* **55**, 807 (1966).
- ⁸⁶ F. H. Stewart and N. Danieli, *Chen. Ind.* (London), 1926 (1962).
- ⁸⁷ R. F. Smith, J. L. Deutsch, P. A. Almeter, D. S. Johnson, S. M. Roblyer and T. C. Rosenthal, *J. Heterocycl. Chem.* **7**, 671 (1970).
- ⁸⁸ G. W. Evans and B. Milligan, *Austr. J. Chem.*, **20**, 1779 (1967).
- ⁸⁹ K. Masuda, J. Adachi and K. Nomura; *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 956 (1997).
- ⁹⁰ K. T. Potts and W. T. Hearn, *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, **8**, 875 (1974).
- ⁹¹ V. G. Yashunskii and L. E. Kholodov, *Russian Chemical Reviews.* **49** (1), 28 (1980).
- ⁹² N. M. M. Fávaro-Bevilacqua, Tese de doutorado, (IQ-USP) (1998).
- ⁹³ L. B. Kier and E. B. Roche; *J. Pharm. Sci.*: a) **54**(2): 149 (1967); b). *J. Pharm. Sci.*, **55**, 807, (1968).
- ⁹⁴ J. B. Hill, R. E. Ray, H. Wagner and R. L. Aspinall, *J. Med. Chem.*, **18**, 50 (1975).
- ⁹⁵ H. Wagner and J. B. Hill; *J. Med. Chem.* **17**, 1337 (1974).
- ⁹⁶ T. Bruzzese, *J. Pharm. Sci.* **54**, 1042 (1965).
- ⁹⁷ V. G. Yashuskii and L. B. Kholodov, *Russian Chem. Rev.*, **49**, 28 (1980).
- ⁹⁸ T. O. Shinzato, N. F. Grynberg, R. M. Gomes, A. Echevarria and J Miller, *Med. Sci. Res.*, **17**, 865 (1989).
- ⁹⁹ S. R. Mader, J. E. Sohn and G. D. Stucks, Eds., *Materials for Nonlinear Optics: Chemical Perspective*. ACS Symposium Series N^o 455, Washington, DC (1991).
- ¹⁰⁰ Y. R. Shen, *The Principles of Nonlinear Optics* (John Wiley & Sons, New York, 1984).
- ¹⁰¹ A. Yariv, *Quantum Electronics* (John Wiley & Sons, New York, 1989).
- ¹⁰² G. I. Stegeman, *Contemporary Nonlinear Optics*, editado por G. P. Agrawal e R. W. Boyd, 1 (Academic Press, San Diego, 1992).
- ¹⁰³ G. I. Stegeman, E. M. Wright, N. Finlayson, R. Zanoni, e C. T. Seaton, *Journal of Lightwave Technology*, **6** 953 (1988).
-

-
- ¹⁰⁴ P. A. Franken, A. E. Hill, C. W. Peters and G. Weinreich, *Phys. Rev. Letters*, **7**, 118 (1961).
- ¹⁰⁵ S. R. Marder, W. E. Torruellas, M. Blanchard-Desce, V. Ricci, G. I. Stegeman, S. Gilmour, J. Brédas, J. Li, G. U. Bublitz, e S. G. Boxer, *Science*, **276** 1233 (1997).
- ¹⁰⁶ C. P. de Melo, R. J. Silbey, *Chem. Phys.* **88** 2567 (1988).
- ¹⁰⁷ C. P. de Melo, R. J. Silbey, *Chem. Phys. Lett.* **140** 537 (1987).
- ¹⁰⁸ D. R. Kanis, M. A. Ratner, T. J. Marks, *J. Chem. Rev.* **94** 195 (1994).
- ¹⁰⁹ J. J. P. Stewart, MOPAC 93 Manual, Fujitsu Limited, Tokyo, Japan (1993).
- ¹¹⁰ D. J. Williams, *Nonlinear Optical Properties of Organic and Polymeric Materials*. ACS Symposium Series No. 233, Washinton, (1983).
- ¹¹¹ D. M. Burland, *Chem. Rev.*, **94** 1 (1994).
- ¹¹² V. Lemoine, J. P. Pocholle, P. le Barny, e P. Robin, *Molecular Nonlinear Optics, Materials, Physics and Devices*, editado por J. Zyss, (Academic Press, San Diego, 379 (1994).
- ¹¹³ J. D. Jackson, *Eletrodinâmica Clássica* (Editora Guanabara, Rio de Janeiro, 1993).
- ¹¹⁴ J. Reitz, F. J. Milford e R. W. Christy, *Fundamentos da Teoria Eletromagnética* (Editora Campos Rio de Janeiro, 1982).
- ¹¹⁵ P. N. Butcher and D. Cotter, *The Elements of Nonlinear Optics* (Cambridge University Press, Cambridge, 1991).
- ¹¹⁶ N. Bloembergen, *Nonlinear Optics*, Benjamin Press, NY (1965).
- ¹¹⁷ R. A. Hann and D. Bloor, “*Organic Materials for Non-Linear Optics*” ed. R.S.C. – London (1991).
- ¹¹⁸ S. W. James, M. L. Dockeney and R. P. Tatam; *Photonics Technology. Letters*, **8**, 664 (1996).
- ¹¹⁹ A. Lewis and L. V. Del Priore, *Physic Today*, Janeiro 38 (1988).
- ¹²⁰ Q. Wang, R. W. Schoenlein, L. A. Peteanu, R. A. Mathies and C. V. Shank, *Science* **266** 422 (1994).
- ¹²¹ Z. Chen, A. Lewis, H. Takei and I. Nebenzahl, *Appl. Opt.*, **30** 5188 (1991).
- ¹²² P. N. Prasad e D. J. Williams, *Introduction to Nonlinear Optical Effects in Molecules and Polymers* (Wiley-Interscience, New York, 1991).
- ¹²³ A. Giordmaine, *Phys. Ver.*, **138** 1599 (1965).
- ¹²⁴ K. Clays and A. Persoons, *Sci. Insdtrum*, **63** 3285 (1992).
-

-
- ¹²⁵ S. Kielich, *Chem. Phys. Lett.*, **1** 441 (1967).
- ¹²⁶ S. R. Mader, L. T. Cheng, B. G. Tiemann, A. C. Friendi, M. Blanchard-Desce; J. W. Perry and J. Skindhog, *Science*, **263**, 511 (1994).
- ¹²⁷ G. L. C. Moura, Simas, A. M. and J. Miller, *Chem. Phys. Lett.*, **257**, 639 (1996).
- ¹²⁸ A G. Bezerra-Jr, *Tese de Doutorado-DF*, UFPE, (1999).
- ¹²⁹ P. F. Athayde-Filho, *Tese de Doutorado-DQF*, UFPE, (1999).
-

Capitulo 2 – Estudos Experimentais

2.0 - Parte Experimental

2.1 - Instrumentos

Os espectros de massa de baixa resolução foram obtidos num espectrômetro de massa modelo Finigan GCQ Mat tipo quadrupolo-íon trap (DQF-UFPE).

Os espectros no infravermelho foram obtidos num aparelho BOMEM-MICHELSON SERIES (CCEN-UFPB) e Bruker IFS66 (DQF-UFPE), empregando-se pastilhas de KBr.

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C uni e bidimensionais foram obtidos em aparelhos VARIAN UNITY PLUS de 300 MHz para ^1H e 75MHz para ^{13}C , equipada com sonda de 5 mm com canal de gradiente de campo magnético (DQF-UFPE) e VARIAN MERCURY de 200 MHz para ^1H e 50MHz para ^{13}C TMS (LTF/UFPB), como referência interna e DMSO- d_6 , D_2O ou CDCl_3 como solventes.

Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e foram referenciados por RMN ^1H pelo sinal do TMS ou do hidrogênio pertencente á fração não deuterado do clorofórmio em (δ_{H} 7,24) e para o carbono-13 em (δ_{C} 77,0).

As multiplicidades das bandas em RMN ^1H foram indicadas segundo as convenções: s (singleto), sl (singleto largo), d (dubleto), dd (duplo dubleto), dl (dubleto largo), t (tripleto), dt (duplo tripleto), q (quarteto), sept (septeto) e m (multiplete).

O padrão de hidrogenação dos carbonos em RMN ^{13}C foi determinado através da utilização da técnica DEPT (distortionless enhancement by polarization transfer), com ângulos de ntação de 135° (CH e CH_3 com amplitude em oposição aos CH_2). Os carbonos não hidrogenados pela subtração do espectro DEPT 135° , pelo espectro BB (broad band).

Os experimentos HMBC - J_{CH} 1 ligação = 140 Hz; J_{CH} 2 ou 3 ligações = 8 Hz; utilizou-se a gHMBC fornecida pela VARIAN, com gradientes de campo iguais a 1.6 ms (gt0) - 7.2 G/cm e 1.0 ms (gt1) - 9.0 G/cm. Utilizou-se tempo de aquisição igual a 164 ms e janela espectral igual a 3127.4 Hz para o H-1 e 16501.7 Hz para o C-13. Tempo de espera igual a 1 s, steady-state igual a 32. Temperatura controlada (25°C) e amostra parada (spin = 0). Tempo total do experimento: 2 h e 48 min. Os experimentos HETCOR - J_{CH} 1 ligação = 140 Hz seqüência fornecida pela VARIAN, sem uso de pulsos de gradiente. Tempo de aquisição igual a 62 ms, janela espectral igual a 16501.7 Hz para o C-13 e 3127.4 Hz para o

H-1, temperatura controlada (25° C) e amostra parada (spin = 0). Tempo total do experimento: 4 h e 46 min.

As determinações de análise elementar foram efetuadas nos aparelhos Elemental Microanalyser (Perkin Elmer) mod. 240 (IQ-USP) e Analizador Elementar (Carlos Erba) Mod. EA1110(DQF-UFPE).

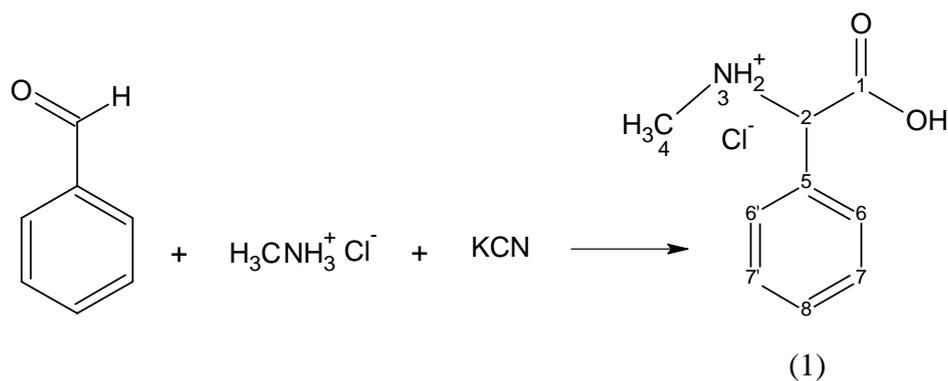
As determinações dos pontos de fusão foram feitas em placa de aquecimento de platina Kofler acoplada a microscópio Carl-Zeiss e não sofreram correções (LTF/UFPB).

2.2 - Materiais

Os solventes e reagentes utilizados, de diversas procedências, continham grau PA ou espectrométrico, os que não apresentavam qualidades adequadas, quando necessário dependendo da finalidade do uso foram purificados e secos.

2.3 - Síntese e caracterização dos compostos intermediários.

2.3.1 - Preparação de N-metil-C-fenilglicina (1)^{1, 2, 3}



26,50g (250 mmoles) de benzaldeído previamente diluído em 100ml de metanol foi adicionado aos poucos sob agitação mecânica a uma solução de 12,25g (250 mmoles) de cianeto de sódio e 16,87g (250 mmoles) de cloridrato de metilamônio em 100ml de água destilada. Após duas horas de agitação vigorosa, adicionou-se cerca de 250ml de água destilada e tudo foi derramado sobre 250ml de tolueno. A fase tolueno foi coletada e

submetida a uma extração com HCl 6N (3 x 100ml). Após refluxo de quatro horas, evaporou-se a pressão reduzida cerca de 70% da solução de HCl 6N, obtendo-se assim um precipitado amarelado. Filtrou-se o precipitado e em seguida lavou-se com bastante clorofórmio até eliminar toda impureza amarelada. O rendimento bruto foi de 71% e após recristalização em solução metanol/água, foi obtido 25,3g de cristais brancos com rendimento de 61,3% e ponto de fusão 232°C (lit¹ 231-233°C).

Caracterização:

Análise elementar: Calculado para C₉H₁₂ClNO₂, [201,65].

Resultados teóricos: %C= 53,61; %H= 6,01, %N= 6,95

Resultados obtidos: %C= 53,17; %H= 6,19; %N= 7,23

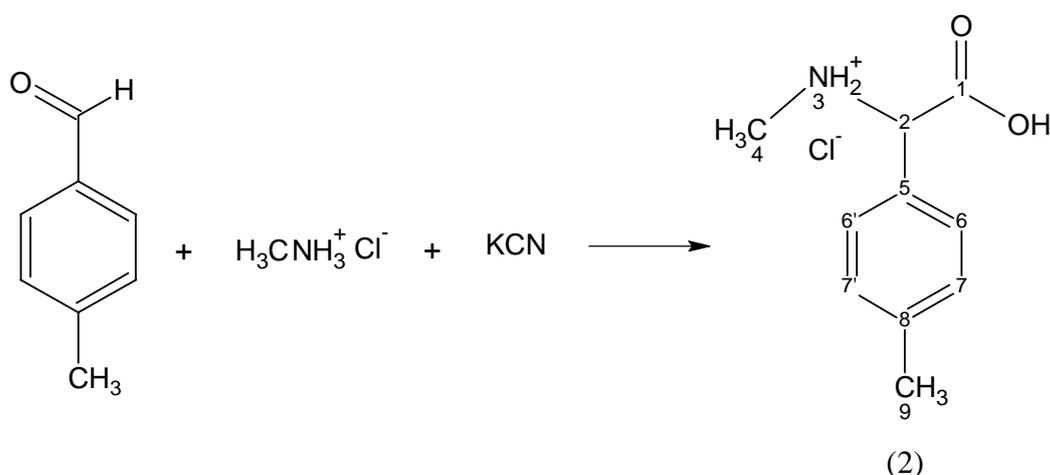
Espectro de infravermelho - (KBr, vcm⁻¹): 3200-2602 (deformação de NH₂⁺); 3056, 3029 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2959, (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 2840, 2759 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 1736 (deformação axial assimétrica de C=O, carbonila de ácido carboxílico); 1616 (deformação angular simétrica de N–H, do grupo NH₂⁺); 1584, 1518, 1446 (deformação axial de C=C, anel aromático); 1463 (deformação axial simétrica de C–O, interação de C–O–H); 1383 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos do grupo CH₃); 1028 (deformação de C–H, no plano); 858, 816 (deformação angular de C–H, fora do plano); 588, 517 (deformação angular de C–C, de aromático fora do plano).

Espectro de RMN¹H – (D₂O, δ): 2,81 (s, 3H, H-4); 5,02 (s, 1H, H-2); 7,40-7,26 (m, 5H aromáticos, H-6, H-6', H-7 e H-7' e H-8).

Espectro de RMN¹³C – (D₂O, δ): 170,84 (C-1); 137,53 (C-5); 129,02 (C-6 e C-6'); 168,06 (C-7 e C-7'); 126,75 (C-8); 63,19 (C-2) e 30,40 (C-4).

Espectro de Massa – (m/z (%)), [201]: [M]⁺ (não observado), 166 [M – Cl]⁺ (2,25); 121 (7,80); 120 [M – CO₂H]⁺ (100); 89 (8,44); 77 (2,33); 51 (2,67) e 42 (14,39).

2.3.2 - Preparação de N-metil-C-4-metilfenilglicina (2)



Conforme metodologia¹ descrita no item 2.3.1, utilizando-se 30 g (250 mmoles) de 4-metil-benzaldeído, foram obtidos 28,3g de cristais brancos com rendimento de 64,8% e ponto de fusão 214-217°C.

Caracterização:

Análise elementar: Calculado para C₁₀H₁₄ClNO₂, [215,67].

Resultados teóricos: %C= 55,69; %H= 6,54; %N= 6,49

Resultados obtidos: %C= 56,07; %H= 6,85; %N= 6,27

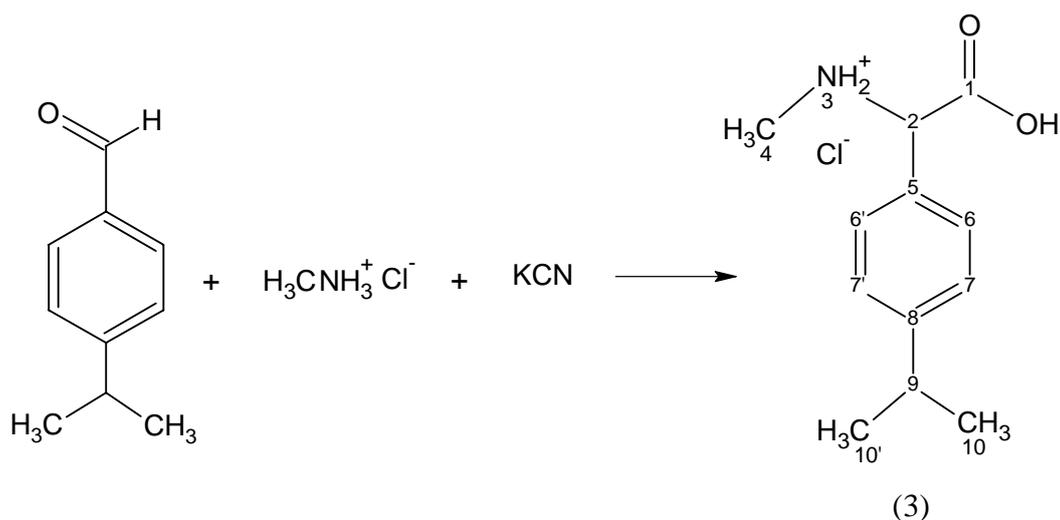
Espectro de infravermelho - (KBr, vcm^{-1}): 3250-2510 (deformação de NH_2^+); 3032 (deformação axial de C-H, anel aromático); 2955 (deformação axial assimétrica de C-H, alifáticos); 2795, 2722 (deformação axial simétrica de C-H, alifáticos); 1737 (deformação axial assimétrica de C=O, carbonila de ácido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

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

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

Espectro de Massa – (m/z (%)), [215]: 215 [M]⁺ (não observado); 135 (10,16); 134 (100); 120 (4,94); 119 (1,66); 91 (14,83); 77 (2,73); 51 (3,30) e 42 (34,69).

2.3.3 - Preparação de N-metil-C-4-isopropilfenilglicina (3)³



Conforme metodologia^{1, 3} descrita no item 2.3.1, utilizando-se 37 g (250 mmoles) de 4-isopropilbenzaldeído, foram obtidos 36,2.g de cristais brancos com rendimento de 70,3% e ponto de fusão 166-168°C.

Caracterização:

Análise elementar: Calculado para C₁₂H₁₈ClNO₂, [243,73].

Resultados teóricos: %C= 59,13; %H= 7,44; %N= 5,75

Resultados obtidos: %C= 58,91; %H= 7,57; %N= 6,03

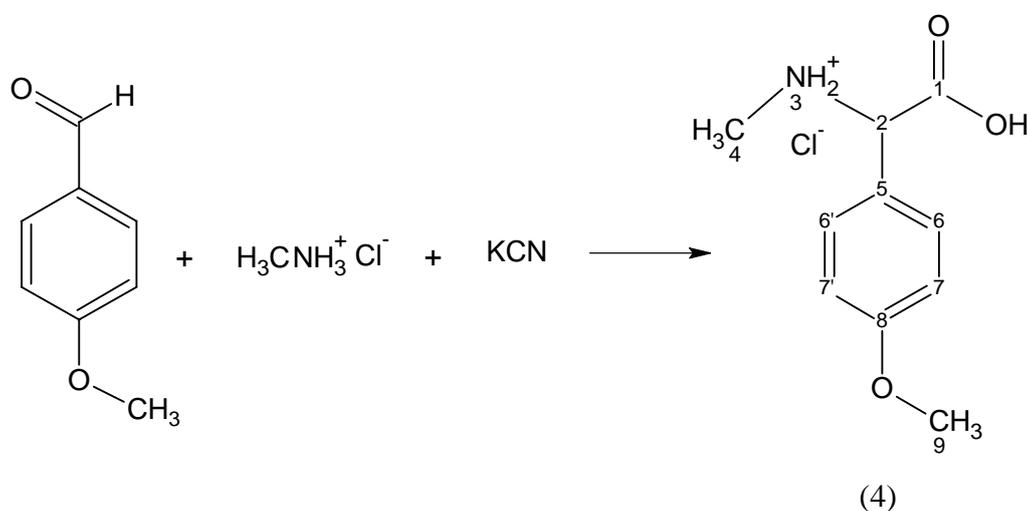
Espectro de infravermelho - (KBr, vcm^{-1}): 3210-2616 (deformação de NH_2^+); 3056, 3029 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2971, (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 2775, 2742 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 1740 (deformação axial assimétrica de C=O, carbonila de ácido carboxílico); 1588 (deformação angular simétrica de N–H, do grupo NH_2^+); 1550, 1425 (deformação axial de C=C, anel aromático); 1462 (deformação axial simétrica de C–O, interação de C–O–H); 1379 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos do grupo CH_3); 1063, 1039 (deformação de C–H, no plano); 832, 816 (deformação angular de C–H, fora do plano); 680, 560 (deformação angular de C–C, fora do plano).

Espectro de RMN^1H – (DMSO- d_6 , δ): 1,14 (d, 6H, H-10 e H-10'); 2,39 (s, 3H, H-4), 2,86 (sept, 1H, H-9); 4,96 (s, 1H, H-2); 7,27 (d, 2H, H-7 e H-7', ^3J (H-6 com H-7) = 8,1 Hz); 7,42 (d, 2H, H-6 e H-6', ^3J (H-7 com H-6) = 8,1 Hz) e 9,67 (dl, 2H, H-3 de NH_2^+).

Espectro de RMN^{13}C – (DMSO- d_6 , δ): 169,26 (C-1); 150,57 (C-8); 129,13 (C-6 e C-6'); 128,44 (C-5); 127,38 (C-7 e C-7'); 63,26 (C-2); 33,43 (C-9); 31,08 (C-4) e 23,90 (C-10 e C-10').

Espectro de Massa – (m/z (%)), [243]: 243 $[\text{M}]^+$ (não observado); 208 $[\text{M} - \text{Cl}]^+$ (9,75); 207 (2,09); 163 (11,37); 162 (100); 147 (12,30); 120 (3,44) e 42 (7,25).

2.3.4 - Preparação de N-metil-C-4-metóxfenilglicina (4)



Conforme metodologia¹ descrita no item 2.3.1, utilizando-se 34 g (250 mmoles) de 4-metóxi-benzaldeído, foram obtidos 32,3g de cristais brancos com rendimento 66,2% e ponto de fusão 257-258°C.

Caracterização:

Análise elementar: Calculado para C₁₀H₁₄ClNO₃, [231,67].

Resultados teóricos: %C= 51,84; %H= 6,09; %N= 6,05

Resultados obtidos: %C= 52,12; %H= 5,95; %N= 5,93

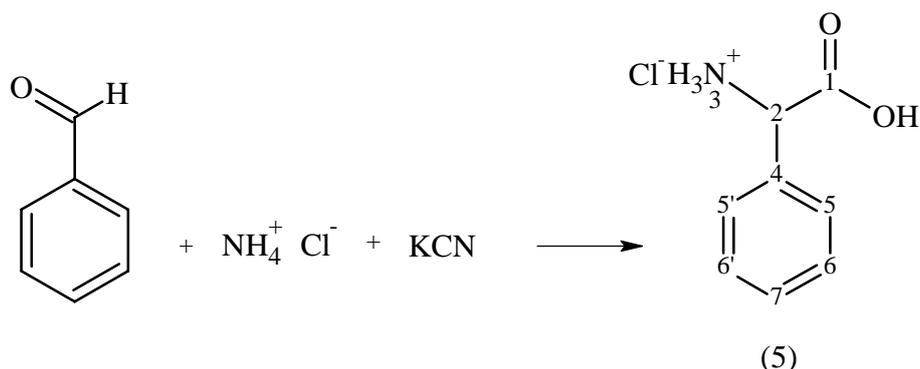
Espectro de infravermelho - (KBr, cm^{-1}): 3188-2501 (deformação de NH₂⁺); 3006 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2960, (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 2839, 2776, 2782 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 1735 (deformação axial assimétrica de C=O, carbonila de ácido carboxílico); 1616 (deformação angular simétrica de N–H, do grupo NH₂⁺); 1585, 1518, 1446 (deformação axial de C=C, anel aromático); 1463 (deformação axial simétrica de C–O, interação de C–O–H); 1385 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos do grupo CH₃); 1028 (deformação de C–H, no plano); 831 (deformação angular de C–H, fora do plano); 586, 514 (deformação angular de C–C, de aromático fora do plano).

Espectro de RMN¹H – (DMSO-d₆, δ): 2,35 (s, 3H, H-4); 3,75 (s, 3H, H-9); 4,98 (s, 1H, H-2); 7,01 (d, 2H, H-7 e H-7', ³J (H-6 com H-7) = 8,8 Hz); 7,43 (d, 2H, H-6 e H-6', ³J (H-7 com H-6) = 8,8 Hz) e 9,81 (dl, 2H, H-3 de NH₂⁺).

Espectro de RMN¹³C – (DMSO-d₆, δ): 169,45 (C-1); 160,29 (C-8); 130,59 (C-6 e C-6'); 122,96 (C-5); 114,61 (C-7 e C-7'); 62,44 (C-2); 55,50 (C-9) e 30,58 (C-4).

Espectro de Massa – (m/z (%)), [231]: 231 [M]⁺ (não observado); 196 [M – Cl]⁺ (11,59); 195 (1,28); 165 (6,43); 150 (100); 135 (2,64); 107 (4,85); 77 (2,79); 51 (1,37) e 42 (25,70).

2.3.5 - Preparação de 2-fenilglicina (5)



Conforme metodologia¹ descrita no item 2.3.1, utilizando-se 5,0g (47,2 mmoles) de benzaldeído, 2,52g (47,2 mmoles) de cloreto de amônio e 3,06g (4,72 mmoles) de cianeto de potássio, foram obtidos 3,3g de cristais brancos com rendimento de 47,2% e ponto de fusão 297-299°C.

Caracterização:

Análise elementar: Calculado para C₈H₁₀ClNO₂, [187,62].

Resultados teóricos: %C= 51,21; %H= 5,37, %N= 7,47

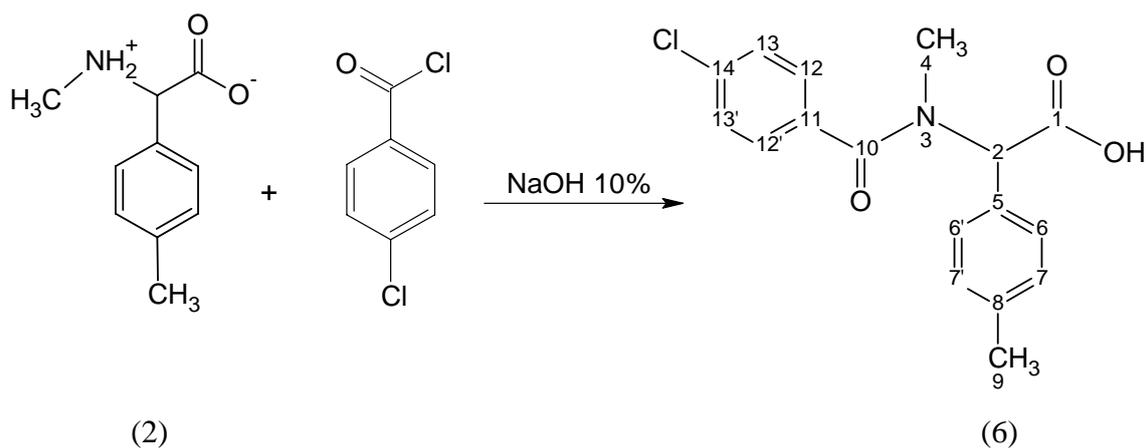
Resultados obtidos: %C= 51,33; %H= 5,41; %N= 7,63

Espectro de infravermelho - (KBr, vcm⁻¹): 3150-2650 (deformação de NH₂⁺); 3050, 3015 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2989, 2931 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 2751 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 1691 (deformação axial assimétrica de C=O, carbonila de ácido carboxílico); 1611 (deformação angular simétrica de N–H, do grupo NH₂⁺); 1509, 1425 (deformação axial de C=C, anel aromático); 1462 (deformação axial simétrica de C–O, interação de C–O–H); 1395 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos do grupo CH₃); 1028 (deformação de C–H, no plano); 897, 729 (deformação angular de C–H, fora do plano); 507, 480 (deformação angular de C–C, fora do plano).

Espectro de RMN¹H – (D₂O, δ): 4,95 (s, 1H, H-2); 7,64 (s, 5H aromáticos, H-6, H-6', H-7, H-7' e H-8).

Espectro de Massa – (m/z (%)), [187]: 187 [M]⁺ (não observado); 152 [M - Cl] (6,05); 107 (8,50); 106 (100); 105 (4,63); 104 (18,85); 77 (20,62) e 51 (16,26).

2.3.6 - Preparação do N-(4-clorobenzoil)-N-metil-C-4-metilfenilglicina (6)^{4, 5}



N-metil-C-4-metilfenilglicina (2)^{4, 5} 4,31g, (20 mmoles) foi dissolvido em 65 ml de uma solução de NaOH a 10% e deixado sob agitação mecânica por duas horas. Ainda sob agitação, foi adicionado aos poucos cloreto de 4-clorobenzóila 3,5 g (20 mmoles) e deixado por mais duas horas. Em seguida a mistura reacional foi neutralizada com ácido clorídrico concentrado e submetida a uma extração com clorofórmio (3 x 300ml). A fase clorofórmica foi concentrada a pressão reduzida fornecendo uma massa branca com aparência pegajosa. Após recristalização numa solução de etanol/água destilada obteve-se 2,7g de cristais brancos com rendimento de 76,8% e ponto de fusão 152-154°C.

Caracterização:

Análise elementar: Calculado para C₁₇H₁₆ClNO₃, [317,76].

Resultados teóricos: %C= 64,26; %H= 5,08, %N= 4,41

Resultados obtidos: %C= 63,97; %H= 4,98; %N= 4,42

Espectro de infravermelho - (KBr, vcm⁻¹): Espectro de infravermelho - (KBr, vcm⁻¹): 3113, 3083 (deformação axial de C-H, anel aromático); 2976, 2921 (deformação axial

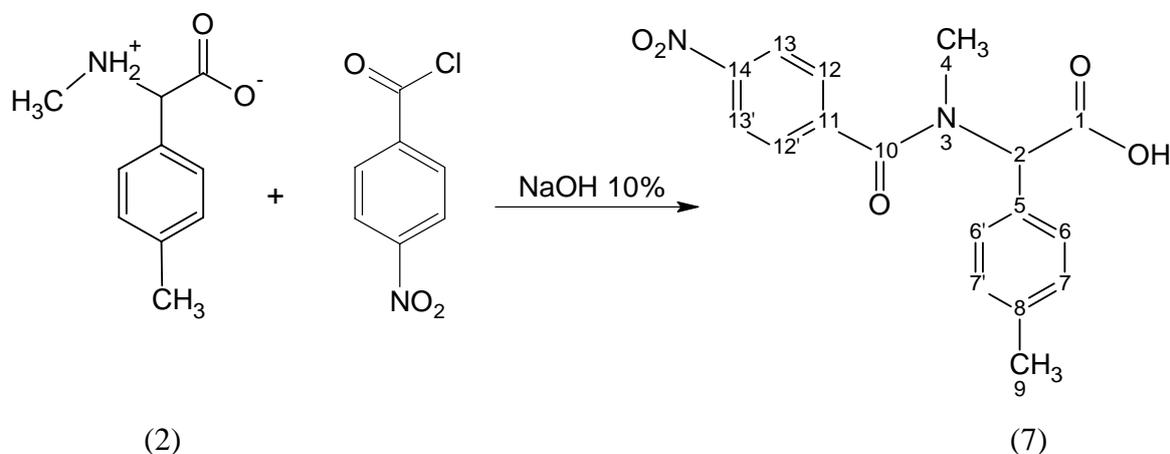
assimétrica de C–H, alifáticos); 2861 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 1713 (deformação axial de C=O, carbonila de ácido carboxílico); 1631 (deformação axial de C=O, carbonila do grupo amida); 1600, 1517, 1463 (deformação axial de C=C, anel aromático); 1393, 1349 (deformação axial simétrica de C–H, de alifáticos); 1080, 1074 (deformação angular de C–H, no plano); 862, 822 (deformação de C–H, fora do plano); 716 (deformação angular de =C–Cl, anel aromático); 587, 513 (deformação angular de C–C, fora do plano).

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

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

Espectro de Massa – (m/z (%)), [317]: 317 [M]⁺ (não observado); 158 (22,44) e 156 (66,54); 139 (100) e 141 (34,28); 111 (3,85); 75 (7,18) e 51 (1,75).

2.3.7 - Preparação do N-(4-nitrobenzoi)-N-metil-C-4-metilfenilglicina (7)



Conforme metodologia⁴ descrita no item 2.3.6, utilizando-se 5,37g (30 mmoles) de N-metil-C-4-metilfenilglicina (2) e 5,89g (30 mmol) de cloreto de 4-nitrobenzoíla, foram obtidos 5,2g de cristais brancos com rendimento de 52,5% e ponto de fusão 169-172°C.

Caracterização:

Análise elementar: Calculado para C₁₇H₁₆N₂O₅, [328,11].

Resultados teóricos: %C= 62,19; %H= 4,91; %N= 8,53

Resultados obtidos: %C= 61,88; %H= 4,93; %N= 8,67

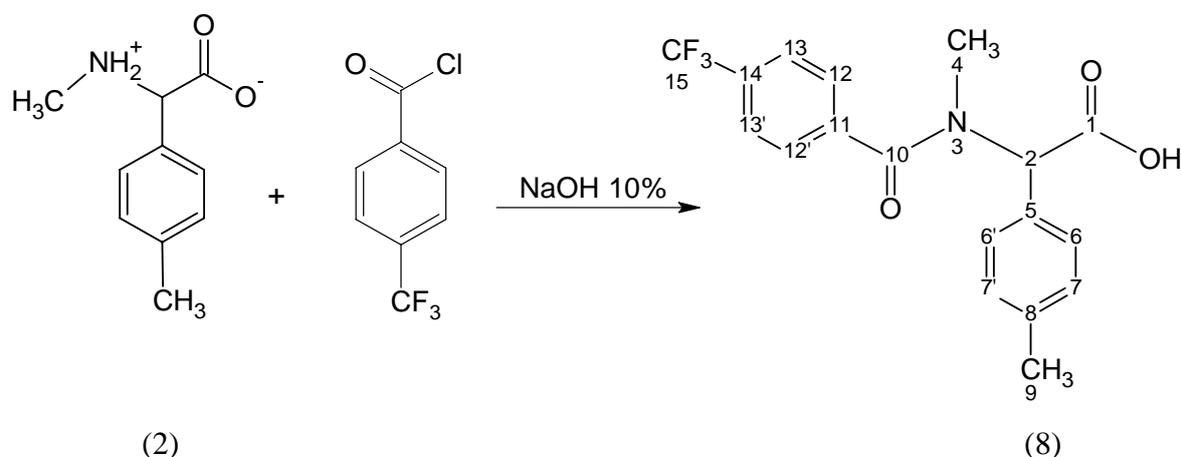
Espectro de infravermelho - (KBr, vcm^{-1}): 3168, 3114, 3082 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2985, 2859 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 2861 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 1702 (deformação axial de C=O, carbonila de ácido carboxílico); 1632 (deformação axial de C=O, carbonila do grupo amida); 1604, 1419 (deformação axial de C=C, anel aromático); 1536 (deformação axial assimétrica de N=O do grupo NO₂); 1419 (deformação axial simétrica de C–H, de alifáticos); 1348 (deformação axial simétrica de N=O, do grupo NO₂); 1108, 1042 (deformação de C–H, no plano); 861, 715 (deformação angular de C–H, fora do plano); 517, 510 (deformação angular de C–C, fora do plano).

Espectro de RMN¹H – (CDCl₃, δ): 2,35 (s, 3H; H-9); 2,69 (s, 3H; H-4); 6,38 (s; 1H, H-2); 7,20 (d, 2H; H-6 e H-6', ³J(H-7, 7' com H-6, 6') = 8,2Hz); 7,25 (d, 2H; H-7 e H-7', ³J(H-6, 6' com H-7, 7') = 8,2Hz); 7,61 (d, 2H; H-12 e H-12', ³J(H-13, 13' com H-12, 12') = 8,4Hz); 8,24 (d, 2H; H-13 e H-13', ³J(H-12, 12' com H-13, 13') = 8,4Hz) e 7,90 (sl, 1H, de ácido carboxílico).

Espectro de RMN¹³C – (CDCl₃, δ): 173,96 (C-1); 170,64 (C-10); 148,52 (C-14); 141,41 (C-11); 139,16 (C-8); 129,76 (C-6 e C-6'); 129,61 (C-7 e C-7'); 129,46 (C-5); 128,19 (C-13 e C-13'); 123,84 (C-12 e C-12'); 60,88 (C-2); 34,64 (C-4) e 21,14 (C-9).

Espectro de Massa – (m/z (100%)), [328]: 328 [M]⁺ (não observado); 327 (1,74); 283 [M-CO₂H]⁺ (15,02); 178 (100,00); 150 (27,48); 133 (13,91); 132 (73,93); 122 (2,19); 117 (2,55) e 91 (9,44).

2.3.8 - Preparação do N-(4-trifluorometilbenzoi)-N-metil-C-4-metilfenilglicina (8)



Conforme metodologia⁴ descrita no item 2.3.6, utilizando-se 2,0g (11,2 mmoles) de N-metil-C-4-metilfenilglicina (2) e 2,32 g (11,2 mmol) de cloreto de 4-trifluorometilbenzofila, foram obtidos 1,5g de cristais brancos com rendimento de 47,3% e ponto de fusão 158-160°C.

Caracterização:

Análise elementar: Calculado para C₁₈H₁₆F₃NO₃, [351,32].

Resultados teóricos: %C= 61,54; %H= 4,59; %N= 3,99

Resultados obtidos: %C= 61,91; %H= 4,63; %N= 4,01

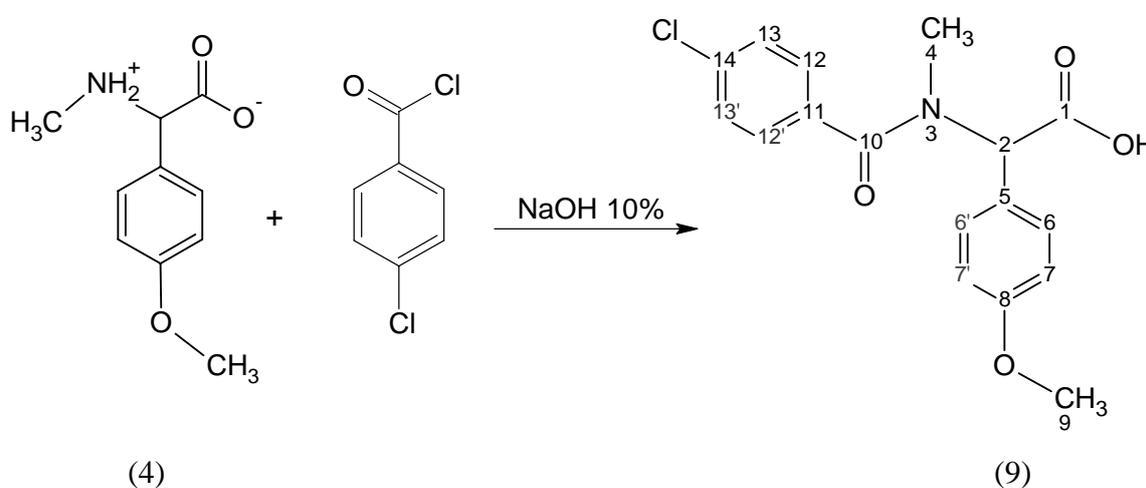
Espectro de infravermelho - (KBr, vcm⁻¹): 3111, 3085, 3009 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2976, 2924 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 2872 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 1714 (deformação axial de C=O, carbonila de ácido carboxílico); 1630 (deformação axial de C=O, carbonila do grupo amida); 1599, 1516 (deformação axial de C=C, anel aromático); 1450 (deformação axial simétrica de C–O,

interação de C–OH); 1393, 1316 (deformação axial simétrica de C–H, de alifáticos); 1350, 1180 (deformação de C–F, do grupo CF₃); 1080, 1074 (deformação de C–H, no plano); 862, 717 (deformação angular de C–H, fora do plano); 570, 563 (deformação angular de C–C, fora do plano).

Espectro de RMN¹H – (CDCl₃, δ): 2,35 (s, 3H; H-9); 2,72 (s, 3H; H-4); 6,38 (s; 1H, H-2); 7,18-8,20 e (m, 8H aromáticos; H-6, H-6', H-7, H-7'; H-12, H-12', H-13 e H-13') e 9,90 (sl, 1H, do ácido carboxílico).

Espectro de Massa – (m/z (%)), [351]: 351 [M]⁺ (não observado); 306 (20,58); 178 (100); 173 (75,44); 163 (4,56); 145 (23,31); 132 (68,58); 117 (6,77) e 91 (9,65).

2.3.9 - Preparação do N-(4-clorobenzoil)-N-metil-C-4-metóxfenilglicina (9)



Conforme metodologia⁴ descrita no item 2.3.6, utilizando-se 3,9g (20 mmoles) de N-metil-C-4-metóxfenilglicina (4) e 3,5g (20 mmoles) de cloreto de 4-(clorobenzoíla), foram obtidos 4,3g de cristais brancos com rendimento de 65,5% e ponto de fusão 173-175°C.

Caracterização:

Análise elementar: Calculado para $C_{17}H_{16}ClNO_4$, [333,08].

Resultados teóricos: %C= 61,18; %H= 4,83; %N= 4,20

Resultados obtidos: %C= 60,98; %H= 4,87; %N= 4,26

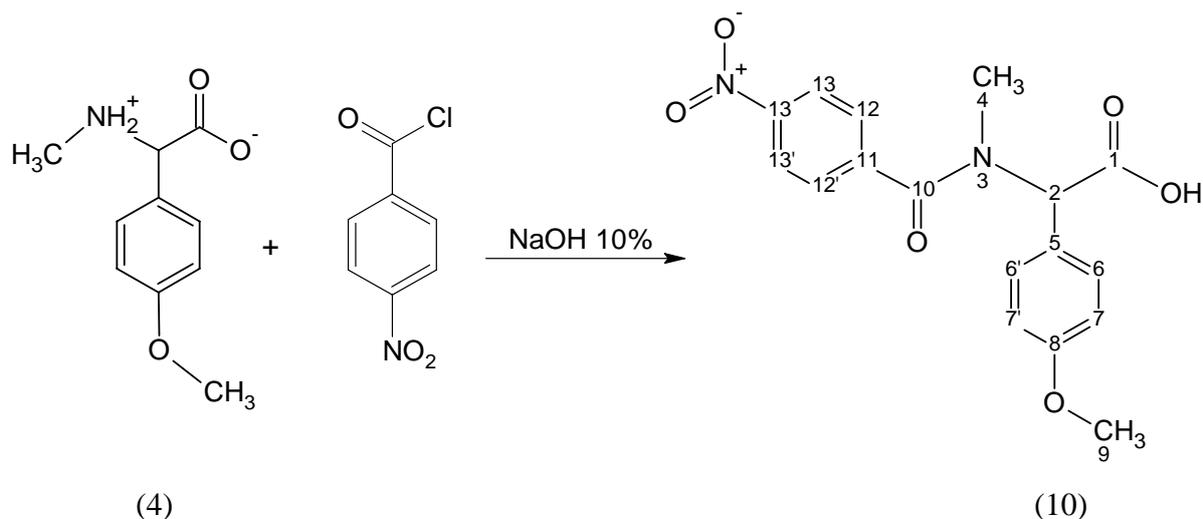
Espectro de infravermelho - (KBr, vcm^{-1}): 3054 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2995, 2957, 2926, 2901 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 2833, 2799 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 1728 (deformação axial de C=O, carbonila de ácido carboxílico); 1689 (deformação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

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

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

Espectro de Massa – (m/z (%)), [333]: 333 [M]⁺ (3,22); 290 (15,75); 288 (31,25); 194 (100); 149 (41,23); 148 (71,06); 141 (15,43); 139 (34,84); 133 (6,44) e 111 (2,65).

2.3.10 - Preparação do N-(4-nitrobenzoi)-N-metil-C-4-metóxfenilglicina (10)



Conforme metodologia⁴ descrita no item 2.3.6, utilizando-se 3,0g (15 mmoles) de N-metil-C-4-motóxfenilglicina (4) e 2,85g (15 mmoles) de cloreto de 4-nitrobenzoíla, foram obtidos 2,4g de cristais brancos com rendimento de 44,6% e ponto de fusão 181-183°C.

Caracterização:

Análise elementar: Calculado para $C_{17}H_{16}N_2O_6$, [344,31].

Resultados teóricos: %C= 59,30; %H= 4,68; %N= 8,14

Resultados obtidos: %C= 60,02; %H= 4,61; %N= 8,03

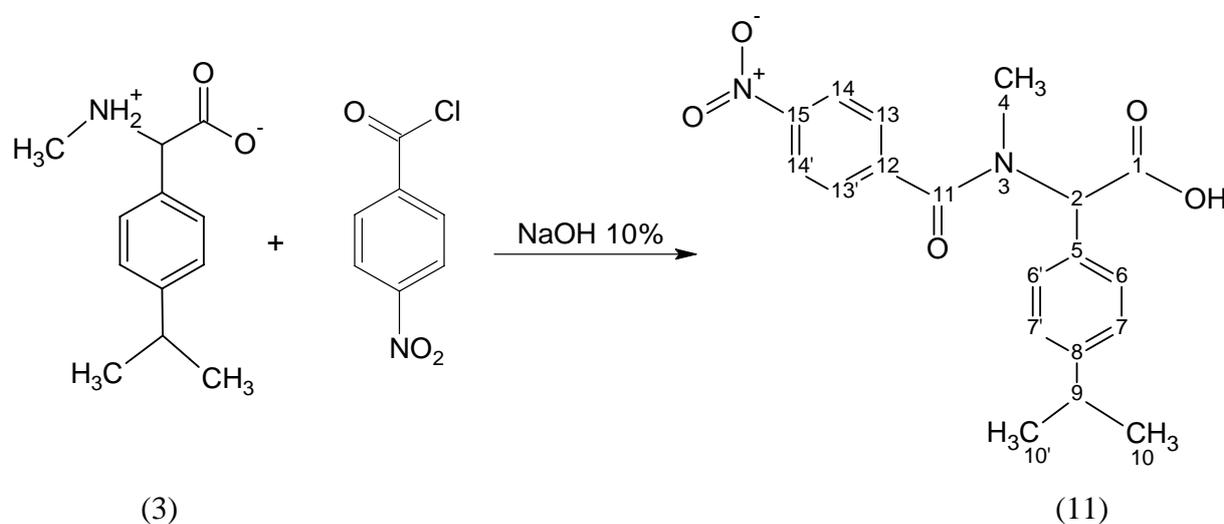
Espectro de infravermelho - (KBr, vcm^{-1}): 3115, 3062, 3001 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2956 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 2839 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 1699 (deformação axial de C=O, carbonila de ácido carboxílico); 1631 (deformação axial de C=O, carbonila do grupo amida); 1605, 1425 (deformação axial de C=C, anel aromático); 1537 (deformação axial assimétrica de N=O do grupo NO_2); 1391, (deformação axial simétrica de C–H, de alifáticos); 1349 (deformação axial simétrica de N=O, do grupo NO_2); 1247 (deformação axial assimétrica de C-O-C, alquil-aril-éteres); 1177 (deformação axial simétrica de C-O-C, alquil-aril-éteres); 1099, 1061 (deformação de C–H, no plano); 875, 716 (deformação angular de C–H, fora do plano); 523, 517 (deformação angular de C–C, fora do plano).

Espectro de RMN¹H – (CDCl₃, δ): 2,67 (s, 3H; H-4); 3,77 (s, 3H; H-9); 6,32 (s; 1H, H-2); 6,88 (d, 2H; H-7 e H-7', ³J(H-7, 7' com H-8, 8') = 8,3 Hz); 7,24 (d, 2H; H-6 e H-6', ³J(H-8, 8' com H-7, 7') = 8,3 Hz); 7,58 (d, 2H; H-12 e H-12', ³J(H-13, 13' com H-12, 12') = 8,2Hz); 8,21 (d, 2H; H-13 e H-13', ³J(H-12, 12' com H-13, 13') = 8,2 Hz) e 8,67 (s, 1H, de ácido carboxílico).

Espectro de RMN¹³C – (CDCl₃, δ): 173,87 (C-1); 170,66 (C-10); 160,03 (C-8); 148,48 (C-14); 141,33 (C-11); 130,90 (C-6 e C-6'); 128,19 (C-12 e C-12'); 124,47 (C-5); 123,83 (C-13 e C-13'); 114,43 (C-7 e C-7'); 60,66 (C-2); 55,31 (C-9) e 34,60 (C-4).

Espectro de Massa – (m/z (%)), [344]: 344 [M]⁺(1,01); 300 (55,06); 299 (38,35); 194 (100,00); 150 (37,31); 149 (70,32); 148 (95,21); 133 (11,36); 122 (9,56) e 107 (2,32).

2.3.11 - Preparação do N-(4-nitrobenzoil)-N-metil-C-4-isopropilfenilglicina (11)



Conforme metodologia⁴ descrita no item 2.3.6, utilizando-se 4,14g (20 mmoles) de N-metil-C-4-isopropilfenilglicina (3) e 3,91g (20 mmoles) de cloreto de 4-nitrobenzoíla, foram obtidos 3,8g de cristais brancos com rendimento de 53,3% e ponto de fusão 147-149°C.

Caracterização:

Análise elementar: Calculado para $C_{19}H_{20}N_2O_5$, [356,14].

Resultados teóricos: %C= 64,04; %H= 5,66; %N= 7,86

Resultados obtidos: %C= 63,71; %H= 5,72; %N= 7,87

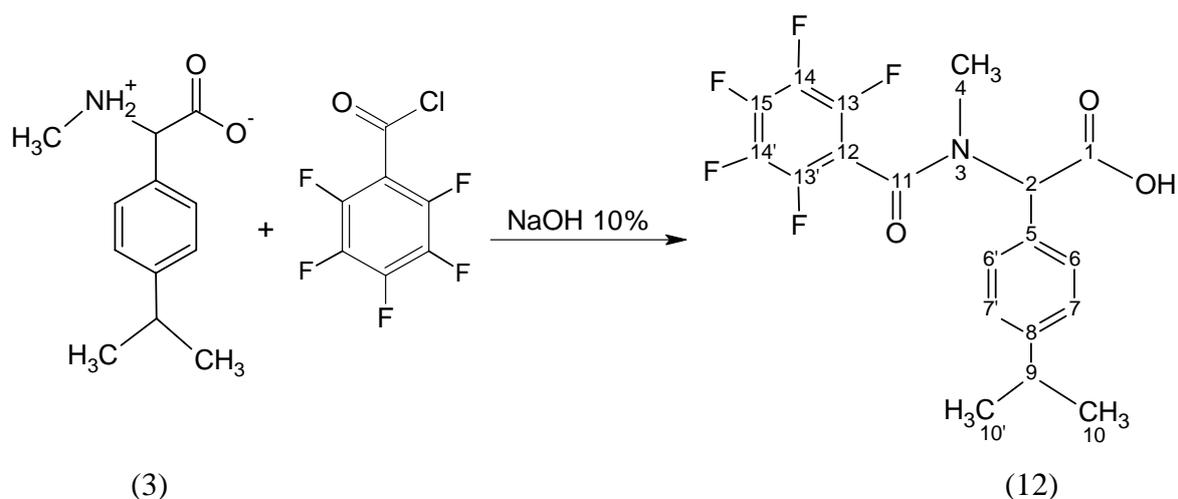
Espectro de infravermelho - (KBr, vcm^{-1}): 3113, 3084, 3008 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2976, 2951, 2922 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 2860 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 1713 (deformação axial de C=O, carbonila de ácido carboxílico); 1630 (deformação axial de C=O, carbonila do grupo amida); 1600 (deformação axial de C=C, anel aromático); 1517 (deformação axial assimétrica de N=O do grupo NO_2); 1392 (deformação axial simétrica de C–H, de alifáticos); 1348 (deformação axial simétrica de N=O, do grupo NO_2); 1179, 1073 (deformação de C–H, no plano); 826, 716 (deformação angular de C–H, fora do plano); 519, 509 (deformação angular de C–C, fora do plano).

Espectro de RMN^1H – (CDCl_3 , δ): 1,18 (d, 6H; H-10 e H-10'); 2,67 (s, 3H; H-4); 2,91 (sept, 1H, H-9); 6,31 (s; 1H, H-2); 6,86 (d, 2H; H-6 e H-6', $^3\text{J}(\text{H-7}, 7' \text{ com H-6}, 6') = 7,8 \text{ Hz}$); 7,25 (d, 2H; H-7 e H-7', $^3\text{J}(\text{H-6}, 6' \text{ com H-7}, 7') = 7,8 \text{ Hz}$); 7,59 (d, 2H; H-13 e H-13', $^3\text{J}(\text{H-14}, 14' \text{ com H-13}, 13') = 8,0 \text{ Hz}$); 8,18 (d, 2H; H-14 e H-14', $^3\text{J}(\text{H-13}, 13' \text{ com H-14}, 14') = 8,0 \text{ Hz}$) e 8,78 (s, 1H, de ácido carboxílico).

Espectro de RMN^{13}C – (CDCl_3 , δ): 170,61 (C-1); 170,53 (C-11); 149,63 (C-15); 148,15 (C-8); 141,06 (C-12); 129,87 (C-5); 129,33 (C-6 e C-6'); 127,99 (C-13 e C-13'); 126,84 (C-7 e C-7'); 123,58 (C-14 e C-14'); 55,10 (C-2); 34,60 (C-9); 33,59 (C-4) e 23,64 (C-10 e C-10').

Espectro de Massa – (m/z (%)), [356]: 356 $[\text{M}]^{\ddagger}$ (não observado); 163 (5,75); 150 (100,00); 121 (8,51); 119 (6,64); 77 (9,86); 76 (2,91) e 51 (17,27).

2.3.12 – Tentativa de preparação do N-pentafluorbenzoil-N-metil-C-4-isopropilfenilglicina (12)



Conforme metodologia descrita⁴ no item 2.3.6, utilizando-se 2,0g (9,66 mmoles) de N-metil-C-4-isopropilfenilglicina (3) e 2,22g (9,66mmoles) de cloreto de pentafluorbenzoíla, foram obtidos 2,9g de cristais brancos com rendimento de 76,5% e ponto de fusão 143-145°C.

Caracterização:

Análise elementar: Calculado para C₁₉H₁₆F₅NO₃, [401,32].

Resultados teóricos: %C= 56,86; %H= 4,02; %N= 3,49

Resultados obtidos: %C= 57,01; %H= 4,23; %N= 3,47

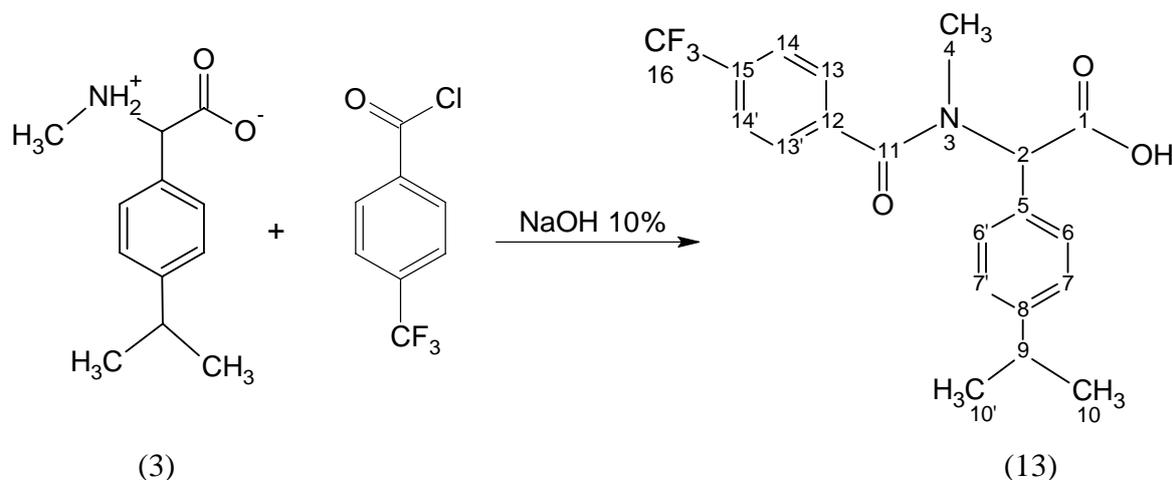
Espectro de infravermelho - (KBr, cm^{-1}): 3015, 3003 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2973 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 2839 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 1736 (deformação axial de C=O, carbonila de ácido carboxílico); 1690 (deformação axial de C=O, carbonila do grupo amida); 1612, 1516, 1462 (deformação axial de C=C, anel aromático); 1393, 1349 (deformação axial simétrica de C–H, de alifáticos); 1258, 1183 (deformação angular de =C–F de C₆F₅, anel aromático); 1004 (deformação angular de C–H, no plano); 832 (deformação de C–H, fora do plano); 587 (deformação angular de C–C, fora do plano).

Espectro de RMN ^1H – (CDCl_3 , δ): 1,24 (d, 6H; H-10 e H-10', $J = 7,4\text{Hz}$); 2,55 (s, 3H; H-4); 2,93 (sept, 1H, H-9); 4,41 (s; 1H, H-2); 7,31 (d, 2H; H-7 e H-7', $^3J(\text{H-6}, 6' \text{ com H-7}, 7' = 8,1\text{Hz})$ e 7,41 (d, 2H; H-6 e H-6', $^3J(\text{H-7}, 7' \text{ com H-6}, 6') = 8,1\text{Hz}$).

Espectro de RMN ^{13}C – (CDCl_3 , δ): 170,71 (C-1); 169,30 (C-11); 149,33 (C-8); 131,35 (C-15); 129,50 (C-6 e C-6'); 129,01 (C-5); 128,99 (C-13 e C-13'); 127,16 (C-7 e C-7'); 127,01 (C-14 e C-14'); 111,08 (C-12); 60,88 (C-2); 33,47 (C-9); 33,41 (C-4) e 24,00 (C-10 e C-10').

Espectro de massa – (m/z (%)), [401]: 402 $[\text{M}+1]^+$ (2,61); 401 $[\text{M}]^+$ (não observado); 356 (3,51); 206 (20,09); 195 (13,05); 161 (12,83) 160 (100); 145 (13,30) e 119(1,23).

2.3.13 - Preparação do N-(4-trifluorometilbenzoi)-N-metil-C-4-isopropilfenil-glicina (13)



Conforme metodologia⁴ descrita no item 2.3.6, utilizando-se 2,0g (9,66 mmoles) de N-metil-C-4-isopropilfenilglicina (3) e 2,01g (9,66 mmoles) de cloreto de 4-trifluorometilbenzoíla, foram obtidos 2,3g de cristais brancos com rendimento de 62,5% e ponto de fusão 149-150°C.

Caracterização:

Análise elementar: Calculado para $C_{20}H_{20}F_3NO_3$, [379,14].

Resultados teóricos: %C= 63,32; %H= 5,31; %N= 3,69

Resultados obtidos: %C= 63,41; %H= 5,17; %N= 3,78

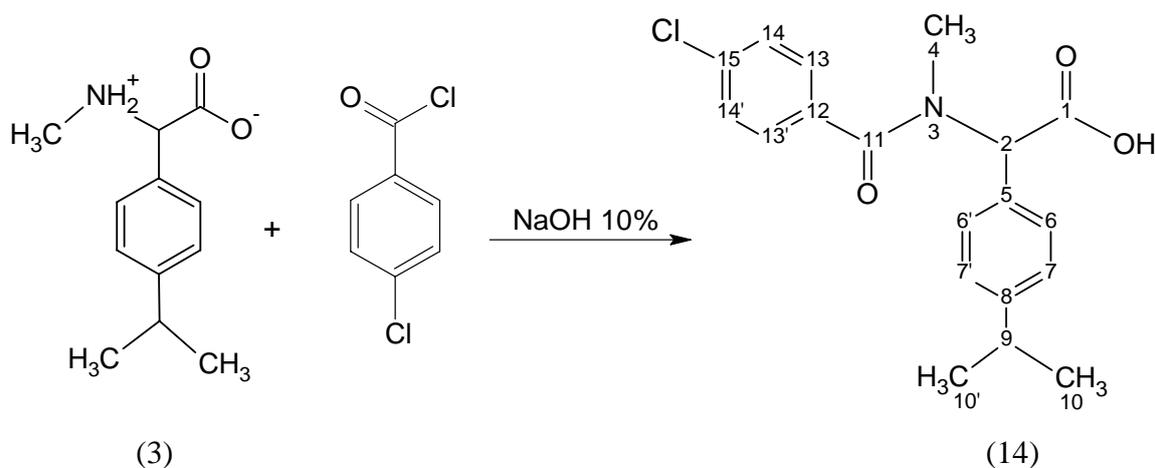
Espectro de infravermelho - (KBr, vcm^{-1}): 3033 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2966 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 2874 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 1746 (deformação axial de C=O, carbonila de ácido carboxílico); 1650 (deformação axial de C=O, carbonila do grupo amida); 1618, 1510, 1493 (deformação axial de C=C, anel aromático); 1467 (deformação axial simétrica de C–O, interação de C–OH); 1408 (deformação axial simétrica de C–H, de alifáticos); 1349, 1144 (deformação angular de C–F, do grupo CF_3); 1078 (deformação de C–H, no plano); 747 (deformação angular de C–H, fora do plano); 538, 517 (deformação angular de C–C, fora do plano).

Espectro de RMN¹H – (CDCl₃, δ): 1,23 (d, 6H; H-10 e H-10', J = 6,9 Hz); 2,71 (s, 3H; H-4); 2,91 (sept, 1H, H-9); 6,43 (s; 1H, H-2); 7,24 (d, 2H; H-7 e H-7', ³J(H-6 com H-7) = 8,6Hz); 7,30 (d, 2H; H-6 e H-6', ³J(H-7 com H-6) = 8,6Hz); 7,56 (d, 2H; H-14 e H-14', ³J(H-13 com H-14) = 8,6Hz); 8,61 (d, 2H; H-13 e H-13', ³J(H-14 com H-13) = 8,6Hz) e 9,40 (sl, 1H, de ácido carboxílico).

Espectro de RMN¹³C – (CDCl₃, δ): 174,03 (C-1); 171,49 (C-11); 149,73 (C-8); 138,90 (C-12); 132,23 (q, C-15); 130,28 (C-5); 129,51 (C-6 e C-6'); 127,56 (C-13 e C-13'); 127,05 (C-7 e C-7'); 125,56 (q, C-14 e C-14'); 120,01 (q, C-16); 60,89 (C-2); 34,73 (C-9); 33,79 (C-4) e 23,77 (C-10 e C-10').

Espectro de Massa – (m/z (%)), [379]: 380 [M+1] (2,91); 379 [M]⁺ (não observado); 334 (5,08); 206 (17,02); 173 (53,48); 161 (17,43); 160 (100,00); 145 (21,15); 132 (63,98); 119 (6,01); 77 (8,93); 76 (3,34) e 51 (16,29).

2.3.14 - Preparação do N-(4-clorobenzoil)-N-metil-C-4-isopropilfenilglicina (14)



Conforme metodologia^{3,4} descrita no item 2.3.6, utilizando-se 2,0g (9,66 mmoles) de N-metil-C-4-isopropilfenilglicina (3) e 2,01g (9,66 mmoles) de cloreto de 4-trifluormetilbenzoíla, foram obtidos 2,3g de cristais brancos m rendimento de 62,5% e ponto de fusão 141-143°C.

Caracterização:

Análise elementar: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3$, [345,11].

Resultados teóricos: %C= 65,99; %H= 5,83; %N= 4,05

Resultados obtidos: %C= 66,08; %H= 5,71; %N= 3,97

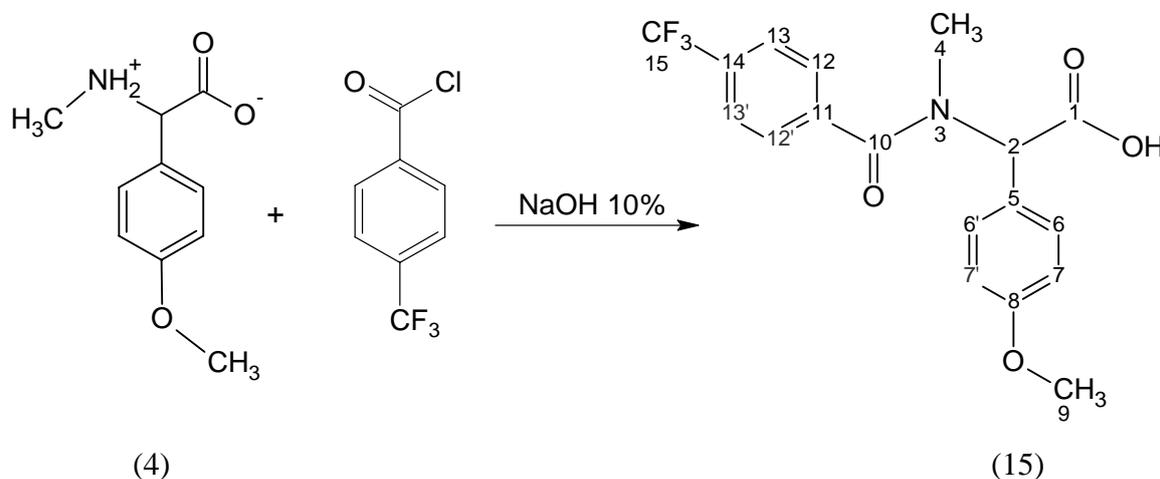
Espectro de infravermelho - (KBr, cm^{-1}): 3113, 3019 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2987, 2932 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 2896,2831 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 1721 (deformação axial de C=O, carbonila de ácido carboxílico); 1633 (deformação axial de C=O, carbonila do grupo amida); 1609, 1587, 1483 (deformação axial de C=C, anel aromático); 1413 (deformação axial simétrica de C–O, interação de C–OH); 1383, 1352 (deformação axial simétrica de C–H, de alifáticos); 1083, 1036 (deformação angular de C–H, no plano); 817, 787 (deformação de C–H, fora do plano); 1087 (deformação angular de =C–Cl, anel aromático); 572, 503 (deformação angular de C–C, fora do plano).

Espectro de RMN¹H – (CDCl₃, δ): 1,25 (d, 6H; H-10 e H-10'); 2,74 (s, 3H; H-4); 2,93 (sept, 1H, H-9); 6,39 (s; 1H, H-2); 7,21 (d, 2H; H-7 e H-7', ³J(H-6 com H-7) = 8,4Hz); 7,34 (d, 2H; H-6 e H-6', ³J(H-7 com H-6) = 8,4Hz); 7,49 (d, 2H, H-13 e H-13', ³J (H-14 com H-13) = 8,4 Hz); 7,78 (d, 2H, H-14 e H-14', ³J (H-13 com H-14) = 8,4 Hz) e 9,31 (sl, 1H, de ácido carboxílico).

Espectro de RMN¹³C – (CDCl₃, δ): 171,12 (C-1); 169,43 (C-11); 148,79 (C-8); 138,90 (C-12); 136,38 (C-15); 130,79 (C-14 e C-14'); 130,02 (C-5); 129,72 (C-6 e C-6'); 128,17 (C-13 e C-13'); 127,18 (C-7 e C-7'); 58,87 (C-2); 34,57 (C-9); 33,71 (C-4) e 23,68 (C-10 e C-10').

Espectro de Massa – (m/z (%)), [354]: 346 [M+1] (5,18); 345 [M]⁺ (não observado); 302 (2,39); 300 (7,14); 206 (31,43); 160 (100,00); 141 (13,01); 139 (42,11); 119 (2,33); 113 (1,03); 111 (4,17); 77 (5,93); 76 (4,14) e 51 (13,73).

2.3.15 - Preparação do N-(4-trifluorometilbenzoi)-N-metil-C-4-metóxfenilglicina (15)



Conforme metodologia⁴ descrita no item 2.3.6, utilizando-se 3,9g (20 mmoles) de N-metil-C-4-metóxfenilglicina (4) e 3,5g (20 mmoles) de cloreto de 4-(clorobenzoíla), foram obtidos 4,3g de cristais brancos com rendimento de 65,5% e ponto de fusão 177-179°C.

Caracterização:

Análise elementar: Calculado para $C_{18}H_{16}F_3NO_4$, [367,10].

Resultados teóricos: %C= 58,86; %H= 4,39; %N= 3,81

Resultados obtidos: %C= 58,81; %H= 4,47; %N= 3,88

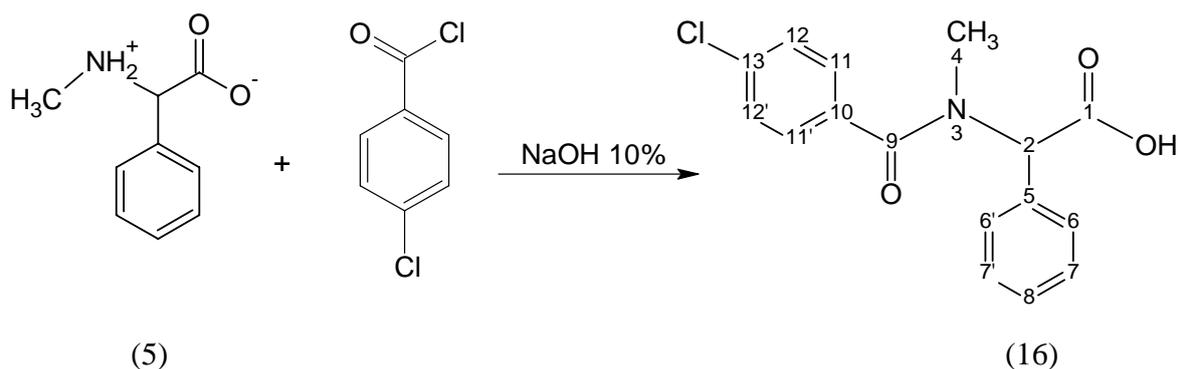
Espectro de infravermelho - (KBr, vcm^{-1}): 3094, 3051 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2969 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 2833 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 1719 (deformação axial de C=O, carbonila de ácido carboxílico); 1637 (deformação axial de C=O, carbonila do grupo amida); 1591, 1573 (deformação axial de C=C, anel aromático); 1407 (deformação axial simétrica de C–O, interação de C–OH); 1320, 1197 (deformação axial de C-F, do grupo CF_3); 1251 (deformação axial assimétrica de C-O-C, de alquil-aril-éteres); 1192 (deformação axial simétrica de C-O-C, de alquil-aril-éteres); 109, 1014 (deformação de C–H, no plano); 851, 762 (deformação angular de C–H, fora do plano); 546, 503 (deformação angular de C–C, fora do plano).

Espectro de RMN¹H – (CDCl₃, δ): 2,69 (s, 3H; H-4); 3,78 (s, 3H; H-9); 6,39 (s; 1H, H-2); 6,89 (d, 2H; H-7 e H-7', $^3J(\text{H-6 com H-7}) = 8,2\text{Hz}$); 7,28 (d, 2H; H-6 e H-6', $^3J(\text{H-7 com H-6}) = 8,2\text{Hz}$); 7,55 (d, 2H, H-13 e H-13', $^3J(\text{H-12 com H-13}) = 8,4\text{ Hz}$); 7,65 (d, 2H, H-12 e H-12', $^3J(\text{H-13 com H-12}) = 8,4\text{ Hz}$) e 9,55 (sl, 1H, de ácido carboxílico).

Espectro de RMN¹³C – (CDCl₃, δ): 173,30 (C-1); 171,54 (C-10); 159,81 (C-8); 138,71 (C-11); 131,47 (q, $^2J = 32,25\text{ Hz}$; C-14); 130,84 (C-7 e C-7'); 127,51 (C-12 e C-12'); 125,49 (q, $^3J = 3,81\text{ Hz}$; C-13 e C-13); 124,91 (C-5); 123,55 (q, $^1J = 271,11\text{ Hz}$; C-15); 114,26 (C-7 e C-7'); 60,59 (C-2); 55,16 (C-9) e 34,57 (C-4).

Espectro de Massa – (m/z (%)), [367]: 367 [M]⁺ (não observado); 190 (34,92); 189 (16,31); 173 (100); 145 (28,56); 120 (3,41); 119 (3,02) e 75 (5,41).

2.3.16 - Preparação do N-(4-clorobenzol)-N-metil-C-fenilglicina (16)



Conforme metodologia^{3, 4} descrita no item 2.3.6, utilizando-se 3,60g (21,95 mmoles) de N-metil-C-fenilglicina (5) e 4,19g (21,95 mmoles) de cloreto de 4-clorobenzoíla, foram obtidos 4,5g de cristais brancos com rendimento de 65,3% e ponto de fusão 137-139°C.

Caracterização:

Análise elementar: Calculado para C₁₆H₁₄ClNO₃, [303,07].

Resultados teóricos: %C= 63,27; %H= 4,65; %N= 4,61

Resultados obtidos: %C= 63,34; %H= 4,59; %N= 4,68

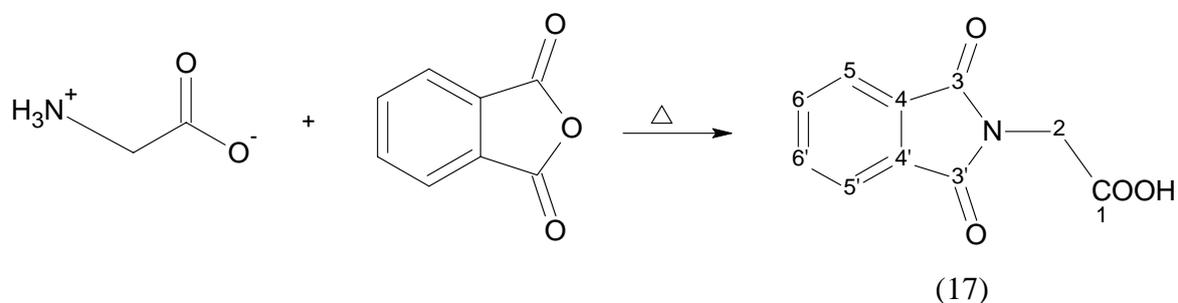
Espectro de infravermelho - (KBr, cm^{-1}): 3023, 3017 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2993, 2932 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 2873, 2826 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 1727 (deformação axial de C=O, carbonila de ácido carboxílico); 1641 (deformação axial de C=O, carbonila do grupo amida); 1611, 1581, 1506, 1473 (deformação axial de C=C, anel aromático); 1411 (deformação axial simétrica de C–O, interação de C–OH); 1378, 1347 (deformação axial simétrica de C–H, de alifáticos); 1076, 1033 (deformação de C–H, no plano); 838, 714 (deformação angular de C–H, fora do plano); 1091 (deformação angular de =C–Cl, anel aromático); 566, 519 (deformação angular de C–C, fora do plano).

Espectro de RMN¹H – (CDCl₃, δ): 2,74 (s, 3H; H-4); 6,43 (s; 1H, H-2); 7,21 (d, 2H, H-11 e H-11', ³J (H-12, H-11) = 7,8 Hz); 7,44 (d, 2H, H-12 e H-12', ³J (H-11, H-12) = 7,8 Hz); 7,46 (s, 5H; H-6, H-6', H-7, H-7' e H-8) e 8,97 (sl, 1H, de ácido carboxílico).

Espectro de RMN¹³C – (CDCl₃, δ): 171,97 (C-1); 170,19 (C-9); 127,01 (C-8); 136,23 (C-13); 133,61 (C-10); 137,27 (C-5); 128,98 (C-6 e C-6'); 130,83 (C-12 e C-12'); 127,37 (C-7 e C-7'); 128,11 (C-11 e C-11'); 61,89 (C-2); 33,79 (C-4).

Espectro de Massa – (m/z (%)), [303]: 304 [M + 1] (4,18); 303 [M]⁺ (não observado); 260 (11,97); 258 (33,15); 141 (9,57); 139 (28,11); 164 (100); 118 (66,67); 113 (2,54); 111 (7,17); 77 (8,81) e 51 (5,13).

2.3.17 - Preparação de ftalil-glicina (17)^{4, 6}



Anidrido ftálico 6g (0,04mol) e glicina 3g (0,04mol) foram triturados em um grau de porcelana e depois, transferido para um Erlenmeyer de 250 ml, a mistura foi aquecida em um banho de óleo até 180/190°C por 20 minutos. Depois de esfriada, a mistura foi aquecida a 100°C em cerca de 100 ml de água até total dissolução do precipitado. Em seguida ainda a quente a solução foi filtrada, e ao resfriar forneceu 4,6g cristais brancos em forma de agulha com rendimento de 75,3% (lit⁶ 95%) e ponto de fusão 195-197°C (lit⁶ 192-193°C).

Caracterização:

Análise elementar: Calculado para C₁₀H₇NO₄, [205.16].

Resultados teóricos: %C= 58,54; %H= 3,44; %N= 6,83

Resultados obtidos: %C= 58,77; %H= 3,45; %N= 6,74

Espectro de infravermelho, (KBr, vcm⁻¹): 3062 (C-H, deformação axial de CH, anel aromático); 2985, 2935 (C-H, deformação axial simétrica e assimétrica de CH, alifático); 1773 (deformação axial de C=O, carbonila de ácido carboxílico); 1725 (deformação axial

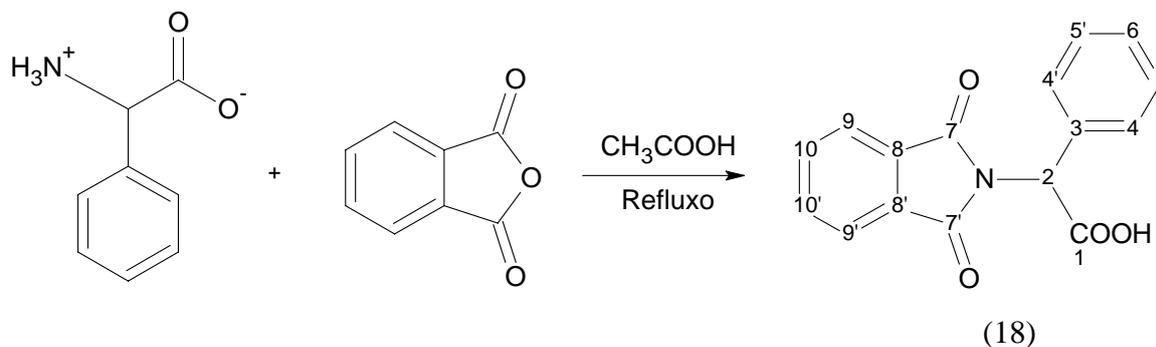
assimétrica de C=O, de carbonila do anel ftálimida); 1613, 1468 (deformação axial de C=C; anel aromático); 1415 (deformação axial simétrica de C–O, interação de C–OH); 1389 (deformação axial simétrica de C–H, alifático); 1247 (vibração de estiramento, C–N); 1194, 1058 (deformação angular de C–H, aromático) 956, 910 (deformação angular de C–H, fora do plano) e 622, 530 (deformação angular C–C, fora do plano).

Espectro de RMN¹H, (CDCl₃, δ): 4,93 (s, 2H; H-2); 7,79-7,88 (m, 4H – aromáticos; H-5, H-5' e H-6, H-6').

Espectro de RMN¹³C, (CDCl₃, δ): 170,80 (C-1); 168,99 (C-3 e C-3'); 135,59 (C-6 e C-6'); 133,29 (C-4 e C-4'); 124,36 (C-5 e C-5') e 39,53 (C-2).

Espectro de massa, (m/z (%)): 206 [M+1]⁺ (4,41); 205 [M]⁺ (não observado); 161 (67,66); 160 [M-CO₂H]⁺ (100); 133 (29,97); 105 (8,54); 77 (7,66); e 51 (6,85).

2.3.18 - Preparação de ftalil-2-fenilglicina (18)⁷



Anidrido ftálico 2,0g (1,35 mmol) e 2-fenilglicina 2,04g (1,35 mmol) foram dissolvidos em 50 ml de ácido acético glacial e refluxado por oito horas. Em seguida a mistura foi concentrada a pressão reduzida e o resíduo foi aquecido a 100°C em cerca de 60 ml de água até total dissolução do precipitado. Em seguida ainda a quente a solução foi filtrada, e ao resfriar forneceu 2,3g de microcristais brancos em forma de agulha com rendimento de 72,7% e ponto de fusão 195-197°C.

Caracterização:

Análise elementar: Valor calculado para $C_{16}H_{11}NO_4$, [281,26].

Resultados teóricos: %C= 68,32; %H= 3,94; %N= 4,98

Resultados obtidos: %C= 68,52; %H= 3,95; %N= 4,88

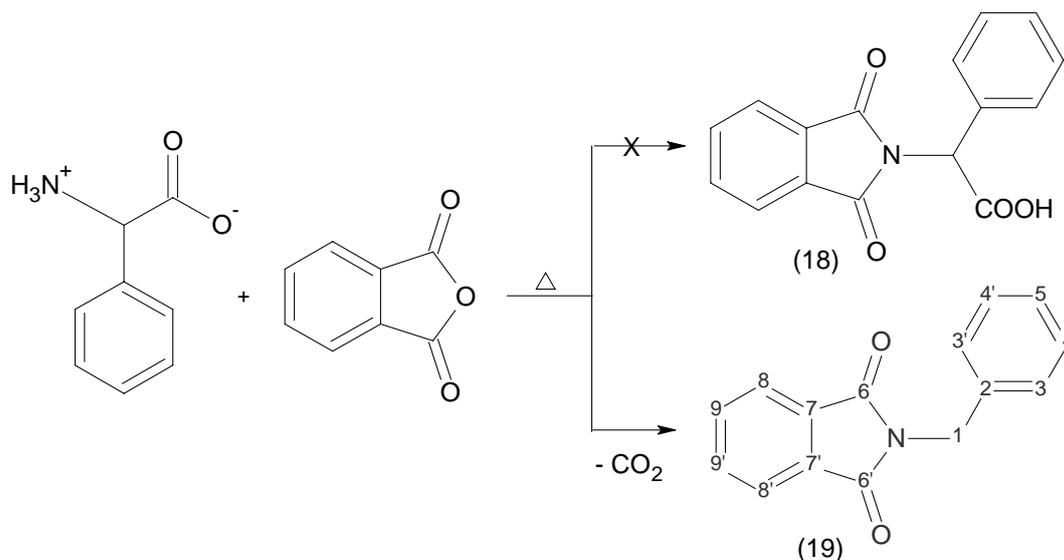
Espectro de infravermelho, (KBr, vcm^{-1}): 3063 (C-H, deformação axial de CH, anel aromático); 2986 (C-H, deformação axial simétrica e assimétrica de CH, alifático); 1773 (C=O, deformação axial de C=O, carbonila de ácido carboxílico); 1715 (C=O, deformação axial assimétrica de C=O, de carbonila do anel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

Espectro de RMN¹H, (CDCl₃, δ): 6,02 (s, 1H; H-2); 7,27-7,89 (m, 9H – aromáticos; H-4, H-4', H-5, H-5', H-6, H-9, H-9', H-10 e H-10').

Espectro de RMN¹³C, (CDCl₃, δ): 173,34 (C-1); 167,00 (C-7 e C-7'); 134,30 (C-10 e C-10'); 133,73 (C-3); 131,65 (C-8 e C-8'); 129,72 (C-4 e C-4'); 128,78 (C-6); 128,58 (C-9 e C-9'); 123,69 (C-5 e C-5') e 55,57 (C-2).

Espectro de massa, (m/z (%)): 282 [M+1]⁺ (3,22); 281 [M]⁺ (não observado); 237 [M-CO₂]⁺ (100); 236 (63,90); 219 (37,25); 130 (37,95); 105 (6,23); 104 (12,77); 77 (3,92); e 51 (3,94).

2.3.18.1 – Tentativa de preparação de ftalil-2-fenilglicina (18)^{4,6} com aquecimento em banho de óleo.



Conforme metodologia^{4,6} descrita no item 2.3.17, utilizando-se 2,0g (1,35 mmoles) de anidrido ftálico e 2,04g (1,35 mmoles) de 2-fenilglicina a 250°C, foram obtidos 2,3g de cristais brancos em forma de agulha com rendimento de 62,6% e ponto de fusão 115-117°C de N-benzilfitalimida (19) (lit⁴ 110-116°C) como produto não desejado.

O produto desejado (18) não foi obtido, houve perda de CO₂ provavelmente devido à alta temperatura utilizada na reação cerca de 250°C, fornecendo o derivado N-benzilfitalimida (19), conforme caracterização citada abaixo.

Temperatura abaixo de 190°C utilizada no item 2.3.17, não funde completamente o aminoácido 2-fenilglicina cujo ponto de fusão ultrapassa 300°C, precisando-se assim de uma temperatura maior.

Caracterização:

Análise elementar: Valor calculado para C₁₅H₁₁NO₂, [237,25].

Resultados teóricos: %C= 75,94; %H= 4,67; %N= 5,90

Resultados obtidos: %C= 75,67; %H= 4,62; %N= 5,87

Espectro de infravermelho, (KBr, vcm⁻¹): 3058, 3029 (deformação axial de C-H, anel aromático); 2986 (deformação axial assimétrica de C-H, alifático); 1772, 1702 (deformação axial assimétrica e simétrica de C=O, anel ftálimida); 1611, 1424 (deformação axial de C=C; anel aromático); 1359 (deformação axial simétrica de C-H, alifático); 1323, 1304 (vibração de

estiramento, C-N); 1106, 1073 (deformação de C-H, aromático no plano) 952, 864 (deformação angular de C-H, fora do plano) e 698, 527, 523 (deformação angular de C-C, fora do plano).

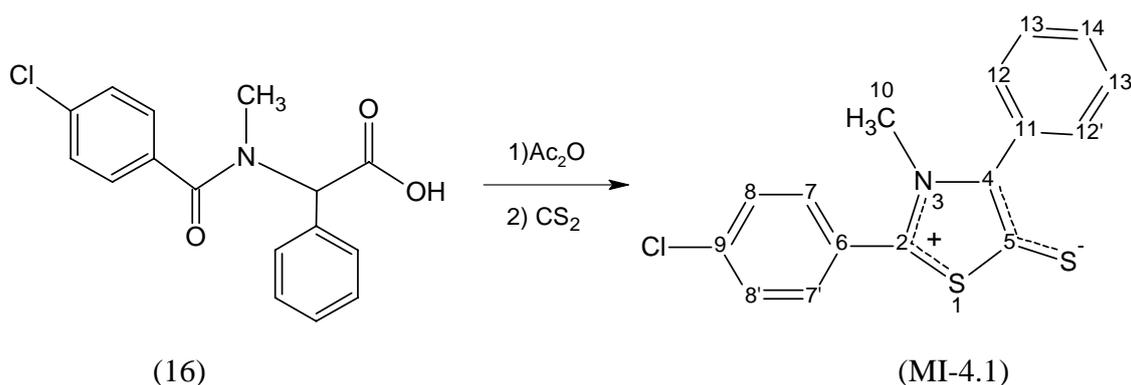
Espectro de RMN¹H, (CDCl₃, δ): 4,86 (s, 2H; H-1); 7,27-7,89 (m, 9H – aromáticos; H-3, H-3', H-4, H-4', H-5, H-8, H-8', H-9, e H-9').

Espectro de RMN¹³C, (CDCl₃, δ): 168 (C-6 e C-6'); 136,32 (C-2); 133,93 (C-9 e C-9'); 132,08 (C-7 e C-7'); 128,62 (C-4 e C-4'); 128,56 (C-8 e C-8'); 127,77 (C-5); 123,29 (C-3 e C-3') e 41,56 (C-1).

Espectro de massa, (m/z (%)), [237]: 238 [M+1]⁺(28,30); 237 [M]⁺(100); 219 (50,13); 130 (16,73); 105 (12,99); 104 (32,89); 77 (21,84); e 51 (8,93).

2.4 - Síntese e caracterização dos compostos mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4)

2.4.1 - Preparação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-fenil-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.1)



Conforme metodologia^{3, 13, 14} descrita no item 2.4.5.3, utilizando-se 0,5g (1,4 mmoles) de N-(4-clorobenzoyl)-N-metil-L-fenilglicina (16), anidrido acético e dissulfeto de carbono, foram obtidos 0,32g de cristais vermelho escuro com rendimento de 61,3% e ponto de fusão 179-181⁰C.

Caracterização:

Análise elementar: Calculado para $C_{16}H_{12}ClNS_2$, [317,85].

Resultados teóricos: %C= 60,46; %H= 3,81; %N= 4,41; %S= 20,18

Resultados obtidos: %C= 60,82; %H= 4,73; %N= 4,22; %S= 19,77

Espectro de infravermelho (figura 6.9, pág 243) em KBr (vcm^{-1}): 3049 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2981 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 2853 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 1580, 1468 (deformação axial de C=C e C=N, dos anéis mesoiônico e aromático); 1434 (deformação axial de C–N, do grupo N–CH₃); 1282 (deformação axial de C–S⁻, grupo tiolato); 1035, 1026 (deformação de C–H, no plano); 1087 (deformação angular de =C–Cl, aromático); 824 (deformação angular de C–H, fora do plano); 512 (deformação angular de C–C, fora do plano).

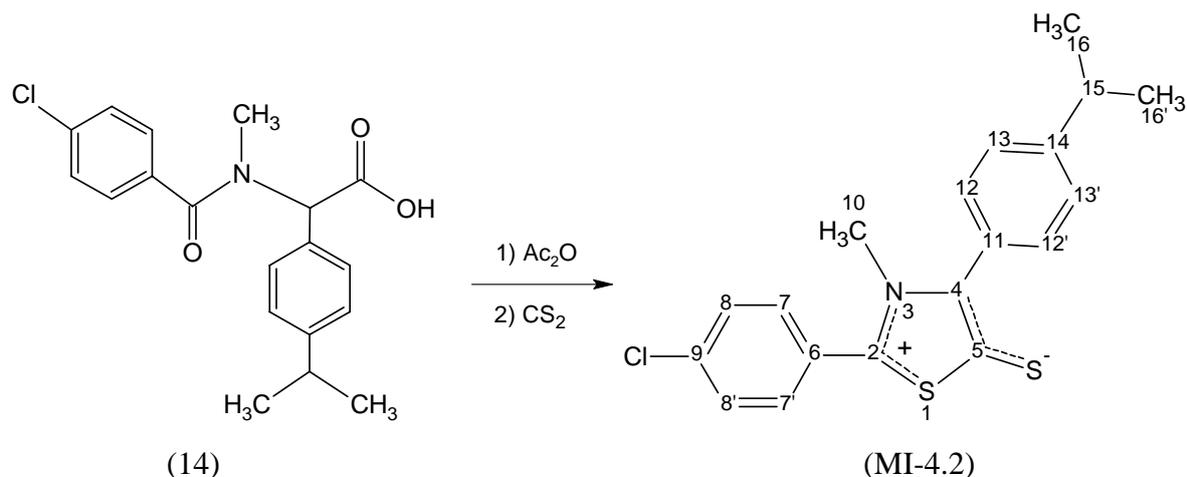
Espectro de RMN ¹H a 300 MHz (figura 6.3, pág 240) em CDCl₃ (δ): 3,62 (s, 3H; H-10); 7,44 (dd; 1H; H-14; ³J(H-14 com H-13) = 7,8 Hz e ⁴J(H-14 com H-12) = 1,5 Hz); 7,46 (t; 2H; H-13 e 13'; ³J(H-13 com H-14) = 7,8 Hz e ³J(H-13 com H-12) = 7,8 Hz); 7,52 (s, H-7 e 7'); 7,52 (s, H-8 e 8') e 7,57 (dd, 2H; H-12 e 12'; ³J(H-12 com H-13) = 7,8Hz e ⁴J(H-12 com H-14) = 1,5Hz).

Espectro de RMN ¹³C a 75 MHz (figura 6.1, pág 239) em CDCl₃ (δ): 161,25 (C-5); 152,35 (C-2); 141,21 (C-4); 138,0 (C-9); 131,16 (C-12 e C-12'); 130,72 (C-7 e C-7'); 129,90 (C-8 e C-8'); 129,82 (C-11); 129,29 (C-14); 128,85 (C-13 e C-13'); 125,23 (C-6) e 40,47 (C-10).

Espectro de massa (figura 6.10, pág 243) m/z (%): 318 [M+1] (8,88); 317 [M⁺] (38,77); 319 (13,38); 165 (100); 152 (1,13); 121 (39,75); 118 (2,97); 89 (22,17) e 63 (15,29).

Ver esquema de fragmentação (figura 3.6 pág 205).

2.4.2 - Preparação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.2)



Conforme metodologia^{3, 13, 14} descrita no item 2.4.5.3, utilizando-se 0,5g (1,4 mmoles) de N-(4-clorobenzol)-N-metil-C-4-isopropilfenilglicina (14), anidrido acético e dissulfeto de carbono, foram obtidos 0,38g de cristais vermelho escuro com rendimento 73% e ponto de fusão 173-175⁰C.

Caracterização:

Análise elementar: Calculado para C₁₉H₁₈ClNS₂ [359,93].

Resultados teóricos: %C= 63,40; %H= 5,04; %N= 3,89; %S= 17,82

Resultados obtidos: %C= 62,97; %H= 4,87; %N= 4,02; %S= 18,21

Espectro de infravermelho (figura 6.19, pág 248) em KBr (vc^m⁻¹): 3008 (deformação axial de C–H, anel aromático); 1643, 1590, 1484 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônico e aromático); 1431 (deformação axial de C–N, do grupo N–CH₃); 1291 (vibração de estiramento C–S⁻, grupo tiolato); 1045, 1021 (deformação angular de C–H, no plano); 1096 (deformação de =C–Cl, aromático); 834 (deformação angular de C–H, fora do plano); 532 (deformação angular de C–C, fora do plano).

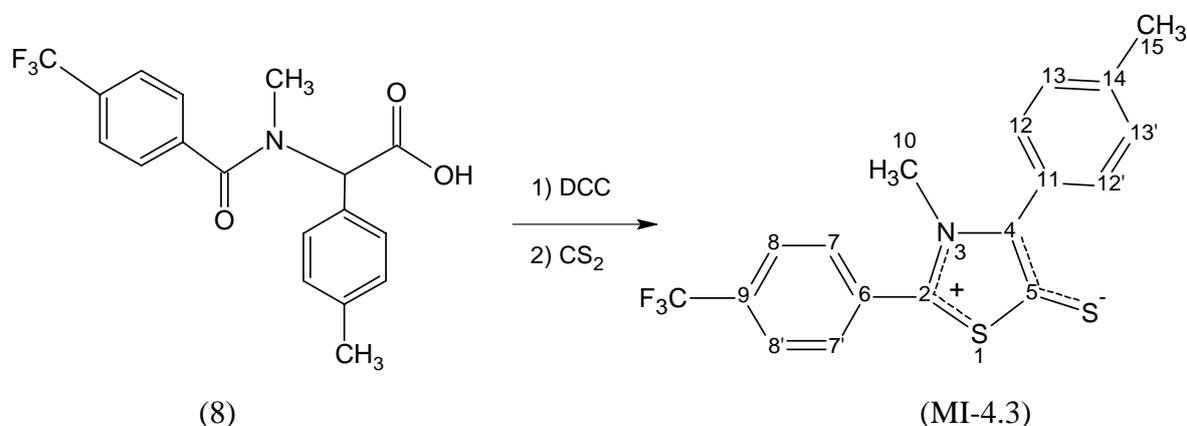
Espectro de RMN ¹H a 300 MHz (figura 6.13, pág 245) em CDCl₃ (δ): 1,22 (d, 6H; H-16, 16'; J = 7,2 Hz); 2,89 (sept, 1H; H-15); 3,60 (s, 3H; H-10); 7,26 (d, 2H; H-13, 13'; ³J(H-13 com H-12) = 8,3 Hz); 7,45 (d, 2H; H-8, 8'; ³J(H-8 com H-7) = 8,6Hz); 7,48 (d, 2H; H-12, 12'; ³J(H-12 com H-13) = 8,3 Hz) e 7,55 (d, 2H; H-7, 7'; ³J(H-7 com H-8) = 8,6 Hz).

Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz (figura 6.11, pág 244) em CDCl_3 (δ): 160,30 (C-5); 152,18 (C-2); 149,65 (C-14); 141,29 (C-4); 137,63 (C-9); 130,93 (C-12 e C-12'); 130,72 (C-7 e C-7'); 129,98 (C-11); 129,66 (C-8 e C-8'); 126,74 (C-13 e C-13'); 125,14 (C-6); 40,52 (C-10); 33,78 (C-15) e 23,60 (C-16 e C-16').

Espectro de massa (figura 6.20, pág 248) m/z (%): 361(21,73); 360 $[\text{M}+1]$ (25,95); 359 $[\text{M}^{\dagger}]$ (100); 344 (50,75); 346 (19,91); 207 (5,18); 165 (26,99); 163 (8,0); 160 (10,33); 152 (5,19); 142 (65,94); 141 (16,83); 115 (15,18) e 89 (4,13).

Ver esquema de fragmentação (figura 3.7 pág 206).

2.4.3 - Preparação do mesoiônico 2-(4-trifluorometilfenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.3)⁶



Conforme metodologia^{8, 9} descrita no item 2.4.5, utilizando-se 0,5g (1,7 mmoles) de N-(4-trifluorometilbenzoil)-N-metil-C-4-metilfenilglicina (8), N,N'- diciclohexilcarbodiimida 0,35g (1,7 mmoles) e 5 ml de dissulfeto de carbono, foram obtidos 0,36g de cristais vermelhos com rendimento de 69,3% e ponto de fusão 203-205°C.

Caracterização:

Análise elementar: Calculado para $C_{18}H_{14}F_3NS_2$, [365,05].

Resultados teóricos: %C= 59,16; %H= 3,86; %N= 3,83; %S= 17,55

Resultados obtidos: %C= 58,95; %H= 3,87; %N= 3,72; %S= 18,01

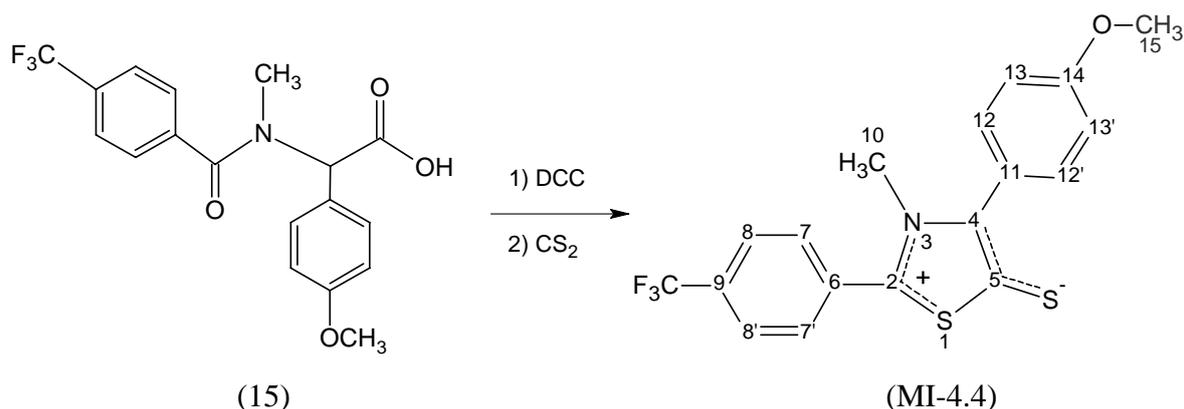
Espectro de infravermelho (figura 6.30, pág 253) em KBr (vcm^{-1}): 3030 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2921 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 2850 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 1659, 1613 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônico e aromático); 1431 (deformação axial de C–N, do grupo N–CH₃); 1295 (vibração de estiramento C–S⁻, grupo tiolato); 1323, 1130 (vibração de estiramento de C–F, do grupo CF₃); 1045, 1021 (deformação de C–H, no plano); 844 (deformação angular de C–H, fora do plano); 528 (deformação angular de C–C, fora do plano).

Espectro de RMN ¹H a 300 MHz (figura 6.24, pág 250) em CDCl₃ (δ): 2,38 (s, 3H; H-15); 3,66 (s; 3H, H-10); 7,25 (d, 2H; H-13, 13'; ³J(H-13 com H-12) = 7,8 Hz); 7,48 (d, 2H; H-12, 12'; ³J(H-12 com H-13) = 7,8 Hz); 7,75 (d, 2H; H-7, 7'; ³J(H-7 com H-8) = 9,3Hz) e 7,79 (d, 2H; H-8, 8'; ³J(H-8 com H-7) = 9,3Hz).

Espectro de RMN ¹³C a 75 MHz (figura 6.21, pág 249) em CDCl₃ (δ): 162,27 (C-5); 150,68 (C-2); 141,86 (C-4); 139,33 (C-14); 133,0 (q, C-9; ²J = 33,18Hz); 131,11 (C-12, 12'); 130,53 (C-6); 130,12 (C-7 e C-7'); 129,65 (C-13 e C-13'); 126,75 (C-11) 126,54 (q, C-8, 8'; ³J = 3,54Hz); 123,36 (q, CF₃; ¹J = 279,94Hz); 40,63 (C-10) e 21,46 (C-16, 16').

Espectro de massa (figura 6.31, pág 254) m/z (%): 366 [M+1]⁺ (18,94); 365 [M]⁺ (100); 350 (6,45); 233 (9,60); 189 (5,20); 186 (1,54); 179 (24,19); 135 (7,41); 132 (2,92) e 91 (2,84).
Ver esquema de fragmentação (figura 3.8 pág 207).

2.4.4 - Preparação do mesoiônico 2-(4-trifluorometilfenil)-3-metil-4-(4-metóxilfenil) -1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.4)



Conforme metodologia^{8, 9} descrita no item 2.4.5, utilizando-se 0,5g (1,7 mmoles) de N-(4-trifluorometilbenzoil)-N-metil-C-4-metilfenilglicina (15), N, N'-diciclohexilcarbodiimida 0,35g (1,7 mmoles) e 5ml de dissulfeto de carbono, foram obtidos 0,38g de cristais vermelho escuro com rendimento de 73,1% e ponto de fusão 212-214°C.

Caracterização:

Análise elementar: Calculado para C₁₈H₁₄F₃NOS₂, [381,05].

Resultados teóricos: %C= 56,68; %H= 3,70; %N= 3,67; %S= 16,81

Resultados obtidos: %C= 56,67; %H= 3,66; %N= 3,63; %S= 17,09

Espectro de infravermelho (figura 6.40, pág 258) em KBr (vcm⁻¹): 3033, 3013 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2981 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 2898, 2839 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 1590, 1520, 1486 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônicos e aromático); 1451 (deformação axial de C–N, do grupo N–CH₃); 1287 (vibração de estiramento C–S⁻, grupo tiolato); 1331, 1136 (vibração de estiramento de C–F, do grupo CF₃); 1251 (deformação axial assimétrica de C–O–C, alquil-aril-éteres); 1033 (deformação axial simétrica de C–O–C, alquil-aril-éteres); 1087, 1044 (deformação de C–H, no plano); 819 (deformação angular de C–H, fora do plano); 519 (deformação angular de C–C, fora do plano).

Espectro de RMN ¹H a 300 MHz (figura 6.34, pág 255) em CDCl₃ (δ): 3,78 (s, 3H; H-15); 3,66 (s; 3H, H-10); 6,88 (d, 2H; H-13, 13'; ³J(H-13 com H-12) = 9,0 Hz); 7,54 (d, 2H; H-12,

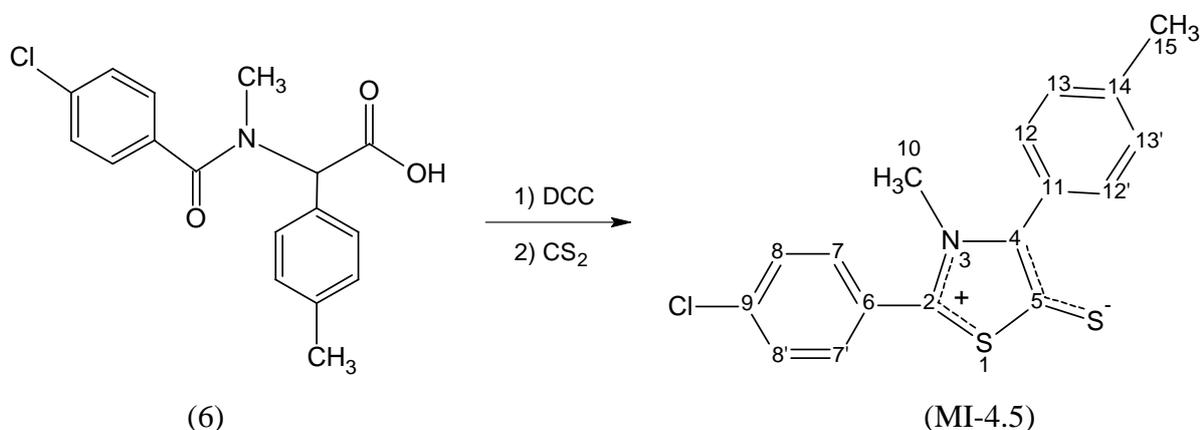
12'; $^3J(\text{H-12 com H-13}) = 9,0 \text{ Hz}$; 7,74 (d, 2H; H-8, 8'; $^3J(\text{H-8 com H-7}) = 8,4\text{Hz}$) e 7,81 (d, 2H; H-7, 7'; $^3J(\text{H-7 com H-8}) = 8,4\text{Hz}$).

Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz (figura 6.32, pág 254) em CDCl_3 (δ): 160,40 (C-5); 151,21 (C-2); 160,09 (C-14); 141,88 (C-4); 132,78 (q, C-9; $^2J_{\text{CF}} = 33,18\text{Hz}$); 132,67 (C-12 e C-12'); 130,40 (C-6); 130,08 (C-7 e C-7'); 126,38 (q, C-8, 8'; $^3J_{\text{CF}} = 3,54\text{Hz}$); 123,23 (q, CF_3 ; $^1J_{\text{CF}} = 272,94\text{Hz}$); 121,36 (C-11); 114,10 (C-13, 13'); 55,14 (C-15) e 40,74 (C-10) .

Espectro de massa (figura 6.41, pág 259) m/z (%): 382 [M+1] (9,11); 381 [M] $^+$ (43,58); 233 (15,78); 195 (100); 189 (8,85); 163 (5,57); 151 (23,63); 148 (5,92); 119 (6,16); 108 (6,58) e 93 (5,91).

Ver esquema de fragmentação (figura 3.9 pág 208).

2.4.5 - Preparação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.5)^{8,9} usando 1,3-diciclohexilcarbodiimida.



N-(4-clorobenzoil)-N-metil-C-4-metilfenilglicina (6) 0,5g (1,57mmol) e N, N'-diciclohexilcarbodiimida 0,32g (1,57 mmol) foi refluxado em 20 ml de clorofórmio por uma hora. A seguir adicionou-se cerca de 5,0 ml de dissulfeto de carbono e uma solução de cor vermelha foi formada, a qual ficou sob refluxo por mais uma hora. Em seguida a mistura reacional foi rotaevaporada a pressão reduzida, ficando um sólido de cor vermelho intenso que foi lavado varias vezes com etanol a quente para remover N, N'-diciclohexilureia. O resíduo foi cromatografado em alumina neutra e o produto coletado em clorofórmio/ hexano

foi rotaevaporado e recristalizado numa solução de etanol/água. Foram obtidos 0,25g de cristais vermelho com rendimento de 47,9% e ponto de fusão 188-190°C.

Caracterização

Análise elementar: Calculado para C₁₇H₁₄ClNS₂, [331,03].

Resultados teóricos: %C= 61,52; %H= 4,25; %N= 4,22; %S= 19,32

Resultados obtidos: %C= 61,48; %H= 4,50; %N= 4,15; %S= 18,67

Espectro de infravermelho (figura 6.46, pág. 261) em KBr (cm⁻¹): 3081, 3042, 3011 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2990, 2920 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 2854 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 1659, 1613 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônico e aromático); 1431 (deformação axial de C–N, do grupo N–CH₃); 1284 (deformação de C–S⁻, grupo tiolato); 1038, 1023 (deformação de C–H, no plano); 1091 (vibração de estiramento =C–Cl, aromático); 831 (deformação angular de C–H, fora do plano); 509 (deformação angular de C–C, fora do plano).

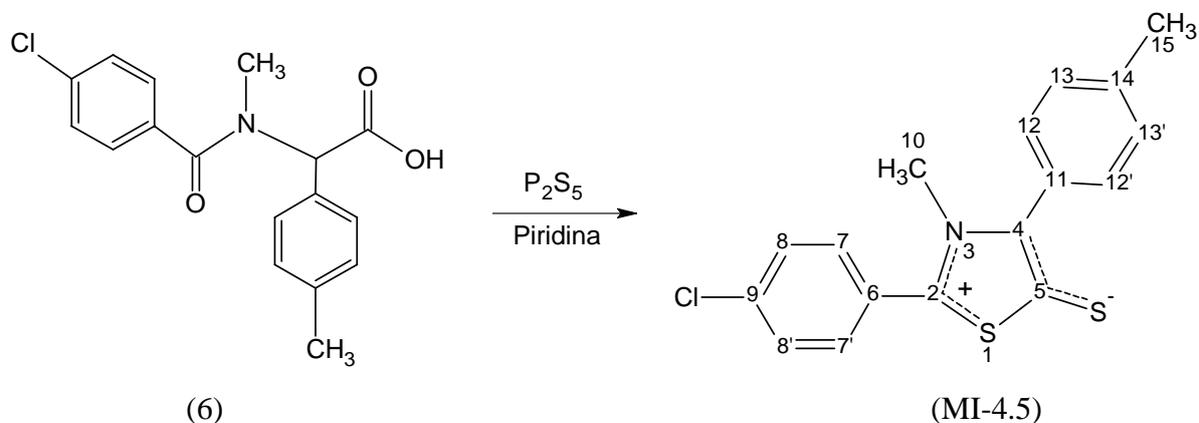
Espectro de RMN ¹H a 200 MHz (figura 6.44, pág 260) em CDCl₃ (δ): 2,35 (s, 3H; H-15); 3,62 (s; 3H, H-10); 7,22 (d, 2H; H-13, 13'; ³J(H-13 com H-12) = 9,0 Hz); 7,46 (d, 2H; H-8, 8'; ³J(H-8 com H-7) = 8,2Hz); 7,47 (d, 2H; H-12, 12'; ³J(H-12 com H-13) = 9,0 Hz) e 7,56 (d, 2H; H-7, 7'; ³J(H-7 com H-8) = 8,2Hz).

Espectro de RMN ¹³C a 50 MHz (figura 6.42, pág 259) em CDCl₃ (δ): 162,21 (C-5); 152,63 (C-2); 141,89 (C-4); 139,45 (C-14); 137,97 (C-9); 130,99 (C-12 e C-12'); 130,82 (C-7 e C-7'); 129,83 (C-8 e C-8'); 129,54 (C-13 e C-13'); 126,59 (C-11); 125,20 (C-6); 40,53 (C-10) e 21,40 (C-15).

Espectro de massa (figura 6.47, pág 262) m/z (%): 333 (40); 332 [M+1] (22,49); 331 [M⁺] (100); 318 (2,48); 316 (4,74); 179 (40,18); 135 (6,19); 134 (2,56); 119 (4,41); 91 (2,01); 89 (3,24) e 63 (2,39).

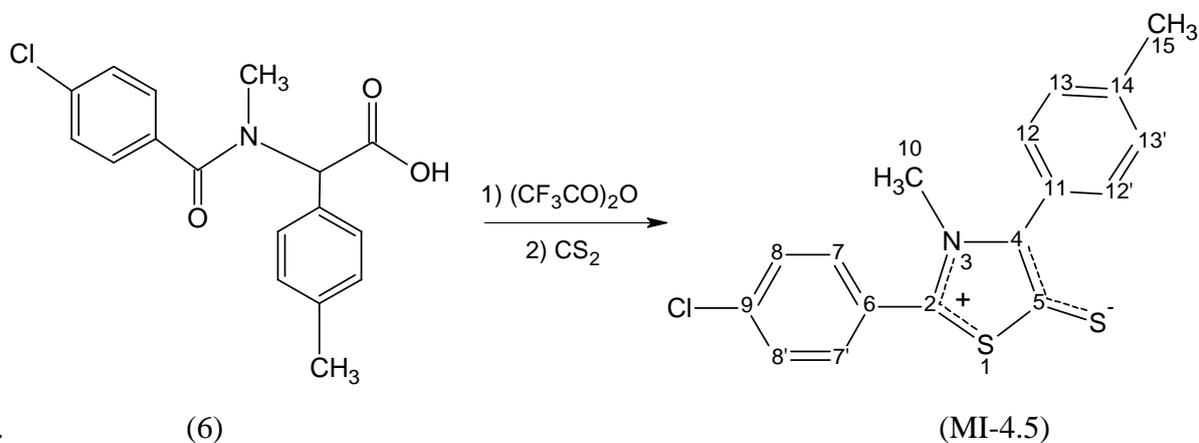
Ver esquema de fragmentação (figura 3.10 pág 209).

2.4.5.1 - Preparação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.5)⁸ usando pentasulfeto de fósforo.



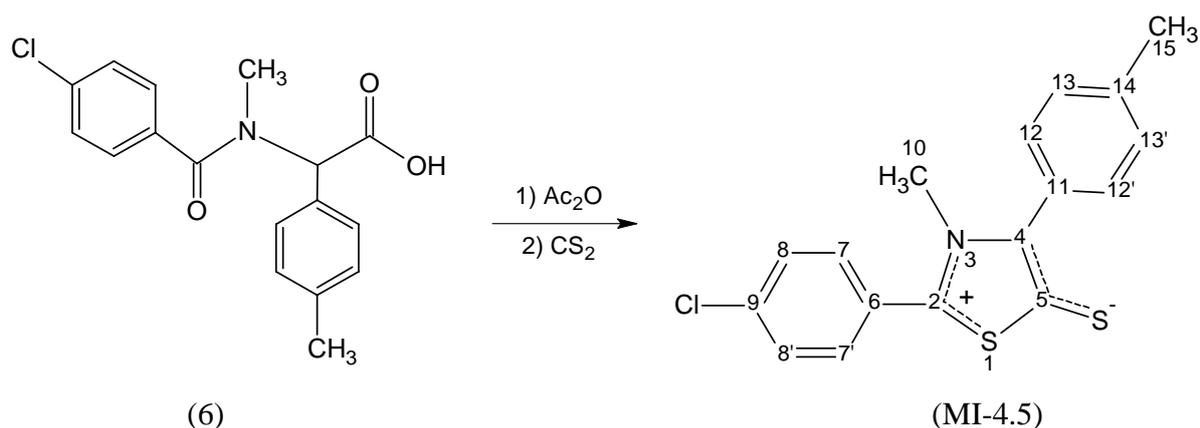
N-(4-clorobenzoil)-N-metil-C-4-metilfenilglicina (6) 0,635g (0,002 mol) e P₂S₅ 0,45g (0,002 mol) foram refluxadas em 15 ml de piridina por uma hora. Após resfriamento a mistura reacional foi adicionada a gelo picado (100g), obtendo-se assim um resíduo avermelhado que foi em seguida filtrado e lavado varias vezes com etanol a quente. O resíduo foi cromatografado em alumina neutra e o produto coletado em clorofórmio/ hexano foi rotaevaporado e recristalizado numa solução de etanol/água. Foram obtidos 0,17g de cristais vermelho com rendimento de 32,6% e ponto de fusão 187-190°C.

2.4.5.2 - Preparação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.5)^{10, 11, 12} usando anidrido trifluoroacético.



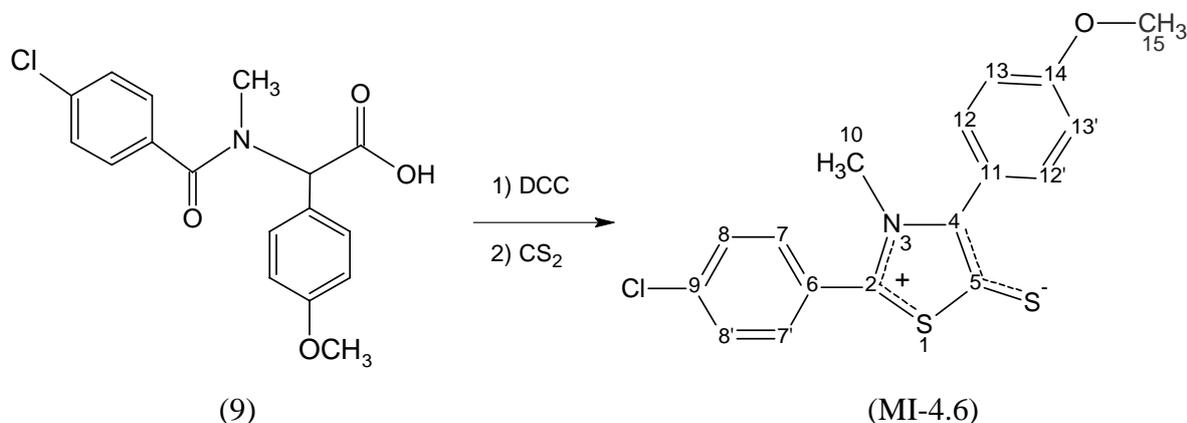
N-(4-clorobenzoil)-N-metil-C-4-metilfenilglicina (6) 0,5g (1,57mmol) e 0,33g (1,57 mmol) de anidrido trifluoroacético foi refluxado em 20 ml de clorofórmio por uma hora. Em seguida adicionou-se cerca de 10 ml de dissulfeto de carbono e uma solução de cor vermelha foi formada, a qual ficou sob refluxo por mais uma hora. A mistura reacional foi rotaevaporada e o resíduo foi cromatografado em alumina neutra, o produto coletado em clorofórmio/ hexano foi rotaevaporado e recristalizado numa solução de etanol/água. Foram obtidos 0,36g de cristais vermelho com rendimento de 69,2% e ponto de fusão 189-191°C.

2.4.5.3 - Preparação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.5)^{13, 14} usando anidrido acético.



N-(4-clorobenzoil)-N-metil-C-4-metilfenilglicina (6) 0,5g (1,57mmol) foi dissolvido em 5,0ml de anidrido acético e a solução obtida ficou sob aquecimento a 60°C por uma hora. Em seguida adicionou-se cerca de 10 ml de dissulfeto de carbono e uma solução de cor vermelha foi formada, a qual ficou sob refluxo a 65°C por mais uma hora. A mistura reacional foi rotaevaporada a pressão reduzida, e o resíduo obtido, foi cromatografado em alumina neutra, o produto coletado em clorofórmio/ hexano foi rotaevaporado e recristalizado numa solução de etanol/água. Foram obtidos 0,23g de cristais vermelho com rendimento de 44,2% e ponto de fusão 188-190°C.

2.4.6 - Preparação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metóxfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.6)



Conforme metodologia^{8, 9} descrita no item 2.4.5, utilizando-se 0,5g (1,5 mmoles) de N-(4-clorobenzoil)-N-metil-C-4-metóxfenilglicina (9), N,N'-diciclohexilcarbodiimida 0,35g (1,7 mmoles) e 5 ml de dissulfeto de carbono, foram obtidos 0,36g de cristais vermelhos com rendimento de 69,3% e ponto de fusão 207-209°C.

Caracterização:

Análise elementar: Calculado para C₁₇H₁₄ClNOS₂, [347,88].

Resultados teóricos: %C= 58,69; %H= 4,06; %N=4,03; %S=18,43

Resultados obtidos: %C= 58,39, %H= 3,82; %N=4,20; %S=17,93

Espectro de infravermelho (figura 6.51, pág 264) em KBr (vcm⁻¹): 3043, 3007 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2989 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 2831 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 1603, 1597, 1482 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônico e aromático); 1433 (deformação axial de C–N, do grupo N–CH₃); 1280 (deformação de C–S⁻, grupo tiolato); 1251 (deformação axial assimétrica de C–O–C, alquil-aril-éteres); 1098 (vibração de estiramento =C–Cl, aromático); 1022 (deformação axial simétrica de C–O–C, alquil-aril-éteres); 836, 816 (deformação angular de C–H, fora do plano); 517 (deformação angular de C–C, fora do plano).

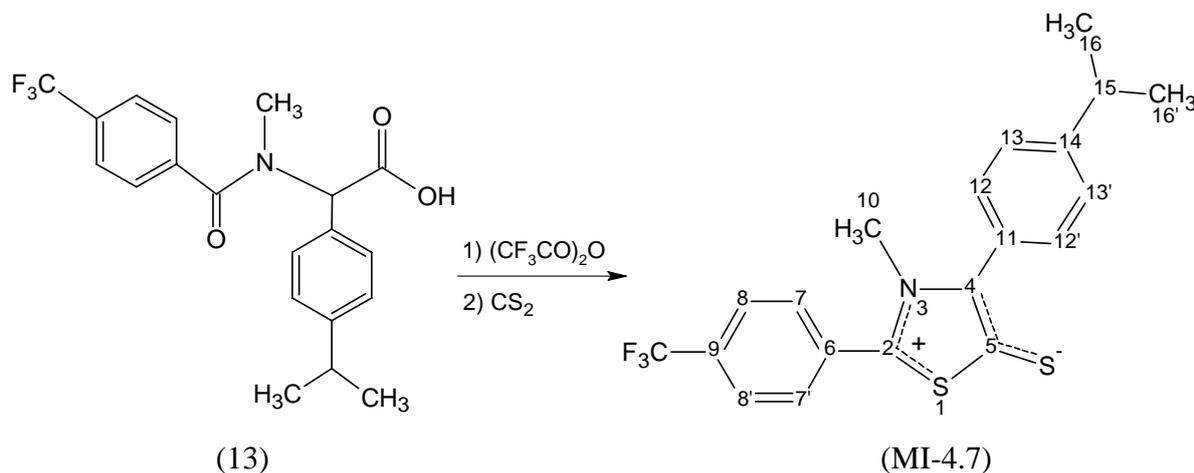
Espectro de RMN ^1H a 200 MHz (figura 6.49, pág 263) em DMSO- d_6 (δ): 3,57 (s, 3H; H-10); 3,81 (s; 3H, H-15); 7,07 (d, 2H; H-13, 13'; $^3\text{J}(\text{H-13 com H-12}) = 8,4$ Hz); 7,52 (d, 2H; H-8, 8'; $^3\text{J}(\text{H-8 com H-7}) = 8,4$ Hz); 7,68 (d, 2H; H-12, 12'; $^3\text{J}(\text{H-12 com H-13}) = 8,4$ Hz) e 7,76 (d, 2H; H-7, 7'; $^3\text{J}(\text{H-7 com H-8}) = 8,4$ Hz).

Espectro de RMN ^{13}C a 50 MHz (figura 6.48, pág 262) em DMSO- d_6 (δ): não observado (C-5); 159,38 (C-14); 151,08 (C-2); não observado (C-4); 136,21 (C-9); 132,60 (C-12 e C-12'); 131,41 (C-7 e C-7'); 129,49 (C-8 e C-8'); 125,55 (C-6); 122,55 (C-11); 113,48 (C-13 e C-13'); 55,26 (C-15) e 40,33 (C-10).

Espectro de massa (figura 6.52, pág 264) m/z (%): 349 (32,79); 348 $[\text{M}+1]^+$ (19,15); 347 $[\text{M}]^+$ (88,49); 334 (2,40); 332 (5,75); 195 (100); 163 (4,06); 152 (5,58); 151 (12,17) e 148 (2,22).

Ver esquema de fragmentação (figura 3.11 pág 210).

2.4.7 - Preparação do mesoiônico 2-(4-trifluorometilfenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.7)



Conforme metodologia^{10, 11, 12} descrita no item 2.4.5.2, utilizando-se 0,5g (1,32 mmoles) de N-(4-trifluorometilbenzoíla)-N-metil-C-4-isopropilfenilglicina (13), anidrido trifluoroacético e dissulfeto de carbono, foram obtidos 0,39g de cristais vermelhos com rendimento de 75,4% e ponto de fusão 199-201 $^{\circ}\text{C}$.

Caracterização:

Análise elementar: Calculado para $C_{20}H_{18}F_3NS_2$, [393,08].

Resultados teóricos: %C= 61,05; %H= 4,61; %N= 3,56; %S= 16,30

Resultados obtidos: %C= 60,83; %H= 4,53; %N= 3,49; %S= 16,07

Espectro de infravermelho (figura 6.57, pág 268) em KBr (vcm^{-1}): 2963 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 2873 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 1612, 1512 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônico e aromático); 1434 (deformação axial de C–N, do grupo N–CH₃); 1296 (deformação de C–S⁻, grupo tiolato); 1323, 1132 (deformação de C–F, do grupo CF₃); 1067, 1039 (deformação de C–H, no plano); 839 (deformação angular de C–H, fora do plano); 554 (deformação angular de C–C, fora do plano).

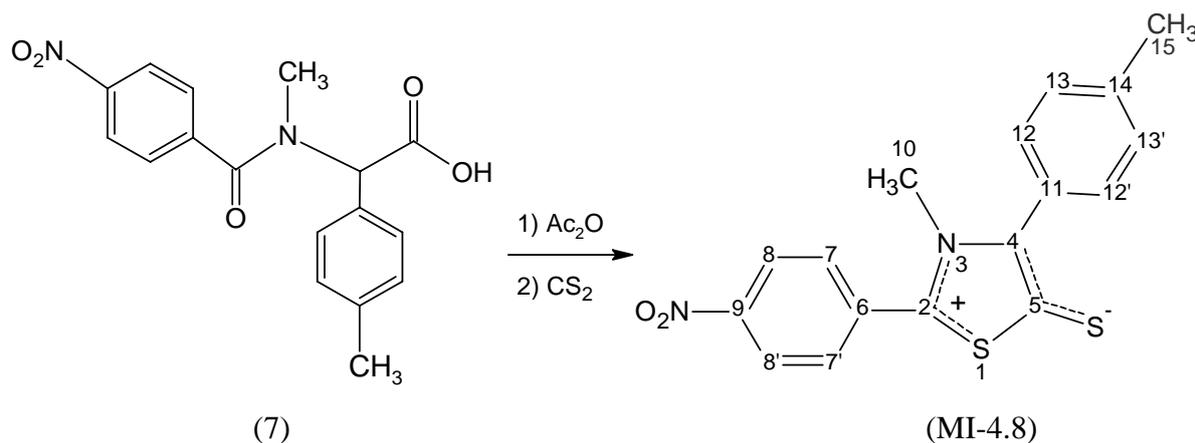
Espectro de RMN ¹H a 200 MHz (figura 6.55, pág 267) em CDCl₃ (δ): 1,22 (d, 6H; H-16 e H-16'); 2,88 (sept; 1H; H-15); 3,63 (s, 3H; H-10); 7,25 (d, 2H; H-13 e H-13', ³J(H-13 com H-12) = 8,2 Hz); 7,49 (d, 2H; H-12 e H-12', ³J(H-12 com H-13) = 8,2 Hz); 7,73 (d, 2H; H-7 e H-7', ³J(H-7 com H-8) = 8,8 Hz) e 7,78 (d, 2H; H-8 e H-8', ³J(H-8 com H-7) = 8,8 Hz).

Espectro de RMN ¹³C a 50 MHz (figura 6.53, pág 265) em CDCl₃ (δ): 160,80 (C-5); 151,42 (C-2); 150,06 (C-14); 142,17 (C-4); 132,83 (q, C-9; ²J_{CF} = 33,95 Hz); 131,06 (C-12 e C-12'); 130,29 (C-6); 130,10 (C-7 e C-7'); 126,79 (C-11); 126,89 (C-13 e C-13'); 126,38 (q, C-8 e C-8'; ³J_{CF} = 4,11 Hz); 123,26 (q, CF₃; ¹J_{CF} = 273,71 Hz); 40,67 (C-10); 33,90 (C-15) e 23,66 (C-16 e C-16').

Espectro de massa (figura 6.58, pág 268) m/z (%): 394 [M+1]⁺ (22,89); 393 [M]⁺ (100); 378 (60,45); 233 (4,12); 207 (2,04); 189 (3,56); 186 (1,32); 163 (2,10); 160 (4,66) e 145 (2,02).

Ver esquema de fragmentação (figura 3.12 pág 211).

2.4.8 - Preparação do mesoiônico 2-(4-nitrofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.8)



Conforme metodologia^{13, 14} descrita no item 2.4.5.3, utilizando-se 0,5g (1,4 mmoles) de N-(4-nitrobenzoyl)-N-metil-C-4-metilfenilglicina (7), anidrido acético e dissulfeto de carbono, foram obtidos 0,19g de cristais violeta escuro com rendimento de 36,6% e ponto de fusão 183-185⁰C.

Caracterização:

Análise elementar: Calculado para C₁₇H₁₄N₂O₂S₂, [342,44].

Resultados teóricos: %C= 59,63; %H= 4,12; %N= 8,18; %S= 18,73

Resultados obtidos: %C= 60,04; %H= 4,71; %N= 8,27; %S= 19,03

Espectro de infravermelho (figura 6.63, pág 271) em KBr (vcm⁻¹): 3117, 3062 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2994 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 1607, 1495 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônico e aromático); 1542 (deformação axial assimétrica de N=O, do grupo NO₂); 1429 (deformação axial de C–N, do grupo N–CH₃); 1351 (deformação axial simétrica de N=O, do grupo NO₂); 1294 (deformação de C–S⁻, grupo tiolato); 1014 (deformação de C–H, no plano); 861, 717 (deformação angular de C–H, fora do plano); 562, 513 (deformação angular de C–C, fora do plano).

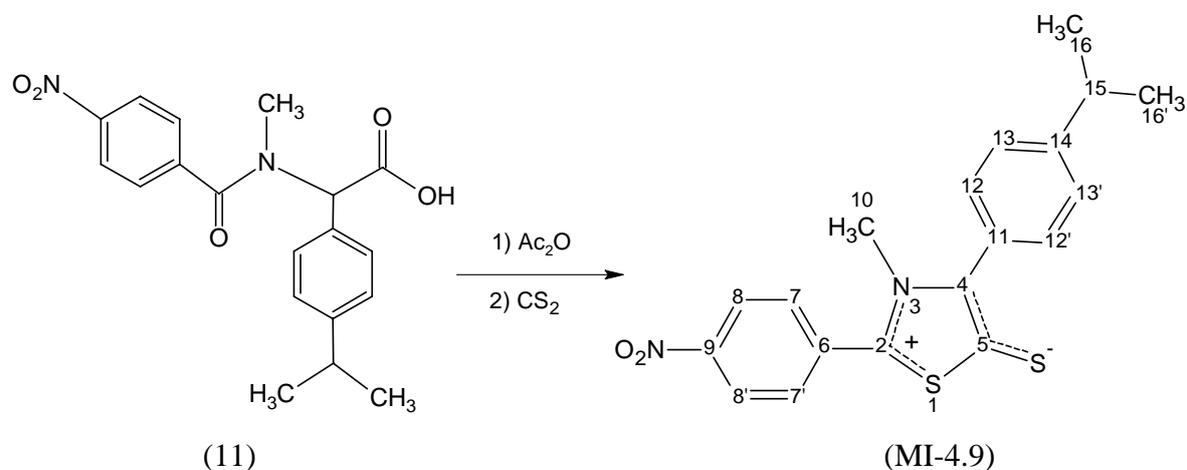
Espectro de RMN ¹H a 200 MHz (figura 6.61, pág 270) em CDCl₃ (δ): 2,38 (s, 3H; H-15); 3,64 (s; 3H, H-10); 7,23 (d, 2H; H-13, 13'; ³J(H-13 com H-12) = 8,2 Hz); 7,28 (d, 2H; H-12, 12'; ³J(H-12 com H-13) = 8,2 Hz); 7,64 (d, 2H; H-7, 7'; ³J(H-7 com H-8) = 8,8 Hz) e 8,27 (d, 2H; H-8, 8'; ³J(H-8 com H-7) = 8,8 Hz).

Espectro de RMN ^{13}C a 50 MHz (figura 6.59, pág 269) em CDCl_3 (δ): 161,96 (C-5); 152,19 (C-2); 141,41 (C-4); 139,16 (C-14); 148,51 (C-9); 132,81 (C-6); 129,77 (C-12 e C-12'); 129,64 (C-11); 129,48 (C-7 e C-7'); 128,21 (C-13 e C-13'); 123,84 (C-8 e C-8'); 40,76 (C-10) e 21,36 (C-15).

Espectro de massa (figura 6.64, pág 271) m/z (%): 343 $[\text{M}+1]$ (17,74); 342 $[\text{M}^{\dagger}]$ (100); 327 (8,07); 296 (19,94); 281 (15,43); 179 (20,14); 166 (2,99); 135 (9,43); 119 (4,41); 91 (4,23) e 75 (2,08).

Ver esquema de fragmentação (figura 3.13 pág 212).

2.4.9 - Preparação do mesoiônico 2-(4-nitrofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.9)



Conforme metodologia^{13, 14} descrita no item 2.4.5.3, utilizando-se 0,5g (1,4 mmoles) de N-(4-nitrobenzoyl)-N-metil-C-4-isopropilfenilglicina (11), anidrido acético e dissulfeto de carbono, foram obtidos 0,27g de cristais violeta escuro com rendimento de 51,9% e ponto de fusão 211-213⁰C.

Caracterização:

Análise elementar: Calculado para $C_{19}H_{18}N_2O_2S_2$, [370,08].

Resultados teóricos: %C= 61,59; %H= 4,90; %N= 7,56; %S= 17,31

Resultados obtidos: %C= 61,33; %H= 4,71; %N= 7,77; %S= 16,98

Espectro de infravermelho (figura 6.68, pág 274) em KBr (vcm^{-1}): 3016 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2961, 2925 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 2869 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 1615, 1597 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônico e aromático); 1518 (deformação axial assimétrica de N=O, do grupo NO_2); 1433 (deformação axial de C–N, do grupo N– CH_3); 1342 (deformação axial simétrica de N=O, do grupo NO_2); 1281 (deformação de C–S⁻, grupo tiolato); 1019 (deformação de C–H, no plano); 803 (deformação angular de C–H, fora do plano); 521, 511 (deformação angular de C–C, fora do plano).

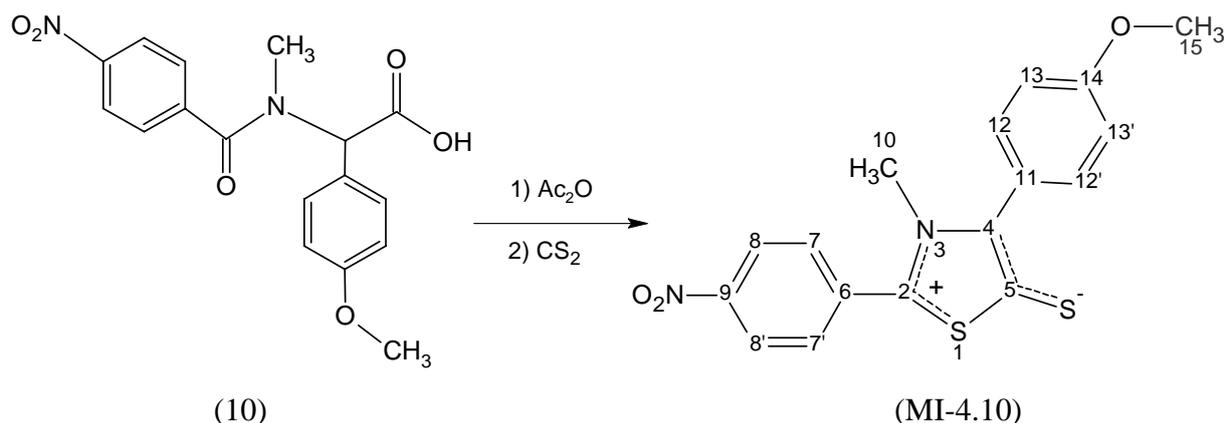
Espectro de RMN ^1H a 200 MHz (figura 6.66, pág 273) em CDCl_3 (δ): 1,28 (d, 6H; H-16 e H-16'; J = 7,0 Hz); 2,98 (sept; 1H; H-15); 3,66 (s, 3H; H-10); 7,37 (d, 2H; H-13 e H-13', $^3\text{J}(\text{H-13 com H-12}) = 7,8$ Hz); 7,53 (d, 2H; H-12 e H-12', $^3\text{J}(\text{H-12 com H-13}) = 7,8$ Hz); 7,83 (d, 2H; H-7 e H-7', $^3\text{J}(\text{H-7 com H-8}) = 8,4$ Hz) e 8,18 (d, 2H; H-8 e H-8', $^3\text{J}(\text{H-8 com H-7}) = 8,4$ Hz).

Espectro de RMN ^{13}C a 50 MHz (figura 6.65, pág 272) em CDCl_3 (δ): 160,20 (C-5); 150,81 (C-2); 148,99 (C-14); 147,04 (C-9); 142,17 (C-4); 133,15 (C-6); 131,13 (C-12 e C-12'); 130,95 (C-7 e C-7'); 127,04 (C-13 e C-13'); 126,34 (C-11); 124,56 (C-8 e C-8'); 41,92 (C-10); 33,97 (C-15) e 23,52 (C-16 e C-16').

Espectro de massa (figura 6.69, pág 274) m/z (%): 371 $[\text{M}+1]^+$ (20,16); 370 $[\text{M}]^+$ (100); 355 (62,43); 342 (28,76); 324 (3,46); 309 (9,69); 207 (2,34); 179 (6,27); 160 (3,28); 135 (2,41) e 91 (1,83).

Ver esquema de fragmentação (figura 3.14 pág 213).

2.4.10 - Preparação do mesoiônico 2-(4-nitrofenil)-3-metil-4-(4-metóxi-fenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.10)



Conforme metodologia^{13, 14} descrita no item 2.4.5.3, utilizando-se 0,5g (1,4 mmoles) de N-(4-nitrobenzoyl)-N-metil-C-4-metóxfenilglicina (10), anidrido acético e dissulfeto de carbono, foram obtidos 0,29g de cristais violeta escuro com rendimento de 55,7% e ponto de fusão 215-217⁰C.

Caracterização:

Análise elementar: Calculado para C₁₇H₁₄N₂O₃S₂, [358,43].

Resultados teóricos: %C= 56,96; %H= 3,94; %N= 7,82; %S= 17,89

Resultados obtidos: %C= 57,13; %H= 3,87; %N= 8,03; %S= 18,03

Espectro de infravermelho (figura 6.74, pág 277) em KBr (vcm⁻¹): 3009 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2967 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 2897 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 1590, 1489 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônico e aromático); 1513 (deformação axial assimétrica de N=O, do grupo NO₂); 1426 (deformação axial de C–N, do grupo N–CH₃); 1334 (deformação axial simétrica de N=O, do grupo NO₂); 1282 (deformação de C–S⁻, grupo tiolato); 1085, 1063 (deformação de C–H, no plano); 829 (deformação angular de C–H, fora do plano); 512 (deformação angular de C–C, fora do plano).

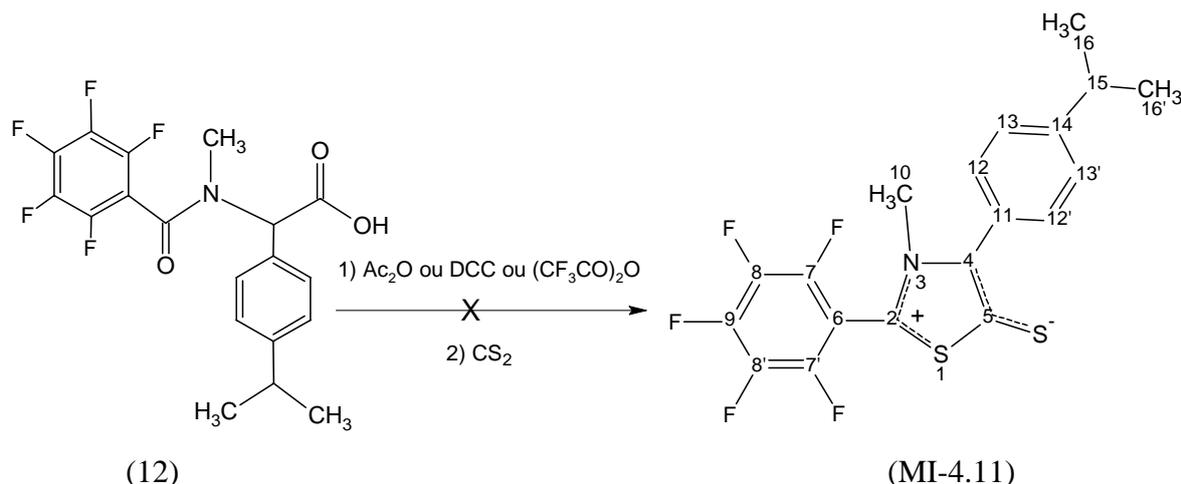
Espectro de RMN ¹H a 200 MHz (figura 6.72, pág 276) em CDCl₃ (δ): 2,90 (s, 3H; H-15); 3,69 (s; 3H, H-10); 7,07 (d, 2H; H-13, 13'; ³J(H-13 com H-12) = 8,8 Hz); 7,48 (d, 2H; H-12, 12'; ³J(H-12 com H-13) = 8,8 Hz); 7,88 (d, 2H; H-7, 7'; ³J(H-7 com H-8) = 8,4 Hz) e 8,34 (d, 2H; H-8, 8'; ³J(H-8 com H-7) = 8,4 Hz).

Espectro de RMN ^{13}C a 50 MHz (figura 6.70, pág 275) em CDCl_3 (δ): 162,55 (C-14); 160,40 (C-5); 148,77 (C-2); 148,52 (C-9); 142,50 (C-4); 132,61 (C-6); 132,61 (C-12 e C-12'); 130,45 (C-7 e C-7'); 124,69 (C-8 e C-8'); 121,30 (C-11); 114,33 (C-13 e C-13'); 55,28 (C-15) e 40,92 (C-10).

Espectro de massa (figura 6.75, pág 277) m/z (%): 359 $[\text{M}+1]^+$ (17,0); 358 $[\text{M}]^+$ (94,62); 343 (9,58); 312 (47,77); 297 (32,37); 282 (11,51); 210 (9,95); 195 (100); 166 (6,64); 163 (18,62); 151 (29,44); 135 (40,27) e 63 (17,59).

Ver esquema de fragmentação (figura 3.15 pág 214).

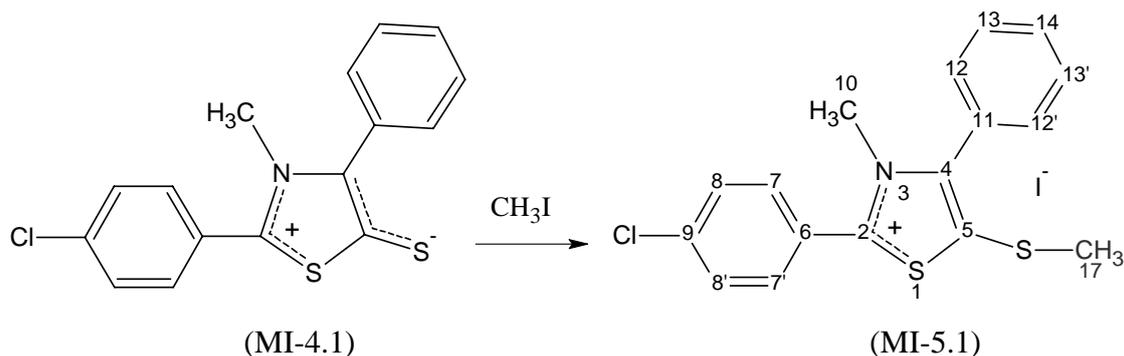
2.4.11 – Tentativa de preparação do mesoiônico 2-(4-pentafluorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.11)



Conforme metodologia descrita no item (2.4.5), (2.4.5.1), (2.4.5.2) e (2.4.5.3) utilizando-se 0,5g (1,4 mmoles) de N-(pentafluorobenzoil)-N-metil-C-4-isopropilfenilglicina (12), (DCC)^{8, 9}, (P_2S_5)⁸, $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ ^{10, 11, 12} e (Ac_2O) ^{13, 14} respectivamente e dissulfeto de carbono. A reação para todos os itens ficou sob aquecimento a 70°C por mais de uma semana. Em todos os procedimentos citados nos itens acima, não foi possível sintetizar o novo derivado do mesoiônico 2-4-pentafluorofenil-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.11).

2.5 - Síntese e caracterização de derivados mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-5) na forma de sal metilado

2.5.1 - Preparação do Iodeto de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-fenil-1,3-tiazólio-5-metiltio (MI-5.1)^{15, 16}



Uma mistura de 0,5g (1,58 mmoles) do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(fenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.1) e 0,3g (2,11 mmoles) de iodeto de metila em 10ml de etanol anidro foi agitado a temperatura ambiente por duas horas. Éter foi adicionado a mistura, e o precipitado formado foi filtrado e recristalizado em etanol anidro dando 0,61g de cristais amarelo pardo com rendimento de 84,7% e ponto de fusão 185-187⁰C.

Caracterização:

Análise elementar: Calculado para C₁₇H₁₅ClINS₂, [359,79].

Resultados teóricos: %C= 44,41; %H= 3,29; %N= 3,05; %S= 13,95

Resultados obtidos: %C= 44,89; %H= 3,26; %N= 2,97; %S= 14,21

Espectro de infravermelho (figura 6.84, pág 282) em KBr (vcm⁻¹): 3081, 3029 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2989 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 2812 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 1590, 1560, 1478 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônico e aromático); 1436 (deformação axial de C–N, do grupo N–CH₃); 1087 (deformação =C–Cl, aromático); 829 (deformação angular de C–H, fora do plano); 532, 481 (deformação angular de C–C, fora do plano).

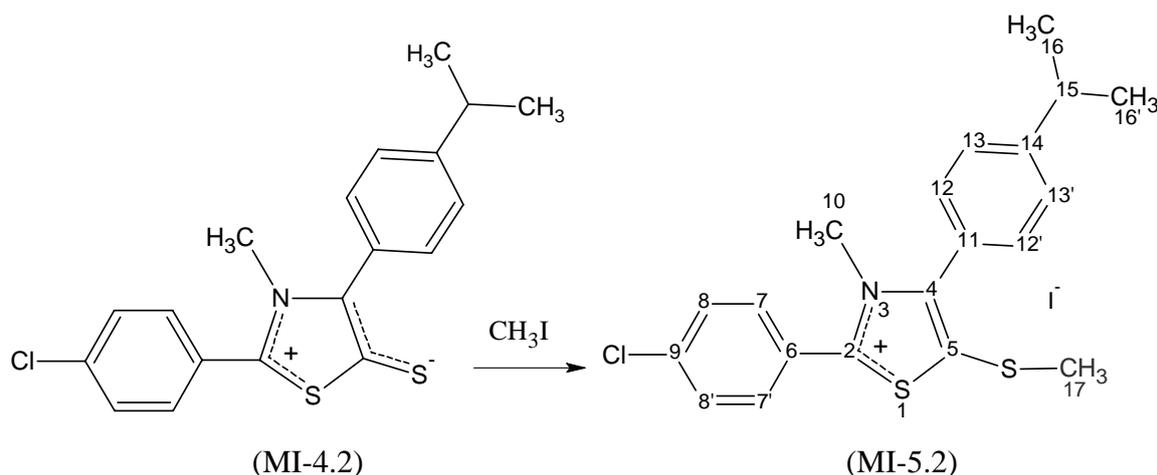
Espectro de RMN ^1H a 300 MHz (figura 6.78, pág 279) em CDCl_3 (δ): 2,49 (s, 3H; H-17); 3,82 (s; 3H, H-10); 7,49-7,56 (m, 2H; H-13, 13'); 7,49-7,56 (m, 2H; H-8, 8'); 7,49-7,56 (m, 1H; H-14); 7,88 (dd, 2H; H-12, 12'); $^3\text{J}(\text{H-12 com H-13}) = 7,5 \text{ Hz}$ e $^4\text{J}(\text{H-12 com H-14}) = 1,5 \text{ Hz}$ e 8,11 (d, 2H; H-7, 7'); $^3\text{J}(\text{H-7 com H-8}) = 8,7 \text{ Hz}$).

Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz (figura 6.76, pág 278) em CDCl_3 (δ): 170,96 (C-2); 149,20 (C-4); 139,90 (C-9); 135,38 (C-5); 132,43 (C-7 e C-7'); 131,32 (C-14); 131,14 (C-12 e C-12'); 129,87 (C-8 e C-8'); 129,26 (C-13 e C-13'); 126,58 (C-11); 123,38 (C-6); 41,40 (C-10) e 20,53 (C-15).

Espectro de massa (figura 6.85, pág. 282) m/z (%): 459 $[\text{M}]^+$ (não observado); 319 (16,14); 318 $[\text{M}+1]^+$ (10,97); 317 (40,31); 179 (8,47); 165 (100); 157 (1,63); 155 (3,71); 154 (1,32); 152 (2,79); 121 (43,80); 89 (23,54); 77 (1,66); 63 (10,60) e 51 (5,41).

Ver esquema de fragmentação (figura 3.16 pág 215).

2.5.2 - Preparação do Iodeto de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-metiltio (MI-5.2)



Conforme metodologia^{15, 16} descritas no item 2.5.1, utilizando-se 0,5g (1,4 mmoles) de do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.2), foram obtidos 0,53g de cristais amarelo pardo com rendimento de 75,8% e ponto de fusão 191-193^oC.

Caracterização:

Análise elementar: Calculado para $C_{20}H_{21}ClINS_2$, [501,87].

Resultados teóricos: %C= 47,86; %H= 4,22; %N= 2,79; %S= 12,78

Resultados obtidos: %C= 48,05; %H= 4,19; %N= 2,85; %S= 13,17

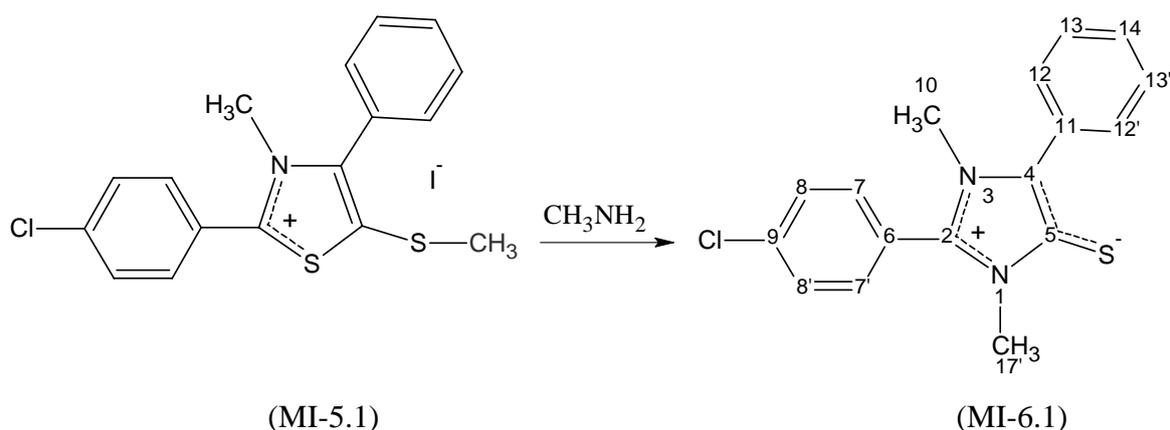
Espectro de infravermelho (figura 6.95, pág 287) em KBr (cm^{-1}): 3071, 3039 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2957 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 2895 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 1581, 1570, 1488 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônico e aromático); 1426 (deformação axial de C–N, do grupo N–CH₃); 1097 (deformação de =C–Cl, aromático); 1005 (deformação de C–H, no plano); 809 (deformação angular de C–H, fora do plano); 573, 522 (deformação angular de C–C, fora do plano).

Espectro de RMN ¹H a 300 MHz (figura 6.88, pág 284) em CDCl₃ (δ): 1,18 (d, 6H; H-16, 16'; J = 6,6 Hz); 2,41 (s, 3H; H-17); 2,87 (sept; 1H, H-15); 3,75 (s, 3H; H-10); 7,26 (d, 2H; H-13, 13'; ³J(H-13 com H-12) = 7,5 Hz); 7,43 (d, 2H; H-8, 8'; ³J(H-8 com H-7) = 7,5 Hz); 7,73 (d, 2H; H-12, 12'; ³J(H-12 com H-13) = 7,5 Hz); 8,09 (d, 2H; H-7, 7'; ³J(H-7 com H-8) = 7,5 Hz).

Espectro de RMN ¹³C a 75 MHz (figura 6.86, pág 283) em CDCl₃ (δ): 167,25 (C-2); 151,88 (C-14); 148,89 (C-4); 139,29 (C-9); 134,64 (C-5); 132,27 (C-7 e C-7'); 130,79 (C-12 e C-12'); 129,44 (C-8 e C-8'); 126,93 (C-13 e C-13'); 123,59 (C-11); 123,21 (C-6); 41,24 (C-10); 33,67 (C-15); 23,33 (C-16, 16') e 20,25 (C-17).

2.6 - Síntese e caracterização dos compostos mesoiônicos 1,3-diazólio-5-tiolato, base livre (MI-6).

2.6.1 - Preparação do mesoiônico 1,3-dimetil-2-(4-clorofenil)-4-fenil-1,3-diazólio-5-tiolato (MI-6.1)¹⁵



Uma mistura de 0,5g (1,09 mmoles) de iodeto de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(fenil)-1,3-tiazólio-5-tiometila (MI-5.1) e 0,5ml de metilamina 30% em 10ml de etanol anidro foi agitado a temperatura ambiente por dez horas. Éter foi adicionado a mistura, e o precipitado formado foi filtrado e recristalizado em etanol anidro dando 0,27g de cristais amarelo pardo com rendimento de 79,4% e ponto de fusão 206-208⁰C.

Caracterização:

Análise elementar: Calculado para C₁₇H₁₅ClN₂S, [314,06].

Resultados teóricos: %C= 64,85; %H= 4,80; %N= 8,90; %S= 10,19

Resultados obtidos: %C= 65,17; %H= 4,77; %N= 9,03; %S= 9,88

Espectro de infravermelho (figura 6.107, pág 293) em KBr (vc^{m-1}): 3039 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2967 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 1601, 1518, 1478 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônico e aromático); 1426 (deformação axial de C–N, do grupo N–CH₃); 1297 (deformação de C–S⁻, grupo tiolato); 1097 (deformação =C–Cl, aromático); 1067, 1005 (deformação de C–H, no plano); 841 (deformação angular de C–H, fora do plano); 512, 470 (deformação angular de C–C, fora do plano).

Espectro de RMN ¹H a 300 MHz (figura 6.100, pág 290) em CDCl₃ (δ): 3,45 (s, 3H; H-10); 3,67 (s, 3H; H-17'); 7,34 (dd, 1H; H-14; ³J(H-14 com H-13) = 7,2 Hz e ⁴J(H-14 com H-12) = 1,5 Hz); 7,41 (t, 2H; H-13, 13'; ³J(H-13 com H-12) = 8,4 Hz e ³J(H-13 com H-14) = 8,4 Hz); 7,43 (d, 2H; H-8, 8'; ³J(H-8 com H-7) = 8,4 Hz); 7,58 (d, 2H; H-7, 7'; ³J(H-7 com H-8)

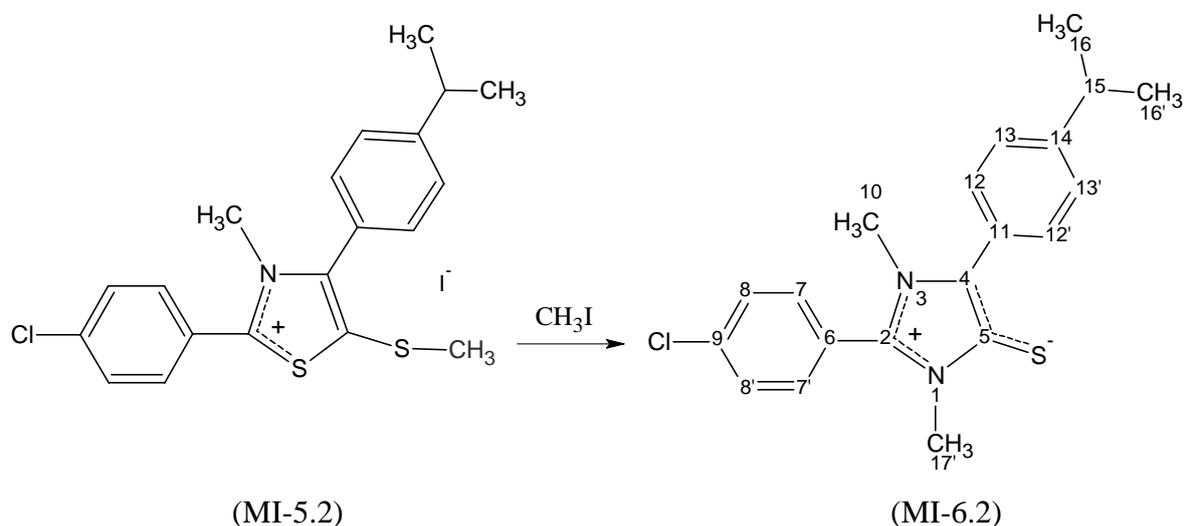
= 8,4 Hz) e 7,67 (dd, 2H; H-12, 12'; $^3J(\text{H-12 com H-13}) = 6,9 \text{ Hz}$ e $^4J(\text{H-12 com H-14}) = 1,5 \text{ Hz}$).

Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz (figura 6.96, pág 288) em CDCl_3 (δ): 147,03 (C-5); 137,85 (C-6); 137,76 (C-2); 131,27 (C-8 e C-8'); 130,14 (C-12 e C-12'); 129,95 (C-7 e C-7'); 128,98 (C-4); 128,28 (C-13 e C-13'); 127,89 (C-14 e C11); 122,08 (C-9); 34,47 (C-10) e 32,85 (C-17').

Espectro de massa (figura 6.109, pág 294) m/z (%): 316 (15,89); 315 [M^+] (19,19); 314 [M^+] (54,14); 298 (4,73); 283 (3,19); 281 (10,08); 163 (100); 154 (3,27); 152 (11,29); 138 (14,98); 136 (36,39); 134 (21,31); 116 (10,95); 104 (15,96); 89 (16,27); 63 (10,61); 77 (15,63); 63 (10,61) e 51 (36,14).

Ver esquema de fragmentação (figura 3.17 pág 216).

2.6.2 - Preparação do mesoiônico 1,3-dimetil-2-(4-clorofenil)-4-(4-isopropilfenil)-1,3-diazólio-5-tiolato (MI-6.2)



Conforme metodologia¹⁵ descrita no item 2.6.6, utilizando-se 0,5g (1,4 mmoles) de iodeto de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiometilato (MI-5.2), foram obtidos 0,26g de cristais amarelo pardo com rendimento de 74,3% e ponto de fusão 242-244^oC.

Caracterização:

Análise elementar: Calculado para C₂₀H₂₁ClN₂S, [356,11].

Resultados teóricos: %C= 67,30; %H= 5,93; %N= 7,85; %S= 8,98

Resultados obtidos: %C= 67,71; %H= 6,02; %N= 8,04; %S= 9,32

Espectro de infravermelho (figura 6.118, pág 299) em KBr (vc^{m-1}): 3029 (deformação axial de C–H, anel aromático); 2967 (deformação axial assimétrica de C–H, alifáticos); 2865 (deformação axial simétrica de C–H, alifáticos); 1590, 1561, 1478 (deformação axial de C=C e C=N, anel mesoiônico e aromático); 1419 (deformação axial de C–N, do grupo N–CH₃); 1299 (deformação de C–S, grupo tiolato); 1067 (deformação de =C–Cl, aromático); 1011 (deformação de C–H, no plano); 809 (deformação angular de C–H, fora do plano); 532, 451 (deformação angular de C–C, fora do plano).

Espectro de RMN ¹H a 300 MHz (figura 6.111, pág 296) em CDCl₃ (δ): 1,23 (d, 6H; H-16, 16'; J = 6,9 Hz); 2,90 (sept; 1H, H-15); 3,45 (s, 3H; H-10); 3,65 (s, 3H; H-17'); 7,28 (d, 2H; H-13, 13'; ³J(H-13 com H-12) = 8,4 Hz); 7,42 (d, 2H; H-8, 8'; ³J(H-8 com H-7) = 8,4 Hz); 7,58 (d, 2H; H-7, 7'; ³J(H-7 com H-8) = 8,4 Hz) e 7,60 (d, 2H; H-12, 12'; ³J(H-12 com H-13) = 8,4 Hz).

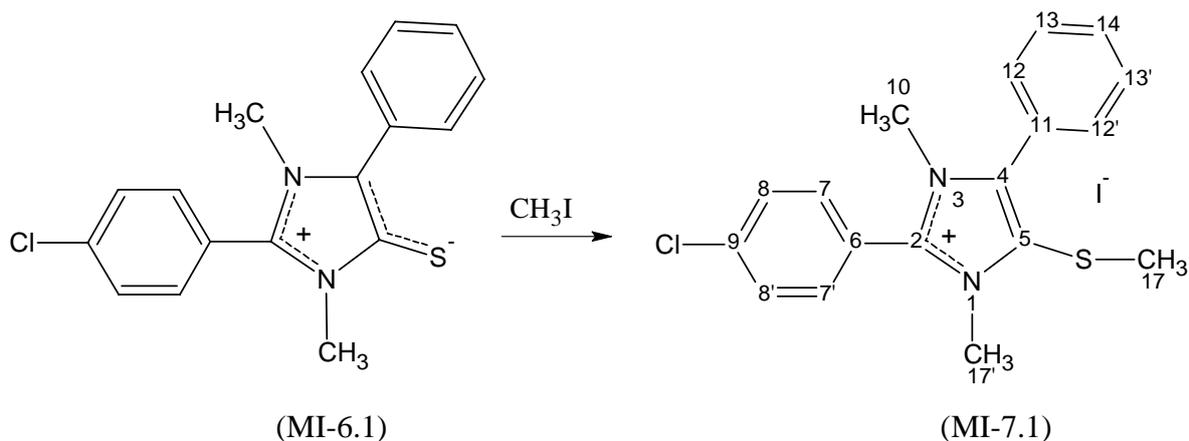
Espectro de RMN ¹³C a 75 MHz (figura 6.110, pág 295) em CDCl₃ (δ): 148,95 (C-14); 147,15 (C-5); 138,08 (C-6); 137,75 (C-2); 131,41 (C-7 e C-7'); 130,29 (C-12 e C-12'); 130,08 (C-8 e C-8'); 129,13 (C-4); 126,61 (C-13 e C-13'); 126,09 (C-11); 122,24 (C-9); 34,61 (C-10); 33,91 (C-15); 32,99 (C-17') e 23,76 (C-16, 16').

Espectro de massa (figura 6.119, pág 300) m/z (%): 357 [M+1]⁺ (44,72); 358 (37,23); 356 (100); 343 (5,41); 341 (16,04); 204 (35,76); 162 (59,74); 160 (17,96); 154 (6,92); 152 (18,47); 144 (27,42); 129 (18,67); 115 (28,06); 103 (17,22); 89 (13,07) e 63 (6,31).

Ver esquema de fragmentação (figura 3.18 pág 217).

2.7 - Síntese e caracterização dos compostos mesoiônicos do sistema 1,3-diazólio-5-tiolato (MI-7) na forma de sal S-metilado

2.7.1 - Preparação do iodeto de 1,3-dimetil-2-(4-clorofenil)-4-fenil-1,3-diazólio-5-metiltio (MI-7.1)^{15, 16}



Uma mistura de 0,5g (1,59 mmoles) do mesoiônico 1,3-dimetil-2-(4-clorofenil)-4-fenil-1,3-diazólio-5-tiolato (MI-6.1) e 0,3g (2,11 mmoles) de iodeto de metila em 10ml de etanol anidro foi agitado a temperatura ambiente por duas horas. Éter foi adicionado a mistura, e o precipitado formado foi filtrado e recristalizado em etanol anidro dando 0,61g de cristais amarelo pardo com rendimento de 84,7% e ponto de fusão 226-228^oC.

Caracterização:

Análise elementar: Calculado para C₁₈H₁₈ClIN₂S, [456,77].

Resultados teóricos: %C= 47,33; %H= 3,97; %N= 6,13; %S= 7,02

Resultados obtidos: %C= 46,93; %H= 4,03; %N= 5,97; %S= 6,96

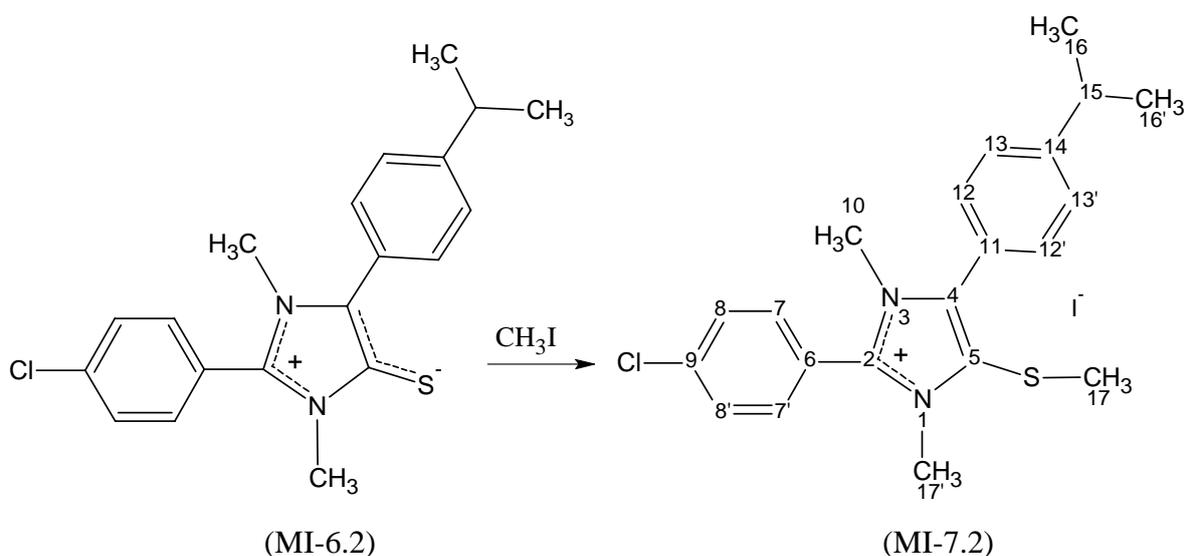
Espectro de RMN ¹H a 300 MHz (figura 6.122, pág 301) em CDCl₃ (δ): 2,48 (s, 3H; H-17); 3,48 (s, 3H; H-17'); 3,78 (s, 3H; H-10); 7,52 (m, 2H, H-12 e H-12'); 7,59 (d, 2H, H-8 e H-8', ³J (H-7 com H-8) = 8,6Hz); 7,75 (m, 2H, H-13, H-13'); 7,75 (m, 1H, H-14) e 8,08 (d, 2H, H-7 e H-7', ³J (H-8, H-7) = 8,6Hz).

Espectro de RMN ¹³C a 75 MHz (figura 6.120, pág. 300) em CDCl₃ (δ): 144,40 (C-2); 139,36 (C-4); 139,21 (C-9); 133,01 (C-7 e C-7'); 131,01 (C-13 e C-13'); 130,64 (C-14); 129,99 (C-12 e C-12'); 128,93 (C-8 e C-8'); 126,55 (C-5); 125,21 (C-11); 120,20 (C-6); 35,04 (C-17'); 34,03 (C-10) e 19,90 (C-17).

Espectro de massa (figura 6.126, pág 303) m/z (%): 456 [M^+] (não observado); 315 (31,26); 313 (100); 301 (1,56); 299 (6,38); 283 (2,21); 281 (7,32); 162 (14,83); 161 (13,03); 152 (1,09) e 118 (1,33).

Ver esquema de fragmentação (figura 3.19 pág. 218).

2.7.2 - Preparação do iodeto de 1,3-dimetil-2-(4-clorofenil)-4-(4-isopropilfenil)-1,3-diazólio-5-metiltio (MI-7.2)



Conforme metodologia^{15, 16} descritas no item 2.7.1, utilizando-se 0,5g (1,4 mmoles) mesoiônico 1,3-dimetil-2-(4-clorofenil)-4-(4-isopropilfenil)-1,3-diazólio-5-tiolato (MI-6.2), foram obtidos 0,55g de cristais vermelho escuro com rendimento de 78,6% e ponto de fusão 221-223⁰C.

Caracterização:

Análise elementar: Calculado para $C_{21}H_{24}ClIN_2S$, [498,04].

Resultados teóricos: %C= 50,56; %H= 4,85; %N= 5,62; %S= 6,43

Resultados obtidos: %C= 50,29; %H= 4,81; %N= 5,57; %S= 6,61

Espectro de RMN ¹H a 300 MHz (figura 6.128, pág 304) em CDCl₃ (δ): 1,29 (d, 6H; H-16 e H-16'); 2,42 (s; 3H; H-17); 2,98 (sept; 1H; H-15); 3,52 (s, 3H; H-17'); 3,82 (s;

3H; H-10); 7,35 (d, 2H, H-13 e H-13', 3J (H-12 com H-13) = 8,4Hz); 7,61 (d, 2H, H-8 e H-8', 3J (H-8 com H-7) = 8,4Hz); 7,65 (d, 2H, H-12 e H-12', 3J (H-12 com H-13) = 8,4Hz) e 8,07 (d, 2H, H-7 e H-7', 3J (H-8 com H-7) = 8,4Hz).

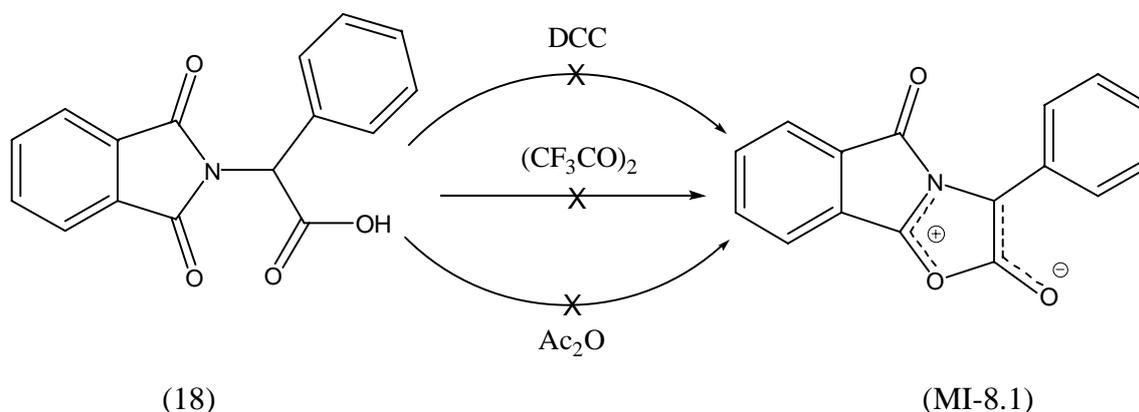
Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz (figura 6.127, pág 304) em $CDCl_3$ (δ): 151,29 (C-14); 144,11 (C-2); 139,32 (C-4); 138,81 (C-9); 137,97 (C-7 e C-7'); 130,74 (C-12 e C-12'); 129,76 (C-8 e C-8'); 126,80 (C-13 e C-13'); 126,05 (C-5); 122,33 (C-11); 120,04 (C-6); 34,97 (C-17'); 33,94 (C-10); 33,76 (C-15); 23,49 (C-16 e C-16') e 19,81 (C-17).

Espectro de massa (figura 6.134, pág 307) m/z (%): 498 $[M]^+$ (não observado); 357 (48,94); 355 (100); 342 (2,91); 340 (7,46); 325 (4,42); 323 (6,41); 301 (2,43); 299 (7,14); 282 (1,81); 280 (3,41); 161 (3,31); 160 (1,57) e 142 (2,71).

Ver esquema de fragmentação (figura 3.20 pág 219).

2.8 – Tentativa de síntese e caracterização de compostos mesoiônicos policíclicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-8).

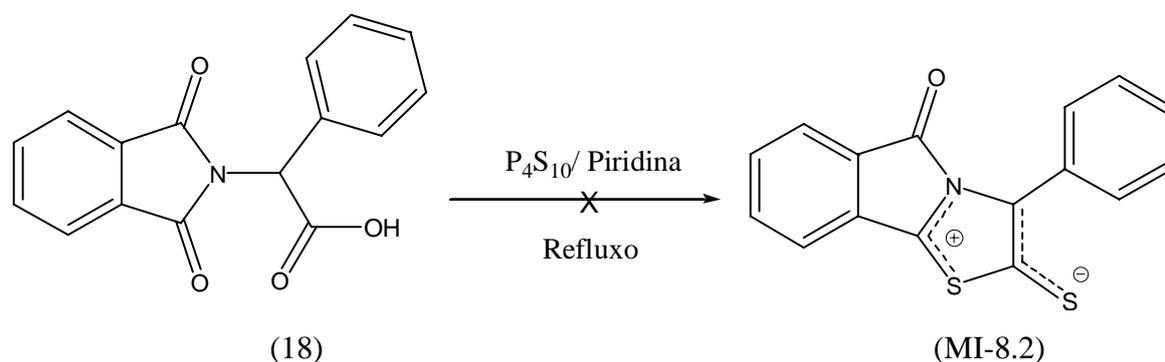
2.8.1 – Tentativa de ciclização do mesoiônico [2,3-a] isoindol-11-ona-4-fenil-1,3-oxzólio-5-olato (MI-8.1)



Utilizando-se 1,0g (3,55 mmoles) de ftalil 2-fenilglicina (18) e agentes desidratantes conforme metodologia descrita nos itens 2.4.5 (DCC)^{8, 9}, 2.4.5.2 $((CF_3CO)_2O)$ ^{10, 11, 12} e 2.4.5.3 (Ac_2O) ^{13, 14} respectivamente. A reação ficou sob aquecimento a 65-70°C por mais de

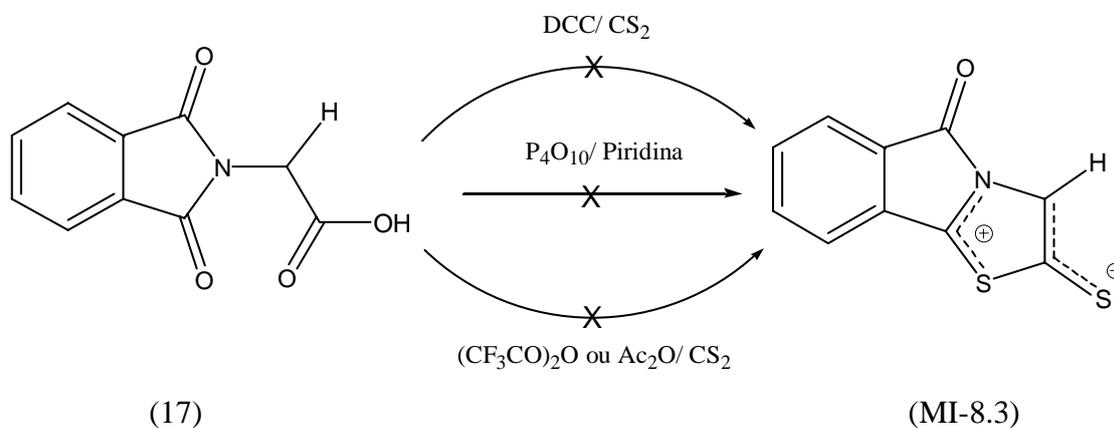
uma semana. Em todos os procedimentos citados nos ítems acima, não foi possível sintetizar os novos derivados mesoiônicos policíclicos pertencentes ao sistema 1,3-oxazólio-5-olato (MI-8.1).

2.8.2 – Tentativa da preparação do mesoiônico [2,3-a] isoindol-11-ona-4-fenil-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-8.2)



Utilizando-se 1,0g (3,55 mmoles) de ftalil-2-fenilglicina (14) e (P₂S₅/ piridina), conforme metodologia⁸ descrita no item 2.4.5.1, também não foi possível sintetizar o mesoiônico policíclicos pertencente ao sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-8.2).

2.8.3 – Tentativa da preparação do mesoiônico [2,3-a] isoindol-11-ona-4-H-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-8.3)



Conforme metodologia descrita nos ítems 2.4.5 (DCC)^{8, 9}, 2.4.5.1 (P₂S₅)⁸, 2.4.5.2 ((CF₃CO)₂O)^{10, 11, 12} e 3.3.19.3 (Ac₂O)^{11, 14}, utilizando-se 1,0g (4,87 mmoles) de ftalil-glicina (17), não foi possível sintetizar o mesoiônico policíclico (MI-8.3) do sistema e 1,3-tiazólio-5-tiolato.

2.9 – Estudos biológicos

2.9.1 – Atividade antibacteriana

Os ensaios de atividade antibacteriana desenvolvidos nesta tese foram realizados no Departamento de Antibióticos – UFPE, sob a coordenação das professoras Alda de Andrade Chiappeta e Késia Xisto da Fonseca Ribeiro de Sena.

2.9.1.1 – Substancias testadas

Os derivados mesoiônicos testados foram os seguintes:

MI-4.1: Mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(fenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato

MI-4.2: Mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato

MI-4.3: Mesoiônico 2-(4-trifluorometilfenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato

MI-4.4: Mesoiônico 2-(4-trifluorometilfenil)-3-metil-4-(4-metóxfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato

MI-4.6: Mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metóxfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato

MI-4.7: Mesoiônico 2-(4-trifluorometilfenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato

MI-5.1: Iodeto de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(fenil)-1,3-tiazólio-5-metiltio

MI-5.2: Iodeto de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-metiltio

MI-6.1: Mesoiônico 1,3-dimetil-2-(4-clorofenil)-4-fenil-1,3-diazólio-5-tiolato

MI-6.2: Mesoiônico 1,3-dimetil-2-(4-clorofenil)-4-(4-isopropilfenil)-1,3-diazólio-5-tiolato

2.9.1.2 – Microrganismos testados

Foram utilizados representantes de bactérias Gram-positivas, Gram-negativas, álcool-ácido resistentes, leveduras e fungos filamentosos, pertencentes à Coleção de Culturas do Departamento de Antibióticos da UFPE:

Bactérias Gram positivas:

Staphylococcus aureus DAUFPE-01

Bacillus subtilis DAUFPE-16

Micrococcus luteus DAUFPE-06

Enterococcus faecalis DAUFPE-38

Bactérias Gram negativas:

Pseudomonas aeruginosa DAUFPE-39

Escherichia coli DAUFPE-224

Serratia marcescens DAUFPE-398

Bactérias álcool-ácido resistentes:

Mycobacterium smegmatis DAUFPE-71

Leveduras:

Candida albicans DAUFPE-1007

Fungos filamentosos:

Monilia sitophila CMDA 2083

2.9.1.3 – Padronização dos inóculos

Os inóculos foram obtidos a partir de culturas recentes dos microrganismos-teste, preparando-se suspensões padronizadas pela turvação equivalente ao tubo 0,5 da escala de MacFarland, em solução fisiológica Murray *et al*¹⁷, correspondente a aproximadamente a 10⁷ UFC para bactérias e 10⁶ UFC para fungo e levedura.

2.9.1.4 – Testes de atividade (metodologia)

A atividade antimicrobiana dos compostos foi verificada pelo método de difusão em disco de papel em meio gelosado Müller Hinton Bauer *et al*¹⁸. As suspensões padronizadas dos microrganismos-teste foram semeadas em placas de Petri contendo 10 ml do meio, com auxílio de alça de Drigalsky (100µl/placa). Foram utilizados discos de 6mm de diâmetro embebidos com a solução a 15mg/ml das substâncias em estudo, dissolvida em

dimetilsulfóxido (DMSO), ficando cada disco, a uma concentração de 300 µg. As placas foram incubadas a 35°C ou 30°C (exceto *Serratia marcescens*, cuja temperatura ótima é em torno de 27 °C), durante 24 ou 48 horas, dependendo das exigências dos microrganismos (Tabela 2.11).

Tabela 2.11 - Condições de crescimento dos microrganismos utilizados em testes de antagonismo com compostos obtidos por síntese.

Nº	Microrganismo	Meios de cultura	Temperatura (°C)	Tempo (h)
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	Mueller-Hinton	35	24
2	<i>Micrococcus luteus</i>	Mueller-Hinton	35	24
3	<i>Bacillus subtilis</i>	Mueller-Hinton	35	24
4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Mueller-Hinton	35	24
5	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	Glicose-extrato de levedura ágar	35	48
6	<i>Enterococcus faecalis</i>	Glicose-extrato de levedura ágar	35	24
7	<i>Escherichia coli</i>	Mueller-Hinton	35	24
8	<i>Serratia marcescens</i>	Mueller-Hinton	27	24
9	<i>Candida albicans</i>	Sabouraud-ágar	30	48
10	<i>Monilia sitophila</i>	Sabouraud-ágar	30	48

Os testes foram realizados em triplicata e os resultados expressos em mm, pela média aritmética do diâmetro dos halos de inibição (HI) formado ao redor dos discos, nas 3 repetições. O teste controle foi realizado com discos embebidos em DMSO.

2.9.1.5 – Meio de cultura

Foram utilizados os seguintes meios de cultura:

- (i) **Mueller-Hinton ágar (MH)** - testes com bactérias Gram-positivas e bactérias Gram-negativas (exceto *Enterococcus faecalis*).
- (ii) **Glicose extrato de levedura agar (GL)** - manutenção e realização dos testes com *Mycobacterium smegmatis* e *Enterococcus faecalis*.
- (iii) **Sabouraud ágar (SAB)** - manutenção e realização de experimento com *Candida albicans* e *Monilia sitophila*.

2.9.2 – Atividade cardiovascular

Os ensaios de atividade cardiovascular desenvolvido nesta tese foram realizados no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica – UFPB, pela aluna de Doutorado Karla Veruska Marques Cavalcante sob a orientação do Professor Isac Almeida de Medeiros.

2.9.2.1 – Substancias testadas

Os estudos de atividade cardiovascular foram realizados com o derivado Mesoioônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metóxfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.6).

2.9.2.2 – Procedimentos preliminares para estudos utilizando anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato

Ratos macho foram sacrificados por concussão cerebral e exsaguinados por secção dos vasos cervicais. A artéria mesentérica superior foi retirada através incisão da cavidade abdominal. Após sua retirada, esta foi colocada em placa de Petri contendo uma solução nutritiva de Tyrode (NaCl 136.5, KCl 4.0, NaHCO₃ 10.0, CaCl₂.H₂O 2.0, Glicose 5.6, NaH₂PO₄.H₂O 0.4 e MgCl₂. 7H₂O 1.1), aerada com uma mistura carbogênica (95% O₂ e 5% CO₂) à uma temperatura de 37 ± 1°C, sendo removido da parte proximal do anel mesentérico (1-2 mm), os tecidos conectivos e adiposo.

Os anéis de artéria mesentérica foram suspensos por fios de algodão fixados a um transdutor de força acoplados a um sistema de aquisição (Miobath-4, WPI, Sarasota, EUA) para registro da tensão isométrica. Em seguida foram colocados em cubas de vidro com capacidade para 10 ml, a uma tensão constante de 0,75 g, nas condições fisiológicas, onde permanecerão em repouso por 1 hora, sendo a solução nutritiva substituída a cada 15 minutos para prevenir contra a interferência de metabólitos (Altura, 1970)¹⁹ (vide figura 2.1).

Os anéis sem endotélio foram obtidos cuidadosamente, através da fricção mecânica da superfície interna do vaso com fios de algodão.

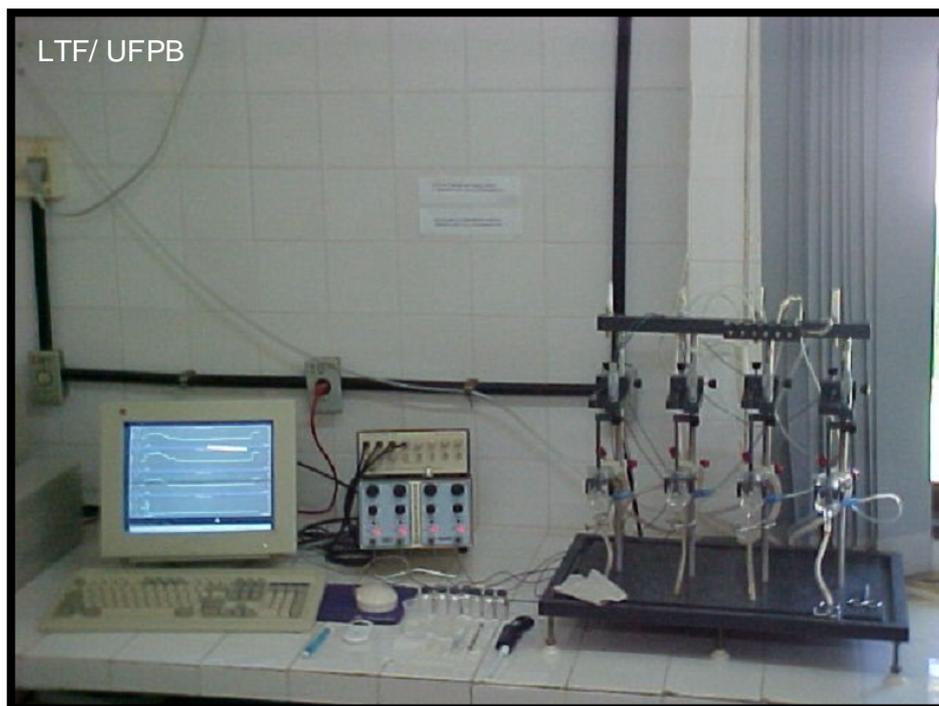


Figura 2.1 – Aparelhagem utilizada para avaliar o efeito vasorelaxante de (MI-4.6).

A presença de endotélio funcional nas preparações foi verificada pelo relaxamento dos anéis mesentéricos, em média de 90 %, após adição de ACh (10 μ M) (Furchgott e Zawadzki, 1980)²⁰. A presença de endotélio funcional intacto foi considerado com relaxamento superior a 75 % sobre a pré-contração com fenilefrina. Já os anéis com relaxamentos inferiores a 10 %, serão considerados sem endotélio, (Furchgott e Zawadzki, 1980)²⁰ e os anéis com relaxamentos entre 10 e 75% foram descartados.

Após a verificação do endotélio funcional foi administrado fenilefrina (FEN) para induzir tônus (estado de pré-contração) e após a estabilização da contração, foram administradas diferentes concentrações do composto mesoiônico (MI-4.6) (10^{-14} a 10^{-6} M) para se observar o seu efeito vasorelaxante.

2.10 - Referências bibliográficas

- ¹ R. L. Shriner, S. P. Rowland and C. H. Tilford, *Organic Syntheses*, **3**, 84 (1955).
 - ² H. O. Bayer, R. Huisgen, R. Knorr, and F.C. Schaefer, *Chem Ber.*, **103**(8), 2581-2597 (1970).
 - ³ P. F. Athayde-Filho, *Tese de Doutorado-DQF*, UFPE, (1999).
 - ⁴ B. G. Soares, N. A. Souza e D. X. Pires, *Teoria e Técnicas de Preparação, Purificação de Compostos Orgânicos*, Ed. Guanabara S. A., Rio de Janeiro, 181 (1988).
 - ⁵ J. T. Edwar, R. H. Sheffler, *J. Org. Chem.*, **50**, 4855-4861 (1985).
 - ⁶ T. Vidal, A. Petit, A. Loupy and E. N. Richard, *Tetrahedron*, **56**, 5473 (2000).
 - ⁷ A I. Vogel, *Química Orgânica II*, 3ª Edição, Livro Técnico S. A., Rio de Janeiro/ Brasil, 452, (1971).
 - ⁸ K. T. Potts and S. J. Chen, *J. Org. Chem.* **42**, 14 (1977).
 - ⁹ K. T. Potts and S. You, *J. Org. Chem.* **44**, 977-979 (1979).
 - ¹⁰ R. Huisgen, *Chem. Soc. Spec. Publ.*, **21**, 51 (1967).
 - ¹¹ J. C. Earl and A. W. Mackney, *J. Chem. Soc.* 899 (1967).
 - ¹² D. Clerin, B. Mayer, J. P. Fleury and H. Fritz, *Tetrahedron* **32**, 1055 (1976).
 - ¹³ I. A. Isabel and S. M. Albonico, *J. Org. Chem.* **43**, 4273-4276 (1978).
 - ¹⁴ W. K. Anderson and P. F. Corey, *J. Org. Chem.* **44**, 559-561 (1977).
 - ¹⁵ T. Shiba and H. Kato, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **43**, 3941-3942 (1970).
 - ¹⁶ K. T. Potts, J. Baum and E Houghton, *J. Org. Chem.* **41**, 818-824 (1976).
 - ¹⁷ P. R. Murray et al. *Medical Microbiology in Oral Microbiology*, 2ª Ed. S. Louis, Missouri: Mosby. 381-393 (1994).
 - ¹⁸ A. Bauer, W. M. M. Kirby, C. J. Shevis, M. Turck, *American Journal of Clinical Pathology*, **45**, 493-496 (1966).
 - ¹⁹ B. M. Altura, B. T. Altura, Differential effects of substrate depletion on drug-induced contractions of rabbit aorta, *Am. J. Physiol.*, **219**: 1698-1705, (1970).
 - ²⁰ R. F. Furchgott and J. V. Zawadzki, The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine, *Nature*, **288**, 373-376, (1980).
-

Capitulo 3 – Resultados e Discussão

3.0 - Resultados e Discussão

3.1 – Síntese dos derivados mesoiônicos

As sínteses foram realizadas com sucesso e os derivados mesoiônicos obtidos a partir de: (i) reações de Strecker com aldeído aromático *p*-substituído **1**, cianeto de sódio e cloreto de metilamônio forneceu o N-metil-C-arilglicina **2** com bons rendimentos (ii) aroilação de **2** obteve-se N-metil-N-aroil-C-arilglicina **3** e (iii) ciclodesidratação de **3** com anidrido acético ou anidrido trifluoroacético ou DCC seguido de cicloadição e cicloneversão 1,3-dipolar com dissulfeto de carbono forneceu os mesoiônicos do sistema 1,3- tiazólio-5-tiolato **MI-4.1**, **MI-4.2**, **MI-4.3**, **MI-4.4**, **MI-4.5**, **MI-4.6**, **MI-4.7**, **MI-4.8**, **MI-4.9** e **MI-4.10** como base livres, (iv) pela alquilação de **MI-4.1** e **MI-4.2** com iodeto de metila obteve-se **MI-5.1** e **MI-5.2** como sal S-metilado do sistema 1,3- tiazólio-5-tiolato, (v) tratamento de **MI-5.1** e **MI-5.2** com metilamina forneceu os mesoiônicos do sistema 1,3- diazólio-5-tiolato **MI-6.1** e **MI-6.2** como base livre (vi) pela alquilação de **MI-6.1** e **MI-6.2** com iodeto de metila obteve-se **MI-7.1** e **MI-7.2** como sal S-metilado do mesoiônico 1,3- diazólio-5-tiolato. Os produtos foram todos purificados por recristalização em etanol/ água e obtidos com bons rendimentos conforme figura 3.1. Os mecanismos propostos para a síntese desses compostos estão indicados na figura 3.2 para reações com anidrido acético ou anidrido trifluoroacético e figura 3.3 para reações com N, N'-díciclohexilcarbodiimida. A figura 3.4 mostra o mecanismo proposto para obtenção de **MI-6**.

Os derivados mesoiônicos sintetizados foram os seguintes:

MI-4.1: Mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-fenil-1,3-tiazólio-5-tiolato

MI-4.2: Mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato

MI-4.3: Mesoiônico 2-(4-trifluorometilfenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato

MI-4.4: Mesoiônico 2-(4-trifluorometilfenil)-3-metil-4-(4-metóxilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato

MI-4.5: Mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato

MI-4.6: Mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metóxifenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato

MI-4.7: Mesoiônico 2-(4-trifluorometilfenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato

MI-4.8: Mesoiônico 2-(4-nitrofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato

MI-4.9: Mesoiônico 2-(4-nitrofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato

MI-4.10: Mesoiônico 2-(4-nitrofenil)-3-metil-4-(4-metóxifenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato

MI-5.1: Iodeto de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-fenil-1,3-tiazólio-5-metiltio

MI-5.2: Iodeto de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-metilto

MI-6.1: Mesoiónico 1,3-dimetil-2-(4-clorofenil)-4-fenil-1,3-diazólio-5-tiolato

MI-6.2: Mesoiónico 1,3-dimetil-2-(4-clorofenil)-4-(4-isopropilfenil)-1,3-diazólio-5-tiolato

MI-7.1: Iodeto de 1,3-dimetil-2-(4-clorofenil)-4-fenil-1,3-diazólio-5-metilto

MI-7.2: Iodeto de 1,3-dimetil-2-(4-clorofenil)-4-(4-isopropilfenil)-1,3-diazólio-5-metilto

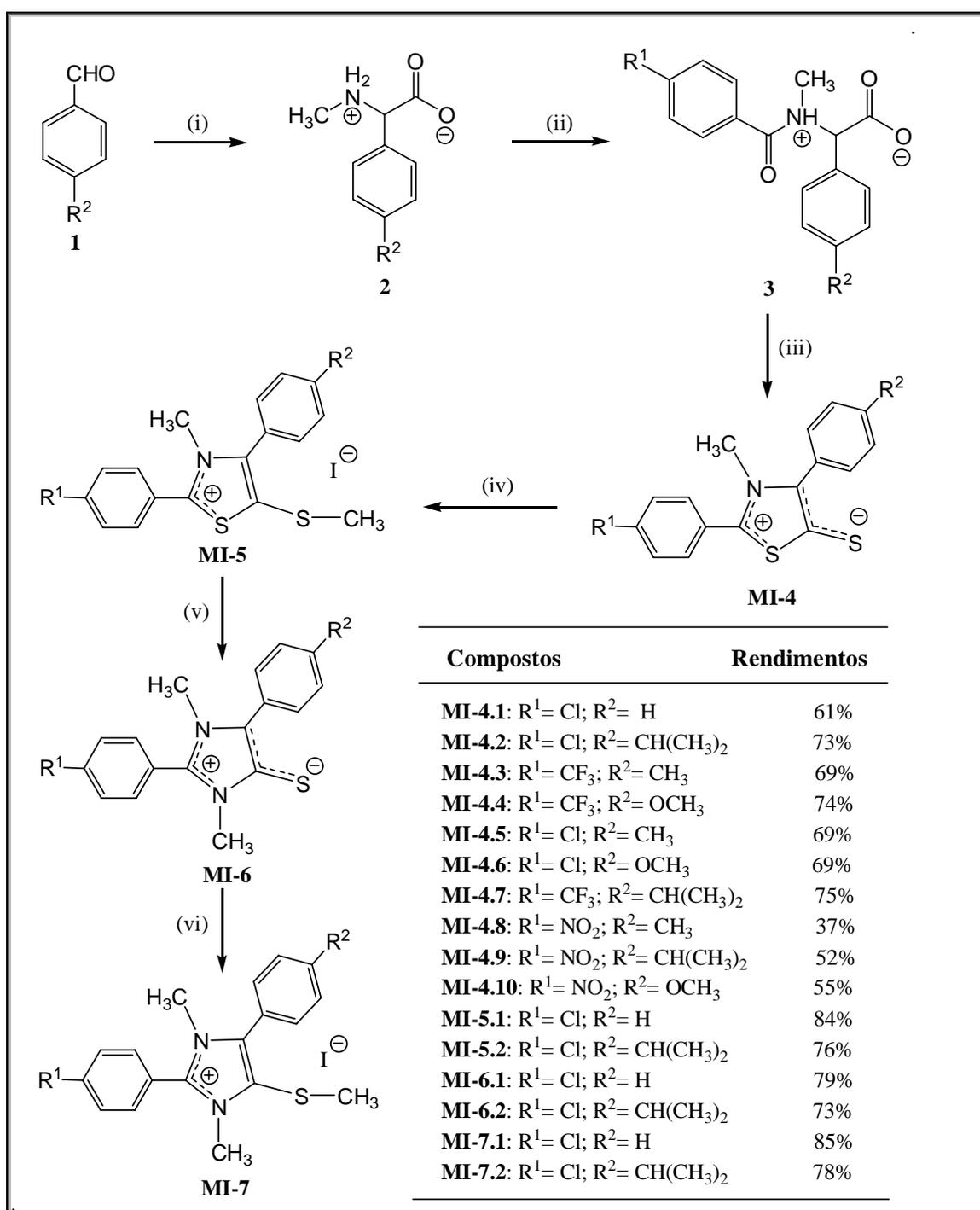


Figura 3.1 - Reações envolvidas para a obtenção dos novos derivados mesoiônicos.

Mecanismo proposto para obtenção dos mesoiônicos do tipo MI-4.

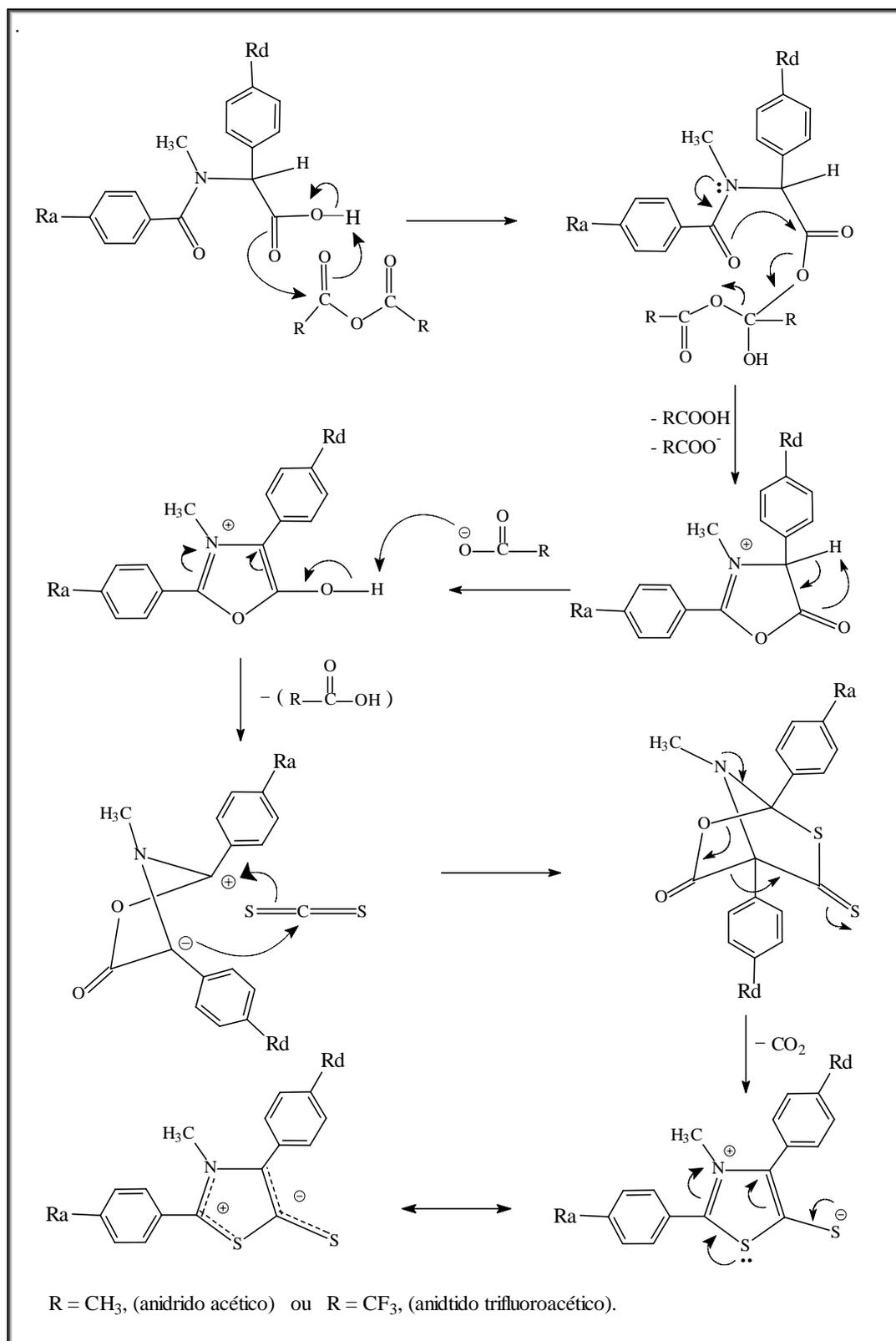


Figura 3.2 - Mecanismo proposto para a síntese de mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (M-4) a partir de reações de ciclodesidratação com anidrido acético ou anidrido trifluoroacético seguido de reação de cicloadição e cicloversão 1,3-dipolar com dissulfeto de carbono.

Mecanismo proposto para obtenção dos mesoiônicos do tipo MI-4.

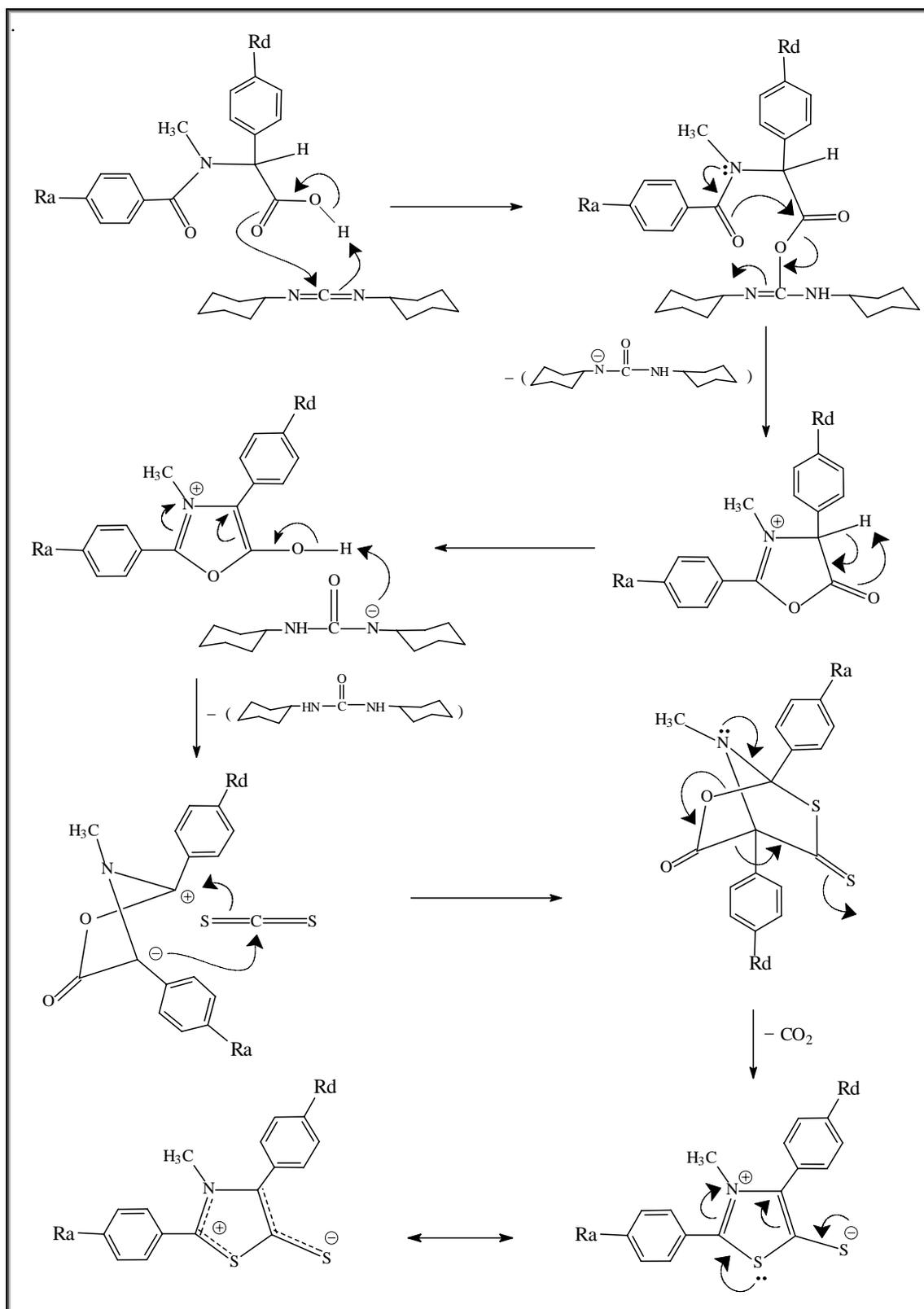


Figura 3.3 - Mecanismo proposto para a síntese de mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4) a partir de reações de ciclodesidratação com N, N'-diclohexilcarbodiimida seguido de reação de cicloadição e cicloversão 1,3-dipolar com dissulfeto de carbono.

Mecanismo proposto para obtenção dos mesoiônicos do tipo MI-6.

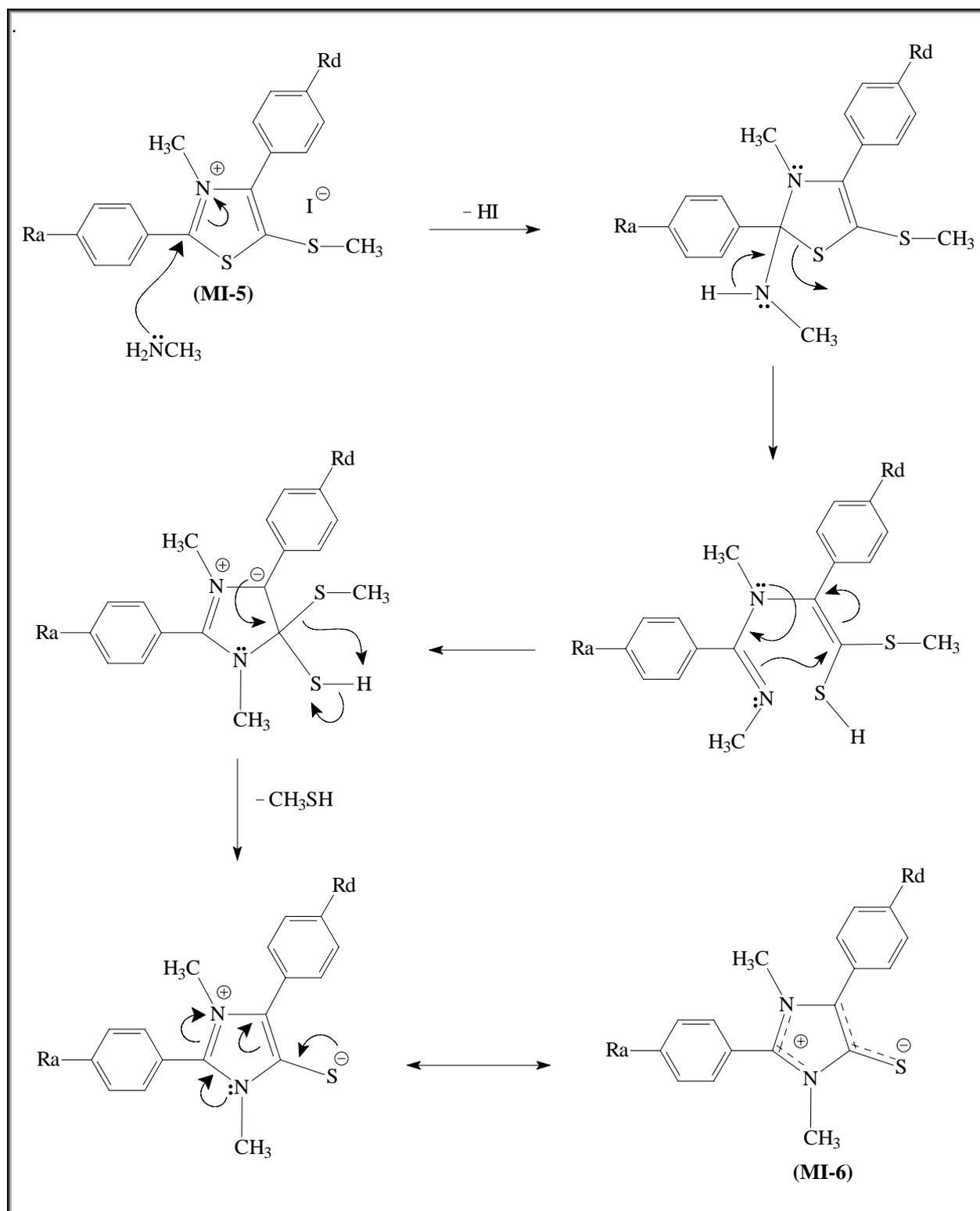
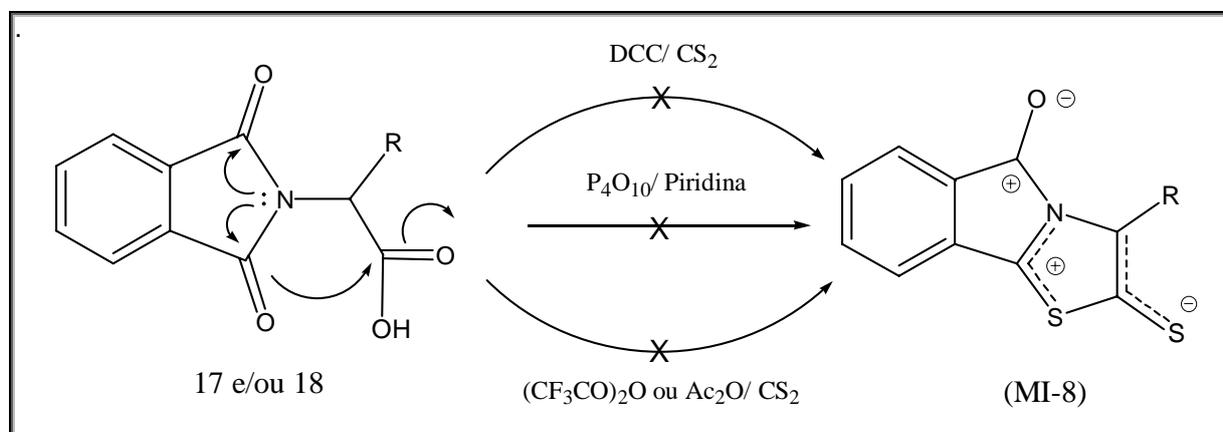


Figura 3.4 - Mecanismo proposto para a síntese de mesoiônicos do sistema 1,3-diazólio-5-tiolato (MI-6) a partir de reações de MI-5 com metilamina.

Na tentativa de preparação do mesoiônico policíclico (MI-8.2, R= Ph) e (MI-8.3, R= H) seguimos três etapas de reações. A metodologia empregada envolveu as seguintes seqüências sintéticas: (i) Reação de Strecker com benzaldeído, cianeto de sódio e cloreto de amônio, conforme metodologia descrita no item 2.3.5 (pág 90), obtivemos o intermediário 2-fenilglicina (5) com excelente rendimento; (ii) refluxo de 2-fenilglicina (5) e anidrido ftálico com ácido acético conforme procedimento do item 2.3.18 (pág 108) forneceu ftalil-2-fenilglicina (18) também com bom rendimento; (iii) reação de ftalil-2-fenilglicina (18) com agentes desidratantes, tais como: anidrido acético, anidrido trifluoroacético e/ou N, N'-diciclohexilcarbodiimida, era de se esperar a ciclização do mesoiônico 1,3-oxazólio-5-olato MI-8.1 conforme procedimento do item 2.8.1 (pág 138). Seguido de reações *in situ* de cicloadição e cicloversão 1,3-dipolar com dissulfeto de carbono, conforme procedimento do item 2.8.1-2.8.3, esperávamos obter os mesoiônicos policíclicos (MI-8) do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato o que não aconteceu. Varias outras tentativas foram realizadas, como reação de ciclodesidratação com pentasulfeto de fósforo, mas como consequência, também não ocorreu a ciclização. Seguindo a mesma metodologia acima citada, também não conseguimos sintetizar o mesoiônico MI-8.3 conforme procedimento do item 2.8.3 (pág 138).



Esquema 3.1

A não ciclização desse compostos, conforme esquema 3.1 ilustrado acima, pode ser explicada através de fatores, tais como: (a) provável efeito doador de elétrons do nitrogênio que é enfraquecido devido à competitividade entre as carbonilas ao receber elétrons, dificultando assim o prosseguimento da ciclização para formação do produto desejado e (b) possível intensidade de cargas positivas formadas entre as regiões do LUMO do anel mesoiônico e o carbono da carbonila, não permitindo assim a ciclização do composto, ou

melhor, tornando o mesoiônico instável a ponto de rearranjar-se em uma outra forma mais estável. Esta explicação pode ser plenamente aceitável, uma vez que a ciclização de um de seu isômero, o mesoiônico (26a), foi obtido como intermediário chave para a síntese de novos heterocíclicos do tipo (27), como indicado na rota sintética (esquema 7, pág 17).

3.2 – Determinação estrutural dos novos derivados mesoiônicos

3.2.1 - Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C dos mesoiônicos sintetizados

As atribuições dos deslocamentos químicas dos hidrogênios e carbonos nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C dos novos mesoiônicos MI-4.5, MI-4.6, MI-4.7, MI-4.8, MI-4.9 e MI-4.10, puderam ser confirmados através de comparação com as estruturas de grupos semelhantes dos derivados mesoiônicos MI-4.1, MI-4.2, MI-4.3, MI-4.4, MI-5.1, MI-5.2, MI-6.1, MI-6.2, MI-7.1 e MI-7.2, que foram bem caracterizados pelo uso em conjunto de técnicas de espectroscopia uni-(1D) e bidimensionais (2D) tais como APT, DEPT, HETCOR ou HMQC e HMBC e estas conformações foram verificada por estudos de análises elementares, massa e IV.

Pelo espectro de RMN ^{13}C dos compostos mesoiônicos sintetizados, pode-se de início verificar o total desaparecimento de dois sinais de carbono-13, ambos em torno de δ 170 ppm característicos das carbonilas do grupo ácido e amida do intermediário N-metil-N-aroil-C-arilglicina (3) que indica a ciclização dos compostos mesoiônicos obtidos a partir da ciclodesidratação seguido de cicloadição e cicloversão 1,3-dipolar (ver figura 3.1, pág 146).

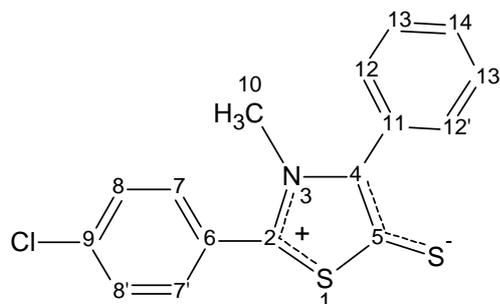
Os resultados indicaram que as técnicas de NMR utilizadas para elucidação dos novos derivados mesoiônicos confirmaram com relativa precisão o esqueleto básico desses compostos.

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

As atribuições de hidrogênio e carbono feitas para o composto MI-4.1 basearam-se nos dados obtidos em 6 experimentos de RMN, tais como: RMN ^1H , RMN ^{13}C , APT, DEPT, HETCOR e HMBC.

A tabela 3.12 resume a atribuição feita para cada hidrogênio e carbono, sendo os espectros selecionados apresentados no capítulo 6, na seção de espectros.

As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada na estrutura abaixo:



(MI-4.1)

No espectro de RMN ^{13}C - BB a 75 MHz (figura 6.1, pág 239) de MI-4.1 observou-se a presença de 12 sinais. A análise comparativa dos espectros de RMN ^{13}C - BB e DEPT (fig. 6.2, pág 239) permitiu reconhecer o padrão de hidrogenação correspondente a cada átomo de carbono. Seis sinais foram associados a carbonos hidrogenados, dos quais cinco foram atribuídos a carbonos monohidrogenados de aromáticos do tipo sp^2 e um a carbonos trihidrogenados de alifáticos do tipo sp^3 . Os seis sinais restantes corresponderam a carbonos não hidrogenados do tipo sp^2 .

O espectro de RMN ^1H a 300 MHz (figura 6.3, pág 240) revelou um singlete intenso com integral para 3H, dos hidrogênios (H-10) do grupo N-CH₃ em δ 3,62 ppm e expansão do espectro na região de aromáticos na faixa de 7,6 – 7,4 ppm (figura 6.4, pág 240) revelou um multiplete com integral para 9H referente aos hidrogênios H-7,7'; H-8,8'; H-12,12'; H-13,13' e H-14 dos anéis benzênicos.

Os espectros bidimensionais de correlações heteronucleares a uma ligação (HETCOR – $^1\text{J}_{\text{CH}}$) (figura 6.5 e 6.6, pág 241) associadas às informações acima citadas, permitiram a distinção entre os sinais de hidrogênios e carbonos em: δ 3,62 (H-10) com 40,47 (C-10); δ 7,52 (H-7, 7') com 130,72 (C-7, 7'); δ 7,52 (H-8, 8') com 129,90 (C-8, 8'); δ 7,57 (H-12, 12') com 131,16 (C-12, 12'); δ 7,46 (H-13, 13') com 128,85 (C-13, 13') e δ 7,44 (H-14) com 129,29 (C-14) ppm (ver tabela 3.12).

Os espectros bidimensionais de correlações heteronucleares a longa distância (HMBC – ^2J e $^3\text{J}_{\text{CH}}$) (figura 6.7 e 6.8, pág 242) permitiram atribuir inequivocamente os acoplamentos

entre ^{13}C e ^1H em: δ 152,35 (C-2) com 3,62 (H-10) e δ 7,52 (H-7, 7'); δ 141,21 (C-4) com 3,62 (H-10) e 7,57 (H-12, 12'); δ 125,23 (C-6) com 7,52 (H-8, 8'); δ 130,72 (C-7) com 7,52 (H-7') e vice versa; δ 129,90 (C-8) com 7,52 (H-8') e vice versa; δ 138,0 (C-9) com 7,52 (H-7, 7'); δ 129,82 (C-11) com 7,57 (H-12, 12'); δ 131,16 (C-12) com 7,57 (H-12') e vice versa; δ 128,85 (C-13) com 7,46 (d, H-13') e vice versa e δ 129,29 (C-14) com 7,57 (d, H-12, 12') ppm.

Tabela 3.12 - Dados dos espectros de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) em (CDCl_3) de **MI-4.1**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	HETCOR/ DEPT		HMBC
	δ (^{13}C) ^a	δ (^1H) ^{b, d}	δ (^2J e $^3\text{J}_{\text{CH}}$) ^c
2	152,35	-	3,62 (H-10); 7,52 (H-7, 7')
4	141,21	-	3,62 (H-10); 7,57 (H-12, 12')
5	161,25	-	-
6	125,23	-	7,52 (H-8, 8')
7, 7'	130,72	7,52 (s)	7,52 (H-7, 7')
8, 8'	129,90	7,52 (s)	7,52 (H-8, 8')
9	138,00	-	7,52 (H-7, 7')
10	40,47	3,62 s(3H)	-
11	129,82	-	7,57 (H-12, 12')
12, 12'	131,16	7,57 dd(2H), (7,8 e 1,5Hz)	7,46 (H-13, 13'), 7,57 (H-12, 12'); 7,44 (H-14)
13, 13'	128,85	7,46 t(2H), (7,8 e 1,5Hz)	7,46 (H-13, 13'); 7,44 (H-14)
14	129,29	7,44 t(1H), (7,8 e 1,5Hz)	7,57 (H-12, 12')

^aValores deduzida pelos espectros de RMN ^{13}C -BB, APT e DEPT; ^bValores obtidos das correlações heteronucleares bidimensionais através de uma ligação ($^1\text{J}_{\text{CH}}$) HETCOR ou HMQC; ^cValores obtidos das correlações bidimensionais através de duas ($^2\text{J}_{\text{CH}}$) e três ($^3\text{J}_{\text{CH}}$) ligações HMBC. ^dMultiplicidade de sinais para RMN ^1H : singlete (s); duplete (d); duplo duplete (dd); quarteto (q); septeto (sept) e multiplete (m).

As análises do espectro bidimensional de correlações heteronucleares a longa distância (HMBC - $^n\text{J}_{\text{CH}}$, $n = 2$ e 3 ligações) associadas as informações dos espectros (HETCOR - $^1\text{J}_{\text{CH}}$), possibilitaram os assinalamentos dos carbonos quaternários (C-2) e (C-4) do anel mesoiônico e demais carbonos (C-6), (C-9) e (C-11) do anel benzênico. Os hidrogênios (H-10) do grupo N-CH₃ e (H-7, 7' e H-8, 8') do anel benzênico distantes três ligações permitiram identificar sem margem de erro os carbonos (C-2) em δ 152,35 ppm e (C-4) em δ

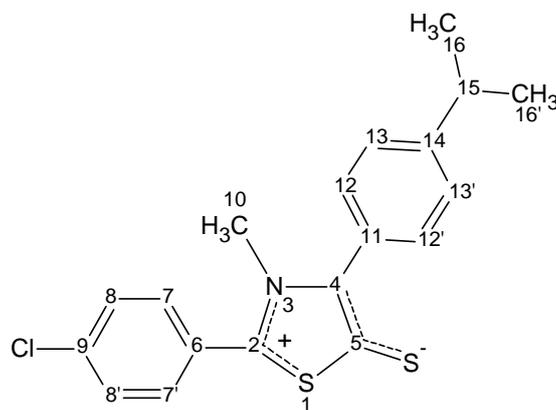
141,21 ppm. Já os carbonos (C-6) em δ 125,23 ppm, (C-9) em δ 138,0 ppm e (C-11) em δ 129,82 ppm tiveram suas atribuições confirmadas a partir das correlações a longa distância com os hidrogênios do anel benzênico. Ainda neste espectro pode-se observar o deslocamento químico em δ 161,25 ppm, este sinal foi o único que não se relacionou com nenhum hidrogênio a longa distância no espectro (HMBC - $^nJ_{CH}$, $n = 2$ e 3 ligações) portanto, este sinal foi atribuído ao carbono (C-5), por estar distante a 4 ligações do hidrogênio mais próximo, não podendo assim permitir correlação com hidrogênios na ordem de 8 Hz (ver tabela 3.12).

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

As atribuições de hidrogênio e carbono feitas para o composto MI-4.2 basearam-se nos dados obtidos em 6 experimentos de RMN, tais como: RMN 1H , RMN ^{13}C , APT, DEPT, HETCOR e HMBC.

A tabela 3.13 resume a atribuição feita para cada hidrogênio e carbono, sendo os espectros selecionados apresentados no capítulo 6, na seção de espectros.

As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada na estrutura abaixo:



(MI-4.2)

O espectro de RMN ^{13}C – APT a 50 MHz (figura 6.11, pág 244) de MI-4.2 mostrou a presença de 14 sinais de carbono que de acordo com os assinalamentos dos espectros de RMN ^{13}C APT e DEPT (figura 6.12, pág 244) permitiram distinguir sete sinais correspondentes a três carbonos alifáticos sendo dois carbonos trihidrogenados e um monohidrogenados do tipo

sp^3 e quatro monohidrogenados do tipo sp^2 de aromáticos. Os sete sinais restantes corresponderam a carbonos não hidrogenados todos do tipo sp^2 .

As análises dos espectros bidimensionais (HETCOR- $^1J_{CH}$) (figura 6.15 e 6.16, pág 246) permitiram correlacionar os núcleos de ^{13}C com os 1H a eles diretamente ligados (acoplados) em δ 7,55 (H-7, 7') com 130,72 (C-7, 7'); δ 7,45 (H-8, 8') com 129,66 (C-8, 8'); δ 7,48 (H-12, 12') com 130,93 (C-12, 12'); δ 7,26 (H-13, 13') com 126,74 (C-13, 13'); δ 3,60 (H-10) com 40,52 (C-10); δ 2,89 (H-15) com 33,78 (C-15) e δ 1,22 (d, H-16, 16') com 23,60 (C-16, 16') (ver tabela 3.13).

Tabela 3.13 -Dados dos espectros de RMN 1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) em (CDCl₃) de **MI-4.2**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	HETCOR/ DEPT		HMBC
	δ (^{13}C) ^a	δ (1H) ^{b, d}	δ (2J e $^3J_{CH}$) ^c
2	152,18	-	3,60 (H-10); 7,55 (H-7, 7')
4	141,29	-	3,60 (H-10); 7,48 (H-12, 12')
5	160,30	-	-
6	125,14	-	7,45 (H-8, 8')
7, 7'	130,72	7,55 d(2H) (8,6Hz)	7,55 (H-7, 7'); 7,45 (H-8, 8')
8, 8'	129,66	7,45 d(2H) (8,6Hz)	7,55 (H-7, 7'); 7,45 (H-8, 8')
9	137,63	-	7,55 (H-7, 7')
10	40,52	3,60s(3H)	-
11	126,98	-	7,48 (H-12, 12'); 7,26 (H-13, 13')
12, 12'	130,93	7,48 d(2H) (8,3Hz)	7,26 (H-13, 13'); 7,48 (H-12, 12')
13, 13'	126,74	7,26 d(2H) (8,3Hz)	7,48 (H-12, 12'); 7,26 (H-13, 13')
14	149,65	-	1,22 (H-16, 16'), 7,48 (H-12, 12')
15	33,78	2,89 sept(1H)	1,22 (H-16, 16'); 7,26 (H-13, 13')
16, 16'	23,60	1,22 d(6H) 7,2Hz	1,22 (H-16, 16'); 2,89 (H-15)

^aValores deduzida pelos espectros de RMN ^{13}C -BB, APT e DEPT; ^bValores obtidos das correlações heteronucleares bidimensionais através de uma ligação ($^1J_{CH}$) HETCOR ou HMQC; ^cValores obtidos das correlações bidimensionais através de duas ($^2J_{CH}$) e três ($^3J_{CH}$) ligações HMBC. ^dMultiplicidade de sinais para RMN 1H : singlete (s); duplete (d); duplo duplete (dd); quarteto (q); septeto (sept) e multipletto (m).

Utilizando as correlações a longa distancia (HMBC - 2J e $^3J_{CH}$) (figura 6.17 e 6.18, pág 247) foi possível atribuir inequivocamente os acoplamentos entre ^{13}C e 1H distante 3

ligações em : ($^3J_{CH}$) em δ 3,60 (H-10) com 152,18 (C-2); δ 7,55 (H-7, 7') com 152,18 (C-2); δ 3,60 (H-10) com 141,29 (C-4); δ 7,48 (H-12, 12') com 141,29 (C-4); δ 7,45 (H-8, 8') com 125,14 (C-6); δ 7,55 (H-7') com 130,72 (C-7); δ 7,45 (H-8') com 129,66 (C-8); δ 7,55 (H-7, 7') com 137,63 (C-9); δ 7,26 (H-13, 13') com 126,98 (C-11); δ 7,48 (H-12') com 130,93 (C-12); δ 7,26 (H-13') com 126,74 (C-13); δ 1,22 (H-16, 16') com 149,65 (C-14); δ 7,48 (H-12, 12') com 149,65 (C-14) e distante 2 ligações ($^2J_{CH}$) em δ 7,45 (H-8, 8') com 130,72 (C-7, 7'); δ 7,55 (H-7, 7') com 129,66 (C-8, 8'); δ 7,45 (H-8, 8') com 137,63 (C-9); δ 7,48 (H-12, 12') com 126,98 (C-11); δ 7,45 (H-8, 8') com 130,72 (C-7,7'); δ 7,55 (H-7, 7') com 129,66 (C-8, 8'); δ 7,26 (H-13, 13') com 130,93 (C-12, 12'); δ 7,48 (H-12, 12') com 126,74 (C-13, 13') e δ 2,89 (H-15) com 149,65 (C-14) ppm (ver tabela 3.13).

O uso em conjunto das técnicas RMN - APT, HETCOR e HMBC, permitiram propor com segurança os deslocamentos químicos dos hidrogênios aromáticos *p*-substituídos (figura 6.13 e 6.14, pág 245) na qual exibiram quatro dubletos com integral para 8H de (H-7, 7'), (C-8, 8'); (C-12, 12') e (C-13, 13'). Os hidrogênios aromáticos tiveram suas atribuições confirmadas a partir das correlações a longa distância (HMBC - 2J e $^3J_{CH}$) do carbono C-15 do grupo isopropil em δ 33,78 ppm que se mostrou correlacionados com os sinais de hidrogênios (H-16, 16) em δ 1,22 ppm e (H-13, 13') em δ 7,26 ppm, observamos também correlação do carbono (C-4) em δ 141,29 ppm com os hidrogênios (H-12, 12') em δ 7,48 ppm. Outras correlações importantes foram atribuídas a partir do carbono (C-11) em δ 126,89 ppm e os hidrogênios (H-12, 12') em δ 7,48 ppm e o carbono (C-14) em δ 149,65 ppm com os hidrogênios (H-16, 16') em δ 1,22 ppm. Ainda para esta molécula pode-se atribuir sem margem de erro a partir do carbono (C-2) em δ 151,18 ppm correlação a longa distância com os hidrogênios (H-7, 7') em δ 7,55 ppm, que por sua vez mostrou correlação com o carbono (C-9) em δ 137,63 ppm e (C-6) em δ 125,14 ppm e finalmente os hidrogênios (H-8, 8') em δ 7,45 ppm que foram identificados a partir da correlação com o carbono (C-9) em 137,63 ppm.

Os assinalamentos dos carbonos (C-2), (C-4) e (C-5) do anel mesoiônico são de grande importância nesta experiência, de correlações bidimensionais, as correlações a longa distância (HMBC, 2J e $^3J_{CH}$) (figura 6.17 e 6.18, pág 247) foram fundamentais nas atribuições desses carbonos. Os hidrogênios (H-10) de N-CH₃ e dos anéis benzênicos (H-7, 7') e (H-12, 12') distantes, três ligações, permitiram identificar sem margem de erro os carbonos (C-2) e (C-4). As correlações dos hidrogênios do grupo N-CH₃ e benzênico permitiram os assinalamentos do carbono (C-2) em δ 3,60 (H-10) com δ 152,18 (C-2) e δ 7,55 (H-7, 7') com

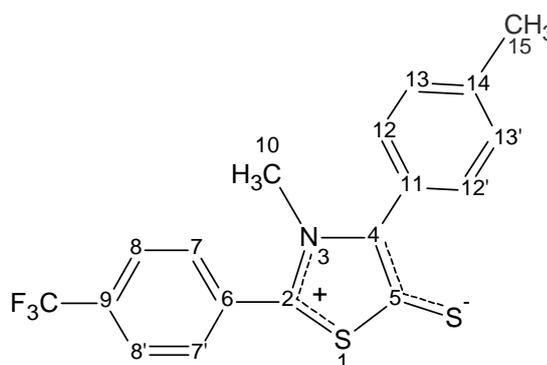
δ 152,18 ppm (C-2) e para os carbonos (C-4) em δ 3,60 (H-10) com 142,29 (C-4) e δ 7,48 (H-12, 12') com δ 141,29 ppm (C-4). Restou assim o deslocamento químico de ^{13}C em 160,30 ppm que foi o único sinal a não se correlacionarem (HMBC - na ordem de 8 Hz) com nenhum hidrogênio, portanto esse sinal foi atribuído sem margem de erro aos carbonos quaternários C-5 do anel mesoiônico, esses carbonos estão distante 4 ligações $^4J_{\text{CH}}$ do hidrogênio mais próximo, não podendo ser observado correlação na ordem de 8Hz (ver tabela 3.13).

3.2.1.3 - Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de (MI-4.3).

As atribuições de hidrogênio e carbono feitas para o composto MI-4.3 basearam-se nos dados obtidos em 6 experimentos de RMN, tais como: RMN ^1H , RMN ^{13}C , APT, DEPT, HETCOR e HMBC.

A tabela 3.14 resume a atribuição feita para cada hidrogênio e carbono, sendo os espectros selecionados apresentados no capítulo 6, na seção de espectros.

As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada na estrutura abaixo:



(MI-4.3)

No espectro de RMN ^{13}C – BB a 75 MHz (figura 6.21 pág 249) de MI-4.3 observou-se a presença de 14 sinais, sendo onze singletos e três quartetos. Através dos espectros de RMN ^{13}C – BB e DEPT (figura 6.23, pág 250), foram identificados seis sinais sendo dois de carbonos trihidrogenados do tipo sp^3 , quatro de carbonos monohidrogenados de aromáticos do tipo sp^2 e oito todos de carbonos não hidrogenados sendo sete do tipo sp^2 e um do tipo sp^3 .

Ainda nestes espectros (figura 6.22, pág 249) foram observados acoplamentos de ^{13}C - ^{19}F como sinais de quartetos pertencentes ao grupo *p*-trifluorometil substituído em uma ligação $^1J_{\text{CF}} = 272,94$ Hz; duas ligações $^2J_{\text{CF}} = 33,18$ Hz e três ligações $^3J_{\text{CF}} = 3,54$ Hz, que foram atribuídos ao acoplamento de (C-F) em δ 123,36; (C-9) em δ 133,00 e (C-8, 8') em 126,54 ppm respectivamente (ver tabela 3.14).

O espectro de RMN ^1H a 300 MHz (figura 6.24, pág 250) mostrou a presença de seis sinais de hidrogênios sendo dois intensos singletos na região de alifáticos com integral para 3H dos hidrogênios (H-10) e (H-15) em δ 3,66 e 2,38 ppm respectivamente e quatro dubleto na região de aromáticos (figura 6.25, pág 251) na faixa de 7,9 – 7,2 ppm com integral para 8H dos hidrogênios (H-7, 7') em δ 7,75; (H-8, 8') em δ 7,79; (H-12, 12') em δ 7,48 e (H-13, 13') em δ 7,25 ppm dos hidrogênios *para* substituídos de sistemas descritos como AA'BB'.

Tabela 3.14: Dados dos espectros de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) em (CDCl_3) de **MI-4.3**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	HETCOR/ DEPT		HMBC
	δ (^{13}C) ^a	δ (^1H) ^{b, d}	δ (2J e $^3J_{\text{CH}}$) ^c
2	150,68	-	3,66 (H-10); 7,75 (H-7, 7')
4	141,86	-	3,66 (H-10); 7,48 (H-12, 12')
5	162,27	-	-
6	130,53	-	7,79 (H-8, 8')
7, 7'	130,12	7,75 d(2H) (9,3Hz)	7,79 (H-8, 8')
8, 8'	126,54 q $^3J_{\text{CF}}=3,54\text{Hz}$	7,79 d(2H) (9,3Hz)	7,79 (H-8, 8')
9	133,00 q $^2J_{\text{CF}}=33,18\text{Hz}$	-	7,75 (H-7, 7')
10	40,63	3,66s(3H)	-
11	126,75	-	7,25 (H-13, 13')
12, 12'	131,11	7,48 d(2H) (7,8Hz)	7,25 (H-13, 13'), 7,48 (H-12, 12')
13, 13'	129,65	7,25 d(2H) (7,8Hz)	2,38 (H-15); 7,48 (H-12, 12'); 7,25 (H-13, 13')
14	139,33	-	2,38 (H-15); 7,48 (H-12, 12');
15	21,46	2,38 s(3H)	7,25 (H-13, 13')
CF ₃	123,36 q $^1J_{\text{CF}}=272,94\text{Hz}$	-	-

^aValores deduzida pelos espectros de RMN ^{13}C -BB, APT e DEPT; ^bValores obtidos das correlações heteronucleares bidimensionais através de uma ligação ($^1J_{\text{CH}}$) HETCOR ou HMQC; ^cValores obtidos das correlações bidimensionais através de duas ($^2J_{\text{CH}}$) e três ($^3J_{\text{CH}}$) ligações HMBC. ^dMultiplicidade de sinais para RMN ^1H : singlete (s); dubleto (d); duplo dubleto (dd); quarteto (q); septeto (sept) e multipletto (m).

As análises dos espectros bidimensionais (HETCOR – $^1J_{CH}$) (figuras 6.26 pág 251 e 6.27 pág 252) permitiram correlacionar os núcleos de ^{13}C com os 1H a eles diretamente ligados em δ 7,75 (H-7, 7') com 130,12 (C-7, 7'); δ 7,79 (H-8, 8') com 126,54 (C-8, 8'); δ 7,48 (H-12, 12') com 131,11 (C-12, 12'); δ 7,25 (H-13, 13') com 129,65 (C-13, 13'); δ 3,66 (H-10) com 40,63 (C-10) e δ 2,38 (H-15) com 21,46 (C-15) ppm (ver tabela 3.14).

Os experimentos de correlações a longa distancia (HMBC – 2J e $^3J_{CH}$) (figuras 6.28 pág 252 e 6.29 pág 253) permitiu estabelecer de forma inequívoca os acoplamentos entre ^{13}C e 1H distante 3 ligações ($^3J_{CH}$) em: δ 3,66 (H-10) com 150,68 (C-2); δ 7,75 (H-7, 7') com 150,68 (C-2); δ 3,66 (H-10) com 141,86 (C-4); δ 7,48 (H-12, 12') com 141,86 (C-4); δ 7,79 (H-8, 8') com 130,53 (C-6); δ 7,79 (H-8') com 126,54 (C-8); δ 7,25 (H-13, 13') com 126,75 (C-11); δ 7,48 (H-12') com 131,11 (C-12); δ 7,25 (H-13') com 129,65 (C-13); δ 2,38 (H-15) com 129,65 (C-13, 13'); δ 7,48 (H-12, 12') com 139,33 (C-14); δ 7,25 (H-13, 13') com 21,46 (C-15); δ 7,79 (H-8, 8') com 123,36 (CF₃) ppm e distante 2 ligações ($^2J_{CH}$) em: δ 7,79 (H-8, 8') com 130,12 (C-7, 7'); δ 7,79 (H-8, 8') com 133,00 (C-9); δ 7,25 (H-13) com 131,11 (C-12'); δ 7,48 (H-12, 12') com 129,65 (C-13, 13') e δ 2,38 (H-15) com 139,33 (C-14) ppm (ver tabela.3.14).

Os assinalamentos dos carbonos (C-2), (C-4) e (C-5) do anel mesoiônico tiveram suas confirmações nos espectros correlações bidimensionais a longa distância (HMBC, 2J e $^3J_{CH}$) (figura 6.28, pág 252), onde os hidrogênios (H-10) do grupo N-CH₃ e dos anéis benzênicos (H-7, 7') e (H-12, 12') foram fundamentais nas atribuições desses carbonos, a expansão deste espectro (figura 6.29, pág 253) permitiram distinguir os assinalamentos do carbono (C-2) em δ 150,68 com os hidrogênios (H-10) em δ 3,66 e (H-7, 7') em δ 7,75 ppm e o carbono (C-4) em δ 141,86 com os hidrogênios (H-10) em δ 3,66 e (H-12, 12') em δ 7,48 ppm (ver tabela 3.14).

Ainda neste espectro pode-se observar o deslocamento químico de C¹³ em 162,27 ppm como o único sinal a não se correlacionar (HMBC - na ordem de 8 Hz) com nenhum hidrogênio, portanto este sinal foi atribuído sem margem de erro ao carbono quaternários (C-5). Assim ficou definido o deslocamento químico dos carbonos (C-2), (C-4) e (C-5) do anel mesoiônico em δ 150,68, 141,86 e 162,27 ppm respectivamente.

As análises dos espectros bidimensionais de correlação heteronucleares (HETCOR) (figura 6.27, pág 252) e (HNBC) (figura 6.29, pág 253) permitiram com sucesso os

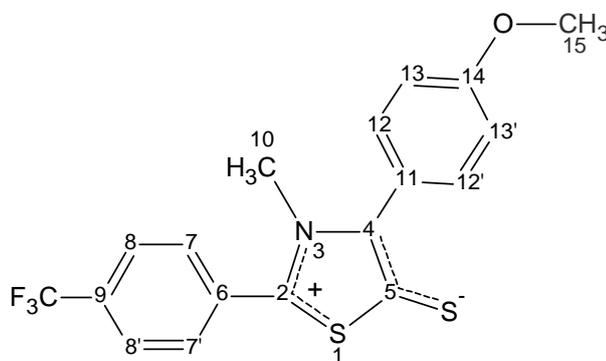
assinalamentos dos carbonos e hidrogênios dos anéis aromáticos *p*-substituídos de (MI-4.3) (figura 6.25, pág 251). Os hidrogênios (H-8, 8') em δ 7,79 ppm foram bem atribuídos a partir da correlação a uma ligação (HETCOR – $^1J_{CH}$) com os sinais de quartetos do carbono (C-8, 8') em δ 126,54 ppm ($^3J_{CH} = 3,54$ Hz), já os hidrogênios (H-7, 7') em δ 7,75 ppm tido como mais blindado, mostrou correlação a longa distância (HMBC – $^3J_{CH}$) com os sinais de quartetos do carbono (C-9) em δ 133,00 ppm ($^2J_{CF} = 33,18$ Hz), outras correlações em δ 7,75 ppm (H-7, 7') e δ 150,68 ppm (C-2); δ 7,79 ppm (H-8, 8') e δ 130,53 ppm (C-6) confirmaram com precisão essas atribuições. Para a mesma molécula os hidrogênios aromáticos de (H-13, 13') em δ 7,25 ppm confirmaram os assinalamentos com os carbonos (C-15) em δ 21,46 ppm e (C-11) em δ 126,75 ppm e finalmente os hidrogênios (H-12, 12'), em δ 7,48 ppm foram atribuídos pela correlação à longa distância com os carbonos (C-4) do anel mesoiônico em δ 141,86 ppm e (C-14) em δ 139,33 ppm (ver tabela 3.14).

3.2.1.4 - Interpretação dos espectros de RMN 1H e ^{13}C de (MI-4.4).

As atribuições de hidrogênio e carbono feitas para o composto MI-4.4 basearam-se nos dados obtidos em 6 experimentos de RMN, tais como: RMN 1H , RMN ^{13}C , APT, DEPT, HETCOR e HMBC.

A tabela 3.15 resume as atribuições feitas para cada hidrogênio e carbono, sendo os espectros selecionados apresentados no capítulo 6, na seção de espectros.

As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada na estrutura abaixo:



(MI-4.4)

No espectro de RMN ^{13}C – BB a 75 MHz (figuras 6.32, pág 254) de MI-4.4 observou-se a presença de 14 sinais, sendo onze singletos e três quartetos característicos do esqueleto mesoiônico. A expansão do espectro (figura 6.33, pág 255) permitiu reconhecer os sinais de quartetos correspondentes aos acoplamentos de ^{13}C – ^{19}F . Seis sinais foram associados a carbonos nonohidrogenados dos quais dois foram atribuídos a carbonos trihidrogenados de alifáticos do tipo sp^3 e quatro a carbonos monohidrogenados de aromáticos do tipo sp^2 . Os oito sinais restantes corresponderam a carbonos não hidrogenados sendo sete do tipo sp^2 e um do tipo sp^3 .

Tabela 3.15: Dados dos espectros de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) em (CDCl_3) de **MI-4.4**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	HETCOR/ DEPT/ APT		HMBC
	δ (^{13}C) ^{a, b}	δ (^1H) ^{a, b, c}	δ (^2J e $^3\text{J}_{\text{CH}}$) ^{a, b}
2	151,21	-	3,66 (H-10); 7,81 (H-7, 7')
4	141,88	-	3,66 (H-10); 7,54 (H-12, 12')
5	160,40	-	-
6	130,40	-	7,74 (H-8, 8')
7, 7'	130,08	7,81 d(2H) (8,4Hz)	7,81 (H-7,7')
8, 8'	126,38 q $^3\text{J}_{\text{CF}}=3,54\text{Hz}$	7,74 d(2H) (8,4Hz)	7,74 (H-8, 8')
9	132,78 q $^2\text{J}_{\text{CF}}=33,18\text{Hz}$	-	-
10	40,74	3,66s(3H)	-
11	121,36	-	6,88 (H-13, 13')
12, 12'	132,67	7,54d(2H) (9,0Hz)	7,54 (H-12, 12')
13, 13'	114,10	6,88 d(2H) (9,0Hz)	6,88 (H-13, 13')
14	160,09	-	3,78 (H-15); 7,54 (H-12, 12'); 6,88 (H-13, 13')
15	55,14	3,78 s(3H)	-
CF ₃	123,23 q $^1\text{J}_{\text{CF}}=272,94\text{Hz}$	-	7,74 (H-8, 8')

^aValores deduzida pelos espectros de RMN ^{13}C -BB, APT e DEPT; ^bValores obtidos das correlações heteronucleares bidimensionais através de uma ligação ($^1\text{J}_{\text{CH}}$) HETCOR ou HMQC; ^cValores obtidos das correlações bidimensionais através de duas ($^2\text{J}_{\text{CH}}$) e três ($^3\text{J}_{\text{CH}}$) ligações HMBC. ^dMultiplicidade de sinais para RMN ^1H : singletto (s); dubleto (d); duplo dubleto (dd); quarteto (q); septeto (sept) e multipletto (m).

Ainda nestes espectros foram observados acoplamentos de ^{13}C - ^{19}F como sinais de quartetos pertencentes ao grupo *p*-trifluorometil substituído em uma ligação $^1J_{\text{CF}} = 272,94$ Hz, duas ligações $^2J_{\text{CF}} = 33,18$ Hz e três ligações $^3J_{\text{CF}} = 3,54$ Hz, que foram atribuídos ao acoplamento de (C-F) em δ 123,23; (C-9) em δ 132,78 e (C-8, 8') em 126,38 ppm respectivamente.

O espectro de RMN ^1H a 300 MHz (fig 6.34, pág 255) mostrou a presença de seis sinais de hidrogênios sendo dois intensos singletos na região de alifáticos com integral para 3H dos hidrogênios (H-10) do grupo metil e (H-15) de grupo metóxi em δ 3,66 e 3,78 ppm respectivamente e quatro dubleto na região de aromáticos (figura 6.35, pág 256) na faixa de 7,9 – 6.8 ppm com integral para 8H dos hidrogênios (H-7, 7') em δ 7,81; (H-8, 8') em δ 7,45; (H-12, 12') em δ 7,74 e (H-13, 13') em δ 6,88 ppm dos hidrogênios *p*-substituídos de sistemas descritos como AA'BB' (ver tabela 3.15).

As análises dos espectros bidimensionais (HETCOR – $^1J_{\text{CH}}$) (figura 6.36, pág 256 e figura 6.37, pág 257) permitiram correlacionar os núcleos de ^{13}C com os ^1H a eles diretamente ligados em δ 7,81 (H-7, 7') com 130,08 (C-7, 7'); δ 7,74 (H-8, 8') com 126,38 (C-8, 8'); δ 7,54 (H-12, 12') com 132,67 (C-12, 12'); δ 6,88 (H-13, 13') com 114,10 (C-13, 13'); δ 3,66 (H-10) com 40,74 (C-10) e δ 3,78 (H-15) com 55,14 (C-15) ppm.

Os experimentos de correlações a longa distancia (HMBC – 2J e $^3J_{\text{CH}}$) (figura 6.38, pág 257) permitiu estabelecer de forma inequívoca os acoplamentos entre ^{13}C e ^1H em: δ 3,66 (H-10) com 151,21 (C-2); δ 7,81 (H-7, 7') com 151,21 (C-2); δ 3,66 (H-10) com 141,88 (C-4); δ 7,54 (H-12, 12') com 141,88 (C-4); δ 7,74 (H-8, 8') com 130,40 (C-6); δ 7,74 (H-8') com 126,38 (C-8); δ 6,88 (H-13, 13') com 121,36 (C-11); δ 7,54 (H-12') com 132,67 (C-12); δ 6,88 (H-13') com 114,10 (C-13); δ 3,78 (H-15) com 160,09 (C-14); δ 7,54 (H-12, 12') com 160,40 (C-14); δ 6,88 (H-13, 13') com δ 55,14 (C-15); δ 7,74 (H-8, 8') com 123,33 (CF₃) ppm (ver tabela 3.15)

Os assinalamentos dos carbonos (C-2), (C-4) e (C-5) do anel mesoiônico no espectro de correlações bidimensionais a longa distância (HMBC, 2J e $^3J_{\text{CH}}$) (figura 6.39, pág 258), permitiram distinguir os assinalamentos do carbono (C-2) em δ 151,21 com os hidrogênios (H-10) em δ 3,66 e (H-7, 7') em δ 7,81 ppm e o carbono (C-4) em δ 141,88 com os hidrogênios (H-10) em δ 3,66 e (H-12, 12') em δ 7,54 ppm.

Ainda neste espectro pode-se observar o deslocamento químico de C^{13} em 160,40 ppm como o único sinal a não se correlacionar (HMBC - na ordem de 8 Hz) com nenhum

hidrogênio, portanto este sinal foi atribuído sem margem de erro ao carbono quaternários (C-5). Assim ficou definido o deslocamento químico dos carbonos (C-2), (C-4) e (C-5) do anel mesoiônico em δ 151,21, 141,88 e 160,40 ppm respectivamente.

As expansões dos espectros bidimensionais de correlação heteronucleares (HETCOR) (figura 6.37, pág 255) e (HNBC) (figura 6.39, pág 258) permitiram com sucesso os assinalamentos dos carbonos e hidrogênios dos anéis aromáticos *p*-substituídos de (MI-4.4). Os hidrogênios (H-8, 8') em δ 7,74 ppm foram bem atribuídos a partir da correlação a uma ligação (HETCOR – $^1J_{CH}$) com os sinais de quartetos do carbono (C-8, 8') em δ 126,38 ppm ($^3J_{CH=}$ 3,54 Hz), outras correlações em δ 7,81 ppm (H-7, 7') e δ 151,40 ppm (C-2); δ 7,74 ppm (H-8, 8') e δ 130,40 ppm (C-6) confirmaram com precisão essas atribuições. Para a mesma molécula os hidrogênios aromáticos de (H-13, 13') em δ 6,88 ppm confirmaram os assinalamentos com os carbonos (C-11) em δ 121,36 ppm e (C-14) em δ 160,09 ppm e finalmente os hidrogênios (H-12, 12') em δ 7,54 ppm que foram atribuídos pela correlação à longa distância com os carbonos (C-4) do anel mesoiônico em δ 141,88 ppm e (C-14) em δ 160,09 ppm (ver tabela 3.15).

3.2.1.5 - Interpretação dos espectros de RMN 1H e ^{13}C de (MI-4.5).

As atribuições dos deslocamentos químicos de hidrogênio e carbono, feitas para o composto MI-4.5, basearam-se nos dados obtidos em 2 experimentos de RMN, tais como: RMN 1H e ^{13}C (APT), através de comparação com as estruturas de grupos semelhantes dos compostos mesoiônicos MI-4.2 (tabela 3.13, pág 154) e MI-4.3 (tabela 3.14, pág 157) ambos sintetizados e caracterizados nesta tese pelo uso em conjunto de técnicas espectrais como IV, Massa, RMN 1H e ^{13}C aliado ao uso de técnicas sofisticadas de RMN (DEPT, HETCOR e HMBC), que permitiu propor com segurança a estrutura molecular do mesoiônico em estudo.

As tabelas 3.16 e 3.17 resumem as atribuições feitas para cada carbono e hidrogênio respectivamente, sendo os espectros selecionados apresentados no capítulo 6, na seção de espectros.

As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada na estrutura a seguir:

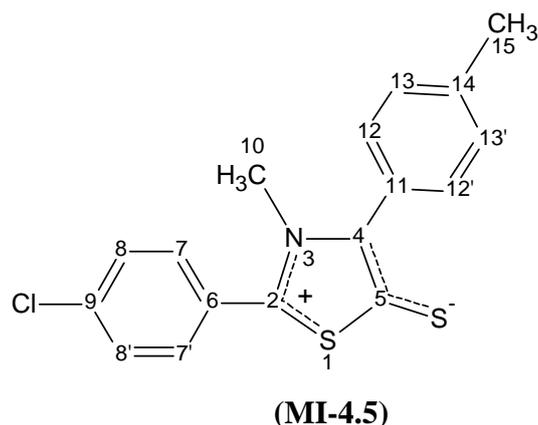


Tabela 3.16: Dados dos espectos de RMN ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de **MI-4.5**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).

Carbono δ (ppm)	(MI-4.2)	(MI-4.3)	(MI-4.5)
	δ (^{13}C)	δ (^{13}C)	δ (^{13}C)
2	152,18	150,68	152,63
4	141,29	141,86	141,89
5	160,30	162,27	162,21
6	125,14	-	125,20
7, 7'	130,72	-	130,82
8, 8'	129,66	-	129,83
9	137,63	-	137,97
10	40,52	40,63	40,53
11	-	126,75	126,59
12, 12'	-	131,11	130,99
13, 13'	-	129,65	129,54
14	-	139,33	139,45
15	-	21,46	21,40

No espectro de RMN ^{13}C (APT) a 50 MHz (figura 6.42, pág 259 e figura 6.43 pág 260) de MI-4.5 observou-se a presença de 13 sinais, característicos do esqueleto mesoiônico. Ainda neste espectro pôde-se observar o padrão de hidrogenação correspondente a cada átomo de carbono. Seis sinais para baixo foram associados a carbonos hidrogenados dos quais dois foram atribuídos a carbonos trihidrogenados de alifáticos do tipo sp^3 e quatro a carbonos

monohidrogenados de aromáticos do tipo sp^2 . Os sete sinais restantes todos para cima corresponderam a carbonos não hidrogenados do tipo sp^2 .

Esses dados, comparados aos valores de MI-4.2 (tabela 3.13, pág 156) e MI-4.3 (tabela 3.14, pág 159), permitiram estabelecer com segurança o deslocamento químico dos carbonos do anel mesoiônico de MI-4.5 em δ 152,63; 141,89 e 162,21 ppm de (C-2), (C-4) e (C-5) respectivamente. Os átomos de carbono (C-10) e (C-15) mostraram valores de deslocamento químico já esperados em δ 40,53 e 21,40 ppm, ambos coerentes com a estrutura do mesoiônico MI-4.3.

Baseando-nos em deslocamentos químicos já efetuados dos carbonos aromáticos *p*-clorobenzeno de MI-4.2 e *p*-metilbenzeno de MI-4.3, foi possível atribuir com segurança, através de comparação, os deslocamentos químicos dos anéis aromáticos de MI-4.5 (figura 6.43, pág 260) em δ 125,20 ppm de (C-6); δ 130,82 ppm de (C-7, 7'); δ 129,83 ppm de (C-8, 8'); δ 137,97 ppm de (C-9); δ 126,59 ppm de (C-11); δ 130,99 ppm de (C-12, 12'); δ 129,54 ppm de (C-13, 13') e δ 139,45 ppm de (C-14), possibilitando assim com esses dados estabelecer o esqueleto básico do mesoiônico em estudo (ver tabela 3.16).

Tabela 3.17: Dados dos espectos de RMN ^1H (200 MHz) em (CDCl_3) de **MI-4.5**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Hidrogênio δ (ppm)	(MI-4.2)	(MI-4.3)	(MI-4.5)
	δ (^1H)	δ (^1H)	δ (^1H)
7, 7'	7,55 (d; 8,6 Hz)	-	7,56 (d; 8,2 Hz)
8, 8'	7,45 (d; 8,6 Hz)	-	7,46 (d; 8,2 Hz)
10	3,60 (s, 3H)	3,66 s	3,62 (s, 3H)
12, 12'	-	7,48 d(7,8 Hz)	7,47 (d; 9,0 Hz)
13, 13'	-	7,25 d(7,8 Hz)	7,22 (d; 9,0 Hz)
15	-	2,38 (s, 3H)	2,35 (s, 3H)

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

O espectro de RMN ^1H a 200 MHz de MI-4.5 (fig 6.44, pág 260), mostrou a presença de seis sinais de hidrogênios, que quando comparados aos deslocamentos químicos de MI-4.2 (tabela 3.13, pág 156) e MI-4.3 (tabela 3.14, pág 159), foi possível atribuir inequivocamente esses assinalamentos como sendo: dois intensos singletos na região de alifáticos com integral

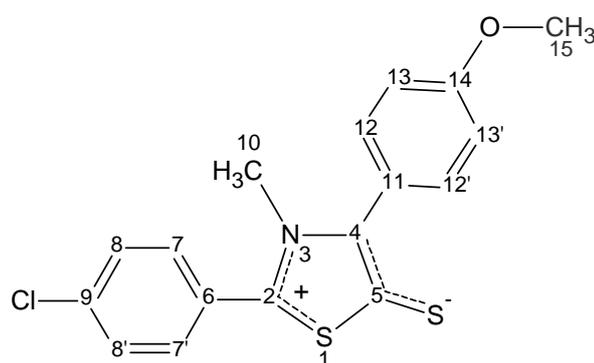
para 6H dos hidrogênios (H-10) e (H-15) dos grupos metilas em δ 3,62 e 2,35 ppm respectivamente e quatro dubletos na região de aromáticos (fig 6.45, pág 259) na faixa de 7,6 – 7,1 ppm com integral para 8H dos hidrogênios (H-7, 7') em δ 7,56; (H-8, 8') em δ 7,46; (H-12, 12') em δ 7,47 e (H-13, 13') em δ 7,22 ppm dos hidrogênios *p*-substituídos de sistemas descritos como AA'BB' (ver tabela 3.17).

3.2.1.6 - Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de (MI-4.6).

As atribuições dos deslocamentos químicos de átomos de carbono e hidrogênio, feitas para o mesoiônico MI-4.6, basearam-se nos dados obtidos dos experimentos de RMN ^{13}C (APT) e RMN ^1H através de comparação com as estruturas de grupos semelhantes dos compostos mesoiônicos MI-4.2 (tabela 3.13, pág 156) e MI-4.4 (tabela 3.15, pág 162) ambos sintetizados e caracterizados nesta tese pelo uso de técnicas sofisticadas de RMN envolvendo experiências 1D e 2D, que levaram aos assinalamentos inequívocos dos átomos de H e C para esse novo derivado mesoiônico.

As tabelas 3.18 e 3.19 resumem as atribuições feitas para cada carbono e hidrogênio respectivamente, sendo os espectros selecionados apresentados no capítulo 6, na seção de espectros.

As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada na estrutura abaixo:



(MI-4.6)

O espectro de RMN ^{13}C (APT) a 50 MHz de MI-4.6 (figura 6.48, pág 262) mostrou a presença de 11 sinais num total de treze, dos quais dois não foram observados. O espectro

permitiu caracterizar seis sinais para baixo referente a carbonos hidrogenados dos quais dois foram atribuídos a carbonos trihidrogenados de alifáticos do tipo sp^3 e quatro a carbonos monohidrogenados de aromáticos do tipo sp^2 . Os cinco sinais restantes todos para cima corresponderam a carbonos (quaternários) não hidrogenados do tipo sp^2 .

A comparação desses dados espectrais com os dos compostos MI-4.2 (tabela 3.13, pág 156) e MI-4.4 (tabela 3.15, pág 162), permitiu propor com segurança o deslocamento químico do carbono (C-2) do anel mesoiônico de MI-4.6 em δ 151,08 ppm. Dois sinais não observados corresponderam aos carbonos (C-4) e (C-5) do anel mesoiônico, a ausência desses sinais pode ser justificado levando em consideração a pouca solubilidade da substância em DMSO- d_6 , já que o tempo total da experiência foi de 63 horas e 9 minutos.

Tabela 3.18: Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50 MHz) em (DMSO- d_6) de MI-4.6. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).

Carbono	(MI-4.2)	(MI-4.4)	(MI-4.6)
δ (ppm)	δ (^{13}C)	δ (^{13}C)	δ (^{13}C)
2	151,18	151,21	151,08
4	141,29	141,88	–
5	160,30	160,40	–
6	125,14	–	125,55
7, 7'	130,72	–	131,41
8, 8'	129,66	–	129,49
9	137,63	–	136,21
10	40,52	40,74	40,33
11	–	121,36	122,55
12, 12'	–	132,67	132,60
13, 13'	–	114,01	113,48
14	–	160,09	159,83
15	–	55,14	55,26

Os átomos de carbono (C-10) e (C-15) mostraram valores de deslocamento químico já esperados em δ 40,33 do grupo metil e 55,26 ppm do grupo metóxi, ambos coerentes com a estrutura do mesoiônico MI-4.4 (ver tabela 3.15, pág 162).

Pela análise comparativa dos carbonos aromáticos de *p*-clorobenzeno de MI-4.2 e *p*-metóxi benzeno de MI-4.4, foi possível atribuir com relativa precisão os deslocamentos químicos dos anéis aromáticos *para*-substituídos de MI-4.6 (fig 6.48, pág 262) em δ 125,55 ppm de (C-6); δ 131,41 ppm de (C-7, 7'); δ 129,49 ppm de (C-8, 8'); δ 136,21 ppm de (C-9); δ 122,55 ppm de (C-11); δ 132,60 ppm de (C-12, 12'); δ 113,48 ppm de (C-13, 13') e δ 159,83 ppm de (C-14), ficando assim evidenciado os carbonos aromáticos do mesoiônico em estudo (ver tabela 3.18).

O espectro de RMN ^1H a 200 MHz de MI-4.6 (fig 6.49, pág 263) comparado aos dos mesoiônicos MI-4.2 (tabela 3.13, pág 156) e MI-4.4 (tabela 3.15, pág 162), revelou a presença de seis sinais de hidrogênios sendo dois intensos singletos na região de alifáticos com integral para seis hidrogênios sendo 3H de (H-10) do grupo metila e 3H de (H-15) do grupo metóxi em δ 3,57 e 3,82 ppm respectivamente, a expansão do espectro (fig 6.50, pág 263) permitiu a distinção de quatro dubletos na região de aromáticos na faixa de 7.8 – 7.0 ppm com integral para 8H dos hidrogênios (H-7, 7') em δ 7,76; (H-8, 8') em δ 7,52; (H-12, 12') em δ 7,68 e (H-13, 13') em δ 7,07 ppm dos hidrogênios *para* substituídos de sistemas descritos como AA'BB'. Ficando assim os hidrogênios aromáticos evidenciados com estes valores (ver tabela 3.19).

Tabela 3.19: Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) em (DMSO- d_6) de MI-4.6. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Hidrogênio δ (ppm)	(MI-4.2)	(MI-4.4)	(MI-4.6)
	δ (^1H)	δ (^1H)	δ (^1H)
7, 7'	7,55 (d; 8,6 Hz)	-	7,76 (d; 8,8 Hz)
8, 8'	7,45 (d; 8,6 Hz)	-	7,52 (d; 8,8 Hz)
10	3,60 (s, 3H)	3,66 (s, 3H)	3,57 (s, 3H)
12, 12'	-	7,54(d; 9,0Hz)	7,68 (d; 8,8 Hz)
13, 13'	-	6,88(d; 9,0Hz)	7,07 (d; 8,8 Hz)
15	-	3,78(s, 3H)	3,81 (s, 3H)

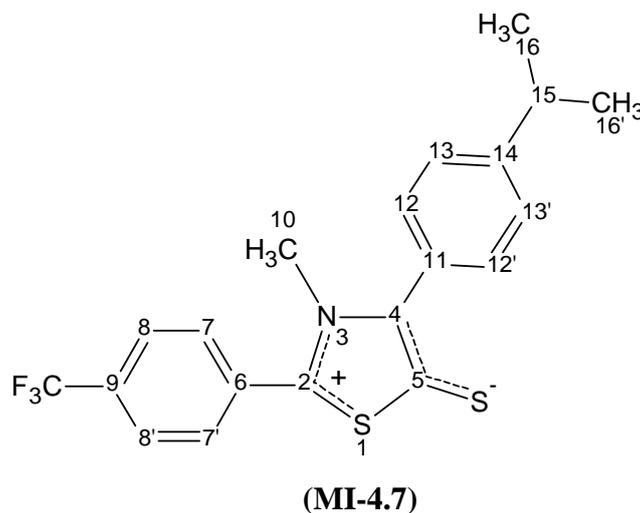
Em parênteses, multiplicidade determinada para RMN ^1H : singleto (s); dubleto (d); duplo dubleto (dd); quarteto (q); septeto (sept) e multipeto (m).

3.2.1.7 - Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de (MI-4.7).

As atribuições dos deslocamentos químicos de átomos de carbono e hidrogênio, realizadas para o mesoiônico MI-4.7, fundamentaram-se nos dados obtidos dos experimentos de RMN ^{13}C – BB, (APT) e RMN ^1H através de comparação com as estruturas de grupos semelhantes dos compostos mesoiônicos MI-4.2 (tabela 3.13, pág 156) e MI-4.3 (tabela 3.14, pág 159) ambos sintetizados e caracterizados nesta tese pelo uso de técnicas sofisticadas de RMN envolvendo experiências 1D e 2D, que levaram aos assinalamentos inequívocos dos átomos de H e C para esse novo derivado mesoiônico.

As tabelas 3.20 e 3.21 resumem as atribuições feitas para cada carbono e hidrogênio, sendo os espectros selecionados apresentados no capítulo 6, na seção de espectros.

As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada na estrutura a seguir:



No espectro de RMN ^{13}C – BB a 50 MHz (figuras 6.53, pág 265) de MI-4.7 observou-se a presença de 15 sinais, sendo onze singletos e três quartetos característicos do esqueleto mesoiônico. Através dos espectros de RMN ^{13}C – APT (figuras 6.54, pág 266), permitiram reconhecer o padrão de hidrogenação correspondente a cada átomo de carbono. Sete sinais para baixo foram associados a carbonos hidrogenados dos quais dois foram atribuídos a carbonos trihidrogenados e um a carbono monohidrogenado todos alifáticos do tipo sp^3 e quatro a carbonos monohidrogenados de aromáticos do tipo sp^2 . Os oito sinais restantes todos para cima corresponderam a carbonos não hidrogenados sendo sete do tipo sp^2 e um do tipo sp^3 .

Análise comparativa dos dados espectrais de MI-4.7 com os dos compostos MI-4.2 (tabela 3.13, pág 156) e MI-4.3 (tabela 3.14, pág 159), permitiu atribuir com segurança o deslocamento químico dos carbonos (C-2), (C-4) e (C-5) do anel mesoiônico em δ 151,42; 141,17 e 160,80 ppm respectivamente. Ainda nestes espectros foram observados deslocamentos químicos através da constante de acoplamento ^{13}C - ^{19}F como sinais de quartetos pertencentes ao grupo *p*-trifluorometil substituído em uma ligação $^1J_{\text{CF}} = 273,71$ Hz, duas ligações $^2J_{\text{CF}} = 32,95$ Hz e três ligações $^3J_{\text{CH}} = 4,11$ Hz, que foram atribuídos ao acoplamento de (C-F) em δ 123,26; (C-9) em δ 132,83 e (C-8, 8') em 126,38 ppm respectivamente (ver tabela 3.20).

Os átomos de carbono (C-10), (C-15) e (C-16, 16') dos grupos metil e isopropil (fig 6.54, pág 266), mostraram valores de deslocamento químico de acordo com o esperados em δ 40,67; 33,90 e 23,66 ppm respectivamente, ambos coerentes com a estrutura do mesoiônico MI-4.2 (tabela 3.13, pág 256).

Tabela 3.20 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C (75 MHz) em (CDCl_3) de **MI-4.7**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).

Carbono δ (ppm)	(MI-4.2)	(MI-4.3)	(MI-4.7)
	δ (^{13}C)	δ (^{13}C)	δ (^{13}C)
2	152,18	150,68	151,42
4	141,29	141,86	142,17
5	160,30	162,27	160,80
6	–	130,53	130,29
7, 7'	–	130,12	130,10
8, 8'	–	126,54 (q, 4,11 Hz)	126,38 (q, 4,11 Hz)
9	–	133,00 (q, 33,95 Hz)	132,83 (q, 33,95 Hz)
10	40,52	40,63	40,67
11	126,98	–	126,79
12, 12'	130,93	–	131,06
13, 13'	126,74	–	126,89
14	149,65	–	150,06
15	33,78	–	33,90
16, 16'	23,60	–	23,66
CF_3	–	123,36 (q, 272,94 Hz)	123,26 (q, 273,71 Hz)

Pela análise comparativa dos carbonos aromáticos de *p*-isopropilbenzeno de MI-4.2 (tabela 3.13, pág 156) e de *p*-trifluorometilbenzeno MI-4.3 (tabela 3.14, pág 159), foi possível atribuir com relativa precisão os deslocamentos químicos de ^{13}C dos anéis aromáticos *para*-substituídos de MI-4.7 (fig 6.54, pág 266) em δ 130,29 ppm de (C-6); δ 130,10 ppm de (C-7, 7'); δ 126,38 ppm de (C-8, 8'; q, 4,1 Hz); δ 132,83 ppm de (C-9); q, 32,95 Hz); δ 126,79 ppm de (C-11); δ 131,06 ppm de (C-12, 12'); δ 126,89 ppm de (C-13, 13') e δ 150,06 ppm de (C-14), ficando assim evidenciado os carbonos aromáticos do mesoiônico em estudo (ver tabela 3.20).

O espectro de RMN ^1H a 200 MHz de MI-4.7 (fig 6.55, pág 267) revelou a presença de sete sinais de hidrogênios que comparado aos deslocamentos químicos dos mesoiônicos MI-4.2 (tabela 3.13, pág 156) e MI-4.3 (tabela 3.14, pág 159), permitiu identificar sem margem de erro esses hidrogênios como sendo três na região de alifáticos um em δ 3,63 ppm como um intenso singlete com integral para três hidrogênios de (H-10) do grupo metil e os outros dois um em δ 1,22 ppm como um dubleto com integral para 6 hidrogênios de (H-16, 16') e o outro como um septeto com integral para 1H de (H-15), ambos pertencentes ao grupo isopropil. A expansão do espectro (fig 6.56, pág 267) permitiu a distinção de quatro dubletos na região de aromáticos na faixa de 7,9 – 7,2 ppm com integral para 8H dos hidrogênios (H-7, 7') em δ 7,73; (H-8, 8') em δ 7,78; (H-12, 12') em δ 7,49 e (H-13, 13') em δ 7,25 ppm dos hidrogênios *p*-substituídos de sistemas descritos como AA'BB' (ver tabela 3.21).

Tabela 3.21: Dados dos espectos de RMN ^1H (200 MHz) em (CDCl_3) de **MI-4.7**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Hidrogênio δ (ppm)	(MI-4.2)	(MI-4.3)	(MI-4.7)
	δ (^1H)	δ (^1H)	δ (^1H)
7, 7'	–	7,75(d; 9,3 Hz)	7,73 (d; 8,8 Hz)
8, 8'	–	7,79 (d; 9,3 Hz)	7,78 (d; 8,8 Hz))
10	3,60 (s, 3H)	3,66 (s, 3H)	3,63 (s, 3H)
12, 12'	7,48 (d; 8,6 Hz)	–	7,49 (d; 8,2 Hz)
13, 13'	7,26 (d; 8,6 Hz)	–	7,25 d(d; 8,2 Hz)
15	2,89(sept, 1H)	–	2,88 (sept, 1H)
16, 16'	1,22(d, 6H; 7,2 Hz)	–	1,22(d, 6H; 6,6Hz)

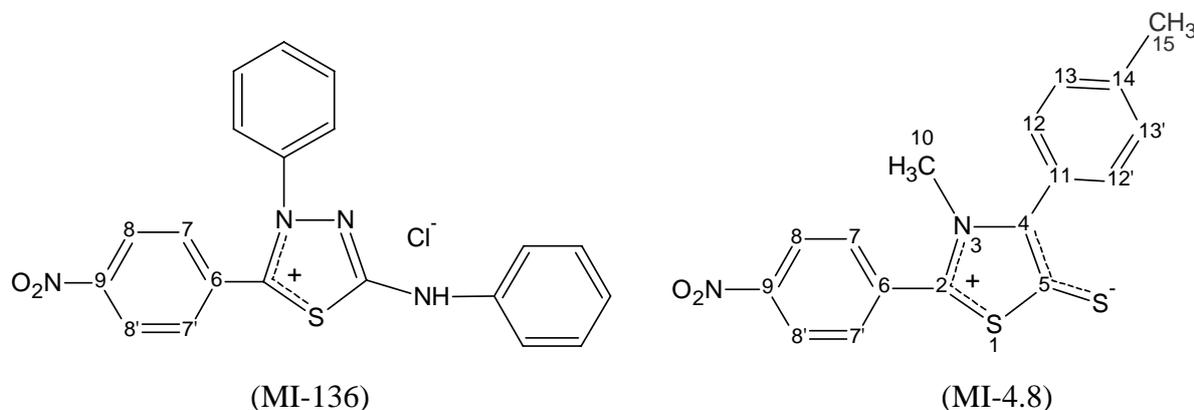
Em parênteses, multiplicidade determinada para RMN ^1H e ^{13}C : singlete (s); dubleto (d); duplo dubleto (dd); quarteto (q); septeto (sept) e multipletto (m).

3.2.1.8 - Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de (MI-4.8).

As atribuições dos deslocamentos químicos de hidrogênio e carbono, feitas para o composto MI-4.8, basearam-se nos dados obtidos nos experimentos de RMN ^1H e ^{13}C (APT), através de comparação com as estruturas de grupos semelhantes dos compostos mesoiônicos MI-136 (tabela 1.6, pág 49) sintetizado e caracterizado por M. A. M. Maciel et al⁴⁸ e MI-4.3 (tabela 3.14, pág 159) sintetizado e caracterizado nesta tese pelo uso em conjunto de técnicas espectrais como IV, Massa, RMN ^1H e ^{13}C aliado ao uso de técnicas sofisticadas de RMN (DEPT, HETCOR e HMBC), que permitiu propor com segurança a estrutura molecular do mesoiônico em estudo.

As tabelas 3.22 e 3.23 resumem as atribuições feitas para cada carbono e hidrogênio respectivamente, sendo os espectros selecionados apresentados no capítulo 6, na seção de espectros.

As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem às numerações apresentadas nas estruturas abaixo:



O espectro de RMN ^{13}C (APT) a 50 MHz (figura 6.59, pág 269) de MI-4.8 mostrou 13 sinais, dos quais sete para cima foram relacionados a carbonos não hidrogenados e seis a carbonos hidrogenados sendo dois para baixo na região de alifáticos de carbonos trihidrogenados e quatro a na região de aromáticos de carbonos monohidrogenados.

Esses dados, comparados aos valores de MI-4.3, permitiram estabelecer com segurança o deslocamento químico dos carbonos do anel mesoiônico de MI-4.8 em δ 152,19; 141,14 e 161,96 ppm de (C-2), (C-4) e (C-5) respectivamente. Os átomos de carbono (C-10) e

(C-15) mostraram valores de deslocamento químico já esperados em δ 40,76 e 21,36 ppm, ambos coerentes com a estrutura do mesoiônico MI-4.3 (tabela 3.14, pág 157).

Tabela 3.22: Dados dos espectos de RMN ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de **MI-4.8**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).

Carbono δ (ppm)	(MI-4.3)	(MI-136)	(MI-4.8)
	δ (^{13}C)	δ (^{13}C)	δ (^{13}C)
2	150,68	–	152,19
4	141,86	–	141,41
5	162,27	–	161,96
6	–	133,50	132,81
7, 7'	–	128,80	129,48
8, 8'	–	124,90	123,84
9	–	155,90	148,51
10	40,63	–	40,76
11	126,75	–	129,64
12, 12'	131,11	–	129,77
13, 13'	129,65	–	128,21
14	139,33	–	139,16
15	21,46	–	21,36

Baseando-nos em deslocamentos químicos já efetuados dos carbonos aromáticos *p*-nitrobenzeno de MI-136 (tabela 1.6, pág 49) e *p*-metilbenzeno de MI-4.3 (tabela 3.14, pág 159), foi possível atribuir com segurança, através de comparação, os deslocamentos químicos dos anéis aromáticos de MI-4.8 (figuras 6.59 e 6.60, pág 269) em δ 132,81 ppm de (C-6); δ 129,48 ppm de (C-7, 7'); δ 123,84 ppm de (C-8, 8'); δ 148,51 ppm de (C-9); δ 129,64 ppm de (C-11); δ 129,77 ppm de (C-12, 12'); δ 128,21 ppm de (C-13, 13') e δ 139,16 ppm de (C-14), possibilitando assim com esses dados estabelecer o esqueleto básico do mesoiônico em estudo (ver tabela 3.22).

O espectro de RMN ^1H a 200 MHz de MI-4.8 (fig 6.61, pág 270), mostrou a presença de seis sinais de hidrogênios, que quando comparados aos deslocamentos químicos de MI-136 e MI-4.3, foi possível atribuir inequivocamente esses assinalamentos como sendo dois intensos singletos na região de alifáticos com integral para 6H dos hidrogênios (H-10) e (H-

15) dos grupos metilas em δ 3,64 e 2,38 ppm respectivamente e quatro dubletos na região de aromáticos (fig 6.62, pág 268) na faixa de 8,4 – 7,1 ppm com integral para 8H dos hidrogênios (H-7, 7') em δ 7,64; (H-8, 8') em δ 8,27; (H-12, 12') em δ 7,28 e (H-13, 13') em δ 7,23 ppm dos hidrogênios *para* substituídos de sistemas descritos como AA'BB'. Ficando assim os hidrogênios aromáticos evidenciados com estes valores (ver tabela 3.23).

Tabela 3.23 – Dados dos espectros de RMN ^1H (300 MHz) em (CDCl_3) de **MI-4.8**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Hidrogênio δ (ppm)	(MI-4.3)	(MI-136)	(MI-4.8)
	δ (^1H)	δ (^1H)	δ (^1H)
7, 7'	–	7,74 (d; 8,1 Hz)	7,64 (d; 8,8 Hz)
8, 8'	–	8,25 (d; 8,1 Hz)	8,27 (d; 8,8 Hz)
10	3,66 (s, 3H)	–	3,64 (s, 3H)
12, 12'	7,48 (d; 7,8 Hz)	–	7,28 (d; 8,2 Hz)
13, 13'	7,25 (d; 7,8 Hz)	–	7,23 (d; 8,2 Hz)
15	2,38 (s, 3H)	–	2,38 (s, 3H)

Multiplicidade (em parênteses) determinada para RMN ^1H : singleto (s); dubleto (d); duplo dubleto (dd); quarteto (q); septeto (sept) e multiplete (m).

3.2.1.9 - Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de (MI-4.9)

As atribuições dos deslocamentos químicos de átomos de carbono e hidrogênio, realizadas para o mesoiônico MI-4.9, fundamentaram-se nos dados obtidos dos experimentos de RMN ^1H e ^{13}C (APT), através de comparação com as estruturas de grupos semelhantes dos compostos mesoiônicos MI-136 (tabela 1.6, pág 49) sintetizado e caracterizado por M. A. M. Maciel et al⁴⁸ e MI-4.2 (tabela 3.13, pág 156) ambos sintetizados e caracterizados nesta tese pelo uso de técnicas de RMN envolvendo experiências 1D e 2D, que levaram aos assinalamentos inequívocos dos átomos de H e C para esse novo derivado mesoiônico.

As tabelas 3.24 e 3.25 resumem as atribuições feitas para cada átomo de carbono e hidrogênio respectivamente, sendo os espectros selecionados apresentados no capítulo 6, na seção de espectros.

As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada nas estruturas a seguir:

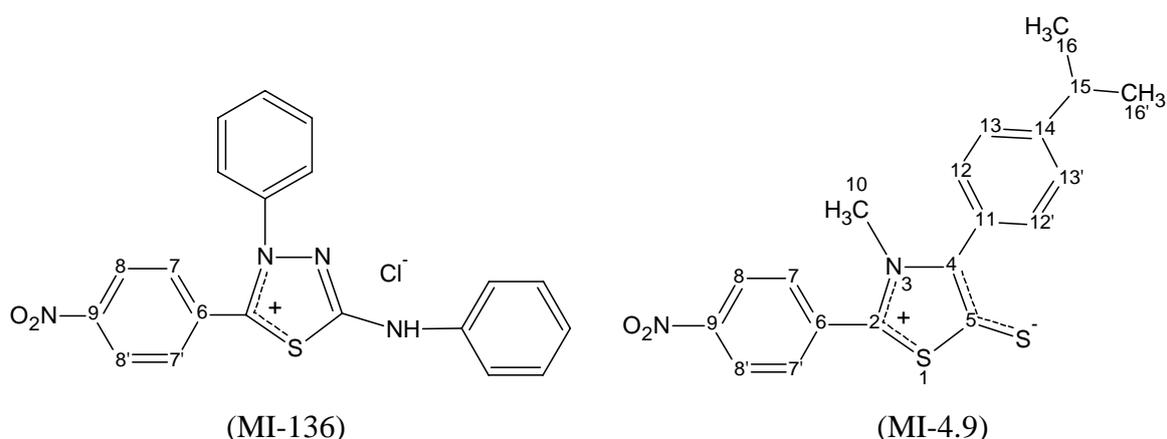


Tabela 3.24: Dados dos espectos de RMN ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de **MI-4.9**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).

Carbono δ (ppm)	(MI-4.2)	(MI-136)	(MI-4.9)
	δ (^{13}C)	δ (^{13}C)	δ (^{13}C)
2	152,18	–	150,81
4	141,29	–	142,17
5	160,30	–	160,20
6	–	133,50	133,15
7, 7'	–	128,80	130,95
8, 8'	–	124,90	124,56
9	–	155,90	147,04
10	40,52	–	41,92
11	126,98	–	126,34
12, 12'	130,93	–	131,13
13, 13'	126,74	–	127,04
14	149,65	–	148,99
15	33,78	–	33,97
16, 16'	23,60	–	23,53

Na expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) a 50 MHz (figuras 6.65, pág 272) de MI-4.9 observou-se a presença de 14 sinais, dos quais sete sinais para baixo foram associados a carbonos hidrogenados sendo dois atribuídos a carbonos trihidrogenados e um a carbono monohidrogenado todos alifáticos do tipo sp^3 e quatro a carbonos monohidrogenados de

aromáticos do tipo sp^2 . Os sete sinais restantes todos para cima corresponderam a carbonos não hidrogenados todos do tipo sp^2 .

Análise comparativa dos dados espectrais de MI-4.9 com os dos compostos MI-4.2 (tabela 3.13, pág 156), permitiu atribuir com segurança o deslocamento químico dos carbonos (C-2), (C-4) e (C-5) do anel mesoiônico em δ 150,81; 142,17 e 160,20 ppm respectivamente (ver tabela 3.24).

Ainda nestes espectros os átomos de carbono (C-10), (C-15) e (C-16, 16') dos grupos metil e isopropil (fig 6.65, pág 272), mostraram valores de deslocamento químico de acordo com o esperados em δ 40,92; 33,97 e 23,53 ppm respectivamente, ambos coerentes com a estrutura do mesoiônico MI-4.2 (tabela 3.13, pág 156).

Análise detalhada dos átomos de carbonos aromáticos de *p*-isopropilbenzeno de MI-4.2 (tabela 3.13, pág 156) e de *p*-nitrobenzeno de MI-136 (tabela 1.6, pág 49), permitiu atribuir com relativa precisão os deslocamentos químicos de ^{13}C dos anéis aromáticos *p*-substituídos de MI-4.9 (fig 6.65, pág 272) em δ 133,15 ppm de (C-6); δ 130,95 ppm de (C-7, 7'); δ 124,56 ppm de (C-8, 8'); δ 147,04 ppm de (C-9); δ 126,34 ppm de (C-11); δ 131,13 ppm de (C-12, 12'); δ 127,04 ppm de (C-13, 13') e δ 148,99 ppm de (C-14), ficando assim evidenciado o esqueleto básico dos carbonos aromáticos do mesoiônico em estudo (ver tabela 3.24).

Tabela 3.25 – Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e em (CDCl_3) de **MI-4.9**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Hidrogênio δ (ppm)	(MI-4.2)	(MI-136)	(MI-4.9)
	δ (^1H)	δ (^1H)	δ (^1H)
7, 7'	–	7,74 (d; 8,1 Hz)	7,83 (d; 8,4 Hz)
8, 8'	–	8,25 (d; 8,1 Hz)	8,18 (d; 8,4 Hz)
10	3,60 (s, 3H)	–	3,66 (s, 3H)
12, 12'	7,48 (d; 8,3 Hz)	–	7,53 (d; 7,8 Hz)
13, 13'	7,26 (d; 8,3 Hz)	–	7,37 (d; 7,8 Hz)
15	2,89 (sept, 1H)	–	2,98 (sept, 1H)
16, 16'	1,22 (d; 7,2 Hz)	–	1,28 (d; 7,0 Hz)

Multiplicidade (em parênteses) determinada para RMN ^1H e ^{13}C : singlete (s); dubleto (d); duplo dubleto (dd); quarteto (q); septeto (sept) e multipeto (m).

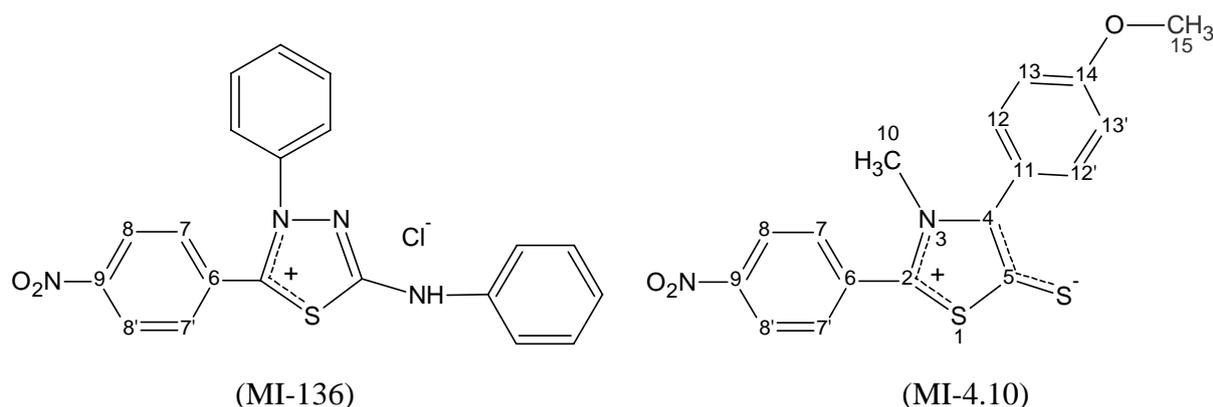
O espectro de RMN ^1H a 200 MHz de MI-4.9 (fig 6.66, pág 272) revelou a presença de sete sinais de hidrogênios que comparado aos deslocamentos químicos dos mesoiônicos MI-4.2 (tabela 3.13, pág 156) e MI-136 (tabela 1.6, pág 49), permitiram identificar sem margem de erro esses hidrogênios como sendo três na região de alifáticos, um em δ 3,66 ppm como um intenso singlete com integral para três hidrogênios de (H-10) do grupo metil e os outros dois um em δ 1,28 ppm como um dubleto com integral para 6 hidrogênios de (H-16, 16') e o outro em δ 2,98 ppm como um septeto com integral para 1H de (H-15), ambos pertencentes ao grupo isopropil, a expansão do espectro (fig 6.67, pág 273) permitiu a distinção de quatro dubletos na região de aromáticos na faixa de 8,3 – 7,3 ppm com integral para 8H dos hidrogênios (H-7, 7') em δ 7,83; (H-8, 8') em δ 8,18; (H-12, 12') em δ 7,53 e (H-13, 13') em δ 7,37 ppm dos hidrogênios *para* substituídos de sistemas descritos como AA'BB' (ver tabela 3.25).

3.2.1.10 - Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de (MI-4.10).

As atribuições dos deslocamentos químicos de átomos de carbono e hidrogênio, feitas para o mesoiônico MI-4.10, fundamentaram-se nos dados obtidos dos experimentos de RMN ^1H e ^{13}C (APT) através de comparação com as estruturas de grupos semelhantes dos compostos mesoiônicos MI-136 (tabela 1.6, pág 49) sintetizado e caracterizado por M. A. M. Maciel et al⁴⁸ e MI-4.4 (tabela 3.15, pág 162) sintetizados e caracterizados nesta tese pelo uso de técnicas sofisticadas de RMN envolvendo experiências 1D e 2D, que levaram aos assinalamentos inequívocos dos átomos de H e C para esse novo derivado mesoiônico.

As tabelas 3.26 e 3.27 resume as atribuições feitas para cada átomo de carbono e hidrogênio respectivamente, sendo os espectros selecionados apresentados no capítulo 6, na seção de espectros.

As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada nas estruturas a seguir:



O espectro de RMN ^{13}C (APT) a 50 MHz de MI-4.6 (figura 6.70, pág 275) mostra a presença de 13 sinais. O espectro permitiu caracterizar seis sinais para baixo referente a carbonos hidrogenados dos quais dois foram atribuídos a carbonos trihidrogenados de alifáticos do tipo sp^3 e quatro a carbonos monohidrogenados de aromáticos do tipo sp^2 . Os seis sinais restantes todos para cima corresponderam a carbonos não hidrogenados (quaternários) do tipo sp^2 .

Tabela 3.26 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de **MI-4.10**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm).

Carbono δ (ppm)	(MI-4.4)	(MI-136)	(MI-4.10)
	$\delta(^{13}\text{C})$	$\delta(^{13}\text{C})$	$\delta(^{13}\text{C})$
2	151,21	–	148,77
4	141,88	–	142,50
5	160,40	–	160,40
6	–	130,50	132,61
7, 7'	–	128,80	130,45
8, 8'	–	124,90	124,69
9	–	15590	148,52
10	40,74	–	40,92
11	121,36	–	121,30
12, 12'	132,67	–	132,61
13, 13'	114,01	–	114,33
14	160,09	–	162,55
15	55,14	–	55,28

A comparação desses dados espectrais com os dos compostos MI-136 (tabela 1.6, pág 49) e MI-4.4 (tabela 3.15, pág 162), permitiu propor com segurança o deslocamento químico do carbono (C-2), (C-4) e (C-5) do anel mesoiônico de MI-4.10 em δ 148,77; 142,50 e 160,40 ppm respectivamente.

Os átomos de carbono (C-10) e (C-15) mostraram valores de deslocamento químico já esperados em δ 40,92 do grupo metil e 55,28 ppm do grupo metóxi, ambos coerentes com a estrutura do mesoiônico MI-4.4 (ver tabela 3.26).

Pela análise comparativa dos carbonos aromáticos de *p*-nitrobenzeno de MI-136 e *p*-metóxi-benzeno de MI-4.4, foi possível atribuir com relativa precisão os deslocamentos químicos dos anéis aromáticos *para*-substituídos de MI-4.10 (fig 6.70 e 6.71, pág 275) em δ 132,61 ppm de (C-6); δ 130,45 ppm de (C-7, 7'); δ 124,69 ppm de (C-8, 8'); δ 148,52 ppm de (C-9); δ 121,30 ppm de (C-11); δ 132,61 ppm de (C-12, 12'); δ 114,33 ppm de (C-13, 13') e δ 162,55 ppm de (C-14), ficando assim evidenciado os carbonos aromáticos do mesoiônico em estudo (ver tabela 3.26).

Tabela 3.27 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) em (CDCl_3) de **MI-4.10**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Hidrogênio δ (ppm)	(MI-4.4)	(MI-136)	(MI-4.10)
	$\delta(^{13}\text{C})$	$\delta(^{13}\text{C})$	$\delta(^{13}\text{C})$
7, 7'	–	7,74 (d; 8,1 Hz)	7,88 (d; 8,4 Hz)
8, 8'	–	8,25 (d; 8,1 Hz)	8,34 (d; 8,4 Hz)
10	3,66 (s, 3H)	–	3,69 (s, 3H)
12, 12'	7,54 (d; 9,0 Hz)	–	7,48 (d; 8,8 Hz)
13, 13'	6,88 (d; 9,0 Hz)	–	7,07 (d; 8,8 Hz)
15	3,78 (s, 3H)	–	3,90 (s, 3H)

Multiplicidade (em parênteses) determinada para RMN ^1H : singleto (s); dupletto (d); duplo dupletto (dd); quarteto (q); septeto (sept) e multipletto (m).

O espectro de RMN ^1H a 200 MHz de MI-4.10 (fig 6.72, pág 276) comparado aos dos mesoiônicos MI-136 (tabela 1.6, pág 49) e MI-4.4 (tabela 3.15, pág 162), revelou a presença de seis sinais de hidrogênios sendo dois intensos singletos na região de alifáticos com integral para seis hidrogênios sendo 3H de (H-10) do grupo metil e 3H de (H-15) do grupo metóxi em

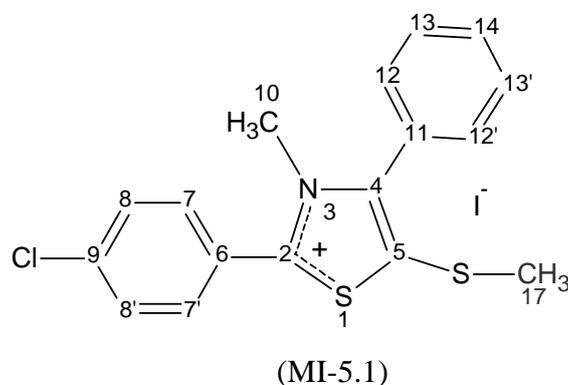
δ 3,69 e 3,90 ppm respectivamente, a expansão do espectro (fig 6.73, pág 276) permitiu a distinção de quatro dubletos na região de aromáticos na faixa de 8,3 – 7,3 ppm com integral para 8H dos hidrogênios (H-7, 7') em δ 7,88; (H-8, 8') em δ 8,34; (H-12, 12') em δ 7,48 e (H-13, 13') em δ 7,07 ppm dos hidrogênios *para* substituídos de sistemas descritos como AA'BB' (ver tabela 3.27).

3.2.1.11 - Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de (MI-5.1).

As atribuições de hidrogênio e carbono feitas para o composto MI-5.1 basearam-se nos dados obtidos em 6 experimentos de RMN, a saber: RMN ^1H , RMN ^{13}C -BB, APT, DEPT, HETCOR e HMBC.

A tabela 3.28 resume a atribuição feita para cada hidrogênio e carbono, sendo os espectros selecionados apresentados no capítulo 6, na seção de espectros.

As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada na estrutura abaixo:



No espectro de RMN ^{13}C - BB a 75 MHz (figura 6.76, pág 278) de MI-5.1 observou-se a presença de 13 sinais. A análise comparativa dos espectros de RMN ^{13}C -BB e DEPT (figura 6.77, pág 278) permitiu reconhecer o padrão de hidrogenação correspondente a cada átomo de carbono. Sete sinais foram associados a carbonos hidrogenados, dos quais cinco foram atribuídos a carbonos monohidrogenados de aromáticos do tipo sp^2 e dois a carbonos trihidrogenados de alifáticos do tipo sp^3 . Os seis sinais restantes corresponderam a carbonos não hidrogenados (quaternários) do tipo sp^2 .

Nesta experiência, as correlações dos sinais na região de prótons aromáticos associados as suas multiplicidades e respectivas integrações, foram utilizadas em conjunto com as análises bidimensionais a longa distância, possibilitando os assinalamentos dos prótons aromáticos do grupo fenila.

Tabela 3.28 - Dados dos espectros de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) em (CDCl_3) de **MI-5.1**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	HETCOR/ APT		HMBC
	δ (^{13}C) ^a	δ (^1H) ^{b, d}	δ (^2J e $^3\text{J}_{\text{CH}}$) ^c
2	170,96	–	3,82 (H-10); 8,11 (H-7, 7')
4	149,20	–	3,82 (H-10); 7,88 (H-12, 12')
5	135,38	–	2,49 (H-17)
6	123,38	–	7,49-7,56 (H-8, 8')
7, 7'	132,43	8,11 d(2H) (8,7Hz)	8,11 (H-7, 7')
8, 8'	129,87	7,49-7,56 m(2H)	não observado
9	139,90	–	8,11 (H-7, 7'); 7,49-7,56 (H-8, 8')
10	41,40	3,82 s(3H)	–
11	126,58	–	não observado
12, 12'	131,14	7,88 dd(2H) (7,5 e 1,5 Hz)	7,88 (H-12, 12'); 7,49-7,56 (H-14)
13, 13'	129,26	7,49-7,56 m(2H)	não observado
14	131,32	7,49-7,56 m(1H)	7,88 (H-12, 12')
17	20,53	2,49 s(3H)	–

^aValores deduzida pelos espectros de RMN ^{13}C -BB, APT e DEPT; ^bValores obtidos das correlações heteronucleares bidimensionais através de uma ligação ($^1\text{J}_{\text{CH}}$) HETCOR ou HMQC; ^cValores obtidos das correlações bidimensionais através de duas ($^2\text{J}_{\text{CH}}$) e três ($^3\text{J}_{\text{CH}}$) ligações HMBC. ^dMultiplicidade de sinais para RMN ^1H : singlete (s); dubleto (d); duplo dubleto (dd); quarteto (q); septeto (sept) e multipletto (m).

O espectro de RMN ^1H a 300 MHz (figura 6.78, pág 279) revelaram dois intenso singlete com integral para 6H, dos hidrogênios (H-10) do grupo N-CH₃ em δ 3,82 ppm e dos hidrogênios (H-17) do grupo metíltio em 20,53 ppm. A expansão do espectro na região de aromáticos na faixa de 8,2 – 7,4 ppm (figura 6.79, pág 279) revelaram dois dubletos e um multipletto com integral para 9H referente aos hidrogênios H-7, 7'; H-8, 8'; H-12, 12'; H-13,1 3' e H-14 do anel benzênico.

Os espectros bidimensionais de correlações heteronucleares a uma ligação (HETCOR – $^1J_{CH}$) (figuras 6.80 e 6.81, pág 280) associadas às informações acima citadas, permitiram a distinção entre os sinais de hidrogênios e carbonos em: δ 3,82 (H-10) com 41,40 (C-10); δ 8,11 (H-7, 7') com 132,43 (C-7, 7'); δ 7,49-7,56 (H-8, 8') com 129,87 (C-8, 8'); δ 7,88 (H-12, 12') com 131,14 (C-12, 12'); δ 7,49-7,56 (H-13, 13') com 129,26 (C-13, 13') e δ 7,49-7,56 (H-14) com 131,32 (C-14) ppm.

Os espectros bidimensionais de correlações heteronucleares a longa distância (HMBC – 2J e $^3J_{CH}$) (figuras 6.82 e 6.83, pág 281) permitiram atribuir inequivocamente os acoplamentos entre ^{13}C e 1H em: δ 170,96 (C-2) com 3,82 (H-10) e δ 8,11 (H-7, 7'); δ 149,20 (C-4) com 3,82 (H-10) e 131,14 (H-12, 12'); δ 135,38 (C-5) com 2,49 (H-17); δ 123,38 (C-6) com 7,49-7,56 (H-8, 8'); δ 132,43 (C-7) com 8,11 (H-7') e vice versa; δ 129,87 (C-8) com 7,49-7,56 (H-8') e vice versa; δ 139,90 (C-9) com 8,11 (H-7, 7') e 7,49-7,56 (H-8, 8'); δ 131,14 (C-12) com 7,88 (H-12') e 7,49-7,56 (H-14); e δ 131,32 (C-14) com 7,88 (H-12, 12') ppm.

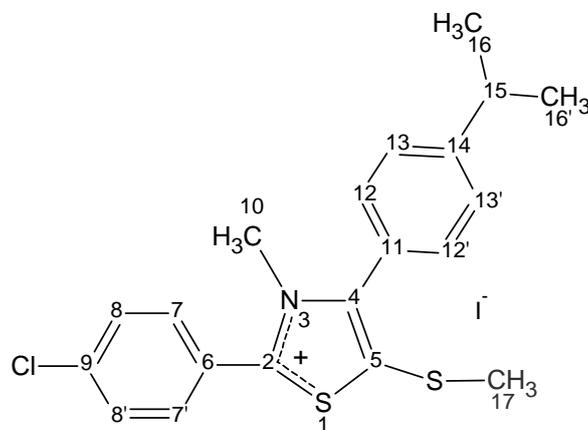
As análises do espectro bidimensional de correlações heteronucleares a longa distância (HMBC - $^nJ_{CH}$, $n = 2$ e 3 ligações) associadas as informações dos espectros (HETCOR – $^1J_{CH}$), possibilitaram os assinalamentos dos carbonos quaternários (C-2), (C-4) e (C-5) do anel mesoiônico e demais carbonos (C-6), (C-9) e (C-11) do anel benzênico. Os hidrogênios (H-10) do grupo N-CH₃ e (H-7, 7' e H-8, 8') do anel benzênico distantes três ligações permitiram identificar sem margem de erro os carbonos (C-2) em δ 170,96 ppm e (C-4) em δ 149,20 ppm, enquanto que o carbono (C-5) em δ 135,38 ppm foi identificado a partir dos hidrogênios (H-17) do grupo S-CH₃. Já os carbonos (C-6) em δ 123,38 ppm, (C-9) em δ 139,90 ppm e (C-11) em δ 126,58 ppm tiveram suas atribuições confirmadas a partir das correlações a longa distância com os hidrogênios do anel benzênico (ver tabela 3.28).

3.2.1.12 - Interpretação dos espectros de RMN 1H e ^{13}C de (MI-5.2).

As atribuições de hidrogênio e carbono feitas para o composto MI-5.2 basearam-se nos dados obtidos em 6 experimentos de RMN, tais como: RMN 1H , RMN ^{13}C -BB, APT, DEPT, HETCOR e HMBC.

A tabela 3.29 resume a atribuição feita para cada hidrogênio e carbono, sendo os espectros selecionados apresentados no capítulo 6, na seção de espectros.

As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada na estrutura abaixo:



(MI-5.2)

O espectro de RMN ^{13}C -BB a 75 MHz (figura 6.86, pág 283) de MI-5.2 mostrou a presença de 15 sinais de carbono que de acordo com os assinalamentos dos espectros de RMN ^{13}C APT (figura 6.87, pág 283) permitiu distinguir na região de alifáticos oito sinais todos para baixo como sendo três de carbonos trihidrogenados, um monohidrogenado do tipo sp^3 e quatro monohidrogenados do tipo sp^2 de aromáticos. Os sete sinais restantes corresponderam aos carbonos não hidrogenados todos do tipo sp^2 .

O espectro de RMN ^1H a 300 MHz (figura 6.88, pág 284) revelou dois intensos singletos com integral para 6H, dos hidrogênios (H-10) do grupo N-CH₃ em δ 3,75 ppm e dos hidrogênios (H-17) do grupo metiltio em δ 2,41 ppm e os outros dois um em δ 1,18 ppm como um dubleto com integral para 6 hidrogênios de (H-16, 16') e o outro em δ 2,87 ppm como um septeto com integral para 1H de (H-15), ambos pertencentes ao grupo isopropil, e expansão do espectro na região de aromáticos na faixa de 8,2 – 7,2 ppm (figura 6.89, pág 284) revelou quatro dubletos com integral para 8H referente aos hidrogênios H-7, 7'; H-8, 8'; H-12, 12' e H-13, 13'.

As análises dos espectros bidimensionais (HETCOR- $^1\text{J}_{\text{CH}}$) (figuras 6.90 e 6.91, pág 285) permitiram correlacionar os núcleos de ^{13}C com os ^1H a eles diretamente ligados (acoplados) em δ 8,09 (H-7, 7') com 132,27 (C-7, 7'); δ 7,43 (H-8, 8') com 129,44 (C-8, 8'); δ 7,73 (H-12, 12') com 130,79 (C-12, 12'); δ 7,26 (H-13, 13') com 126,93 (C-13, 13'); δ 3,75

(H-10) com 41,24 (C-10); δ 2,87 (H-15) com 33,67 (C-15) e δ 1,18 (H-16, 16') com 23,33 (C-16, 16') (ver tabela 3.29).

Tabela 3.29 - Dados dos espectros de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) em (CDCl_3) de **MI-5.2**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	HETCOR/ DEPT		HMBC
	δ (^{13}C) ^a	δ (^1H) ^{b, d}	δ (^2J e $^3\text{J}_{\text{CH}}$) ^c
2	167,25	–	3,75 (H-10); 8,09 (H-7, 7')
4	148,89	–	3,75 (H-10); 7,73 (H-12, 12')
5	134,64	–	2,41 (H-17)
6	123,21	–	7,43 (H-8, 8')
7, 7'	132,27	8,09 (d, 2H; 7,5Hz)	8,09 (H-7, 7')
8, 8'	129,44	7,43 (d, 2H; 7,5Hz)	7,43 (H-8, 8')
9	139,29	–	8,09 (H-7, 7'); 7,43 (H-8, 8')
10	41,24	3,75 (s, 3H)	–
11	123,59	–	7,26 (H-13, 13')
12, 12'	130,79	7,73 (d, 2H; 7,5Hz)	7,73 (H-12, 12')
13, 13'	126,93	7,26 (d, 2H; 7,5Hz)	2,87 (H-15); 7,26 (H-13, 13')
14	151,88	–	2,87 (H-15); 1,18 (H-16, 16'); 7,73 (H-12, 12')
15	33,67	2,87 (s, 3H)	1,18 (H-16, 16'); 7,26 (H-13, 13')
16, 16'	23,33	1,18 (d, 6H; 6,6 Hz)	1,18 (H-16, 16'); 2,87 (H-15)
17	20,25	2,41 (s, 3H)	–

^aValores deduzida pelos espectros de RMN ^{13}C -BB, APT e DEPT; ^bValores obtidos das correlações heteronucleares bidimensionais através de uma ligação ($^1\text{J}_{\text{CH}}$) HETCOR ou HMQC; ^cValores obtidos das correlações bidimensionais através de duas ($^2\text{J}_{\text{CH}}$) e três ($^3\text{J}_{\text{CH}}$) ligações HMBC. ^dMultiplicidade de sinais para RMN ^1H : singlete (s); duplete (d); duplo duplete (dd); quarteto (q); septeto (sept) e multipletto (m).

Utilizando as correlações a longa distancia (HMBC – ^2J e $^3\text{J}_{\text{CH}}$) (figuras 6.93, pág 286 e figura 6.94, pág 287) foi possível atribuir inequivocamente os acoplamentos entre ^{13}C e ^1H distantes 2 e 3 ligações em: δ 167,25 (C-2) com 3,75 (H-10) e 8,09 (H-7, 7'); δ 148,89 (C-4) com 3,75 (H-10) e δ 7,73 (H-12, 12'); δ 134,64 (C-5) com 2,41 (H-17'); δ 123,21 (C-6) com 7,43 (H-8, 8'); δ 132,27 (C-7) com 8,09 (H-7') e vice versa; δ 129,44 (C-8) com 7,43 (H-8') e vice versa; δ 139,29 (C-9) com 8,09 (H-7, 7'); e δ 123,59 (C-11) com 7,26 (H-13, 13'); δ 130,79 (C-12) com 7,72 (H-12') e vice versa; δ 126,93 (C-13) com 7,26 (H-13') e vice versa e

2,87 (H-15); δ 151,88 (C-14) com 1,18 (H-16, 16') e com 2,87 (H-15) e 7,73 (H-12, 12'); δ 33,67 (C-15) com 1,18 (H-16, 16') e δ 7,26 (H-13, 13') e 23,33 (C-16) com 1,18 (H-16') e vice versa e δ 2,87 (H-15) ppm (ver tabela 3.29).

O uso em conjunto das técnicas RMN - APT, HETCOR e HMBC, permitiu propor com segurança os deslocamentos químicos dos hidrogênios aromáticos *para*-substituídos (figura 6.89, pág 284) na qual exibiram quatro dubletos com integral para 8H de (H-7, 7'), (C-8, 8'); (C-12, 12') e (C-13, 13'). Os hidrogênios aromáticos tiveram suas atribuições confirmadas a partir das correlações a longa distância (HMBC - 2J e $^3J_{CH}$) do carbono C-15 do grupo isopropil em δ 33,67 ppm que se mostrou correlacionados com os sinais de hidrogênios (H-16, 16) em δ 1,18 ppm e (H-13, 13') em δ 7,26 ppm, observamos também correlação do carbono (C-4) em δ 148,89 ppm com os hidrogênios (H-12, 12') em δ 7,73 ppm, outras correlações importantes foram atribuídas a partir do carbono (C-11) em δ 123,59 ppm e os hidrogênios (H-12, 12') em δ 7,73 ppm e o carbono (C-14) em δ 151,88 ppm com os hidrogênios (H-16, 16') em δ 1,18 ppm. Ainda para esta molécula pode-se atribuir sem margem de erro a partir do carbono (C-2) em δ 167,25 ppm correlação a longa distância com os hidrogênios (H-7, 7') em δ 8,09 ppm, que por sua vez mostrou correlação com o carbono (C-9) em δ 139,29 ppm e (C-6) em δ 123,21 ppm e finalmente os hidrogênios (H-8, 8') em δ 7,43 ppm que foram identificados a partir da correlação com o carbono (C-9) em 139,29 ppm.

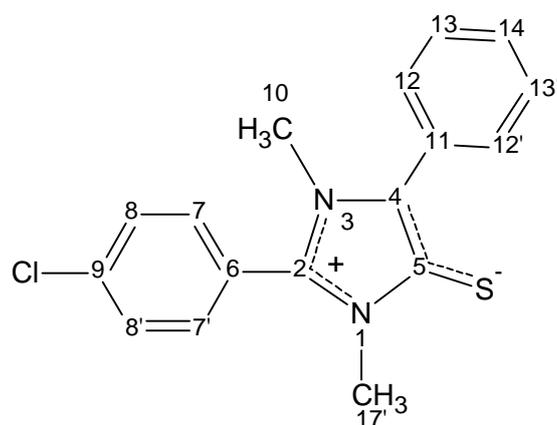
Nos assinalamentos dos carbonos (C-2), (C-4) e (C-5) do anel mesoiônico, as experiências de correlações bidimensionais a longa distância (HMBC, 2J e $^3J_{CH}$) (figuras 6.93, pág 286 e 6.94, pág 287) foram fundamentais nas atribuições desses carbonos. Os hidrogênios (H-10) de N-CH₃ e dos anéis benzênicos (H-7, 7') e (H-12, 12') distantes, três ligações, permitiram correlações sem margem de erro com os sinais dos carbonos (C-2) em δ 167,25 com os hidrogênios (H-10) em δ 3,75 e (H-7, 7') em δ 8,09 ppm e para os carbonos (C-4) em δ 148,89 ppm com os hidrogênios (H-10) em δ 3,75 e (H-12, 12') em 7,73 ppm, enquanto que o carbono (C-5) em δ 134,64 ppm foi identificado a partir da correlação com os hidrogênios (H-17) do grupo S-CH₃ em δ 2,41 ppm (ver tabela 3.29).

3.2.1.13 - Interpretação dos espectros de RMN 1H e ^{13}C de (MI-6.1)

As atribuições de hidrogênio e carbono feitas para o composto MI-6.1 basearam-se nos dados obtidos em 6 experimentos de RMN, tais como: RMN ^1H , RMN ^{13}C , APT, DEPT, HETCOR e HMBC.

A tabela 3.30 resume a atribuição feita para cada hidrogênio e carbono, sendo os espectros selecionados apresentados no capítulo 6, na seção de espectros.

As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada na estrutura abaixo:



(MI-6.1)

No espectro de RMN ^{13}C - BB a 75 MHz (figuras 6.96 e 6.97, págs 288) de MI-6.1 observou-se a presença de 13 sinais característicos do esqueleto mesoiônico em estudo. Os espectros DEPT e APT (figuras 6.98 e 6.99, pág 289) permitiram reconhecer o padrão de hidrogenação correspondente a cada átomo de carbono. Sete sinais foram associados a carbonos hidrogenados, dos quais cinco foram atribuídos a carbonos monohidrogenados de aromáticos do tipo sp^2 e dois a carbonos trihidrogenados de alifáticos do tipo sp^3 . Os seis sinais restantes corresponderam a carbonos não hidrogenados do tipo sp^2 .

O espectro de RMN ^1H a 300 MHz (figura 6.100, pág 290) revelou dois intenso singleto com integral para 6H, dos hidrogênios (H-10) e (H-17') dos grupos N-CH₃ em δ 3,45 e 3,67 ppm respectivamente e expansão do espectro na região de aromáticos na faixa de 7,2 – 7,8 ppm (figura 6.101, pág 290) revelou um multipletto com integral para 9H referente aos hidrogênios (H-7, 7'; H-8, 8'; H-12, 12'; H-13, 13' e H-14) dos anéis benzênico, essas multiplicidades e respectivas integrações, foram utilizadas em conjunto com as análises bidimensionais a longa distância, possibilitando assim o assinalamento dos hidrogênios aromáticos do grupo fenila.

Tabela 3.30 - Dados dos espectros de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) em (CDCl_3) de **MI-6.1**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono (ppm)	HETCOR/ APT		HMBC
	$\delta(^{13}\text{C})^a$	$\delta(^1\text{H})^b$	$\delta(^2\text{J e } ^3\text{J}_{\text{CH}})$
2	137,76	–	3,45 (H-10); 3,67 (H-17'); 7,58 (H-7, 7')
4	128,98	–	3,45 (H-10); 7,67 (H-12, 12')
5	147,03	–	3,67 (H-17')
6	137,85	–	7,43 (H-8, 8')
7, 7'	129,95	7,58 d(2H; 8,4Hz)	7,58 (H-7, 7'); 7,58 (H-7, 7')
8, 8'	131,27	7,43 d(2H; 8,4Hz)	7,43 (H-8, 8')
9	122,08	–	7,58 (H-7, 7')
10	34,47	3,45 (s, 3H)	–
11	127,89	–	7,41 (H-13, 13')
12, 12'	130,14	7,67 (dd, 2H; 6,9 e 1,5 Hz)	7,67 (H-12, 12'); 7,34 (H-14)
13, 13'	128,28	7,41 (t, 2H; 8,4 Hz)	7,41 (H-13, 13')
14	127,89	7,34 (dd, 2H; 7,2 e 1,5 Hz)	7,67 (H-12, 12')
17'	32,85	3,67 (s, 3H)	–

^aValores deduzida pelos espectros de RMN ^{13}C -BB, APT e DEPT; ^bValores obtidos das correlações heteronucleares bidimensionais através de uma ligação ($^1\text{J}_{\text{CH}}$) HETCOR ou HMQC; ^cValores obtidos das correlações bidimensionais através de duas ($^2\text{J}_{\text{CH}}$) e três ($^3\text{J}_{\text{CH}}$) ligações HMBC. ^dMultiplicidade de sinais para RMN ^1H : singlete (s); dubleto (d); duplo dubleto (dd); quarteto (q); septeto (sept) e multipletto (m).

Os espectros bidimensionais de correlações heteronucleares a uma ligação (HETCOR – $^1\text{J}_{\text{CH}}$) (figuras 6.102 e 6.103, pág 291) associadas às informações acima citadas, permitiram a distinção entre os sinais de hidrogênios e carbonos em: δ 3,45 (H-10) com 34,47 (C-10); δ 3,67 (H-17') com 32,28 (C-17'); δ 7,58 (H-7, 7') com 129,95 (C-7, 7'); δ 7,43 (H-8, 8') com 131,27 (C-8, 8'); δ 7,67 (H-12, 12') com 130,14 (C-12, 12'); δ 7,41 (H-13, 13') com 128,28 (C-13, 13') e δ 7,34 (H-14) com 127,89 (C-14) ppm (ver tabela 3.30).

Os espectros bidimensionais de correlações heteronucleares a longa distância (HMBC – ^2J e $^3\text{J}_{\text{CH}}$) (figura 6.104 e 6.105, pág 292) permitiram atribuir inequivocamente os acoplamentos entre ^{13}C e ^1H em: δ 137,76 (C-2) com 3,45 (H-10) e δ 7,58 (H-7, 7'); δ 128,98 (C-4) com 3,45 (H-10) e 7,67 (H-12, 12'); δ 147,03 (C-5) com 3,67 (H-17'); δ 137,85 (C-6) com 7,43 (H-8, 8'); δ 129,95 (C-7) com 7,58 (H-7') e vice versa; δ 129,95 (C-7, 7') com 7,43

(H-8, 8'); δ 122,08 (C-9) com 7,58 (H-7, 7'); δ 127,89 (C-11) com 7,41 (H-13, 13'); δ 130,14 (C-12) com 7,67 (H-12') e vice versa; δ 130,14 (C-12, 12') com 7,34 (H-14); δ 128,28 (C-13) com δ 7,41 (d, H-13') e vice versa e δ 127,89 (C-14) com 7,67 (d, H-12, 12') ppm.

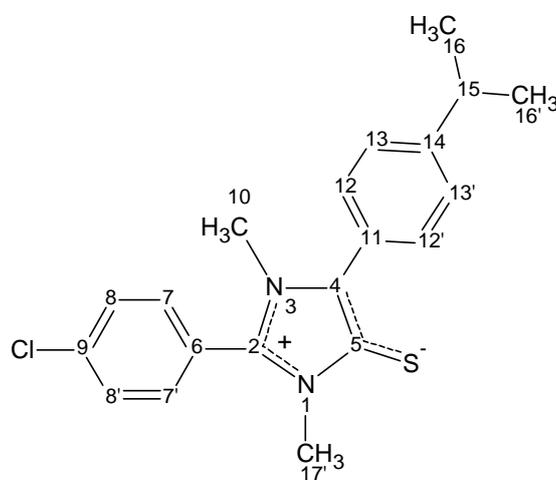
O conjunto de informações obtidas nos espectro bidimensional de correlações heteronucleares (HMBC - $^nJ_{CH}$, $n = 2$ e 3 ligações) e (HETCOR - $^1J_{CH}$), possibilitou os assinalamentos dos carbonos quaternários (C-2), (C-4) e (C-5) do anel mesoiônico e demais carbonos (C-6), (C-9) e (C-11) do anel benzênico. Os hidrogênios (H-10) e (H-17') dos grupos N-CH₃ e (H-7,7' e H-8, 8') do anel benzênico distantes três ligações permitiram identificar sem margem de erro os carbonos (C-2) em δ 137,76; (C-4) em δ 128,98 e (C-5) em 147,03 ppm respectivamente. Já os carbonos (C-6) em δ 137,85 ppm, (C-9) em δ 122,08 ppm e (C-11) em δ 127,89 ppm tiveram suas atribuições confirmadas a partir das correlações a longa distância com os hidrogênios do anel benzênico (ver tabela 3.30).

3.2.1.14 - Interpretação dos espectros de RMN 1H e ^{13}C de (MI-6.2).

As atribuições de hidrogênio e carbono feitas para o composto MI-6.2 basearam-se nos dados obtidos em 6 experimentos de RMN, a saber: RMN 1H , RMN ^{13}C -BB, APT, DEPT, HETCOR e HMBC.

A tabela 3.31 resume a atribuição feita para cada hidrogênio e carbono, sendo os espectros selecionados apresentados no capítulo 6, na seção de espectros.

As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada na estrutura abaixo:



(MI-6.2)

O espectro de RMN ^{13}C -BB e APT a 75 MHz (figuras 6.109, pág 294 e figura 6.110, pág 295) de MI-6.2 mostrou a presença de 15 sinais dos quais sete foram relacionados a carbonos não hidrogenados todos do tipo sp^2 , quatro na região de alifáticos de carbono hidrogenados, sendo três trihidrogenados e um monohidrogenado todos do tipo sp^3 e quatro monohidrogenados do tipo sp^2 de aromáticos.

Tabela 3.31 - Dados dos espectos de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) em (CDCl_3) de MI-6.2. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	HETCOR/ DEPT		HMBC
	δ (^{13}C) ^a	δ (^1H) ^b	δ (^2J e $^3\text{J}_{\text{CH}}$)
2	137,75	–	3,45 (H-10); 7,58 (H-7, 7'); 3,65 (H-17')
4	129,13	–	3,45 (H-10)
5	147,15	–	2,41 (H-17')
6	138,08	–	7,42 (H-8, 8')
7, 7'	131,41	7,58 (d, 2H; 8,4Hz)	7,42 (H-8, 8')
8, 8'	130,08	7,42 (d, 2H; 8,4Hz)	7,58 (H-7, 7')
9	122,24	–	7,58 (H-7, 7')
10	34,61	3,45 (s, 3H)	–
11	126,09	–	7,28 (H-13, 13')
12, 12'	130,29	7,60 (d, 2H; 8,4 Hz)	7,60 (H-12, 12'); 7,28 (H-13, 13')
13, 13'	126,61	7,28 (d, 2H; 8,4 Hz)	2,90 (H-15); 7,60(H-12, 12'); 7,28 (H-13, 13')
14	148,95	–	2,90 (H-15); 1,23 (H-16, 16'); 7,60 (H-12, 12')
15	33,91	2,90 (sept, 1H, 6,9 Hz)	1,23 (H-16, 16') e 33,91 (C-15); 7,28 (H-13, 13') e 33,91 (C-15)
16, 16'	23,76	1,23 (d, 6H; 6,9 Hz)	1,23 (H-16, 16') e 23,76 (C-16, 16'); 2,90 (H-15) e 1,23 (C-16, 16')
17'	32,99	3,65 (s, 3H)	–

^aValores deduzida pelos espectros de RMN ^{13}C -BB, APT e DEPT; ^bValores obtidos das correlações heteronucleares bidimensionais através de uma ligação ($^1\text{J}_{\text{CH}}$) HETCOR ou HMQC; ^cValores obtidos das correlações bidimensionais através de duas ($^2\text{J}_{\text{CH}}$) e três ($^3\text{J}_{\text{CH}}$) ligações HMBC. ^dMultiplicidade de sinais para RMN ^1H : singlete (s); duplete (d); duplo duplete (dd); quarteto (q); septeto (sept) e multiplete (m).

O espectro de RMN ^1H a 300 MHz (figura 6.111, pág 296) revelou dois intenso singleto com integral para 6H, dos hidrogênios (H-10) e (H-17') dos grupos N-CH₃ em δ 3,45 e 3,65 ppm respectivamente os outros dois, um em δ 1,23 ppm como um dubleto com integral para 6 hidrogênios de (H-16, 16') e o outro em δ 2,90 ppm como um septeto com integral para 1H de (H-15), ambos pertencentes ao grupo isopropil, e expansão do espectro na região de aromáticos na faixa de 7,7 – 7,2 ppm (figura 6.112, pág 296) revelou quatro dubletos com integral para 8H referente aos hidrogênios em H-7, 7'; H-8, 8'; H-12, 12' e H-13, 13', conseqüentemente identificados pelo uso em conjunto de técnicas bidimensionais (HETCOR- $^1\text{J}_{\text{CH}}$) e (HMBC - ^2J e $^3\text{J}_{\text{CH}}$).

As análises dos espectros bidimensionais (HETCOR- $^1\text{J}_{\text{CH}}$) (figuras 6.113 e 6.114, pág 297) permitiram correlacionar os núcleos de ^{13}C com os ^1H a eles diretamente ligados (acoplados) em δ 7,58 (H-7, 7') com 131,41 (C-7, 7'); δ 7,42 (H-8, 8') com 130,08 (C-8, 8'); δ 7,60 (H-12, 12') com 130,29 (C-12, 12'); δ 7,28 (H-13, 13') com 126,61 (C-13, 13'); δ 3,45 (H-10) com 34,61 (C-10); δ 3,65 (H-17') com 32,99 (C-17'); δ 2,90 (H-15) com 33,91 (C-15) e δ 1,23 (H-16, 16') com 23,76 (C-16, 16') (ver tabela 3.31).

Utilizando as correlações a longa distancia (HMBC - ^2J e $^3\text{J}_{\text{CH}}$) (figuras 6.115 e 6.116, pág 298) foi possível atribuir inequivocamente os acoplamentos entre ^{13}C e ^1H distantes 2 e 3 ligações em : δ 137,75 (C-2) com 3,45 (H-10), 7,58 (H-7, 7') e 3,65 (H-17'); δ 129,13 (C-4) com 3,45 (H-10) e δ 7,60 (H-12, 12'); δ 147,15 (C-5) com 3,65 (H-17'); δ 138,08 (C-6) com 7,42 (H-8, 8'); δ 131,41 (C-7,7') 7,42 (H-8, 8'); δ 130,08 (C-8, 8') com 7,58 (H-7, 7'); δ 122,24 (C-9) com 7,58 (H-7, 7'); δ 126,09 (C-11) com 7,28 (H-13, 13'); δ 130,29 (C-12) com 7,60 (H-12') e vice versa; δ 130,29 (C-12, 12') com 7,28 (H-13, 13'); δ 126,61 (C-13) com 7,28 (H-13') e vice versa; δ 126,61 (C-13) com 2,90 (H-15) e 7,28 (H-13, 13'); δ 148,95 (C-14) com 1,23 (H-16, 16') e com 2,90 (H-15) e 7,28 (H-13, 13'); 33,91 (C-15) com 1,23 (H-16, 16') e 7,28 (H-13, 13') e 23,76 (C-16) com 1,23 (H-16') e vice versa e δ 2,90 (H-15) ppm (ver tabela 3.31).

O uso em conjunto das técnicas RMN - APT, HETCOR e HMBC, permitiu propor com segurança os deslocamentos químicos dos hidrogênios dos anéis aromáticos *para*-substituídos (figura 6.112, pág 296) como quatro dubletos com integral para 8H de (H-7, 7'), (C-8, 8'); (C-12, 12') e (C-13, 13'). Os hidrogênios aromáticos tiveram suas atribuições confirmadas a partir das correlações a longa distância (HMBC - ^2J e $^3\text{J}_{\text{CH}}$) do carbono C-15

do grupo isopropil em δ 33,91 ppm que se mostrou correlacionados com os sinais de hidrogênios (H-16, 16) em δ 1,23 ppm e (H-13, 13') em δ 7,28 ppm. Observamos também correlação do carbono (C-4) em δ 129,13 ppm com os hidrogênios (H-12, 12') em δ 7,60 ppm. Outras correlações importantes foram atribuídas a partir do carbono (C-11) em δ 126,09 ppm e os hidrogênios (H-12, 12') em δ 7,60 ppm e o carbono (C-14) em δ 148,95 ppm com os hidrogênios (H-12, 12') em δ 7,60 ppm. Ainda para esta molécula pode-se atribuir sem margem de erro a partir do carbono (C-2) em δ 137,75 ppm correlação a longa distância com os hidrogênios (H-7, 7') em δ 7,58 ppm, que por sua vez mostrou correlação com o carbono (C-9) em δ 122,24 ppm e (C-6) em δ 138,08 ppm. Finalmente os hidrogênios (H-8, 8') em δ 7,42 ppm foram identificados a partir da correlação com o carbono (C-9) em 122,24 ppm.

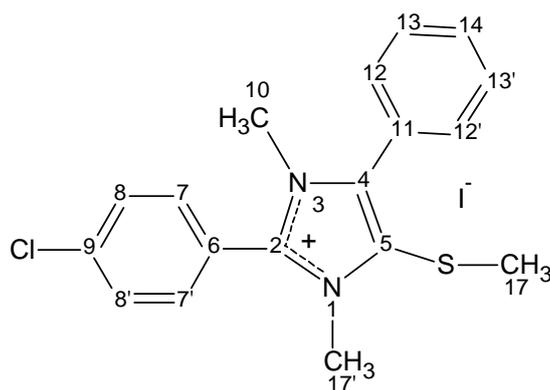
Nos assinalamentos dos carbonos (C-2), (C-4) e (C-5) do anel mesoiônico as experiências de correlações bidimensionais a longa distância (HMBC, 2J e $^3J_{CH}$) (figuras 6.116, pág 298 e figura 6.117, pág 299) foram fundamentais nas atribuições desses carbonos. Os hidrogênios (H-10) e (H-17') de N-CH₃ e dos anéis benzênicos (H-7, 7') e (H-12, 12') distantes, três ligações, permitiram correlações sem margem de erro com os sinais dos carbonos (C-2) em δ 37,75 com os hidrogênios (H-10) em δ 3,45; (H-17') em 3,65 e (H-7, 7') em δ 7,58 ppm, com o carbonos (C-4) em δ 129,13 ppm com os hidrogênios (H-10) em δ 3,45 e (H-12, 12') em 7,60 ppm e com o carbono (C-5) em δ 147,15 ppm com os hidrogênios (H-17') em 3,65 ppm (ver tabela 3.31).

3.2.1.15 - Interpretação dos espectros de RMN 1H e ^{13}C de (MI-7.1).

As atribuições de hidrogênio e carbono feitas para o composto MI-7.1 basearam-se nos dados obtidos em 6 experimentos de RMN, a saber: RMN 1H , RMN ^{13}C -BB, APT, DEPT, HETCOR e HMBC.

A tabela 3.32 resume a atribuição feita para cada hidrogênio e carbono, sendo os espectros selecionados apresentados no capítulo 6, na seção de espectros.

As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada na estrutura representada a seguir:



(MI-7.1)

No espectro de RMN ^{13}C (APT) a 75 MHz (figuras 6.120, págs 300) de MI-7.1 observou-se a presença de 14 sinais característicos do esqueleto mesoiônico. A expansão do espectro APT (figura 6.121, pág 301) na região 123-135 ppm, permitiu reconhecer o padrão de hidrogenação correspondente a cada átomo de carbono. Oito sinais todos para baixo foram associados a carbonos hidrogenados, dos quais três sinais na região de alifáticos foram atribuídos a carbonos trihidrogenados do tipo sp^3 e cinco na região aromáticos de carbonos monohidrogenados do tipo sp^2 . Os seis sinais restantes todos para cima corresponderam a carbonos (quaternários) não hidrogenados do tipo sp^2 .

Os espectros bidimensionais de correlações heteronucleares a uma ligação (HETCOR – $^1\text{J}_{\text{CH}}$) (figuras 6.124, pág 302) associadas às informações acima citadas, permitiram a distinção entre os sinais de hidrogênios e carbonos em: δ 2,48 (H-17) com 19,90 (C-17); δ 3,48 (H-17') com 35,04 (C-17'); δ 3,78 (H-10) com 34,03 (C-10); δ 8,08 (H-7, 7') com 133,01 (C-7, 7'); δ 7,59 (H-8, 8') com 128,93 (C-8, 8'); δ 7,52 (H-12, 12') com 129,99 (C-12, 12'); δ 7,75 (H-13, 13') com 131,01 (C-13, 13') e δ 7,75 (H-14) com 130,74 (C-14) ppm (ver tabela 3,32).

Os espectros bidimensionais de correlações heteronucleares a longa distância (HMBC – ^2J e $^3\text{J}_{\text{CH}}$) (figuras 6.125, pág 303) permitiram atribuir inequivocamente os acoplamentos entre ^{13}C e ^1H em: δ 144,40 (C-2) com 3,78 (H-10) e δ 3,48 (H-17'); δ 139,36 (C-4) com 3,78 (H-10); δ 126,55 (C-5) com 2,48 (H-17) e 3,48 (H-17'); δ 120,20 (C-6) com 7,59 (H-8, 8'); δ 133,01 (C-7) com 8,08 (H-7') e vice versa; δ 139,21 (C-9) com 8,08 (H-7, 7'); δ 129,99 (C-12) com 7,52 (H-12') e 7,75 (H-14) e δ 130,64 (C-14) com 7,52 (H-12, 12') ppm.

A análise do espectro de RMN ^1H a 300 MHz (figura 6.122, pág 301), revelou três intensos singletos com integral para 9H, conseqüentemente identificados pelo uso em

conjunto de técnicas bidimensionais (HETCOR- $^1J_{CH}$) e (HMBC - 2J e $^3J_{CH}$) como sendo dois sinais de hidrogênios dos grupos N-CH₃ de (H-10) em δ 3,78 ppm e (H-17') em δ 3,48 ppm e o outro dos hidrogênios (H-17) do grupo metíltio em δ 2,48 ppm. A expansão do espectro na região de aromáticos na faixa de 7,4 – 8,2 ppm (figura 6.123, pág 302) revelou dois dubletos e um multipeto com integral para 9H referente aos hidrogênios (H-7, 7') em δ 8,08 ppm; (H-8, 8') em δ 7,59 ppm; (H-12, 12') em δ 7,52 ppm; (H-13, 13') e (H-14) em δ 7,75 ppm (ver tabela 3.32).

Tabela 3.32 - Dados dos espectos de RMN 1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) em (CDCl₃) de **MI-7.1**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	HETCOR/ DEPT		HMBC
	δ (^{13}C) ^a	δ (1H) ^b	δ (2J e $^3J_{CH}$)
2	144,40	–	3,78 (H-10); 3,48 (H-17')
4	139,36	–	3,78 (H-10)
5	126,55	–	2,48 (H-17); 3,48 (H-17')
6	120,20	–	7,59 (H-8, 8')
7, 7'	133,01	8,08 (d, 2H; 8,6 Hz)	8,08 (H-7, 7')
8, 8'	128,93	7,59 (d, 2H; 8,6 Hz)	não observado
9	139,21	–	8,08 (H-7, 7')
10	34,03	3,78 (s, 3H)	–
11	125,21	–	não observado
12, 12'	129,99	7,52 (m, 2H)	7,52 (H-12, 12'); 7,75 (H-14)
13, 13'	131,01	7,75 (m, 2H)	7,75 (H-13, 13')
14	130,64	7,75 (m, 1H)	7,52 (H-12, 12')
17	19,90	2,48 (s, 3H)	–
17'	34,04	3,48 (s, 3H)	–

^aValores deduzida pelos espectros de RMN ^{13}C -BB, APT e DEPT; ^bValores obtidos das correlações heteronucleares bidimensionais através de uma ligação ($^1J_{CH}$) HETCOR ou HMQC; ^cValores obtidos das correlações bidimensionais através de duas ($^2J_{CH}$) e três ($^3J_{CH}$) ligações HMBC. ^dMultiplicidade de sinais para RMN 1H : singlete (s); dubleto (d); duplo dubleto (dd); quarteto (q); septeto (sept) e multipeto (m).

Nesta experiência, as correlações dos sinais na região de prótons aromáticos associados as suas multiplicidades e respectivas integrações, em conjunto com as análises bidimensionais a longa distância, possibilitaram sem margem de erro os assinalamentos dos prótons aromáticos do grupo fenila.

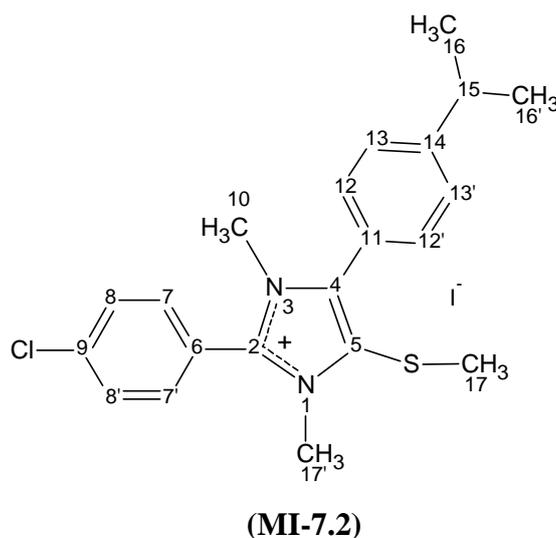
As análises do espectro bidimensional de correlações heteronucleares a longa distância (HMBC - ${}^nJ_{CH}$, $n = 2$ e 3 ligações) associadas as informações dos espectros (HETCOR – ${}^1J_{CH}$), possibilitaram os assinalamentos dos carbonos quaternários (C-2), (C-4) e (C-5) do anel mesoiônico e demais carbonos (C-6), (C-9) e (C-11) do anel benzênico. Os hidrogênios (H-10) e (H-17') dos grupos N-CH₃ e (H-7, 7' e H-8, 8') dos anéis benzênicos distantes três ligações permitiram identificar sem margem de erro os carbonos (C-2) em δ 144,40 ppm e (C-4) em δ 139,36 ppm, enquanto que o carbono (C-5) em δ 126,55 ppm foi identificado a partir dos hidrogênios (H-17) do grupo S-CH₃. Já os carbonos (C-6) em δ 120,20 ppm, (C-9) em δ 139,21 ppm e (C-11) em δ 125,21 ppm tiveram suas atribuições confirmadas a partir das correlações a longa distância com os hidrogênios dos anéis benzênicos (ver tabela 3.32).

3.2.1.16 – Interpretação dos espectros de RMN 1H e ${}^{13}C$ de (MI-7.2).

As atribuições de hidrogênio e carbono feitas para o composto MI-7.2 basearam-se nos dados obtidos em 6 experimentos de RMN, a saber: RMN 1H , RMN ${}^{13}C$ -BB, APT, DEPT, HETCOR e HMBC.

A tabela 3.33 resume a atribuição feita para cada hidrogênio e carbono, sendo os espectros selecionados apresentados no capítulo 6, na seção de espectros.

As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada na estrutura abaixo:



O espectro de RMN ^{13}C (APT) a 75 MHz (figura 6.127, pág 304) de MI-7.2 mostrou a presença de 16 sinais de carbono, dos quais nove sinais todos para baixo foram relacionados a carbonos hidrogenados sendo três de carbonos trihidrogenados e um monohidrogenado do tipo sp^3 de alifáticos e quatro monohidrogenado do tipo sp^2 dos anéis aromáticos. Os sete sinais restantes corresponderam a carbonos (quaternários) não hidrogenados todos do tipo sp^2 .

As análises dos espectros bidimensionais (HETCOR- $^1\text{J}_{\text{CH}}$) (figuras 6.130, pág 305) permitiu correlacionar os núcleos de ^{13}C com os ^1H a eles diretamente ligados (acoplados) em δ 1,29 (H-16, 16') com 23,49 (C-16, 16'); δ 2,42 (H-17) com 19,81 (C-17); δ 2,98 (H-15) com 33,76 (C-15); δ 3,52 (H-17') com 34,97 (C-17'); δ 3,82 (H-10) com 33,94 (C-10); δ 8,07 (H-7, 7') com 137,97 (C-7, 7'); δ 7,61 (H-8, 8') com 129,76 (C-8, 8'); δ 7,65 (H-12, 12') com 130,74 (C-12, 12'); δ 7,35 (H-13, 13') com 126,80 (C-13, 13') (ver tabela 3.33).

Utilizando as correlações a longa distancia (HMBC - ^2J e $^3\text{J}_{\text{CH}}$) (figuras 6.131 e 6.32, pág 304 e 6.133, pág 306) foi possível atribuir inequivocamente os acoplamentos entre ^{13}C e ^1H distantes 2 e 3 ligações em : δ 144,11 (C-2) com 3,82 (H-10) e 8,07 (H-7, 7'); δ 139,32 (C-4) com 3,82 (H-10) e δ 7,65 (H-12, 12'); δ 126,05 (C-5) com 2,42 (H-17) e 3,52 (H-17'); δ 120,04 (C-6) com 7,61 (H-8, 8'); δ 137,97 (C-7) com 8,07 (H-7') e vice versa; δ 129,76 (C-8) com 7,61 (H-8') e vice versa; δ 138,81 (C-9) com 8,07 (H-7, 7'); δ 122,33 (C-11) com 7,35 (H-13, 13'); δ 130,74 (C-12) com 7,65 (H-12') e vice versa; δ 126,80 (C-13) com 7,35 (H-13') e vice versa; δ 151,29 (C-14) com 7,65 (H-12, 12'); δ 2,98 (C-15) com 1,29 (H-16, 16') ppm (ver tabela 3.33). Ainda nestes espectros de correlações a longa distância os hidrogênios dos grupos metil (H-10), (H-17), (H-17') e dos anéis benzênicos (H-7, 7') e (H-12, 12') distantes três ligações foram de fundamental importância nas atribuições dos carbonos (C-2), (C-4) e (C-5) do anel mesoiônico. Essas atribuições tiveram suas confirmações nos espectros bidimensionais (HMBC, ^2J e $^3\text{J}_{\text{CH}}$) pelas correlações com os sinais de carbonos (C-2) em δ 144,11 com os hidrogênios (H-10) em δ 3,82 e com (H-17') em δ 3,52 e (H-7, 7') em δ 8,07 ppm. Já o carbono (C-4) em δ 139,32 ppm permitiu correlação com os hidrogênios (H-10) em δ 3,82 e (H-12, 12') em 7,65 ppm, enquanto que o carbono (C-5) em δ 126,05 ppm foi identificado a partir da correlação com os hidrogênios (H-17') em δ 3,52 ppm e (H-17) do grupo metiltio em δ 2,42 ppm (ver tabela 3.33).

Tabela 3.33 - Dados dos espectros de RMN ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) em (CDCl_3) de **MI-7.2**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	HETCOR/ DEPT		HMBC
	δ (^{13}C) ^a	δ (^1H) ^b	δ (^2J e $^3\text{J}_{\text{CH}}$)
2	144,11	-	3,82 (H-10); 3,52 (H-17'); 8,07 (H-7, 7')
4	139,32	-	3,82 (H-10); 7,65 (H-12, 12')
5	126,05	-	2,42 (H-17); 3,52 (H-17')
6	120,04	-	7,61 (H-8, 8')
7, 7'	137,97	8,07 (d, 2H; 8,4Hz)	8,07 (H-7, 7')
8, 8'	129,76	7,61 (d, 2H; 8,4Hz)	7,61 (H-8, 8')
9	138,81	-	8,07 (H-7, 7')
10	33,94	3,82 (s, 3H)	-
11	122,33	-	7,35 (H-13, 13')
12, 12'	130,74	7,65 (d, 2H; 8,4Hz)	7,65 (H-12, 12')
13, 13'	126,80	7,35 (d, 2H; 8,4Hz)	7,35 (H-13, 13')
14	151,29	-	7,65 (H-12, 12')
15	33,76	2,98 (sept, 1H)	1,29 (H-16, 16')
16, 16'	23,49	1,29 (d, 6H; 6,7Hz)	2,98 (H-15)
17	19,81	2,4298 (s, 3H)	-
17'	34,97	3,52 98 (s, 3H)	-

^aValores deduzida pelos espectros de RMN ^{13}C -BB, APT e DEPT; ^bValores obtidos das correlações heteronucleares bidimensionais através de uma ligação ($^1\text{J}_{\text{CH}}$) HETCOR ou HMQC; ^cValores obtidos das correlações bidimensionais através de duas ($^2\text{J}_{\text{CH}}$) e três ($^3\text{J}_{\text{CH}}$) ligações HMBC. ^dMultiplicidade de sinais para RMN ^1H : singlete (s); dubleto (d); duplo dubleto (dd); quarteto (q); septeto (sept) e multipletto (m).

O espectro de RMN ^1H a 300 MHz (figura 6.128, pág 304) revelou nove sinais de hidrogênios sendo três intenso singlete com integral para 9H, dos hidrogênios (H-10) em δ 3,82 e (H-17') em δ 3,52 dos grupos N-CH₃ e dos hidrogênios (H-17) do grupo S-CH₃ em δ 2,41 ppm e os outros dois sinais, um dubleto em δ 1,29 ppm com integral para 6 hidrogênios de (H-16, 16') e o outro em δ 2,98 ppm como um septeto com integral para 1H de (H-15), ambos pertencentes ao grupo isopropil. Expansão do espectro na região de aromáticos na faixa de 8,2 – 7,3 ppm (figura 129, pág 305) revelou quatro dubletos com integral para 8H referente aos hidrogênios H-7, 7'; H-8, 8'; H-12, 12' e H-13, 13'. O uso em conjunto das técnicas RMN (HMQC e HMBC), permitiu propor com segurança os deslocamentos químicos desses hidrogênios aromáticos a partir das correlações a longa distância do carbono (C-2) em

δ 144,11 ppm que se mostrou correlacionados com os sinais de hidrogênios (H-7, 7') em δ 8,07, observamos também correlação do carbono (C-4) em δ 139,32 ppm com os hidrogênios (H-12, 12') em δ 7,65 ppm, outras correlações importantes foram atribuídas a partir do carbono (C-11) em δ 122,33 ppm e os hidrogênios (H-13, 13') em δ 7,35 ppm e o carbono (C-14) em δ 151,29 ppm com os hidrogênios (H-12, 12') em δ 7,65 ppm e finalmente o carbono (C-6) em δ 120,04 ppm que por sua vez mostrou correlação com os hidrogênios (H-8, 8') em δ 7,61 ppm (ver tabela 3.33).

3.2.2 - Interpretação dos espectros de infravermelho dos mesoiônicos sintetizados

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

Pelo espectro de infravermelho dos compostos mesoiônicos sintetizados, pode-se de início verificar o total desaparecimento de duas bandas de absorções em torno de 1730 (ácido carboxílico) e 1660 cm^{-1} (amida) característicos das carbonilas dos intermediários N-metil-N-aroil-C-arilglicina (3) que indica a ciclização, dando compostos mesoiônicos a partir da ciclodesidratação seguido de cicloadição e cicloversão 1,3-dipolar (ver figura 3.1, pág 147).

Os espectros de infravermelho dos compostos mesoiônicos mostraram como principal característica desse sistema, às absorções variando entre 1299 e 1280 cm^{-1} associadas aos estiramentos das ligações (C=S) do grupo tiolato. Os estudos de IV realizados por Echevarria⁴⁵, P. F. A. Athayde-Filho⁴⁶ e A. B. Pereira⁴⁷ (item 1.8.2, pág 43), relacionaram os estiramentos das vibrações dos grupos tiolatos exocíclicos de mesoiônicos do sistema 1,3,4-triazólio-5-tiolato em torno de 1320 cm^{-1} .

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

ligações C-H de aromáticos e 573 e 451 cm^{-1} bandas de deformações angulares fora do plano das ligações C-C de aromáticos.

Os grupos nitro-aromáticos nas posições *paras* substituídos, apresentaram como informação característica duas fortes absorções de estiramento: uma em torno de 1542 e 1513 cm^{-1} de deformação axial assimétrica e a outra em torno de 1351 e 1334 cm^{-1} de deformação axial simétrica ambas da ligação (N=O) de grupo NO_2 , atribuída aos mesoiônicos MI-4.8, MI-4.9 e MI-4.10.

O átomo de cloro ligado a posição para do anel aromático, é apontado pelas absorções $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-Cl}$ em torno de 1098 e 1067 cm^{-1} , atribuída aos mesoiônicos MI-4.1, MI-4.2, MI-4.5, MI-4.6, MI-5.1, MI-5.2, MI-6.1 e MI-6.2.

Dois absorções, uma variando em torno de 1323 e a outra em 1132 cm^{-1} , foram atribuídas aos estiramentos da ligação (C-F) simétrica e assimétrica de grupo CF_3 ; correspondentes aos compostos MI-4.3, MI-4.4 e MI-4.7.

Os compostos MI-4.3, MI-4.6 e MI-4.10 contendo o grupo metóxi ligado a posição *para* do anel aromático, apresentaram duas absorções características de estiramento da ligação (C-O-C) assimétrica e simétrica, uma em torno de 1251 cm^{-1} e a outra em 1022 cm^{-1} respectivamente.

As principais bandas de absorções dos novos mesoiônicos sintetizados estão representados na tabela 2.23, estando assim as estruturas propostas evidenciada com estes dados.

Tabela 3.34: Principais bandas de absorções dos novos mesoiônicos sintetizados.

Mesoiônicos ν (cm^{-1})	$\nu(\text{C-H})$ Aromático	$\nu(\text{C-H})$ Alifáticos	$\nu(\text{C=C})$ e $\nu(\text{C=N})$ Aromáticos	$\nu_{\omega}(\text{C=C})$ Aromáticos	ν_{δ} e ν_{ω} (C-H) Aromáticos	ν_{δ} e ν_{ω} (C-O-C) Metóxido	$\nu(\text{C}_{\text{Ar}}-\text{Cl})$	$\nu(\text{C}_{\text{Ar}}-\text{CF}_3)$	$\nu(\text{C}_{\text{Ar}}-\text{NO}_2)$	$\nu(\text{C-S}^-)$ Tiolato
MI-4.1	ν 3049	ν_{as} 2981 ν_{s} 2853	ν 1580, 1468, 1434	ν_{ω} 512	ν_{δ} 1035, 1026 ν_{ω} 824	–	ν 1087	–	–	ν 1282
MI-4.2	ν 3008	NO	ν 1643, 1590, 1484, 1431	ν_{ω} 532	ν_{δ} 1045, 1021 ν_{ω} 834	–	ν 1096	–	–	ν 1291
MI-4.3	ν 3030	ν_{as} 2921 ν_{s} 2850	ν 1659, 1613, 1431	ν_{ω} 528	ν_{δ} 1045, 1021 ν_{ω} 844	–	–	ν 1323 ν 1130	–	ν 1295
MI-4.4	ν 3033, 3013	ν_{as} 2981 ν_{s} 2898, 2839	ν 1590, 1520, 1486, 1451	ν_{ω} 519	ν_{δ} 1087, 1044 ν_{ω} 819	ν_{as} 1251 ν_{s} 1033	–	ν 1331 ν 1136	–	ν 1287
MI-4.5	ν 3081, 3042, 3011	ν_{as} 2990, 2920 ν_{s} 2854	ν 1659, 1613, 1431	ν_{ω} 509	ν_{δ} 1038, 1023 ν_{ω} 831	–	ν 1091	–	–	ν 1284
MI-4.6	ν 3043, 3007	ν_{as} 2989 ν_{s} 2831	ν 1603, 1597, 1482, 1433	ν_{ω} 517	ν_{δ} 1022 ν_{ω} 836, 816	ν_{as} 1251 ν_{s} 1022	ν 1098	–	–	ν 1280
MI-4.7	NO	ν_{as} 2963 ν_{s} 2873	ν 1612, 1512, 1434	ν_{ω} 554	ν_{δ} 1067, 1039 ν_{ω} 839	–	–	ν 1323 ν 1132	–	ν 1296
MI-4.8	ν 3117, 3062	ν_{as} 2994	ν 1607, 1495, 1429	ν_{ω} 562, 513	ν_{δ} 1014 ν_{ω} 861, 717	–	–	–	ν_{as} 1542 ν_{s} 1351	ν 1294
MI-4.9	ν 3016	ν_{as} 2961, 2925 ν_{s} 2869	ν 1615, 1597, 1433	ν_{ω} 521, 511	ν_{δ} 1019 ν_{ω} 803	–	–	–	ν_{as} 1518 ν_{s} 1342	ν 1281
MI-4.10	ν 3009	ν_{as} 2967 ν_{s} 2897	ν 1590, 1489	ν_{ω} 512	ν_{δ} 1085, 1063 ν_{ω} 829	–	–	–	ν_{as} 1513 ν_{s} 1334	ν 1282
MI-5.1	ν 3081, 3029	ν_{as} 2989	ν 1590, 1560, 1478	ν_{ω} 532, 481	ν_{δ} 1098 ν_{ω} 829	–	ν 1087	–	–	–
MI-5.2	ν 3071, 3039	ν_{as} 2957 ν_{s} 2895	ν 1581, 1570, 1488	ν_{ω} 573, 522	ν_{δ} 1005 ν_{ω} 809	–	ν 1097	–	–	–
MI-6.1	ν 3039	ν_{as} 2967	ν 1601, 1518, 1478	ν_{ω} 512, 470	ν_{δ} 1067, 1005 ν_{ω} 841	–	ν 1097	–	–	ν 1297
MI-6.2	ν 3029	ν_{as} 2967 ν_{s} 2865	ν 1590, 1561, 1478	ν_{ω} 532, 451	ν_{δ} 1011 ν_{ω} 809	–	ν 1067	–	–	ν 1299

Vibrações fundamentais: ν (deformação axial), ν_{s} (deformação axial simétrica), ν_{as} (deformação axial assimétrica), ν_{δ} (deformação angular no plano), ν_{ω} (deformação angular fora do plano); (–): valores de bandas de absorções não existentes para estas moléculas, (NO): não observado.

3.2.3 - Interpretação dos espectros de massa dos mesoiônicos sintetizados

Na literatura existem poucos trabalhos sobre a espectrometria de massa de compostos mesoiônicos. Devido à escassez de estudos sobre a interpretação de massa de compostos mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato e 1,3-diazólio-5-tiolato, tivemos bastante trabalho para elucidarmos os seus espectros de massa.

Assim, para maior clareza e facilidade na interpretação dos espectros, decidimos avaliar um modelo de fragmentação adequado para esta classe de compostos. O modelo de fragmentação proposto é relativamente simples e segue em concordância com o padrão geral de fragmentação proposta por Ollis e Ramsden⁷², (ver esquema 34, pág 39).

A figura 3.4 mostra um modelo geral proposto para os principais fragmentos para compostos mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4).

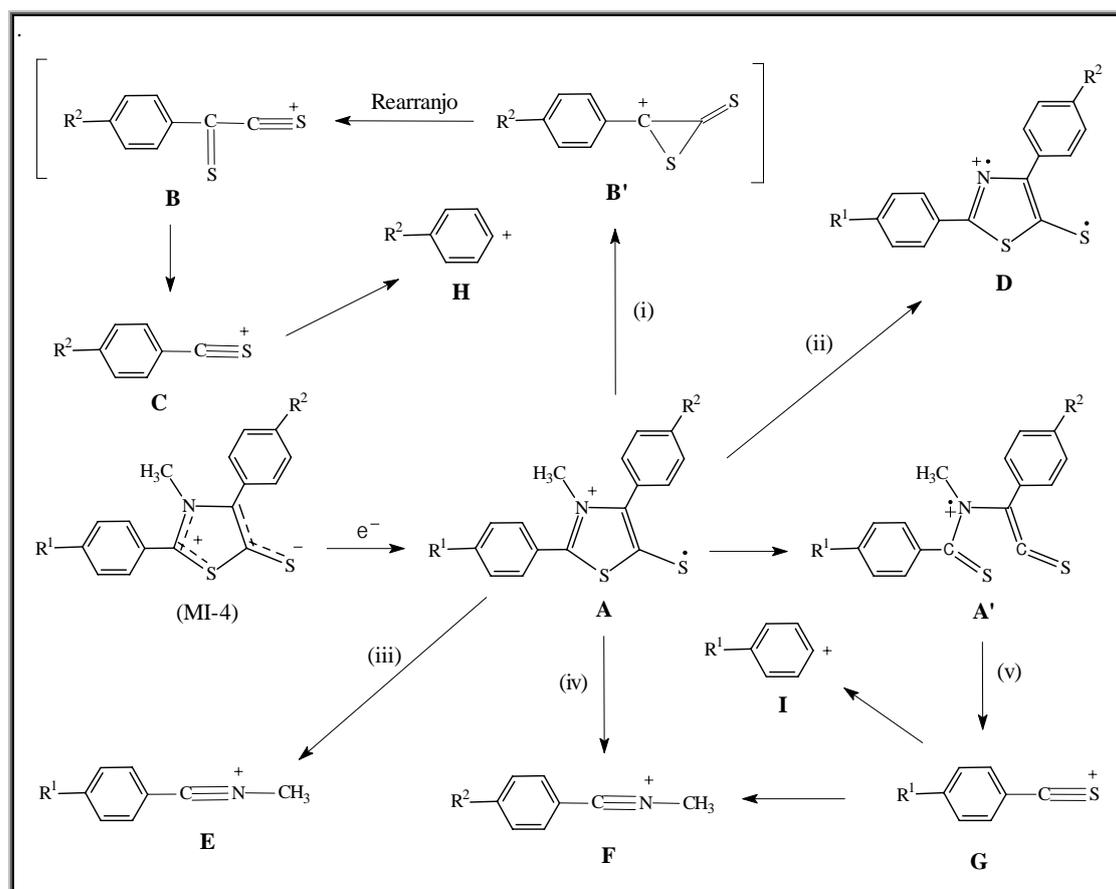


Figura 3.4 - Modelo para os principais fragmentos obtidos para os espectros de massa dos compostos mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4).

Analisando os fragmentos dos espectros de massa dos mesoiônicos do sistema 1,3 – tiazólio-5-tiolato MI-4.1 a MI-4.10 (ver figura 3.1, pág 146), diante do impacto por ionização eletrônica, foi observado que em seis dos dez compostos em estudos apresentam o íon molecular **A** como pico base, que é obtido com o anel mesoiônico ainda fechado, os outros quatro compostos apresentaram como pico base o íon tiona-tioacílio **B** (ver figura 3.4).

O modelo de fragmentação proposto para essa classe de compostos (ver figura 3.4), segue quatro importantes caminhos a saber:

O caminho (i) forneceu o íon tiona-tioacílio **B**, que é obtido a partir do rearranjo do fragmento **B'** que por subsequente fragmentação origina o íon tioacílio **C**, fragmentos estes de fundamental importância na caracterização desses compostos.

O caminho (ii) forneceu o fragmento iônico **D**, que é obtido pela perda do radical metil ligado ao nitrogênio do anel mesoiônico ainda fechado.

Como esperado nos caminhos (iii) e (iv) foi verificado que os compostos sofrem habitual fragmentação dando os respectivos íons arilnitrílio **E** e **F** respectivamente.

Em alguns casos, observou-se também a existência de certas fragmentações a partir de seus isômeros acíclicos, que por fragmentação forneceram o íon tioacílio **G** (ver figura 3.4).

Nos estudos de espectroscopia de massa do iodeto de sais S-metilado do derivado mesoiônico MI-5 do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato, verificamos um esquema comum de fragmentação, onde perde iodeto de metila (CH_3I) para formar na maioria das vezes o fragmento iônico **A** ou o íon tiona-tioacílio **B**, que são para esta classe de compostos os principais íons característicos para a formação do pico base. Contudo, ficou evidenciado que os fragmentos subsequentes a partir dos fragmentos iônicos **A** e/ou **B**, estão coerentes com o modelo (figura 3.4) proposto para os principais fragmentos para esta classe de compostos.

Analisando as fragmentações da série de compostos mesoiônicos do sistema 1,3 – diazólio-5-tiolato MI-6, diante do impacto por ionização eletrônica, verificamos a existência de certas fragmentações comuns aos proposto por Ollis e Ramsden⁷², (ver esquema 34, pág 39). Ou seja, o pico base sempre ocorre pela formação do íon molecular **A**, que é obtido com o anel mesoiônico ainda fechado e/ou pelo caminho (i) que fornece o íon **B** como pico base que é o fragmento mais característico desses compostos, ver esquema de fragmentação (figura 3.5). Outras fragmentações importantes foram tipicamente observadas nos caminhos (ii) e (iii) na qual foram obtidos os íons arilnitrílio **C** e **D** respectivamente.

A figura 3.5 mostra o modelo geral proposto para os principais fragmentos para compostos mesoiônicos do sistema 1,3-diazólio-5-tiolato (MI-6).

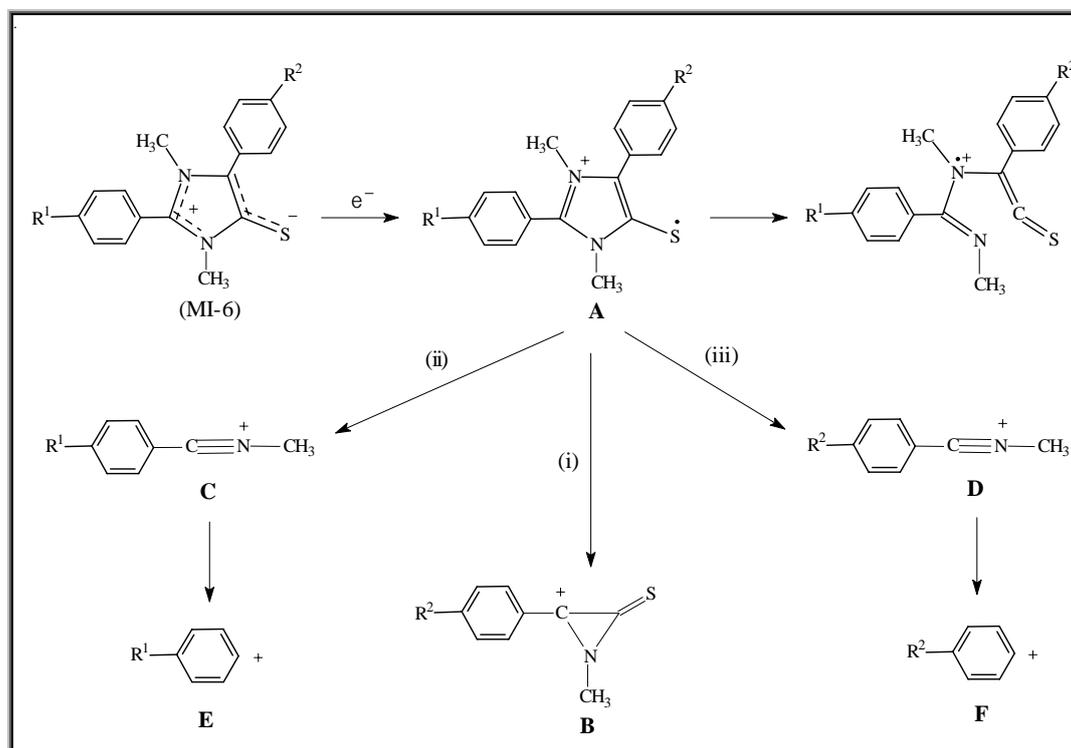


Figura 3.5 - Modelo para os principais fragmentos obtidos para os espectros de assa dos compostos mesoiônicos do sistema 1,3-diazólio-5 tiolato (MI-6).

Verificamos também que nos espectros de massa dos iodetos de sais S-metilados dos derivados mesoiônicos MI-71 e MI-7.2 ambos do sistema 1,3-diazólio-5-tiolato, que o pico molecular é tipicamente caracterizado pela perda de iodeto de metila (CH₃I). Formando-se na maioria das vezes o fragmento iônico **A** e/ou **B**, que são para esta classe de compostos com já citamos anteriormente os principais íons característicos para a formação do pico base. Acreditamos que a ausência dos íons moleculares nos espectros de massa desses compostos seja dificultada, por se tratarem de sais S-metilados de derivados mesoiônicos. Contudo, encontramos todos os fragmentos a partir dos íons **A** e **B**, que indica estar coerentes com o modelo proposto para os principais fragmentos para esta classe de compostos (figura 3.5).

As principais fragmentações dos novos mesoiônicos sintetizados estão representados na tabela 3.35, estando assim as estruturas propostas evidenciada com estes resultados.

Para melhor entendimento mostraremos a seguir as principais fragmentações para os novos compostos estudados (ver figura 3.6 a 3.20).

Tabela 3.35 - Dados* dos principais fragmentos iônicos obtidos a partir dos espectros de massa dos mesoiônicos sintetizados.

Mesoiônicos (m/z)	A	M+1	B	C	D	E	F	H
MI-4.1	[317 e 319] (38,7 e 13,3)	[318] (8,8)	[165] (100,0)	[121] (39,7)	–	–	–	–
MI-4.2	[359 e 361] (100 e 21,7)	[360] (25,9)	[207] (5,0)	[163] (8,0)	[344 e 346] (50,7 e 19,9)	[162] (10,3)	[152] (5,1)	[155] (5,8)
MI-4.3	[365] (100)	[366] (18,9)	[179] (24,1)	[135] (7,4)	[350] (6,4)	[132] (2,9)	[186] (1,54)	[189] (5,2)
MI-4.4	[381] (43,8)	[382] (9,1)	[195] (100)	[151] (23,6)	–	[148] (5,9)	–	[189] (8,8)
MI-4.5	[331 e 333] (100 e 40)	[332] (22,4)	[179] (40,1)	[135] (6,2)	[316 e 318] (4,7 e 2,4)	–	–	–
MI-4.6	[347 e 349] (80,5 e 32,8)	[348] (19,1)	[195] (100)	[151] (12,2)	[332 e 334] (5,8 e 2,4)	[148] (2,2)	[153] (5,6)	[155] (2,4)
MI-4.7	[393] (100)	[394] (22,9)	[207] (2,1)	[163] (2,1)	[378] (60,4)	[160] (4,6)	[186] (1,3)	[189] (3,5)
MI-4.8	[342] (100)	[343] (19,7)	[179] (20,1)	[135] (9,4)	[327] (8,1)	–	–	–
MI-4.9	[370] (100)	[371] (20,1)	[207] (5,3)	NO	[355] (64,4)	[160] (3,2)	–	[166] (2,8)
MI-4.10	[358] (96,6)	[359] (17,0)	[195] (100)	[151] (29,4)	[343] (9,58)	[148] (5,1)	[163] (18,6)	[166] (6,6)

* As massas moleculares observadas são as descritas entre colchetes, os dados de abundância relativa entre parênteses e (–) representa os dados não observados.

Esquema de fragmentação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-fenil-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.1)

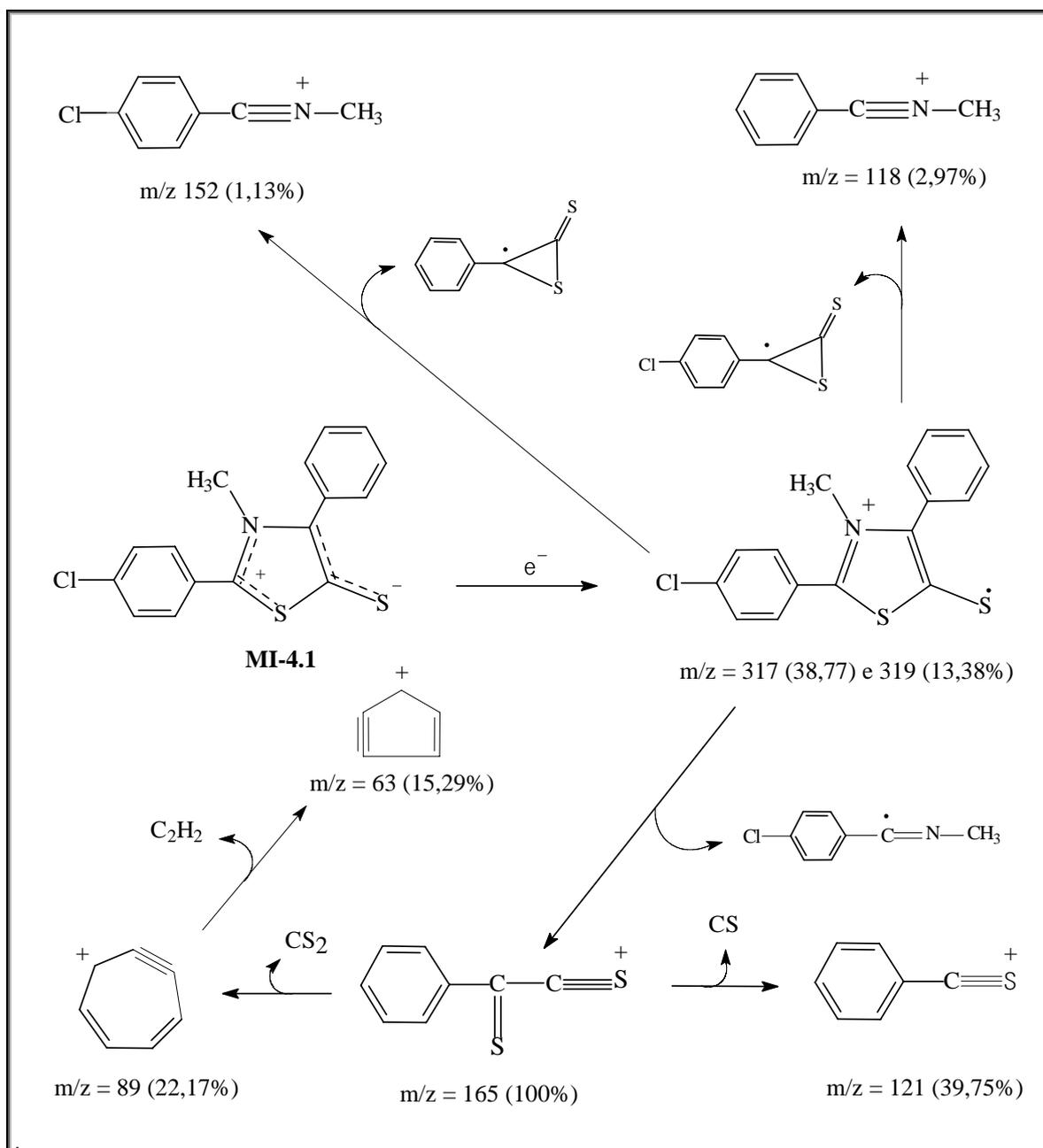


Figura 3.6 - Esquema de fragmentação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(fenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.1).

Esquema de fragmentação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.2)

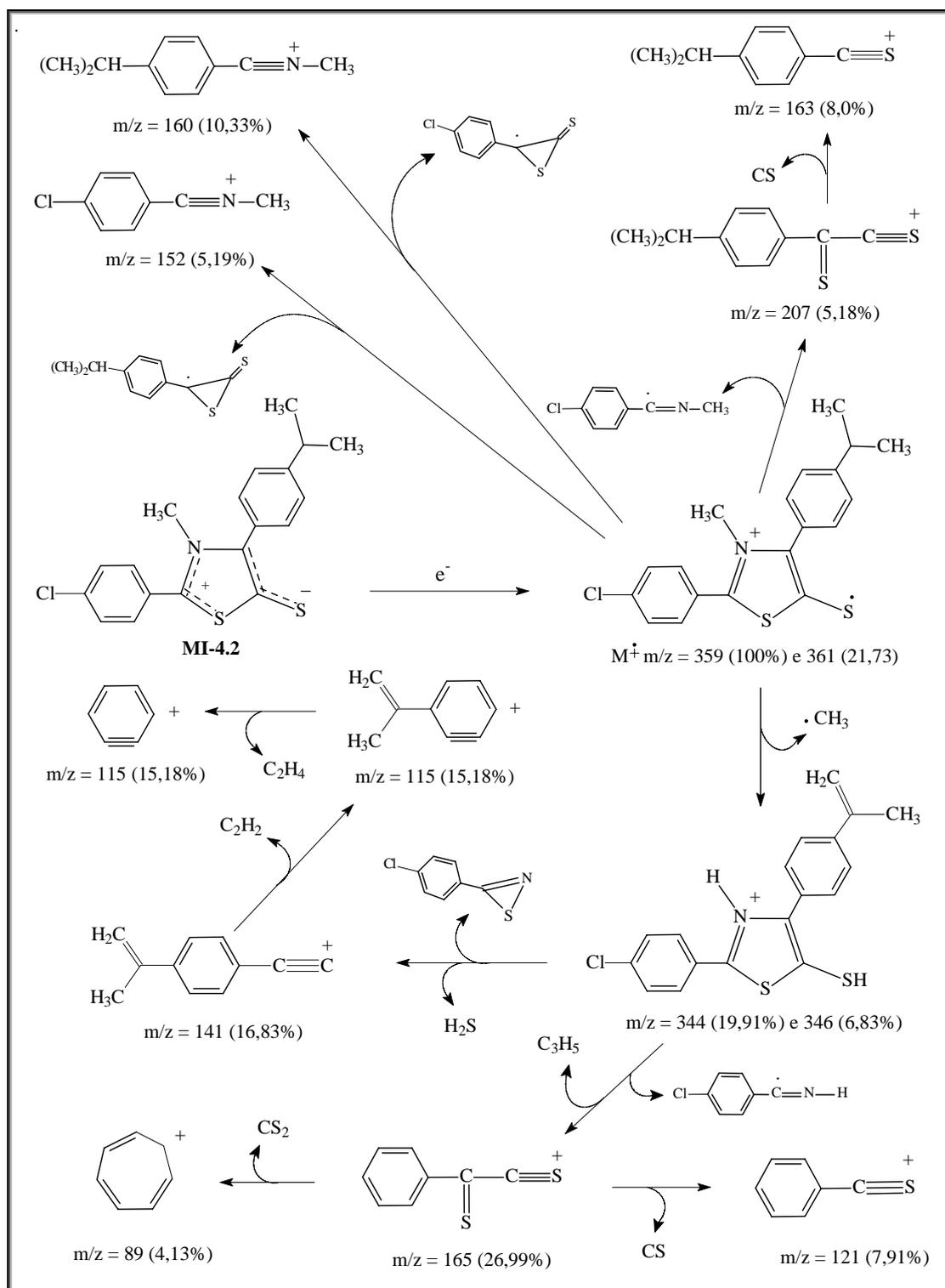


Figura 3.7 - Esquema de fragmentação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.2).

Esquema de fragmentação do mesoiônico 2-(4-trifluorometilfenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.3)

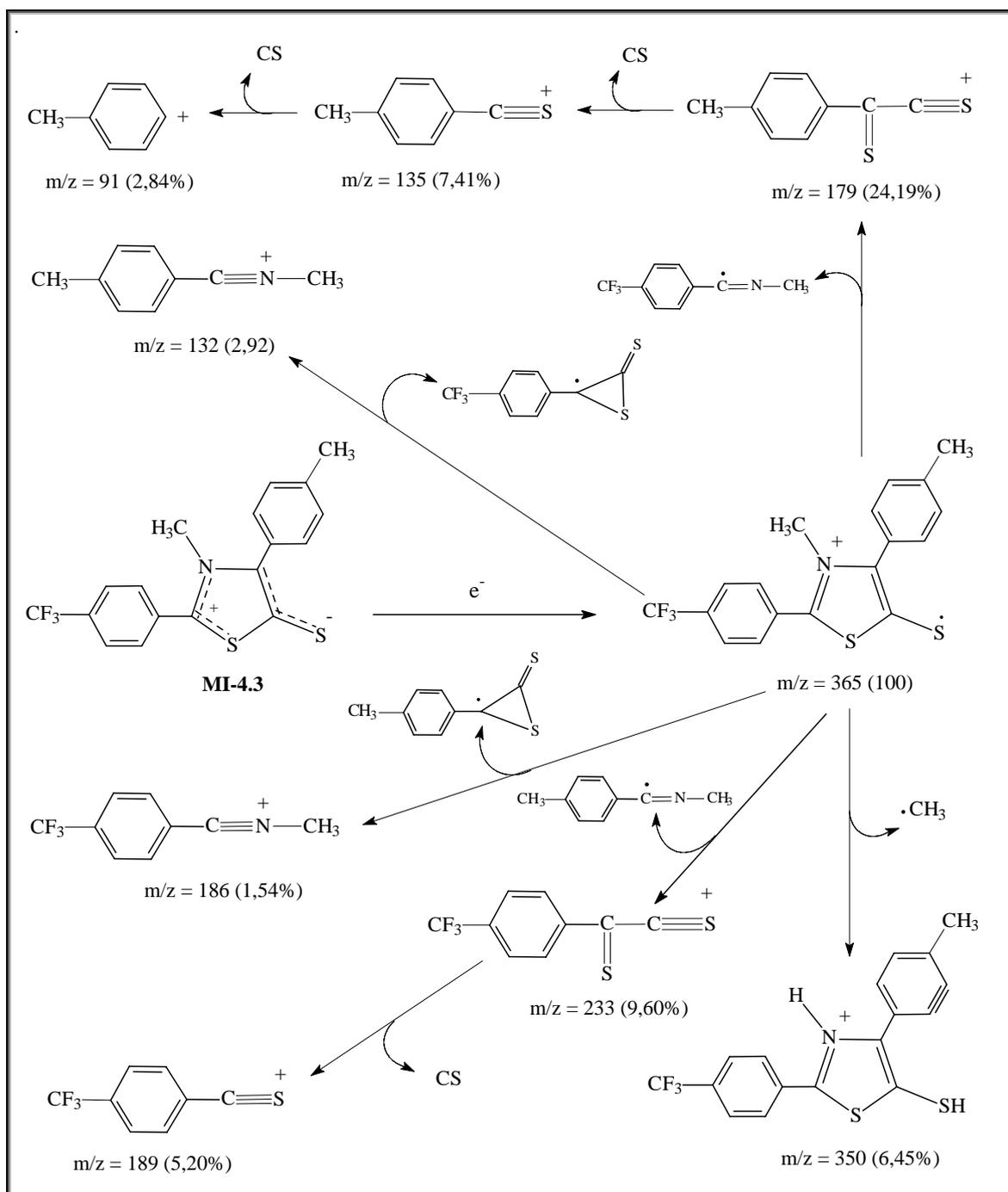


Figura 3.8 - Esquema de fragmentação do mesoiônico 2-(4-trifluorometilfenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.3).

Esquema de fragmentação do mesoiônico 2-(4-trifluorometilfenil)-3-metil-4-(4-metóxfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.4)

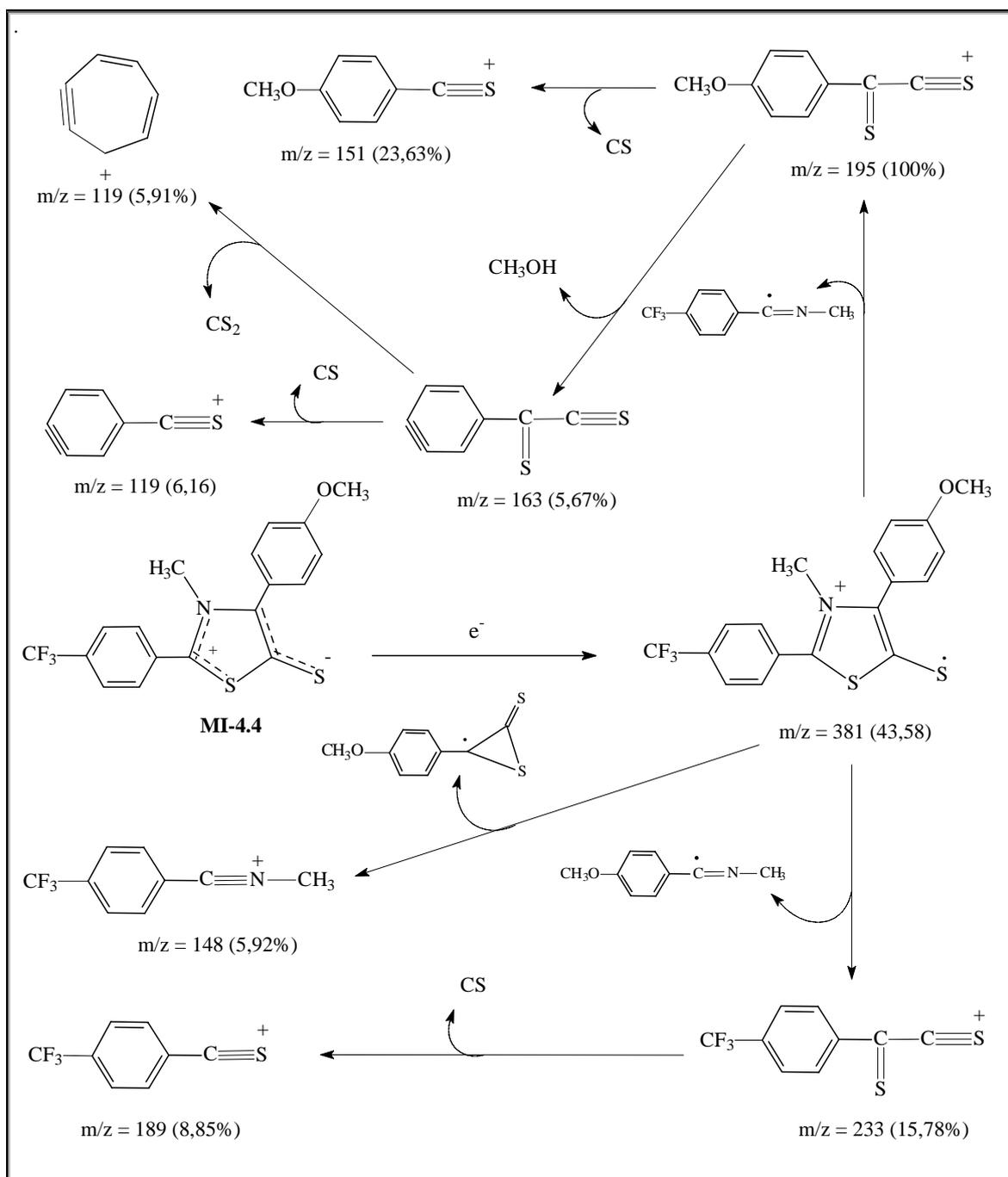


Figura 3.9 - Esquema de fragmentação do mesoiônico 2-(4-trifluorometilfenil)-3-metil-4-(4-metóxfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.4).

Esquema de fragmentação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.5)

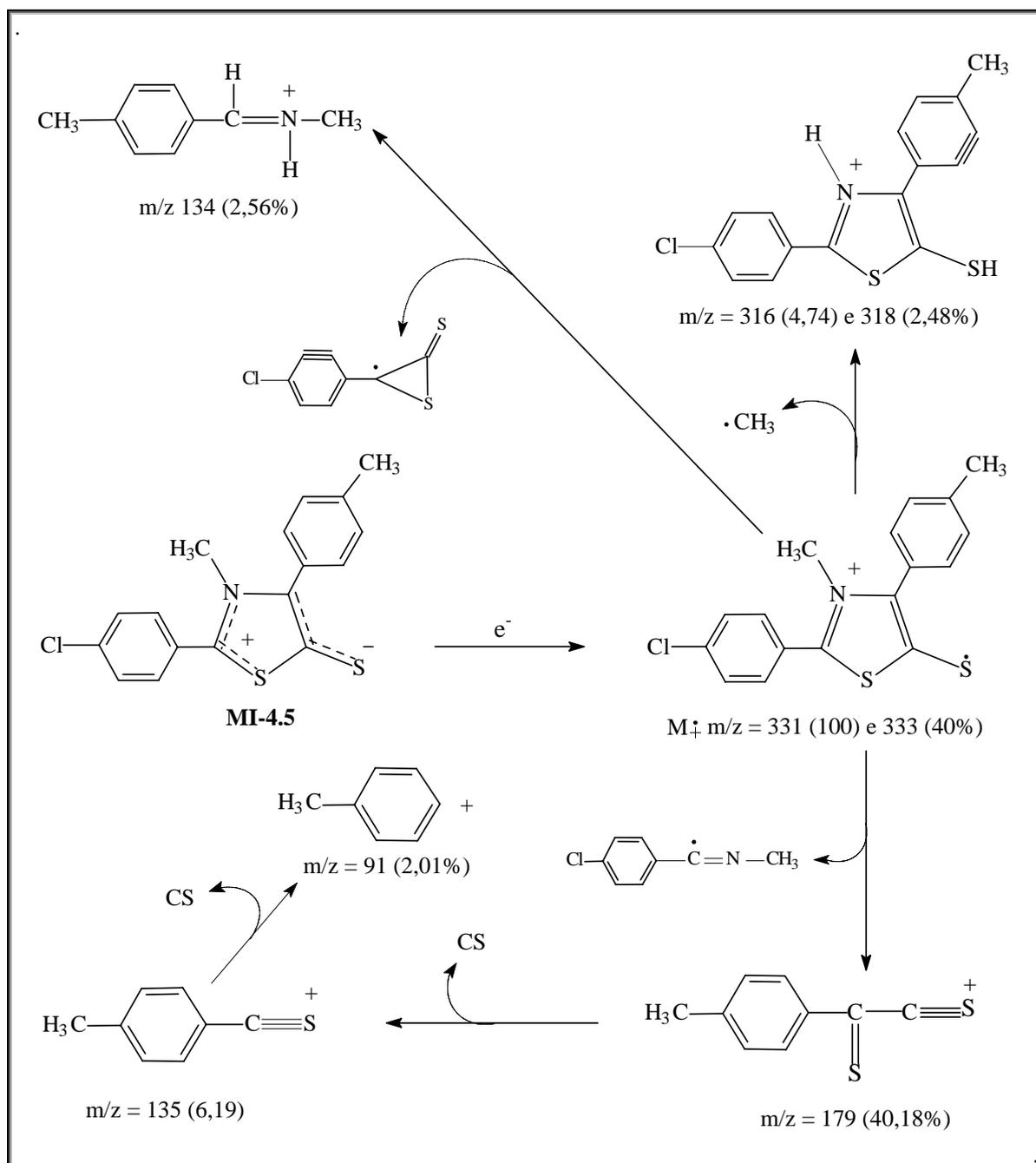


Figura 3.10 - Esquema de fragmentação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.5).

Esquema de fragmentação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.6)

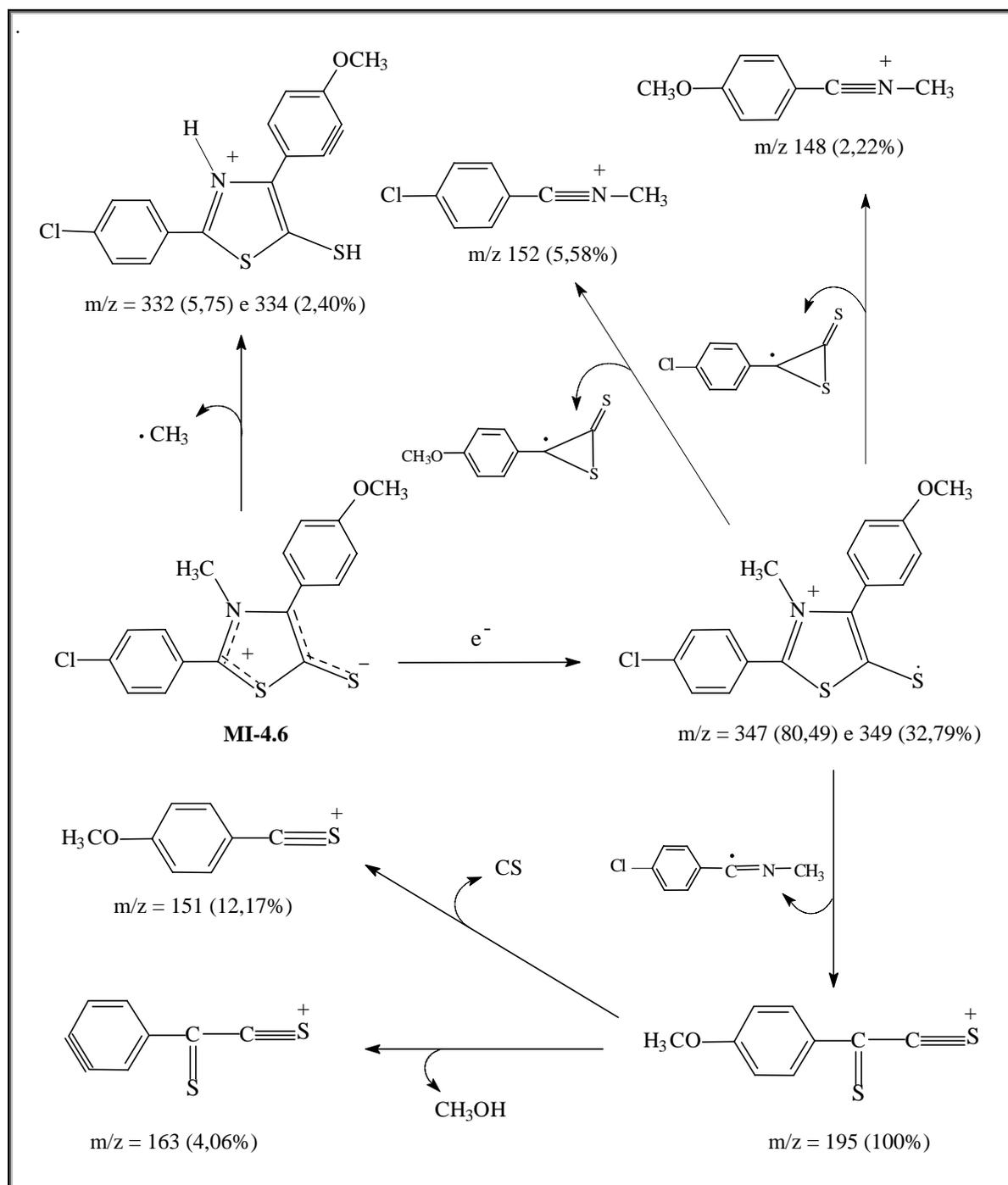


Figura 3.11 - Esquema de fragmentação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.6).

Esquema de fragmentação do mesoiônico 2-(4-trifluorometilfenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.7)

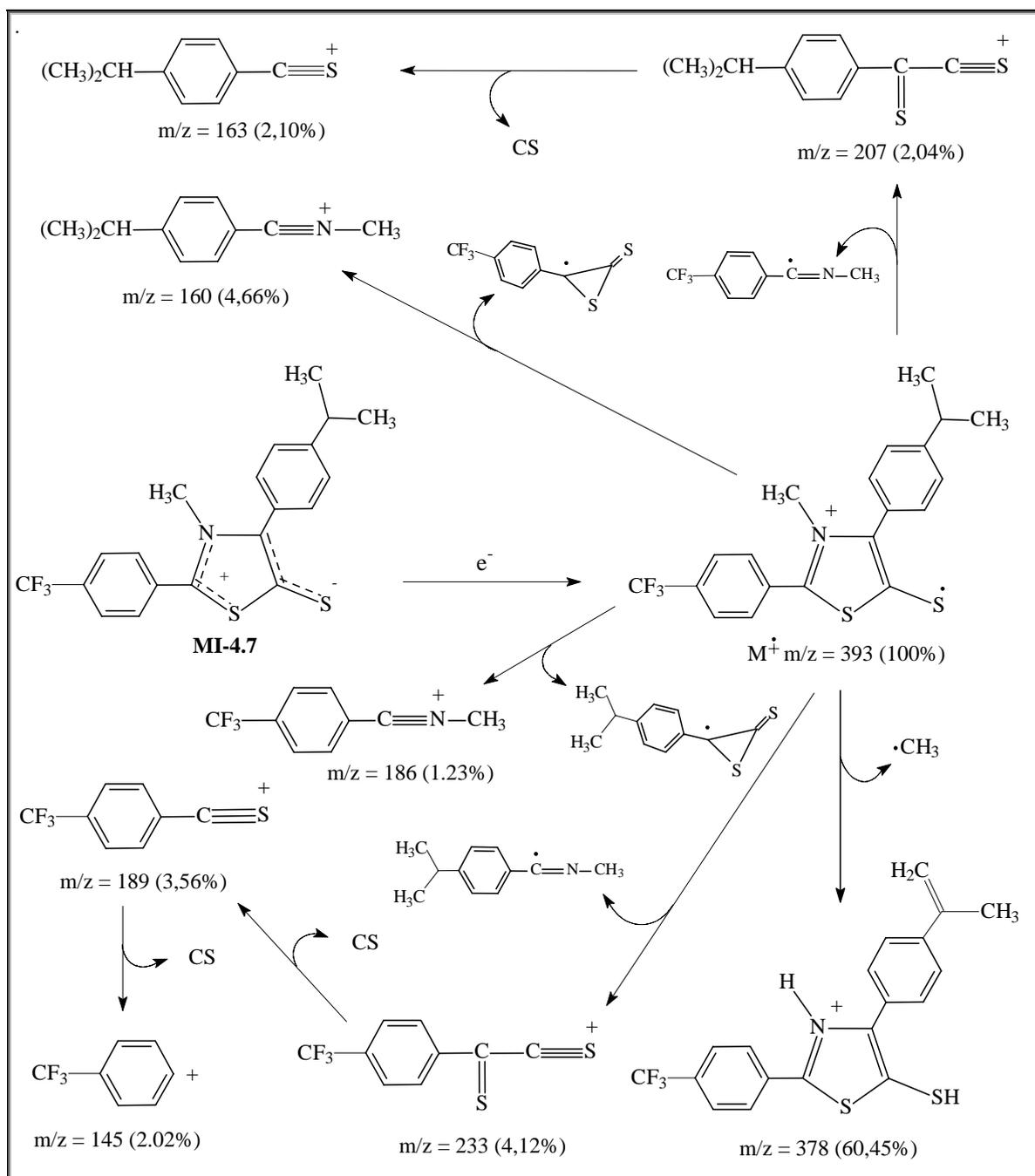


Figura 3.12 - Esquema de fragmentação do 2-(4-trifluorometilfenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.7).

Esquema de fragmentação do mesoiônico 2-(4-nitrofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.8)

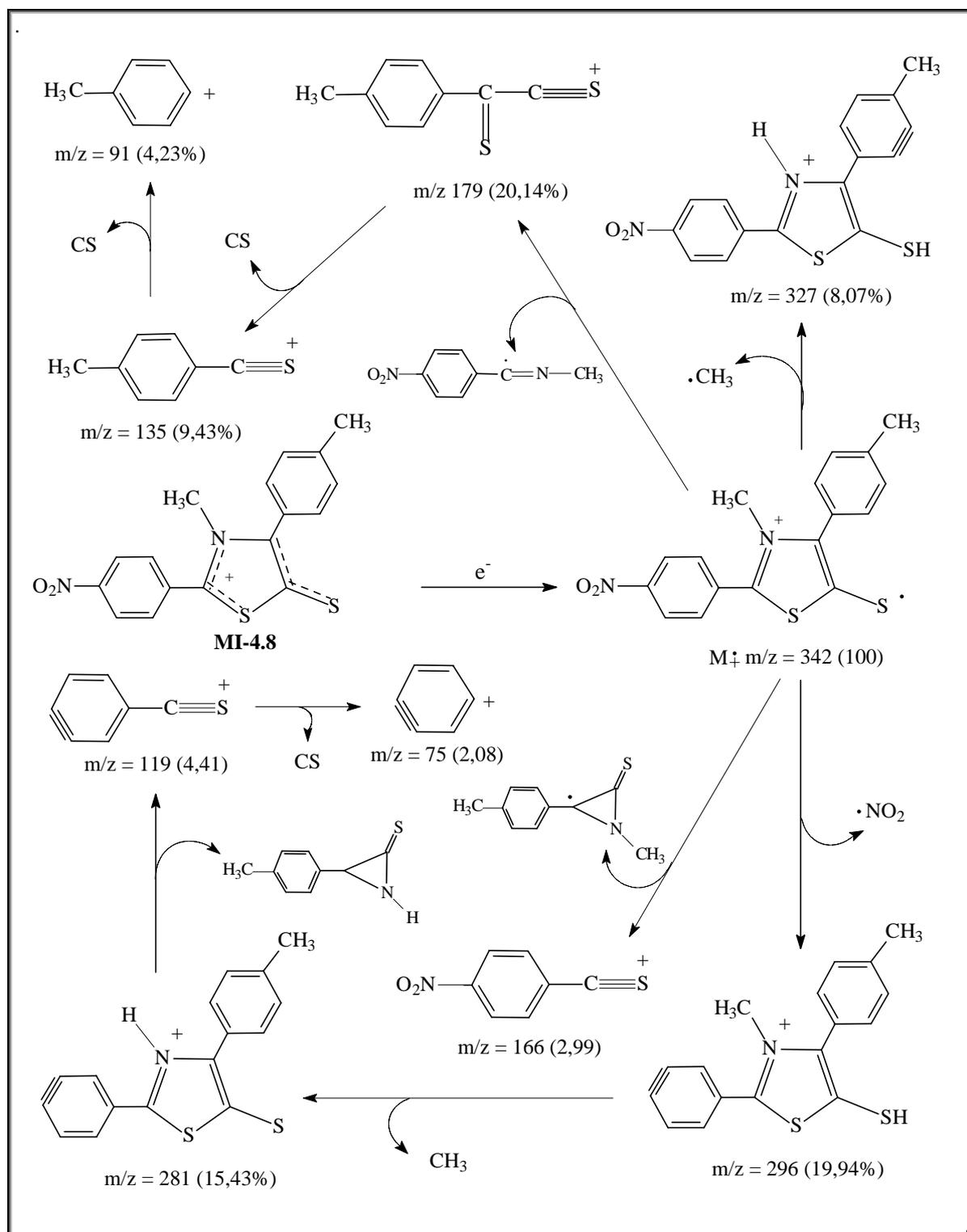


Figura 3.13 - Esquema de fragmentação do 2-(4-nitrofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.8).

Esquema de fragmentação do mesoiônico 2-(4-nitrofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.9)

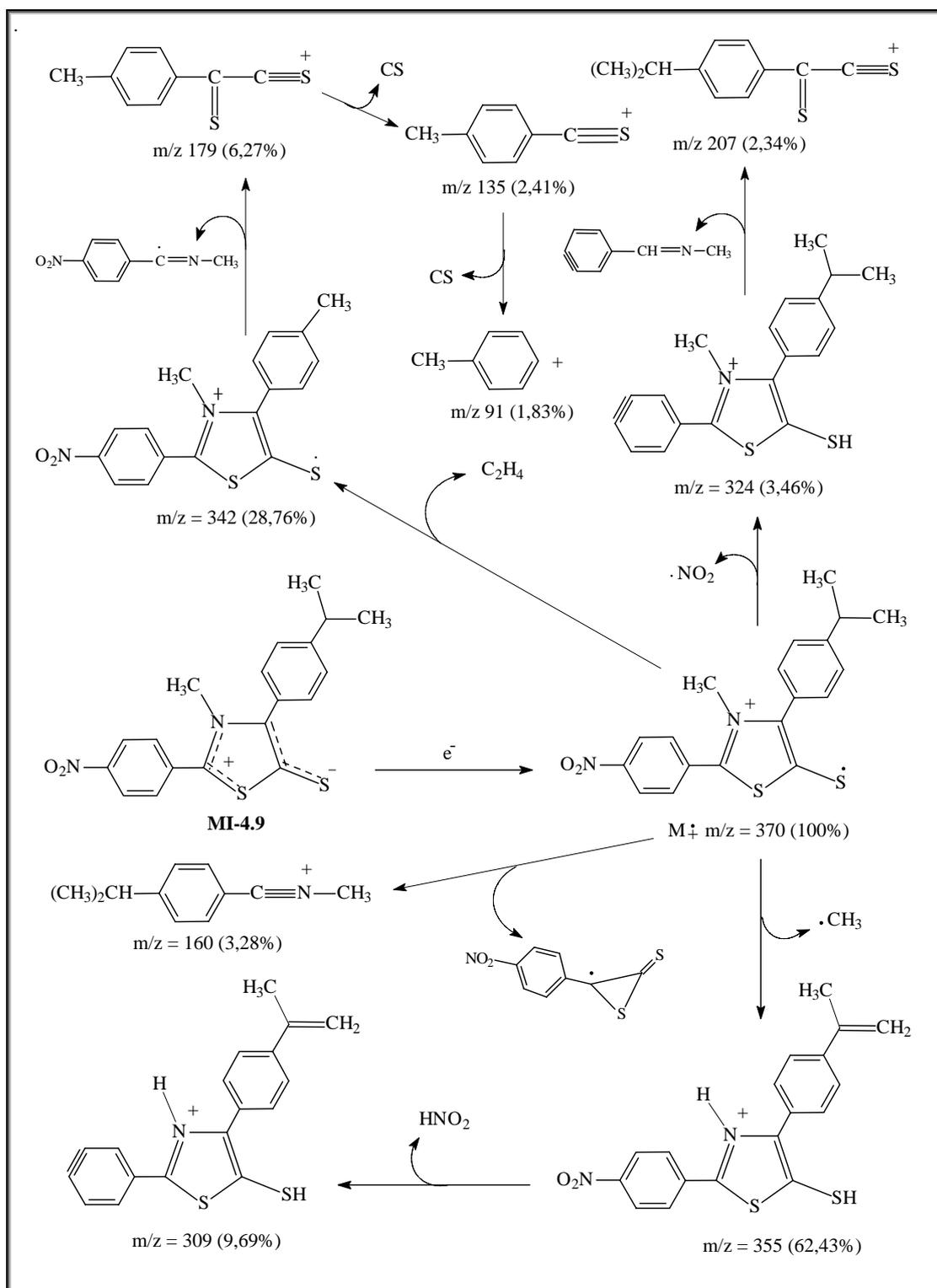


Figura 3.14 - Esquema de fragmentação do mesoiônico mesoiônico 2-(4-nitrofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.9).

Esquema de fragmentação do mesoiônico 2-(4-nitrofenil)-3-metil-4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.10)

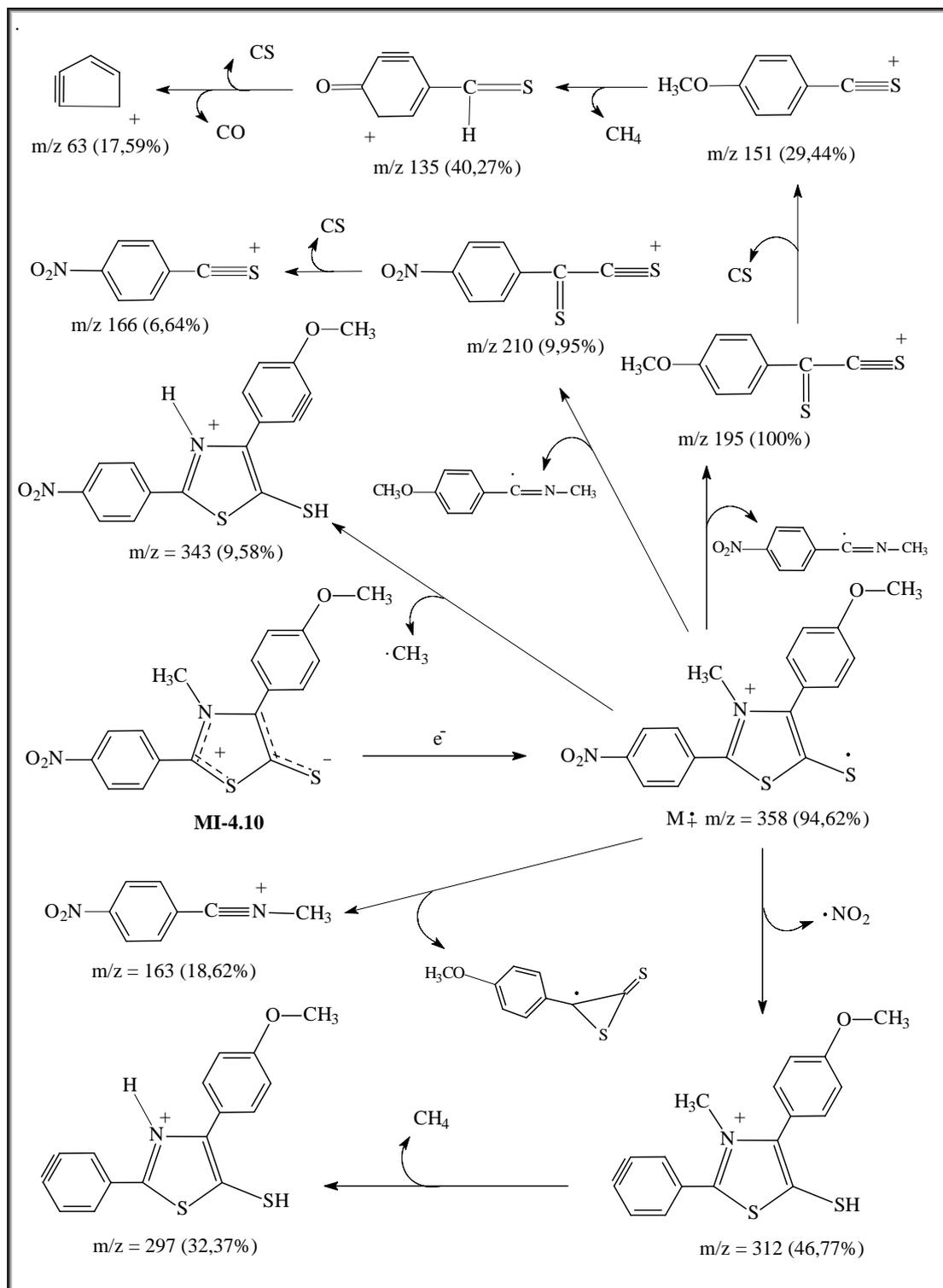


Figura 3.15 - Esquema de fragmentação do mesoiônico 2-(4-nitrofenil)-3-metil-4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.10).

Esquema de fragmentação do derivado mesoiônico iodeto de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-fenil-1,3-tiazólio-5-metilíio (MI-5.1)

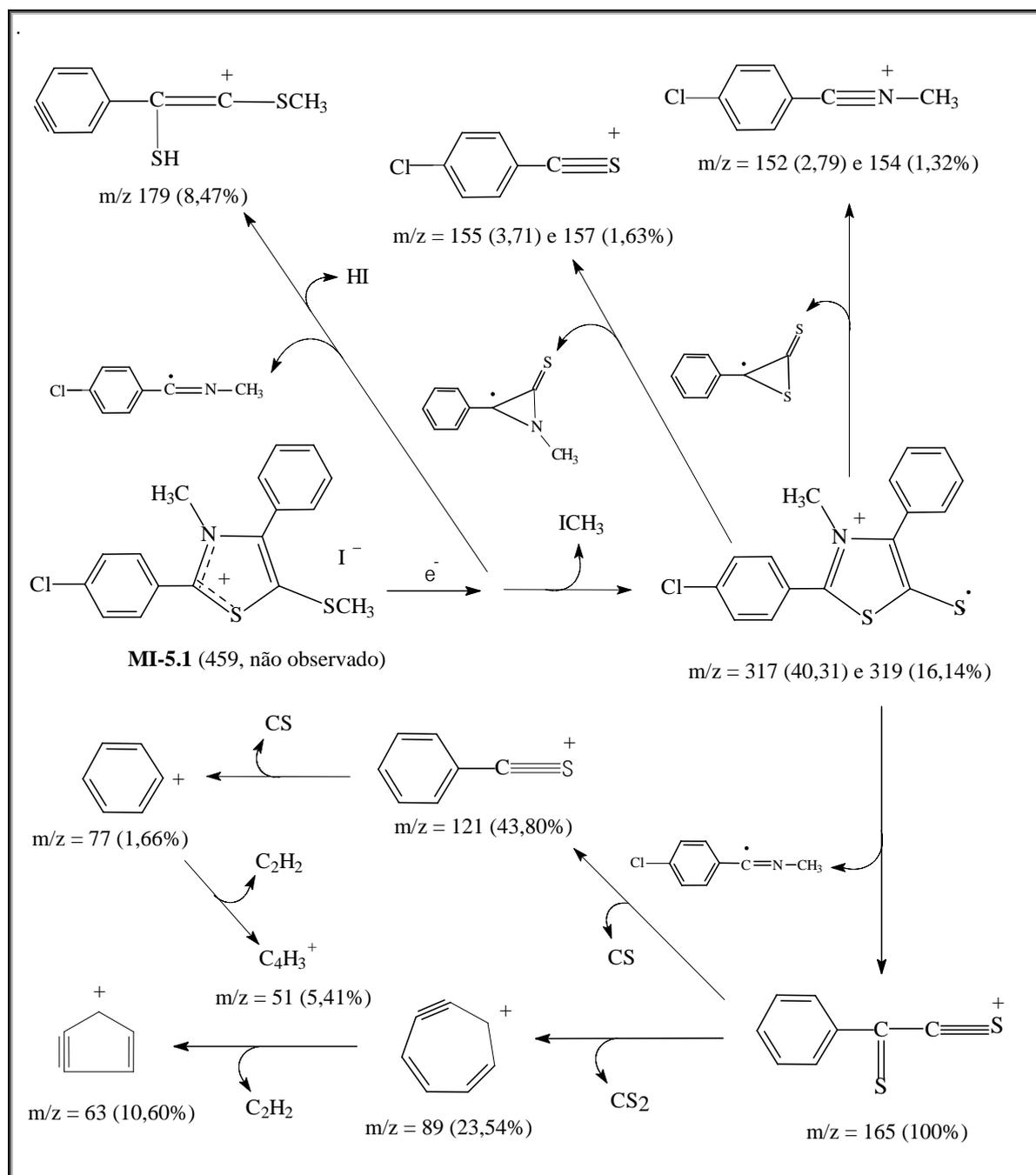


Figura 3.16 - Esquema de fragmentação do derivado mesoiônico iodeto de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-fenil-1,3-tiazólio-5-metilíio (MI-5.1).

Esquema de fragmentação do derivado mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-fenil-1,3-diazólio-5-tiolato (MI-6.1)

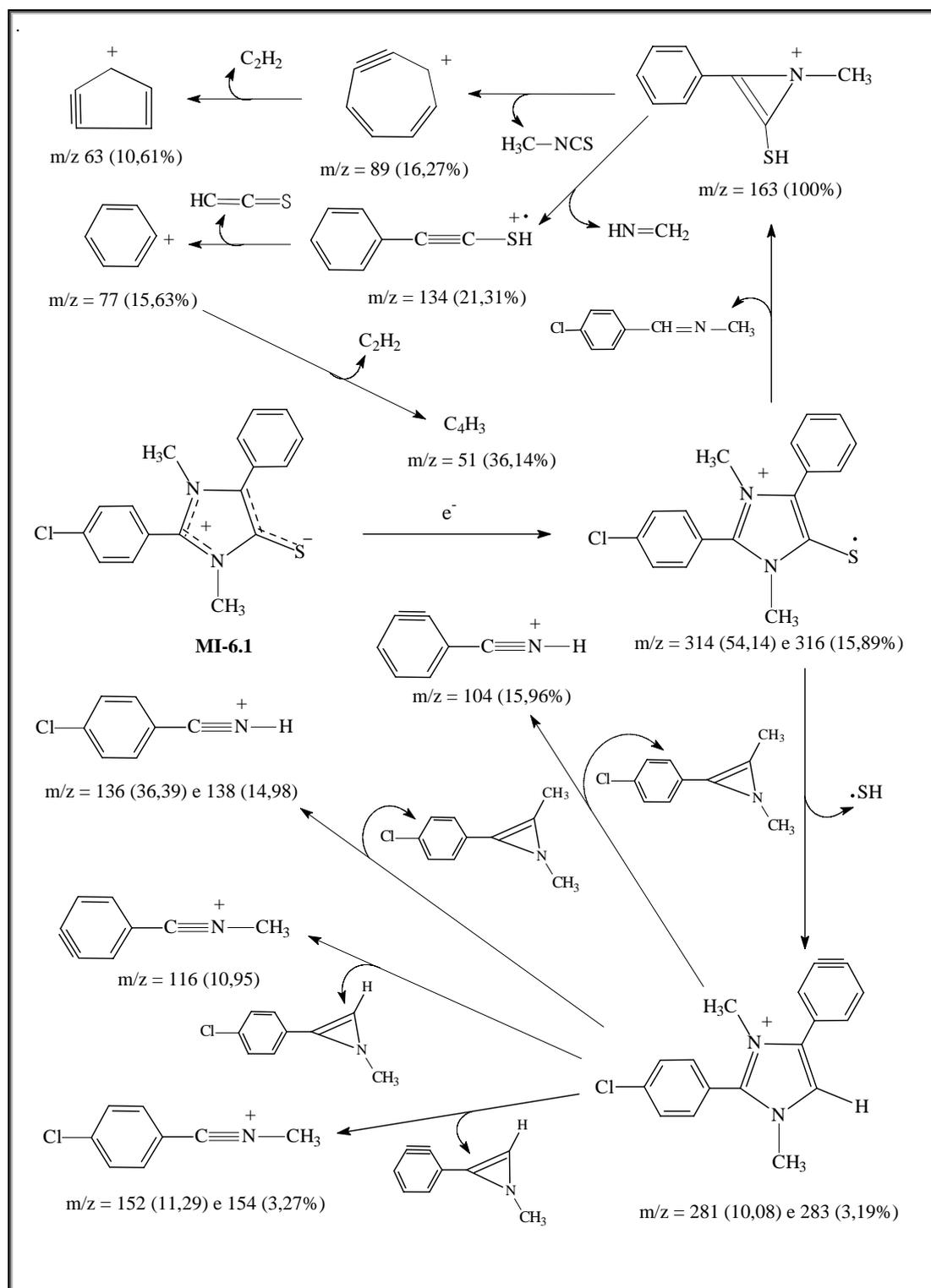


Figura 3.17 - Esquema de fragmentação do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-fenil-1,3-diazólio-5-tiolato (MI-6.1).

Esquema de fragmentação do mesoiônico 1,3 dimetil-2-(4-clorofenil)-4-(4-isopropilfenil)-1,3-diazólio-5-tiolato (MI-6.2)

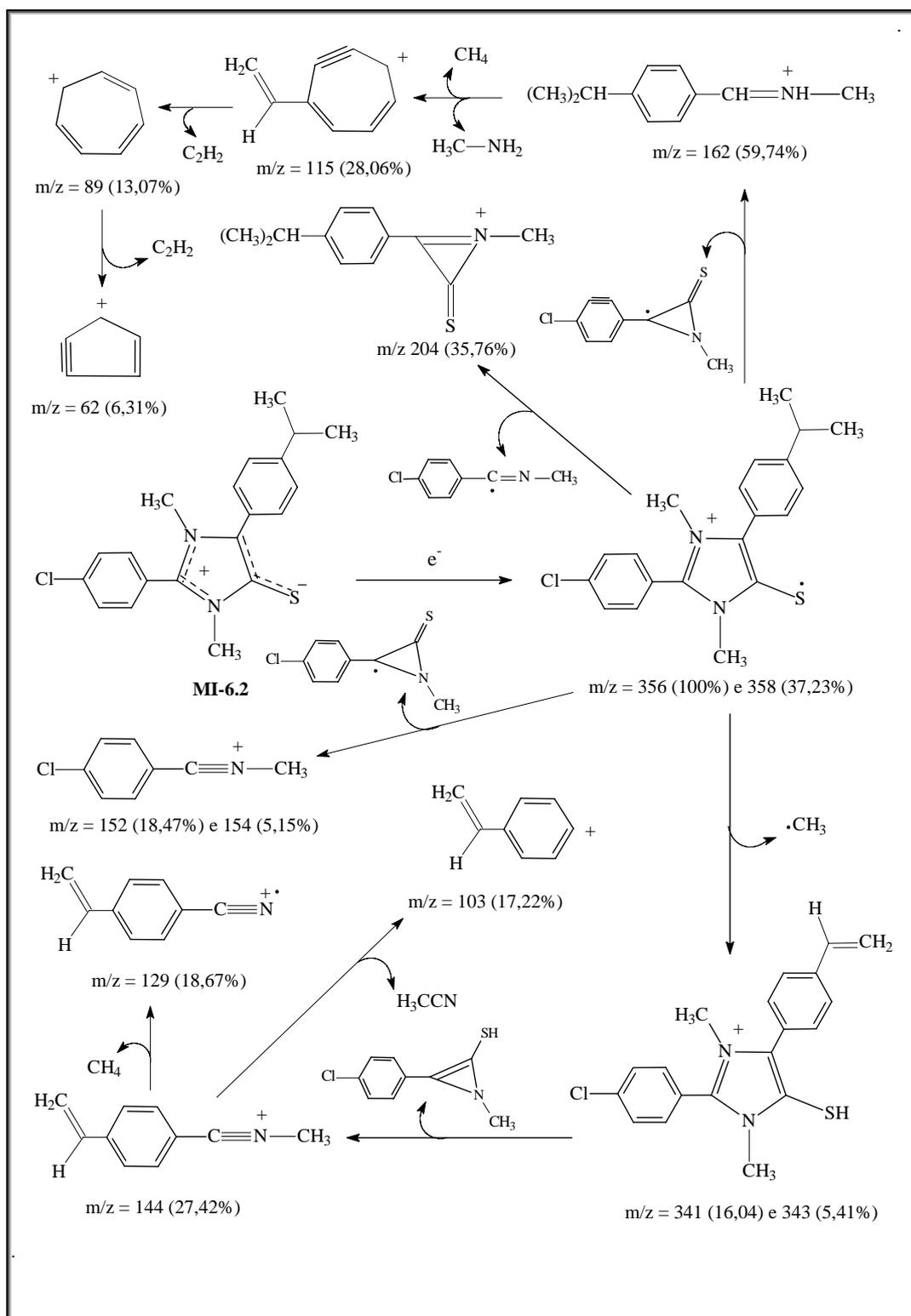


Figura 3.18 - Esquema de fragmentação do mesoiônico 1,3 dimetil-2-(4-clorofenil)-4-(4-isopropilfenil)-1,3-diazólio-5-tiolato (MI-6.2).

Esquema de fragmentação do derivado mesoiônico iodeto de 1,3 dimetil-2-(4-clorofenil)-4-fenil-1,3-diazólio-5-metiltio (MI-7.1)

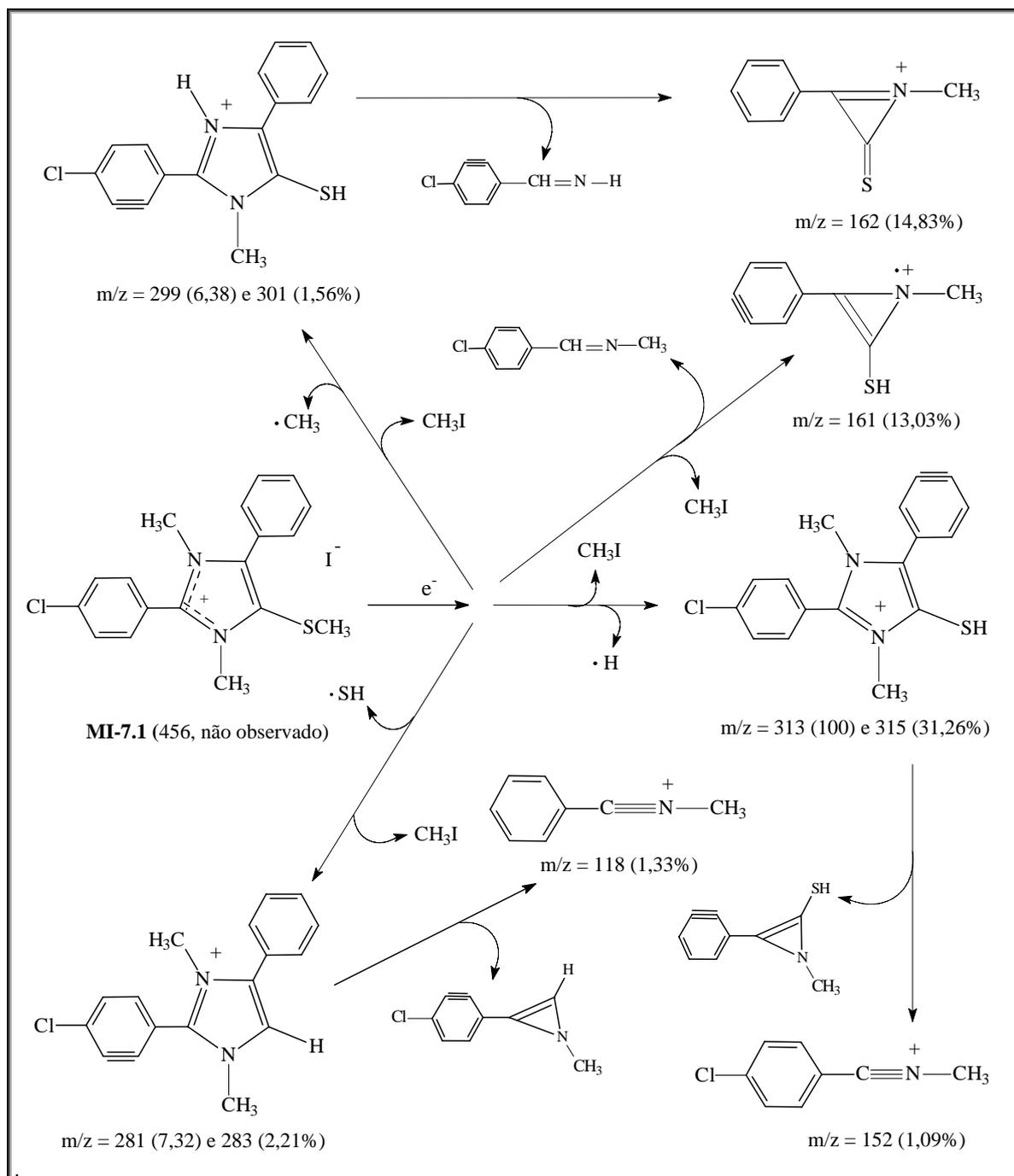


Figura 3.19 - Esquema de fragmentação do derivado mesoiônico iodeto de 1,3 dimetil-2-(4-clorofenil)-4-fenil-1,3-diazólio-5-metiltio (MI-7.1).

**Esquema de fragmentação do derivado mesoiônico iodeto de 1,3 dimetil-
2-(4-clorofenil)-4-(4-isopropilfenil)-1,3-diazólio-5-metiltio (MI-7.2)**

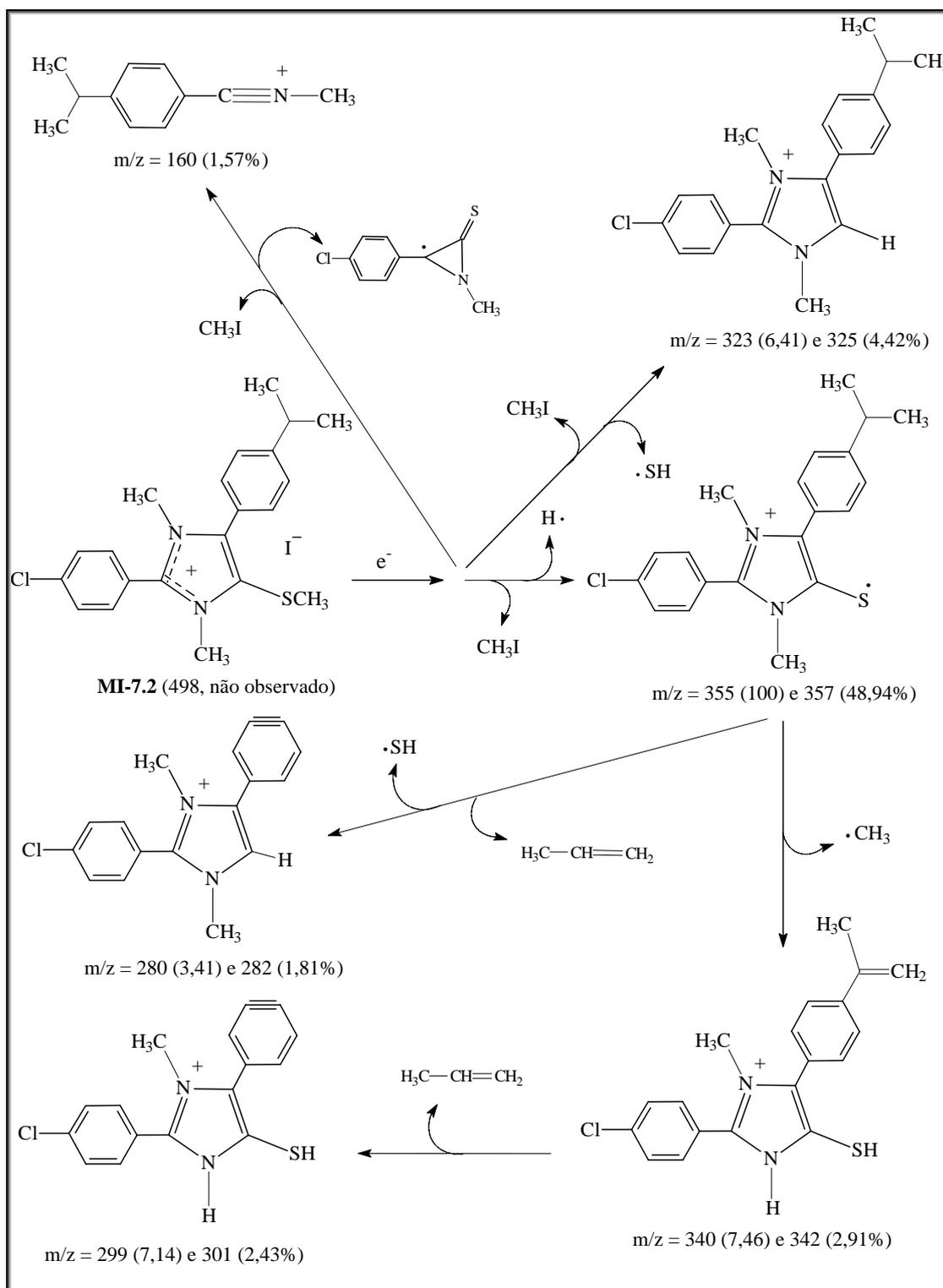


Figura 3.20 - Esquema de fragmentação do derivado mesoiônico iodeto de 1,3-dimetil-2-(4-clorofenil)-4-(4-isopropilfenil)-1,3-diazólio-5-metiltio (MI-7.2).

3.3 – Discussão dos estudos biológicos

Devido a grande possibilidade dos compostos mesoiônicos sintetizados neste trabalho apresentarem atividade biológica (ver item 1.9 página 50-54), ensaios biológicos foram iniciados para verificar possíveis atividades antimicrobiana e cardiovasculares.

3.3.1 – Atividade antimicrobiana dos novos derivados mesoiônicos

Em nossos estudos (item 2.9, pág 139) utilizamos para os testes de atividade antimicrobiana dez compostos mesoiônicos, sendo seis do tipo 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.1), (MI-4.2), (MI-4.3), (MI-4.4), (MI-4.6) e (MI-4.7) todos como bases livres, dois como iodeto de sais S-metilado também do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-5.1) e (MI-5.2) e dois como base livre do sistema 1,3-diazólio-5-tiolato (MI-6.1) e (MI-6.2), todos obtidos a partir das sínteses descritos no esquema da figura 3.1 página 147.

A atividade antimicrobiana desses compostos foram verificadas pelo método em disco de papel (tipo 3, com 6mm de diâmetro) e os resultados obtidos frente aos dez microrganismos testados, estão apresentados na tabela 3.36.

As amostras foram umedecidas em discos com solução de DMSO 15mg/ml ficando cada disco a uma concentração de 300µg, a qual é a maior concentração referida a agentes antimicrobianos, utilizados nos testes de antibiograma citado na literatura¹. Os halos de inibição (HI) foram medidos após um tempo de incubação para cada microorganismo.

Os testes foram considerados positivos para HI \geq 10 mm, os valores de HI entre 10 - 15 mm correspondem a pouca atividade, entre 15 - 20 mm a atividade moderada e HI \geq 20 mm correspondem a alta atividade.

Os testes preliminares foram realizados “in vitro” e os resultados obtidos mostram que os mesoiônicos (MI-4.1), (MI-4.2), (MI-4.3), (MI-4.4), (MI-4.6), (MI-4.7) todos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4), não foram eficientes para inibir o desenvolvimento dos microorganismos testados.

O iodeto do sal S-metilado do mesoiônico (MI-5.2) foi o mais ativo, inibindo 8 dos 10 microorganismos testados, apresentando assim a melhor atividade para bactérias Gram-positivas e para *Monilia sitophila* (fungos filamentosos). Já o mesoiônico (MI-5.1) também do mesmo sistema, apresentou boa atividade, para bactérias Gram-positivas e *Monilia sitophila* (fungos filamentosos) embora, com menor intensidade que (MI-5.2).

Os compostos (MI-6.1) e (MI-6.2) apresentaram atividades moderadas frente a bactérias Gram-positivas e Bactérias álcool-ácidos resistentes e também com menor intensidade para *Candida albicans*.

Os halos de inibição (HI) do crescimento microbiano apresentado por alguns dos compostos testados, estão mostrados nas figuras 3.21, 3.22, 3.23 e 3.24.

Tabela 3.36 – Atividade antimicrobiana de compostos dos compostos frente aos dez microrganismos-teste (diâmetro do halo de inibição em mm).

Nº = HI Compostos	Microrganismos*									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1) MI-4.1	9	8	0	0	0	0	0	0	0	0
2) MI-4.2	9	0	0	0	12	0	0	0	0	0
3) MI-4.3	9	0	0	0	0	10	0	0	0	0
4) MI-4.4	10	10	8	0	0	0	0	0	0	0
5) MI-4.6	9	10	0	0	0	0	0	0	0	0
6) MI-4.7	10	13	8	0	12	8	10	8	8	0
7) MI-5.1	20	36	15	0	14	8	0	0	13	0
8) MI-5.2	25	40	27	0	10	8	0	11	11	18
9) MI-6.1	18	26	19	0	23	18	13	0	13	0
10) MI-6.2	16	36	14	0	26	10	10	0	11	0

*(1 = *Staphylococcus aureus*; 2 = *Micrococcus luteus* ; 3 = *Bacillus subtilis* ; 4 = *Pseudomonas aeruginosa*; 5 = *Mycobacterium smegmatis*; 6 = *Enterococcus faecalis*; 7 = *Escherichia coli*; 8 = *Serratia marcescens*; 9 = *Candida albicans*; 10 = *Monilia sitophila*).

Analisado os resultados obtidos no presente estudo e comparando os compostos (MI-5.1) e (MI-5.2) ambos do mesmo sistema, podemos observar que a introdução do grupo isopropil na molécula (MI-5.2), leva a um composto mais ativo.

Pode-se observar também que todos os mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4) apresentaram resultados negativos enquanto que os sais metilados dos derivados desse mesmo sistema (MI-5), apresentaram alta atividade para a maioria dos microorganismos em estudo.

Por outro lado, mudança no anel mesoiônico contribui para uma melhor atividade biológica, isto foi verificado observando-se os resultados da tabela 3.36, onde os compostos

mesoiônicos (MI-4.1) e (MI-4.2) ambos bases livre do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato apresentaram resultados praticamente negativos, enquanto que os mesoiônicos (MI-6.1) e (MI-6.2) ambos base livre do tipo 1,3-diazólio-5-tiolato foram ativos inibindo 7 dos 10 microorganismos testados.

Como pode ser observado, todos os compostos testados apresentam efeitos contra *Staphylococcus aureus* com HI variando entre 9 e 25 mm. O composto (MI-5.2) foi o mais eficiente contra *Staphylococcus aureus* produzindo um HI maior do que o antibiótico nitrofurantionona e ligeiramente menor que a sulfonamida e exatamente três vezes menor que ciprofloxacina, antibióticos usados como padrão para comparação conforme tabela 3.37.

Tabela 3.37 – Atividade contra microorganismos de antibióticos usados na terapia¹

Antibióticos	Potência do disco (µg/ml)	Halo de inibição em mm (desvio padrão)		
		<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Ampicilina	10	31	19	-
Getamicina	10	23	22	19
Norfloxacina	10	22	31	25
Amicaina	30	23	22	22
Celtriaxona	30	25	32	20
Clorafenicol	30	22	24	-
Tetraciclina	30	24	22	-
Ciprofloxacina	100	25	35	29
Piperacilina	100	-	27	29
Nitrofurantionona	300	20	22	-
Sulfonamida	300	29	21	-

Resultados positivos contra *Escherichia coli* foram observados em apenas três dos compostos (MI-4.7), (MI-6.1) e (MI-6.2), que produziram HI duas vezes menos potente que a nitrofurantionona e sulfonamida.

Finalmente, nesses estudos foi verificado que os compostos mesoiônicos apresentaram resultados bastante animadores para certos compostos e resultados negativos para outros.

Pretendemos testar, brevemente os outros compostos mesoiônicos sintetizados, como também as concentrações efetivas mínimas desses compostos sobre os microorganismos testados.

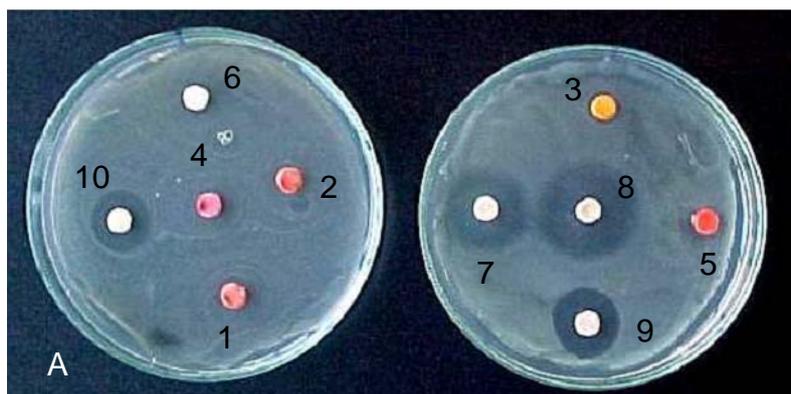


Figura 3.21 – Halos de inibição do crescimento de *Staphylococcus aureus* (DAUFPE-1) por diferentes compostos mesoiônicos: 1) MI-4.1; 2) MI-4.2; 3) MI-4.3; 4) MI-4.4; 5) MI-4.6; 6) MI-4.7; 7) **MI-5.1**; 8) **MI-5.2**; 9) **MI-6.1**; 10) **MI-6.2**.

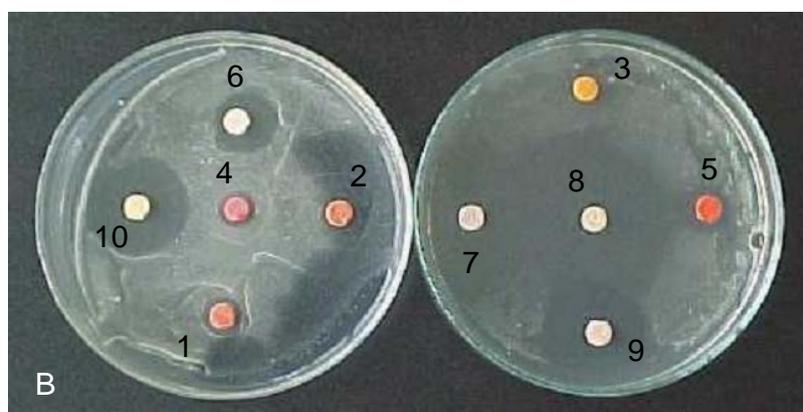


Figura 3.22 – Halos de inibição do crescimento de *Micrococcus luteus* (DAUFPE-1) por diferentes compostos mesoiônicos: 1) MI-4.1; 2) MI-4.2; 3) MI-4.3; 4) MI-4.4; 5) MI-4.6; 6) MI-4.7; 7) **MI-5.1**; 8) **MI-5.2**; 9) **MI-6.1**; 10) **MI-6.2**.



Figura 3.23 – Halos de inibição do crescimento de *Mycobacterium smegmatis* (DAUFPE-1) por diferentes compostos mesoiônicos: 1) MI-4.1; 2) MI-4.2; 3) MI-4.3; 4) MI-4.4; 5) MI-4.6; 6) MI-4.7; 7) **MI-5.1**; 8) **MI-5.2**; 9) **MI-6.1**; 10) **MI-6.2**.

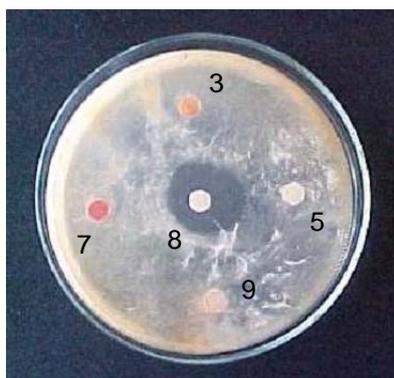


Figura 3.24 – Halos de inibição do crescimento de *Monilia sitophyla* (DAUFPE-1) por diferentes compostos mesoiônicos: 1) MI-4.1; 2) MI-4.2; 3) MI-4.3; 4) MI-4.4; 5) MI-4.6; 6) MI-4.7; 7) MI-5.1; 8) MI-5.2; 9) MI-6.1; 10) MI-6.2.

3.3.2 – Atividade cardiovascular

O presente trabalho² no campo da farmacologia foi realizado com o intuito de avaliar o efeito biológico de compostos mesoiônicos no sistema cardiovascular.

Como não constam relatos da literatura sobre atividade cardiovascular de compostos mesoiônicos, passamos então a investigar inicialmente, o seu efeito sobre o sistema cardiovascular utilizando uma abordagem *in vitro*.

O composto mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metóxfifenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.6) induziu relaxamento dependente de concentração em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato (ver figura 3.25), que representa um modelo reconhecido de vasos de resistências, pré-contraídos com 10 μ M de FEN, com endotélio intacto ($CI_{50} = 5,5 \pm 2,7 \times 10^{-9}$ M), indicando que o composto mesoiônico (MI-4.6) é uma potente substância vasorelaxante.

Diante destas considerações e dos resultados observados passamos então a investigar o possível envolvimento do endotélio funcional nesta resposta. O endotélio tem função essencial na regulação do tônus e das respostas contráteis do músculo liso vascular pela liberação de fatores contracturantes e relaxantes (NO, EDHF, prostaciclina) em condições basais e em resposta a estímulo do agonista ou alterações no fluxo sanguíneo (Furchgott *et al*³ e Rees *et al*⁴).

Para avaliarmos a participação endotelial, este tecido foi removido. Na ausência do endotélio funcional, este efeito foi praticamente abolido, levando-nos a sugerirmos que o endotélio funcional exerce uma importante influência sobre a resposta vasorelaxante induzida por concentrações crescentes do composto mesoiônico (MI-4.6) (ver figura 3.25). O tempo necessário para que fossem observadas as respostas máximas para cada concentração do composto mesoiônico (MI-4.6) variou de 5 a 10 min. O efeito relaxante foi totalmente revertido após a lavagem das preparações com a solução de Tyrode (dados não mostrados).

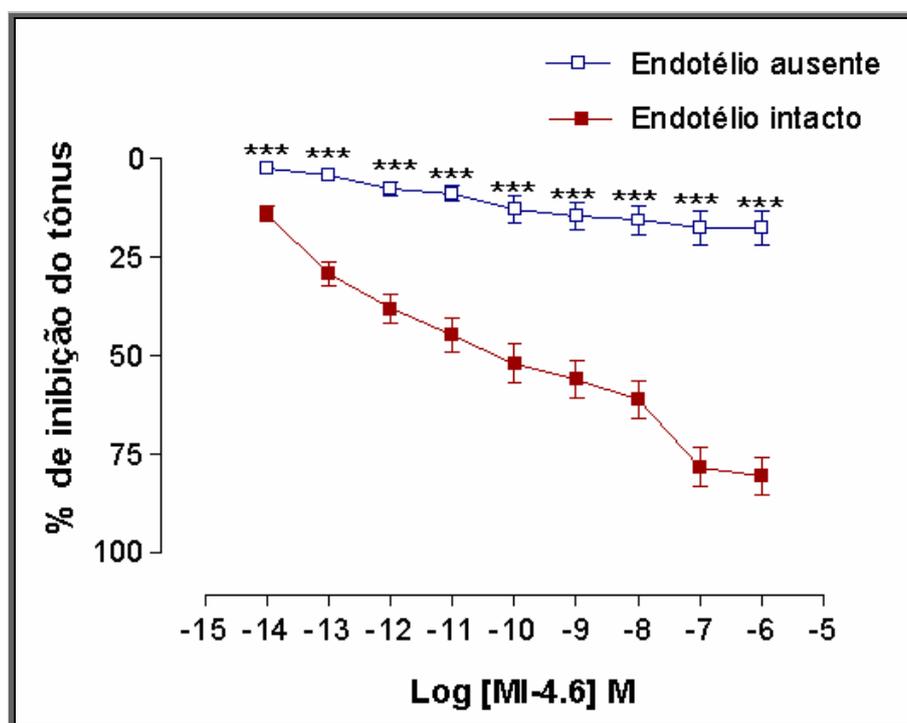


Figura 3.25: Efeito de concentrações crescentes do composto mesoiônico CMMTT (10^{-14} a 10^{-6} M) em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato, com endotélio intacto (n=17) e na ausência do endotélio funcional (n=6), pré-contraídos com 10 μ M de FEN. Os valores foram expressos como média \pm e.p.m. *** $p < 0,0001$.

Através da utilização de outras ferramentas farmacológicas foi investigado o mecanismo de ação do composto mesoiônico (MI-4.6) em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato e obtivemos resultados que sugerem que este composto apresenta uma potente atividade vasorelaxante por ativação da via L-arginina – NO dependente de endotélio (Cavalcante, 2004)².

3.4 – Discussão dos resultados dos estudos ópticos

3.4.1. Discussão dos resultados teóricos AM1-TDHF para os compostos mesoiônicos

Dando continuidade ao programa de pesquisa do grupo de Miller e Simas, que visa selecionar um tipo ideal de ponte mesoiônica considerada como promissora para a síntese de novos compostos que apresentem elevada hiperpolarizabilidade tanto de segunda β quanto de terceira ordem γ , para futuras medidas experimentais de suas propriedades ópticas não-lineares.

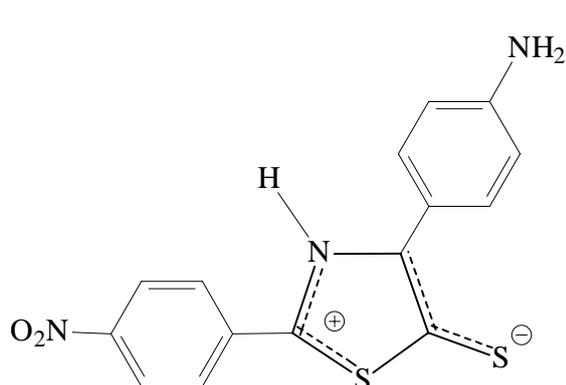
Em estudos anteriores, Moura, Mille, Simas *et al.*⁵ introduziram os anéis mesoiônicos como alternativa de substituição as pontes poliênicas insaturadas para projetos de síntese de novos materiais que apresentem altas respostas ópticas não-lineares. Eles calcularam através do método semi-empírico AM1 codificado ao programa MOPAC 93, as geometrias de 36 anéis mesoiônicos conectados a grupos doadores *p*-H₂N-C₆H₅ e aceptadores *p*-NO₂-C₆H₅ de elétrons. Os valores obtidos variaram na faixa de 14 a 211 x 10⁻³⁰esu (ver tabela 1.9, pág 70).

Em geral os maiores valores para as hiperpolarizabilidades tem sido obtidas de moléculas formadas por pontes poliênicas insaturadas e conjugadas (ver tabela 1.8, pág 68) que apresentam em sua estrutura grupos doadores e aceptadores de elétrons entre si.

A estratégia normalmente utilizada para aumentar as propriedades ópticas não-lineares de uma molécula orgânica consiste em ajustar os efeitos dos grupos doadores e aceptadores de elétrons sobre uma ponte, mantendo-a inalterada.

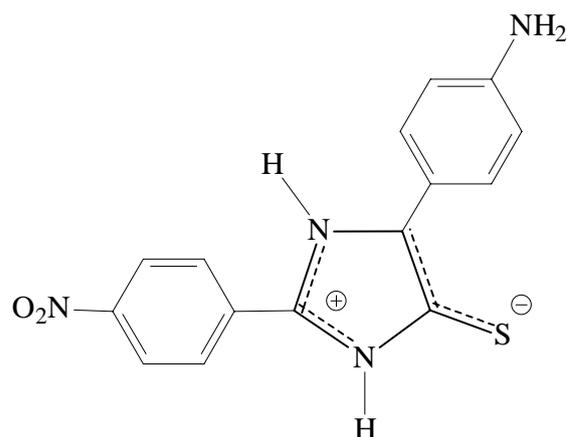
Como na química orgânica nem sempre todas as sínteses projetadas pelos químicos teóricos podem ser realizadas de maneira plenamente satisfatória, e muitas das vezes estas moléculas sequer podem ser sintetizadas. Assim sendo, a escolha dessas novas pontes mesoiônicas diante de uma fonte de variedades de sistemas mesoiônicos com altos valores de $\beta(0)$ (ver tabela 1.8, pág 68) foi possível obedecendo a critérios importantes, como a possibilidade de se ter uma rota sintética ideal que forneça produtos que apresentem boa estabilidade, poucas etapas de reações e bons rendimentos.

Então, de acordo com essas possibilidades identificamos os anéis mesoiônicos do tipo 1,3-tiazólio-5-tiolato MI-4 (NH, S, S) e 1,3-diazólio-5-tiolato MI-6 (NH, NH, S), como os mais promissores para serem utilizados como ponte mesoiônica na síntese de novos compostos.



(MI-4)

$$\beta(0) = 100 \times 10^{-30} \text{ esu}$$



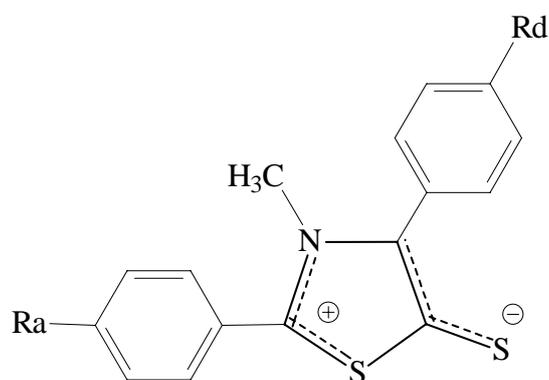
(MI-6)

$$\beta(0) = 140 \times 10^{-30} \text{ esu}$$

Com o objetivo de investigar novos materiais com elevada não linearidade óptica, sintetizamos dez novos derivados mesoiônicos, sendo oito do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4.3) – (MI-4.10) e dois do sistema 1,3-diazólio-5-tiolato (MI-6.1) e (MI-6.2) todos na forma de base livre.

Sendo assim, calculamos utilizando o método Hartree-Fock Dependente do Tempo (TDHF) com o método de orbitais moleculares semi-empírico AM1 implementado no programa MOPAC 93r2, a hiperpolarizabilidade estática, $\beta(0)$, de 16 compostos mesoiônicos todos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4), conectadas a grupos doadores ($R_d = \text{H}, \text{CH}_3, \text{CH}(\text{CH}_3)_2, \text{OCH}_3$) e aceitadores ($R_a = \text{H}, \text{Cl}, \text{CF}_3, \text{NO}_2$) de elétrons, de acordo com a estrutura (MI-4), abaixo.

A tabela 3.38 abaixo indica os valores teóricos de $\beta(0)$ calculado para cada uma das possíveis combinações dos selecionados grupos doadores (R_d) e aceitadores (R_a) de elétrons conforme a estrutura (MI-4).



(MI-4)

Tabela 3.38: Valores teóricos de $\beta(0)$ para algumas combinações de grupos doadores e aceitadores de elétrons sobre a ponte mesoiônica (MI-4)

Mesoiônicos	(Ra)	(Rd)	$\beta(0)$ (10^{-30} au)	$\beta(0)$ (10^{-30} esu)
MI-4.0	H	H	2675,16619	23,16
MI.4.1	<i>P</i> -Cl-	H	2866,47388	24,81
MI.4.2	<i>P</i> -Cl-	<i>P</i> -(CH ₃) ₂ CH-	3244,47802	28,08
MI.4.3	<i>P</i> -CF ₃ -	<i>P</i> -CH ₃ -	4402,97908	38,11
MI.4.4	<i>P</i> -CF ₃ -	<i>P</i> -CH ₃ O-	4816,80264	41,69
MI.4.5	<i>P</i> -Cl-	<i>P</i> -CH ₃ -	3203,65888	27,73
MI.4.6	<i>P</i> -Cl-	<i>P</i> -CH ₃ O-	3560,73595	30,82
MI.4.7	<i>P</i> -CF ₃ -	<i>P</i> -(CH ₃) ₂ CH-	4493,36319	38,89
MI.4.8	<i>P</i> -NO ₂ -	<i>P</i> -CH ₃ -	6475,67749	56,06
MI-4.9	<i>P</i> -NO ₂ -	<i>P</i> -(CH ₃) ₂ CH-	6610,10000	57,22
MI-4.10	<i>P</i> -NO ₂ -	<i>P</i> -CH ₃ O-	7103,77153	61,49
MI-4.11	H	<i>P</i> -CH ₃ -	2992,25673	25,90
MI-4.12	H	<i>P</i> -(CH ₃) ₂ CH-	2908,23463	25,17
MI-4.13	H	<i>P</i> -CH ₃ O-	3285,75051	28,44
MI-4.14	<i>P</i> -CF ₃ -	H	3952,68195	34,25
MI-4.15	<i>P</i> -NO ₂ -	H	5959,52123	51,59

Comparando-se os valores de $\beta(0)$ dos compostos da tabela 3.38, ou seja, modificando a estrutura de (MI-4) variando a assimetria eletrônica entre os grupos doadores de elétrons (Rd = H, CH₃, CH(CH₃)₂, OCH₃) e mantendo-se inalterado um dos grupos aceitadores, verificamos que não houve aumento considerável da hiperpolarizabilidade entre os grupos doadores mais fortes OCH₃ e mais fracos H. Neste caso, os grupos doadores de elétron contribuem muito pouco para um aumento no valor de $\beta(0)$.

Assim, os valores de $\beta(0)$ aumentam na seguinte ordem:

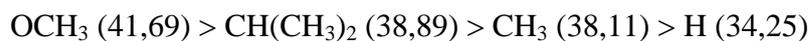
a) mantendo o grupo Ra = H inalterado temos:

OCH₃ (28,44) > CH₃ (25,90) > CH(CH₃)₂ (25,17) > H (23,16)

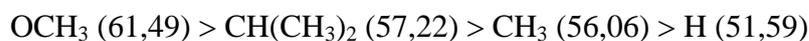
b) mantendo o grupo Ra = Cl inalterado temos:

OCH₃ (30,82) > CH(CH₃)₂ (28,08) > CH₃ (27,73) > H (24,81)

c) mantendo o grupo $R_a = CF_3$ inalterado temos:



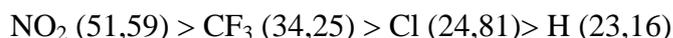
d) mantendo o grupo $R_a = NO_2$ inalterado temos:



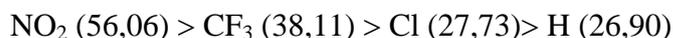
Por outro lado, comparando-se os valores de $\beta(0)$ dos compostos da tabela 3.38, verificamos que a modificação da estrutura de (MI-4) variando a assimetria eletrônica dos grupos aceitadores de elétrons ($R_a = H, Cl, CF_3, NO_2$) e mantendo-se inalterado um dos grupos doadores, houve um aumento considerável da hiperpolarizabilidade entre os grupos aceitadores mais fortes NO_2 e mais fracos H . Neste caso, os grupos aceitadores de elétron contribuem com um aumento significativo no valor de $\beta(0)$.

Assim, os valores de $\beta(0)$ aumentam na seguinte ordem:

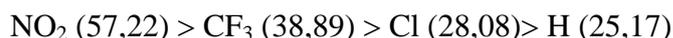
a) mantendo o grupo $R_d = H$ inalterado temos:



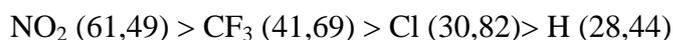
b) mantendo o grupo $R_d = CH_3$ inalterado temos:



c) mantendo o grupo $R_d = CH(CH_3)_2$ inalterado temos:



d) mantendo o grupo $R_d = OCH_3$ inalterado temos:



A análise detalhada desses resultados mostra que o menor valor de $\beta(0)$ foi obtido para a molécula MI-4.0, que vamos considerar como molécula de partida nos estudos de comparação com os outros compostos que apresentam fortes grupos tanto doadores como aceitados de elétrons.

Desta forma, comparando-se os compostos MI-4.0 ($R_a = R_d = H$) com MI-4.15 ($R_a = NO_2$ e $R_d = H$), conforme figura 3.26 representado abaixo, pode-se observar que houve um grande aumento nos valor de $\beta(0)$ com a introdução de um grupo NO_2 na molécula, por outro lado, comparando-se os compostos MI-4.0 ($R_a = R_d = H$) com MI-4.13 ($R_a = H$ e $R_d =$

OCH₃), observamos que a introdução de um grupo doador forte tal como o grupo OCH₃, contribuiu muito pouco para aumentar o valor de $\beta(0)$.

	$\Delta = 5,28 \times 10^{-30}$ esu		$\Delta = 28,43 \times 10^{-30}$ esu	
MI-4.13 (Ra = H e Rd = OCH ₃)	<	MI-4.0 (Ra = Rd = H)	>>>	MI-4.15 (Ra =NO ₂ e Rd = H)
$\beta(0) = 28,44 \times 10^{-30}$ esu		$\beta(0) = 23,16 \times 10^{-30}$ esu		$\beta(0) = 51,59 \times 10^{-30}$ esu

Figura 3.26: Comparação dos valores de $\beta(0)$, em função dos grupos doadores e aceptores.

Assim, os resultados teóricos confirmaram a previsão as quais, a introdução de grupos aceptores de elétrons na posição Ra é a que mais contribui para aumentar o valor de $\beta(0)$, quando comparada à introdução de grupos doadores de elétrons na posição Rd.

Os valores obtidos dos cálculos teóricos das hiperpolarizabilidades pelo método AM1-TDHF, mostram que o composto mesoiônico (MI-4) da tabela 3.38, todos pertencente ao sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato, contendo grupos doadores e aceptores de elétrons mais e/ou menos fortes, apresenta um grau de polarizabilidade ideal para futuros estudos de medidas experimentais de suas propriedades ópticas não-lineares, tanto de segunda β quanto de terceira γ ordem.

Foram investigadas também, as hiperpolarizabilidades $\beta(0)$ de compostos mesoiônicos policíclicos do tipo (MI-8), pertencentes ao mesmo sistema. Os resultados obtidos mostraram que esses compostos apresentam bons valores para geração de segundo harmônico (GSH). Na tabela 3.39 abaixo, estão indicados os valores das hiperpolarizabilidades dos mesoiônicos (MI-8) para possíveis combinações de selecionados grupos doadores e aceptores de elétrons.

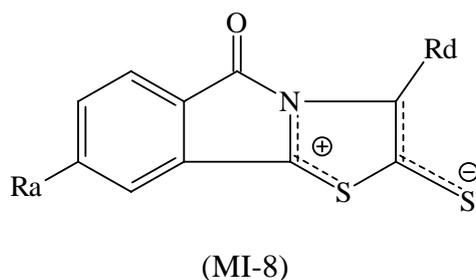


Tabela 3.39: Valores teóricos de $\beta(0)$ (em 10^{-30} esu) para possíveis combinações de selecionados grupos doadores e aceptadores de elétrons de mesoiônico policíclicos.

Mesoiônicos	(Ra)	(Rd)	$\beta(0)$ (10^{-30} esu)
MI-8.1	H	H	13,68
MI-8.2	H	Ph	22,17
MI-8.3	CF ₃	Ph	72,12
MI-8.4	CF ₃	<i>P</i> -OCH ₃ -	82,33
MI-8.5	CF ₃	<i>P</i> -dma-	104,67
MI-8.6	CF ₃	<i>P</i> -(CH ₃) ₂ CH-	72,29
MI-8.7	CF ₃	CH=CH- <i>P</i> -dma-	195,80
MI-8.8	COOH	Ph	71,60
MI-8.9	COONH ₂	Ph	130,54

Tendo em vista, de que os compostos mesoiônicos policíclicos apresentaram valores $\beta(0)$ ideal para futuros estudos de suas propriedades ópticas não lineares, partimos de imediato para a síntese desses compostos.

Como já ressaltamos anteriormente de que nem toda molécula orgânica pode ser sintetizada de maneira satisfatória e que muitas delas sequer podem ser sintetizada, então, conforme as metodologias empregadas nos itens (2.8.1 a 2.8.3, pág 138) desta seção, não foi possível a síntese dos compostos mesoiônicos policíclicos (MI-8.1, MI-8.2 e MI-8.3).

3.5 - Referências bibliográficas

- ¹ National Committee for Clinical Laboratory Standards – Performance standard for antimicrobial disc susceptibility – Test Tentative Standard, 4th ed. Vilanova, PA, USA NCCLS (1968).
- ² K. V. M. Cavalcante, *Dissertação de Mestrado*, (UFPB-PB) (2004).
- ³ R. F. Furchgott, J. V. Zawadzki, The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, **288**, 373 – 376 (1980).
- ⁴ D. D. Resse, R. M. J. Palmer, S. Moncada, Role of endothelium derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. **86**, 3375 – 3378 (1989).
- ⁵ G. L. C. Moura, Simas, A. M. and J. Miller, *Chem. Phys. Lett.*, **257**, 639 (1996).
-

Capítulo 4 – Conclusões

4.0 – Conclusões

Considerando os diversos aspectos abordados nesta tese podemos concluir que:

4.1 – Foram sintetizados 14 novos derivados mesoiônicos sendo 10 do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato e 4 do sistema 1,3-diazólio-5-tiolato, os compostos foram obtidos com alto grau de pureza, indicando a eficiência do método adotado. Os compostos mesoiônicos foram obtidos usando a reações de ciclodesidratação seguida de cicloadição e cicloversão 1,3-dipolar e apresentaram rendimentos entre 36,5 a 84,3%.

4.2 – As estruturas químicas dos novos derivados mesoiônicos foram bem elucidada utilizando técnicas espectroscópicas de RMN ^1H e C^{13} uni (1D) e bidimensionais (2D), a saber, APT, DEPT, HETCOR e HMBC e foram confirmadas por estudos de análise elementar, espectroscopia de infravermelho e espectrometria de massa. Os resultados indicaram que as técnicas utilizadas para elucidação dos novos derivados mesoiônicos confirmaram com precisão seus esqueletos básicos.

4.3 – Os ensaios *in vitro*, realizados para verificar atividade antimicrobiana, mostraram que 4 dos 10 compostos investigados apresentaram inibição positiva para a maioria dos microorganismos testados. O mesoiônico (MI-5.2) foi o mais ativo entre os compostos, inibindo 8 dos 10 microorganismos testados. Os compostos (MI-5.1), (MI-6.1) e (MI-6.2) também apresentaram boa atividade inibindo em media 7 dos microorganismos, embora com menor intensidade. Já os 6 outros compostos (MI-4.1), (MI-4.2), (MI-4.3), (MI-4.4), (MI-4.6) e (MI-4.7) todos mesoiônicos do tipo 1,3-tiazólio-5-tiolato na forma de base livre, não foram eficientes para inibir o desenvolvimento dos microorganismos testados.

4.4 – Os efeitos cardiovasculares *in vivo* e *in vitro* induzidos pelo composto mesoiônico (MI-4.6) indicaram significante atividade hipotensora em ratos normotensos não anestesiados e um potente efeito relaxante em anéis de artéria mesentérica superior de ratos, além de induzir relaxamento sobre os tônus espontâneos e promover efeitos espasmolíticos inespecíficos em traquéia de cobaia.

4.5 – Os valores obtidos dos cálculos teóricos das hiperpolarizabilidades pelo método AM1-TDHF, mostram que os compostos mesoiônicos todos pertencente ao sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-4), contendo diferentes grupos doadores e aceitadores de elétrons mais e/ou menos fortes, apresenta um grau de polarizabilidade ideal para futuros estudos de

medidas experimentais de suas propriedades ópticas não-lineares, tanto de segunda β quanto de terceira γ ordem. O mesoiônico (MI-4.10), foi a molécula que apresentou o maior valor de $\beta(0)$ na faixa de $61,49 \times 10^{-30}$ esu, considerada até o momento como sendo o maior valor de $\beta(0)$ encontrada para compostos mesoiônicos já sintetizados.

Capítulo 5 – Perspectivas

5.0 – Perspectivas

Os estudos químicos apresentados neste trabalho de tese foram direcionados aos compostos mesoiônicos com a perspectiva de se encontrar novos materiais com atividade biológica e propriedades ópticas não-lineares, assim, pretendemos no futuro próximo:

5.1 – Verificar teoricamente através de cálculos de química quântica e sintetizar novos compostos mesoiônicos com valores de $\beta(0)$ ainda maiores.

5.2 – Calcular experimentalmente os valores de β e γ para os novos compostos mesoiônicos sintetizados.

5.3 – Calcular os valores de β e γ teóricos e dados experimentais para os novos compostos mesoiônicos do sistema 1,3-diazólio-5-tiolato (MI-6) com vários outros grupos doadores e aceptadores de elétrons.

5.4 – Realizar trabalhos na tentativa de incorporar estes compostos sintetizados em matrizes poliméricas ou do tipo sol-gel, filmes de Langmuir Blodgett, etc.

5.5 – Mais adiante testar a atividade biológica dos outros compostos mesoiônicos e intermediários sintetizados, bem como realizar ensaios com outros tipos de microorganismos, como também testar outros tipos de atividade biológica como: antiinflamatória, antitumoral e outros.

5.6 – Atualmente, o composto mesoiônico (MI-4.6) continua a ser estudado, testando a sua possível atividade hipotensora em animais com diferentes modelos de hipertensão arterial (L-NAME, 2R1C, SHR), este trabalho esta sendo desenvolvido no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica-PB/UFPB pela aluna de Doutorado Karla Veruska Marques Cavalcante e sob orientação do Prof. Isac Almeida de Medeiros.

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

Capítulo 6 – Espectros

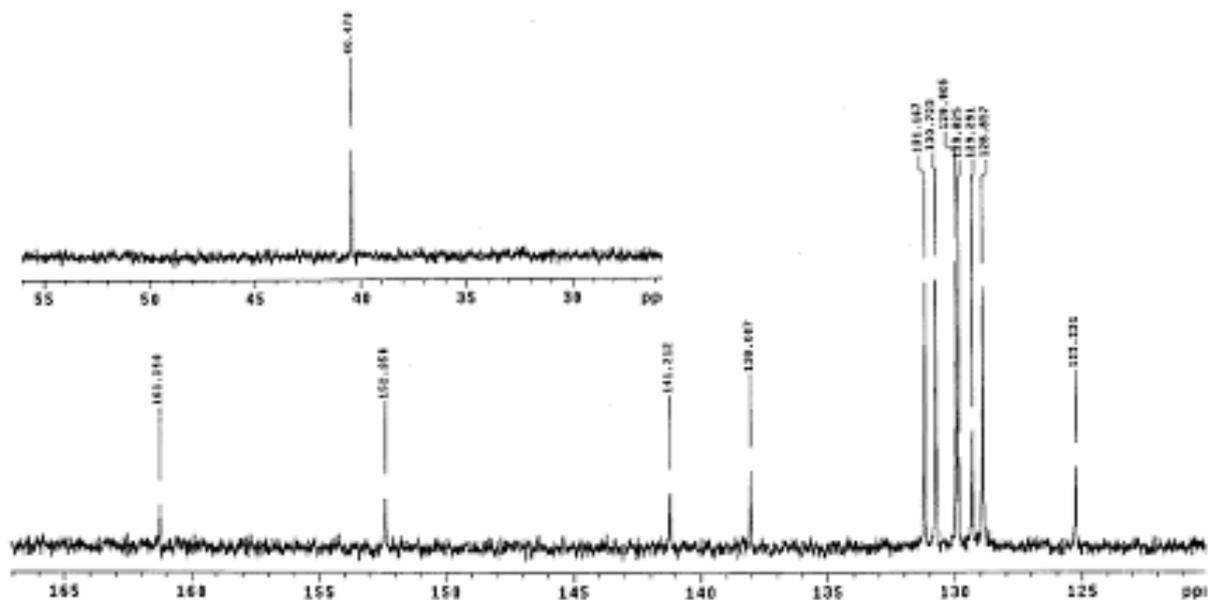


Figura 6.1 - Expansão do espectro de HMN ^{13}C de MI-4.1 (CDCl_3 , 75 MHz).

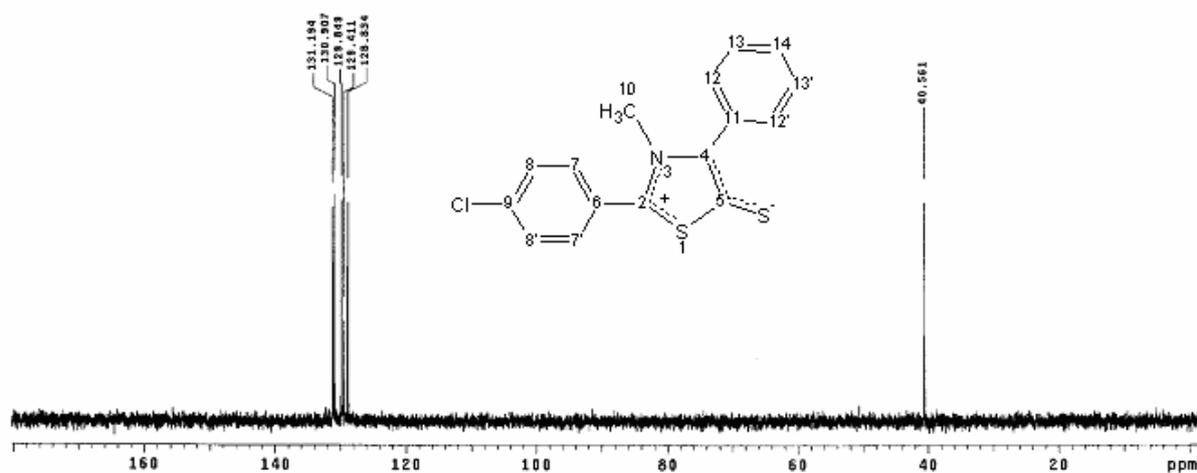


Figura 6.2 - Espectro de HMN ^{13}C (DEPT) de MI-4.1 (CDCl_3 , 75 MHz).

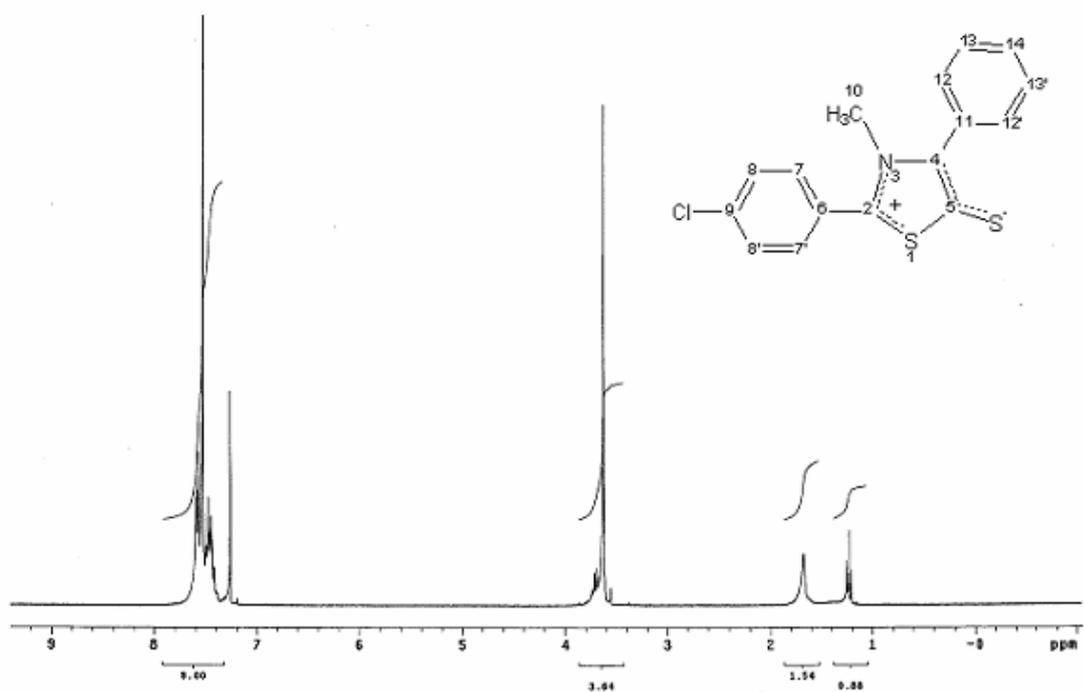


Figura 6.3 - Espectro de RMN^1H de MI-4.1 (CDCl_3 , 300 MHz).

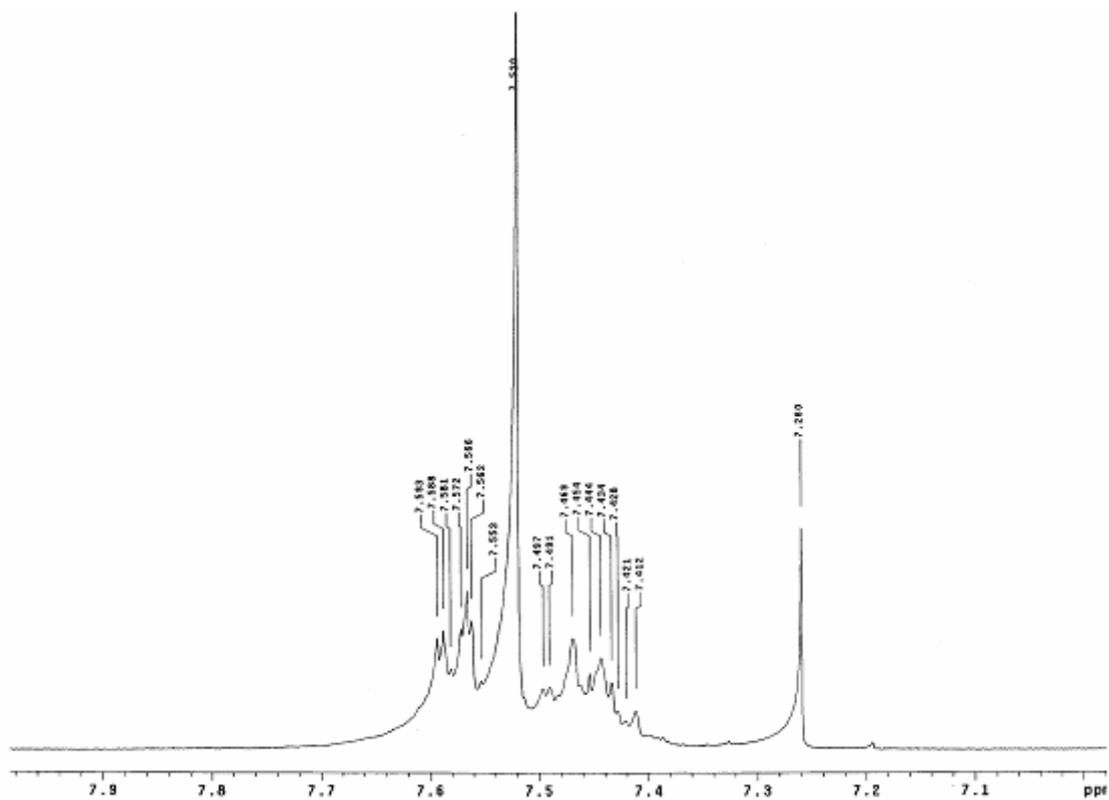


Figura 6.4 - Expansão do espectro de RMN^1H de MI-4.1 (CDCl_3 , 300 MHz).

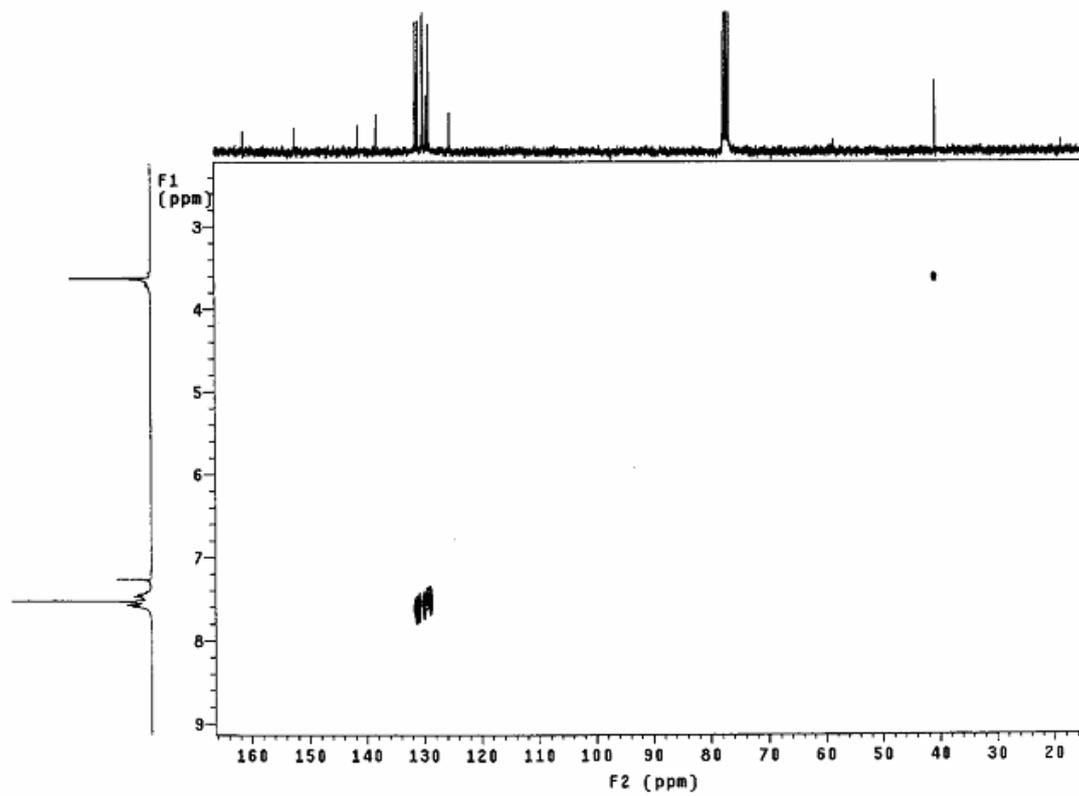


Figura 6.5 - Espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de **MI-4.1** (CDCl_3 , 300 e 75 MHz).

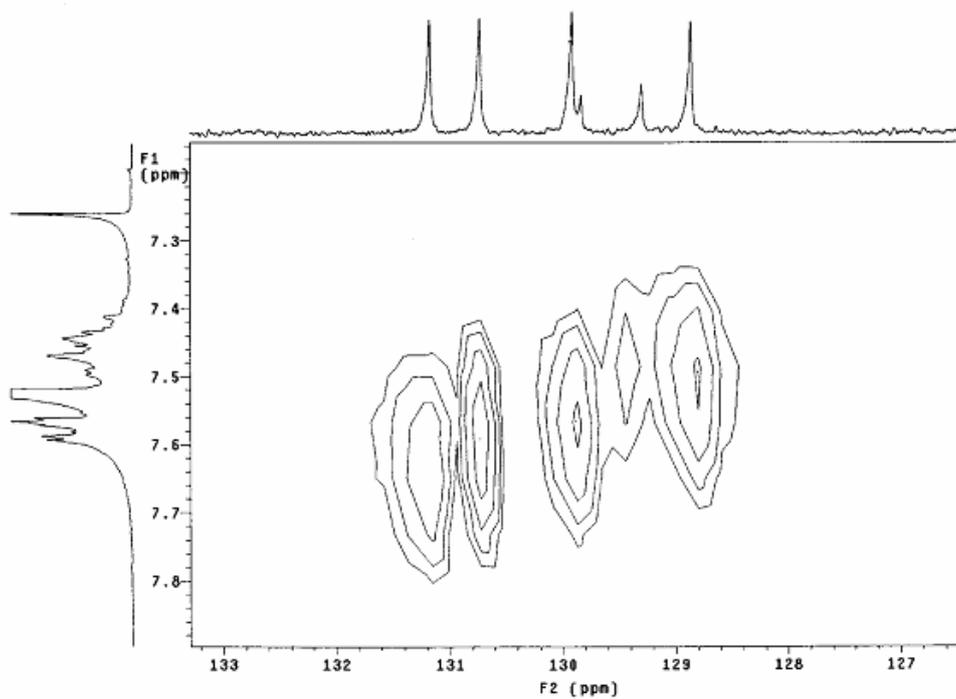


Figura 6.6 - Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de **MI-4.1** (CDCl_3 , 300 e 75 MHz).

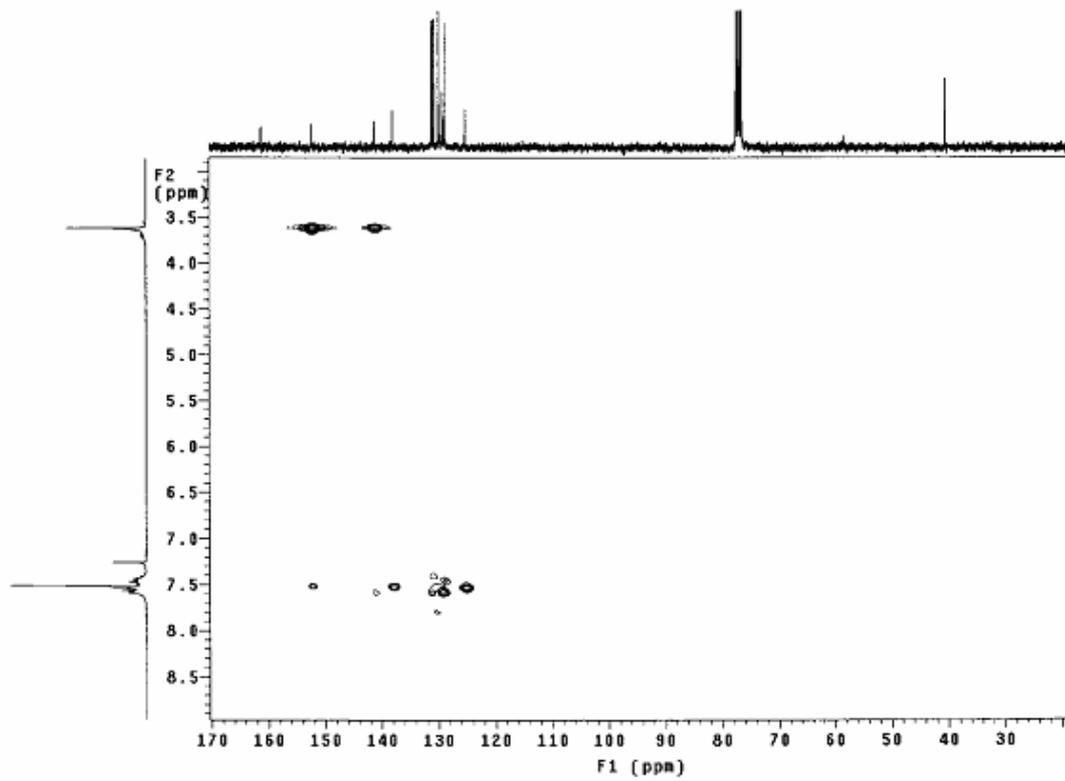


Figura 6.7 - Espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de **MI-4.1** (CDCl_3 , 300 e 75 MHz).

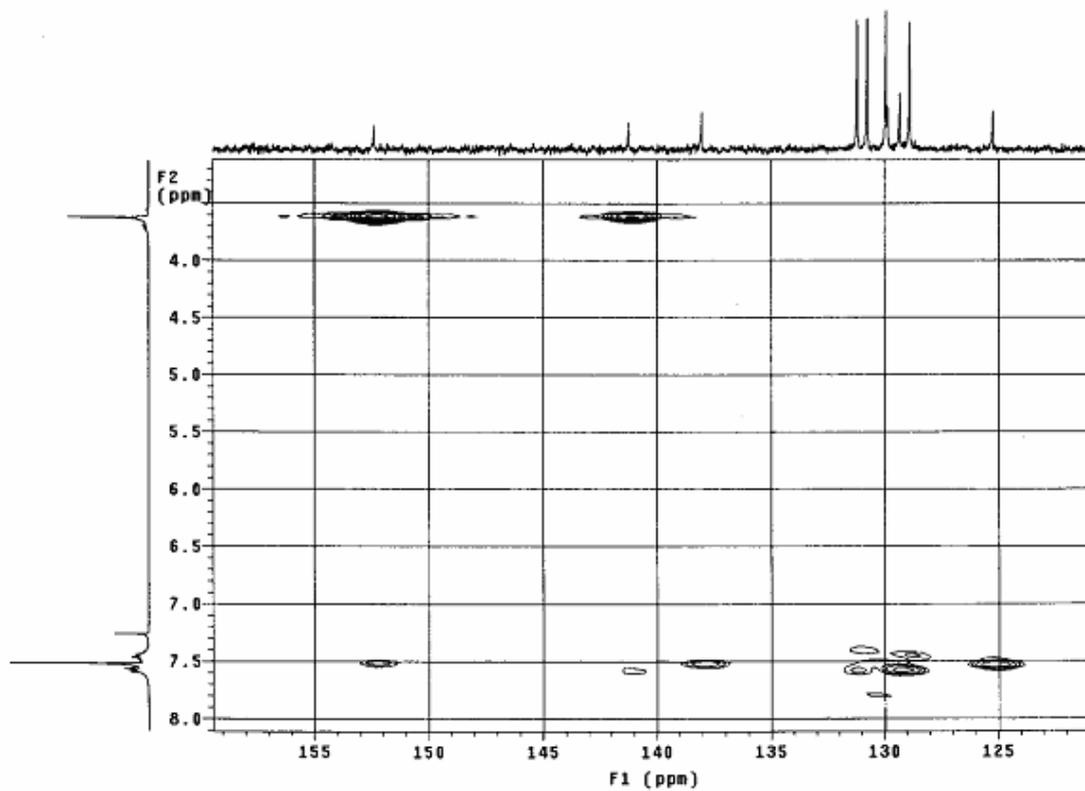


Figura 6.8 - Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de **MI-4.1** (CDCl_3 , 300 e 75 MHz).

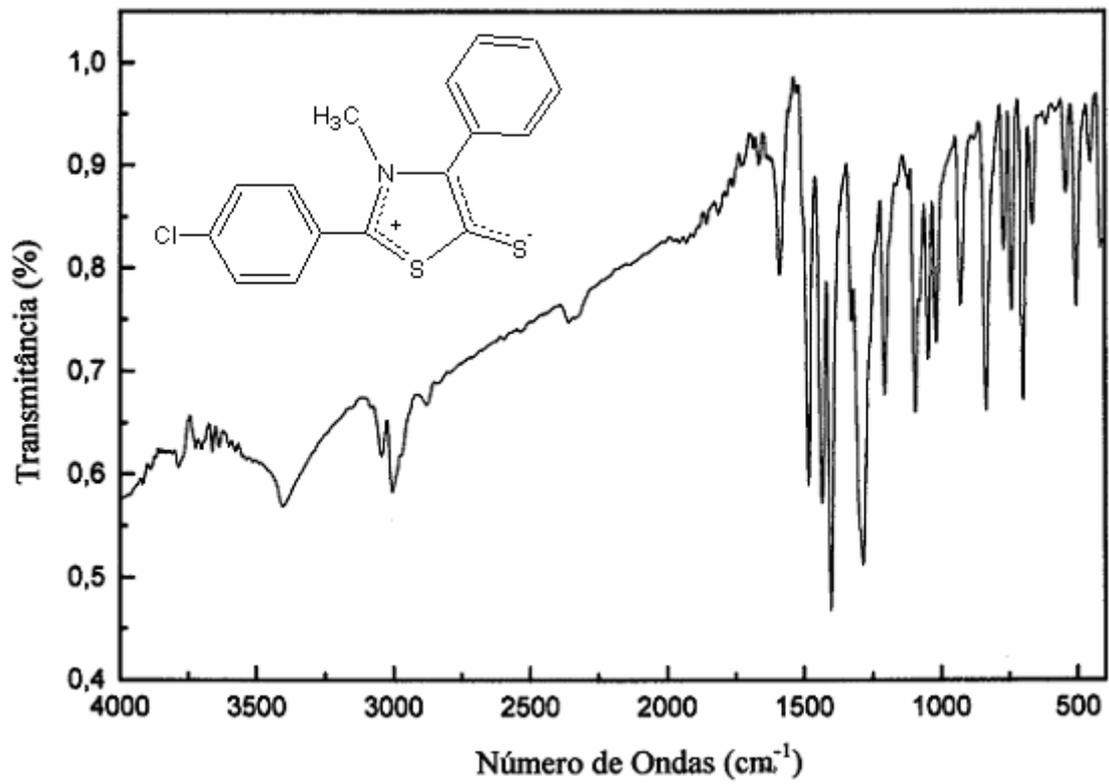


Figura 6.9 - Espectro de infravermelho de MI-4.1 em KBr.

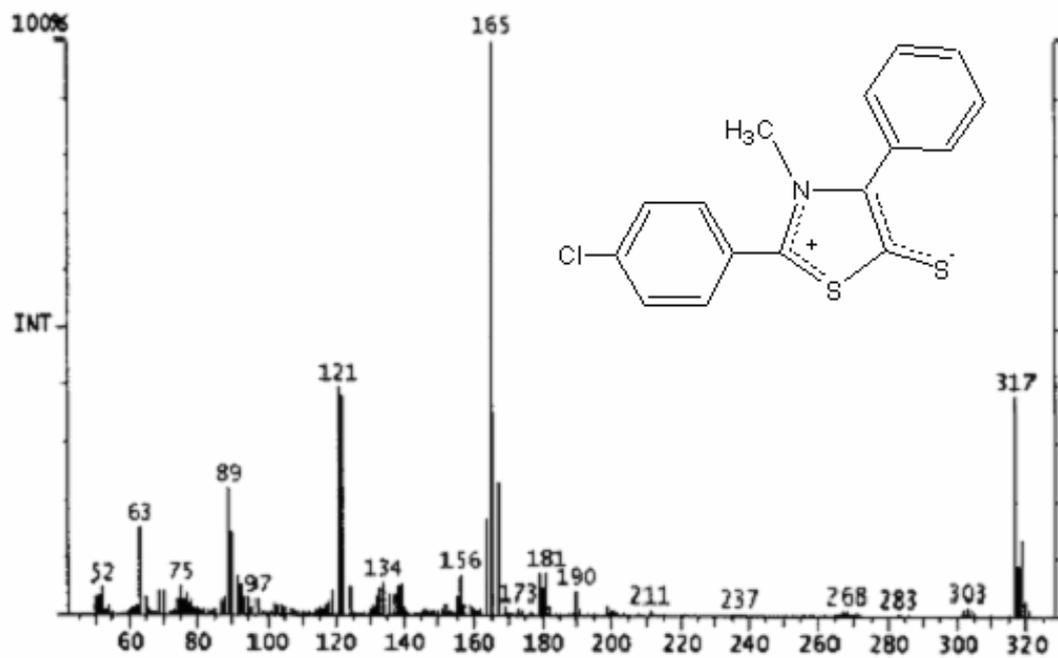


Figura 6.10 - Espectro de massa de MI-4.1

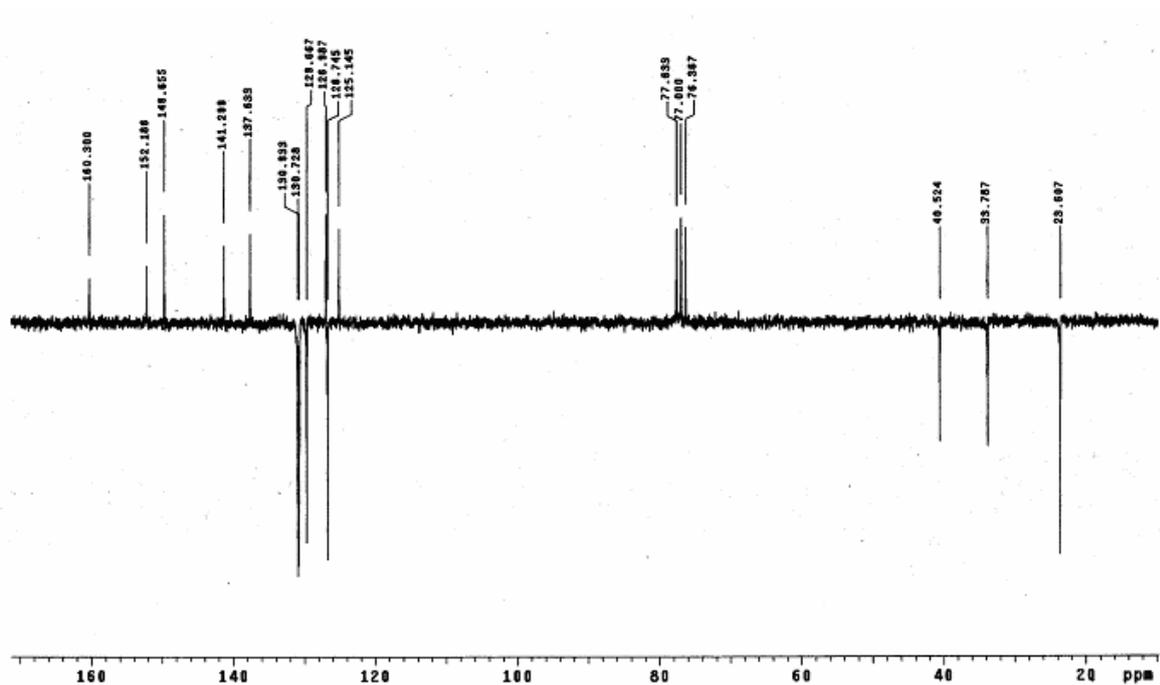


Figura 6.11 - Espectro de HMN ^{13}C (APT) de MI-4.2 (CDCl_3 , 75 MHz).

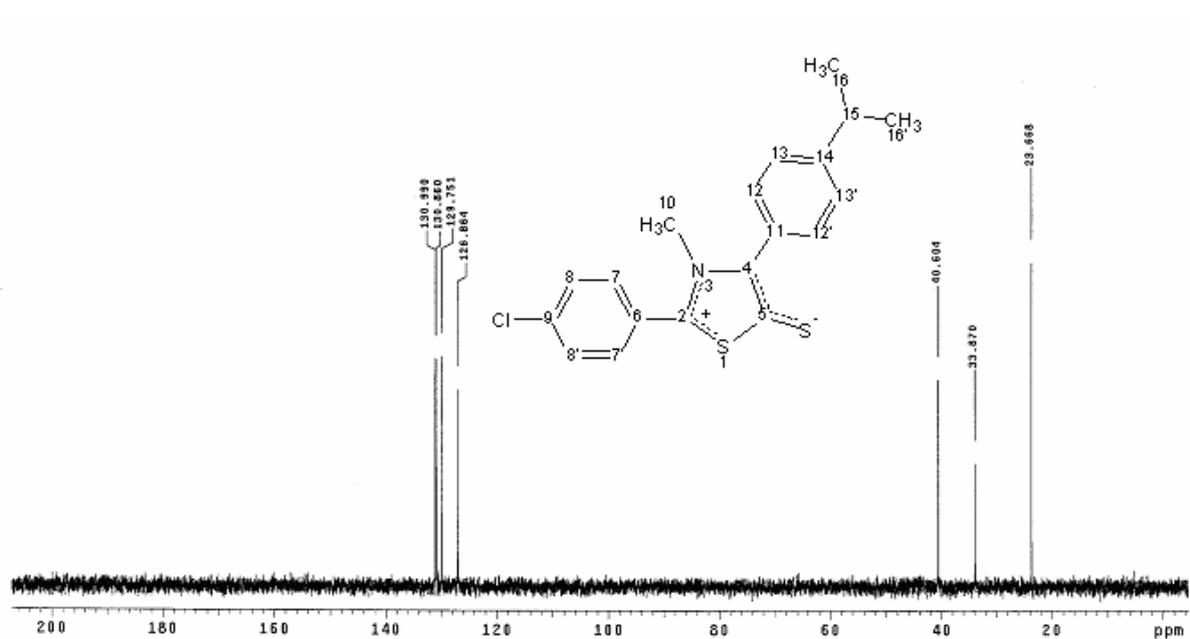


Figura 6.12 - Espectro de HMN ^{13}C (DEPT) de MI-4.2 (CDCl_3 , 75 MHz).

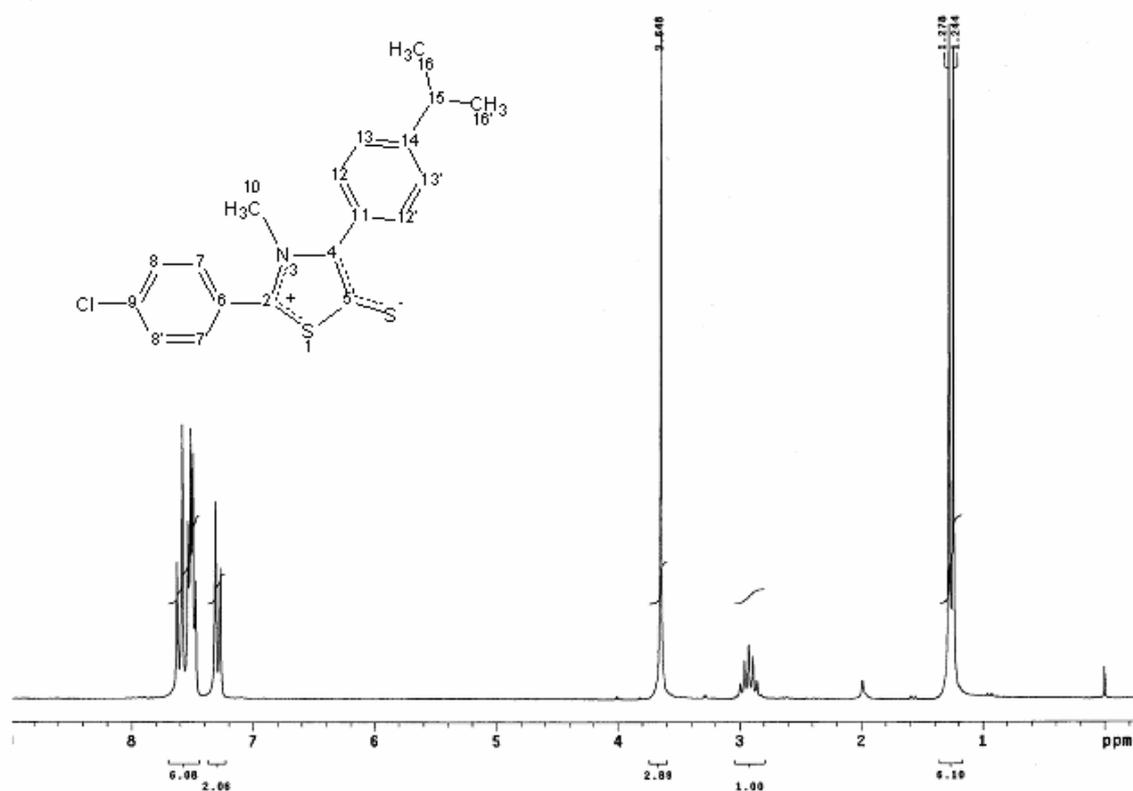


Figura 6.13 - Espectro de RMN^1H de MI-4.2 (CDCl_3 , 300 MHz).

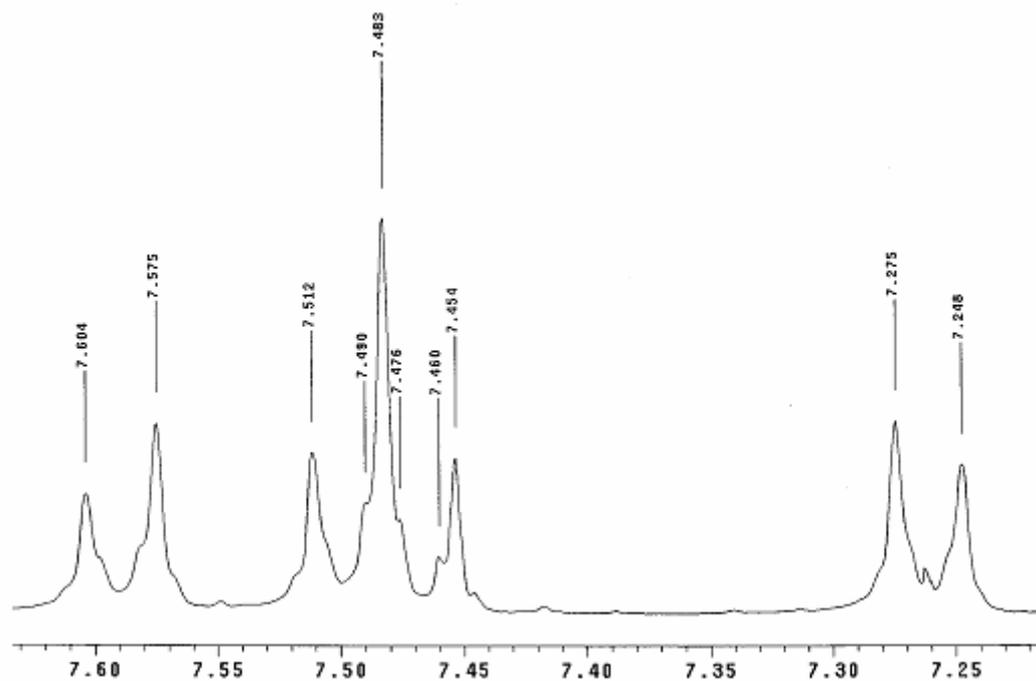


Figura 6.14 - Expansão do espectro de RMN^1H de MI-4.2 na região δ 7,10 – 7,70 (CDCl_3 , 300 MHz).

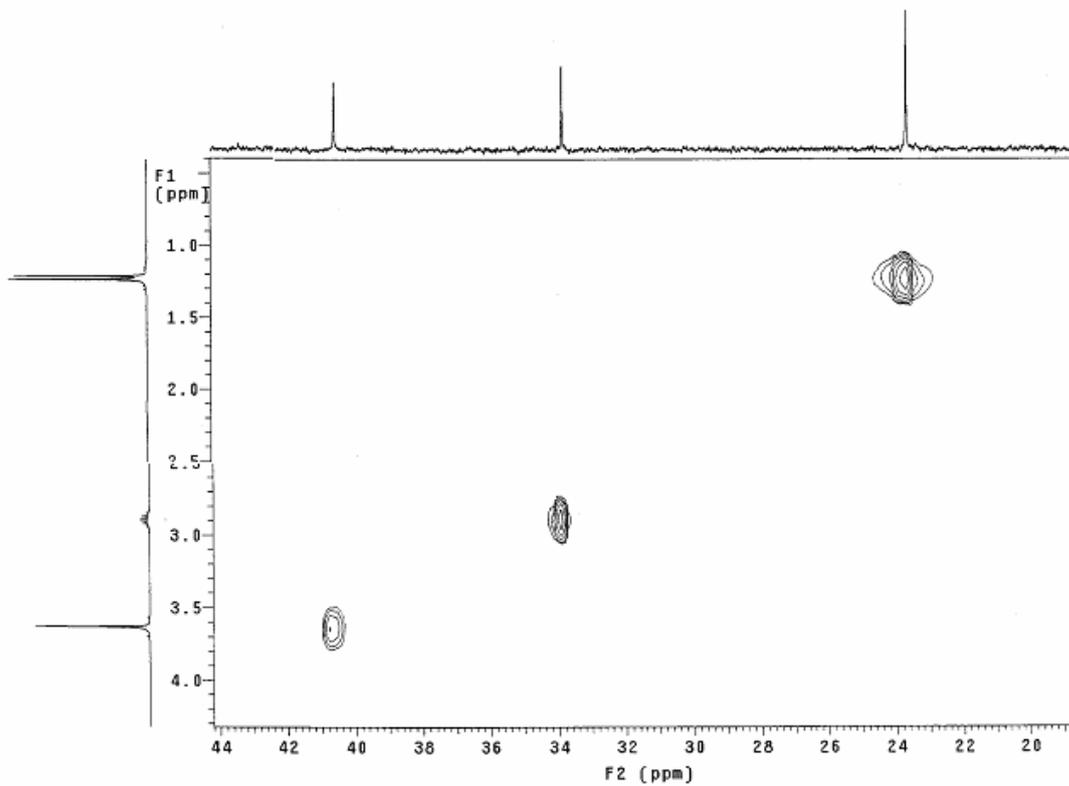


Figura 6.15 - Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de MI-4.2 (CDCl₃, 300 e 75 MHz).

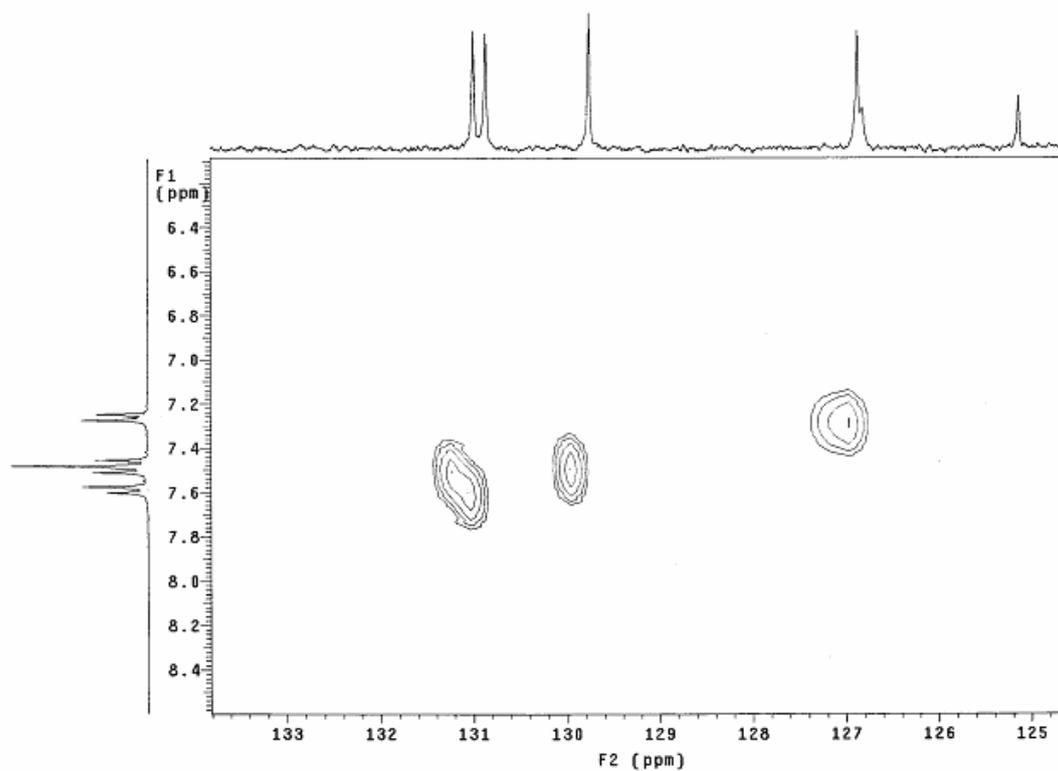


Figura 6.16 - Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de MI-4.2 (CDCl₃, 300 e 75 MHz).

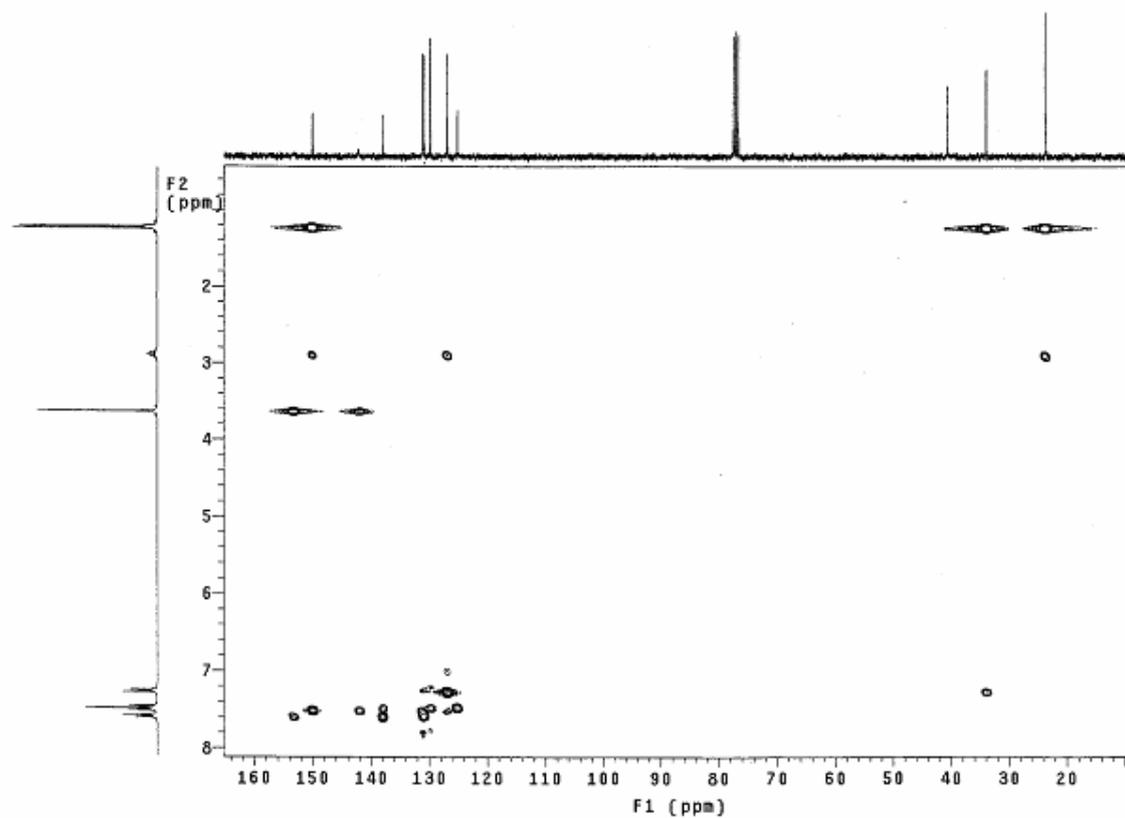


Figura 6.17 - Espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de **MI-4.2** (CDCl_3 , 300 e 75 MHz).

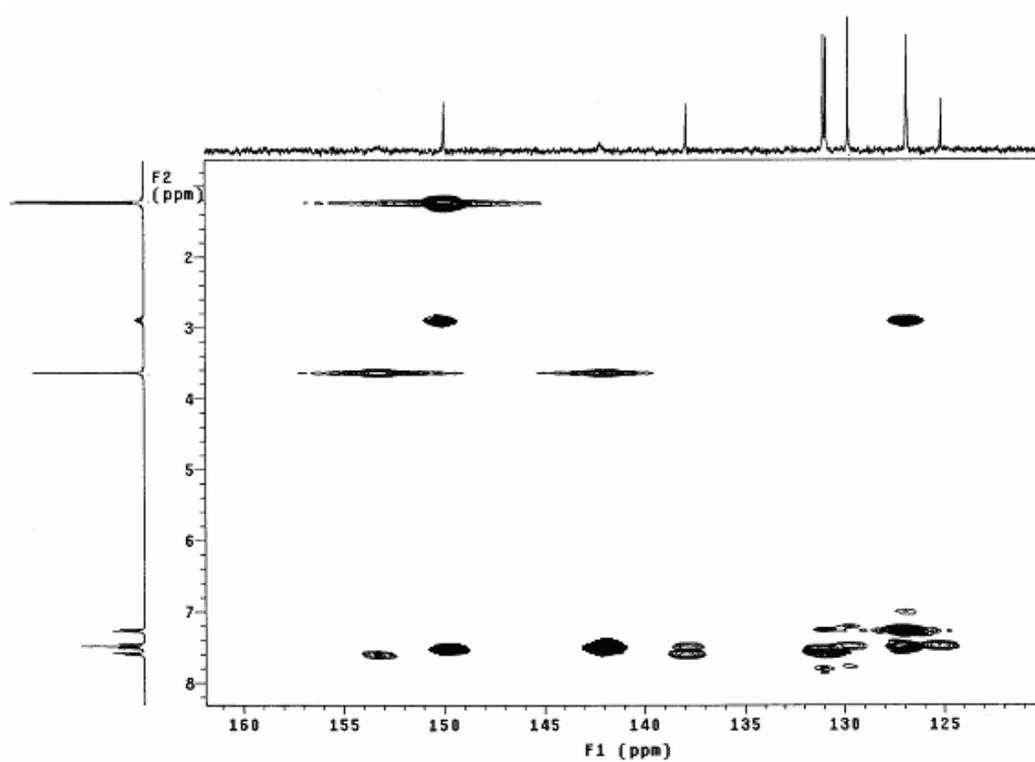


Figura 6.18 - Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de **MI-4.2** (CDCl_3 , 300 e 75 MHz).

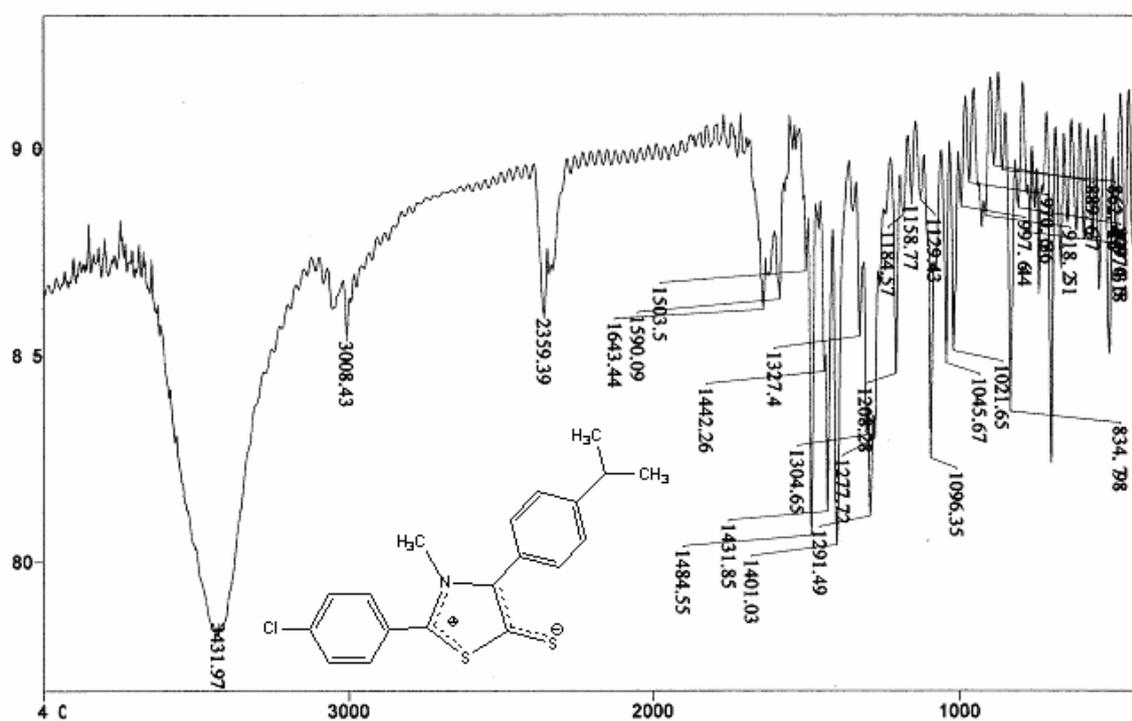


Figura 6.19 - Espectro de infravermelho de MI-4.2 em KBr.

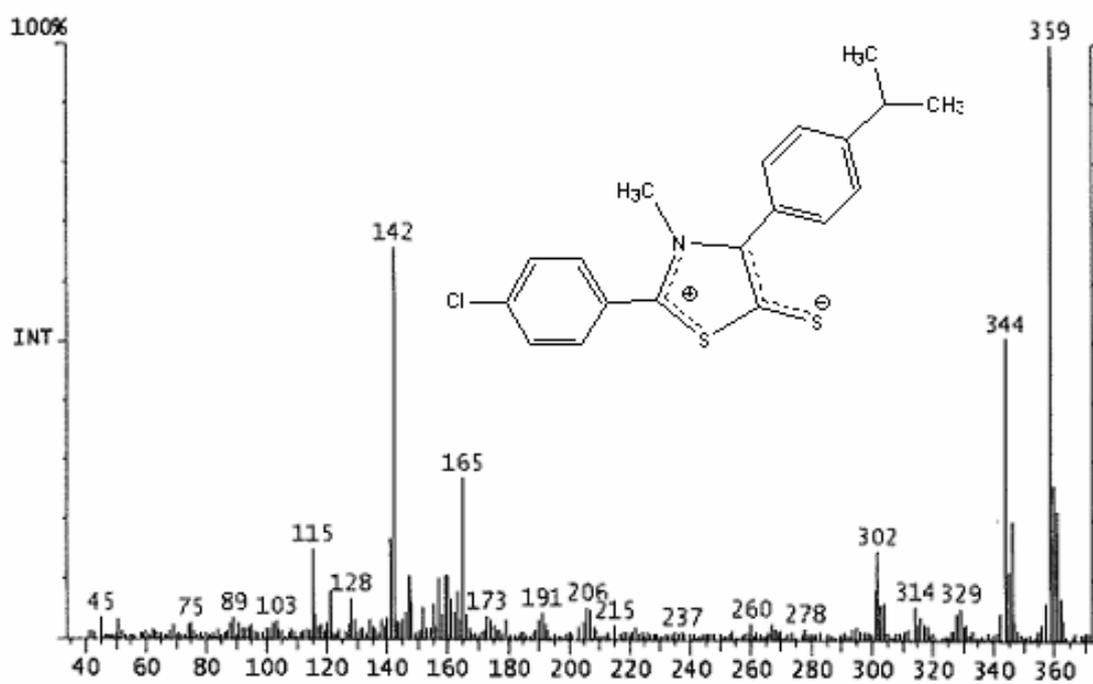


Figura 6.20 - Espectro de massa de MI-4.2.

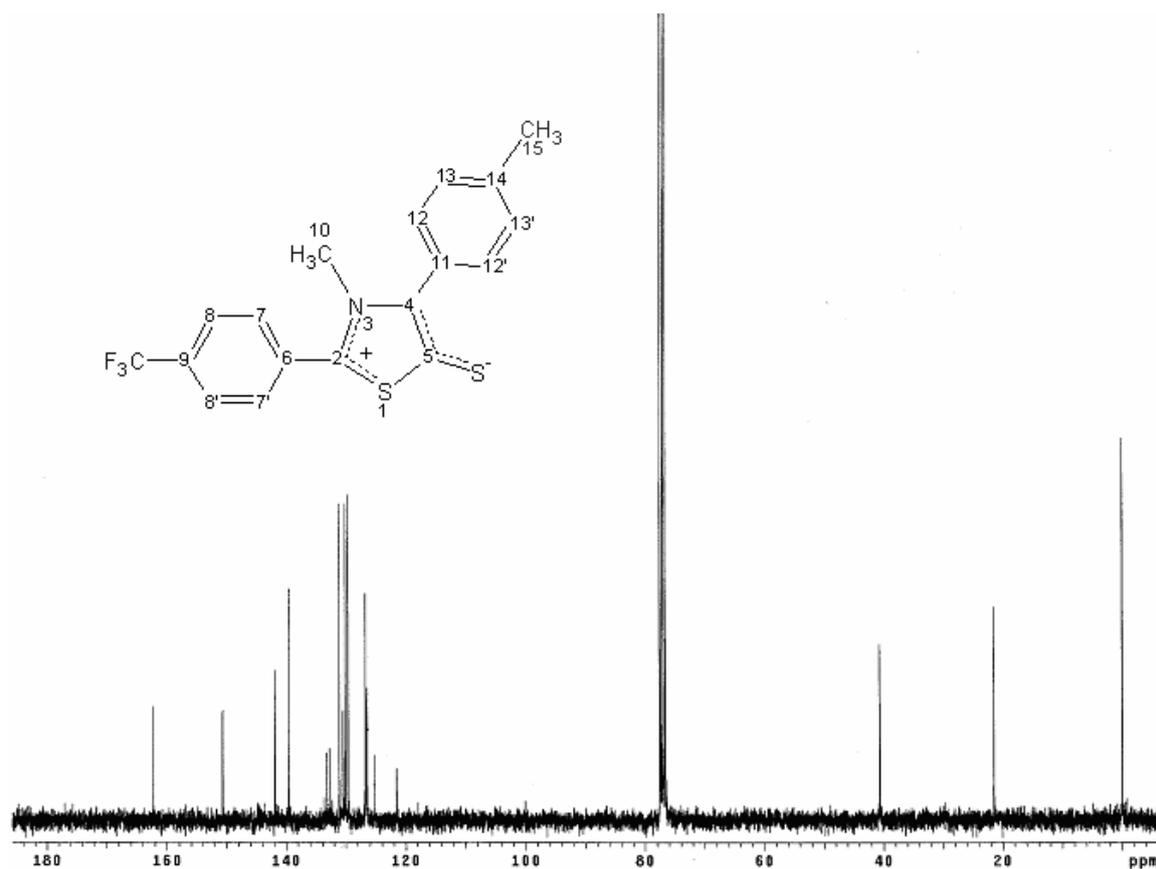


Figura 6.21 - Espectro de HMN ¹³C de MI-4.3 (CDCl₃, 75 MHz).

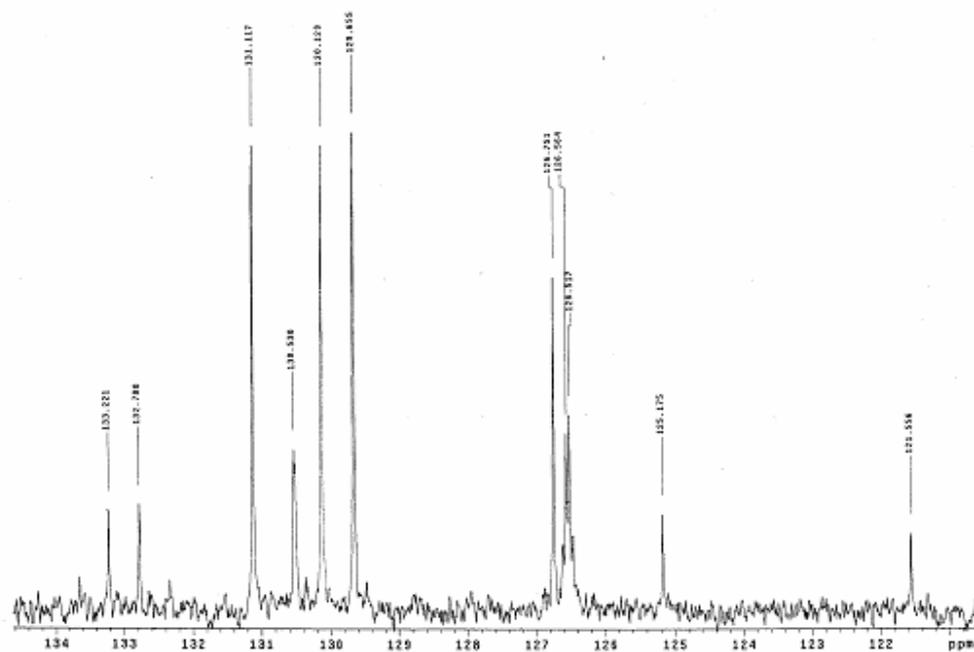


Figura 6.22 - Expansão do espectro de HMN ¹³C de MI-4.3 (CDCl₃, 75 MHz).

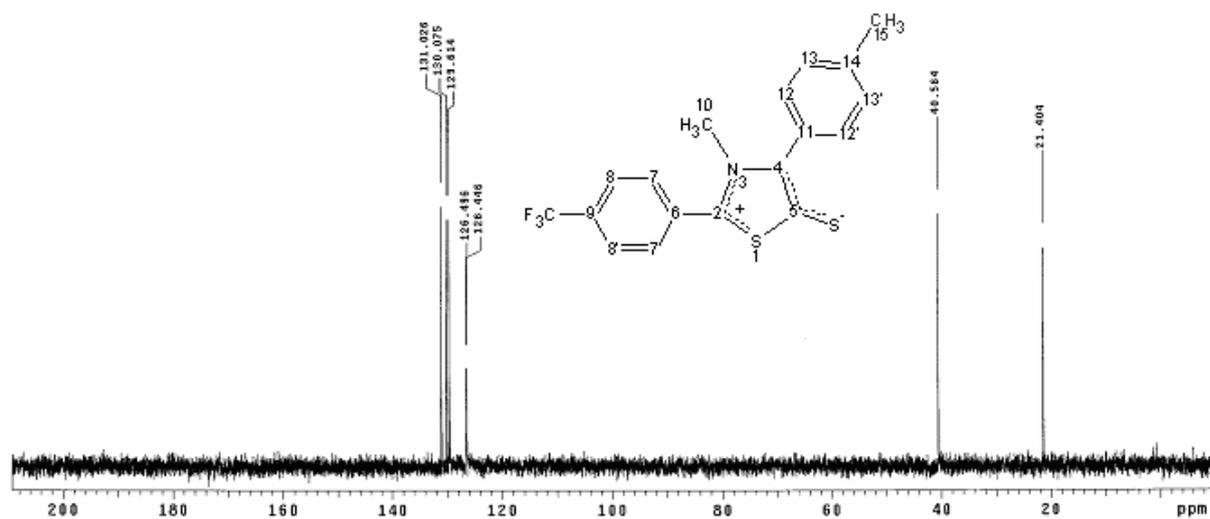


Figura 6.23 - Espectro de HMN ^{13}C (DEPT) de MI-4.3 (CDCl_3 , 75 MHz).

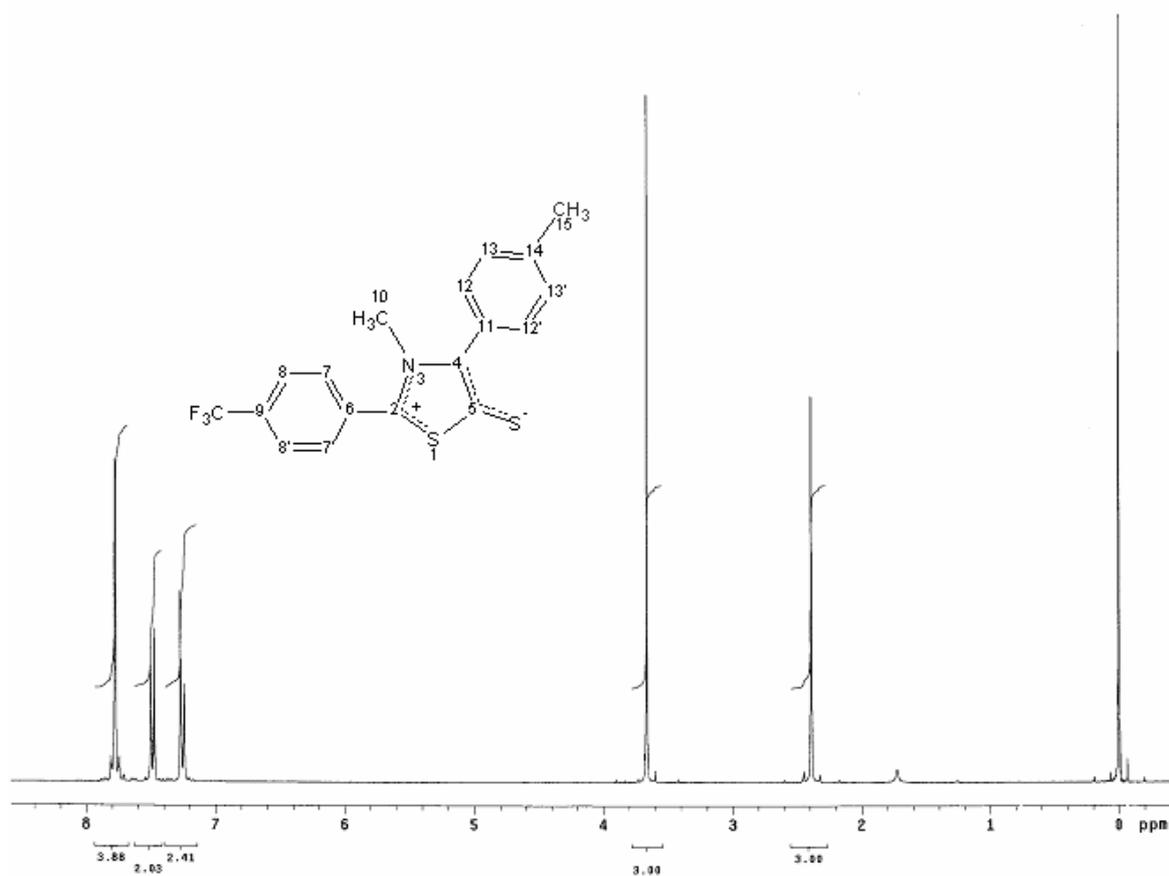


Figura 6.24 - Espectro de RMN ^1H de MI-4.3 (CDCl_3 , 300 MHz).

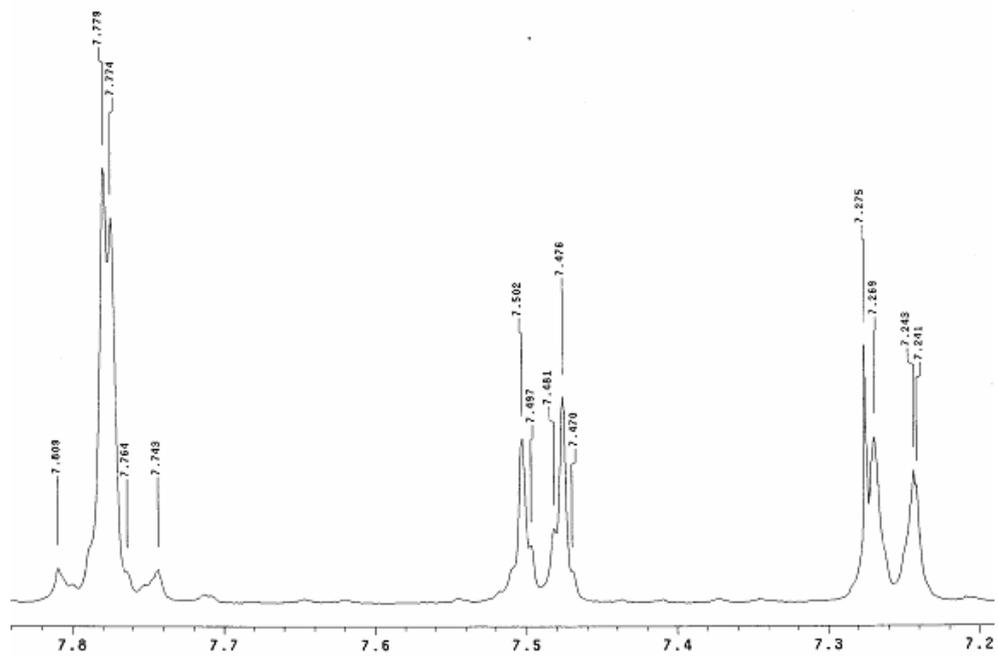


Figura 6.25 - Expansão do espectro de RMN ^1H de MI-4.3 na região δ 7,10 – 7,70 (CDCl_3 , 300 MHz).

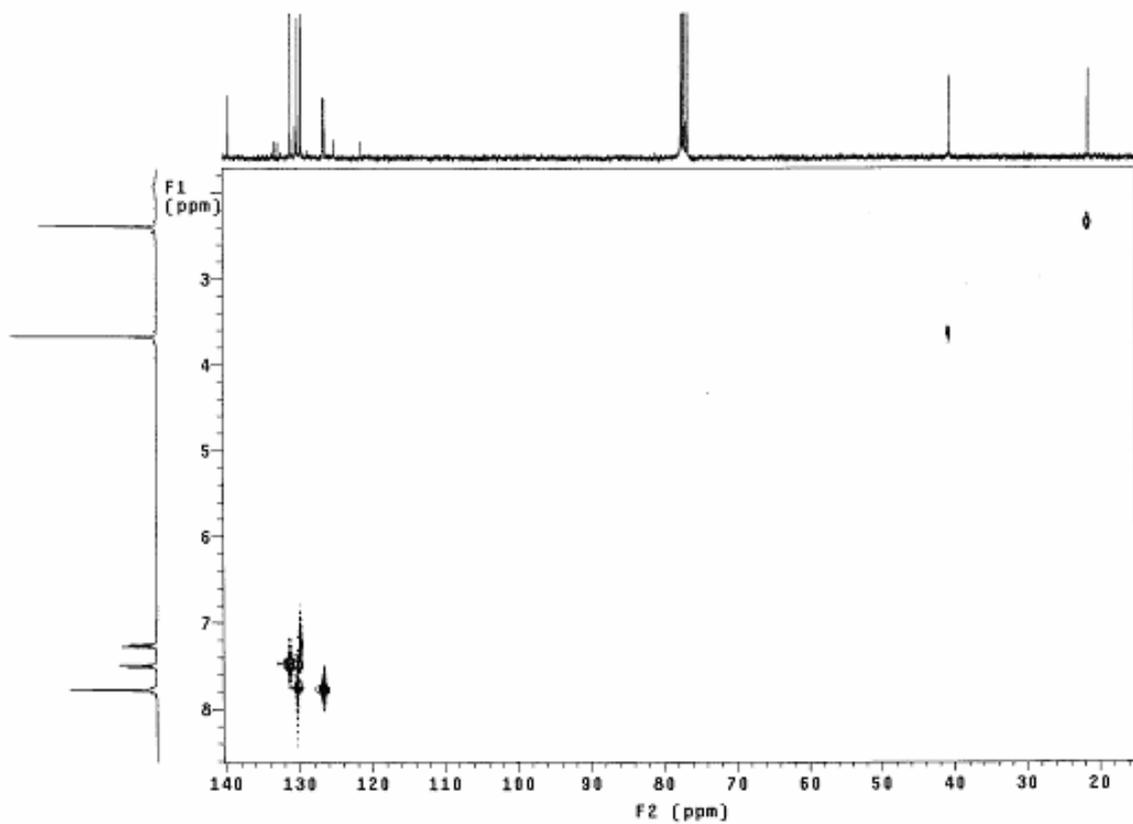


Figura 6.26 - Espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de MI-4.3 (CDCl_3 , 300 e 75 MHz).

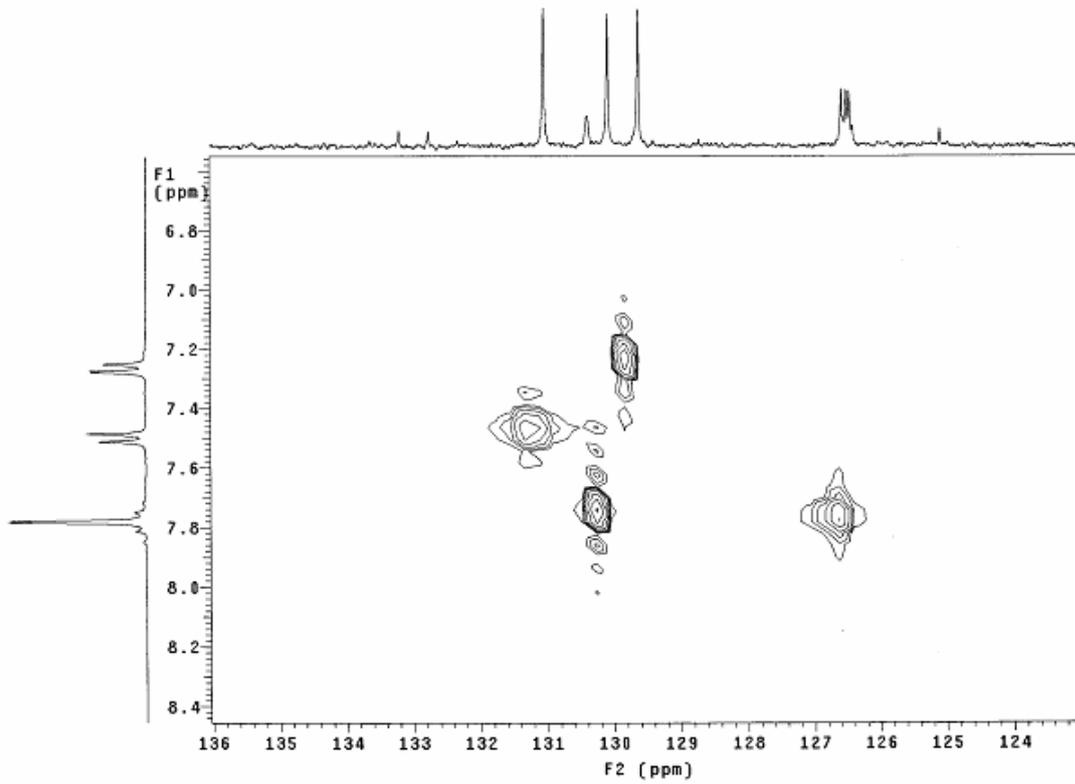


Figura 6.27 - Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de **MI-4.3** (CDCl₃, 300 e 75 MHz).

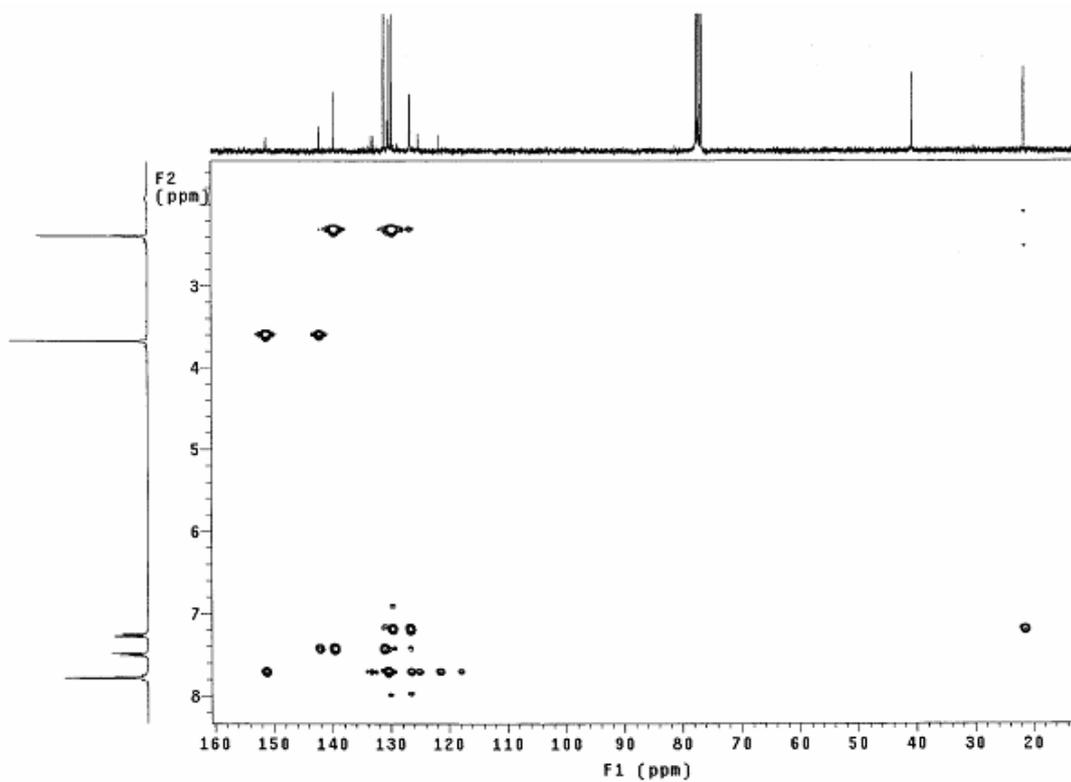


Figura 6.28 - Espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de **MI-4.3** (CDCl₃, 300 e 75 MHz).

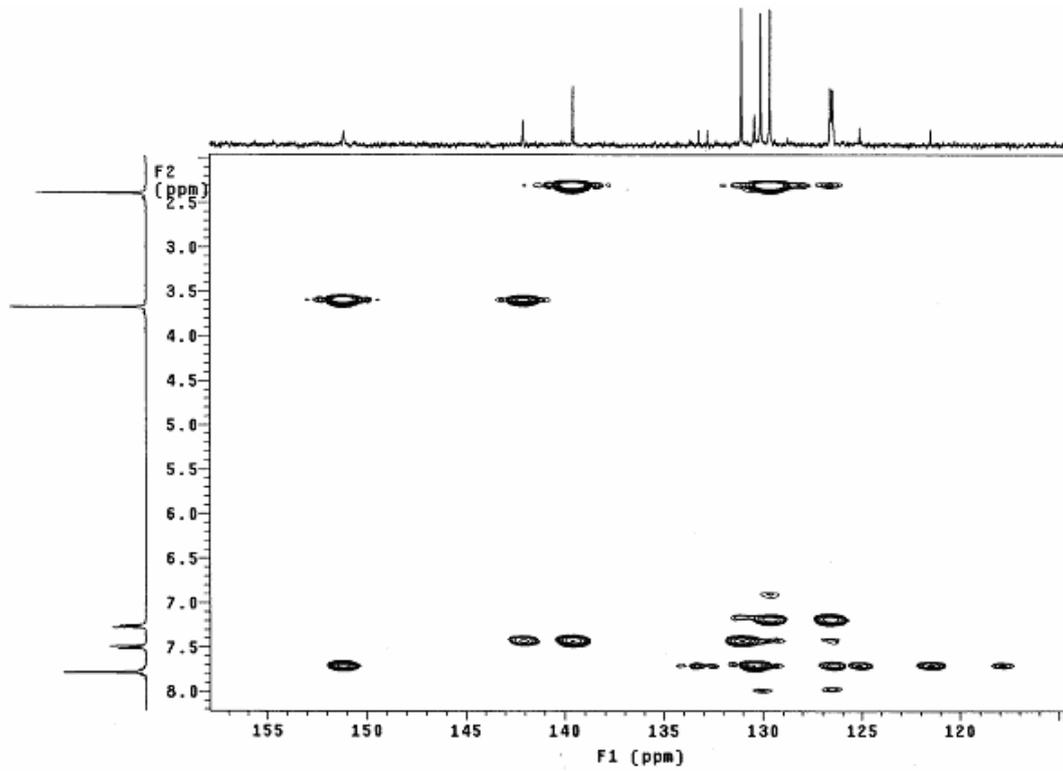


Figura 6.29 - Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de MI-4.3 (CDCl₃, 300 e 75 MHz).

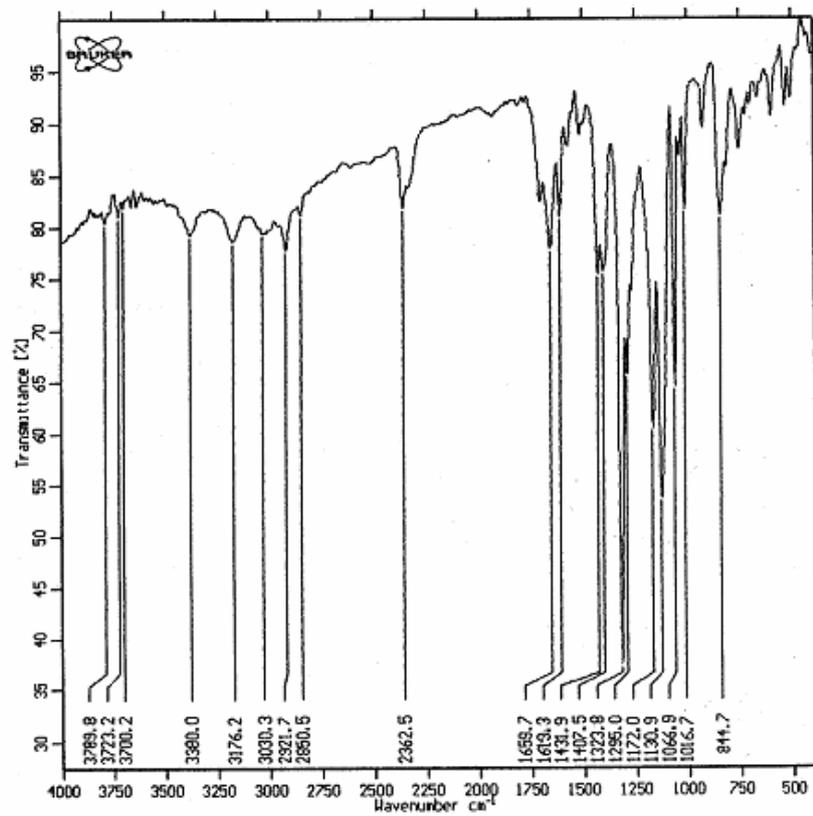


Figura 6.30 - Espectro de infravermelho de MI-4.3 em KBr.

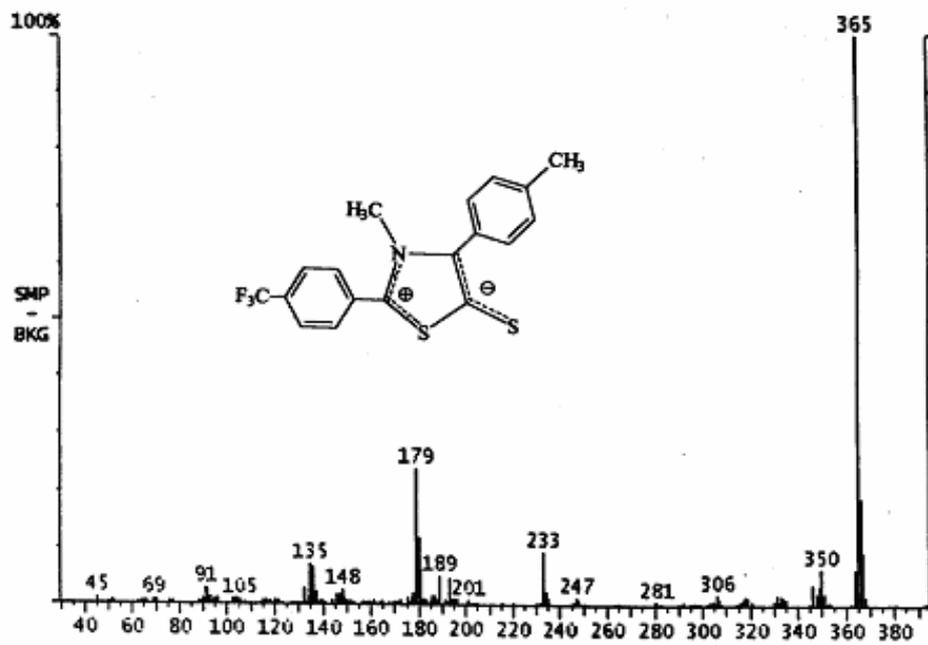


Figura 6.31 - Espectro de massa de MI-4.3.

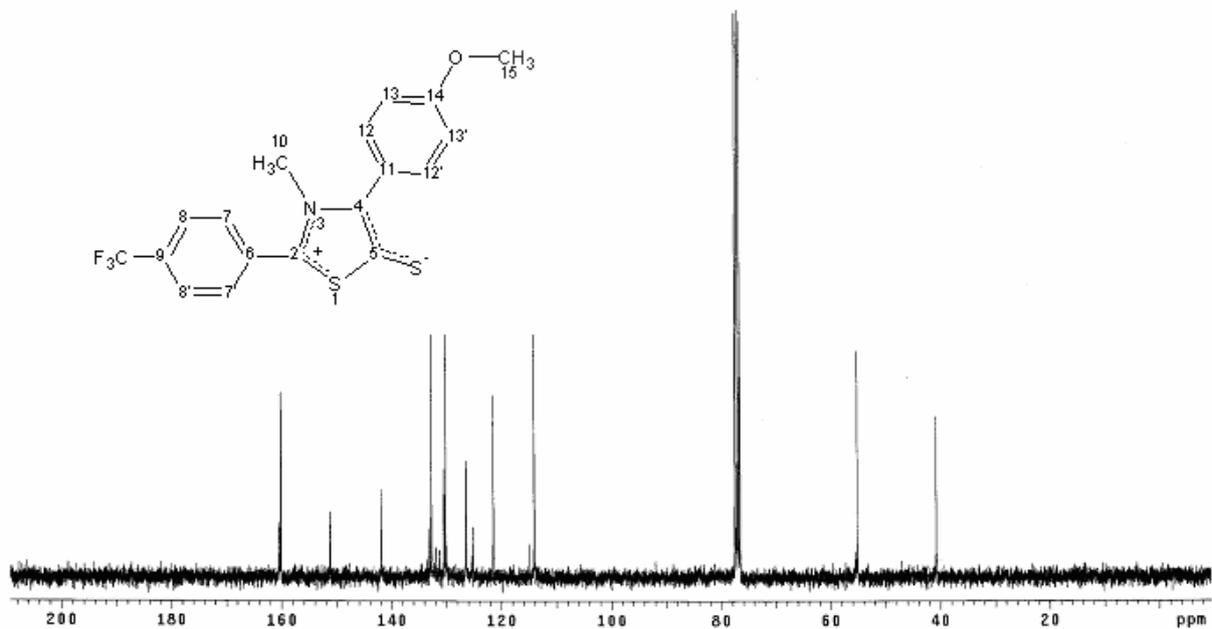


Figura 6.32 - Espectro de HMN ^{13}C de MI-4.4 (CDCl_3 , 75 MHz).

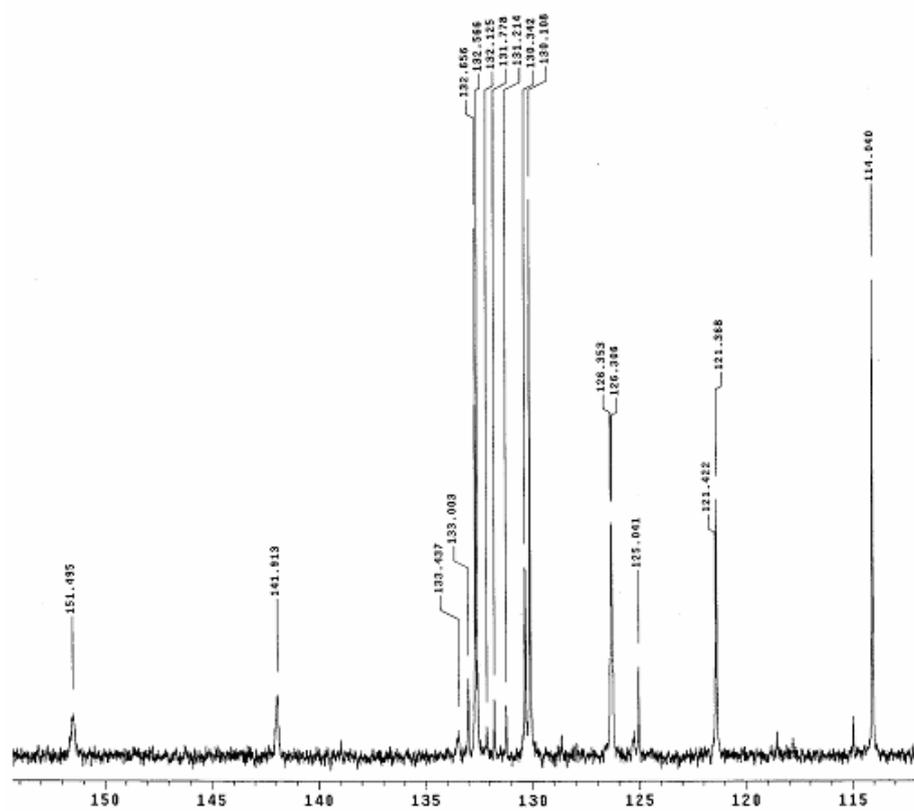


Figura 6.33 - Expansão do espectro de HMN ^{13}C de MI-4.4 (CDCl_3 , 75 MHz).

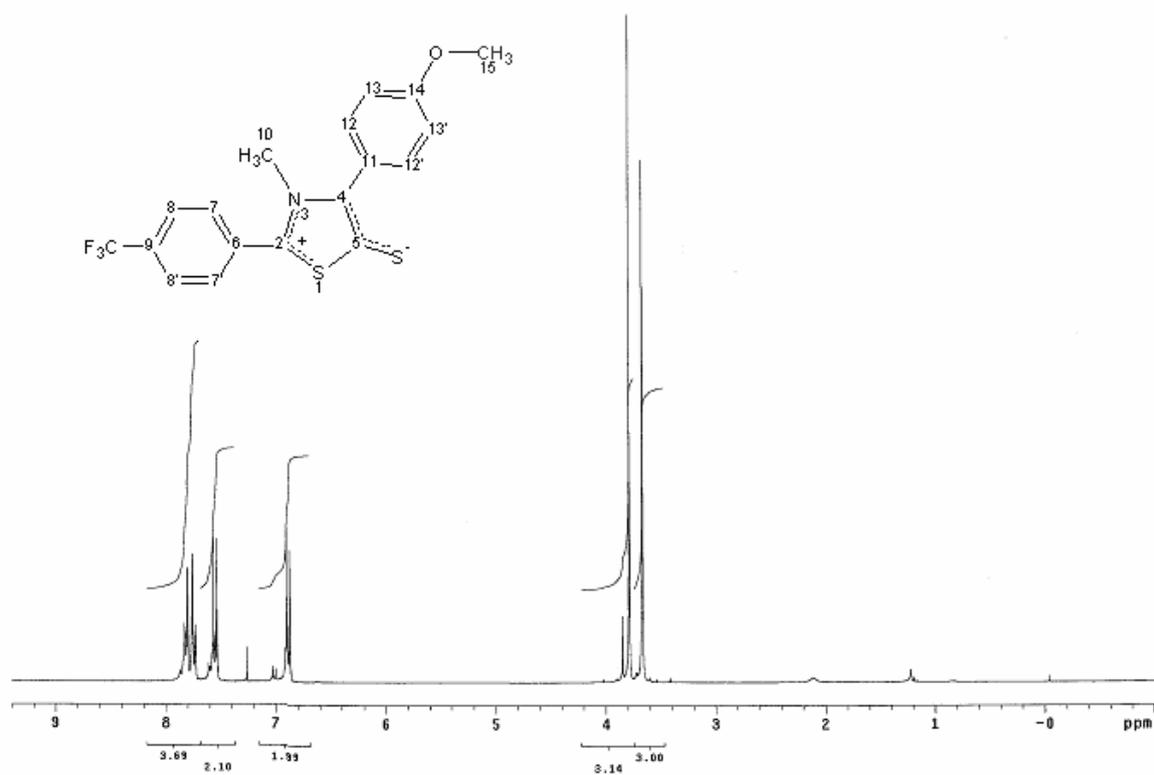


Figura 6.34 - Espectro de RMN ^1H de MI-4.4 (CDCl_3 , 300 MHz).

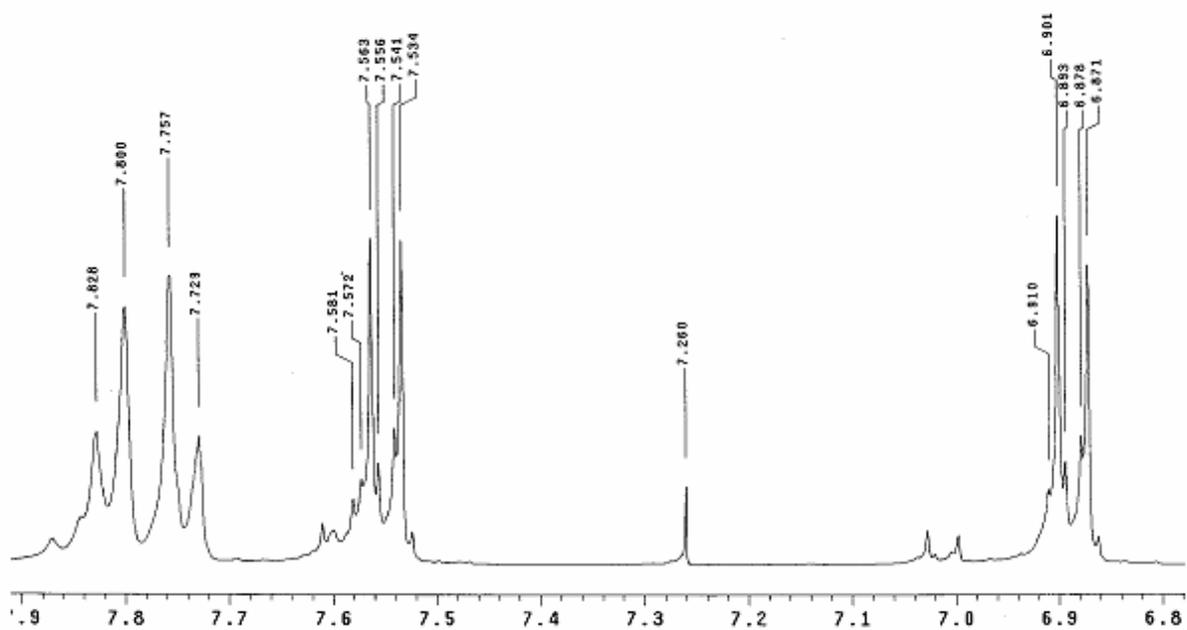


Figura 6.35 - Expansão do espectro de RMN ^1H de MI-4.4 na região δ 6,8 – 7,9 (CDCl_3 , 300 MHz).

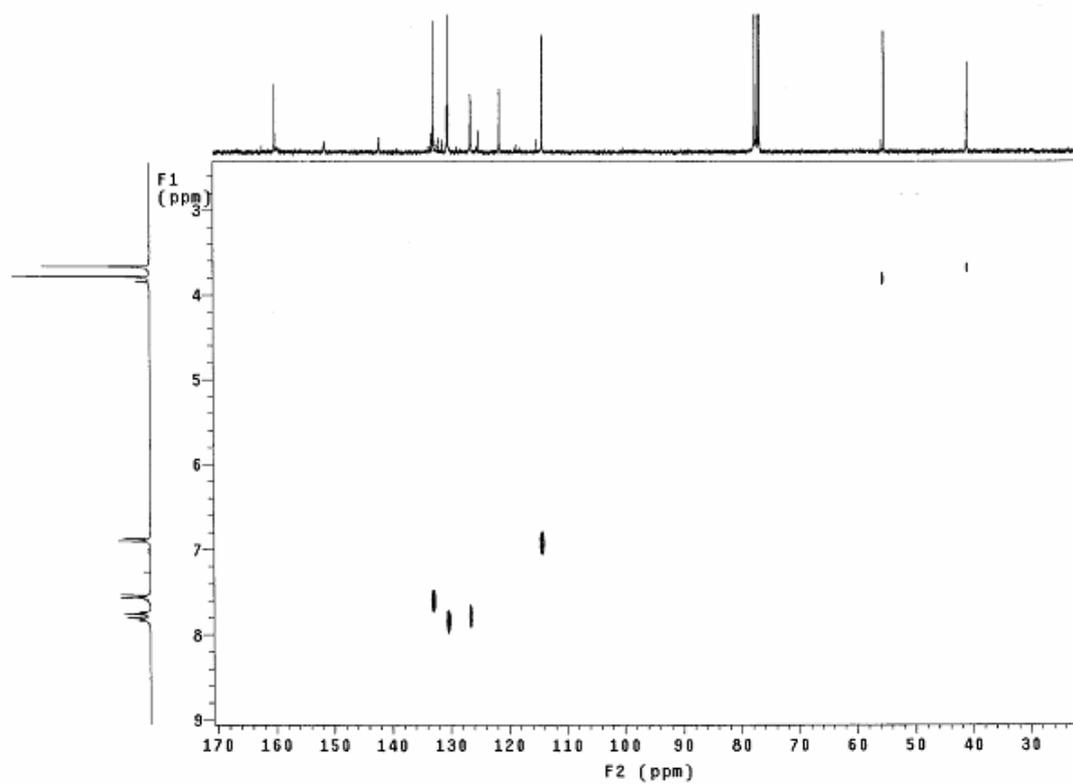


Figura 6.36 - Espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de MI-4.4 (CDCl_3 , 300 e 75 MHz).

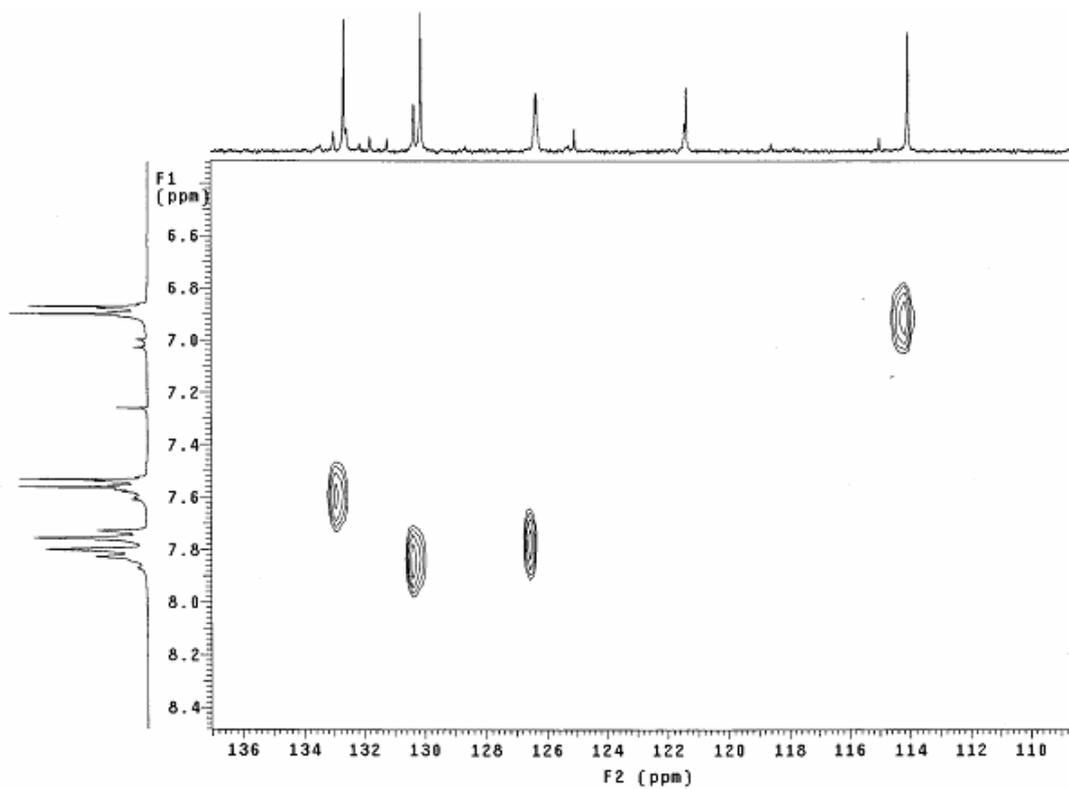


Figura 6.37 - Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de **MI-4.4** (CDCl₃, 300 e 75 MHz).

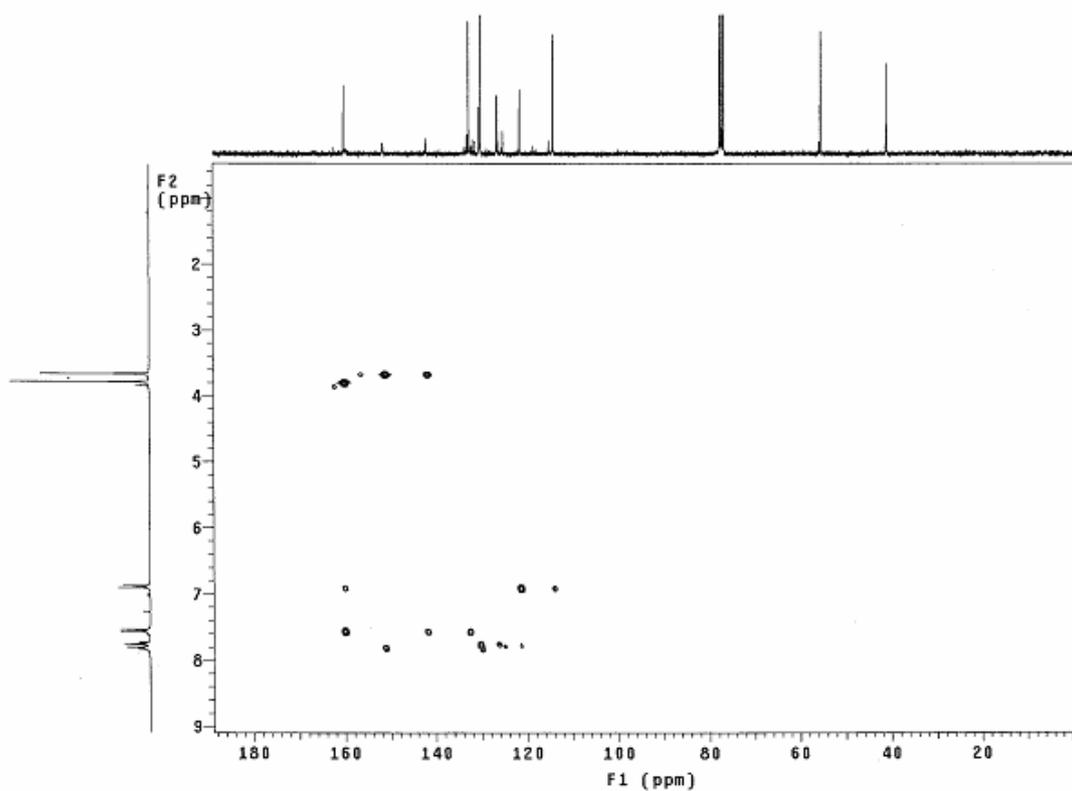


Figura 6.38 - Espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de **MI-4.4** (CDCl₃, 300 e 75 MHz).

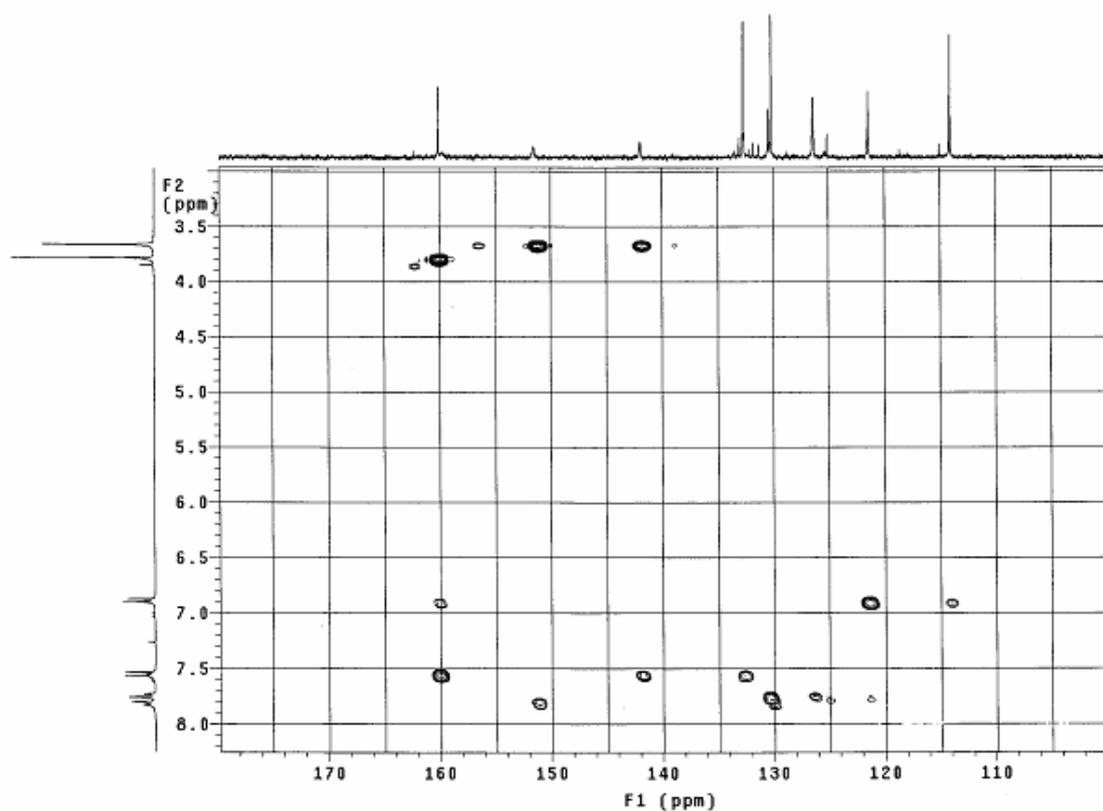


Figura 6.39 - Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de MI-4.4 (CDCl₃, 300 e 75 MHz).

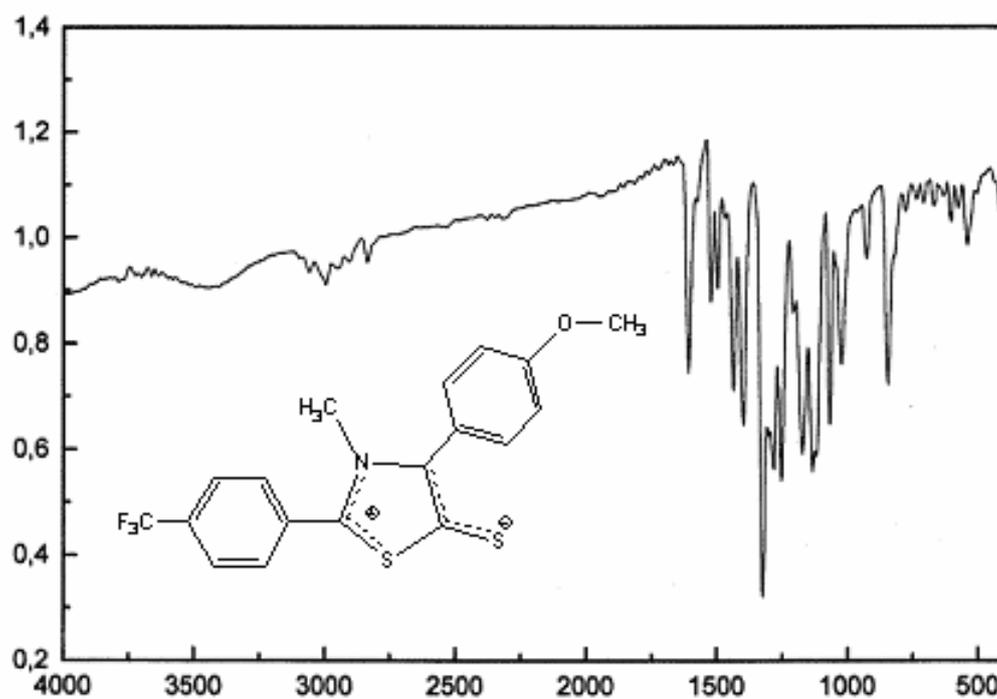


Figura 6.40 - Espectro de infravermelho de MI-4.4 em KBr.

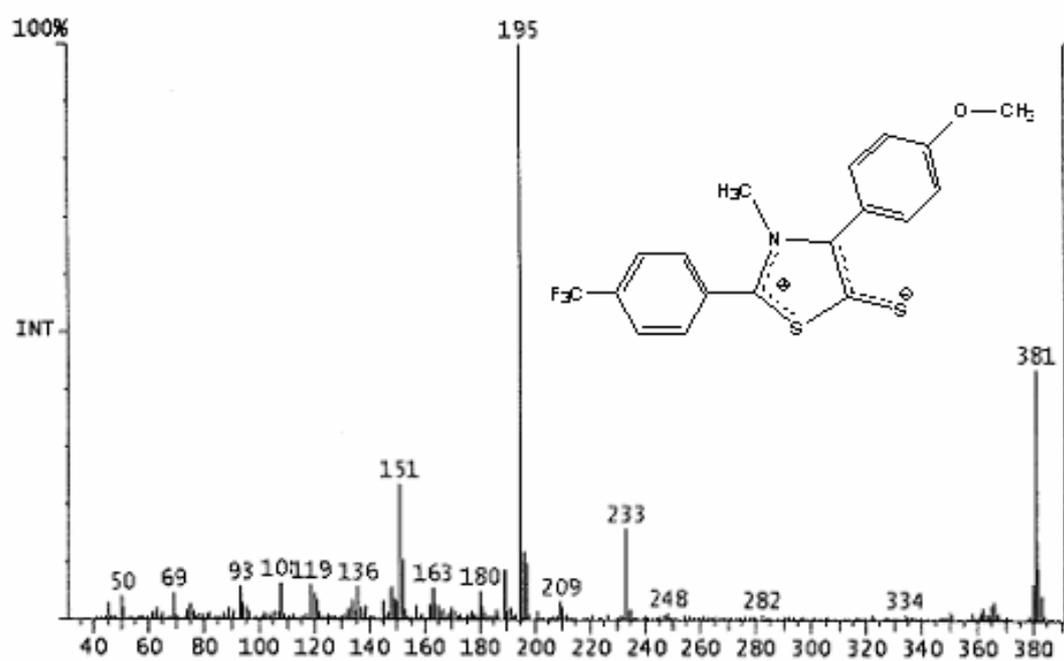


Figura 6.41 - Espectro de massa de MI-4.4.

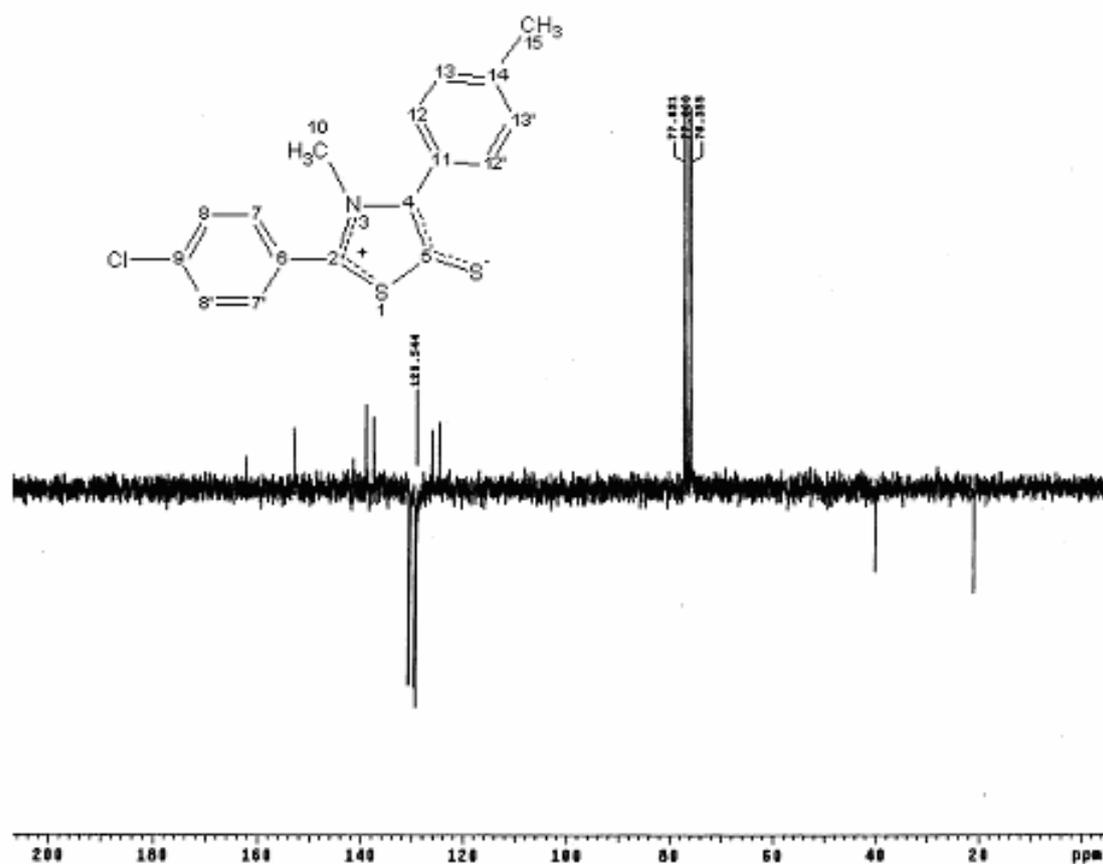


Figura 6.42 - Espectro de HMN ^{13}C (APT) de MI-4.5 (CDCl_3 , 50 MHz).

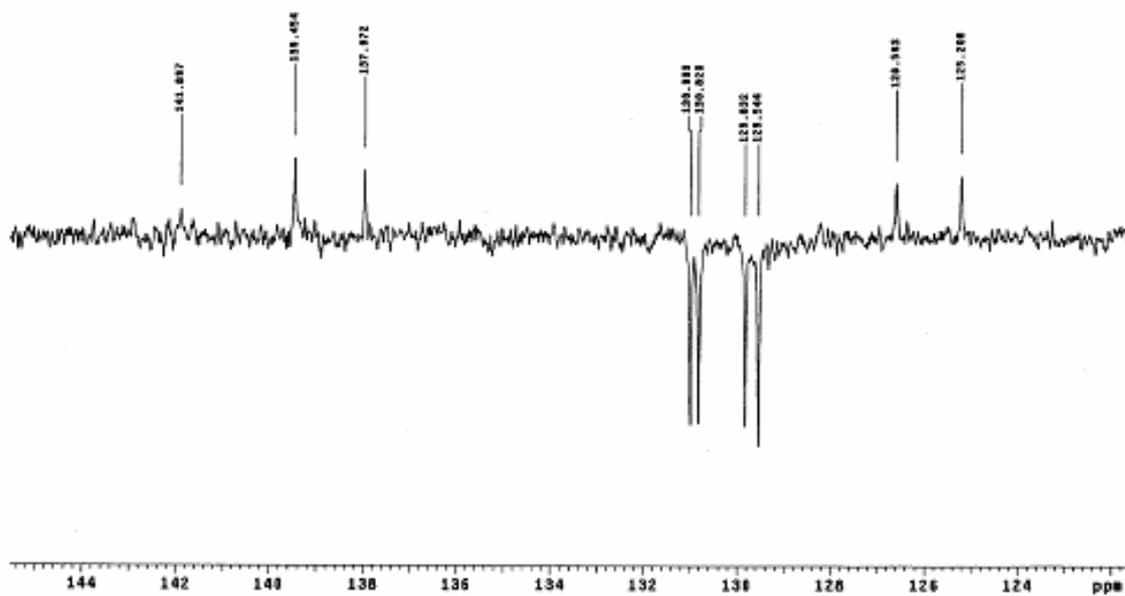


Figura 6.43 - Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de **MI-4.5** (CDCl_3 , 50 MHz).

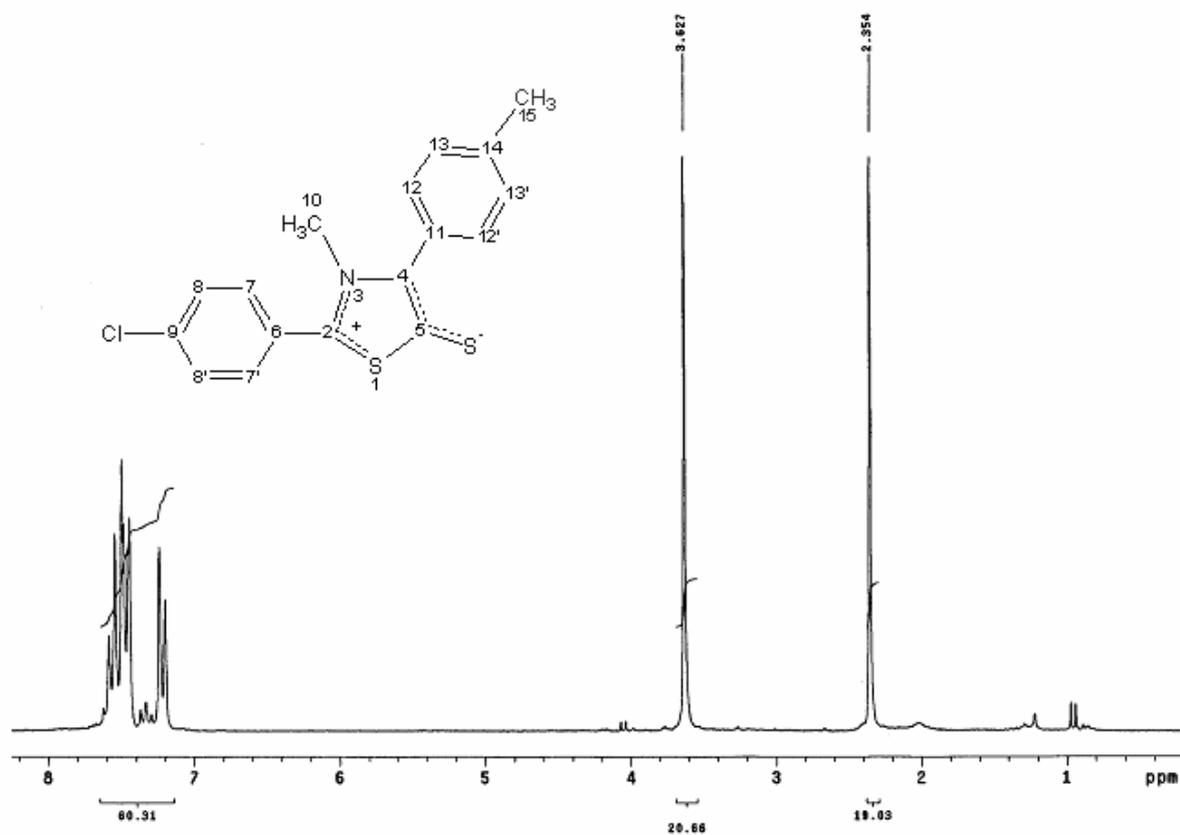


Figura 6.44 - Espectro de RMN ^1H de **MI-4.5** (CDCl_3 , 200 MHz).

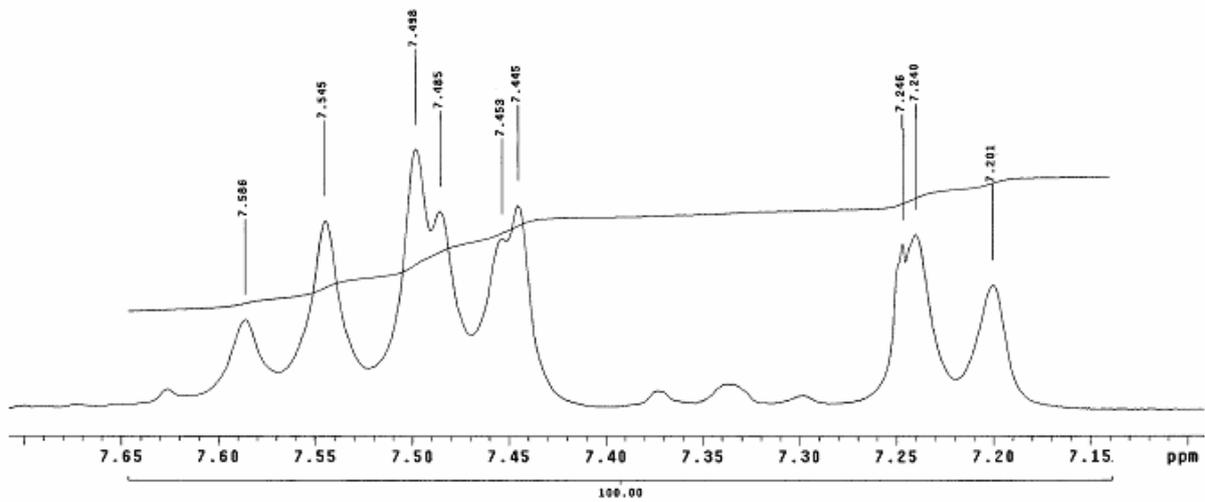


Figura 6.45 - Expansão do espectro de RMN¹H de MI-4.5 na região δ 7,15 – 7,7 (CDCl₃, 200 MHz).

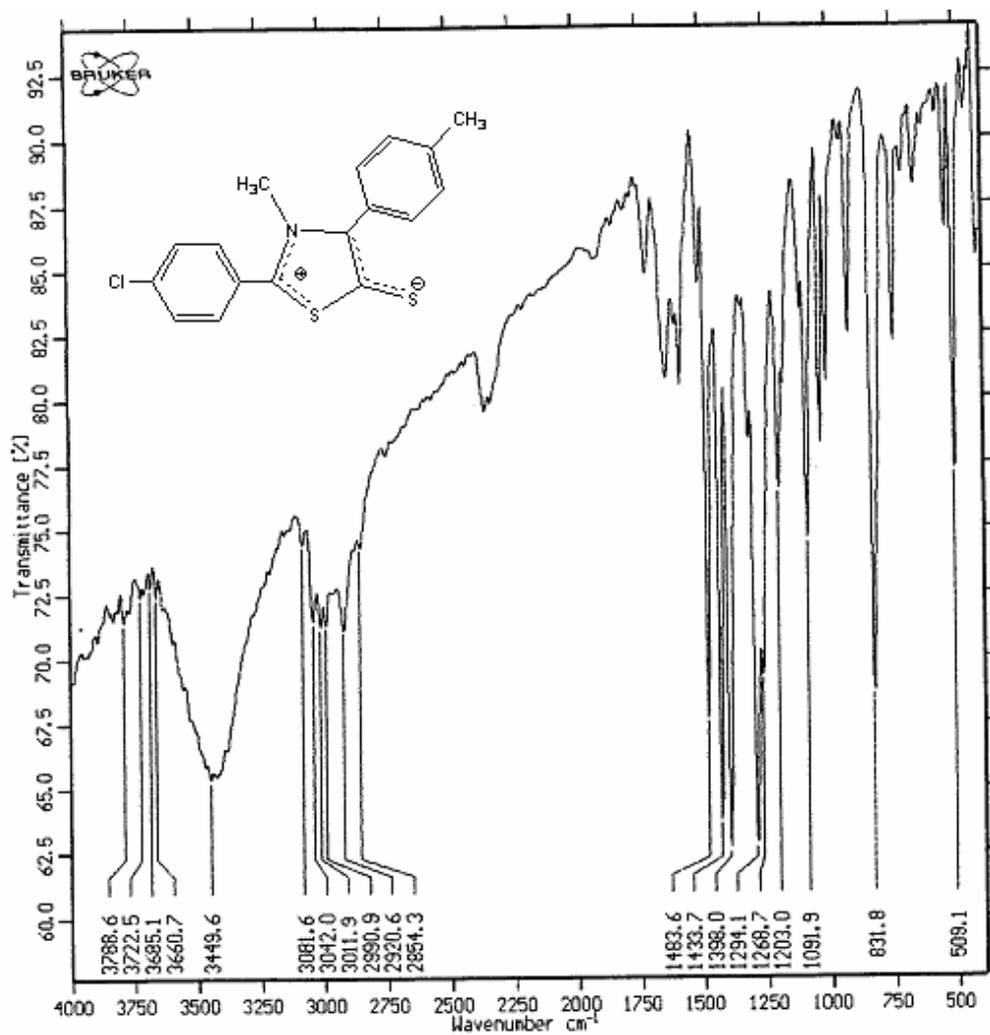


Figura 6.46 - Espectro de infravermelho de MI-4.5 em KBr.

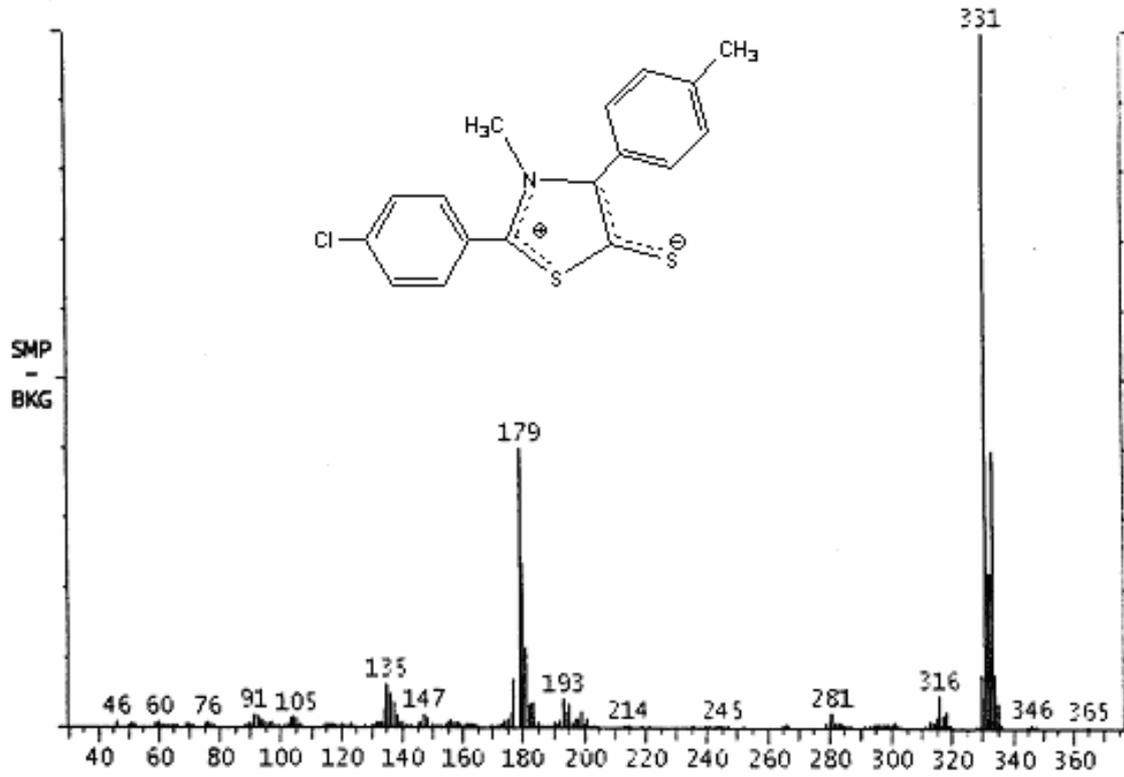


Figura 6.47 - Espectro de massa de MI-4.5.

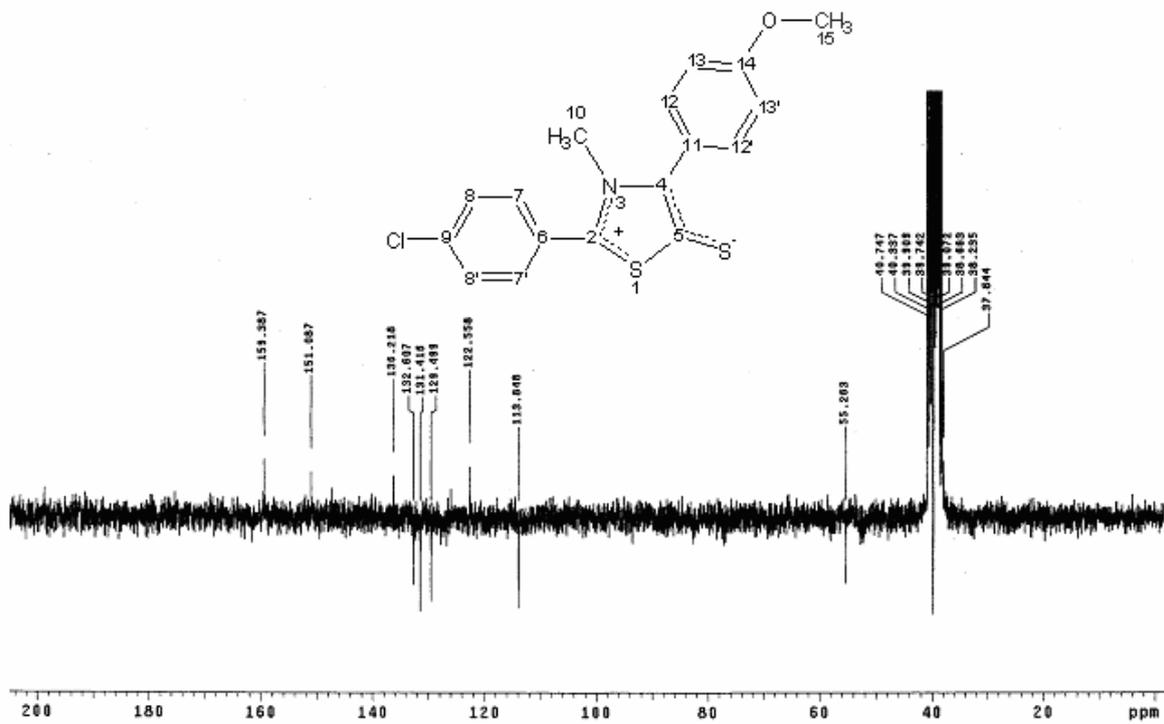


Figura 6.48 - Espectro de HMN ¹³C de MI-4.6 (DMSO, 50 MHz).

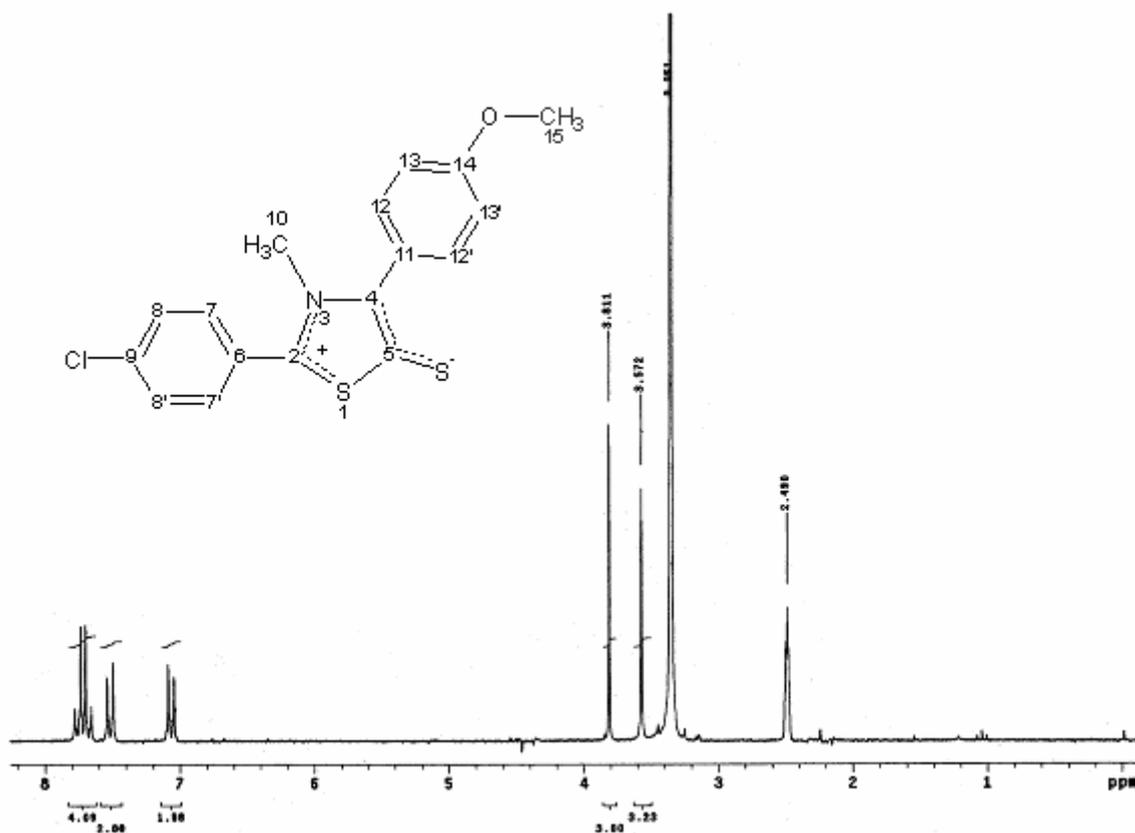


Figura 6.49 - Espectro de RMN¹H de MI-4.6 (DMSO, 200 MHz).

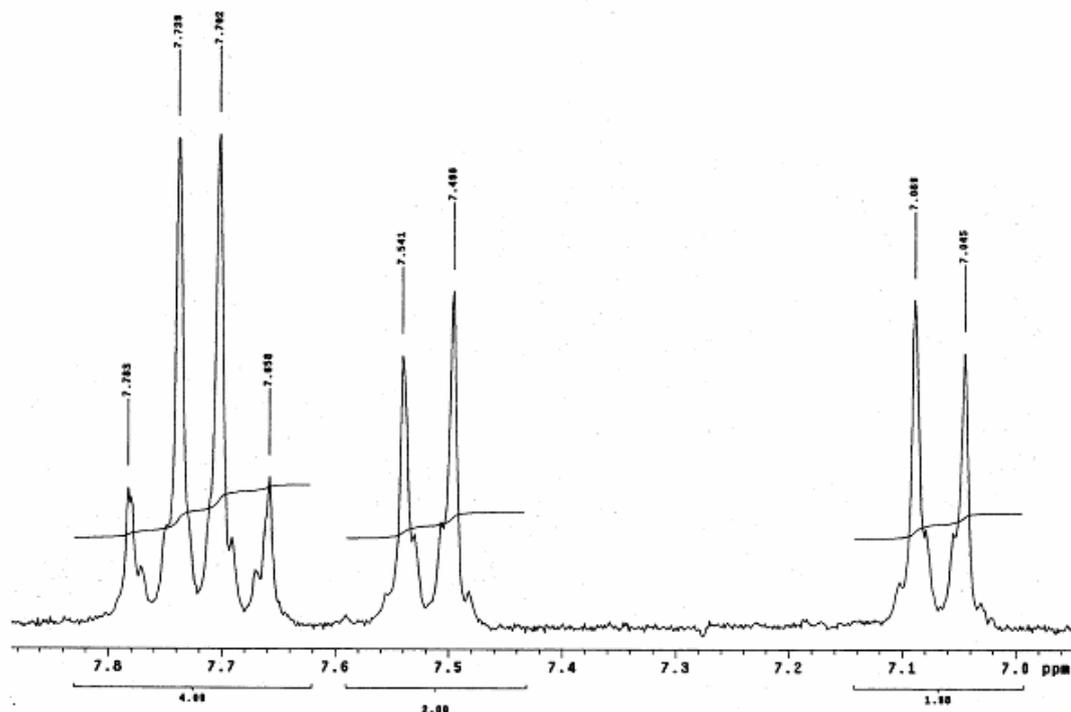


Figura 6.50 - Expansão do espectro de RMN¹H de MI-4.6 na região δ 7,8 – 8,7 (DMSO, 200 MHz).

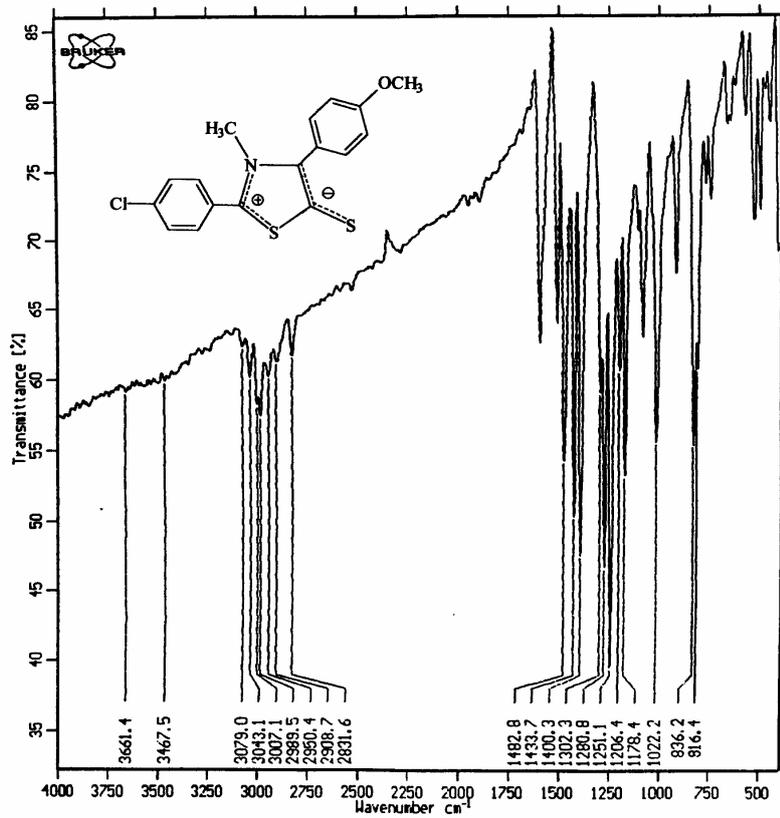


Figura 6.51 - Espectro de infravermelho de MI-4.6 em KBr.

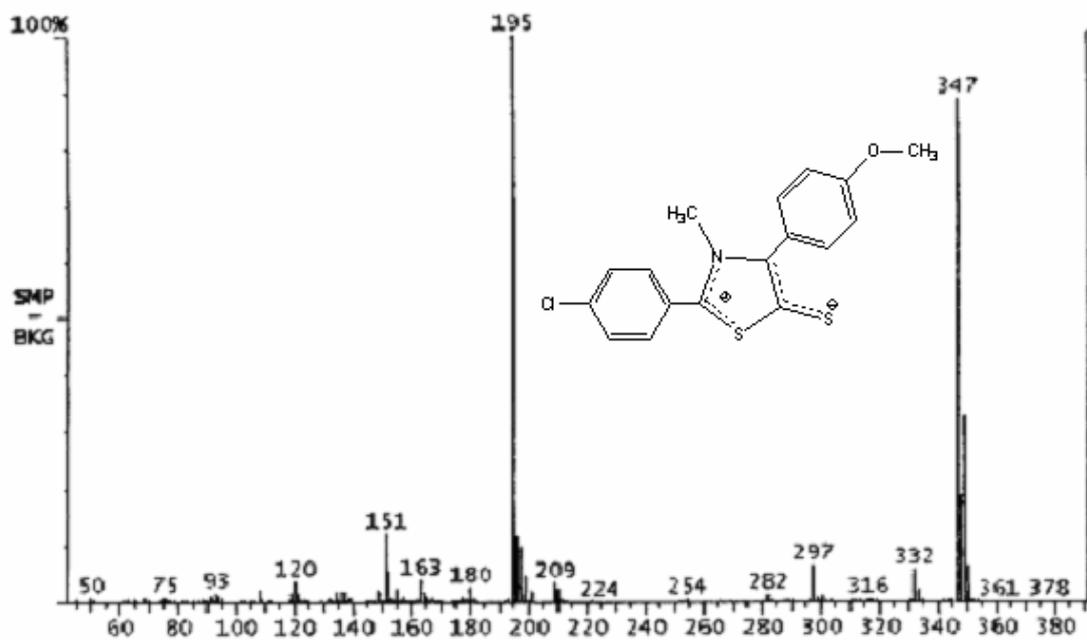


Figura 6.52 - Espectro de massa de MI-4.6.

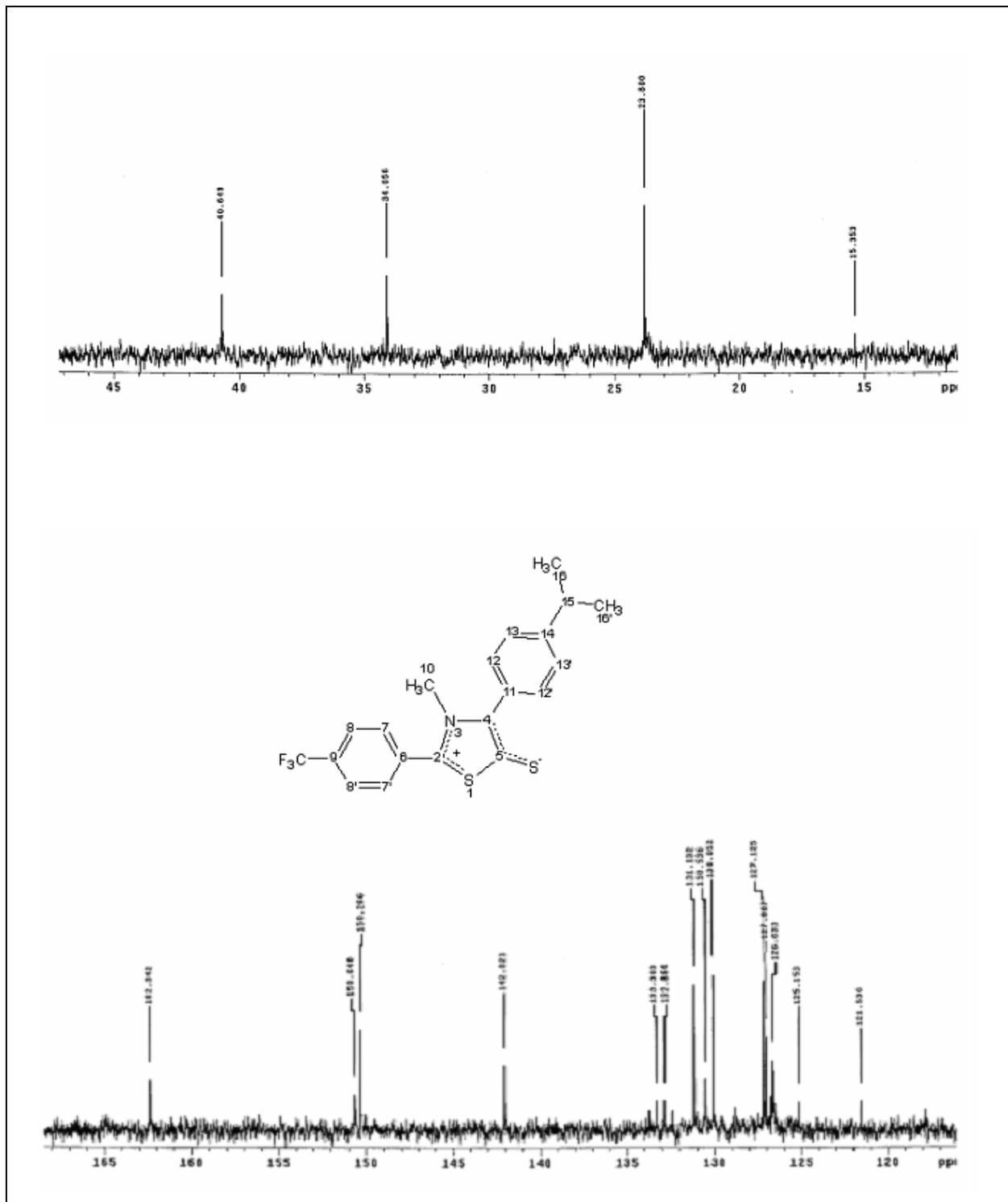


Figura 6.53 - Expansão do espectro de HMN ^{13}C de MI-4.7 (CDCl_3 , 50 MHz).

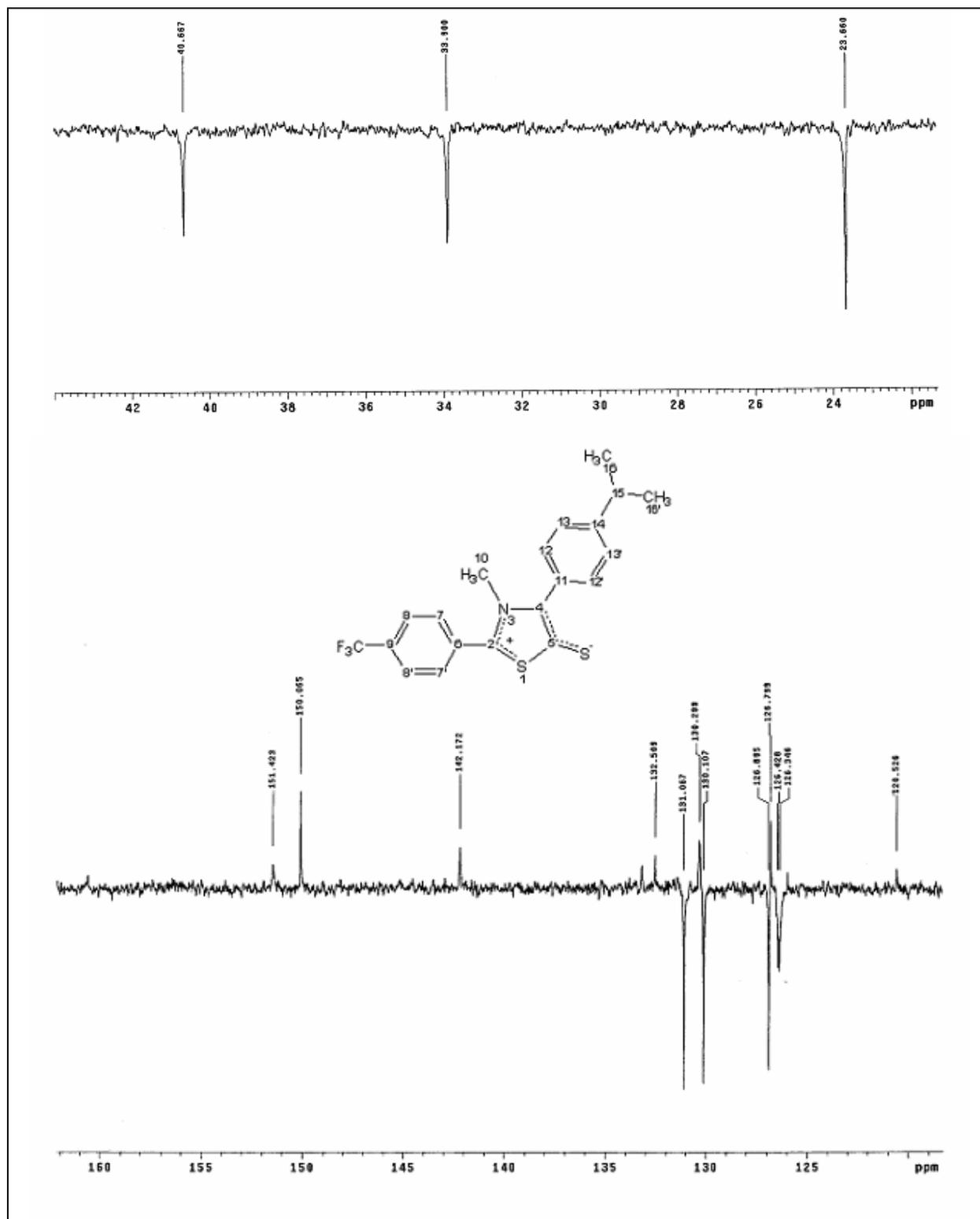


Figura 6.54 - Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de MI-4.7 (CDCl_3 , 50 MHz).

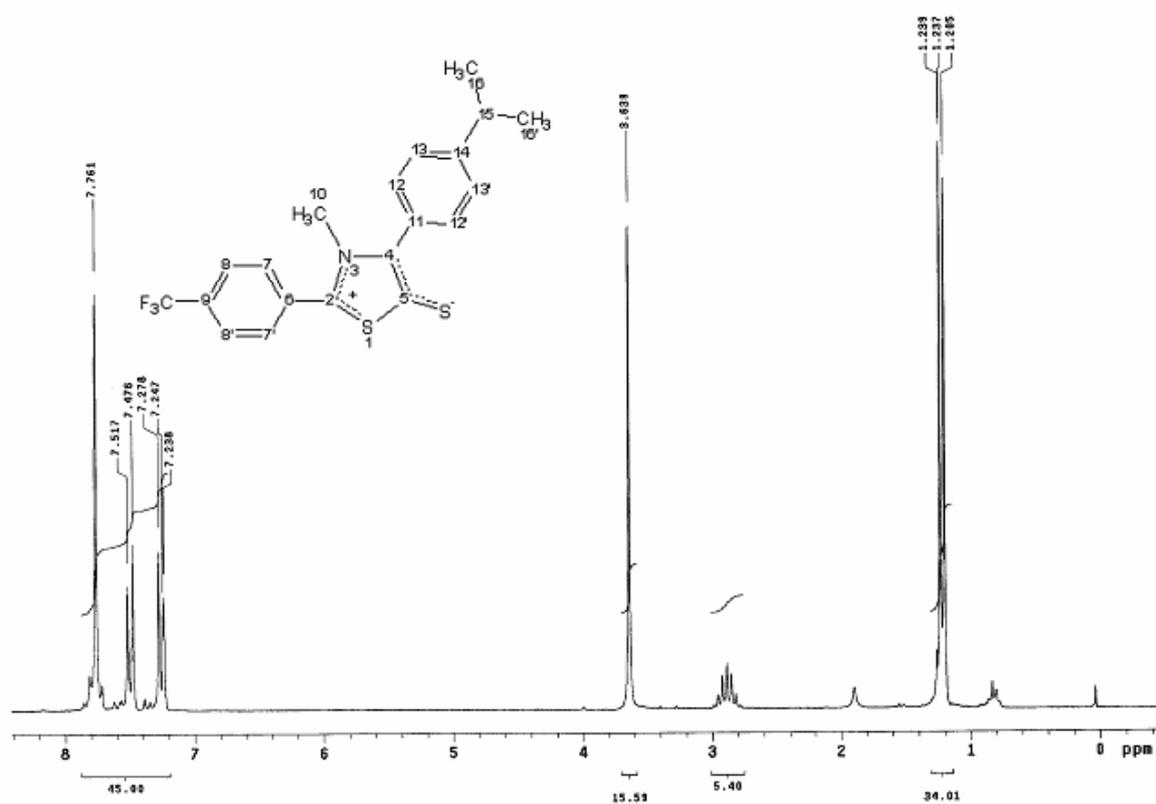


Figura 6.55 - Espectro de RMN^1H de **MI-4.7** (CDCl_3 , 200 MHz).

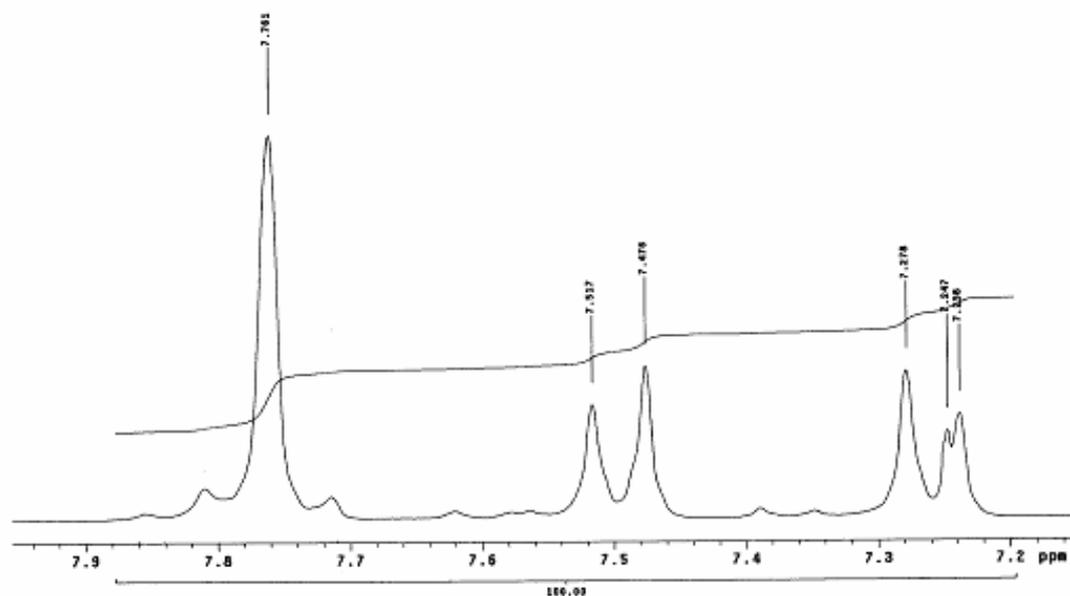


Figura 6.56 - Expansão do espectro de RMN^1H de **MI-4.7** (CDCl_3 , 200 MHz).

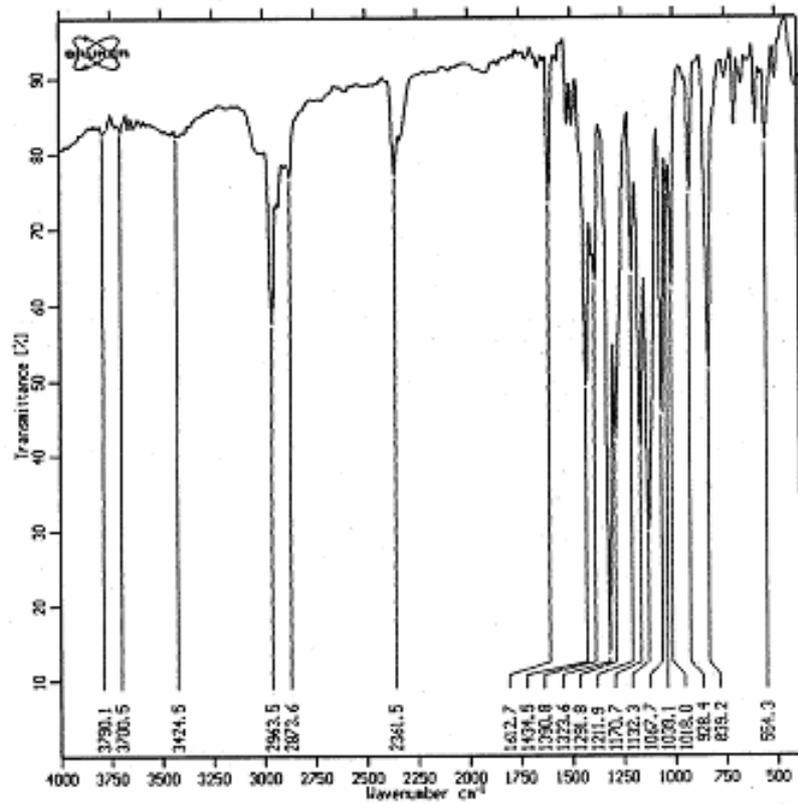


Figura 6.57 - Espectro de infravermelho de MI-4.7 em KBr.

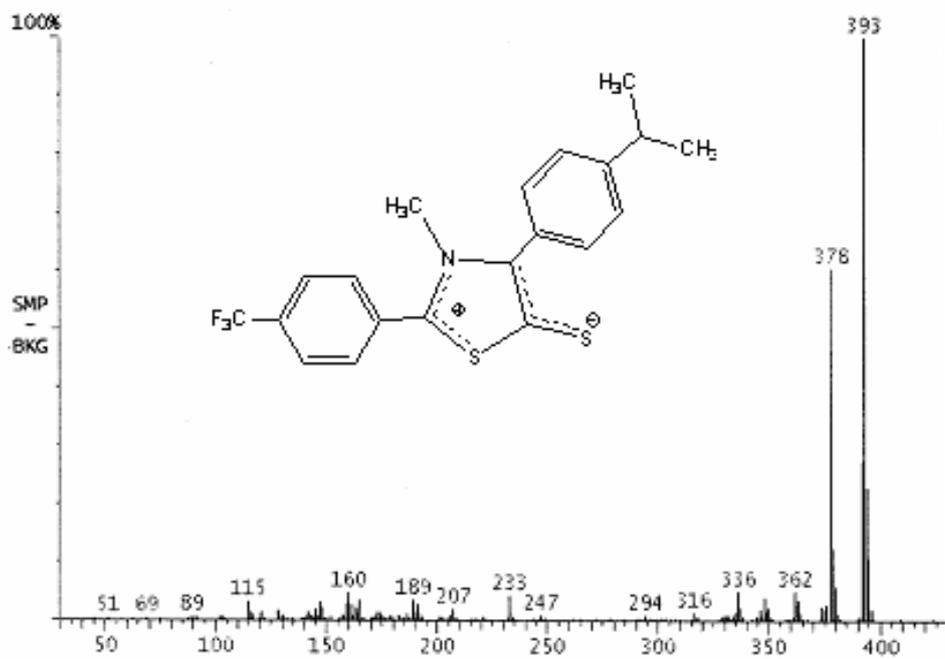


Figura 6.58 - Espectro de massa de MI-4.7.

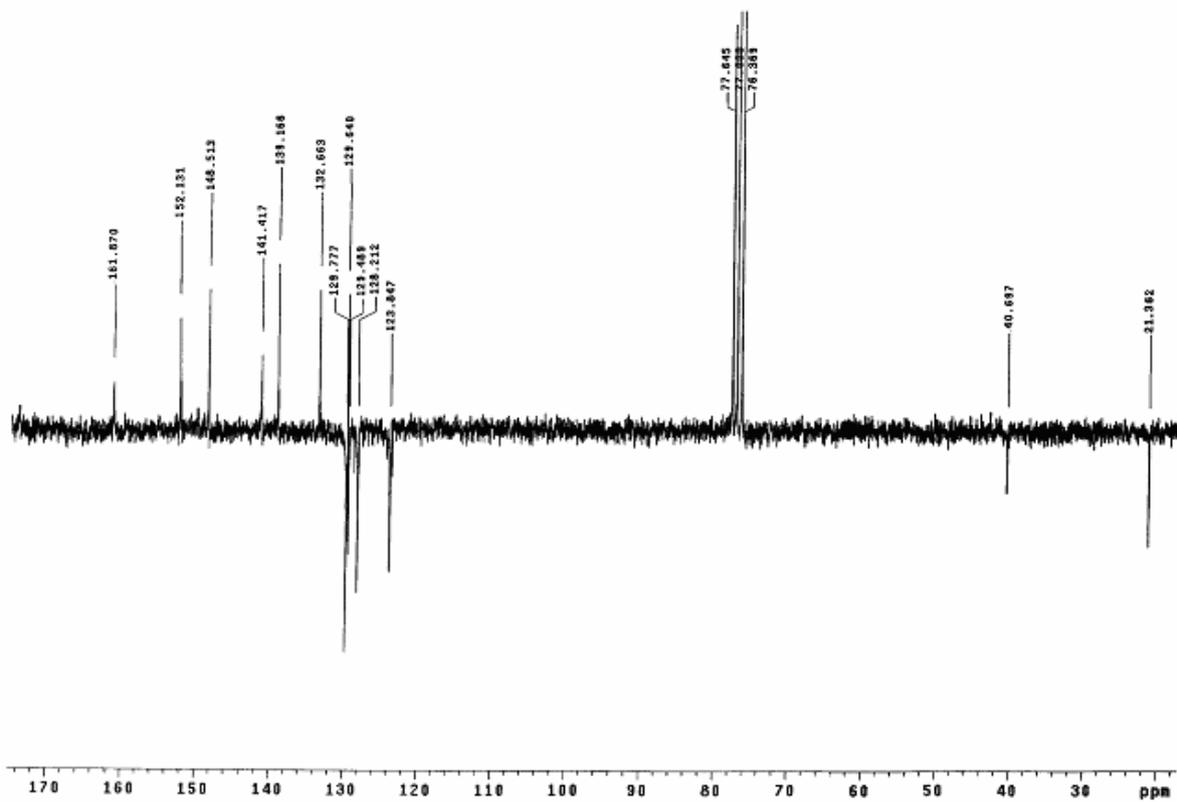


Figura 6.59 - Espectro de HMN ^{13}C (APT) de **MI-4.8** (CDCl_3 , 50 MHz).

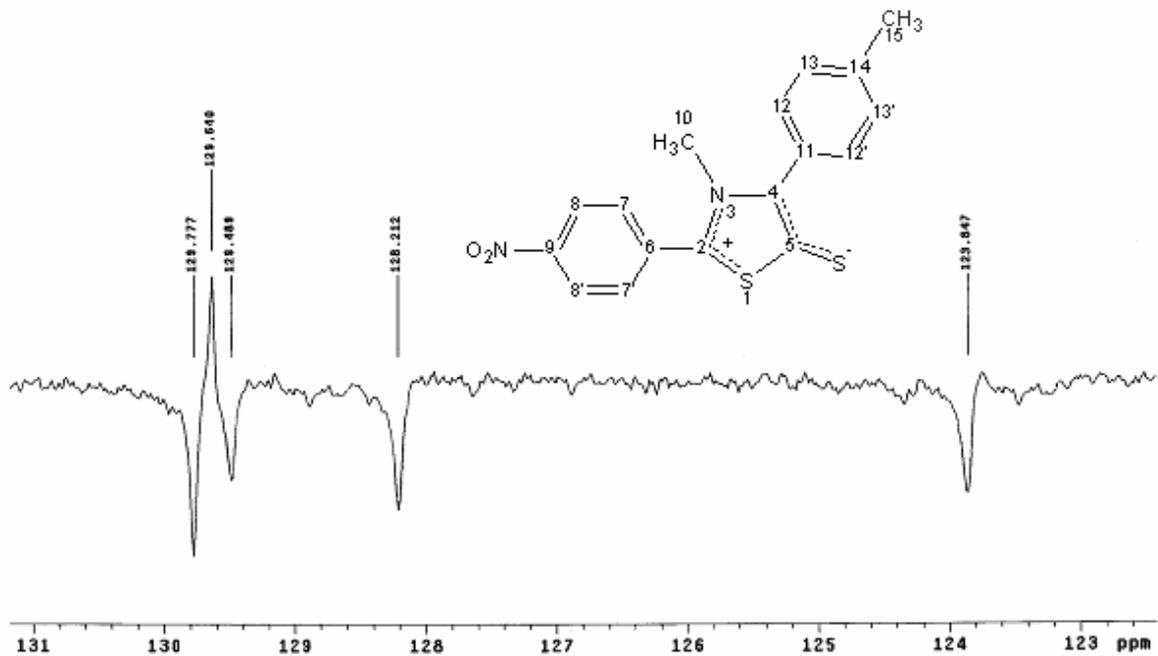


Figura 6.60 - Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de **MI-4.8** (CDCl_3 , 50 MHz).

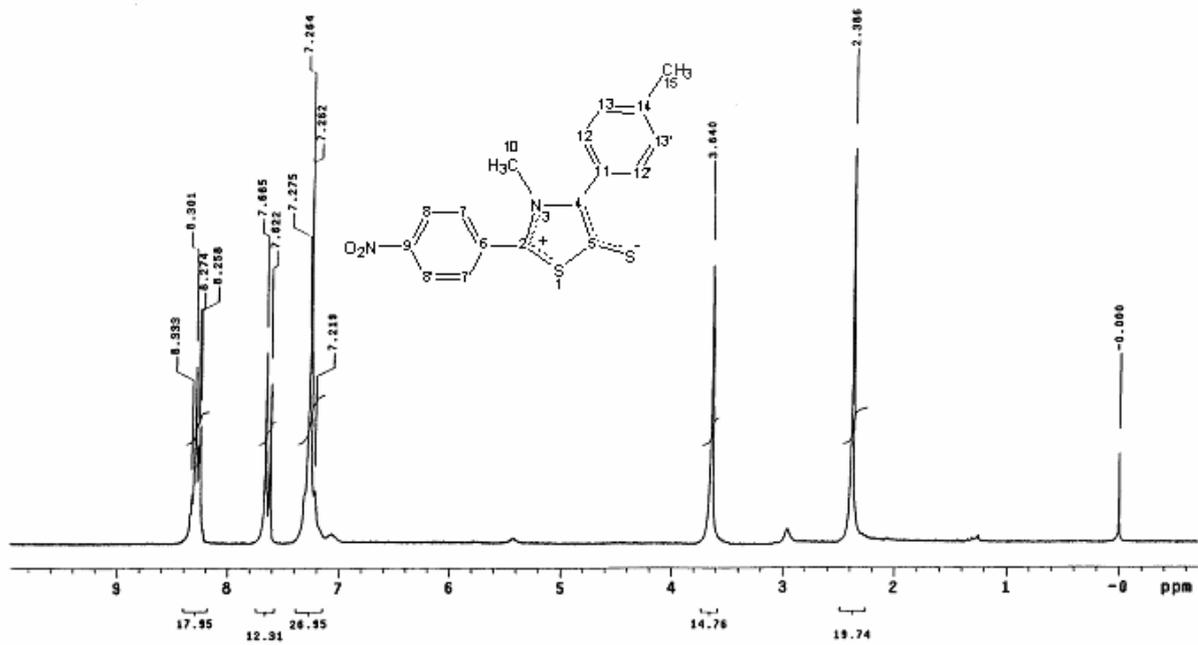


Figura 6.61 - Espectro de RMN^1H de **MI-4.8** (CDCl_3 , 200 MHz).

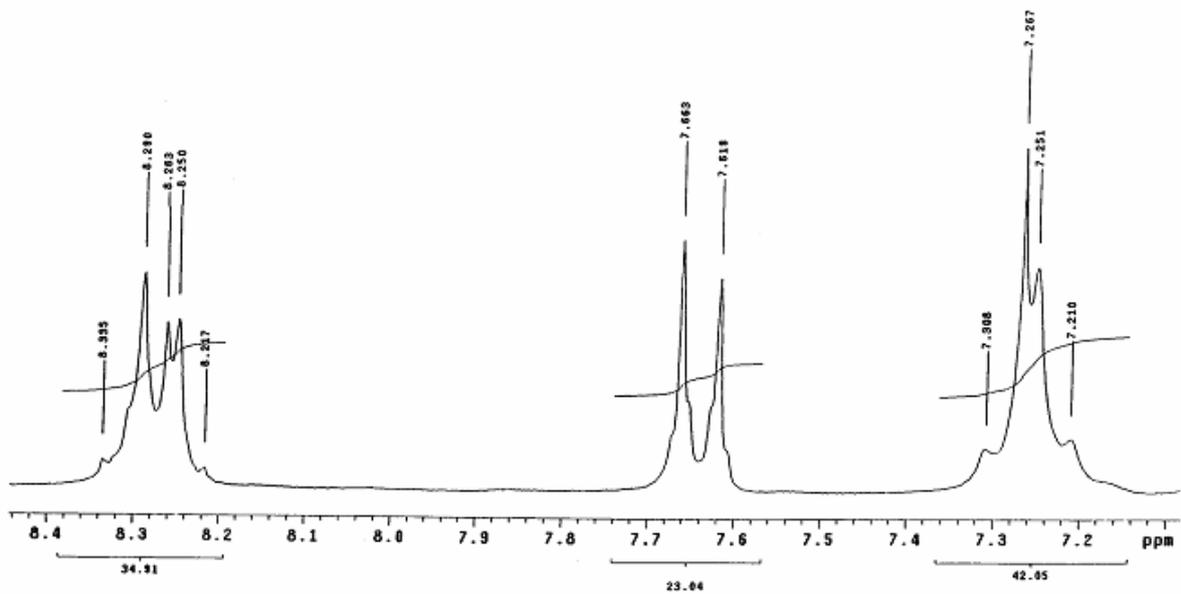


Figura 6.62 - Expansão espectro de RMN^1H de **MI-4.8** (CDCl_3 , 200 MHz).

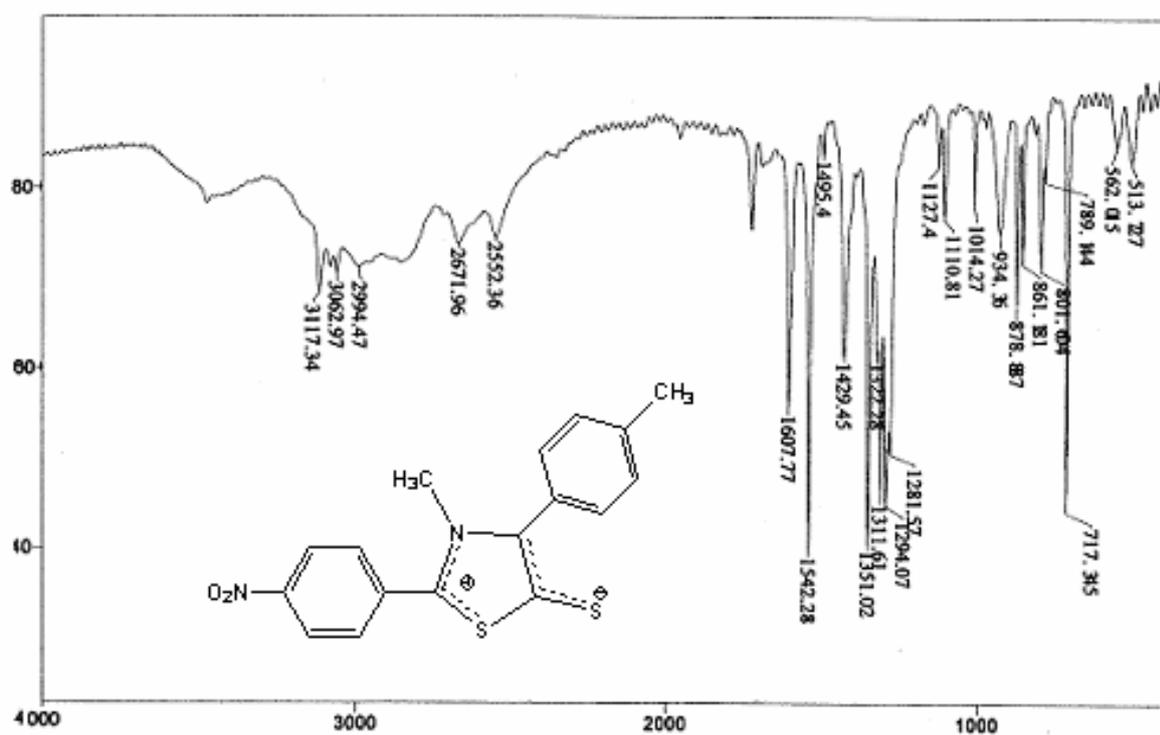


Figura 6.63 - Espectro de infravermelho de MI-4.8 em KBr.

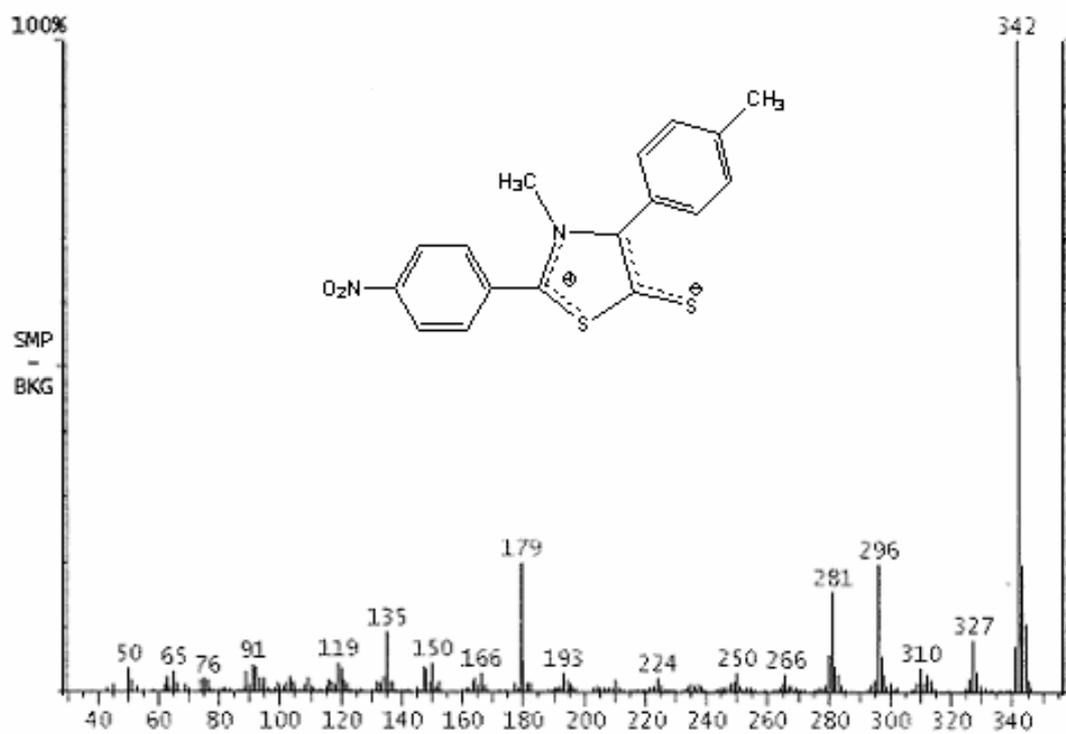


Figura 6.64 - Espectro de massa de MI-4.8.

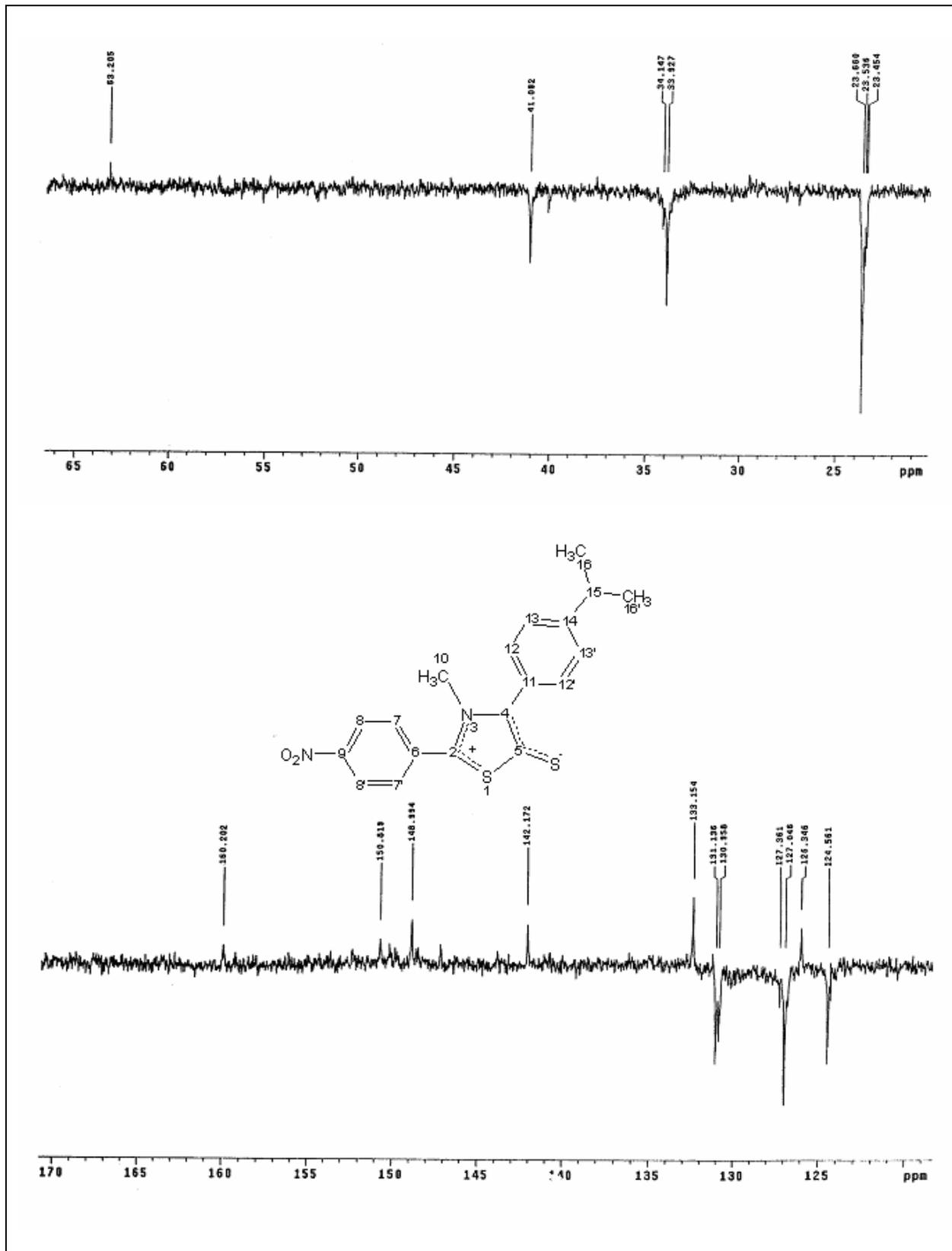


Figura 6.65 - Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de MI-4.9 (CDCl_3 , 50 MHz).

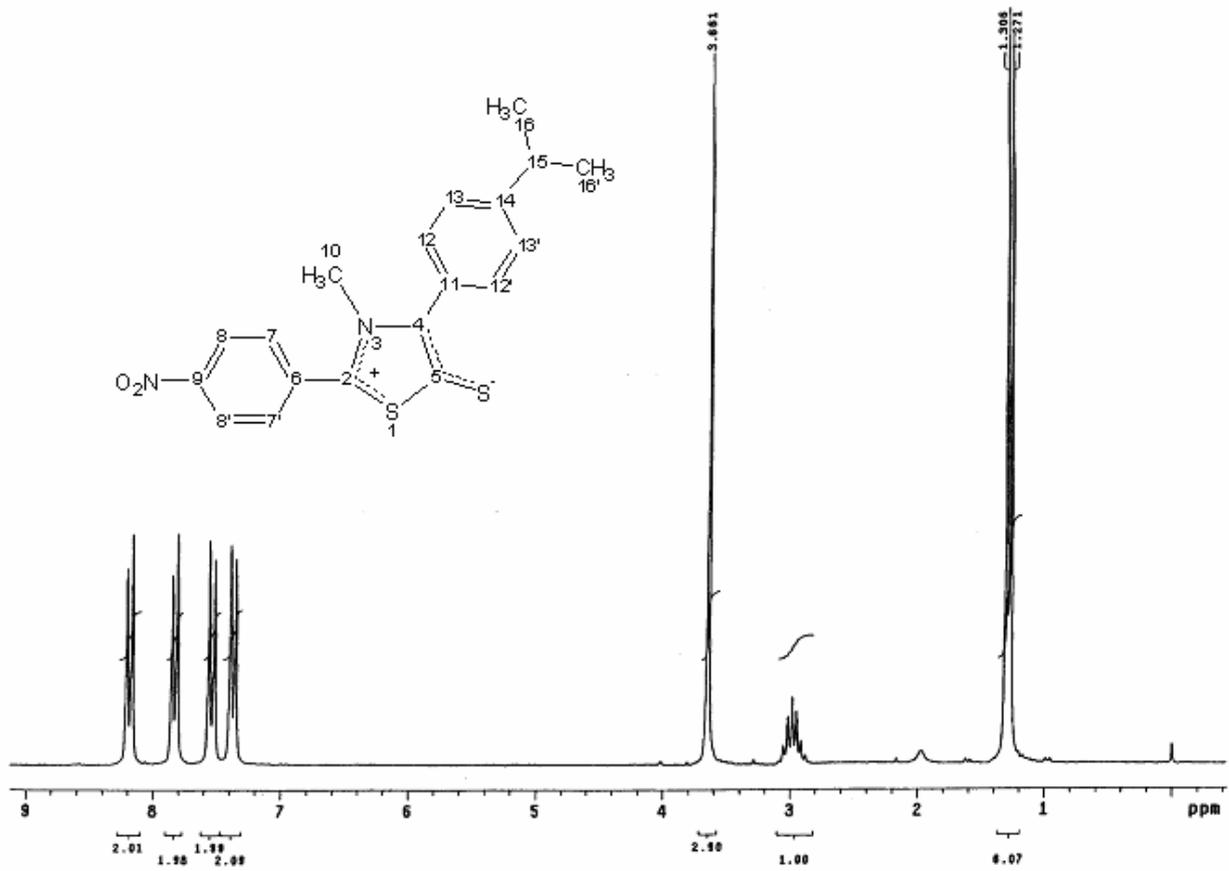


Figura 6.66 - Espectro de RMN^1H de MI-4.9 (CDCl_3 , 200 MHz).

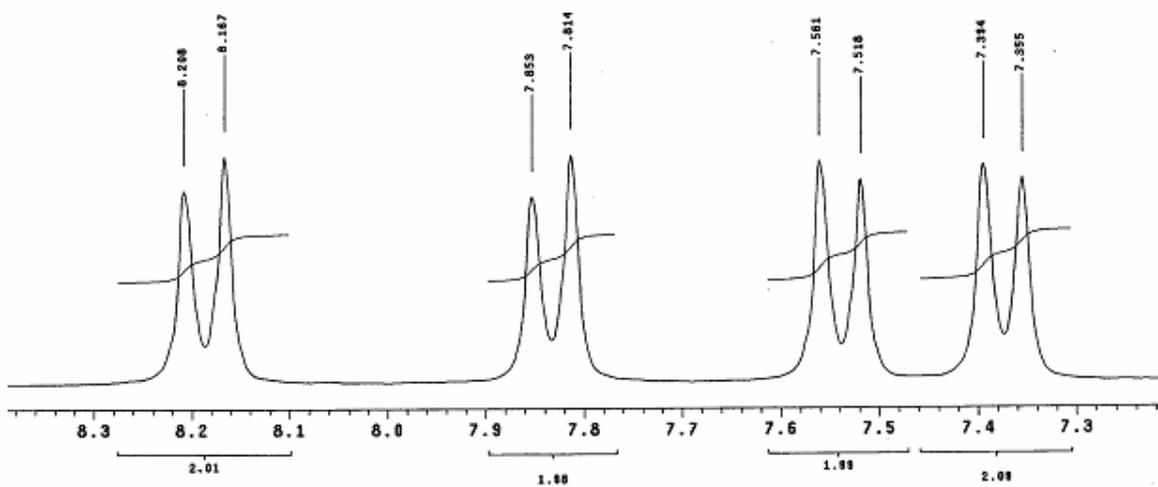


Figura 6.67 - Expansão espectro de RMN^1H de MI-4.9 (CDCl_3 , 200 MHz).

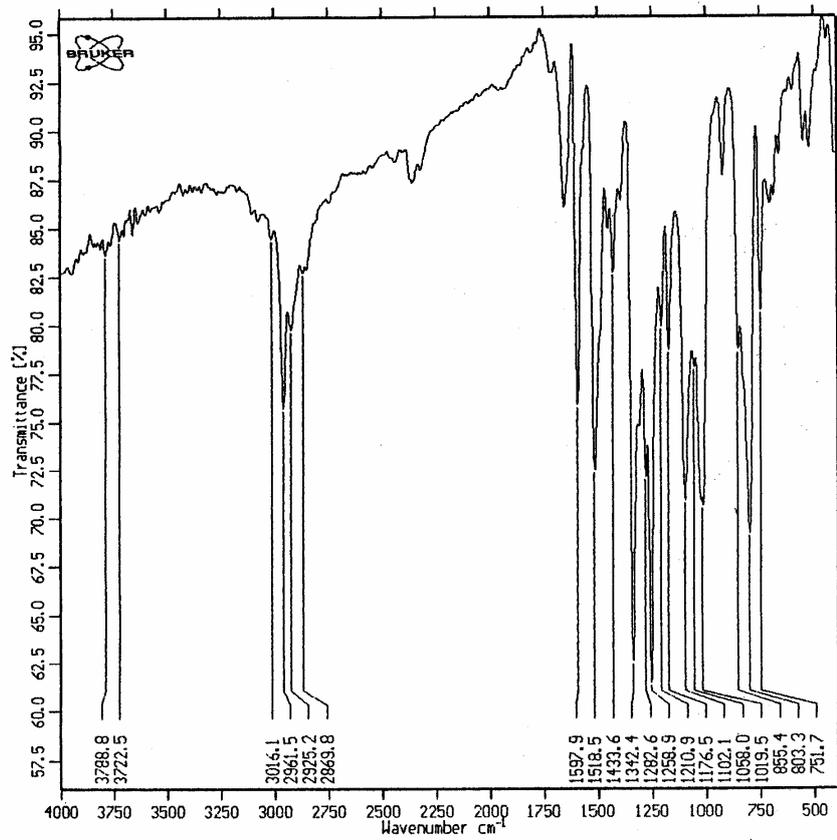


Figura 6.68 - Espectro de infravermelho de MI-4.9 em KBr.

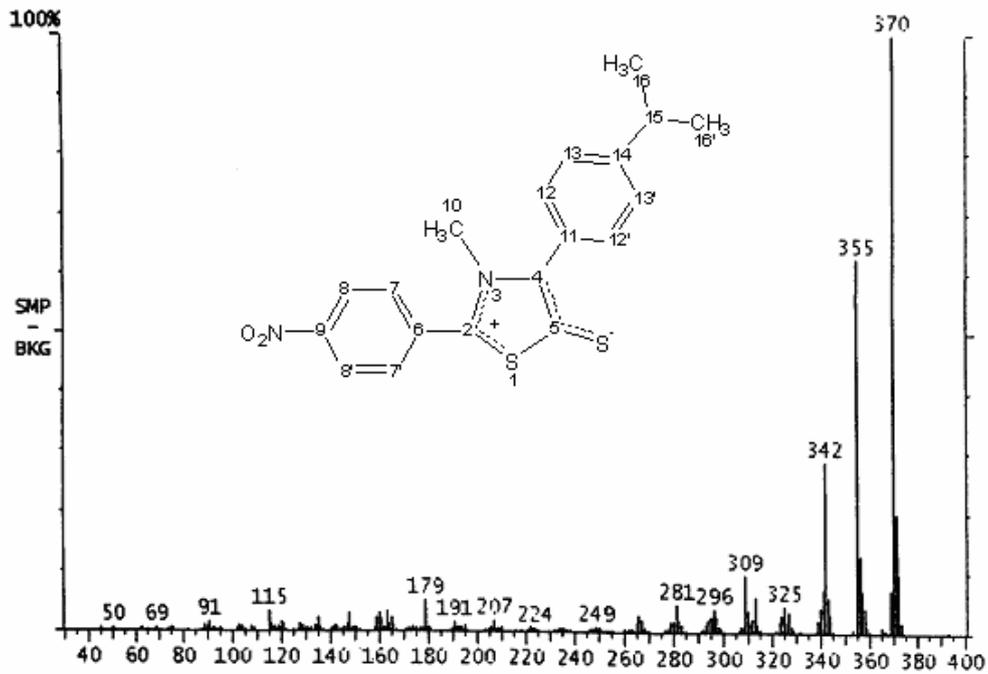


Figura 6.69 - Espectro de massa de MI-4.9.

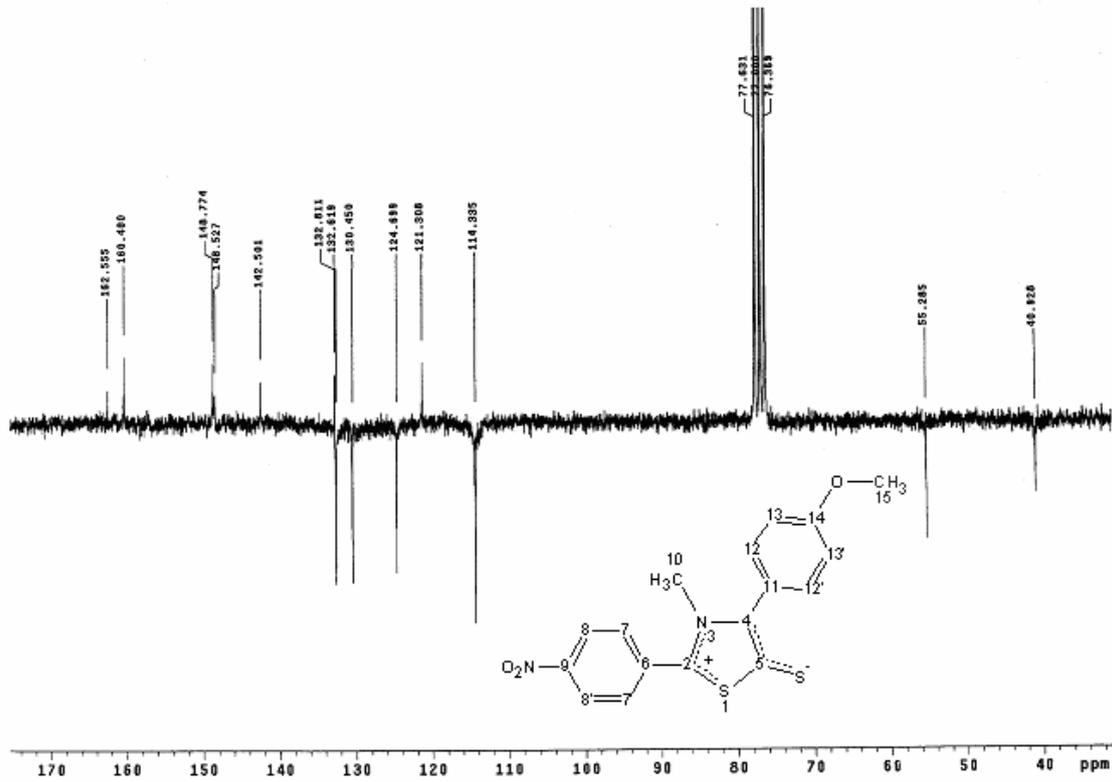


Figura 6.70 - Espectro de HMN ^{13}C (APT) de MI-4.10 (CDCl_3 , 50 MHz).

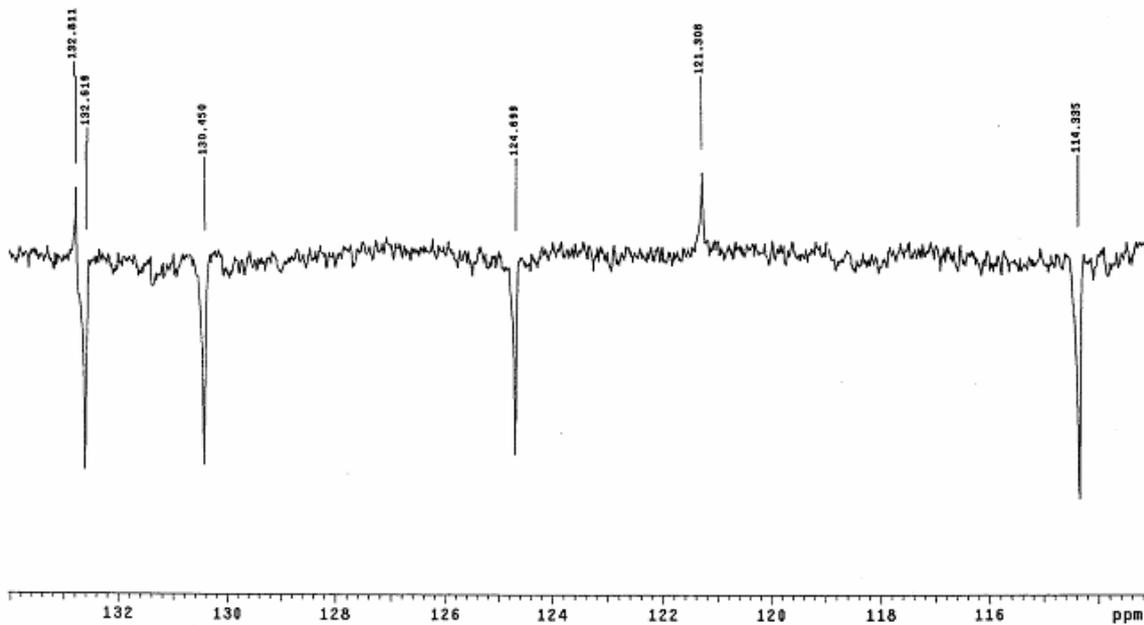


Figura 6.71 - Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de MI-4.10 (CDCl_3 , 50 MHz).

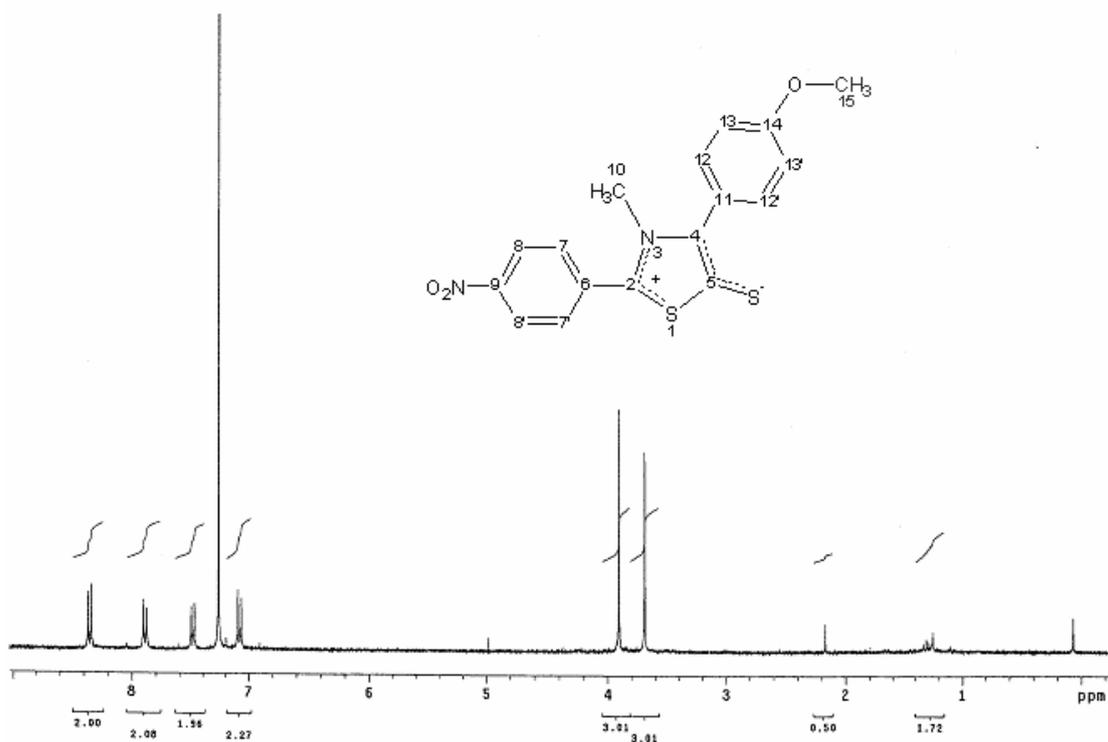


Figura 6.72 - Espectro de RMN^1H de MI-4.10 (CDCl_3 , 200 MHz).

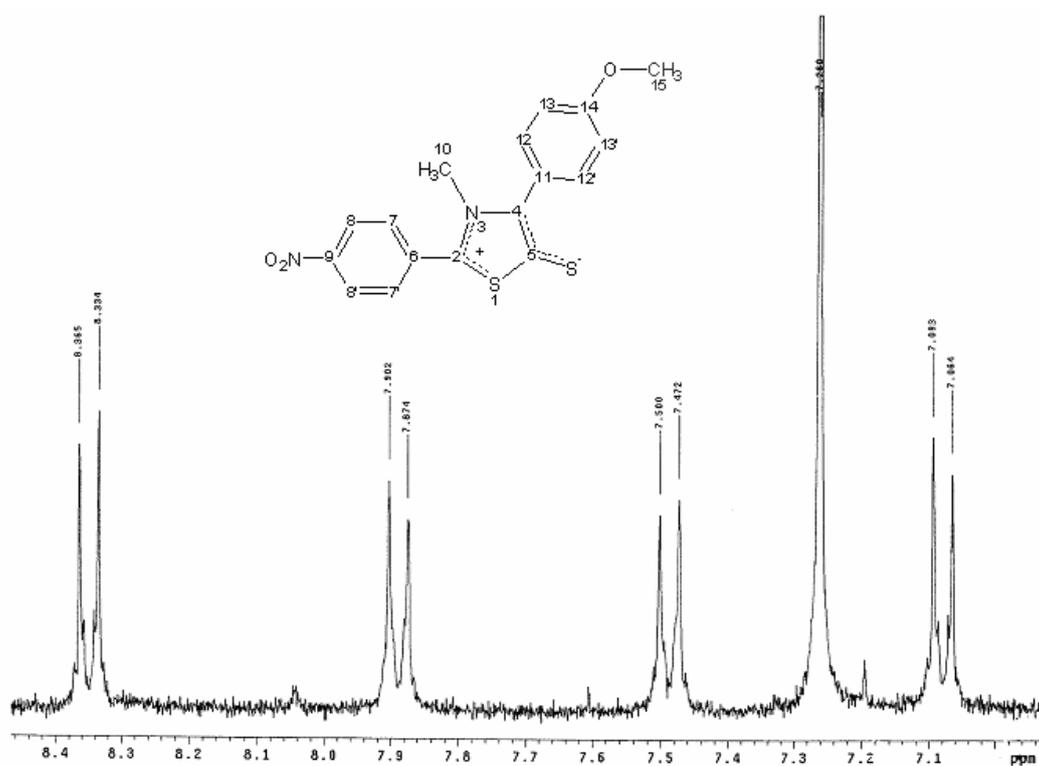


Figura 6.73 - Expansão espectro de RMN^1H de MI-4.10 (CDCl_3 , 200 MHz).

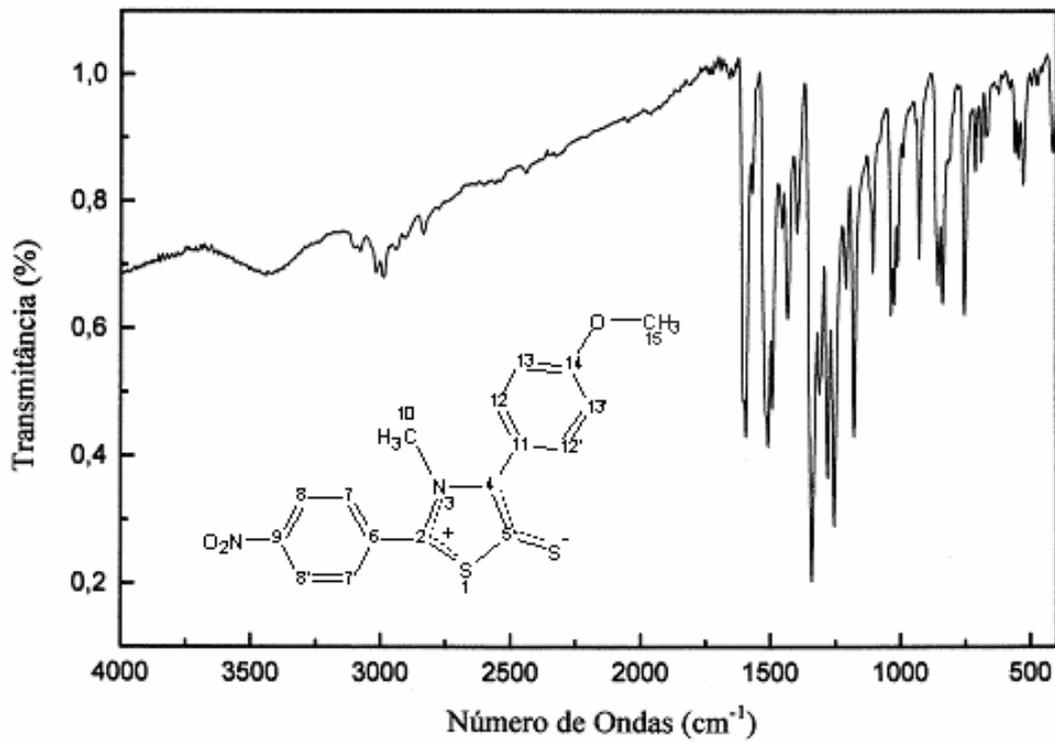


Figura 6.74 - Espectro de infravermelho de MI-4.10 em KBr.

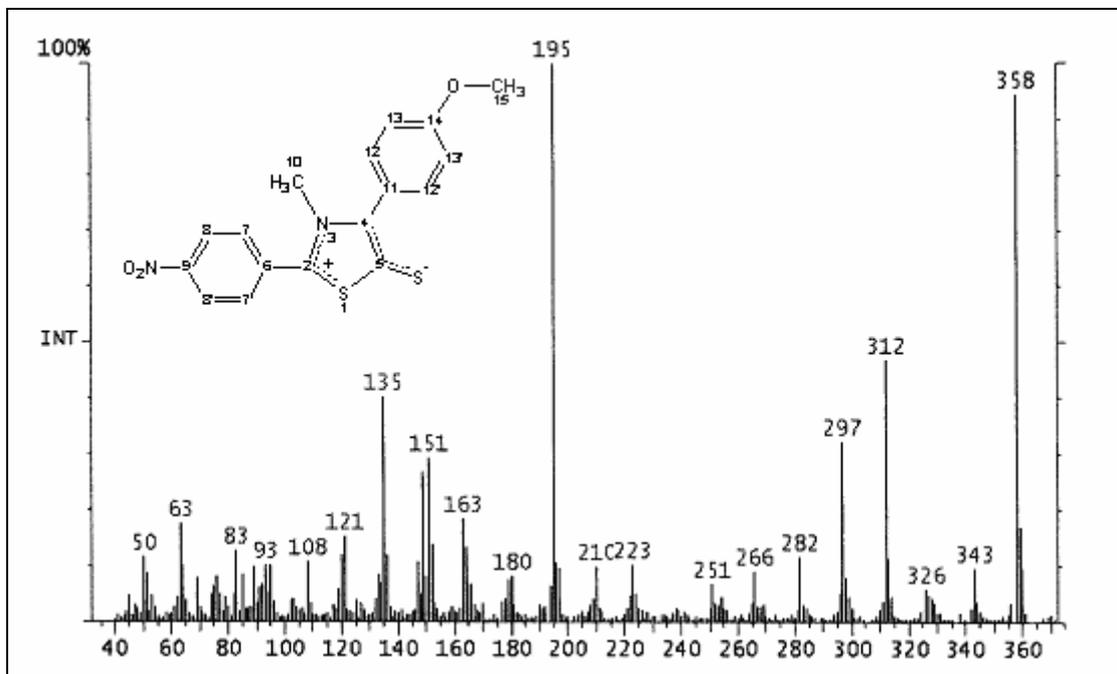


Figura 6.75 - Espectro de massa de MI-4.10.

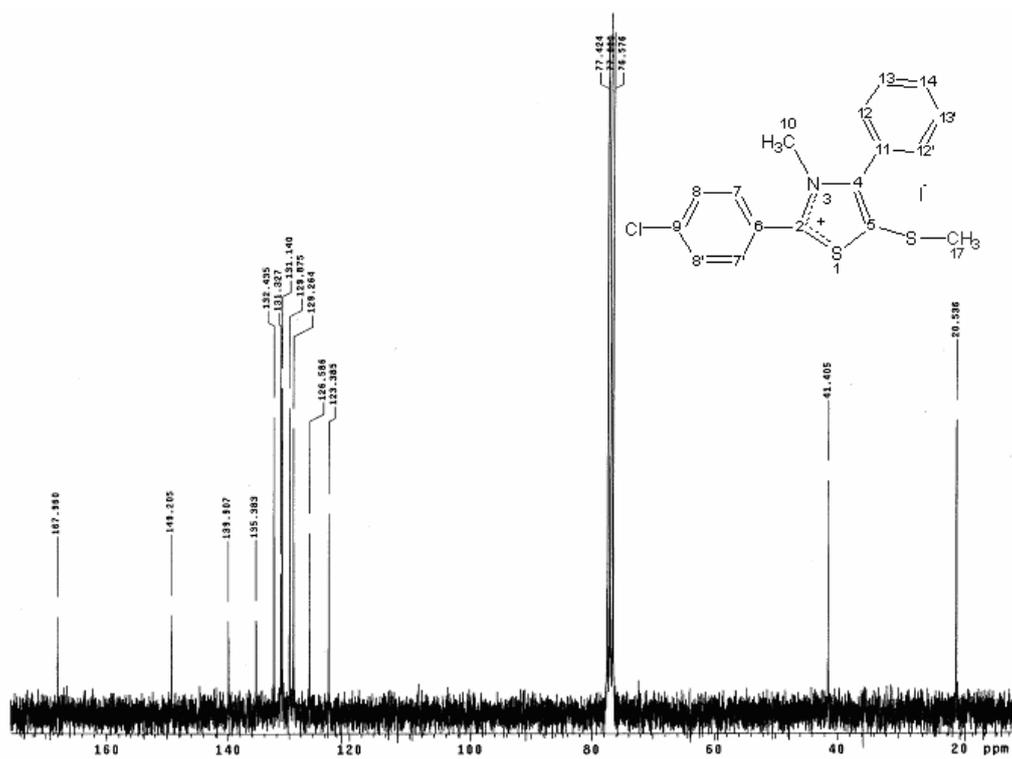


Figura 6.76 - Espectro de HMN ^{13}C de MI-5.1 (CDCl_3 , 75 MHz).

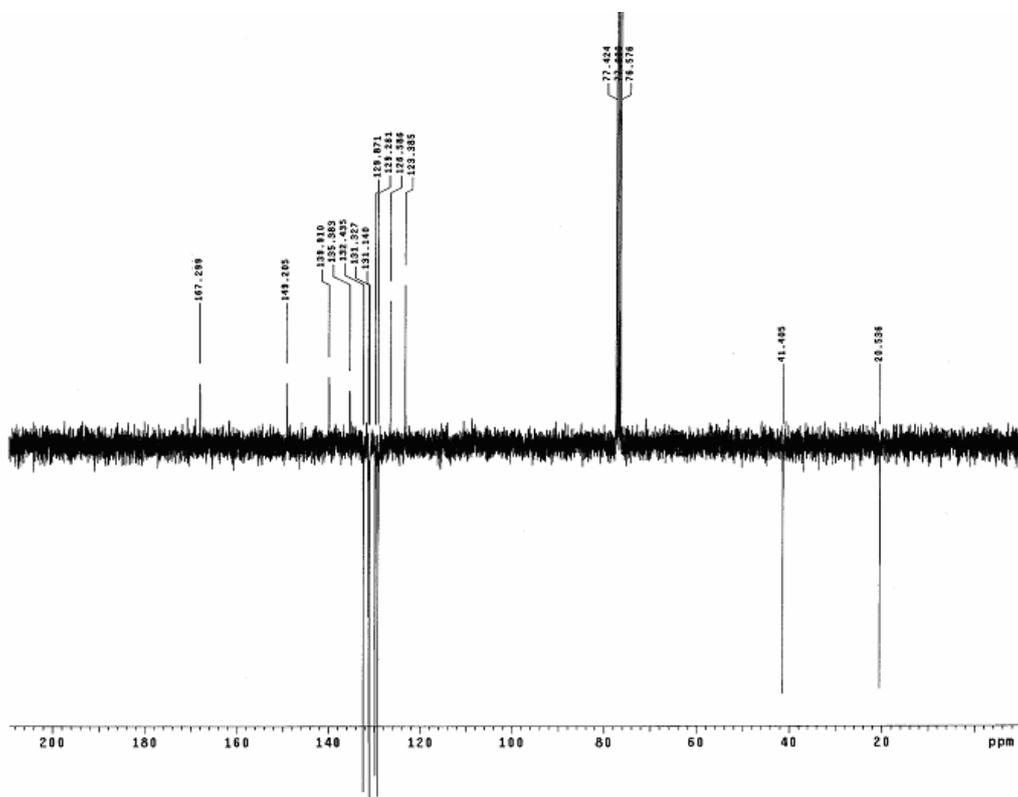


Figura 6.77 - Espectro de HMN ^{13}C (APT) de MI-5.1 (CDCl_3 , 75 MHz).

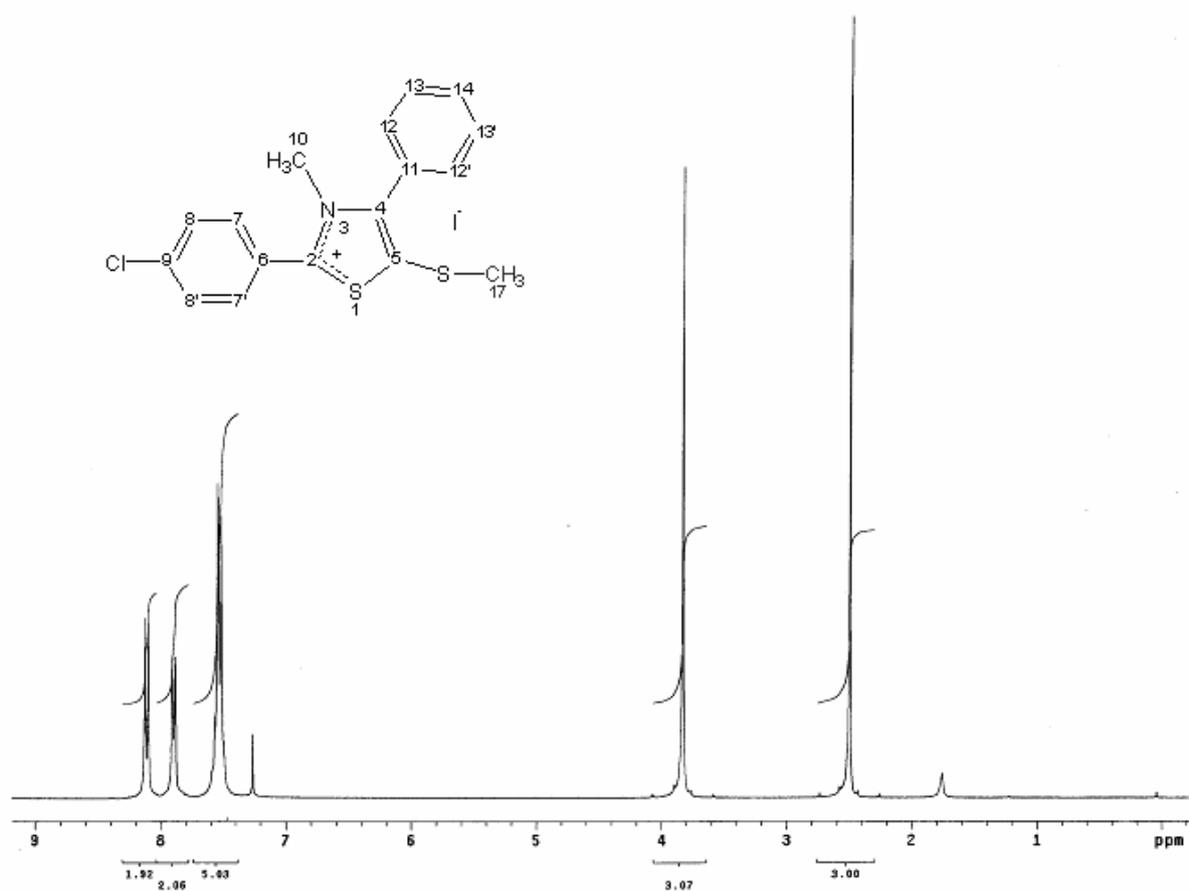


Figura 6.78 - Espectro de RMN^1H de MI-5.1 (CDCl_3 , 300 MHz).

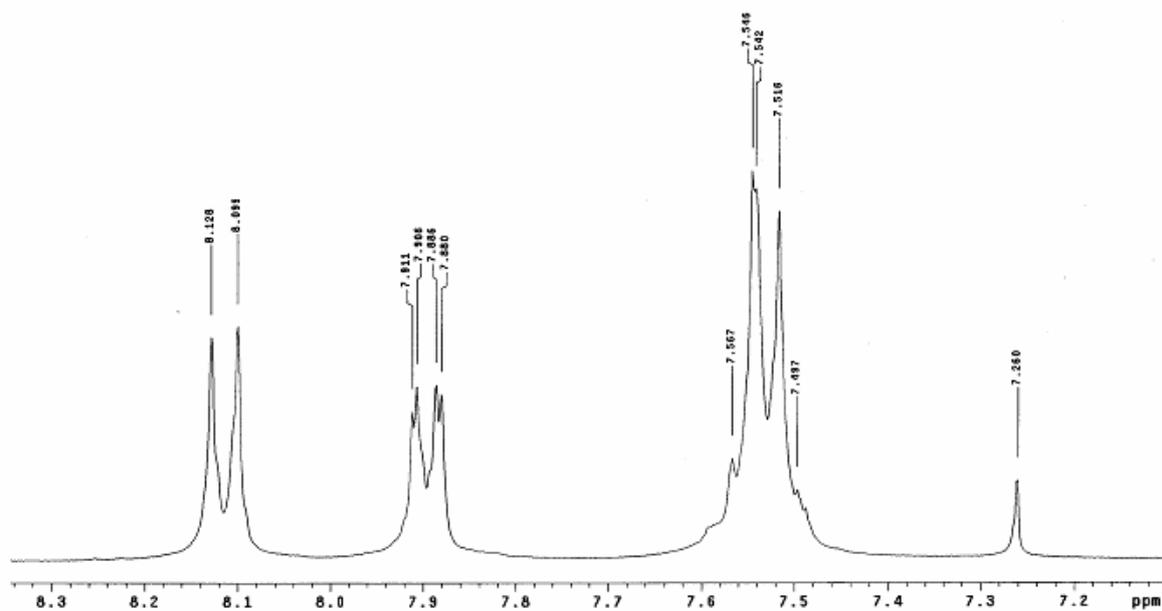


Figura 6.79 - Expansão do espectro de RMN^1H de MI-5.1 na região δ 7,2 – 8,2 ppm (CDCl_3 , 300 MHz).

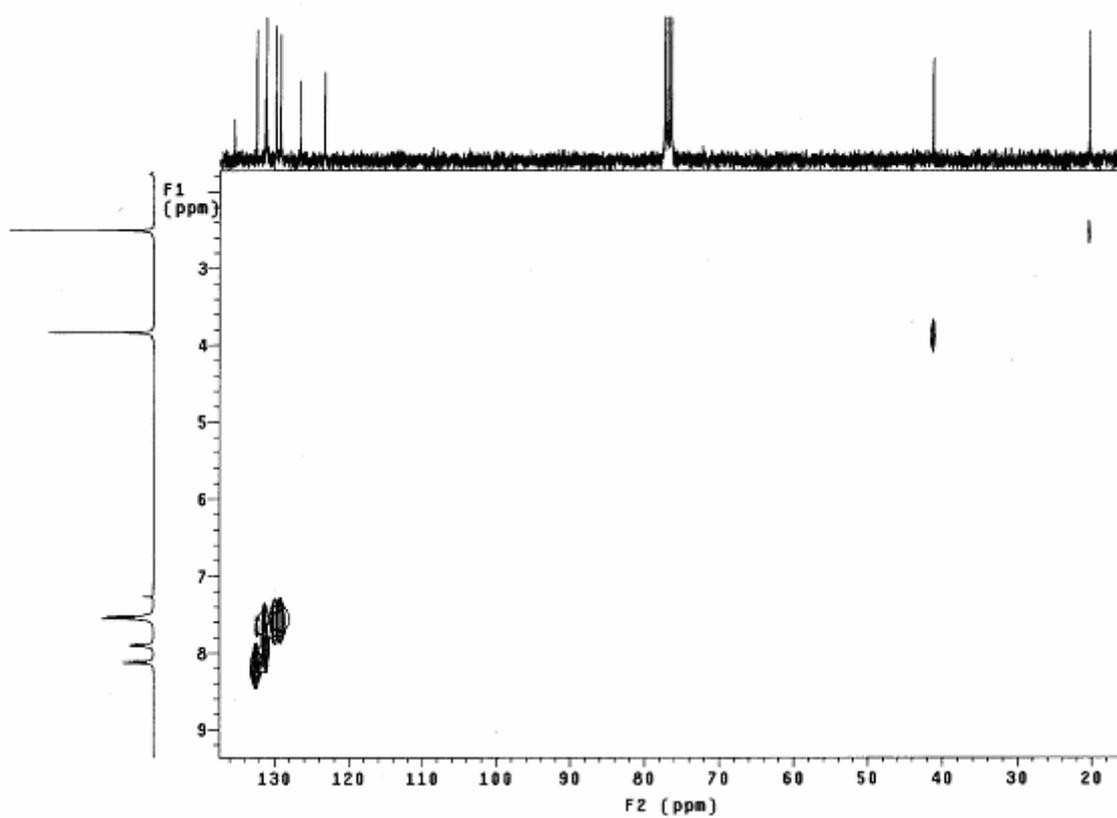


Figura 6.80 - Espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de MI-5.1 (CDCl_3 , 300 e 75 MHz).

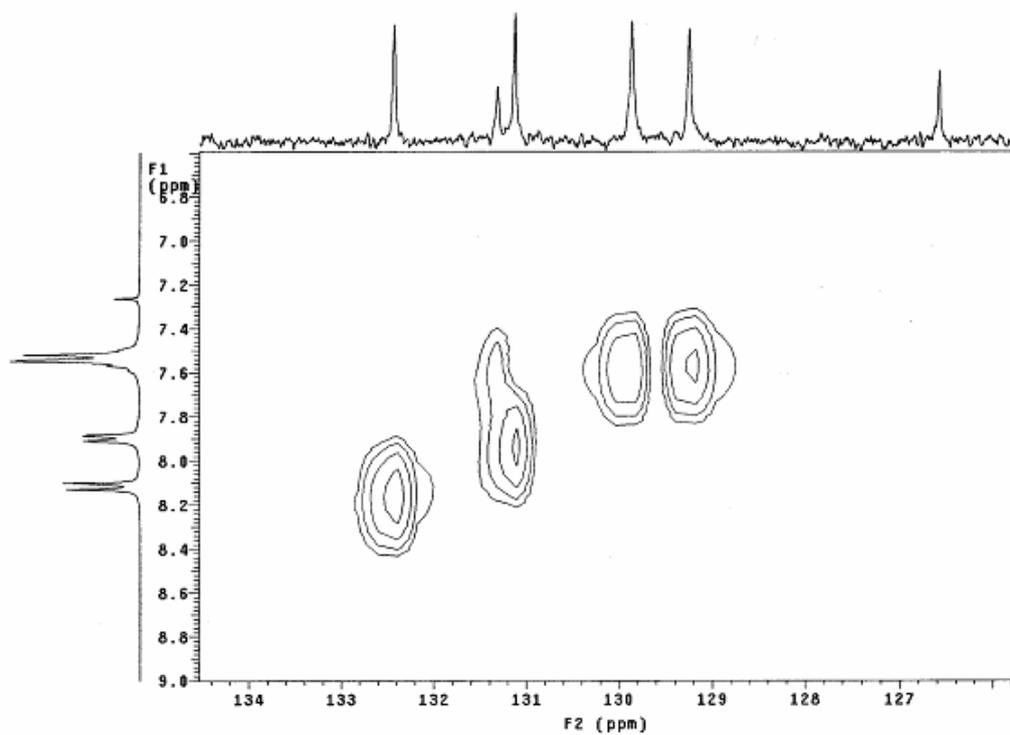


Figura 6.81 - Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de MI-5.1 (CDCl_3 , 300 e 75 MHz).

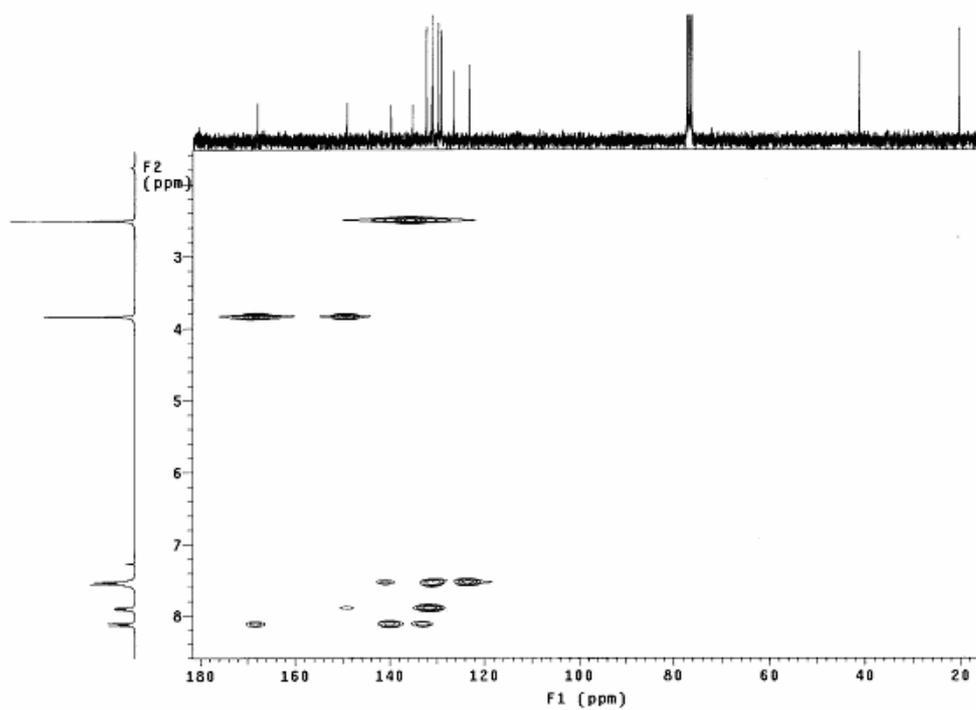


Figura 6.82 - Espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de MI-5.1 (CDCl_3 , 300 e 75 MHz).

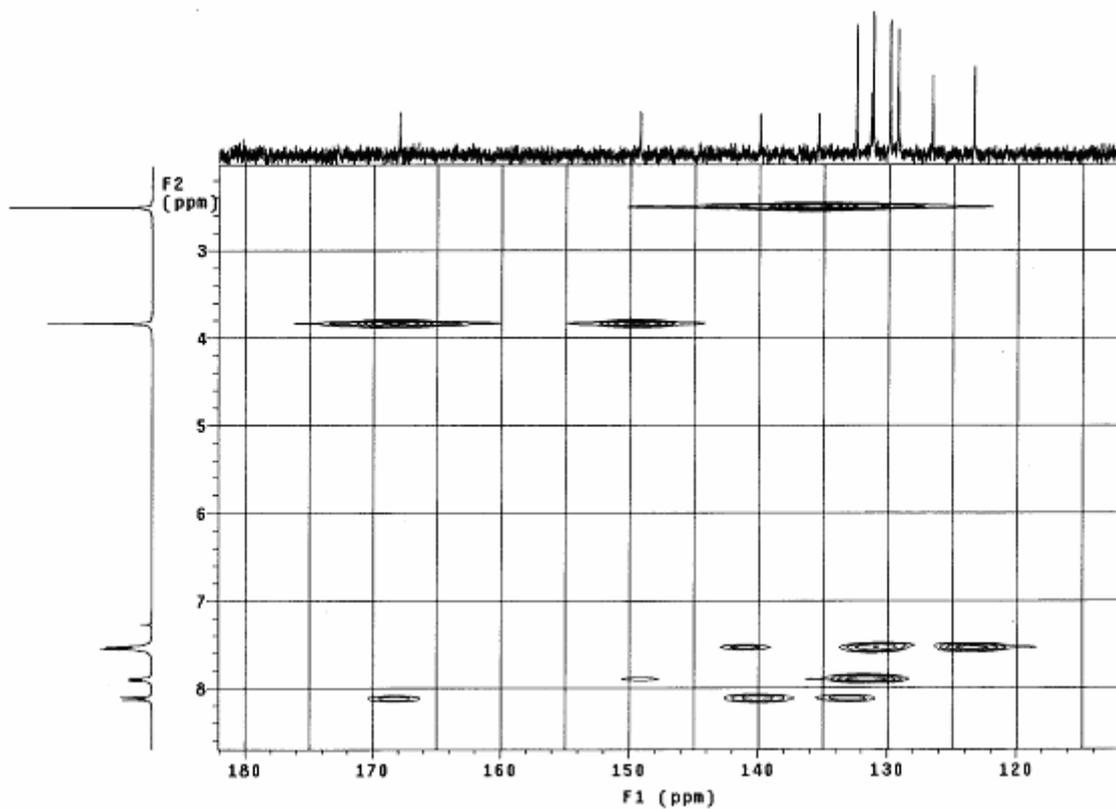


Figura 6.83 - Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de MI-5.1 (CDCl_3 , 300 e 75 MHz).

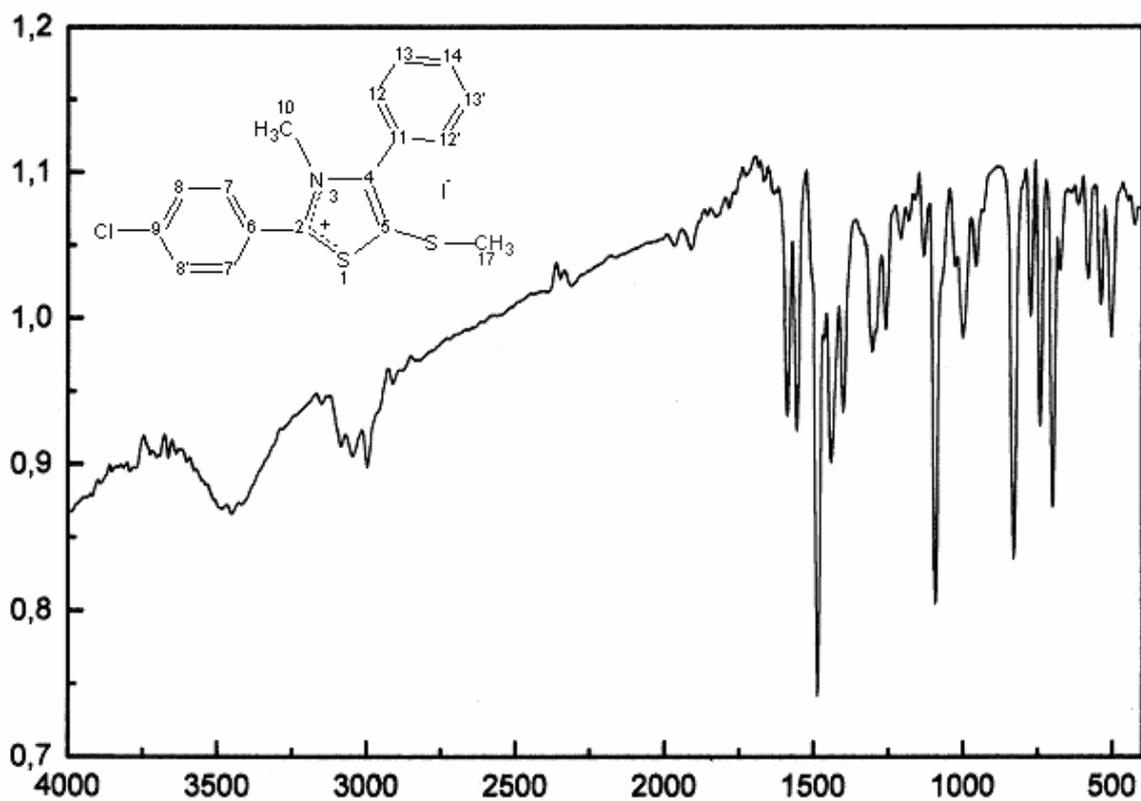


Figura 6.84 - Espectro de infravermelho de MI-5.1 em KBr.

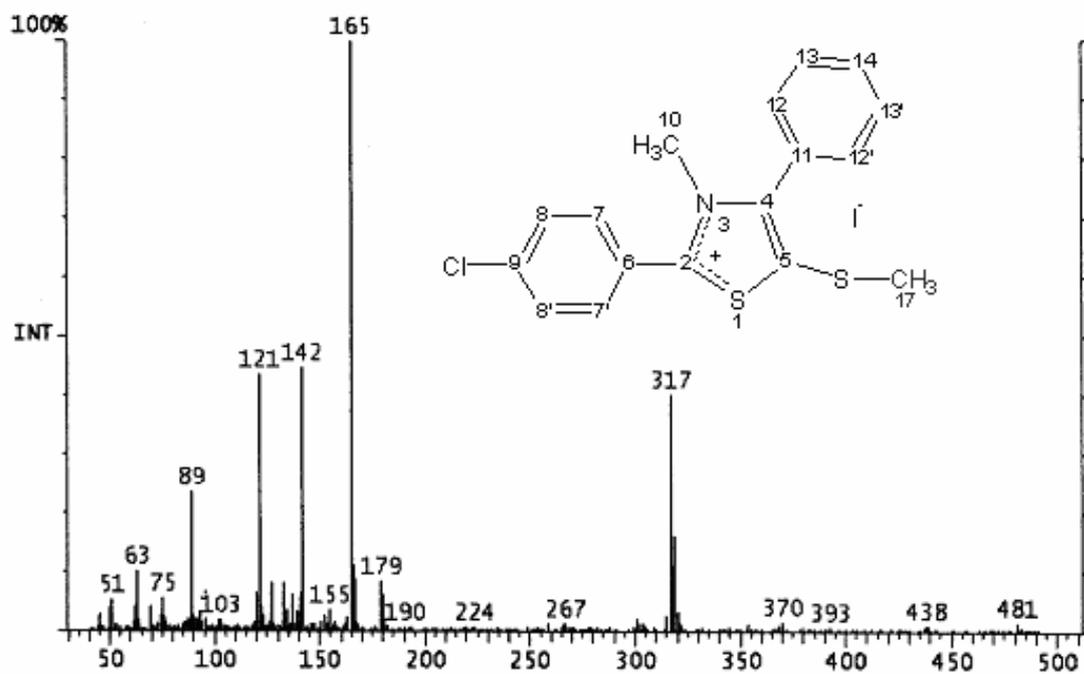


Figura 6.85 - Espectro de massa de MI-5.1.

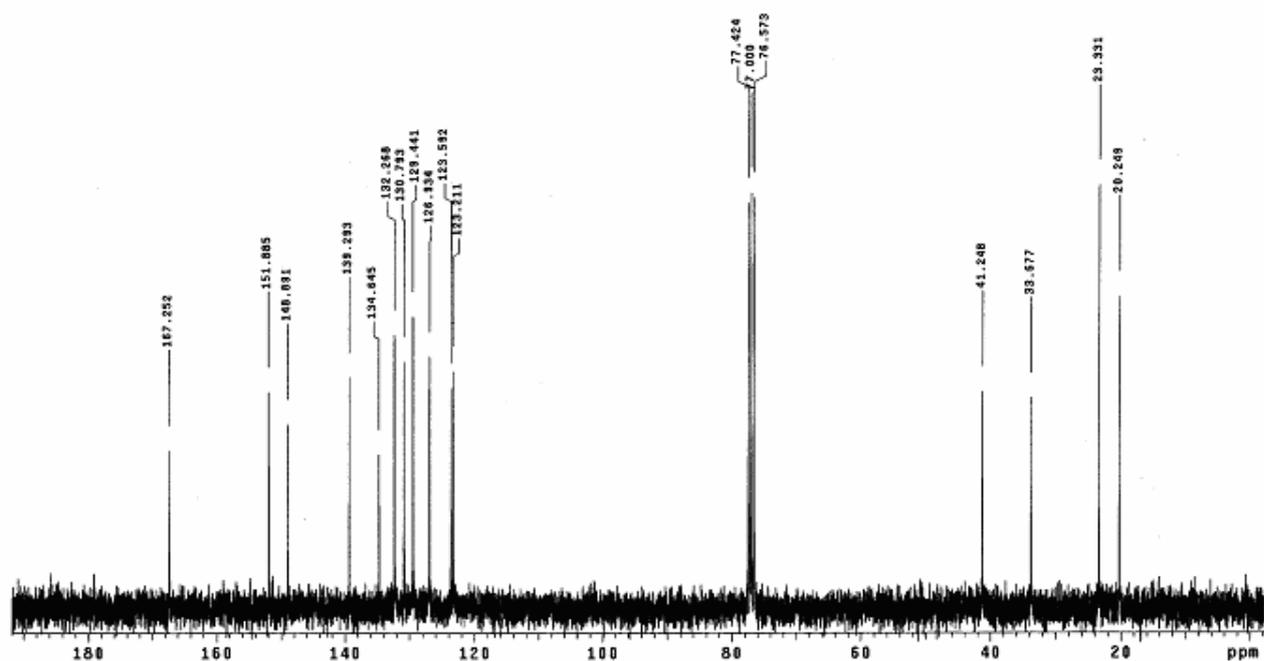


Figura 6.86 - Espectro de HMN ^{13}C de MI-5.2 (CDCl_3 , 75 MHz).

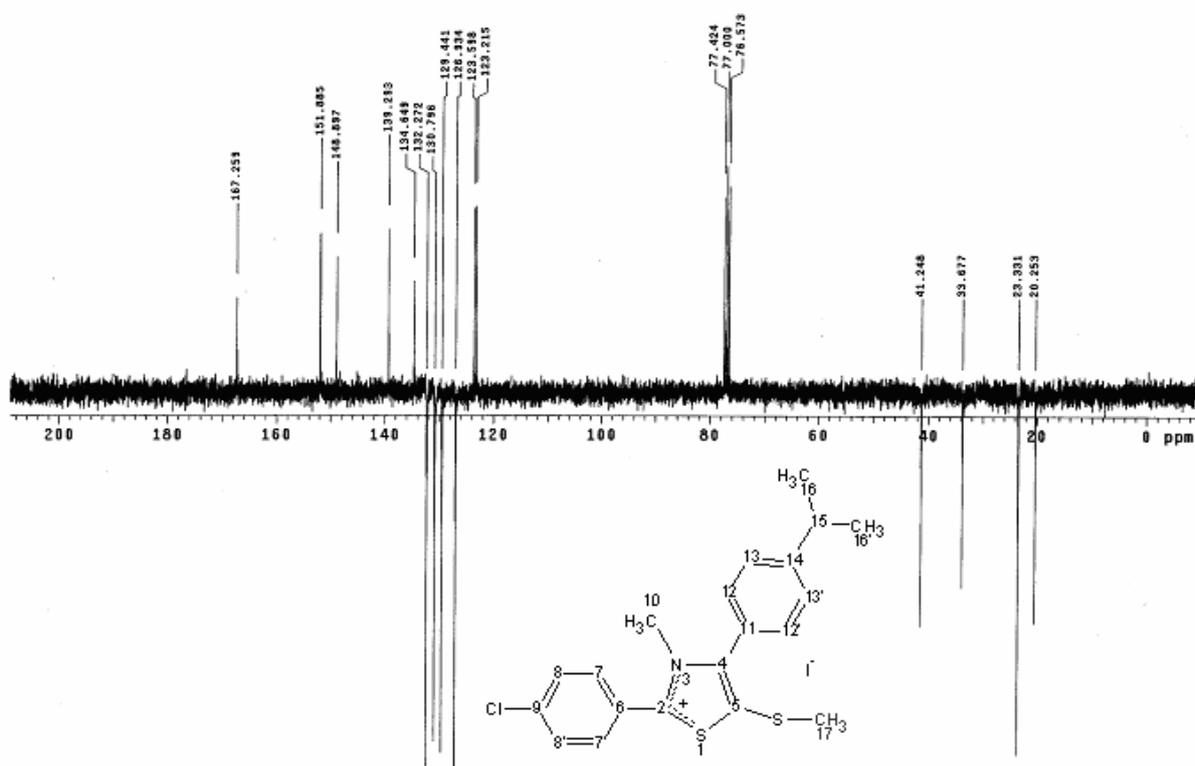


Figura 6.87 - Espectro de HMN ^{13}C (APT) de MI-5.2 (CDCl_3 , 75 MHz).

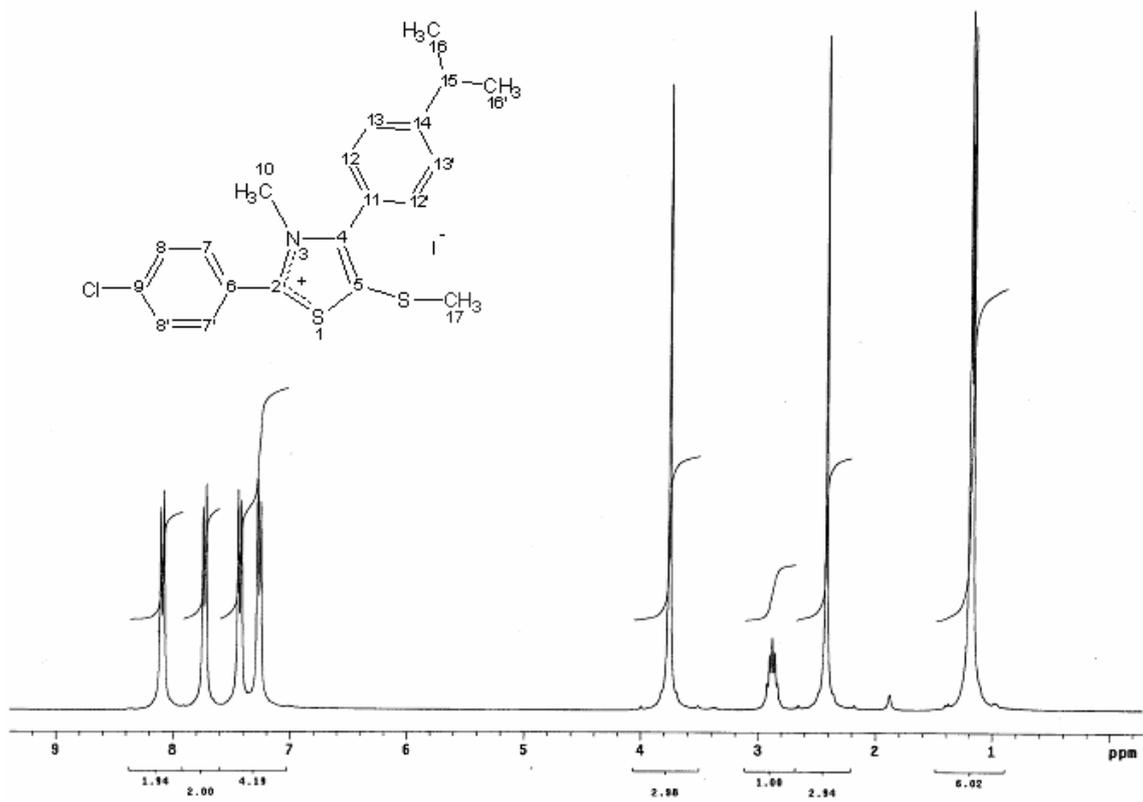


Figura 6.88 - Espectro de RMN¹H de MI-5.2 (CDCl₃, 300 MHz).

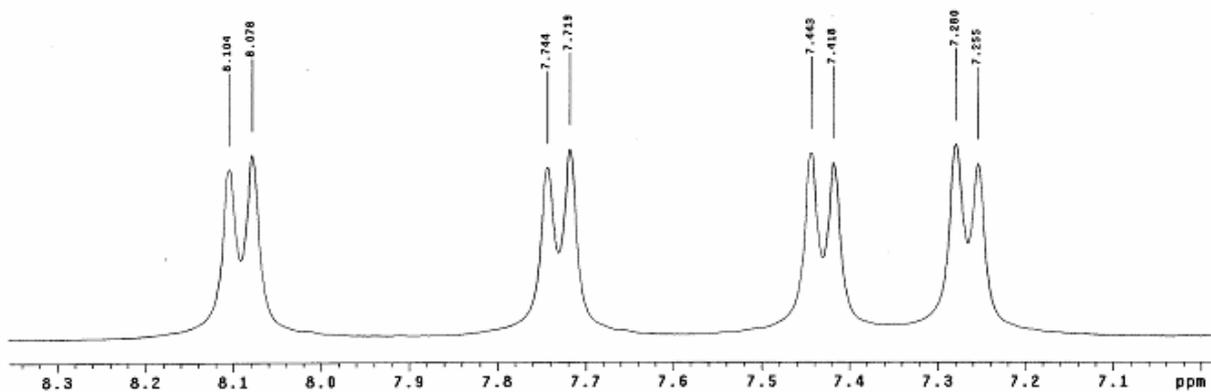


Figura 6.89 - Expansão do espectro de RMN¹H de MI-5.2 na região δ 7,1 – 8,2 ppm (CDCl₃, 300 MHz).

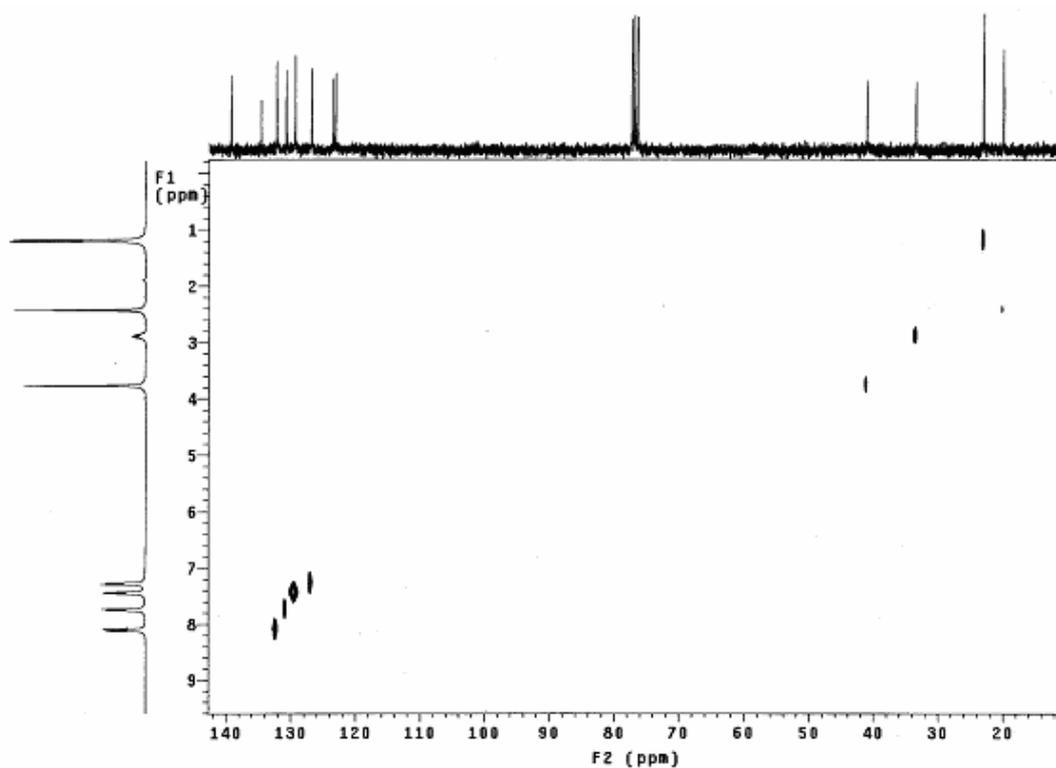


Figura 6.90 - Espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de MI-5.2 (CDCl_3 , 300 e 75 MHz).

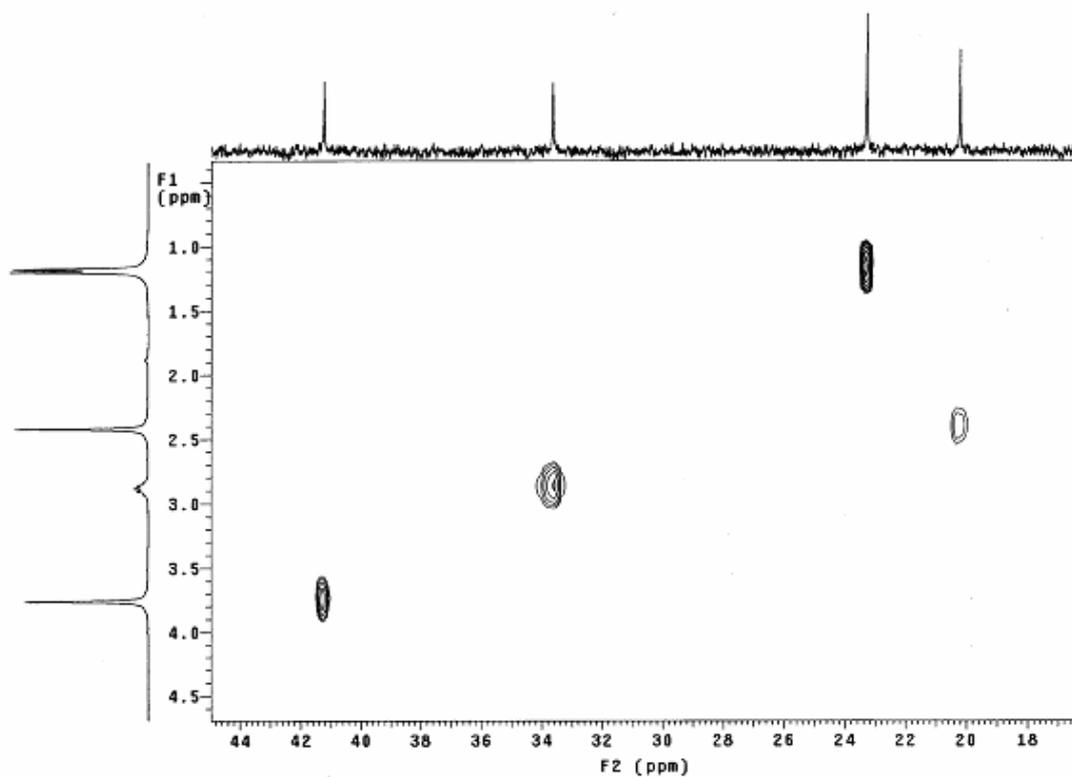


Figura 6.91 - Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de MI-5.2 (CDCl_3 , 300 e 75 MHz).

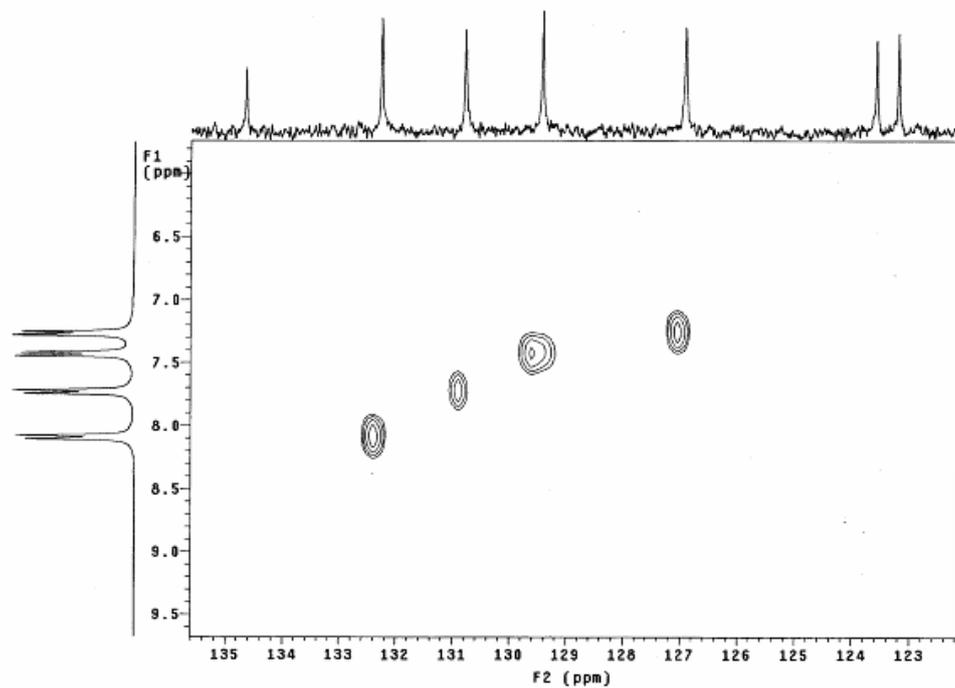


Figura 6.92 - Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de MI-5.2 (CDCl₃, 300 e 75 MHz).

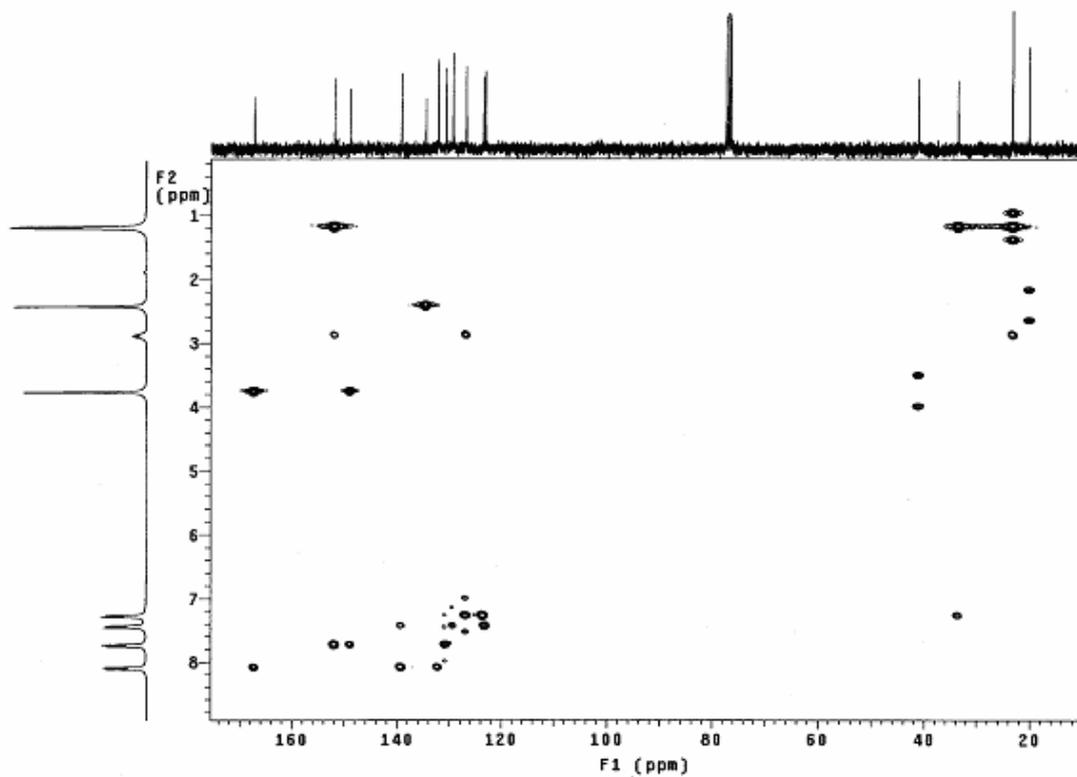


Figura 6.93 - Espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de MI-5.2 (CDCl₃, 300 e 75 MHz).

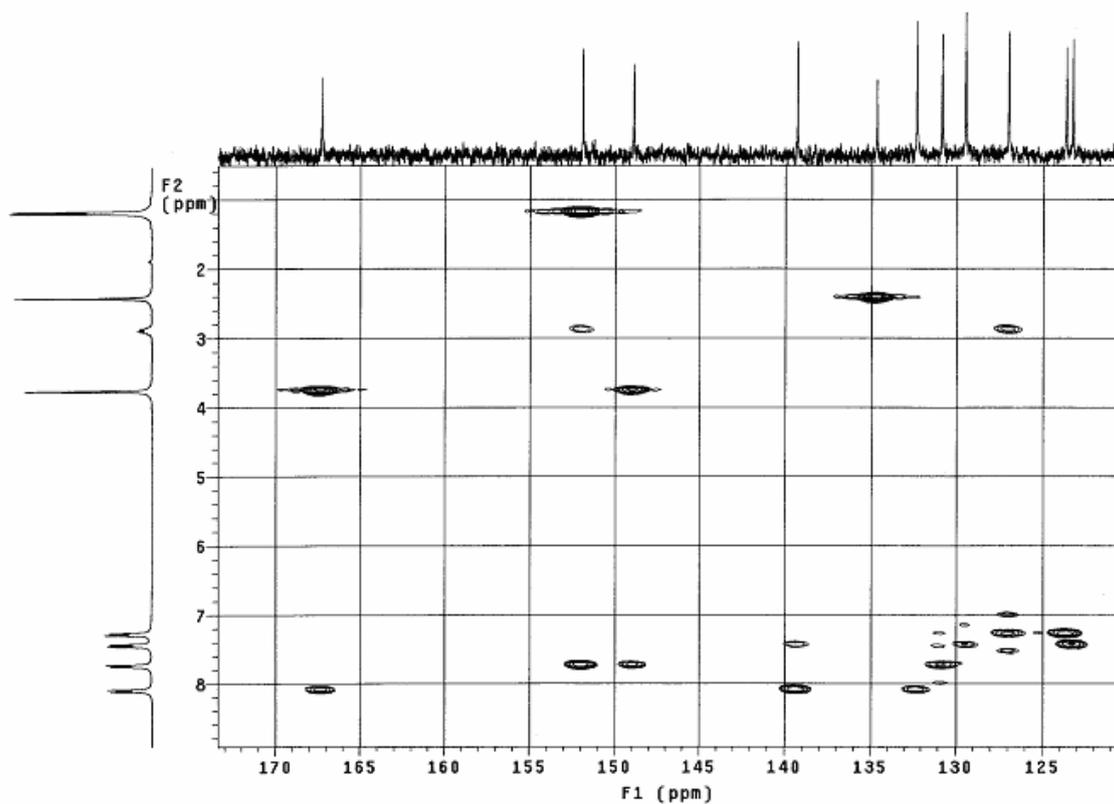


Figura 6.94 - Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de MI-5.2 (CDCl₃, 300 e 75 MHz).

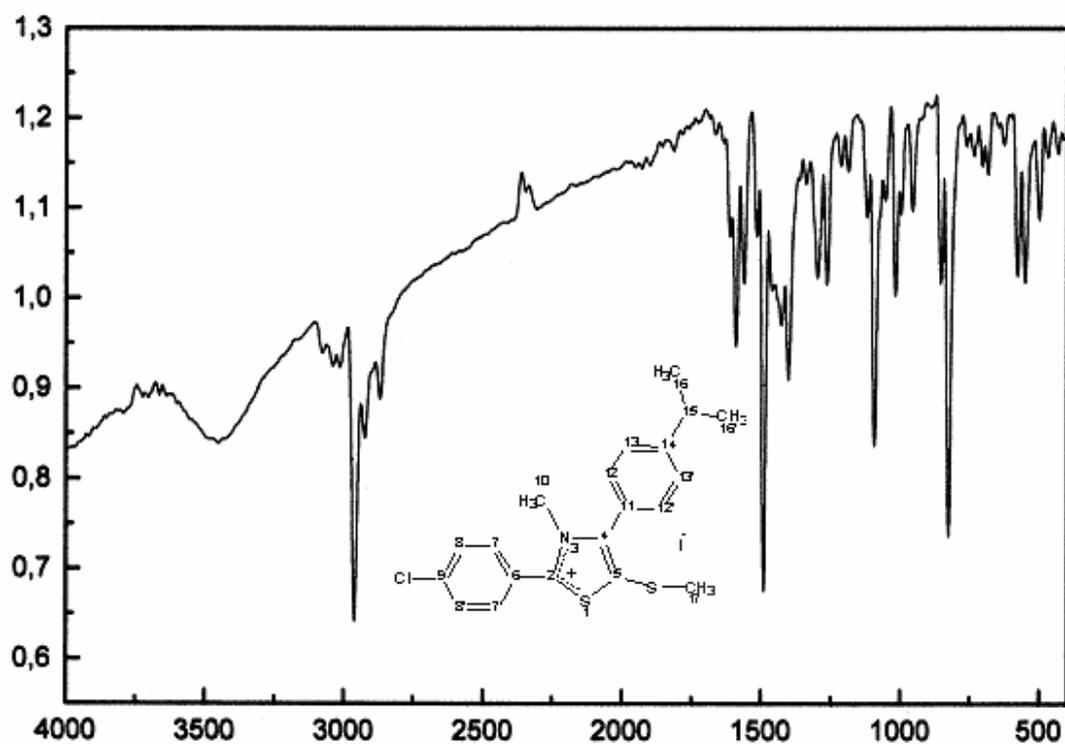


Figura 6.95 - Espectro de infravermelho de MI-5.2 em KBr.

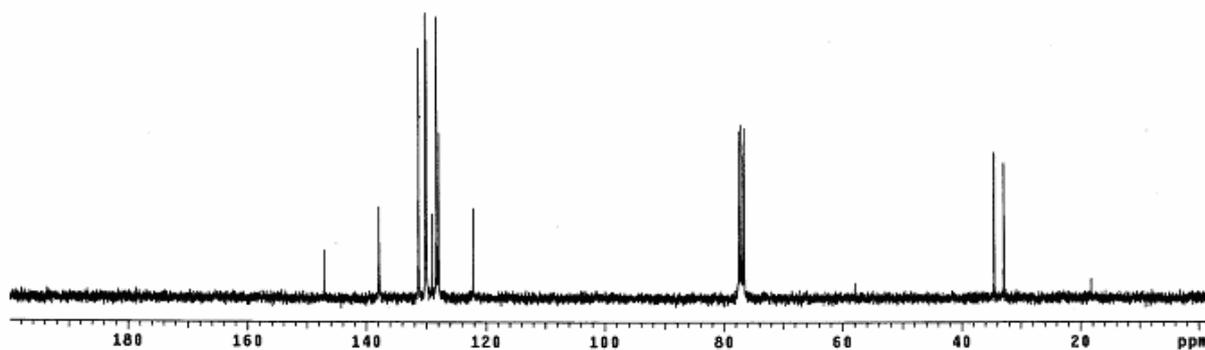


Figura 6.96 - Espectro de HMN ^{13}C de MI-6.1 (CDCl_3 , 75 MHz).

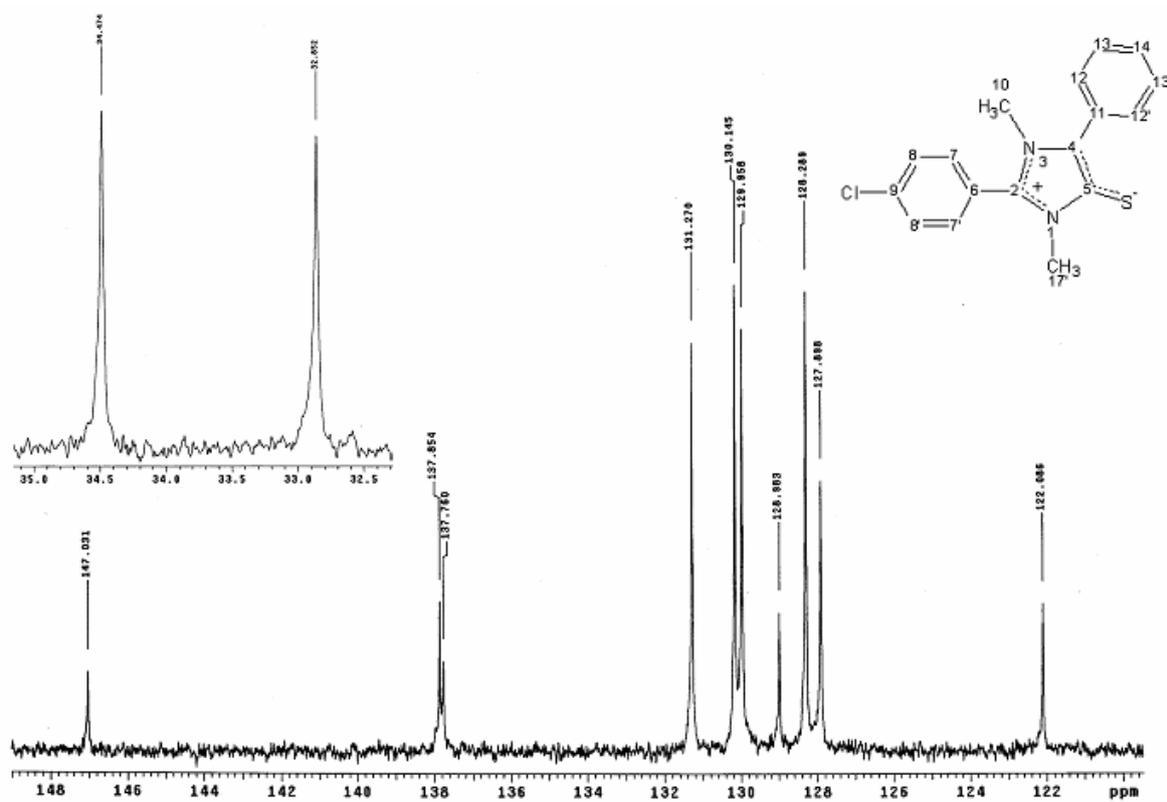


Figura 6.97 - Expansão do espectro de HMN ^{13}C de MI-6.1 (CDCl_3 , 75 MHz).

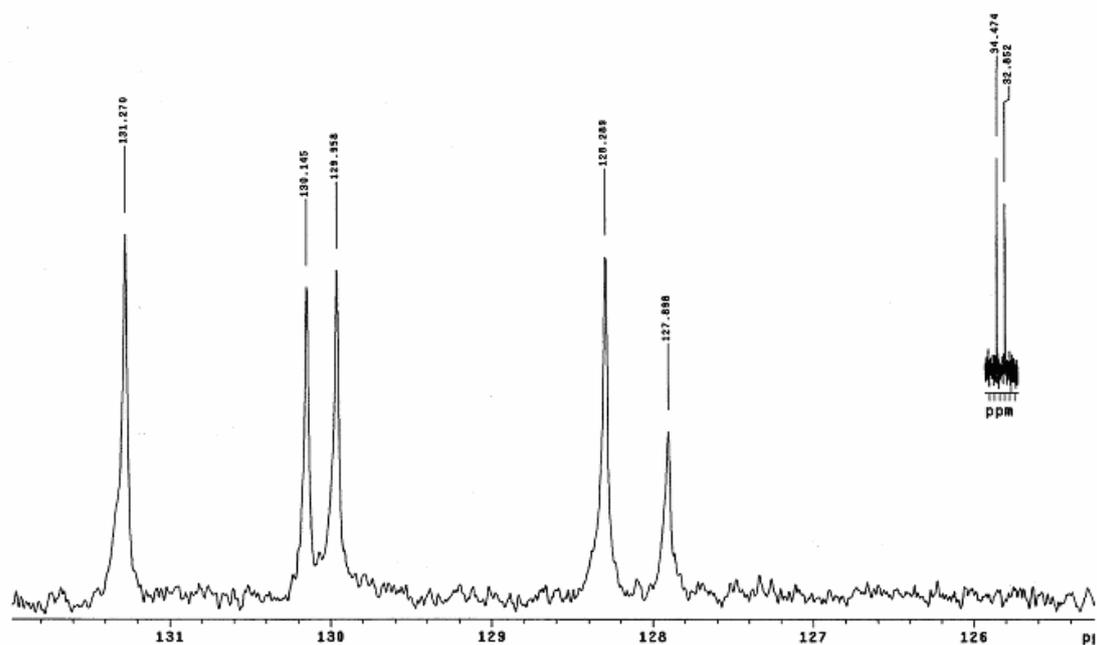


Figura 6.98 - Expansão do espectro de HMN ^{13}C (DEPT) de MI-6.1 (CDCl_3 , 75 MHz).

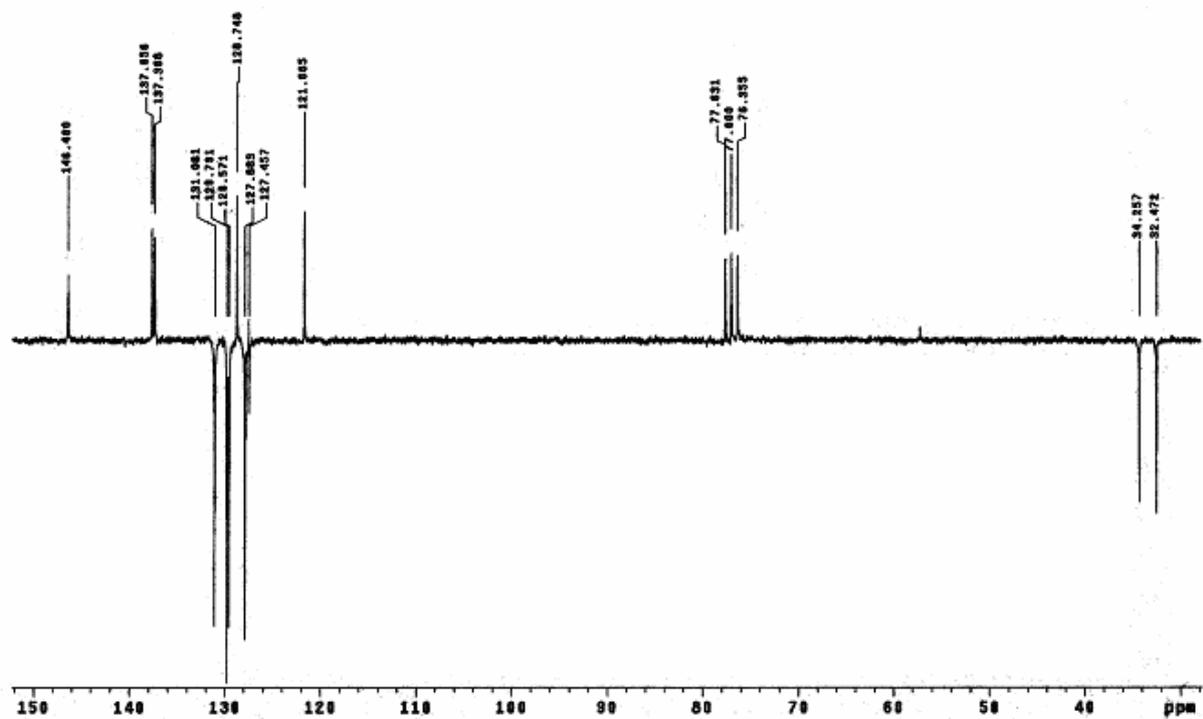


Figura 6.99 - Espectro de HMN ^{13}C (APT) de MI-6.1 (CDCl_3 , 50 MHz).

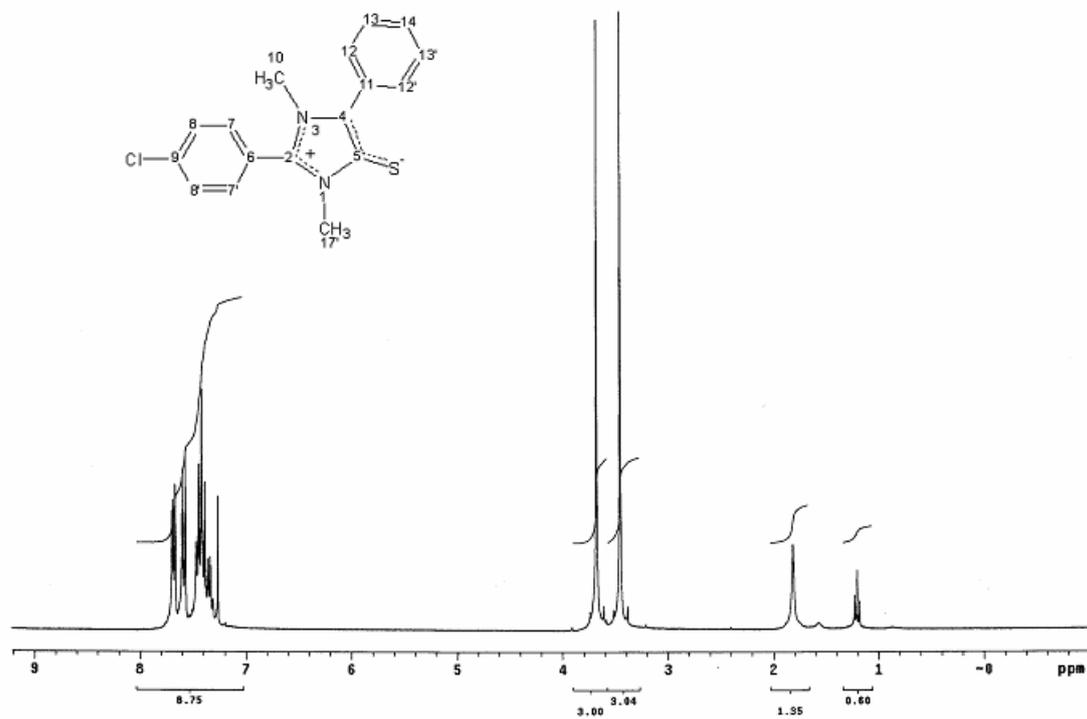


Figura 6.100 - Espectro de RMN¹H de MI-6.1 (CDCl₃, 300 MHz).

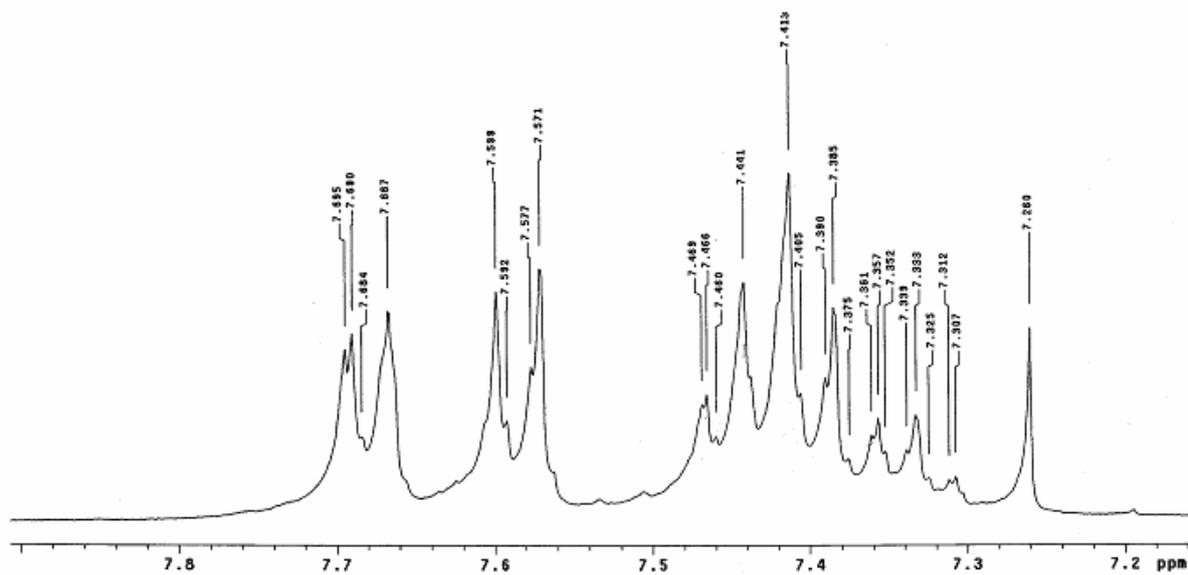


Figura 6.101 - Expansão do espectro de RMN¹H de MI-6.1 na região δ 7,1 – 8,2 ppm (CDCl₃, 300 MHz).

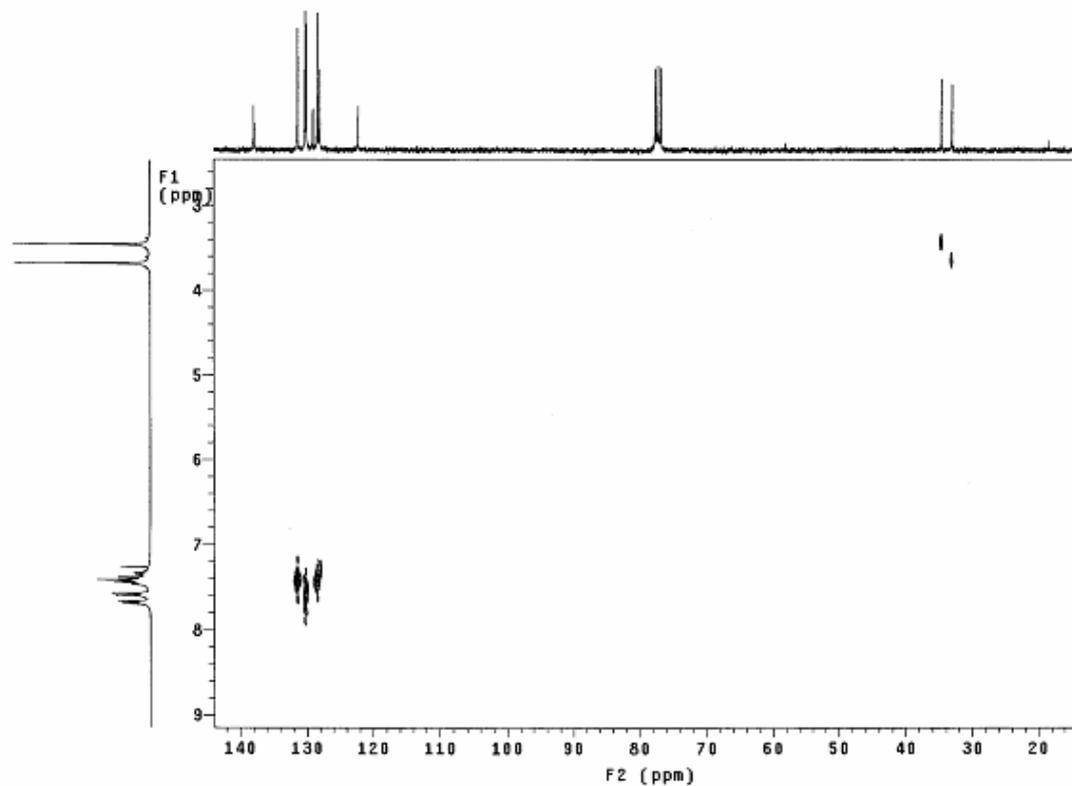


Figura 6.102 - Espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de MI-6.1 (CDCl_3 , 300 e 75 MHz).

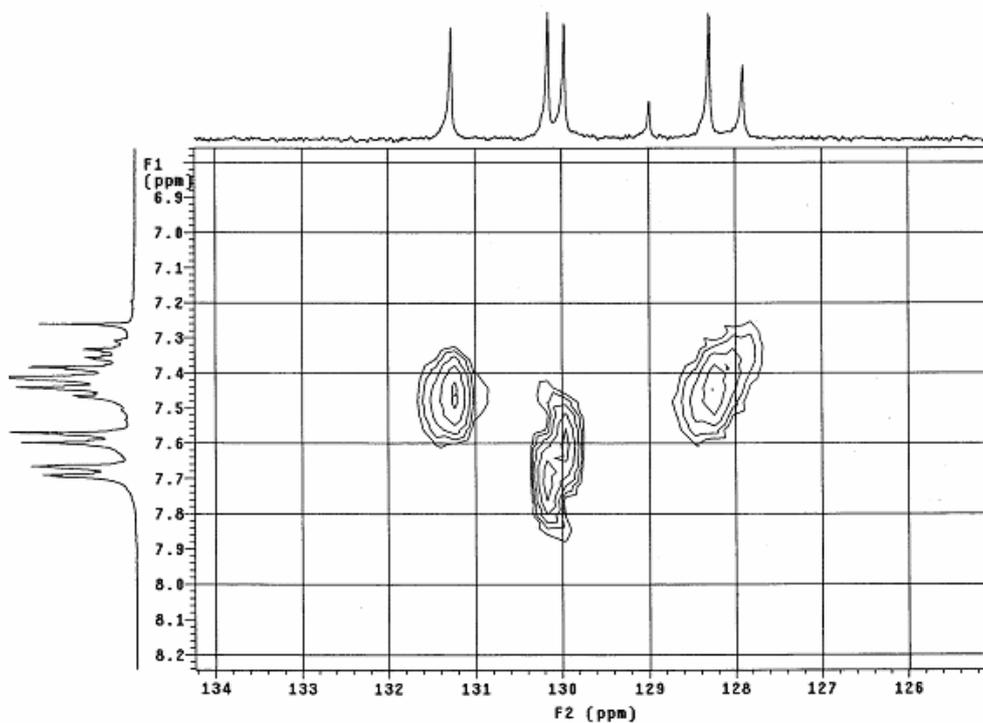


Figura 6.103 - Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de MI-6.1 (CDCl_3 , 300 e 75 MHz).

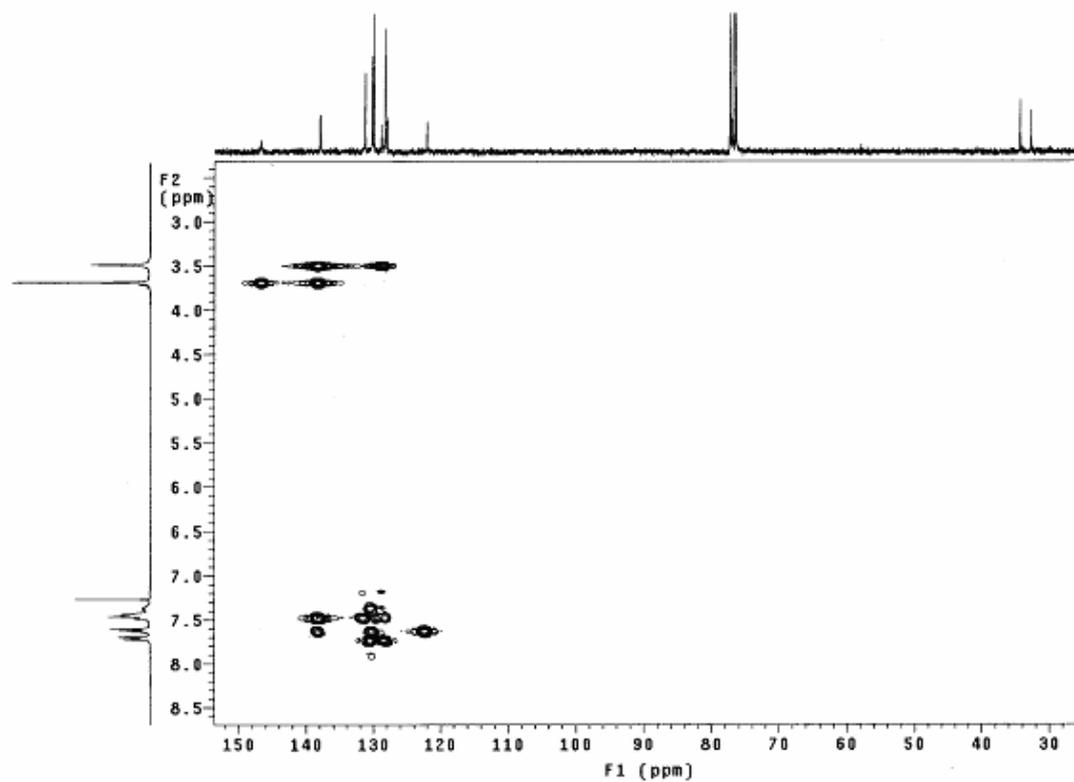


Figura 6.104 - Espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de **MI-6.1** (CDCl_3 , 300 e 75 MHz).

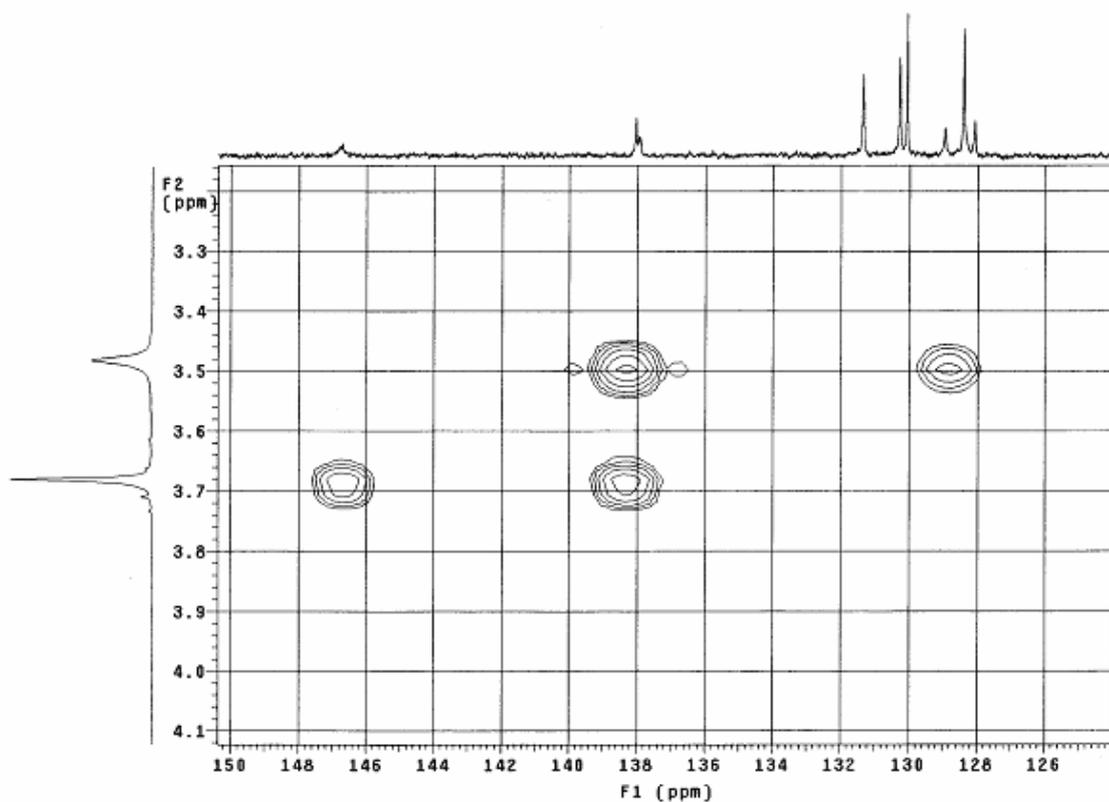


Figura 6.105 - Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de **MI-6.1** (CDCl_3 , 300 e 75 MHz).

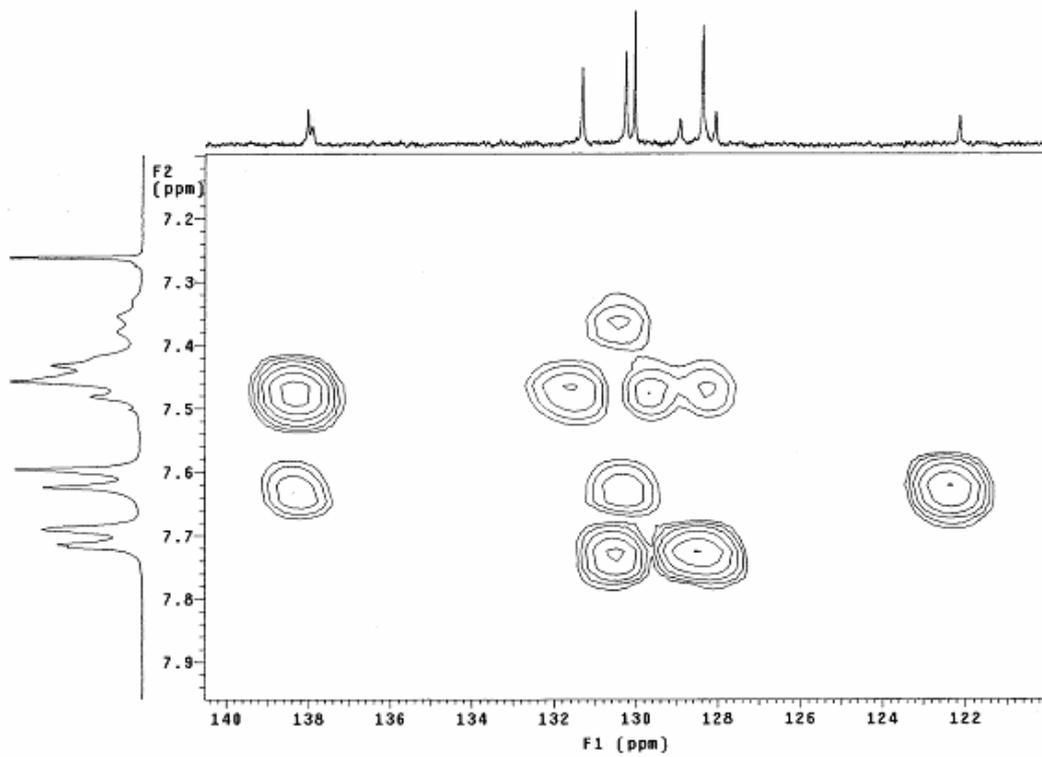


Figura 6.106 - Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de MI-6.1 (CDCl₃, 300 e 75 MHz).

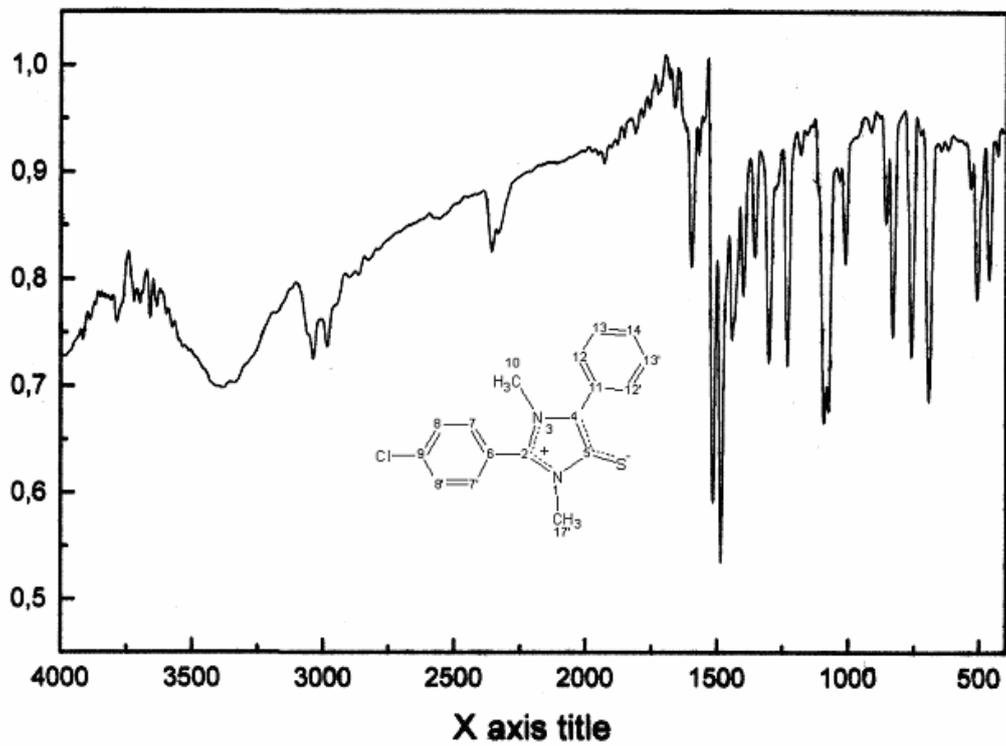


Figura 6.107 - Espectro de infravermelho de MI-6.1 em KBr.

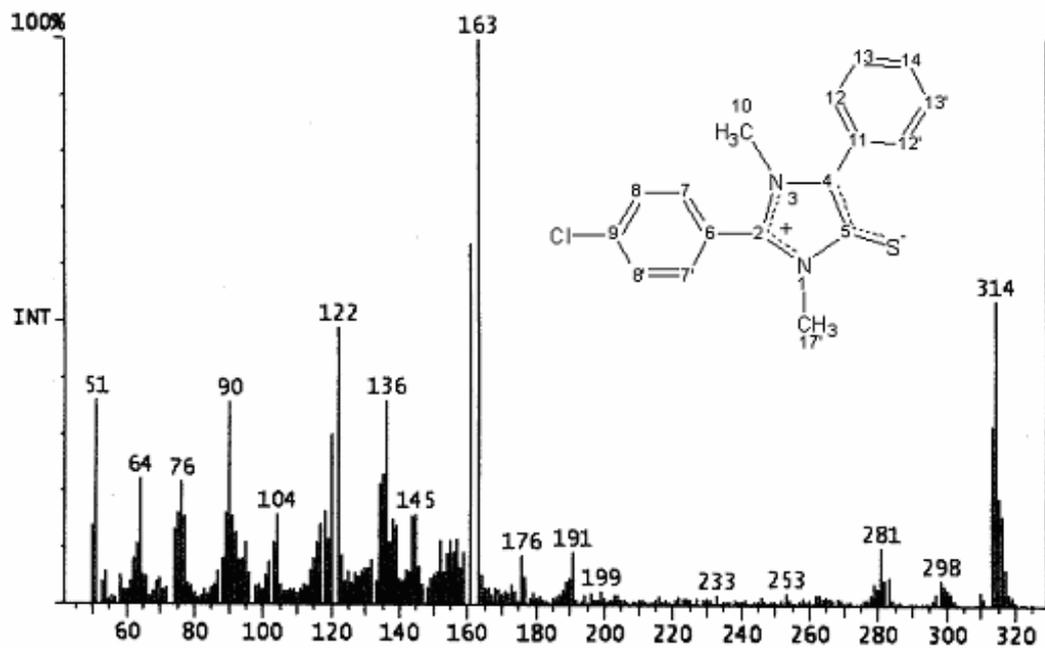


Figura 6.108 - Espectro de massa de MI-6.1.

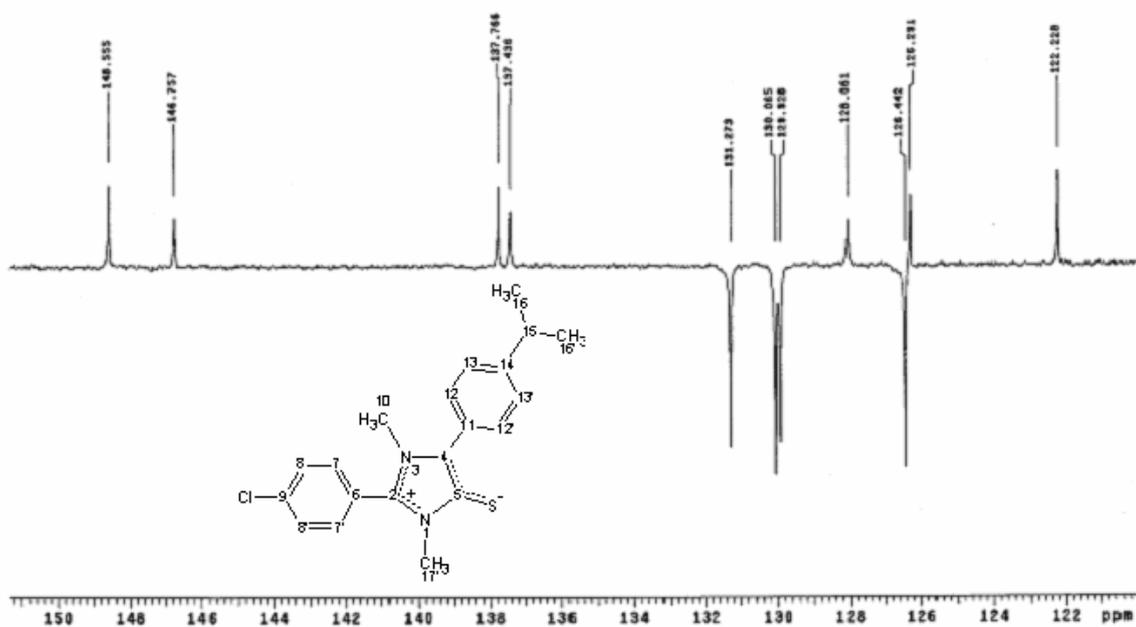


Figura 6.109 - Expansão do espectro de HMN ^{13}C (APT) de MI-6.2 (CDCl_3 , 75 MHz).

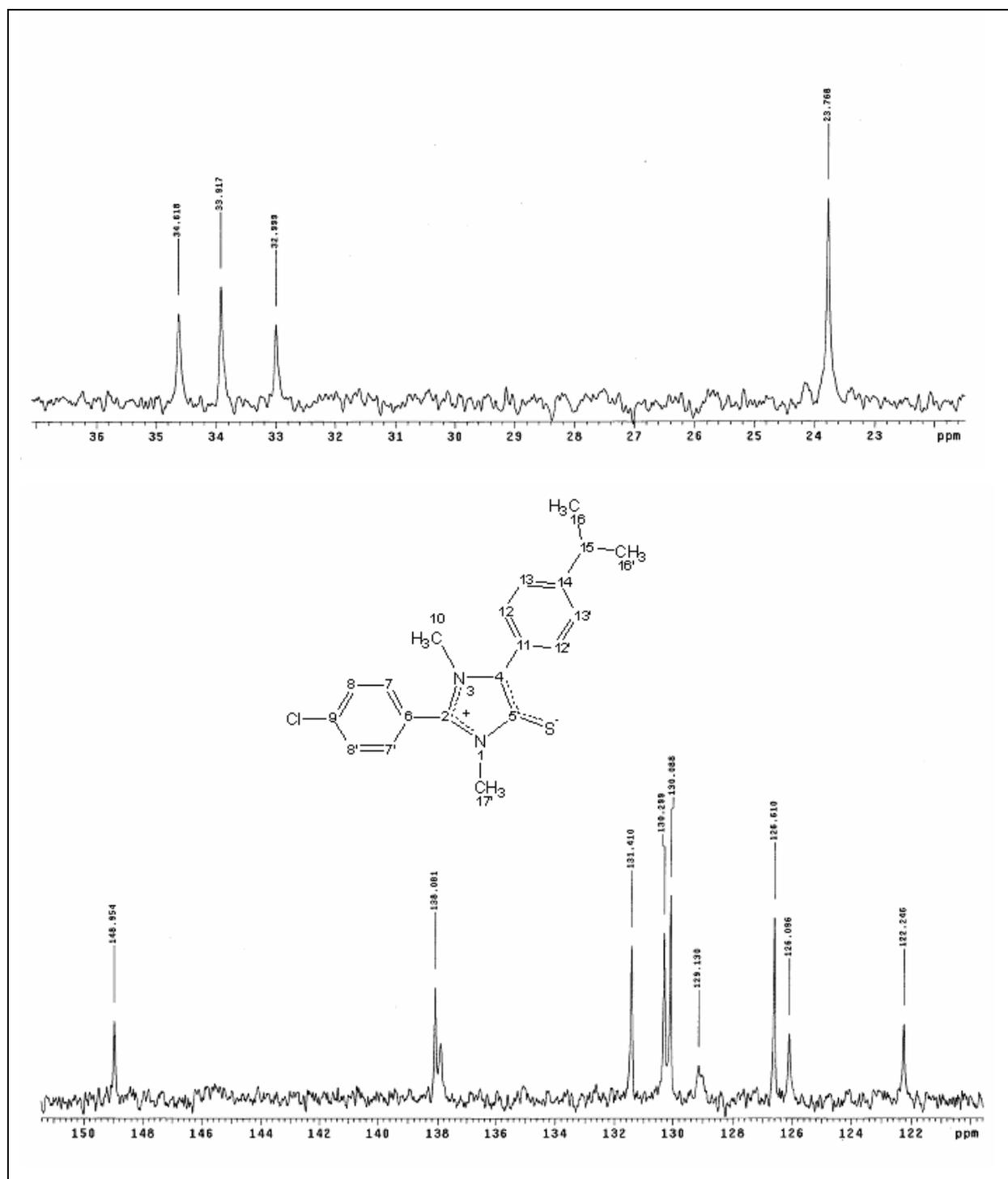


Figura 6.110 - Expansão do espectro de HMN ^{13}C de MI-6.2 (CDCl_3 , 75 MHz).

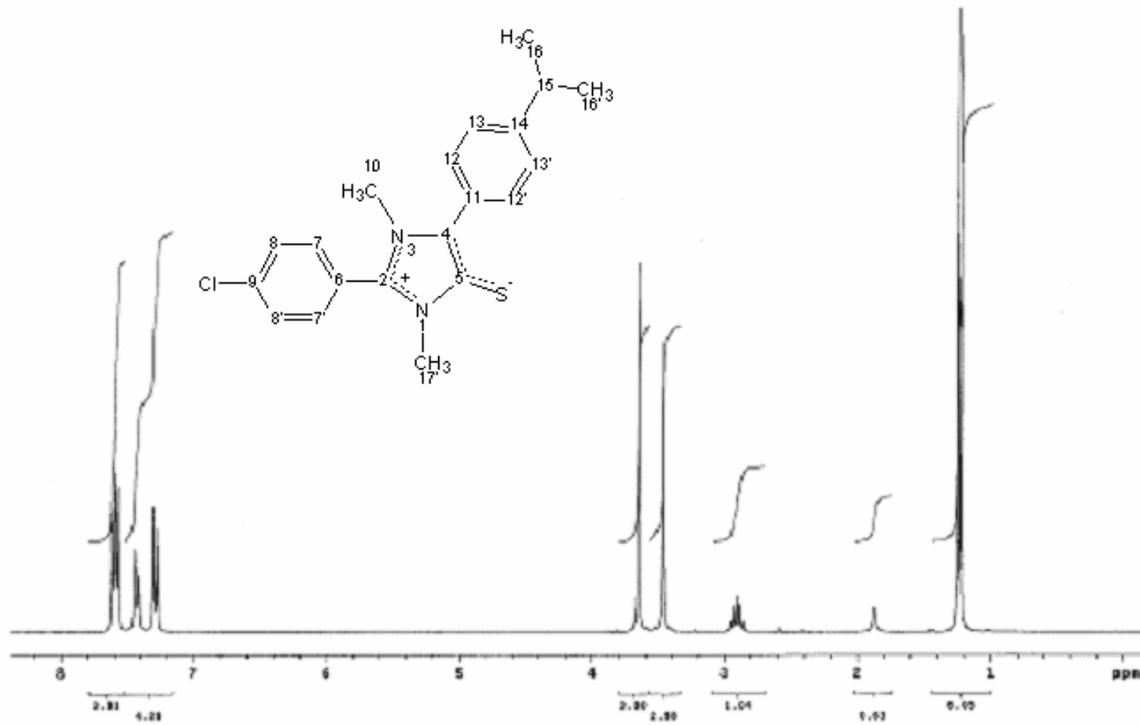


Figura 6.111 - Espectro de RMN^1H de MI-6.2 (CDCl_3 , 300 MHz).

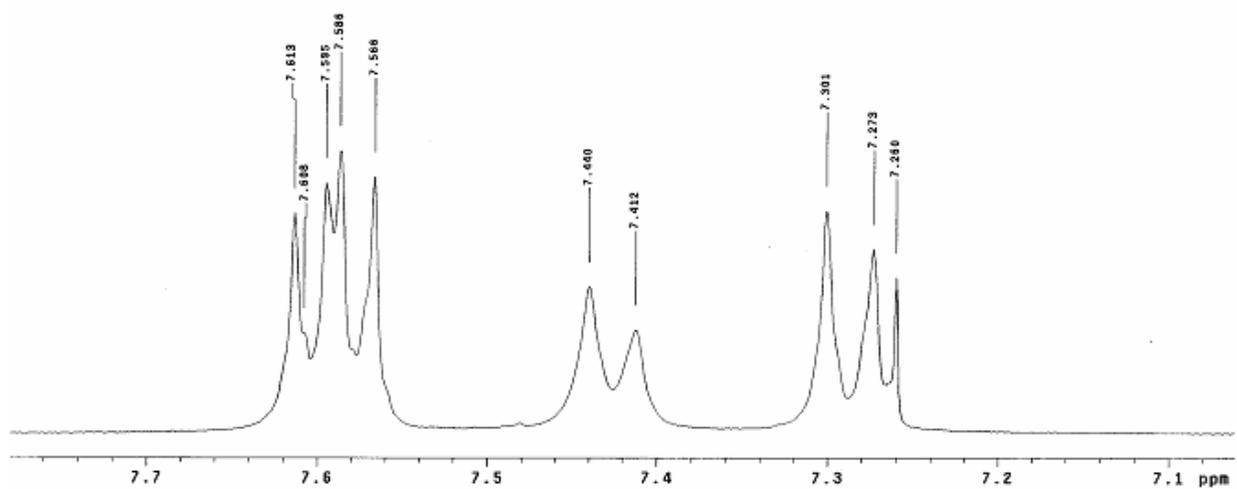


Figura 6.112 - Expansão do espectro de RMN^1H de MI-6.2 na região δ 7,1 – 8,2 ppm (CDCl_3 , 300 MHz).

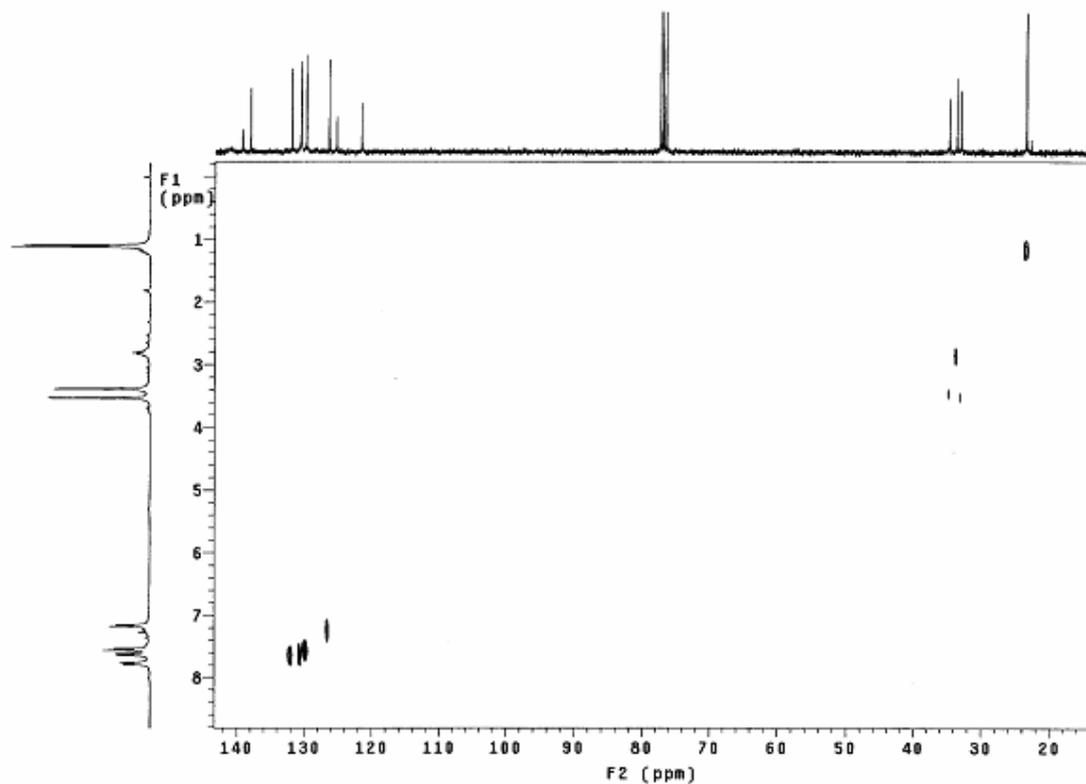


Figura 6.113 - Espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de **MI-6.2** (CDCl_3 , 300 e 75 MHz).

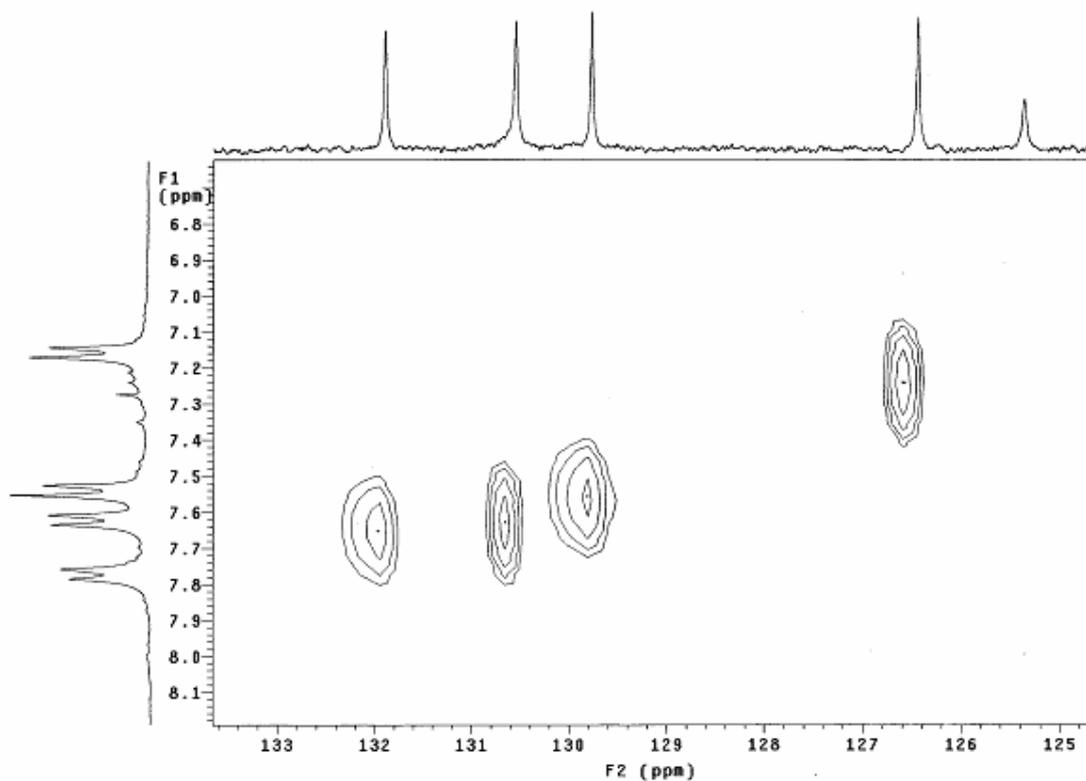


Figura 6.114 - Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de **MI-6.2** (CDCl_3 , 300 e 75 MHz).

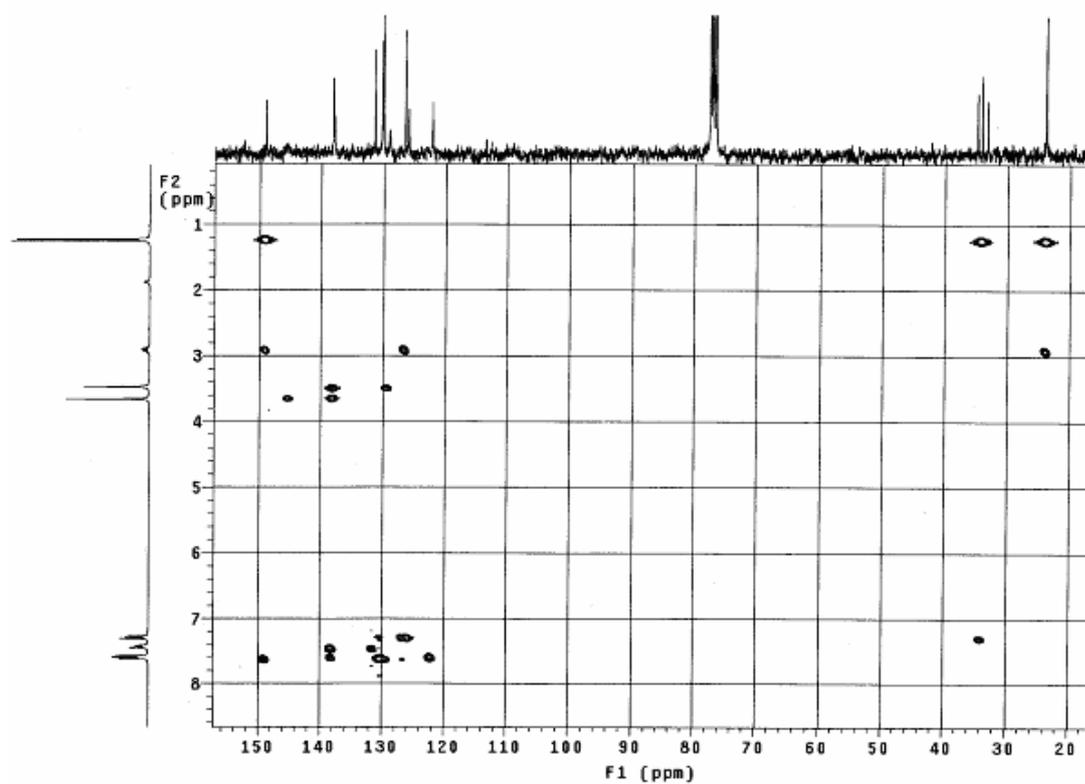


Figura 6.115 - Espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de **MI-6.2** (CDCl₃, 300 e 75 MHz).

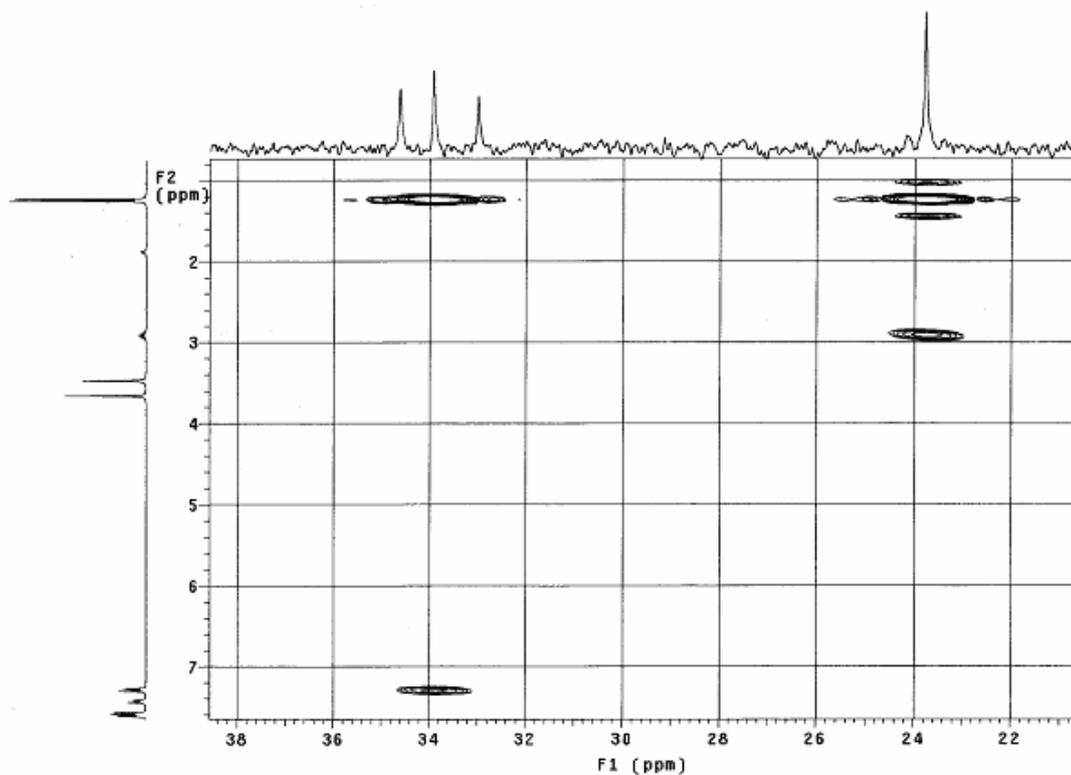


Figura 6.116 - Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de **MI-6.1** (CDCl₃, 300 e 75 MHz).

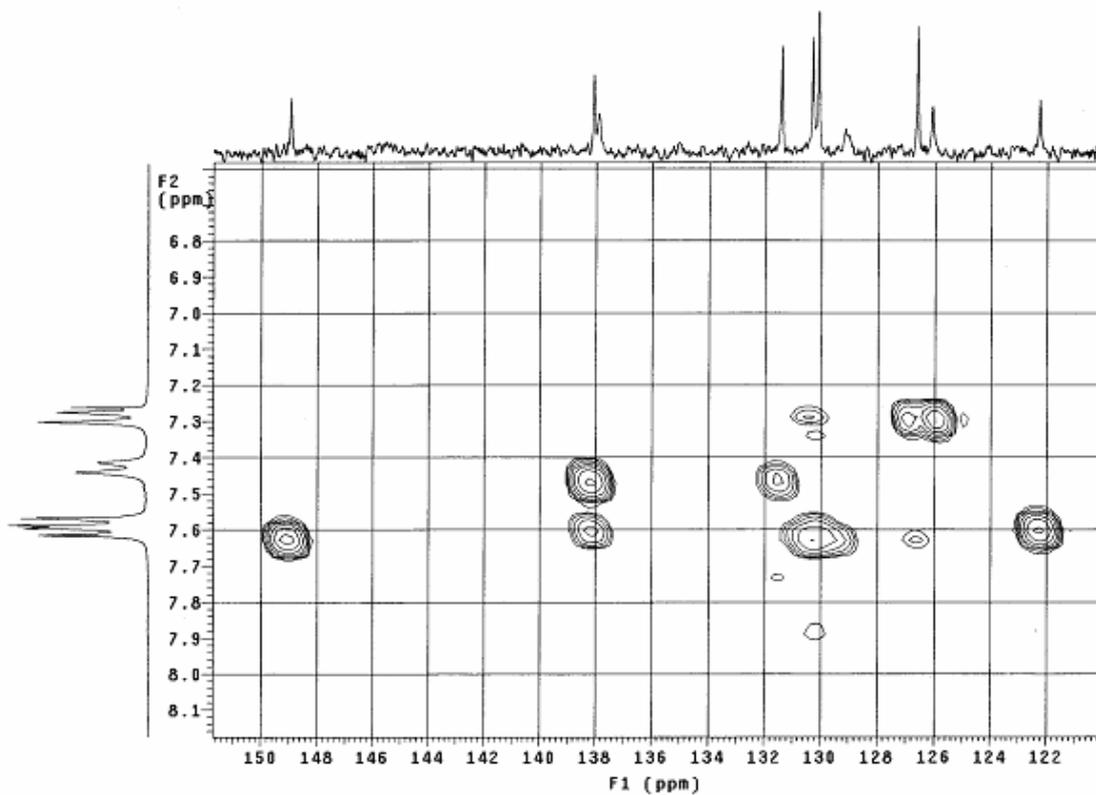


Figura 6.117 - Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de MI-6.2 (CDCl₃, 300 e 75 MHz).

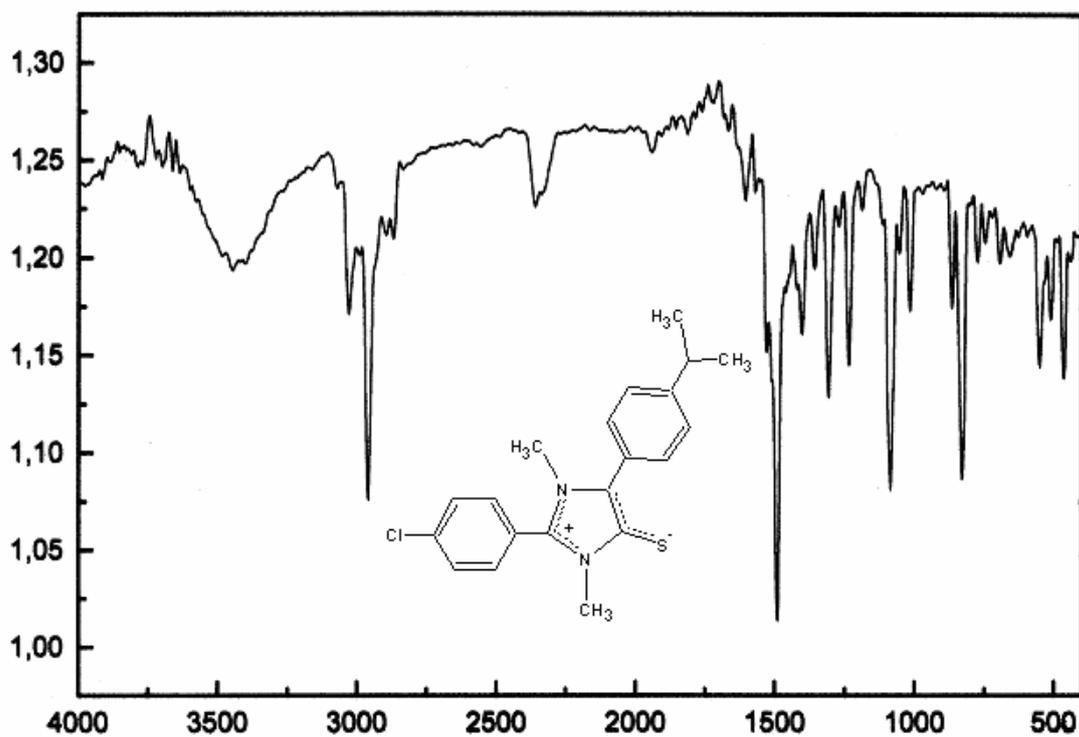


Figura 6.118 - Espectro de infravermelho de MI-6.2 em KBr.

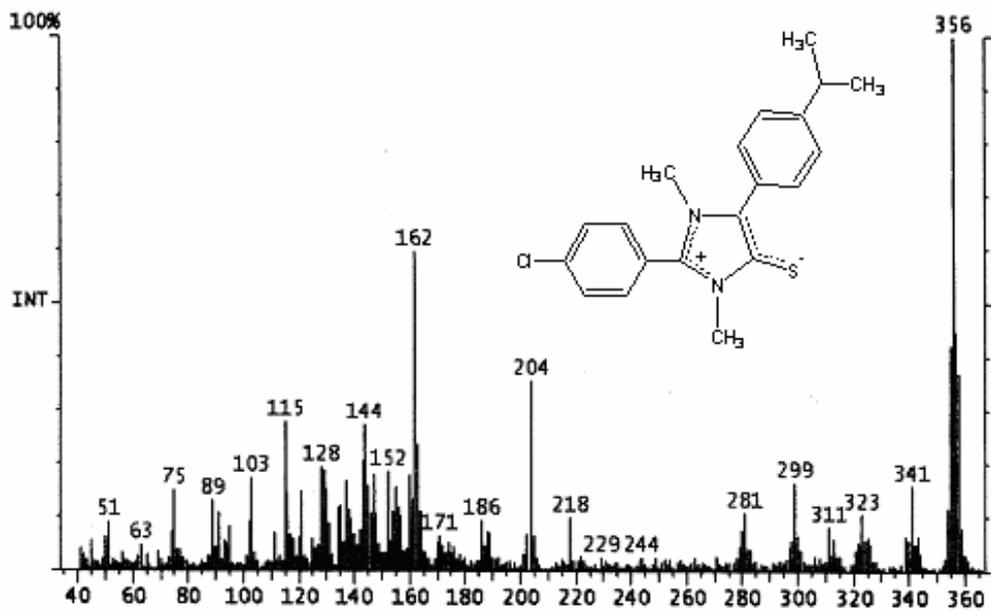


Figura 6.119 - Espectro de massa de MI-6.2.

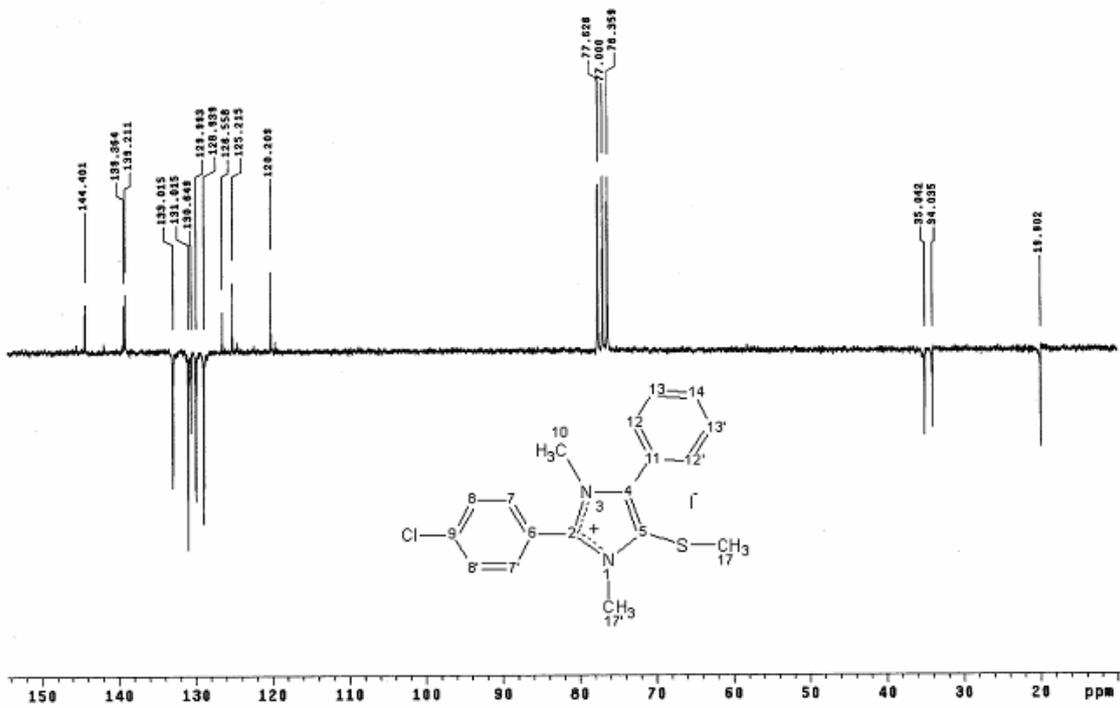


Figura 6.120 - Espectro de RMN ¹³C (APT) de MI-7.1 (CDCl₃, 75 MHz).

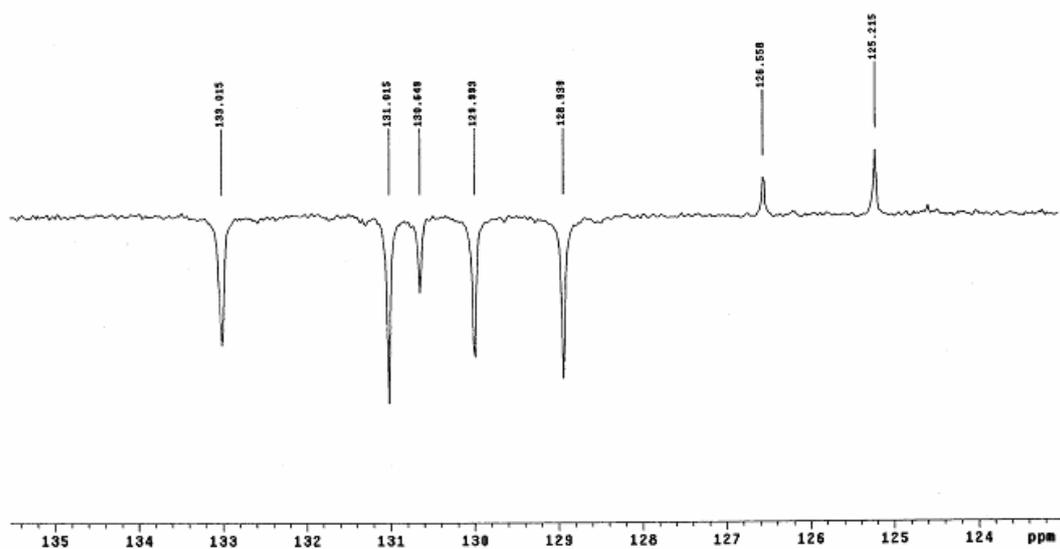


Figura 6.121 - Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de **MI-7.1** na região δ 123 – 135 ppm (CDCl_3 , 75 MHz).

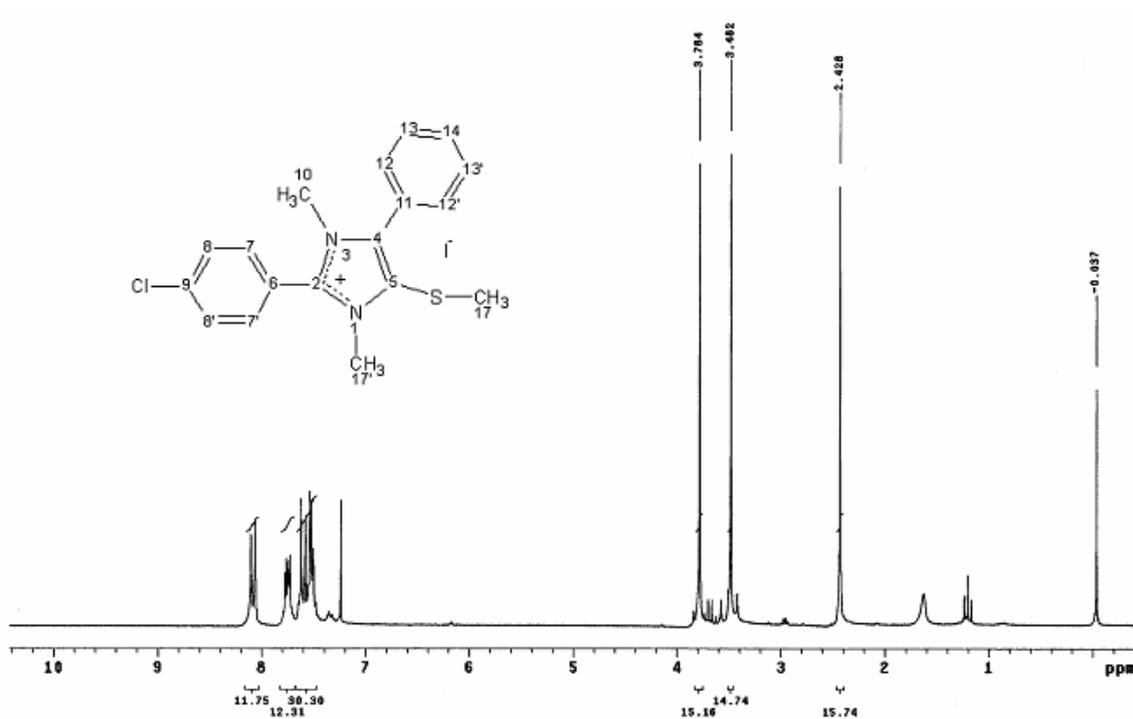


Figura 6.122 - Espectro de RMN ^1H de **MI-7.1** (CDCl_3 , 300 MHz).

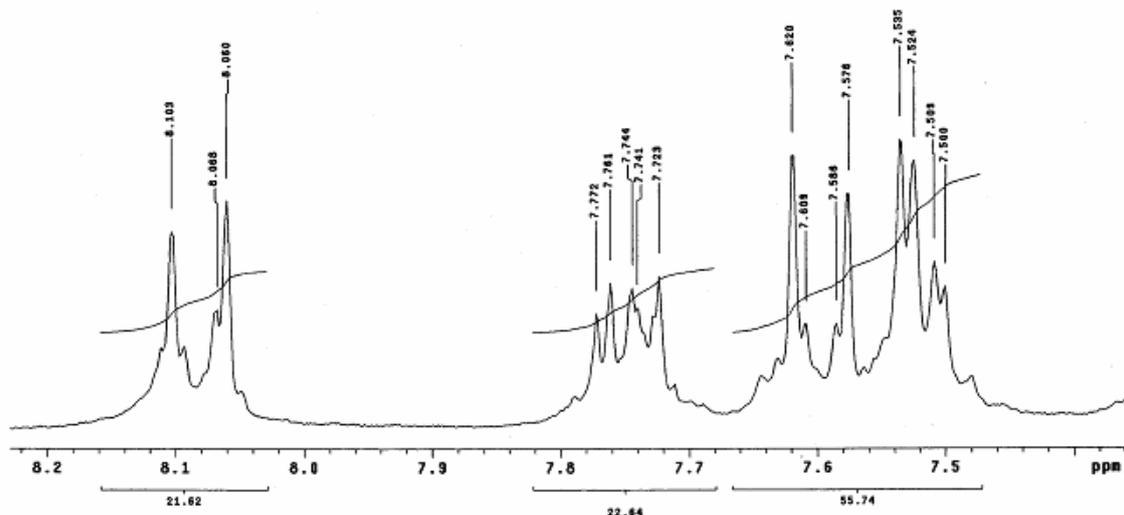


Figura 6.123 - Expansão do espectro de RMN^1H de MI-7.1 na região δ 7,4 – 8,2 ppm (CDCl_3 , 300 MHz).

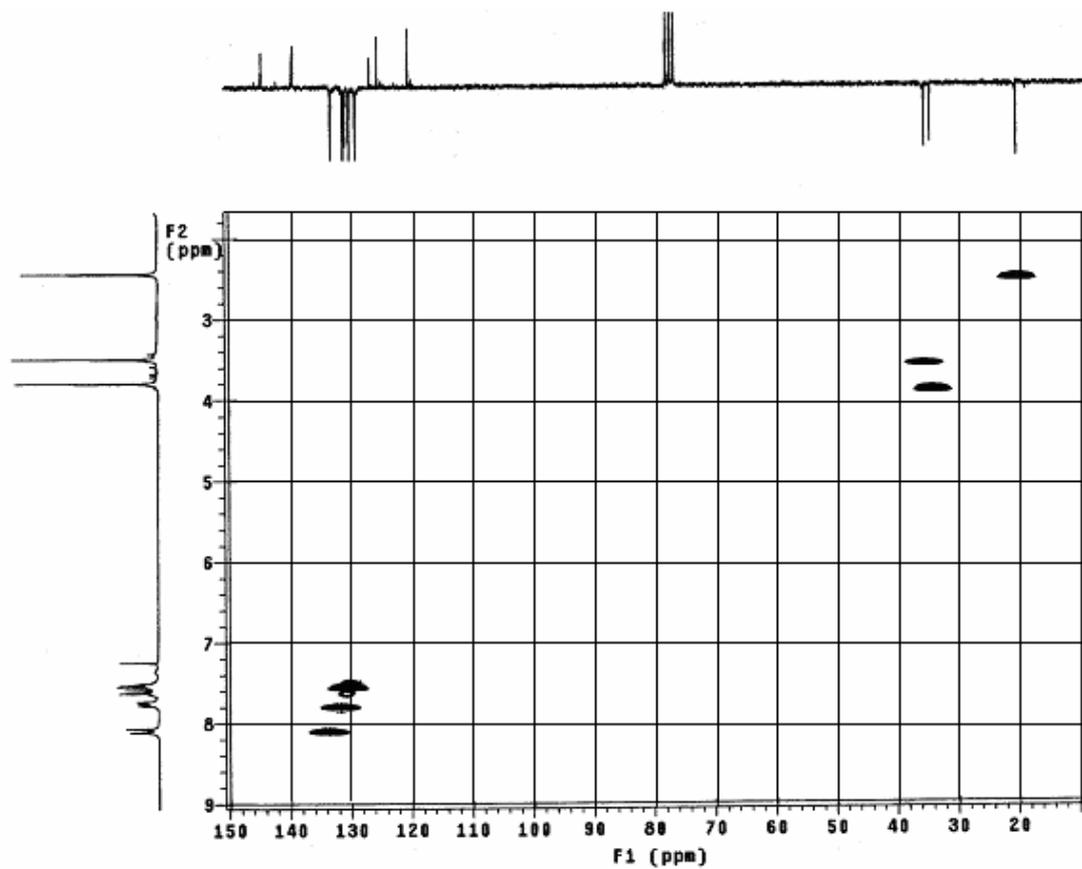


Figura 6.124 - Espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) de MI-7.1 (CDCl_3 , 300 e 75 MHz).

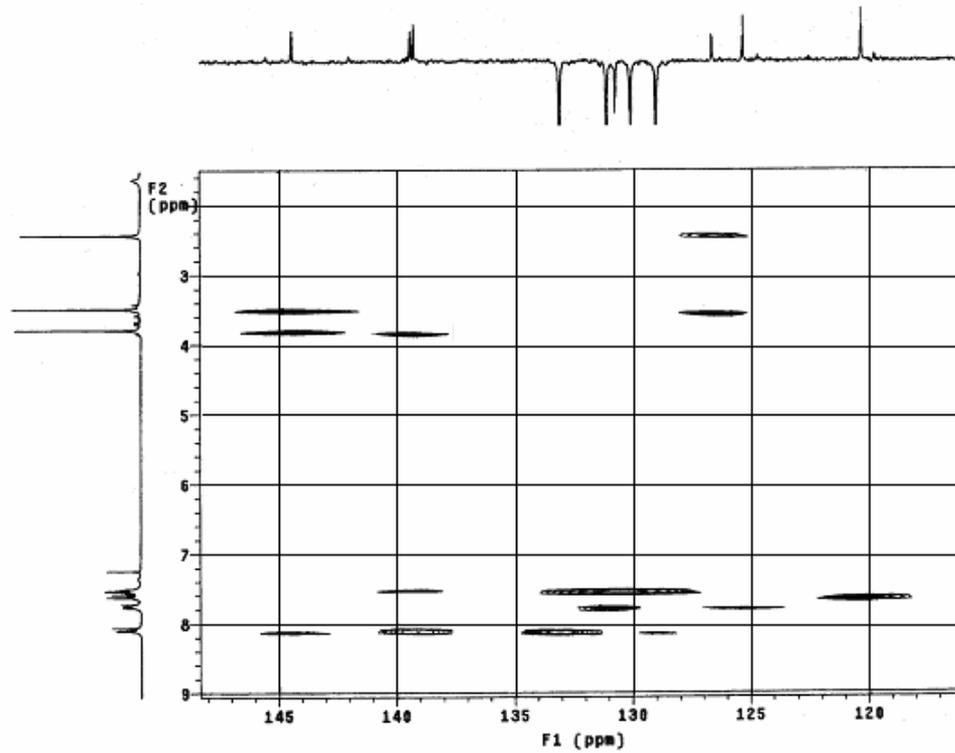


Figura 6.125 - Espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de MI-7.1 (CDCl₃, 300 e 75 MHz).

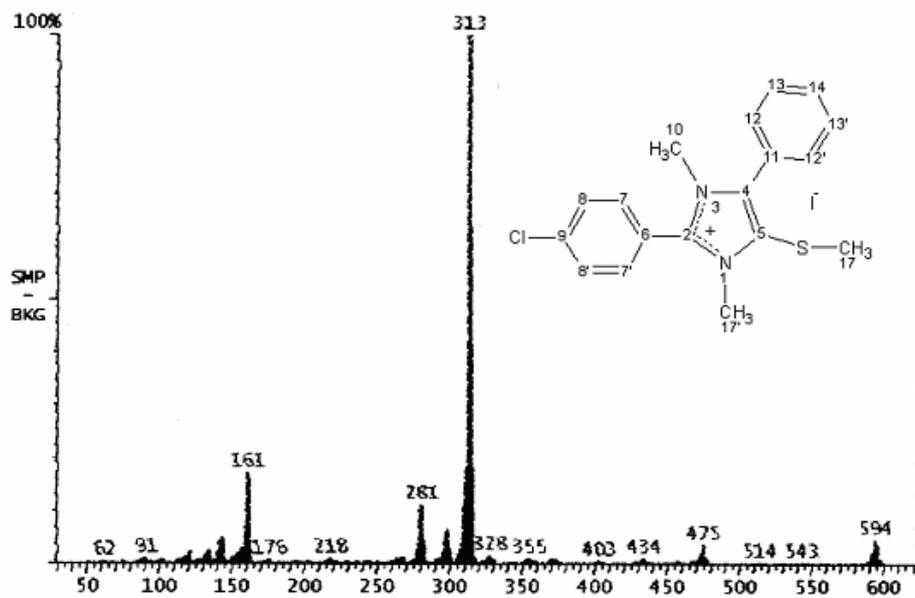


Figura 6.126 - Espectro de massa de MI-7.1.

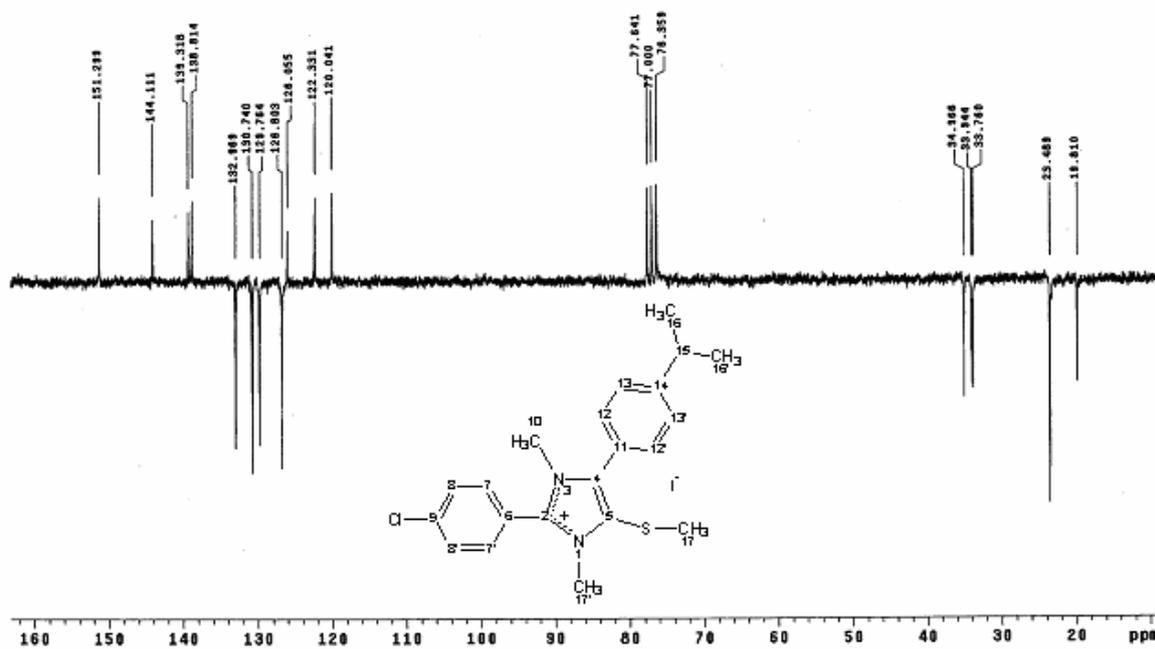


Figura 6.127 - Espectro de RMN ^{13}C (APT) de MI-7.2 (CDCl_3 , 75 MHz).

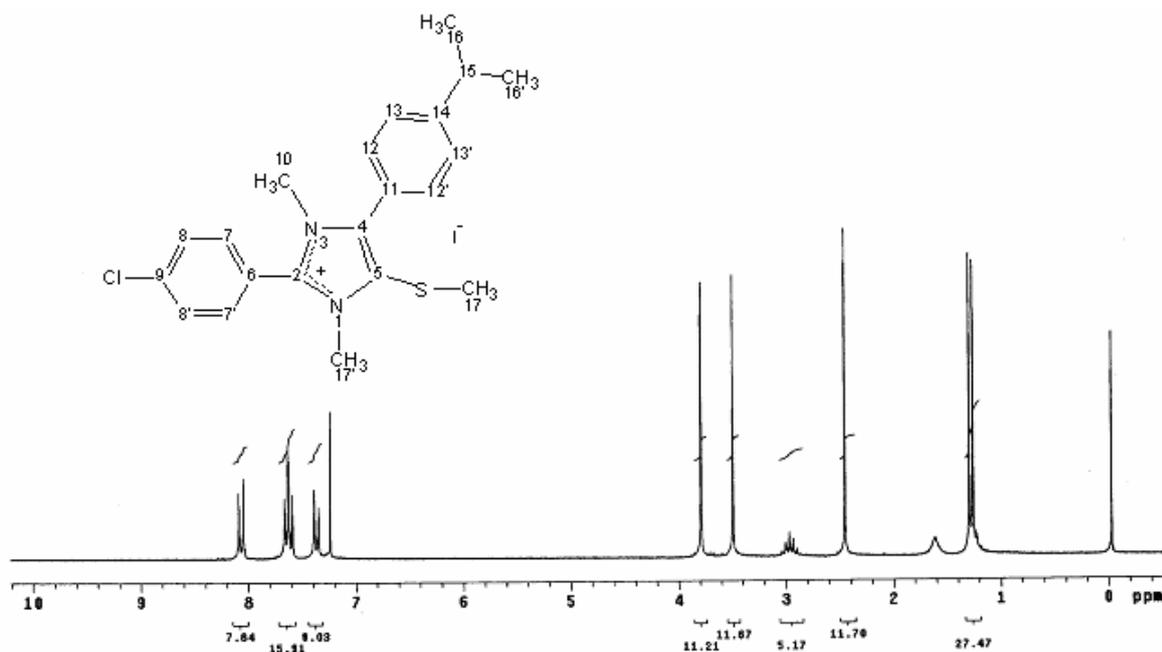


Figura 6.128 - Espectro de RMN ^1H de MI-7.1 (CDCl_3 , 300 MHz).

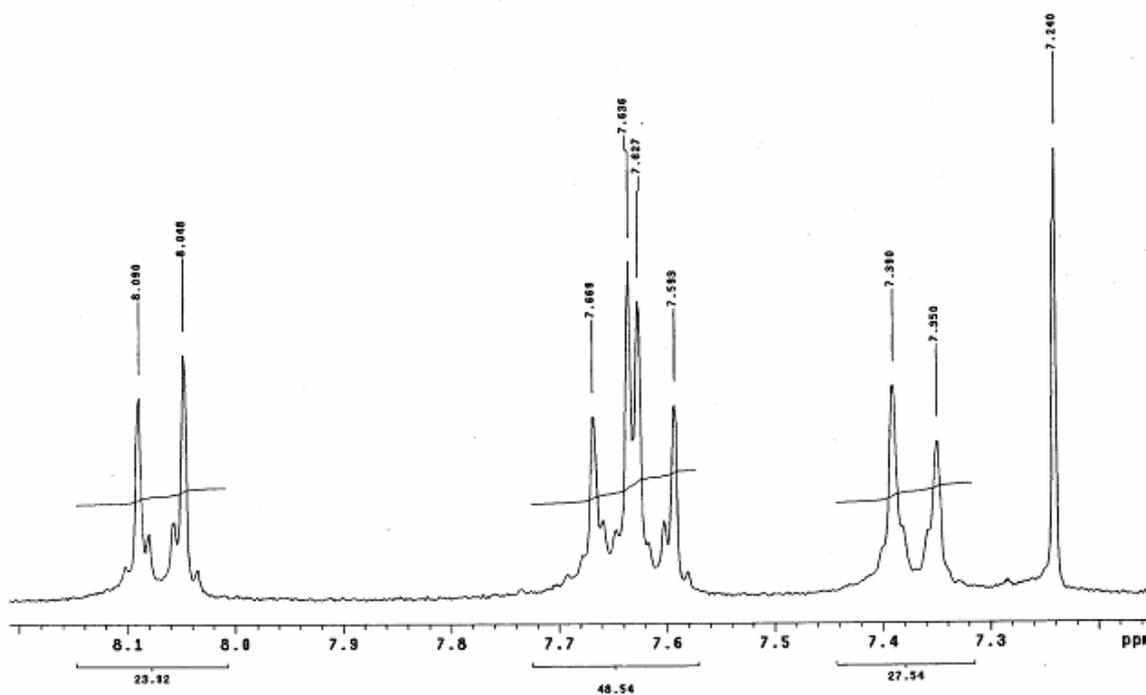


Figura 6.129 - Expansão do espectro de RMN ^1H de MI-7.2 na região δ 7,2 – 8,2 ppm (CDCl_3 , 300 MHz).

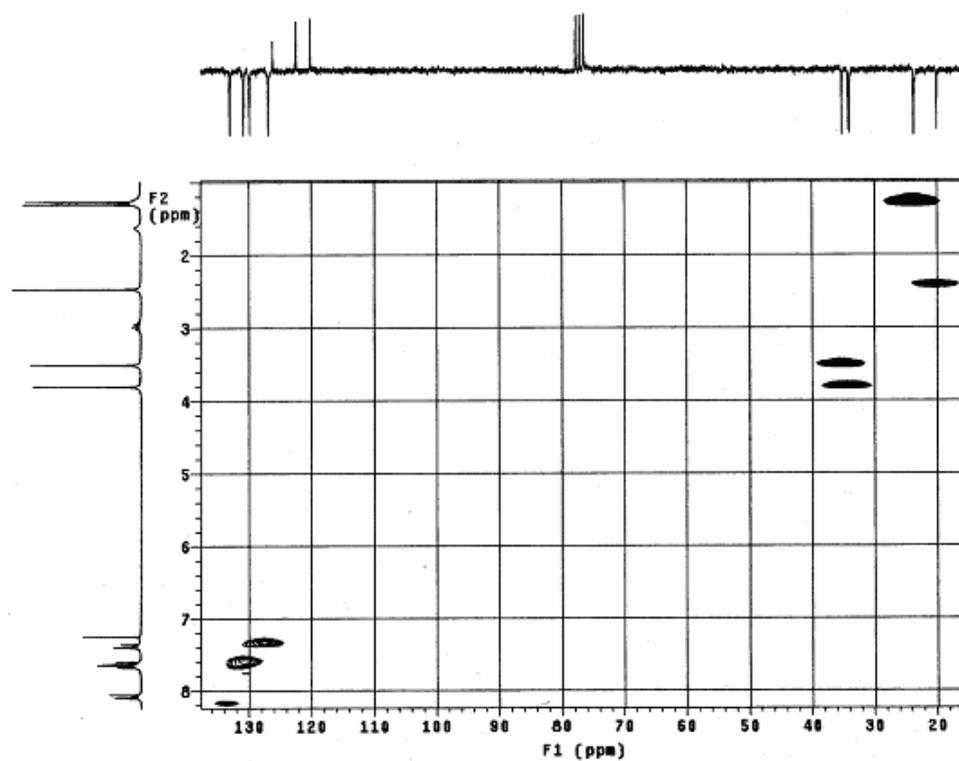


Figura 6.130 - Espectro de correlação heteronuclear (HMQC) de MI-7.2 (CDCl_3 , 300 e 75 MHz).

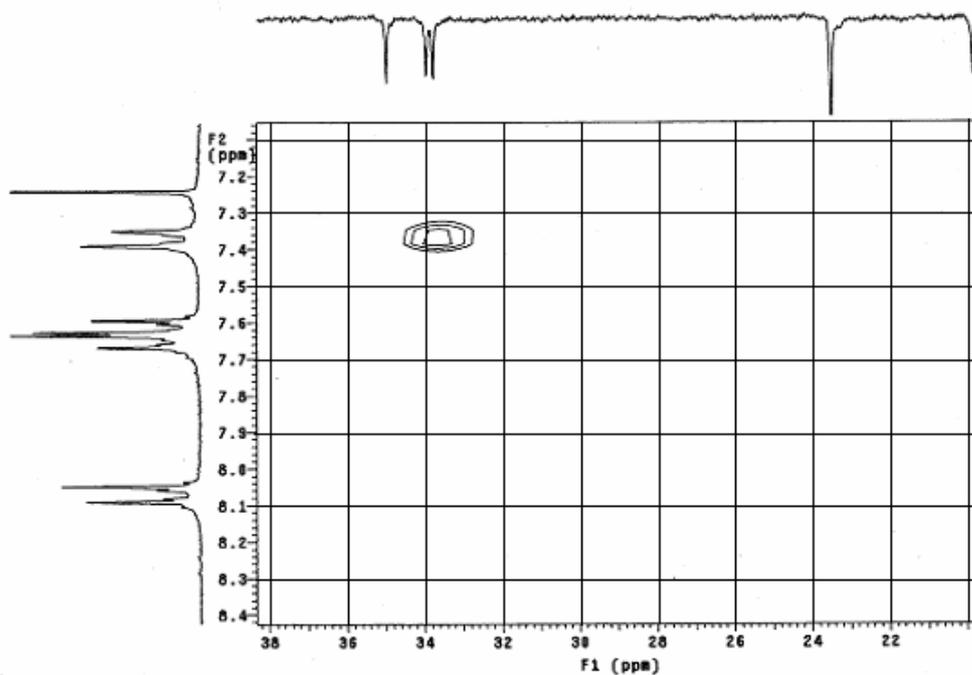


Figura 6.131 - Espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de **MI-7.2** (CDCl_3 , 300 e 75 MHz).

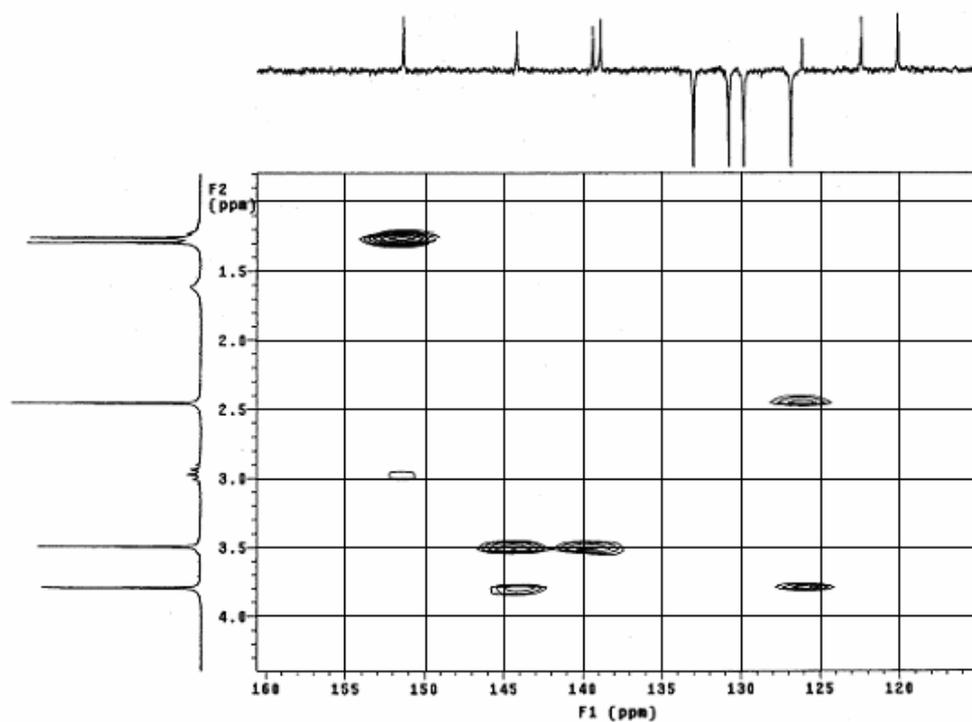


Figura 6.132 - Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de **MI-7.2** na região δ 2,3 – 4,2 ppm (CDCl_3 , 300 e 75 MHz).

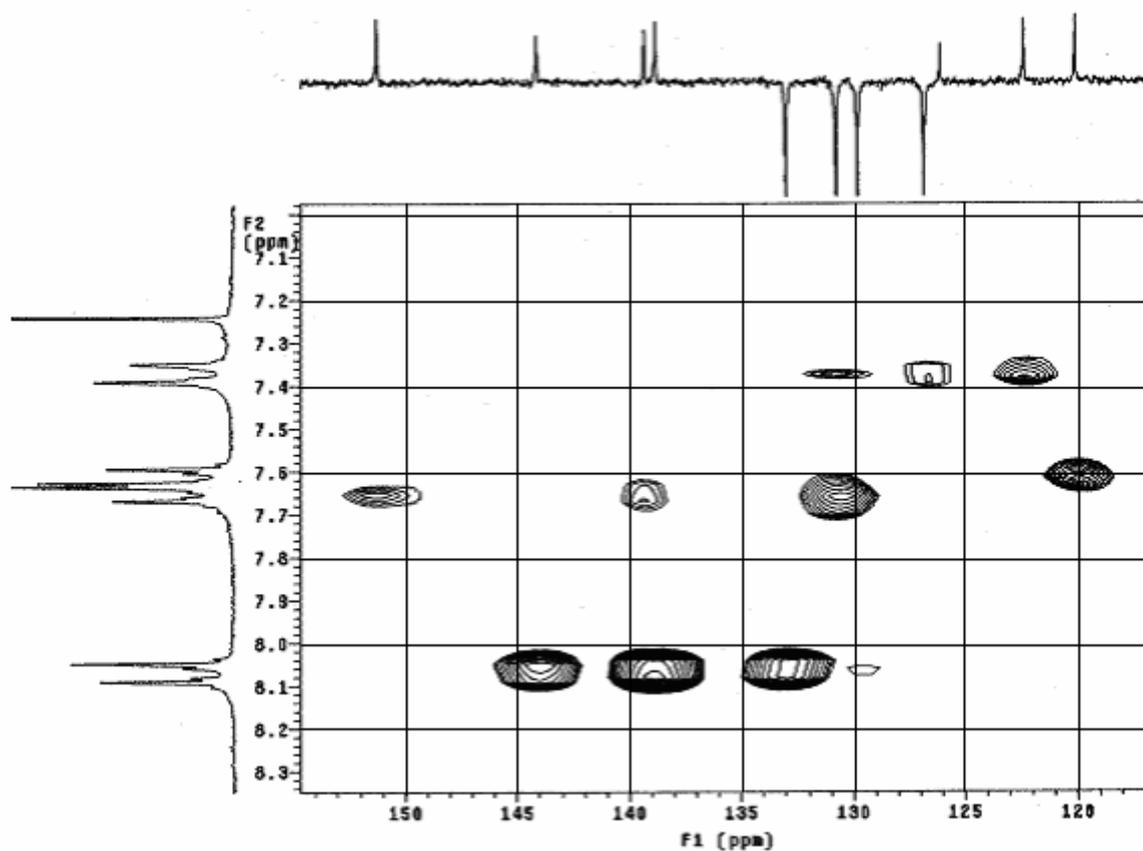


Figura 6.133 - Expansão do espectro de correlação heteronuclear (HMBC) de MI-7.2 na região δ 115 – 150 ppm (CDCl_3 , 300 e 75 MHz).

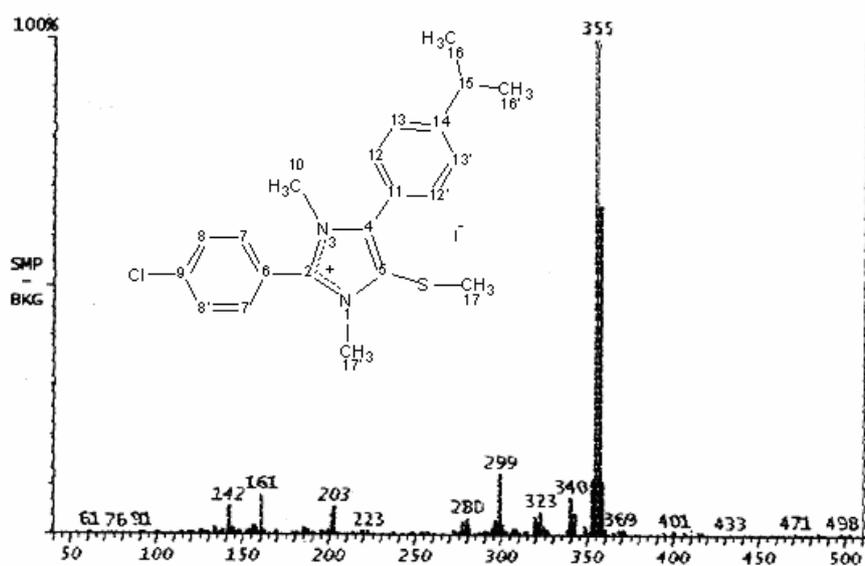


Figura 6.134 - Espectro de massa de MI-7.2.

Capítulo 7 – Anexos

6.1 - Trabalhos publicados em periódicos internacionais no período correspondente ao desenvolvimento desta tese:

6.1.1 - Lira, B. F.; Athayde-Filho; P.F.; Miller, J.; Simas, A .M.; Dias, A. de F.; Vieira, M. J., Synthesis and Characterization of some New Mesoionic 1,3-Thiazolium-5-thiolates via Cyclodehydration and *in situ* 1,3-Dipolar Cycloaddition/Cycloreversion, *Molecules* **2002**, 7, 791-800.

6.1.1 - Athayde-Filho, P. F.; Lira, B. F.; Miller, J.; Simas, A .M.; Dias, A. de F.; Souza Luis, J. A. “Synthesis, Characterization and Crystallographic Studies of Three 2-Aryl-3-methyl-4-aryl-1,3-thiazolium-5-thiolates”, *Synthesis* **2003**, 5, 685-690.

6.1.3 – Lira, B. F.; Miller, J.; Simas A. M.; Athayde-Filho P. F.; Dias A. de F.; Silva R. O.; and Oliveira V. C. “Synthesis and complete assignments of ^1H and ^{13}C NMR spectra of mesoionic 2-(p-trifluoromethylphenyl)-3-methyl-4-(p-tolyl)-1,3-thiazolium-5-thiolate and 2-(p-chlorophenyl)-3-methyl-4-(p-isopropylphenyl)-1,3-thiazolium-5-thiolate”, *Arkivoc*, **2004**, 6, 12-21.

6.2 – Resumo publicado em anais de congressos no período correspondente ao desenvolvimento desta tese:

6.2.1 – IV CONGRESSO BRASILEIRO DE ANÁLISE TÉRMICA E CALORIMETRIA E II CONGRESSO PAN-AMERICANO DE ANALISE TERMICA E CALORIMETRIA - **ABRATEC** – Poços de Caldas - MG – abril 2004. **Titulo do trabalho: Processo de decomposição térmica de mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato.**

6.2.2 – IV CONGRESSO BRASILEIRO DE ANÁLISE TÉRMICA E CALORIMETRIA E II CONGRESSO PAN-AMERICANO DE ANALISE TERMICA E CALORIMETRIA - **ABRATEC** – Poços de Caldas - MG – abril 2004. **Titulo do trabalho: Estudos térmicos e cinéticos de derivados mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato e 1,3-diazólio-5-tiolato.**

6.2.3 – INTERNATIONAL SYMPOSIUM “Nitric Oxide, Cytokines and Inflammation” – Rio de Janeiro – Junho de 2004. Titulo do trabalho: **Endothelium-derived nitric oxide is involved in the vasorelaxant response induced by CMMTT (a mesoionic compound) in rats.**

6.3 – Trabalhos a serem submetidos para publicados em periódicos internacionais:

6.3.1 – Lira, B. F.; Miller, J.; Simas A. M.; Athayde-Filho P. F., A. A. Chiappeta and K. X. F. Ribeiro; **Synthesis Characterization and Evolution of The Activity of Tem Mesoionic Compounds Against Microorganisms.**

6.3.2 – Lira, B. F.; Miller, J.; Simas A. M.; Athayde-Filho P. F.; **Estudos térmicos e cinéticos de derivados mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato e 1,3-diazólio-5-tiolato.**

6.3.3 – Lira, B. F.; Miller, J.; Simas A. M.; Athayde-Filho P. F.; **Titulo do trabalho: Processo de decomposição térmica de mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato.**

6.3.4 – Lira, B. F.; Miller, J.; Simas A. M.; Athayde-Filho P. F. Regiane e Guilherme; **Estudo computacional de raio X da estrutura de derivados mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-2-tiolato através de cálculos semi-empíricos.**

6.1.5 – Lira, B. F.; Miller, J.; Simas A. M.; Athayde-Filho P. F.; **Synthesis and complete assignments of ^1H and ^{13}C NMR spectra of mesoionic 2-(p-chlorophenyl)-3-methyl-4-phenyl-1,3-diazolium-5-thiolate (MI-5.1) and 2-(p-chlorophenyl)-3-methyl-4-(p-isopropyl phenyl)-1,3-diazolium-5-thiolate (MI-5.2).**

6.1.6 – Lira, B. F.; Miller, J.; Simas A. M.; Athayde-Filho P. F.; Pilla V. and Cid B. de Araujo; **Nonlinear absorption of new mesoionic compounds.**

6.1.7 – Lira, B. F.; Miller, J.; Simas A. M.; Athayde-Filho P. F.; **Endothelium-derived nitric oxide is involved in the vasorelaxant response induced by 2-(p-chlorophenyl)-3-methyl-4-(p-methoxyphenyl)-1,3-diazolium-5-thiolate (MI-4.6) in rats.**
