

Universidade Federal de Minas Gerais

Instituto de Ciências Exatas

Departamento de Química

Bruna Vidal Paes

Estudo de reações entre piridoxaldeído e L-aminoácidos na ausência e na presença de zinco(II): o papel do metal no impedimento da ciclização *Pictet-Spengler* por meio de reações *one-pot*

Belo Horizonte

2022

UFMG/ICEX/DQ.1.507

D. 817

Bruna Vidal Paes

Estudo de reações entre piridoxaldeído e L-aminoácidos na ausência e na presença de zinco(II): o papel do metal no impedimento da ciclização *Pictet-Spengler* por meio de reações *one-pot*

Dissertação apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química.

Orientadora: Profa. Dra. Heloisa de Oliveira Beraldo

Coorientador: Prof. Dr. Rafael Pinto Vieira

Belo Horizonte

2022

Ficha Catalográfica

P126e Paes, Bruna Vidal.
2022 Estudo de reações entre piridoxaldeído e L-
D aminoácidos na ausência e na presença de zinco(II)
[manuscrito] : o papel do metal no impedimento da
ciclização Pictet-Spengler por meio de reações one-pot
/ Bruna Vidal Paes. 2022.
113 f. : il., gráfs., tabs.

Orientadora: Heloisa de Oliveira Beraldo.
Coorientador: Rafael Pinto Vieira.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de
Minas Gerais - Departamento de Química.
Inclui bibliografia.
Anexos: f. 106-113.

1. Química inorgânica - Teses. 2. Schiff, Bases de
- Teses. 3. Aminoácidos - Teses. 4. Complexos
metálicos - Teses. 5. Zinco - Teses. 6. Ressonância
magnética nuclear - Teses. 7. Funcionais de densidade
- Teses. 8. Solventes - Teses. 9. Raios X - Difração -
Teses. 10. Compostos de coordenação - Teses. I.
Beraldo, Heloisa de Oliveira, Orientadora. II. Vieira,
Rafael Pinto, Coorientador. III. Título.

CDU 043



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

"Estudo de Reações entre Piridoxaldeído e L-aminoácidos na Ausência e na Presença de Zinco(II): O Papel do Metal no Impedimento da Ciclização Pictet-Spengler por meio de Reações One-pot"

Bruna Vidal Paes

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Profa. Heloisa de Oliveira Beraldo - Orientadora
UFMG

Prof. Rafael Pinto Vieira - Coorientador
UFMG

Profa. Maria Helena de Araujo
UFMG

Profa. Letícia Regina de Souza Teixeira
UFMG

Belo Horizonte, 08 de agosto de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Maria Helena de Araujo, Membro**, em 09/08/2022, às 17:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Letícia Regina de Souza Teixeira, Professora do Magistério Superior**, em 09/08/2022, às 18:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **Heloisa de Oliveira Beraldo, Professora do Magistério**



Superior, em 10/08/2022, às 14:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rafael Pinto Vieira, Professor do Magistério Superior**, em 16/08/2022, às 08:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1653278** e o código CRC **B68C6ABA**.

DEDICATÓRIA

À minha família e amigos, por todo apoio. Em especial, dedico este trabalho à minha querida mãe, um exemplo de coragem e força, por sempre me apoiar e me ensinar a andar na estrada da vida.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Heloisa Beraldo, pelos ensinamentos, atenção, apoio e pela confiança depositada em mim. Agradeço imensamente pelos conselhos, estímulo e por ser minha referência como profissional e pessoa.

Ao meu coorientador, Rafael Pinto Vieira, pelo apoio, atenção, ensinamentos e conselhos.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro.

À Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), pela oportunidade de realizar uma pós-graduação de excelência.

Aos professores Dr. Antônio Carlos Doriguetto (UNIFAL-MG), Dr. Bernardo Lages Rodrigues (UFMG), Dra. Isolda Maria de Castro Mendes (UFMG) e Dr. João Paulo Ataíde Martins (UFMG), pelas colaborações para realização do trabalho.

À professora Dra Rosemeire Brondi Alves pelos ensinamentos e sugestões.

À Andrea Roxana Aguirre Manga por contribuir com este trabalho e por estar sempre disponível para me auxiliar, inclusive nos finais de semana. Agradeço pela boa convivência. Você foi fundamental para conclusão deste trabalho.

Aos colegas de laboratório: Ana Maria da Silva, Alexandre Bizzotto e Gabriel Henrique Cordeiro. Agradeço pelo agradável convívio durante este período.

Aos colegas do Departamento de Química da UFMG, em especial ao Antônio Augusto de Oliveira, Elizabeth Miguel, Júlia Soares e Lucas Lorenzini. Obrigada pelo apoio e agradável convivência.

Aos meus queridos colegas latinos: Alfonso Martinez, Alix Yoselyn, Daniel Andrés, Daniela Motta, Lida Arias, Manuel Ricardo Ramírez e Manuela Puerta, pelo apoio e por me acolherem como família.

Aos meus familiares, em especial à minha mãe, Carla Tatiana, e aos meus irmãos, Felipe e Gabriel, pelo amor, carinho e incentivo.

A Deus pelo sustento e força para suportar os obstáculos.

A todos que de alguma maneira contribuíram para realização deste trabalho.

“A ciência e a vida cotidiana não podem e não devem ser separadas.”

Rosalind Franklin

RESUMO

Bases de Schiff e seus complexos metálicos são conhecidos por apresentarem atividade antimicrobiana, antitumoral, antioxidante, e anti-inflamatória, entre outras. Os aminoácidos e seus derivados são excelentes candidatos a blocos de construção de ligantes devido às suas propriedades de coordenação e importância biológica. Portanto, obter bases de Schiff derivadas de aminoácidos e seus complexos metálicos pode ser uma estratégia interessante de síntese de compostos com potenciais aplicações farmacológicas. Neste trabalho, foram estudadas reações entre piridoxaldeído (Pdx) e os aminoácidos L-histidina (L-His) e L-triptofano (L-Trp) na ausência e na presença de zinco(II). Foi observado que as bases de Schiff derivadas de cloridrato de piridoxal e L-His ou L-Trp não são formadas na ausência de zinco(II), ocorrendo a ciclização dos compostos por meio da reação de *Pictet-Spengler*, com formação de 4-[3-hidroxi-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-4-il]-4,5,6,7-tetrahidropirido[3,4-c]imidazol-6-carboxilato de potássio (1) e ácido 1-[2-metil-3-hidroxi-5-(hidroximetil)piridin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolina-3-carboxílico (2). Foi observado também que essas reações são altamente diastereosseletivas, produzindo majoritariamente um diastereoisômero, que foi identificado por técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) bidimensionais (NOESY e ROESY). Cálculos computacionais, usando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) com o funcional de troca-correlação híbrido B3LYP e função de base 6-311++G**, foram usados para determinar a variação de energia livre de Gibbs (ΔG°) dessas reações de ciclização, levando-se em consideração os solventes utilizados em cada caso. As espécies (bases de Schiff e compostos cíclicos) presentes em pH 6 (pH das reações) foram determinadas usando-se o *software Chemicalize*. Foi encontrado um valor de $\Delta G^\circ_{\text{cic}} < 0$ para a etapa de ciclização da base de Schiff derivada de L-His [Pdx-L-His] com formação do composto cíclico *cis* (isômero encontrado experimentalmente) e um valor de $\Delta G^\circ_{\text{cic}} > 0$ para etapa de ciclização da mesma base de Schiff com formação do composto *trans*, sugerindo que a formação do composto *trans* não é termodinamicamente favorável. Para as etapas de ciclização da base de Schiff derivada de L-Trp [Pdx-L-Trp] para formação de ambos os isômeros, *cis* e *trans*, foram encontrados valores de $\Delta G^\circ_{\text{cic}} < 0$, sugerindo que ambos são termodinamicamente favoráveis. A reação *one-pot* de Pdx com L-His na presença de acetato de zinco di-hidratado deu origem ao complexo [Zn(Pdx-L-His)].3H₂O (C1). A mesma reação com cloreto de zinco(II) deu origem ao complexo [Zn(Pdx-L-His)(H₂O)].1,5H₂O (C2). O complexo [Zn(Pdx-L-Trp)(H₂O)].1,5H₂O (C3) foi obtido pela reação entre cloridrato de piridoxal, L-Trp e acetato de zinco(II) di-hidratado e a

reação com cloreto de zinco(II), deu origem ao complexo $[\text{Zn}(\text{Pdx-L-Trp})(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**C4**). Da reação de síntese do composto (**C1**), foram obtidos cristais cuja estrutura cristalográfica foi determinada por difração de raios X como sendo um composto binuclear $[\text{Zn}_2(\text{Pdx-L-His})_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]\cdot 6,33\text{H}_2\text{O}$ (**C1A**). Os resultados sugerem que as bases de Schiff [Pdx-L-His] e [Pdx-L-Trp] só podem ser obtidas na forma de seus complexos de zinco(II), e que o metal teria o papel de impedir a ciclização dos compostos por meio da formação de seus compostos de coordenação.

Palavras-chave: Bases de Schiff. Aminoácidos Piridoxaldeído. Ciclização. Zinco(II).

ABSTRACT

Schiff base and their metal complexes are known to have antimicrobial, antitumor, antioxidant, and anti-inflammatory activities, among others. Amino acids and their derivatives are excellent building blocks to form ligands due to their coordination properties and biological importance. Therefore, obtaining Schiff bases derivatives from amino acids and their metal complexes can be an interesting strategy for the synthesis of compounds with potential pharmacological applications. In the present work, reactions between pyridoxaldehyde (Pdx) and L-histidine (L-His) or L-tryptophan (L-Trp) were studied in the absence and presence of zinc(II). It has been observed that Schiff bases derived from pyridoxal hydrochloride and L-His or L-Trp are not formed in the absence of zinc(II). Cyclization of compounds occurs through the Pictet-Spengler reaction with formation of 4-[3-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-2-methylpyridin-4-yl]-4,5,6,7-tetrahydropyridine[3,4-c]imidazole-6-carboxylate of potassium (**1**) and 1-[2-methyl-3-hydroxy-5-(hydroxymethyl)pyridin-4-yl]-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline-3-carboxylic acid (**2**). It was also observed that these reactions are highly diastereoselective, producing mostly one diastereoisomer, which was identified by two-dimensional Nuclear Magnetic Resonance (NMR) techniques (NOESY and ROESY). Computational calculations using the Density Functional Theory (DFT) with the hybrid exchange-correlation functional (B3LYP) and 6-311++G** basis set were used to determine the Gibbs free energy (ΔG°) of these cyclization reactions taking into account the solvents used in each case. The species (Schiff bases and cyclic compounds) present in pH 6 (pH of reactions) were determined using the chemicalize software. A value of $\Delta G^\circ_{\text{cic}} < 0$ for the cyclization step of the L-His Schiff base derivative of L-His [Pdx-L-His], with the formation of the *cis* isomer (isomer found experimentally) and a value of $\Delta G^\circ_{\text{cic}} > 0$ for the cyclization step with the formation of the *trans* isomer, suggesting that the formation of the *trans* compound is not thermodynamically favorable. Values of $\Delta G^\circ_{\text{cic}} < 0$ were found for the cyclization of L-Trp Schiff base derivative [Pdx-L-Trp] with formation of both *cis* and *trans* isomers, suggesting that both are thermodynamically favorable. The one-pot reaction of Pdx with L-His in the presence of zinc acetate dihydrate gave rise to the complex [Zn(Pdx-L-His)].3H₂O (**C1**). The same reaction with zinc(II) chloride gave rise to the complex [Zn(Pdx-L-His)(H₂O)].1.5H₂O (**C2**). The complex [Zn(Pdx-L-Trp)(H₂O)].1.5H₂O (**C3**) was obtained by the reaction between pyridoxal hydrochloride, L-Trp and zinc acetate dihydrate and the reaction with zinc(II) chloride gave rise to the complex [Zn(Pdx-L-Trp)(H₂O)].H₂O (**C4**). From the synthesis reaction of compound (**C1**) crystals were obtained crystals whose

structure was determined by X-ray diffraction as being the binuclear compound $[\text{Zn}_2(\text{Pdx-L-His})_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})] \cdot 6.33\text{H}_2\text{O}$ (**C1A**). The results suggest that the Schiff bases [Pdx-L-His] and [Pdx-L-Trp] can only be obtained in the form of their zinc(II) complexes and that the metal would have the role of preventing the cyclization of the compounds by the formation of their coordination compounds.

Keywords: Schiff bases. Amino acids. Pyridoxaldehyde. Cyclization. Zinc(II).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1.1. Bioatividades das bases de Schiff e seus complexos.....	22
Figura 1.1.2. Vitâmeros em suas formas fosfatadas e não fosfatadas.....	25
Figura 1.1.3. Conformações de bases de Schiff formadas entre piridoxal e α -aminoácidos.....	25
Figura 1.1.4. Processo de transaminação de aminoácidos na presença de metais divalentes.....	27
Figura 1.2.1. Base de Schiff derivada de L-histidina e ferroceno (1a) e seu complexo com Zn(II) (1b).....	31
Figura 1.3.1. Reações que entre piridoxal e L-aminoácidos que geram compostos cíclicos.....	33
Figura 2.2.1. Esquema de síntese do composto 4-[3-hidroxi-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-4-il]-4,5,6,7-tetrahidropirido[3,4-c]imidazol-6-carboxilato de potássio (1).....	40
Figura 2.2.2. Esquema de síntese do composto ácido 1-[2-metil-3-hidroxi-5-(hidroximetil)piridin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolina-3-carboxílico (2).....	40
Figura 2.3.1. Esquema de síntese do composto [Zn(Pdx-L-His)].3H ₂ O (C1).....	41
Figura 2.3.2. Esquema de síntese do composto [Zn(Pdx-L-His)(H ₂ O)].1,5H ₂ O (C2).....	41
Figura 2.3.3. Esquema de síntese do composto [Zn(Pdx-L-Trp)(H ₂ O)].1,5 (C3).....	42
Figura 2.3.4. Esquema de síntese do composto [Zn(Pdx-L-Trp)(H ₂ O)].H ₂ O (C4).....	42
Figura 3.1.1. Mecanismo geral para reação entre L-histidina e aldeídos.....	45
Figura 3.1.2. Esquema de síntese do composto cíclico 1 e dos compostos de zinco C1 e C2	46
Figura 3.2.1. Curva TGA, DrTGA e DTA obtidas para o complexo C1 (25-600 °C, razão de aquecimento de 10 °C/min, N ₂).....	48
Figura 3.2.2. Curva TGA, DrTGA e DTA obtidas para o complexo C2 (33-600 °C, razão de aquecimento de 10 °C/min, N ₂).....	48
Figura 3.2.3. Espectros de absorção na região do infravermelho do composto cíclico (1) e seus reagentes de partida: cloridrato de piridoxal e cloridrato de L-histidina monohidratada.....	50
Figura 3.2.4. Espectros de absorção na região do infravermelho do complexo (C1) e seus	

reagentes de partida: cloridrato de piridoxal e cloridrato de L-histidina monohidratada.....	51
Figura 3.2.5. Espectros de absorção na região do infravermelho do complexo (C2) e seus reagentes de partida: cloridrato de piridoxal e cloridrato de L-histidina monohidratada.....	53
Figura 3.2.6. Espectro de RMN ¹ H do composto cíclico 1, obtido em em D ₂ O (400 MHz).....	56
Figura 3.2.7. Espectros de RMN ¹ H dos reagentes de partida e do composto cíclico 1, obtidos em D ₂ O (400 MHz).....	57
Figura 3.2.8. Espectros de RMN ¹³ C e DEPT-135 do composto cíclico 1, obtidos em D ₂ O (100 MHz) (referência interna: 1,4-dioxano).....	58
Figura 3.2.9. Espectro NOESY do composto cíclico 1 em D ₂ O.....	59
Figura 3.2.10. Espectro de RMN ¹ H do complexo C1, obtido em DMSO- <i>d</i> ₆ (600 MHz).....	60
Figura 3.2.11. Espectro de RMN ¹ H do reagente de partida (cloridrato de piridoxal), do composto cíclico 1 e do complexo C1, obtido em DMSO- <i>d</i> ₆ (600 MHz).....	61
Figura 3.2.12. Espectro de RMN ¹ H do complexo C2, obtido em DMSO- <i>d</i> ₆ (600 MHz).....	62
Figura 3.2.13. Espectro de RMN ¹ H do reagente de partida (cloridrato de piridoxal), do composto cíclico 1 e do complexo C2, obtidos em DMSO- <i>d</i> ₆ (600 MHz).....	63
Figura 3.3.1. Estrutura cristalográfica do composto [Zn ₂ (Pdx-L-His) ₂ Cl(H ₂ O)].6,33H ₂ O (C1A) representada por diagrama ORTEP.....	67
Figura 4.1.1. Mecanismo geral da reação entre β-ariletilaminas e aldeídos.....	70
Figura 4.1.2. Esquema de síntese do composto cíclico 2 e dos compostos de zinco C3 e C4.....	72
Figura 4.2.1. Curva TGA, DrTGA e DTA obtidas para o complexo C3 (26-600 °C, razão de aquecimento de 10 °C/min, N ₂).....	74
Figura 4.2.2. Curva TGA, DrTGA e DTA obtidas para o complexo C4 (33-600 °C, razão de aquecimento de 10 °C/min, N ₂).....	74
Figura 4.2.3. Espectros de absorção na região do infravermelho do composto cíclico (2) e seus reagentes de partida: cloridrato de piridoxal e L-triptofano.....	76
Figura 4.2.4. Espectros de absorção na região do infravermelho do complexo (C3) e seus reagentes de partida: cloridrato de piridoxal e L-triptofano.....	77

Figura 4.2.5. Espectros de absorção na região do infravermelho do complexo (C4) e seus reagentes de partida: cloridrato de piridoxal e L-triptofano.....	79
Figura 4.2.6. Espectro de RMN ¹ H do composto cíclico 2 (400 MHz).....	82
Figura 4.2.7. Espectros de RMN ¹ H dos reagentes de partida e do composto cíclico 2 (400 MHz).....	83
Figura 4.2.8. Espectros de RMN ¹³ C e DEPT-135 do composto cíclico 2 (100 MHz).....	84
Figura 4.2.9. Espectro de ROESY do composto cíclico 2 (600 MHz).....	85
Figura 4.2.10. Espectro de ¹ H RMN do composto de coordenação [Zn(Pdx-L-Trp)(H ₂ O)].1,5H ₂ O (C3) (400 MHz).....	86
Figura 4.2.11. Espectros de ¹ H RMN dos reagentes de partida e do complexo [Zn(Pdx-L-Trp)(H ₂ O)].1,5H ₂ O (C3) (400 MHz).....	87
Figura 4.2.12. Espectros de ¹³ C e DEPT-135 do complexo C3 (100 MHz).....	88
Figura 4.2.13. Espectro de ¹ H do complexo C4 (400 MHz).....	89
Figura 4.2.14. Espectros de ¹ H RMN dos reagentes de partida e do complexo C4 (400 MHz).....	90
Figura 4.2.15. Espectros de ¹³ C e DEPT-135 do complexo C4 (100 MHz).....	90
Figura 5.1.1. Estrutura dos compostos cíclicos 4-[3-hidroxi-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-4-il]-4,5,6,7-tetrahidropirido[3,4-c]imidazol-6-carboxilato de potássio (1) e ácido 1-[2-metil-3-hidroxi-5-(hidroximetil)piridin-4-il]-1,2,3,4-tetrahydro-β-carbolina-3-carboxílico(2).....	95
Figura 5.1.2. Espécies majoritárias da base de Schiff derivada de piridoxaldeído e L-histidina [Pdx-L-His] em uma faixa de pH de 0-14, com destaque para espécie majoritária em pH 6.....	96
Figura 5.1.3. Espécies majoritárias dos reagentes, intermediários e produtos das reações em pH 6.....	96
Figura 5.1.4. Estruturas otimizadas da etapa de ciclização base de Schiff [Pdx-L-His] e os respectivos valores de ΔG ^o _{cie} para formação dos isômeros <i>cis</i> e <i>trans</i>	97
Figura 5.1.5. Estruturas otimizadas da etapa de ciclização da base de Schiff [Pdx-L-Trp] e os respectivos valores de ΔG ^o _{cie} para formação dos isômeros <i>cis</i> e <i>trans</i>	98
Figura 5.1.6. Distribuição das densidades eletrônicas dos orbitais HOMO para as bases de Schiff e compostos cíclicos <i>cis</i> e <i>trans</i>	100

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1.1. Tipo de eletrólito pra soluções 10^{-3} mol L ⁻¹ em DMF ou DMSO.....	38
Tabela 3.2.1. Cores, faixas de temperatura de decomposição, massas molares e rendimentos das reações para o composto cíclico 1 e os compostos de coordenação C1 e C2	47
Tabela 3.2.2. Análise elementar, fórmula e condutividade molar dos compostos C1 e C2	47
Tabela 3.2.3. Principais bandas observadas nos espectros de absorção na região do infravermelho da L-histidina, piridoxal e dos compostos 1 , C1 e C2	54
Tabela 3.2.4. Dados de RMN ¹³ C, DEPT-135 e ¹ H (400 MHz) do composto 1 (D ₂ O), incluindo resultados obtidos por 2D RMN HMQC (¹ J _{HC}), HMBC (ⁿ J _{HC} , n= 2 e 3), COSY (ⁿ J _{HH} , n= 2 e 3) e NOESY (¹ H- ¹ H).....	64
Tabela 3.2.5. Dados de RMN ¹³ C, DEPT-135 e ¹ H (400 MHz) dos compostos C1 e C2 (DMSO-d ₆), incluindo resultados obtidos por 2D RMN HMQC (¹ J _{HC}), COSY (ⁿ J _{HH} , n= 2 e 3).....	65
Tabela 3.3.1. Parâmetros cristalográficos para o complexo de zinco [Zn ₂ (Pdx-L-His) ₂ Cl(H ₂ O)].6,33H ₂ O (C1A).....	66
Tabela 3.3.2. Principais comprimentos de ligação (Å) do composto C1A	68
Tabela 3.3.3. Principais ângulos de ligação (°) do composto C1A	68
Tabela 4.2.1. Cores, faixas de temperatura de decomposição, massas molares e rendimentos das reações para o composto cíclico 2 e os compostos de coordenação C3 e C4	73
Tabela 4.2.2. Análise elementar, fórmula e condutividade molar dos complexos C3 e C4	73
Tabela 4.2.3. Principais bandas observadas nos espectros de infravermelho do L-triptofano, cloridrato de piridoxal, composto cíclico 2 e complexos C3 e C4	80
Tabela 4.2.4. Dados de RMN ¹³ C, DEPT-135 e ¹ H (400 MHz) do composto 2 (DMSO-d ₆), incluindo resultados obtidos por 2D RMN HMQC (¹ J _{HC}), HMBC (ⁿ J _{HC} , n= 2 e 3), COSY (ⁿ J _{HH} , n= 2 e 3) e ROESY (¹ H- ¹ H).....	92
Tabela 4.2.5. Dados de RMN ¹³ C, DEPT-135 e ¹ H (400 MHz) dos complexos C3 e C4 (DMSO-d ₆), incluindo resultados obtidos por 2D RMN HMQC (¹ J _{HC}), COSY (ⁿ J _{HH} , n= 2 e 3).....	93

Tabela 5.1.1. Valores de ΔG° para as etapas de ciclização de ambos os isômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> e energias dos orbitais HOMO e LUMO das bases de Schiff e produtos cíclicos.....	99
Tabela 5.1.2. Descritores calculados para as bases de Schiff e isômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> dos compostos cíclicos.....	100

LISTA DE ABREVIATURAS

Pdx-L-His	ácido	(2S)-2- {[3-hidróxi-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-4-il]metilideno }amino]-3-(1H-imidazol-4-il)propanoico
Pdx-L-Trp	ácido	(2S)-2- {[3-hidróxi-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-4-il]metilideno }amino]-3-(1H-indol-3-il)propanoico
MM	Massa molar	
TD	Temperatura de decomposição	
TG	Análise termogravimétrica	
IV	Espectroscopia na região do infravermelho	
CHN	Análise elementar de hidrogênio, carbono e nitrogênio	
DRX	Difratometria de Raios X	
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio	
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13	
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer	
HMQC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation	
COSY	Correlation Spectroscopy	
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy	
ROESY	Rotating-Frame Overhauser Enhancement Spectroscopy	
Hz	Hertz	
MHz	MegaHertz	
↑	Convenção no DEPT 135 para CH e CH ₃	
↓	Convenção no DEPT 135 para CH ₂	
<i>J</i>	Constante de acoplamento	
² <i>J</i> _{CH}	Correlação a longa distância (duas ligações)	
³ <i>J</i> _{CH}	Correlação a longa distância (três ligações)	
δ _H	Deslocamento químico em ppm do hidrogênio	
δ _C	Deslocamento químico em ppm do carbono 13	
DMSO	Dimetilsulfóxido	
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado	
MeOH	Metanol	
DMF	4,4-dimetilformamida	
D ₂ O	Água deuterada	

<i>s</i>	Singleto
<i>d</i>	Dupleto
<i>dd</i>	Dupleto duplo
<i>t</i>	Tripleto
<i>m</i>	Multipleto
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ClogP	Coefficiente de partição octan-1-ol/água calculado
TPSA	Topological Polar Surface Area
HBA	Hydrogen Bond Acceptor
HBD	Hydrogen Bond Donor
SMILES	Simplified Molecular Input Line Entry Specification
DFT	Density Functional Theory
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
ΔG°	Variação da energia livre de Gibbs padrão

SUMÁRIO

Capítulo 1. Introdução	22
1.1.BASES DE SCHIFF E SEUS COMPLEXOS METÁLICOS: PERFIL FARMACOLÓGICO.....	22
Bases de Schiff derivadas de aminoácidos e seus complexos metálicos.....	23
Bases de Schiff derivadas de piridoxal e aminoácidos e seus complexos metálicos.....	24
1.2. ZINCO: IMPORTÂNCIA BIOLÓGICA.....	28
Química de coordenação do zinco e funções biológicas.....	29
Compostos de zinco com ligantes do tipo base de Schiff derivadas de aminoácidos.....	31
1.3.SÍNTESES <i>ONE-POT</i> PARA OBTENÇÃO DE COMPLEXOS METÁLICOS DE BASES DE SCHIFF COM AMINOÁCIDOS.....	31
Sínteses <i>one-pot</i> com zinco.....	33
1.4.PLATAFORMAS VIRTUAIS PARA PREDIÇÃO DE PROPRIEDADES FÍSICAS E QUÍMICAS.....	34
O programa <i>Chemicalize</i>	35
1.5.ESTUDO TEÓRICO DA TERMODINÂMICA DAS REAÇÕES.....	36
1.6.OBJETIVOS DO TRABALHO.....	36
Capítulo 2. Parte Experimental	38
2.1.EQUIPAMENTOS E PROCEDIMENTOS.....	38
Pesagens.....	38
Ponto de fusão (PF).....	38
Análise elementar (CHN).....	38
Medidas de Condutimetria.....	38
Termogravimetria (TG).....	38
Espectroscopia de infravermelho (IV).....	38
Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	39
Difratometria de Raios X de monocristal (DRX).....	39
Reagentes.....	39
2.2.SÍNTESE DOS COMPOSTOS CÍCLICOS DERIVADOS DE PIRIDOXAL E L-AMINOÁCIDOS.....	39
Preparação do 4-[3-hidroxi-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-4-il]-4,5,6,7-tetrahidropirido[3,4-c]imidazol-6-carboxilato de potássio (1).....	39

Preparação do ácido 1-[2-metil-3-hidroxi-5-(hidroximetil)piridin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolina-3-carboxílico (2).....	40
2.3.SÍNTESE DOS COMPLEXOS DE ZINCO COM BASES DE SCHIFF DERIVADAS DE PIRIDOXAL E L-AMINOÁCIDOS POR MEIO DE REAÇÕES <i>ONE-POT</i>	40
Preparação do composto [Zn(Pdx-L-His)].3H ₂ O (C1).....	40
Preparação do composto [Zn(Pdx-L-His)(H ₂ O)].1,5H ₂ O (C2).....	41
Preparação do composto [Zn(Pdx-L-Trp)(H ₂ O)].1,5 (C3).....	41
Preparação do composto [Zn(Pdx-L-Trp)(H ₂ O)].H ₂ O (C4).....	42
2.4.CÁLCULOS COMPUTACIONAIS.....	42
Predição das propriedades físicas, químicas e farmacocinéticas.....	43
Teoria do Funcional de Densidade (do inglês, <i>Density Functional Theory</i> , DFT).....	43
Capítulo 3. Diastereosseletividade de uma reação de Pictet-Spengler envolvendo L-histidina e piridoxaldeído: efeito da presença de zinco(II) no impedimento dessa reação.....	44
3.1.SÍNTESE DE UM COMPOSTO CÍCLICO E TRÊS COMPLEXOS DE ZINCO(II) DERIVADOS DE PIRIDOXAL E L-HISTIDINA.....	44
3.2.CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO CÍCLICO E DOS COMPLEXOS DE ZINCO(II) DERIVADOS DE PIRIDOXAL E L-HISTIDINA.....	46
Propriedades físicas.....	46
Análise elementar, térmica e condutividade molar.....	47
Espectros de infravermelho.....	49
Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	55
3.3.ESTRUTURA CRISTALOGRÁFICA.....	66
Capítulo 4. Diastereosseletividade de uma reação de Pictet-Spengler envolvendo L-triptofano e piridoxaldeído: efeito da presença do zinco(II) no impedimento dessa reação.....	70
4.1.SÍNTESE DE UM COMPOSTO CÍCLICO E DOIS COMPLEXOS DE ZINCO(II) DERIVADOS DE PIRIDOXAL E L-TRIPTOFANO.....	70
4.2.CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO CÍCLICO E DOS COMPLEXOS DE ZINCO(II) DERIVADOS DE PIRIDOXAL E L-TRIPTOFANO.....	73
Propriedades físicas.....	73
Análise elementar, térmica e condutividade molar.....	73

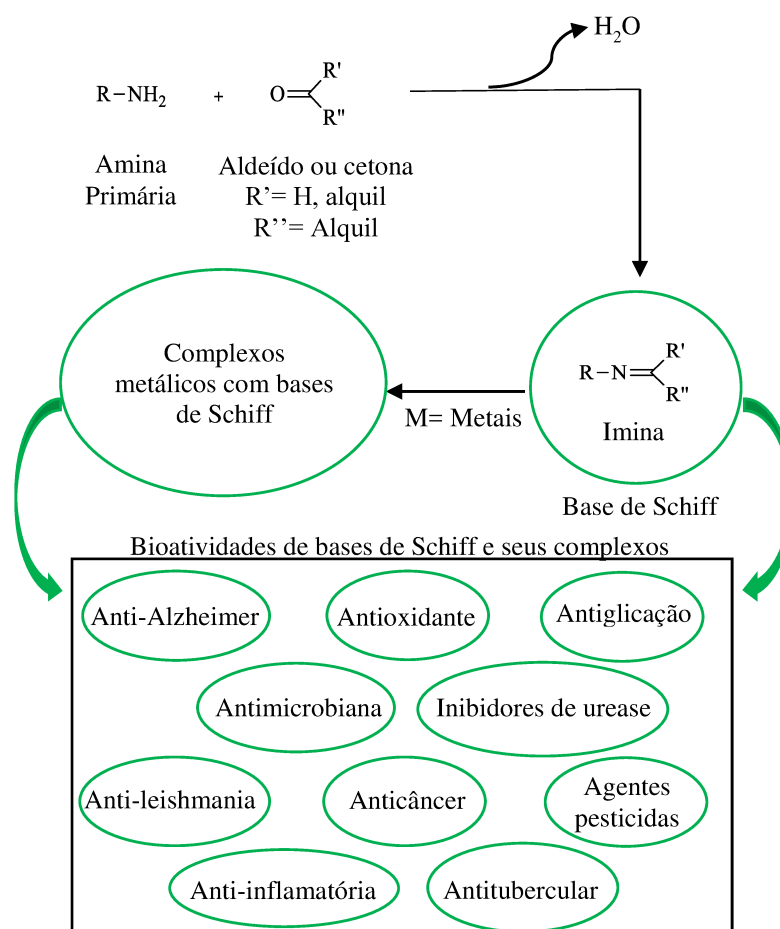
Espectros de infravermelho.....	75
Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	81
Capítulo 5. Estudo termodinâmico das reações de ciclização de Pictet-Spengler entre piridoxaldeído e L-aminoácidos usando DFT.....	94
5.1. ESTUDOS DFT DA FORMAÇÃO DE COMPOSTOS CÍCLICOS A PARTIR DE BASES DE SCHIFF DERIVADAS DE L-AMINOÁCIDOS.....	94
Especiação química dos componentes das reações entre piridoxaldeído e L-Histidina/L-Triptofano.....	95
Otimização das estruturas e cálculo da ΔG° das etapas de ciclização usando DFT.....	96
Propriedades fármaco-similares.....	100
Capítulo 6. Conclusões.....	102
ANEXOS.....	105

Capítulo 1. Introdução

1.1. BASES DE SCHIFF E SEUS COMPLEXOS METÁLICOS: PERFIL FARMACOLÓGICO

As bases de Schiff são uma classe de compostos que possuem o grupo funcional imina e foram relatadas pela primeira vez por Hugo Schiff, cerca de 150 anos atrás (1864).¹ A fórmula geral dessa classe é $RN=R'R''$ e são sintetizadas pela condensação de um aldeído ou cetona e uma amina primária. O carbono eletrofílico e o nitrogênio nucleofílico da ligação $C=N$ fornecem ótimas oportunidades de ligação com diferentes nucleófilos e eletrófilos.^{1,2} Eletrófilos como íons metálicos formam diferentes complexos com bases de Schiff. As bioatividades de ligantes e complexos metálicos derivados de bases de Schiff têm sido amplamente investigadas (Figura 1.1.1).^{1,3}

Figura 1.1.1. Bioatividades das bases de Schiff e seus complexos (Adaptado).¹



¹ A. Hameed, M. al-Rashida, M. Uroos, S. A. Ali, K. M. Khan, *Expert. Opin. Ther. Pat.* 27 (2017) 63.

² A. Catalano, M. S. Sinicropi, D. Iacopetta, J. Ceramella, A. Mariconda, C. Rosano, E. Scali, C. Saturnino, P. Longo, *Appl. Sci.* 11 (2021) 6027.

³ H. Beraldo. *The Role of Metal Coordination in the Antineoplastic Effects of Schiff-Base-Derived Compounds*. EIBC, 2011.

Estudos mostram que a coordenação do nitrogênio da azometina com os íons metálicos impede significativamente a clivagem hidrolítica da ligação C=N, portanto, as bases de Schiff são consideradas agentes complexantes versáteis que coordenam com quase todos os metais.^{2,4,5,6} A ligação da azometina é muito importante no projeto de elaboração da arquitetura dos ligantes base de Schiff, no qual esqueletos de estruturas biologicamente ativas são unidos por essa ligação, permitindo acesso a vastas bibliotecas de híbridos moleculares.¹

Sabe-se que a síntese de compostos de coordenação a partir de ligantes que tenham atividade biológica conhecida pode resultar em um efeito sinérgico, contribuindo para interessantes atividades farmacológicas.⁷ Com isso, os ligantes bases de Schiff e seus complexos metálicos são conhecidos por apresentarem diversas aplicações farmacológicas, atuando como agentes antitumorais^{8,9,10,11}, antimicrobianos^{12,13}, antioxidantes^{14,15}, anti-inflamatórios¹⁶, entre outros (Figura 1.1.1).

Bases de Schiff derivadas de aminoácidos e seus complexos metálicos

Aminoácidos são moléculas que possuem o grupo amino (-NH₂) e o grupo carboxila (-COOH), estando presentes na estrutura de todas as proteínas. Existem vinte aminoácidos comuns encontrados em proteínas que são chamados de α -aminoácidos, pois eles tem um grupo carboxila e um grupo amino ligados no mesmo átomo de carbono (carbono- α).¹⁷

Além disso, os aminoácidos são encontrados em produtos naturais, como os antibióticos bacitracina e vancomicina, estando presentes também nos peptídeos, como a insulina.¹⁷ São componentes indispensáveis na química medicinal e estão se tornando cada vez mais presentes em novos medicamentos devido a algumas tendências, entre elas: (1) o desejo da indústria farmacêutica em “escapar das planícies” e elaborar moléculas com arquitetura em três

⁴ P. Di Bernardo, P. L. Zamonato, S. Tamburini, P. Tomasin, P. A. Vigato, Dalton Trans. 39 (2006) 4711.

⁵ X. Liu, J.-R. Hamon, Coord. Chem. Rev. 389 (2019) 94.

⁶ K. Buldurun, N. Turan, A. Savcı, N. Colak, J. Saudi Chem. Soc. 23 (2019) 205.

⁷ L. Lekha, K. K. Raja, G. Rajagopal, D. Easwaramoorthy, J. Mol. Struct. 1056 (2014) 307.

⁸ Y. Sun, Y. Lu, M. Bian, Z. Yang, X. Ma, W. Liu. Eur. J. Med. Chem. 211 (2021) 113098.

⁹ N. Mishra, K. Poonia, N. Sharma, S.-K. Soni, D. Kumar. Polyhedron, 120 (2016) 196.

¹⁰ J. Ceramella, A. Mariconda, D. Iacopetta, C. Saturnino, A. Barbarossa, A. Caruso, C. Rosano, M. S. Sinicropi, P. Longo. Bioorg. Med. Chem. Lett. 30 (2020) 126905.

¹¹ D. Iacopetta, C. Rosano, M. Sirignano, A. Mariconda, J. Ceramella, M. Ponassi, C. Saturnino, M. S. Sinicropi, P. Longo, Pharmaceuticals. 13 (2020) 91.

¹² D. Kumar, N. Sharma, M. Nair, J. Biol. Inorg. Chem. 22 (2017) 535.

¹³ N. Sharma, D. Kumar, R. Shrivastava, S. Shrivastava, K.-K. Awasthi, Mater. Today, (2021).

¹⁴ N. Mishra, K. Poonia, S.-K. Soni, D. Kumar. Polyhedron, 120 (2016) 60.

¹⁵ M. Yadav, N. Mishra, N. Sharma, S. Chandra, D. Kumar. Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc. 132 (2014) 733.

¹⁶ Al Zoubi, W, Int. J. Org. Chem. 3 (2013) 73.

¹⁷ D. L. Nelson, M. M. Cox (2013) Lehninger Principles of Biochemistry. New York: W. H. Freeman and Company.

dimensões com maior sucesso clínico¹⁸, (2) a crescente aceitação de peptídeos como fármacos^{19,20}, (3) crescente disponibilidade comercial e (4) variedade de cadeias laterais.²¹

Aminoácidos e seus derivados são excelentes candidatos a blocos de construção de ligantes devido às suas propriedades de coordenação e importância biológica.²² Além disso, suas propriedades de solubilidade e mecanismos específicos de transporte facilitam sua captação biológica.²³ Bases de Schiff derivadas de aminoácidos são amplamente estudadas como sistemas modelo para estudo de processos enzimáticos.²⁴

Os ligantes do tipo base de Schiff derivadas de aminoácidos, depois de coordenados com metais, tem apresentado interação com ADN^{25,26,27}, atividades antimicrobianas^{7,28,29,30,31} e anticâncer^{23,27,32}. Sari e colaboradores reportaram três bases de Schiff de indol-3-carboxaldeído com glicina, alanina e valina que mostraram atividades contra *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Bacillus polymyxa*.³³ Ramadevi e colaboradores relataram que complexos de Ru(II) de aminoácidos conjugados a bases de ferroceno são eficientes aglutinantes do ADN e proteínas séricas, além de apresentarem citotoxicidade *in vitro* para as linhagens A549 (linhagem de células derivada de carcinoma pulmonar humano) e MCF-7 (células de câncer de mama), com preferência por morte por apoptose.^{34,35}

Bases de Schiff derivadas de piridoxal e aminoácidos e seus complexos metálicos

O termo vitamina B6 refere-se a seis formas comuns ou vitâmeros: piridoxal (PL), piridoxamina (PM), piridoxina (PN) e seus derivados de fosfato (FPL, FPM e FPN) (Figura 1.1.2). A forma biologicamente ativa é a 5'-fosfato de piridoxal (FPL), que atua como coenzima

¹⁸ F. Lovering, MedChemComm. 4 (2013) 515.

¹⁹ K. Fosgerau, T. Hoffmann, Drug Discov. Today. 20 (2015) 122.

²⁰ D. J. Craik, D. P. Fairlie, S. Liras, D. Price, Chem. Biol. Drug Des. 81 (2013) 136.

²¹ M. A. T. Blaskovich, J. Med. Chem. 59 (2016) 10807.

²² J. Han, H. Konno, T. Sato, V. A. Soloshonok, K. Izawa. Eur. J. Med. Chem. 220 (2021) 113448.

²³ C. Camacho-Camacho, I. Rojas-Oviedo, A. Garza-Ortiz, R. A. Toscano, L. Sánchez-Sánchez, J. Cardenas, H. López-Muñoz, Appl. Organomet. Chem. 30 (2016) 199.

²⁴ R. C. Harruff, W. T. Jenkins, Org. Magn. Reson. 8 (1976) 548.

²⁵ S. A. Sallam, A. M. Abbas, J. Lumin. 136 (2013) 212.

²⁶ L. H. Abdel-Rahman, R. M. El-Khatib, L. A. E. Nassr, A. M. Abu-Dief, Arab. J. Chem. 10 (2017) S1835.

²⁷ V. V. Dhayabaran, T. D. Prakash, R. Renganathan, E. Friehs, D. W. Bahnemann, J. Fluoresc. 27 (2017) 135.

²⁸ L. H. Abdel-Rahman, R. M. El-Khatib, L. A. E. Nassr, A. M. Abu-Dief, F. E-D, Lashin. Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc. 11 (2013) 266.

²⁹ H. A. R. Pramanik, D. Das, P. C. Paul, P. Mondal, C. R. Bhattacharjee, J. Mol. Struct. 1059 (2014) 309.

³⁰ L. H. Abdel-Rahman, A. M. Abu-Dief, M. Ismael, M. A. A. Mohamed, N. A. Hashem, J. Mol. Struct. 1103 (2016) 232.

³¹ M. Pervaiz, I. Ahmad, M. Yousaf, S. Kirn, A. Munawar, Z. Saeed, A. Adnan, T. Gulzar, T. Kamal, A. Ahmad, A. Rashid, Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc. 206 (2019) 642.

³² Y. Li, J. Dong, P. Zhao, P. Hu, D. Yang, L. Gao, L. Li. Bioinorg. Chem. Appl. 29 (2020) 8834859.

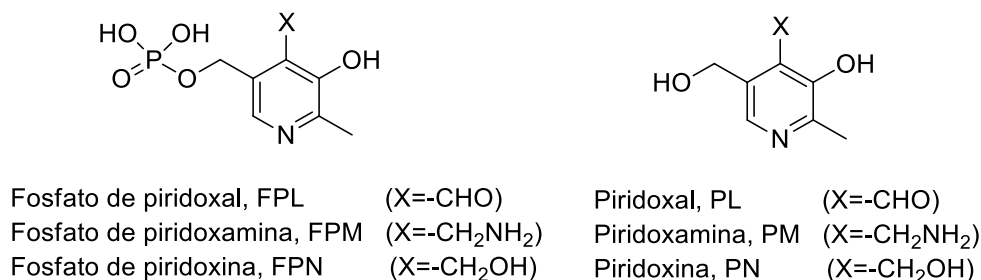
³³ N. Sari, S. Arslan, E. Logoglu, I. Sakiyan, Gazi Univ. J. Sci. 16 (2003) 283.

³⁴ P. Ramadevi, R. Singh, S.S. Jana, R.V. Devkar, D. Chakraborty, J. Photochem. Photobiol. A: Chem. 305 (2015) 1.

³⁵ P. Ramadevi, R. Singh, S. S. Jana, R.V. Devkar, D. Chakraborty, J. Organomet. Chem. 833 (2017) 80.

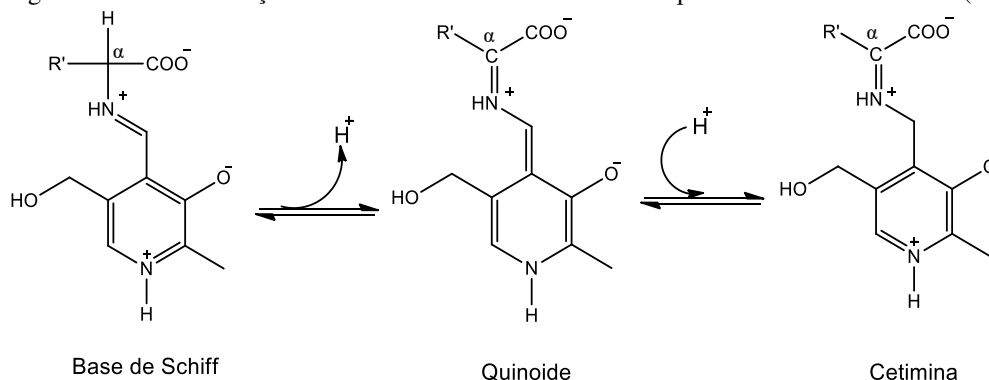
em cerca de 150 atividades enzimáticas distintas que catalisam reações metabólicas cruciais, entre elas: síntese, transformação e degradação de aminas e aminoácidos.³⁶

Figura 1.1.2. Vitâmeros em suas formas fosfatadas e não fosfatadas.



Os mamíferos não são capazes de sintetizar o FPL, e com isso, adquirem os vitâmeros PL, PN e PM na dieta.³⁷ No citoplasma, esses vitâmeros são convertidos em suas formas de 5'-fostato pela enzima piridoxal quinase.³⁶ Reações biologicamente importantes, envolvendo o metabolismo de aminoácidos, tais como transaminação (aminação de cetoácidos), racemização, descboxilação e outras, são catalisadas por enzimas dependentes de piridoxal.^{38,39} Os produtos principais e intermediários desses processos bioquímicos são bases de Schiff, onde na etapa seguinte, o átomo de hidrogênio da ligação C_α-H é removido heteroliticamente, gerando um intermediário quinoide que evolui para forma de cetimina após a captura de um próton (Figura 1.1.3).^{38,40}

Figura 1.1.3. Conformações de bases de Schiff formadas entre piridoxal e α-aminoácidos (Adaptado).⁴⁰



O processo da figura 1.1.3 representa a eliminação de grupos α-amino (primeira etapa no catabolismo de muitos L-aminoácidos), o qual é catalisado por aminotransferases.⁴¹

³⁶ E. Mascolo, F. Verni. *Int. J. Mol. Sci.* 21 (2021) 3669.

³⁷ D. B. McCormick, *Physiol. Rev.* 69 (1989) 1170.

³⁸ Y. Matsushima, T. Hino. *Chem. Pharm. Bull.* 16 (1968) 2277.

³⁹ D. Metzler. *Biochemistry*, Academic Press, vol. 2 (1973).

⁴⁰ J. S. Casas, A. Castiñeiras, F. Condori, M. D. Couce, U. Russo, A. Sánchez, R. Seoane, J. Sordo, J. M. Varela, *Polyhedron*. 22 (2003) 53.

⁴¹ R. A. John, *Biochim. Biophys. Acta.* 1248 (1995) 81.

De acordo com Dunathan⁴², a ligação a ser labilizada deve estar orientada de forma perpendicular ao sistema de deslocalização de elétrons π da base de Schiff, como resultado da minimização da energia do estado de transição para a quebra da ligação, permitindo um máximo de interação do sistema π de deslocalização de elétrons da base de Schiff com a ligação σ C $_{\alpha}$ -H.

Com isso, a função chave das enzimas é alcançar a especificidade das reações, controlando a conformação da ligação C $_{\alpha}$ -H. Esse requisito estereoelétrico parece ser atendido em reações enzimáticas dependentes de piridoxal^{43,44} e foi reconhecido pela clivagem da ligação C $_{\alpha}$ -H em sistemas modelo envolvendo bases de Schiff derivadas de aminoácidos, livres⁴⁵ ou-coordenadas a metais.⁴⁶

Entretanto, alguns L-aminoácidos reagem com o piridoxal formando outros produtos, além das bases de Schiff, são eles: L-cisteína, L-histidina e L-triptofano, que geram produtos cíclicos derivados de tiazolidina^{38,47,48}, tetrahydroimidazol^{38,48,49,50,51} e β -carbolina⁵², respectivamente. Nesses casos, a base de Schiff é apenas um intermediário da reação e tem-se sugerido que a formação desses compostos cíclicos pode desempenhar um papel regulatório no controle dos níveis de aminas biogênicas, por meio de sua possível ocorrência *in vivo*, onde podem conduzir a inibição de enzimas dependentes de piridoxal, tal como diamina oxidase.^{49,53,54}

A redução da atividade de DOPA descaboxilase⁵⁵, histidina descaboxilase^{56,57} e histaminase⁵⁸, por exemplo, foi observada e associada à inibição por compostos cíclicos. O mecanismo geral da reação de *Pictet-Spengler* que ocorre entre aminas com anéis heterocíclicos aromáticos e aldeídos, mecanismo que se aplica à reação que ocorre entre o piridoxal e os aminoácidos L-histidina e L-triptofano, foi proposto por Abramovitch e colaboradores.⁵⁹

⁴² H. C. Dunathan. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 55 (1966) 713.

⁴³ H. C. Dunathan. Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol. 35 (1971) 79.

⁴⁴ J. C. Vederas, H. G. Floss. Acc. Chem. Res. 13 (1980) 455.

⁴⁵ M. D. Tsai, H. J. R. Weintraub, S. R. Byrn, C. Chang, H. G. Floss, Biochemistry. 17 (1978) 3183.

⁴⁶ J. R. Fischer, E. H. Abbott, J. Am. Chem. Soc. 101 (1979) 2781.

⁴⁷ F. V. Pishchugin, I. T. Tuleberdiev, Russ. J. Gen. Chem. 82 (2012) 1267.

⁴⁸ D. Heyl, S. A. Harris, K. Folkers, J. Am. Chem. Soc. 70 (1948) 3429.

⁴⁹ D. Kierska, K. Sasiak, Cz. Maslinski, Agents Actions. 8 (1978) 474.

⁵⁰ L. Casella, M. Gullotti, J. Am. Chem. Soc. 103 (1981) 6338.

⁵¹ J. Sunamoto, H. Hondo, J-I. Kikuchi, H. Yoshinaga, S. Takei, J. Org. Chem. Res. 48 (1983) 2423.

⁵² E. Koszuk, D. Kierska, C. Maslinsk, Agents Actions. 8 (1978) 185.

⁵³ M. Ebadi, P. Govitrapong, J. Neurochem. 32 (1978) 845.

⁵⁴ K. Saslak, D. Kierska, C. Maśliński, Agents Actions. 7 (1977) 19.

⁵⁵ H. F. Schott, W.G. Clark, J. Biol. Chem. 196 (1952) 449.

⁵⁶ K. Wohl, Cz. Maslinski, Agents Actions. 5 (1975) 20.

⁵⁷ D. Kierska, Cz. Maslinski, Agents Actions. 5 (1975) 471.

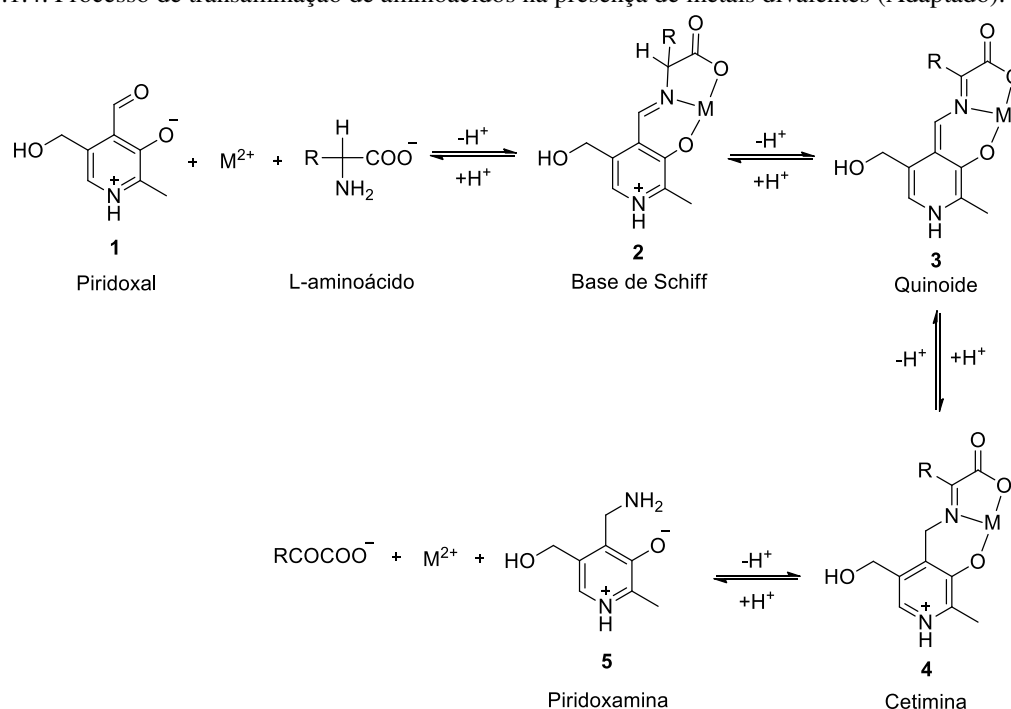
⁵⁸ K. Sasiak, D. Kierska, M. Boguslawski, Cz. Maslinsk, Agents Actions. 5 (1975) 25.

⁵⁹ R. A. Abramovitch, L.D. Spenser, Ed. A.R. Katritzky, Academic Press, New York. 3 (1964) 79.

Apesar de as enzimas dependentes de piridoxal parecerem não usar íons metálicos como cofatores adicionais, foi observado pela primeira vez, por Metzler e Snell⁶⁰, que os íons metálicos podem promover muitas das reações não enzimáticas do 5'-fosfato de piridoxal, como transaminação, racemização, descarboxilação, entre outras, o que conduziu a vários estudos sobre esquemas de coordenação e parâmetros estruturais de complexos metálicos com bases de Schiff derivadas de piridoxal e aminoácidos.^{50,61,62,63,64}

Há também um interesse na forma não fosfatada do piridoxal devido à sua importância biológica e propriedades de coordenação, já bem estabelecidas.^{65,66} A figura 1.1.4 representa o processo de transaminação, na presença de íons metálicos divalentes.

Figura 1.1.4. Processo de transaminação de aminoácidos na presença de metais divalentes (Adaptado).⁶⁷



Metzler e Snell⁶⁰ sugeriram que o íon metálico estabilizou as iminas **2** e **4**, fornecendo um sistema conjugado planar e aumentou o efeito indutivo sobre o carbono alfa.⁶⁸ Apesar de ter sido originalmente estabelecido que o íon metálico é mais eficiente na estabilização do intermediário quinoide (**3**) do que o próton, sua influência parece ser mais por promover a formação da base de Schiff, melhorando sua velocidade de reação.^{50,69}

⁶⁰ D. E. Metzler, E. E. Snell, J. Am. Chem. Soc. 74 (1952) 979.

⁶¹ L. Puntus, K. Zhuravlev, K. Lyssenko, M. Antipin, I. Pekareva. Dalton Trans. (2007) 4079.

⁶² L. M. Wis Vitolo, G. T. Hefter, B. W. Clare, J. Webb, Inorganica Chim. Acta. 170 (1990) 171.

⁶³ V. M. Shanbhag, A. E. Martell, Inorg. Chem. 29 (1990) 1023.

⁶⁴ I. I. Mathews, H. Manohar, Polyhedron. 10 (1991) 2163.

⁶⁵ G. Marino, G. Sannia, F. Bossa, B. Verlag. Basel, Switzerland, 1994.

⁶⁶ A. E. Evangelopoulos, A. R. Liss, New York, 1984.

⁶⁷ J. T. Wroblewski, G. J. Long. Inorg. Chem. 16 (1977) 2752.

⁶⁸ T. C. Bruice, S. J. Benkovic, "Bio-Organic Mechanisms", Vol. 2, W. A. Benjamin, New York, 1966.

⁶⁹ R. F. Zabinski, M. D. Toney, J. Am. Chem. Soc. 123 (2001) 193.

Portando, há um interesse nos estudos das propriedades estruturais^{50,61,70,71,72} e de aplicações farmacológicas⁴⁰ de complexos de bases de Schiff derivadas de piridoxal e aminoácidos, uma vez que muitos íons metálicos podem simular algumas características de sítios ativos enzimáticos, atuando como “armadilhas” para as bases de Schiff formadas, labilizando as ligações adjacentes aos grupos coordenantes do resíduo de aminoácido.^{50,73}

1.2. ZINCO: IMPORTÂNCIA BIOLÓGICA

O zinco está presente em todas as formas de vida e é um elemento biologicamente essencial, sendo o segundo metal traço mais abundante no corpo humano.⁷⁴ É fundamental para praticamente todas as funções celulares por meio de sua presença em cerca de 3000 proteínas humanas, o que corresponde a 10% de todas as proteínas codificadas, cujos sítios ativos foram previstos por bioinformática, baseando-se na homologia da sequência de sítios ativos de zinco já conhecidos.⁷⁵

Entre todos os íons de metais presentes em todos os domínios da vida, o zinco (formalmente Zn(II)) é o mais amplamente difundido, refletindo a utilização do Zn(II) por proteínas para uma grande variedade de funções biológicas.^{76,77} Entre algumas de suas funções, o zinco está envolvido na síntese e no reparo do ADN, tem um papel significativo na função do fator de transcrição e tradução da mensagem genética, no monitoramento do metabolismo das células e na proteção contra danos de oxidação.⁷⁸ A presença do zinco é essencial para sobrevivência das células e proteção dos tecidos⁷⁹, em particular, para proliferação, diferenciação, apoptose, imunidade e reprodução celular.⁸⁰

A deficiência do zinco pode causar danos oxidativos ao ADN⁸¹ e quebras cromossômicas tem sido relatadas em animais alimentados com uma dieta deficiente desse metal.⁸² Mudanças anormais no metabolismo do zinco podem causar distúrbios cognitivos e doenças do sistema nervoso central.^{83,84}

⁷⁰ H. M. Dawes, J. M. Waters, T. N. Waters, *Inorganica Chim. Acta.* 66 (1982) 29.

⁷¹ T. Ishida, K-I. Hatta, S. Yamashita, M. Doi, M. Inoue, *Chem. Pharm. Bull.* 34 (1986) 3553.

⁷² H. Kuno, K-I. Okamoto, J. Hidaka, H. Einaga, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 62 (1989) 2824.

⁷³ L. Casella, M. Gullotti, G. Pacchioni, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 2386.

⁷⁴ M. Pelli, F. D. Bello, M. Porchia, C. Santini, *Coord. Chem. Rev.* 445 (2021) 214088.

⁷⁵ C. Andreini, L. Banci, I. Bertini, A. Rosato, *J. Proteome Res.* 5 (2006) 196.

⁷⁶ W. Maret, Y. Li, *Chem. Rev.* 109 (2009) 4682.

⁷⁷ C. Andreini, L. Banci, I. Bertini, A. Rosato, *J. Proteome Res.* 5 (2006) 3173.

⁷⁸ G. K. Walkup, S. C. Burdette, S. J. Lippard, R. Y. Tsien, *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 5644.

⁷⁹ U. Lodemann, R. Einspanier, F. Scharfen, H. Martens, A. Bondzio, *Toxicol. In Vitro.* 27 (2013) 834.

⁸⁰ W. Maret, H. H. Sandstead, *J. Trace Elem. Med. Biol.* 20 (2006) 3.

⁸¹ P. I. Oteiza, M. S. Clegg, M. P. Zago, C. L. Keen, *Free Radic. Biol. Med.* 28 (2000) 1091.

⁸² M. S. Golub, M. E. Gershwin, L. S. Hurley, A. G. Hendrickx, W. Y. Saito, *Am. J. Clin. Nutr.* 42 (1985) 1229.

⁸³ L. A. Finney, T. V. O'Halloran, *Science*, 300 (2003) 931.

⁸⁴ I. Turel, J. Kljun, *Curr. Top. Med. Chem.* 11 (2011) 2661.

Complexos de zinco tem apresentado atividades biológicas interessantes, como anticonvulsivante⁸⁵, antidiabética⁸⁶, anti-inflamatória⁸⁷, antimicrobiana⁸⁸, antioxidante⁸⁹, antiproliferativa/antitumoral⁹⁰ e anti-Alzheimer⁹¹. O zinco é também responsável por reduzir a cardio e hepatotoxicidade causadas por alguns medicamentos anticâncer.⁹² Os compostos de zinco apresentam a vantagem de terem baixos efeitos adversos e baixa toxicidade em relação a outras metalodrogas.⁹³

Portanto, os compostos de zinco parecem mais atrativos principalmente porque o Zn(II) é significativamente não-tóxico em altas doses quando comparado com outros metais, como ferro, cobre, mercúrio e outros.^{93,94,95}

Química de coordenação do zinco e funções biológicas

A presença difundida do zinco em sistemas biológicos se deve principalmente às suas peculiaridades físico-químicas, o que faz dele um metal diferente dos outros metais da primeira série de transição. Apesar de fazer parte da primeira série dos metais de transição, o zinco não é considerado um metal de transição por ter seu orbital d completamente preenchido.⁹⁶

O íon dicatiônico Zn^{2+} é redox inativo, tem uma configuração d^{10} , é diamagnético, apresenta-se como um ácido de Lewis, podendo estabilizar diferentes geometrias de coordenação e é suscetível à rápidas mudanças de ligantes.⁹⁶ A alta flexibilidade de geometria de coordenação, determinada somente por impedimento estérico e pela carga dos ligantes, devido à ausência de energia de estabilização do campo ligante, permite ambientes de coordenação dinâmicos para os íons de zinco. Isso é importante, por exemplo, para sua capacidade catalítica, permitindo-o adotar diferentes números de coordenação em interações com diferentes substratos.⁹⁷

Os sítios mais comuns de ligação dos íons zinco são: nitrogênio de histidina, seguido por enxofre de cisteína, oxigênio de aspartato/glutamato, mas também oxigênio de carbonila da

⁸⁵ N. C. Kasuga, K. Sekino, M. Ishikawa, A. Honda, M. Yokoyama, S. Nakano, N. Shimada, C. Koumo, K. Nomiya, *J. Inorg. Biochem.* 96 (2003) 298.

⁸⁶ H. Sakurai, Y. Kojima, Y. Yoshikawa, K. Kawabe, H. Yasui, *Coord. Chem. Rev.* 226 (2002) 187.

⁸⁷ Q. Zhou, T. W. Hambley, B. J. Kennedy, P. A. Lay, P. Turner, B. Warwick, J. R. Biffin, H. L. Regtop, *Inorg. Chem.* 39 (2000) 3742.

⁸⁸ A. Tarushi, K. Lafazanis, J. Kljun, I. Turel, A. A. Pantazaki, G. Psomas, D. P. Kessissoglou, *J. Inorg. Biochem.* 121 (2013) 53.

⁸⁹ A. Tarushi, X. Totta, A. Papadopoulos, J. Kljun, I. Turel, D. P. Kessissoglou, G. Psomas, *Eur. J. Med. Chem.* 74 (2014) 187.

⁹⁰ Z. Trávníček, V. Kryštof, M. Šipl, *J. Inorg. Biochem.* 100 (2006) 214.

⁹¹ M. Di Vaira, C. Bazzicalupi, P. Orioli, L. Messori, B. Bruni, P. Zatta, *Inorg. Chem.* 43 (2004) 3795.

⁹² M. M. Ali, E. Frei, J. Straub, A. Breuer, M. Wiessler, *Toxicology.* 179 (2002) 85.

⁹³ H. Beraldo, D. Gambino, *Mini-Rev. Med. Chem.* 4 (2004) 31.

⁹⁴ S. Q. Zhang, X. F. Yu, H. B. Zhang, N. Peng, Z. X. Chen, Q. Cheng, X. L. Zhang, S. H. Cheng, Y. Zhang, *Mol. Nutr. Food Res.* 62 (2018) e170098.

⁹⁵ S. A. Rider, S. J. Davies, A. N. Jha, R. Clough, J. W. Sweetman, *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 94 (2010) 99.

⁹⁶ K. A. McCall, C. C. Huang, C. A. Fierke, *J. Nutr.* 130 (2000) 1437.

⁹⁷ A. Krezel, W. Maret, *Arch. Biochem. Biophys.* 611 (2016) 3.

ligação peptídica, oxigênio de carbonila de asparagina/glutamina e oxigênio de hidroxila de tirosina.^{98,99}

Usando um número limitado de ligantes doadores e geometrias, as proteínas podem controlar e ajustar as afinidades para o zinco de acordo com suas funções. Essas funções são determinadas pelas propriedades estruturais dos sítios de ligação de zinco. Tais propriedades, incluem: a presença de uma segunda esfera de coordenação, que se engaja na ligação de hidrogênio com os ligantes, incluindo moléculas de água, quando presentes, deformações geométricas e bolsões com diferentes constantes dielétricas (núcleos hidrofóbicos).¹⁰⁰

A estabilização dos sítios ativos por meio de interações na segunda esfera de coordenação ocorre nos sítios de ligação do zinco intra e intermoleculares e é responsável por estabilizar alguns sítios para altas afinidades pelo zinco. A ausência ou limitado número dessas mesmas interações podem ter o efeito oposto, diminuindo a afinidade das proteínas pelo zinco como forma de controlar suas funções.¹⁰¹

Um tema importante, mas pouco revisado na literatura, é a química de coordenação biológica do zinco quando não ligado a proteínas. Este tema é importante com relação às funções biológicas que o zinco desempenha, uma delas é o papel dos íons de zinco na sinalização celular.⁹⁷

Compostos de zinco com ligantes do tipo base de Schiff derivadas de aminoácidos

Como já comentado anteriormente, bases de Schiff derivadas de aminoácidos, assim como compostos de zinco, são compostos com potenciais aplicações farmacológicas.

Mahmoud e colaboradores¹⁰² relataram a síntese e caracterização espectroscópica da base de Schiff, **1a**, obtida pela condensação de 2-acetilferroceno com L-histidina e seu complexo de zinco, **1b**, (Figura 1.2.1). Seus efeitos citotóxicos foram testados contra linhagem celular de câncer de mama, MCF-7, onde tanto o ligante quanto o complexo apresentaram uma inibição do crescimento de células de câncer de mama maior que 70%.

⁹⁸ C. Galiana-Rosello, C. Aceves-Luquero, J. Gonzalez, A. Martinez-Camarena, R. Villalonga, S.F. de Mattos, C. Soriano, J. Llinares, E. Garcia-Espana, P. Villalonga, M. E. Gonzalez-Rosende, J. Med. Chem. 63 (2020) 1199.

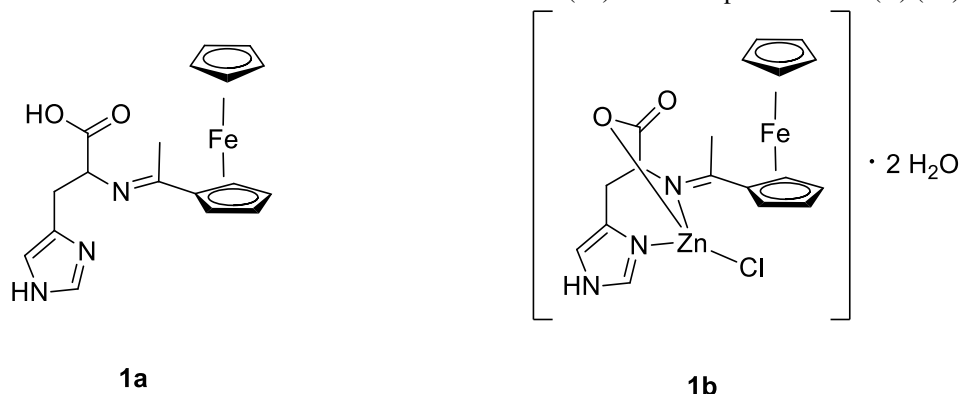
⁹⁹ K. A. McCall, C. C. Huang, C. A. Fierke, J. Nutr. 130 (2000) 1437S.

¹⁰⁰ A. Miłoch, A. Krezel, Metallomics. 6 (2014) 2015.

¹⁰¹ T. Kochanczyk, P. Jakimowicz, A. Krezel, Chem. Commun. (Camb.) 49 (2003) 1312.

¹⁰² W. H. Mahmoud, M. M. Omar, F. N. Sayed, G. G. Mohamed, Appl. Organomet. Chem. 32 (2018) e4386.

Figura 1.2.1. Base de Schiff derivada de L-histidina e ferroceno (**1a**) e seu complexo com Zn(II) (**1b**).



Bases de Schiff derivadas de glicina e fenilalanina e seus complexos de Zn(II) tem apresentado atividade antibacteriana contra bactérias Gram positivas (*S. aureus*, *Bacillus cereus*, *Streptococcus mutans* e *Enterococcus faecalis*) e antifúngica contra *Candida albicans*.¹⁰³

Complexos metálicos de bases de Schiff com biomoléculas têm sido amplamente estudados por sua ampla faixa de atividades biológicas,^{102,103,104} além de poderem ser usados como modelos para muitas espécies biológicas, com aplicações em reações catalíticas biomiméticas.¹⁰⁵

1.3. SÍNTESES *ONE-POT* PARA OBTENÇÃO DE COMPLEXOS METÁLICOS DE BASES DE SCHIFF COM AMINOÁCIDOS

As reações multicomponentes são reações onde três ou mais reagentes (denominados componentes) interagem de forma *one-pot*. Essas reações prosseguem em uma sequência, de modo que uma transformação prévia torna a espécie obtida reativa na presença de outro reagente que também se encontra presente no meio reacional, até a formação do produto final.¹⁰⁶

Esse tipo de reação é também conhecido como reação linear e apresenta algumas vantagens, como: menor número de etapas, possibilidade de automação, menor número de processos de purificação, menor geração de resíduos, entre outras.¹⁰⁷

No âmbito da Química Medicinal, essas reações aparecem como uma alternativa na busca por novos compostos com potenciais aplicações farmacológicas, já que permitem obter, como produtos reacionais, compostos relativamente simples ou com grande complexidade estrutural.¹⁰⁸

¹⁰³ F. Sevgi, U. Bagkesici, A. N. Kursunlu, E. Guler, J. Mol. Struct. 1154 (2018) 60.

¹⁰⁴ M. M. Ahmed, N. N. Riaz, M. Kashif, M. Ashfaq, M. N. Arshad, M. Sajid. J. Braz. Chem. Soc. 32 (2021) 1082.

¹⁰⁵ A. Antony, F. Fasna, P. A. Ajil, J. T. Varkey, RRJCHEM, 5 (2016) 37.

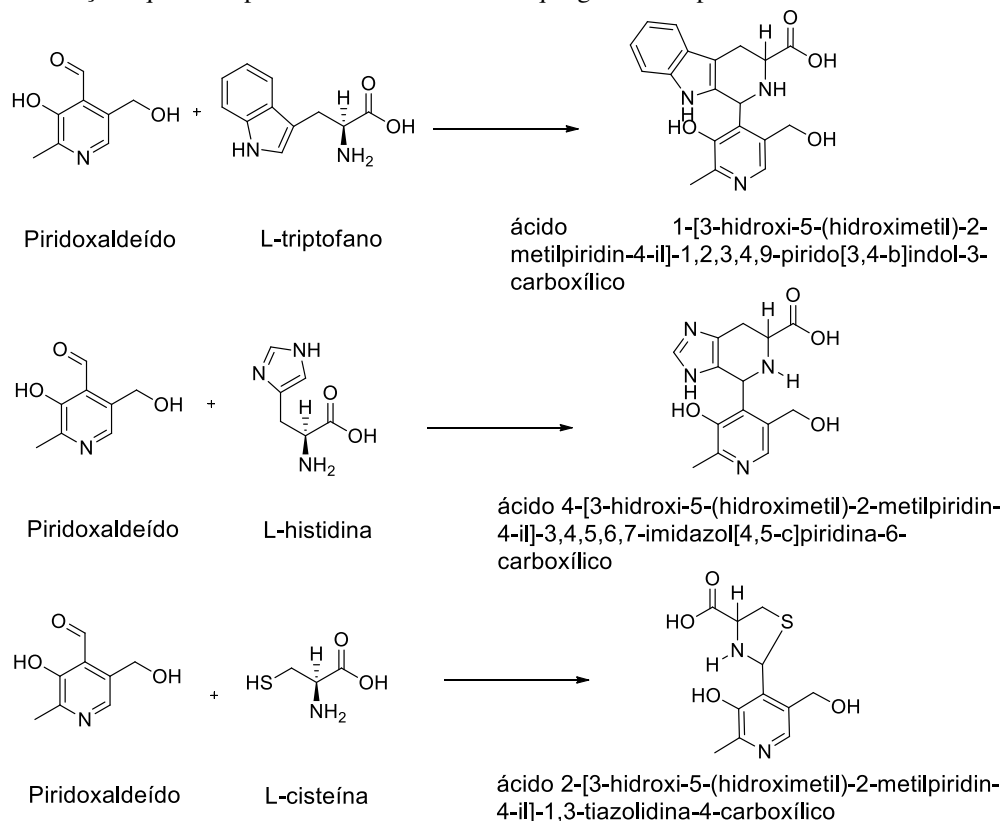
¹⁰⁶ I. T. Horváth, P. T. Anastas, Chem. Rev. 107 (2007) 2169.

¹⁰⁷ P. N. Batalha, Rev. Virtual de Química. 4 (2012) 13.

¹⁰⁸ H. Bienaymé, C. Hulme, G. Oddon, P. Schmitt, Chem. Eur. J. 6 (2006) 3321.

As sínteses *one-pot* têm sido empregadas na obtenção de complexos metálicos de bases de Schiff derivadas de aminoácidos.^{23,30,32,109,110} e derivadas de aminoácidos e piridoxal.^{40,61,67,73,111} É uma alternativa interessante para obter as bases Schiff derivadas de aminoácidos, evitando ciclização quando não estão na presença de metais.^{49,52} Reações entre piridoxal e L-aminoácidos que, ao invés de formarem bases de Schiff como produtos finais, geram compostos cíclicos, são apresentadas na figura 1.3.1.

Figura 1.3.1. Reações que entre piridoxal e L-aminoácidos que geram compostos cíclicos.



Sínteses *one-pot* com zinco

Os sais ou óxidos de zinco podem ser uma alternativa interessante para promover reações *one-pot*. Feng e colaboradores relataram que o acetato de zinco atua como catalisador na reação *one-pot* envolvendo óxido de zinco, acetato de zinco dihidratado e glicina para formação de glicinato de zinco monohidratado.¹¹²

Xing e colaboradores também reportaram que complexos derivados de bases de Schiff e acetato de zinco podem catalisar reações *one-pot* para formação de derivados de 4-

¹⁰⁹ A.D.M. Mohamad, E.R. El-Shrkawy, M.F.I. Al-Hussein, M. S. S. Adam, J. Taiwan Inst. Chem. Eng. 113 (2020) 27.

¹¹⁰ Y. Onami, R. Koya, T. Kawasaki, H. Aizawa, R. Nakagame, Y. Miyagawa, T. Haraguchi, T. Akitsu, K. Tsukiyama, M. A. Palafox, Int. J. Mol. Sci. 20 (2019) 2846.

¹¹¹ L. Casella, M. Gullotti, Inorg. Chem. 25 (1986) 1293.

¹¹² H. Feng, Z. Xu, Q. Li, X. Wang, Q. Song. Atlantis Press, 2015.

tiazolidinona.¹¹³ Casella e Gullotti relataram uma série de complexos de zinco de bases de Schiff com derivados de L-histidina e análogos de piridoxal.⁵⁰ Os íons zinco possuem uma eficiência relativamente alta, entre os íons diamagnéticos, na catálise de reações modelo de vitamina B6.^{114,115,116} Além disso, podem funcionar como “armadilha” para bases de Schiff que só se formam como intermediários de reação.⁵⁰

1.4. PLATAFORMAS VIRTUAIS PARA PREDIÇÃO DE PROPRIEDADES FÍSICAS E QUÍMICAS

Atualmente, existe uma série de plataformas virtuais destinadas a predição de propriedades físico-químicas de moléculas, utilizadas para uma ampla faixa de finalidades, que vão desde o planejamento de novas moléculas bioativas até a síntese química.¹¹⁷

Uma das propriedades que pode ser estimada, é a lipofilicidade. Esta propriedade está relacionada com a permeabilidade dos compostos em membranas celulares e suas biodisponibilidades orais.¹¹⁸ O coeficiente de partição, P, que estima a solubilidade diferencial de um composto em dois solventes imiscíveis, geralmente octan-1-ol/água, é um descritor de lipofilicidade. Para solutos ionizáveis, onde os compostos podem existir como uma variedade de espécies em um determinado pH, o coeficiente de distribuição, D, é o descritor de lipofilicidade mais adequado, pois leva em consideração o somatório das espécies presentes em um determinado pH.¹¹⁹

A área de superfície polar topológica (ASPT) e as ligações rotacionáveis são propriedades que também podem ser utilizadas para estimar a biodisponibilidade de moléculas com potenciais aplicações farmacológicas.¹¹⁸

A área de superfície polar topológica estima a contribuição dos átomos polares da molécula, como oxigênio, nitrogênio e seus hidrogênios ligados para a área de superfície, estando diretamente associada à capacidade de formação das ligações de hidrogênio e à polaridade.¹²⁰

As ligações rotacionáveis são definidas como todas ligações que não estão em uma estrutura cíclica, onde os dois átomos da ligação estão conectados a pelo menos dois átomos diferentes do hidrogênio e não devem apresentar hibridização sp^2 . A presença dessas ligações

¹¹³ X. Xing, K. Fan, H. Pang, Y. Wu, J. Yang, W. Shi, Z. Xie, Y. Hui, *Chin. J. Org. Chem.* 36 (2016) 1942.

¹¹⁴ E. E. Snell, A. E. Braunstein, E. S. Severin, Yu. M. Torchinsky, Interscience: New York, 1968.

¹¹⁵ A. E. Martell, In “Metal Ions in Biological Systems”; H. Sigel, Ed.; Marcel Dekker: New York, 2 (1973) 208.

¹¹⁶ A. Pasini, L. J. Casella, *J. Inorg. Nucl. Chem.* 36 (1974) 2133.

¹¹⁷ C. G. Wermuth, D. Aldous, P. Raboisson, D. Rognan, *The Practice of Medicinal Chemistry*. "Chapter 35. Web Alert: Using the Internet for Medicinal Chemistry". Elsevier. 2015.

¹¹⁸ G. S. Rodrigues, J. A. Avelino, A. L. N. Siqueira, L. F. P. Ramos, G. B. Santos, *Quim Nova.* 44 (2021) 1036.

¹¹⁹ ACD/Labs. Advanced Chemistry Development, Inc. Lipophilicity Descriptors: Understanding When to Use LogP & LogD. Publicação *online* disponível em: <<https://www.acdlabs.com>>, acesso em: 18/04/2022.

¹²⁰ S. Prasanna, R. J. Doerksen, *Curr. Med. Chem.* 16 (2009) 21.

resulta em conformações diferentes.¹²¹ Quanto menor o número de ligações rotacionáveis de uma molécula, maior será sua estabilidade conformacional, o que pode contribuir para rigidez molecular, facilitando sua passagem através das membranas.¹²²

Em 1997, Lipinski e colaboradores, no intuito de identificarem quais propriedades físico-químicas de um composto estão relacionadas com uma adequada biodisponibilidade oral, desenvolveram um trabalho onde se analisaram 2.245 fármacos que apresentavam boa biodisponibilidade oral (absorção ou permeabilidade), usando quatro parâmetros físico-químicos: massa molecular, coeficiente de partição octan-1-ol/água calculado (ClogP), número de átomos doadores de ligação de hidrogênio (soma dos grupos O-H e N-H) e número de átomos receptores de ligação de hidrogênio (soma dos átomos O e N).¹²³

Cerca de 90% dos compostos analisados apresentaram massa molar (MM) $\leq 500 \text{ g mol}^{-1}$, ClogP ≤ 5 , número de átomos doadores de ligação de hidrogênio ≤ 5 e número de átomos receptores de ligação de hidrogênio ≤ 10 . Com base nisso, Lipinski propôs que compostos que apresentem dois ou mais parâmetros fora dessas faixas têm grandes chances de serem pouco permeáveis.¹²³

Veber e colaboradores¹²² avaliaram mais de 1.100 candidatos a fármacos e demonstraram que a distribuição de grupamentos polares e a estabilidade conformacional também são alternativas adequadas para se prever a biodisponibilidade oral dos compostos. Com isso, estabeleceram que os valores considerados ideais da área superficial topológica deveriam ser ASPT $\leq 140 \text{ \AA}^2$ e do número de ligações rotacionáveis ≤ 10 .

A distribuição das espécies de uma molécula em função do pH, por meio do cálculo do potencial de constante ácida, pKa, também é uma outra funcionalidade de algumas plataformas virtuais.^{124,125}

O programa *Chemicalize*

Chemicalize.org é um recurso *online*, desenvolvido pela ChemAxon, que pode processar nomes IUPAC (do inglês, *International Union of Pure and Applied Chemistry*), SMILES (do inglês, *Simplified Molecular Input Line Entry Specification*), InChI (do inglês, *International Chemical Identifier*) e números CAS (do inglês, *Chemical Abstracts Service*), para gerar estruturas e calcular propriedades.¹²⁶

¹²¹ Patrick, G. L. 5 ed, Oxford: Oxford University Press, 2013.

¹²² D. F. Veber, S. R. Johnson, H. Y. Cheng, B. R. Smith, K. W. Ward, K. D. J. Kopple, *Curr. Med. Chem.* 45 (2002) 2615.

¹²³ C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 3 (1997).

¹²⁴ ChemAxon – pKa. Disponível em: <https://docs.chemaxon.com/display/docs/pka-plugin.md>. Acesso: 18/04/2021.

¹²⁵ M. Swain, *J. Chem. Inf. Model.* 52 (2012) 613.

¹²⁶ C. Southan, A. Stracz, *J. Cheminform.* 5 (2013) 1.

A plataforma *chemicalize* é um recurso da *Web*, com isso, não há necessidade de instalação ou requisitos do sistema, além da necessidade de um navegador *Web e internet*. Além disso, os cálculos computacionalmente intensivos são tratados pelo servidor, o que significa que o desempenho não depende do poder de processamento local do usuário.¹²⁵

Entre algumas das propriedades calculadas e preditas, estão: massa molecular, descritores de lipofilicidade (logP e logD), número de átomos doadores e receptores de ligação de hidrogênio, área da superfície polar topológica, número de ligações rotacionáveis e pKa.¹²⁵

A massa molecular é calculada pelos pesos atômicos padrões.¹²⁷ Os cálculos dos descritores logP e logD são feitos por um método próprio da ChemAxon, desenvolvido por Viswanadhan e colaboradores, o qual se baseia na contribuição dos átomos.¹²⁸ Os átomos doadores e receptores de ligação de hidrogênio são estimados de acordo com as propriedades doadoras ou aceptoras de ligação de hidrogênio dos átomos da molécula de entrada. O programa também é capaz de calcular a média ponderada de doadores e aceptores de ligação de hidrogênio sobre o conjunto de espécies da molécula de entrada em um determinado pH. Os átomos de enxofre e halogênios não são considerados como aceptores na soma.¹²⁹

O cálculo da área de superfície polar topológica (ASPT) é baseado no método descrito por Ertl e colaboradores¹³⁰, sendo esse método mais adequado para rastrear grandes bibliotecas virtuais. O valor da ASPT pode ser estimado tanto para forma neutra da molécula de entrada, quanto para as espécies principais em um determinado pH, porém, não se leva em conta os átomos de enxofre e fósforo neste cálculo.¹³¹

As ligações rotacionáveis são determinadas estimando-se a conformação de menor energia da molécula de entrada, utilizando o campo de força *Dreiding*¹³² e a otimização por vários fragmentos com o campo de força MMFF94.¹³³

Os valores de pKa são calculados com base na distribuição parcial de carga da molécula de entrada. Íons positivos protonados são considerados como sítios básicos e íons negativos desprotonados são considerados sítios ácidos. Quando um composto tem mais de um átomo ionizável, é chamado de multiprótico. Neste caso, precisa-se distinguir entre constantes de dissociação micro e macro ácidas. A primeira é obtida a partir da concentração de equilíbrio

¹²⁷ G. Audi, A. H. Wapstra, Nucl. Phys. A. 595 (1995) 409.

¹²⁸ V. N. Viswanadhan, A. K. Ghose, G. R. Revankar, R. K. Robins, J. Chem. Inf. Comput. Sci. 29 (1989) 163.

¹²⁹ ChemAxon - HBD e HBA. Disponível em: <<https://docs.chemaxon.com/display/docs/hydrogen-bond-donor-acceptor-plugin.md>>, acesso: 18/04/22.

¹³⁰ P. Ertl, B. Rohde, P. Selzer, J. Med. Chem. 43 (2000) 3714.

¹³¹ ChemAxon – TPSA. Disponível em: <<https://docs.chemaxon.com/display/docs/polar-surface-area-plugin-2d.md>>, acesso em: 18/04/22.

¹³² S. L. Mayo, B. D. Olafson, W. A. Goddard, J. Phys. Chem. A. 94 (1990) 8897.

¹³³ T. A. Halgren, J. Comput. Chem. 17 (1996) 490.

dos pares ácido-base conjugados. A segunda é obtida a partir da lei de conservação global de massa e carga. Quando um composto tem N sítios ionizáveis, o número total de microespécies em solução é igual a 2^N .^{134,135} A predição dos valores de pK_a é feita usando o método de cálculo descrito por Clark e colaboradores.¹³⁶

1.5. ESTUDO TEÓRICO DA TERMODINÂMICA DAS REAÇÕES

O uso de modelos teóricos para representar a estrutura molecular, estudar reações químicas e demonstrar relações entre a estrutura e propriedades ou atividades biológicas das moléculas, constituem o campo de estudo da modelagem molecular.¹³⁷

Cálculos da mecânica quântica aplicados a compostos que mantêm a funcionalidade química dos sistemas moleculares em massa, podem fornecer uma descrição detalhada de geometria e energia de cada um dos intermediários e estados de transição que desempenham um papel em uma reação química. Esses resultados permitem a modelagem do mecanismo de reação, fornecendo informações complementares às evidências experimentais.¹³⁸

Tem-se usado a Teoria do Funcional da Densidade¹³⁹ para o estudo das reações de formação de bases de Schiff a partir de amins primárias e aldeídos, de modo geral. Três etapas são características desse tipo de reação: (1) formação de uma carbinolamina, (2) desidratação e (3) formação da imina (base de Schiff).^{140,141} Mais especificamente, reações de formação de bases de Schiff entre vitâmeros da vitamina B6 e aminoácidos também tem sido estudadas com o mesmo nível de teoria, tendo em vista a importância dessas reações em sistemas biológicos.^{138,142,143,144,145}

1.6. OBJETIVOS DO TRABALHO

No presente trabalho foi investigada a possibilidade de formação de bases de Schiff por meio de reações envolvendo piridoxaldeído e os aminoácidos L-histidina ou L-triptofano.

¹³⁴ J. Szegezdi, F. Csizmadia. Prediction of dissociation constant using microconstants, 27 ed, ACS National Meeting, Anaheim: California, 2004.

¹³⁵ J. Szegezdi, F. Csizmadia. A method for calculating the pK_a values of small and large molecules, American Chemical Society Spring meeting, 2007.

¹³⁶ F. H. Clark, N. M. Cahoon, J. Pharm. Sci. 76 (1987) 611.

¹³⁷ H. F. dos Santos. Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola (2001) 4

¹³⁸ A. Salvà, J. Donoso, J. Frau, F. Muñoz, J. Phys. Chem. A. 108 (2004) 11709.

¹³⁹ K. A. Baseden, J. W. Tye, J. Chem. Educ. 91 (2014) 2116.

¹⁴⁰ Y-Q. Ding, Y-Z. Cui, T-D. Li, J. Phys. Chem. A. 119 (2015) 4252.

¹⁴¹ R. Casasnovas, A. Salvà, J. Frau, J. Donoso, F. Muñoz, Chem. Phys. 355 (2009) 149.

¹⁴² B. Vilanova, J. M. Gallardo, C. Caldès, M. Adrover, J. Ortega-Castro, F. Muñoz, J. Donoso, J. Phys. Chem. A. 116 (2012) 1897.

¹⁴³ J. Ortega-Castro, M. Adrover, J. Frau, A. Salvà, J. Donoso, F. Muñoz, J. Phys. Chem. A. 114 (2010) 4634.

¹⁴⁴ A. Salvà, J. Donoso, J. Frau, F. Muñoz, J. Phys. Chem. A. 107 (2003) 9409.

¹⁴⁵ R. D. Bach, C. Canepa, M. N. Glukhovtsev, J. Am. Chem. Soc. 121 (1999) 6542.

Complexos de bases de Schiff derivadas de piridoxal-L-histidina [Pdx-L-His] e piridoxal-L-triptofano [Pdx-L-Trp] com zinco, foram obtidos, por meio de reações *one-pot* utilizando diferentes sais de zinco(II): acetato e cloreto.

Sabe-se da importância do resíduo de histidina como sítio de ligação de metais em sistemas biológicos, pois podem simular características estruturais de sítios ativos enzimáticos. Porém, há uma escassez de estruturas cristalográficas de complexos de bases de Schiff derivadas de L-histidina na literatura. Portanto, no presente trabalho, também foi elucidada a estrutura cristalográfica de um complexo de zinco com a base de Schiff [Pdx-L-His].

Cálculos teóricos da variação da energia livre de Gibbs ΔG° , usando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT), foram realizados nas reações entre piridoxaldeído e L-histidina ou L-triptofano sem a presença do zinco(II), para verificar a espontaneidade dessas reações.

Foram previstos também alguns descritores de fármaco-similaridade, usando a plataforma *chemicalize*, para as bases de Schiff [Pdx-L-His] e [Pdx-L-Trp], assim como para os produtos formados nas reações sem a presença dos sais de zinco.

Acreditamos que os estudos teóricos e experimentais dessas reações são biologicamente relevantes, uma vez que são reações que também podem ocorrer em sistemas biológicos. Além disso, compostos de coordenação com as mesmas bases de Schiff e outros metais poderiam servir de sistemas carreadores de outros íons metálicos de interesse farmacológico, tais como Sb(III), Bi(III), Pt(II), entre outros.

Capítulo 2. Parte Experimental

2.1. EQUIPAMENTOS E PROCEDIMENTOS

Pesagens

As pesagens foram feitas em uma balança analítica Gehaka AG 200, com precisão de 0,0001 g.

Ponto de fusão (PF)

As faixas de decomposição foram determinadas em um aparelho digital de ponto de fusão de modelo MQAPF 302.

Análise elementar (CHN)

As análises elementares foram feitas no Instituto de Química da USP (Central Analítica), utilizando-se o equipamento C,H,N – 2400 Perkin Elmer, com precisão de 0,01%.

Medidas de Condutimetria

As medidas de condutividade molar dos complexos foram feitas a partir de uma solução de concentração $\sim 1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ dos compostos em dimetilformamida (DMF) ou dimetilsulfóxido (DMSO). Foi utilizado um condutivímetro YSI Conductivity Bridge, modelo 31, com célula condutimétrica de constante $0,088 \text{ cm}^{-1}$. A classificação do tipo de eletrólito¹ foi feita com base na tabela 2.1.1 abaixo.

Tabela 2.1.1. Tipo de eletrólito pra soluções $10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em DMF ou DMSO.

Tipo de eletrólito para soluções $10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ ($\Lambda_M = \text{ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$)			
Solvente	1:1	2:1	3:1
DMF	65-90	130-170	200-240
DMSO	50-70	-	-

Termogravimetria (TG)

As curvas termogravimétricas foram obtidas em um analisador termogravimétrico modelo Shimadzu/DTG-60H, no Laboratório de Análise Térmica do Departamento de Química da UFMG. Os experimentos foram feitos em atmosfera de N_2 , na faixa de temperatura de 25-600°C, com razão de aquecimento de 5°C min^{-1} .

Espectroscopia de infravermelho (IV)

Os espectros de infravermelho foram registrados em uma região que compreende a faixa de $4000\text{-}400 \text{ cm}^{-1}$, empregando-se pastilhas de KBr, em um espectrofotômetro modelo Perkin Elmer FT-IR System-Spectrum GX do Departamento de Química da UFMG.

¹ W.J. Geary, Coord. Chem. Rev. 7 (1971) 81.

Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , DEPT-135, COSY, HMQC, HMBC, NOESY e ROESY foram obtidos no espectrômetro Bruker DPX-400 e DPX-600 (400 e 600 MHz, respectivamente), usando-se DMSO- d_6 ou D_2O (referência interna: 1,4-dioxano) como solventes deuterados.

Difratometria de Raios X de monocristal (DRX)

A estrutura do complexo $[\text{Zn}_2(\text{Pdx-L-His})_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})] \cdot 6,33\text{H}_2\text{O}$ foi obtida em colaboração com o professor Bernardo Lages Rodrigues (Departamento de Química, UFMG). As medidas foram realizadas a 150 K no difratômetro Oxford Gemini A Ultra do Laboratório de Cristalografia da UFMG (Labcri-UFMG). Os detalhes e condições experimentais da medida estão descritos no capítulo 3.

Reagentes

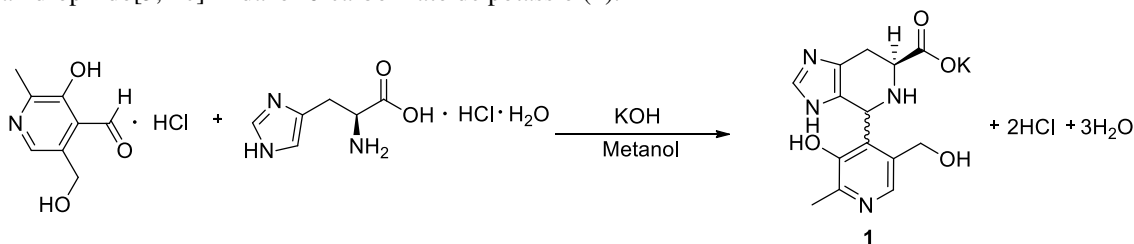
Os reagentes usados e suas procedências são: cloridrato de piridoxal (Aldrich), aminoácidos (monocloridrato de L-histidina monohidratada e L-triptofano) (Aldrich), acetato de zinco dihidratado (Carlo Erba), cloreto de zinco (Dinâmica), hidróxido de sódio (Êxodo Científica), hidróxido de potássio (Synth), álcool metílico PA (Anidrol), água deionizada, álcool etílico 95% PA (Anidrol), éter etílico PA (Synth) e acetona (Anidrol). Os solventes foram utilizados sem destilação prévia.

2.2. SÍNTESE DOS COMPOSTOS CÍCLICOS DERIVADOS DE PIRIDOXAL E L-AMINOÁCIDOS

Preparação do 4-[3-hidroxi-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-4-il]-4,5,6,7-tetrahidropirido[3,4-c]imidazol-6-carboxilato de potássio (1)

1,00 mmol de cloridrato de L-histidina monohidratada foi dissolvido em 15,0 mL de metanol contendo 2,00 mmol de hidróxido de potássio. À solução de L-histidinato de potássio foi adicionada uma solução de 1,00 mmol de cloridrato de piridoxal em 5,0 mL de metanol (Figura 2.2.1). A solução imediatamente adquiriu uma cor amarela intensa mas foi ficando esbranquiçada ao longo do tempo. Após 4 dias de agitação, um precipitado branco foi filtrado e recristalizado de metanol. O produto foi caracterizado por PF, espectroscopia na região do IV, e RMN de ^1H , ^{13}C , DEPT-135, COSY, HMQC, HMBC e NOESY.

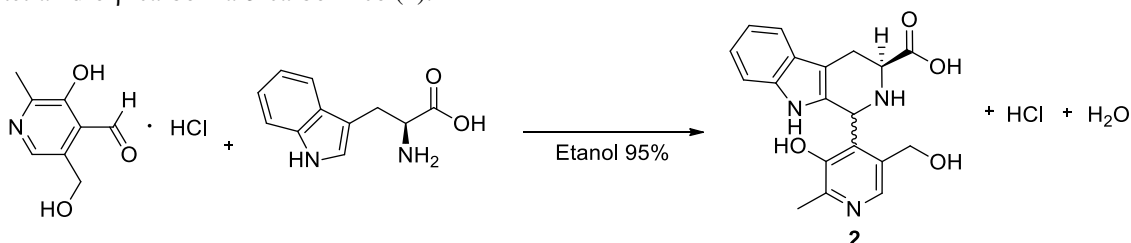
Figura 2.2.1. Esquema de síntese do composto 4-[3-hidroxi-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-4-il]-4,5,6,7-tetrahidropirido[3,4-c]imidazol-6-carboxilato de potássio (**1**).



Preparação do ácido 1-[2-metil-3-hidroxi-5-(hidroximetil)piridin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidro-β-carbolina-3-carboxílico (**2**)

1,00 mmol de cloridrato de piridoxal e 1,00 mmol de L-triptofano foram dissolvidos em 35,0 mL de etanol 95% sob vigorosa agitação (Figura 2.2.2). A solução ficou intensamente amarela. O pH da mistura reacional ficou em torno de 6. A reação foi mantida sob agitação em temperatura ambiente por aproximadamente 4 horas. Após 1 dia no congelador, um precipitado de cor bege foi filtrado, lavado com etanol 95%, acetona e seco em dessecador. O produto foi caracterizado por PF, espectroscopia na região do IV, e por RMN de ^1H , ^{13}C , DEPT-135, COSY, HMQC, HMBC e ROESY.

Figura 2.2.2. Esquema de síntese do composto ácido 1-[2-metil-3-hidroxi-5-(hidroximetil)piridin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidro-β-carbolina-3-carboxílico (**2**).



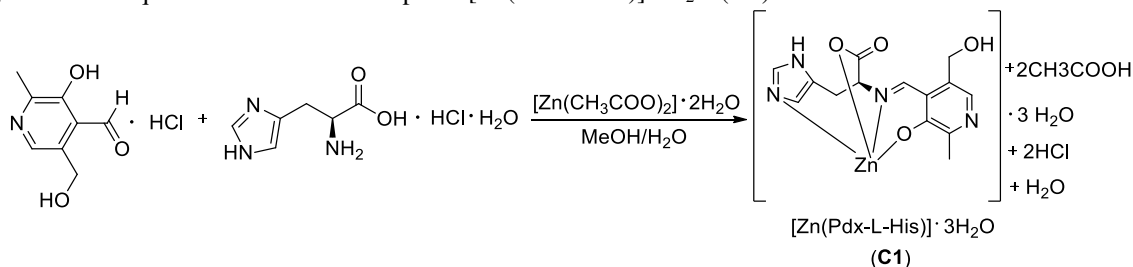
2.3. SÍNTESE DOS COMPLEXOS DE ZINCO COM BASES DE SCHIFF DERIVADAS DE PIRIDOXAL E L-AMINOÁCIDOS POR MEIO DE REAÇÕES *ONE-POT*

Preparação do composto $[\text{Zn}(\text{Pdx-L-His})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**C1**)

1,00 mmol de cloridrato de L-histidina monohidratada, 1,00 mmol de cloridrato de piridoxal, 1,00 mmol de acetato de zinco dihidratado e 20,0 mL de uma mistura de metanol e água em uma proporção 1:1 foram misturados em um balão e mantidos sob agitação constante em temperatura ambiente (Figura 2.3.1). À mistura reacional, foi gotejada uma solução de 8,00 mmol de hidróxido de sódio em 4,0 mL de metanol até pH 6, onde formou-se um precipitado amarelo intenso. Após 3 h sob agitação, o precipitado foi filtrado, lavado com água, metanol, acetona e seco em dessecador. Da solução deixada na bancada, formaram-se cristais adequados que foram analisados por difração de Raios X de monocristal. O sólido foi caracterizado por

PF, microanálises de CHN, TG, medidas de condutimetria, por meio de seus espectros na região do IV, 1D RMN (^1H , ^{13}C e DEPT-135) e 2D RMN (COSY e HMQC).

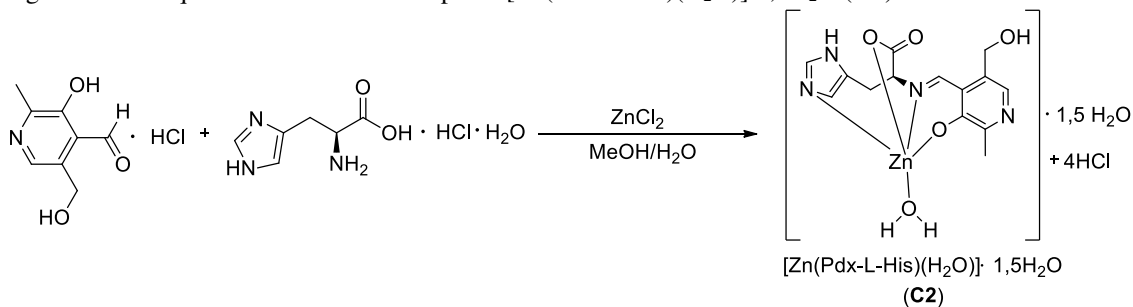
Figura 2.3.1. Esquema de síntese do composto $[\text{Zn}(\text{Pdx-L-His})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (C1).



Preparação do composto $[\text{Zn}(\text{Pdx-L-His})(\text{H}_2\text{O})]\cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ (C2)

1,00 mmol de cloridrato de L-histidina monohidratada, 1,00 mmol de cloridrato de piridoxal, 1,00 mmol de cloreto de zinco e 20,0 mL de uma mistura de metanol e água em uma proporção 1:1 foram misturados em um balão e mantidos sob agitação constante em temperatura ambiente (Figura 2.3.2). À mistura reacional, foi gotejada uma solução de 8,00 mmol de hidróxido de sódio em 4,0 mL de metanol até pH 6, onde formou-se um precipitado amarelo intenso. Após 3 h sob agitação, o precipitado foi filtrado, lavado com água, metanol, acetona e seco em dessecador. O sólido foi caracterizado por PF, microanálises de CHN, TG, medidas de condutimetria, e por meio de seus espectros na região do IV, 1D RMN (^1H , ^{13}C e DEPT-135) e 2D RMN (COSY e HMQC).

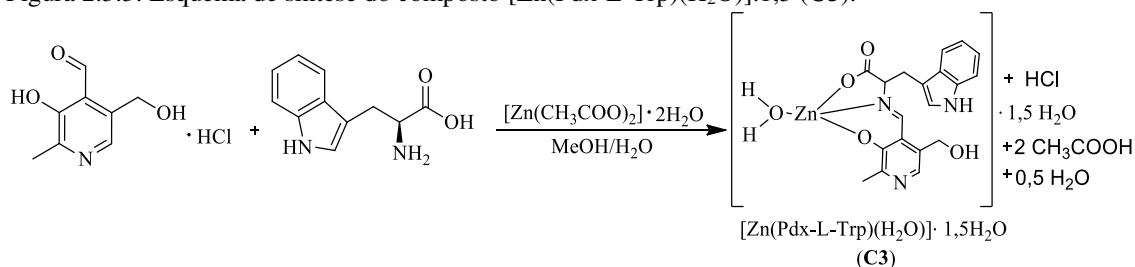
Figura 2.3.2. Esquema de síntese do composto $[\text{Zn}(\text{Pdx-L-His})(\text{H}_2\text{O})]\cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ (C2).



Preparação do composto $[\text{Zn}(\text{Pdx-L-Trp})(\text{H}_2\text{O})]\cdot 1,5$ (C3)

1,00 mmol de L-triptofano, 1,00 mmol de cloridrato de piridoxal, 1,00 mmol de acetato de zinco dihidratado e 20,0 mL de uma mistura de metanol e água em uma proporção 1:1 foram colocados em um balão e mantidos sob agitação constante em temperatura ambiente (Figura 2.3.3). À mistura reacional, foi gotejada uma solução de 8,00 mmol de hidróxido de sódio em 4,0 mL de metanol até pH 6, onde formou-se um precipitado amarelo intenso. Após 3 h sob agitação, o precipitado foi filtrado, lavado com água, metanol, acetona e seco em dessecador. O sólido foi caracterizado por PF, microanálises de CHN, TG, condutimetria, e por meio de seus espectros na região do IV, 1D RMN (^1H , ^{13}C e DEPT-135) e 2D RMN (COSY e HMQC).

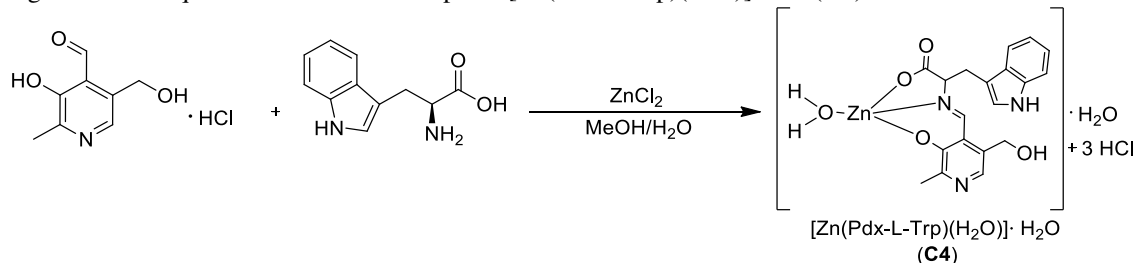
Figura 2.3.3. Esquema de síntese do composto $[\text{Zn}(\text{Pdx-L-Trp})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 1,5$ (C3).



Preparação do composto $[\text{Zn}(\text{Pdx-L-Trp})(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C4)

1,00 mmol de cloridrato de L-histidina monohidratada, 1,00 mmol de cloridrato de piridoxal, 1,00 mmol de cloreto de zinco e 20,0 mL de uma mistura de metanol e água em uma proporção 1:1 foram misturados em um balão e mantidos sob agitação constante na temperatura ambiente (Figura 2.3.4). À mistura reacional foi gotejada uma solução de 8,00 mmol de hidróxido de sódio em 4,0 mL de metanol até pH 6, onde formou-se um precipitado amarelo intenso. Após 3 h sob agitação, o precipitado foi filtrado, lavado com água, metanol, acetona e seco em dessecador. O sólido foi caracterizado por PF, microanálises de CHN, TG, medidas de condutimetria, e por meio de seus espectros na região do IV, 1D RMN (^1H , ^{13}C e DEPT-135) e 2D RMN (COSY e HMQC).

Figura 2.3.4. Esquema de síntese do composto $[\text{Zn}(\text{Pdx-L-Trp})(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (C4).



2.4. CÁLCULOS COMPUTACIONAIS

Os cálculos computacionais foram feitos em colaboração com o professor João Paulo Ataíde Martins.

Predição dos descritores de fármaco-similaridade e especificação química

A predição dos descritores de fármaco-similaridade das bases de Schiff e compostos cíclicos derivados de piridoxal e L-aminoácidos, tais como: massa molar (MM), coeficiente de partição (logP), átomos receptores de ligação de hidrogênio (HBA, do inglês *hydrogen bond acceptor*), átomos doadores de ligação de hidrogênio (HBD, do inglês *hydrogen bond donor*), ligações rotacionáveis e área de superfície polar topológica (do inglês, *Topological Polar*

Surface Area), foi realizada por meio de uma plataforma *online* para cálculos químicos, *Chemicalize* (ChemAxon Ltd., Budapest, Hungary), que utiliza tecnologia da ChemAxon.^{2,3}

Além das propriedades físico-químicas previstas, também foram previstas as espécies majoritárias das bases de Schiff e possíveis isômeros dos compostos cíclicos em pH 6 (pH em que ocorreram as reações). Os compostos foram inseridos na plataforma por meio de suas representações químicas do tipo SMILES (Do inglês, *Simplified Molecular Input Line Entry Specification*).⁴

Teoria do Funcional de Densidade (do inglês, *Density Functional Theory, DFT*)

As espécies das bases de Schiff e possíveis isômeros dos compostos cíclicos no pH em que ocorreram as reações (pH 6), foram previstas usando a plataforma virtual *chemicalize*.²

Todas as espécies foram otimizadas usando a Teoria do Funcional da Densidade⁵ como implementado pelo pacote do *software* ORCA⁶, empregando-se o funcional de troca-correlação híbrido B3LYP⁷ e função de base 6-311++G**. A otimização foi feita na presença dos solventes utilizados nas reações: metanol e etanol, incluídos por meio do método de solvatação SMD. As propriedades termodinâmicas na presença desses solventes foram avaliadas usando cálculos de frequência na temperatura de 298,15 K.

Após completa otimização das geometrias, foram obtidas as seguintes propriedades: energia do orbital molecular ocupado de maior energia (do inglês, *Highest Occupied Molecular Orbital, HOMO*), energia do orbital molecular não ocupado de menor energia (do inglês, *Lowest Unoccupied Molecular Orbital, LUMO*) e variação da energia livre de Gibbs (ΔG°) para as etapas de ciclização, a fim de verificar a espontaneidade dessas etapas e qual diastereoisômero teria sua formação favorecida termodinamicamente.

² M. J. Swain, *Chem. Inf. Model.* 52 (2012) 613.

³ Disponível em: <www.chemicalize.org>. Acesso: 03/03/2021.

⁴ V. M. Alves, R. C. Braga, E. N. Muratov, C. H. Andrade, *Quim. Nova.* 41 (2018) 202.

⁵ R. G. Parr, W. Yang, *Density-Functional Theory of Atoms and Molecule*, Oxford University Press, Oxford, 1989.

⁶ F. Wennmohs, U. Becker, C. Riplinger, *Chem. Phys.* 152 (2020) 224108.

⁷ A. D. Becke, *Chem. Phys.* 98 (1993) 5648.

Capítulo 3. Diastereosseletividade de uma reação de Pictet-Spengler envolvendo L-histidina e piridoxaldeído: efeito da presença de zinco(II) no impedimento dessa reação

3.1. SÍNTESE DE UM COMPOSTO CÍCLICO E TRÊS COMPLEXOS DE ZINCO(II) DERIVADOS DE PIRIDOXAL E L-HISTIDINA

É bem conhecido que o fosfato de piridoxal atua como cofator de muitas reações enzimáticas que ocorrem no metabolismo de aminoácidos.^{1,2} A reação de *Pictet-Spengler*³ que ocorre entre o piridoxaldeído e o aminoácido L-histidina particularmente, tem sua importância do ponto de vista biológico, pois, ao invés de formar uma base de Schiff como produto final, há a formação de um composto cíclico derivado de tetrahidropirido[3,4-*d*]imidazol (VI) (Figura 3.1.1), que foi isolado pela primeira vez por Heyl e colaboradores⁴, sendo a formação da base de Schiff apenas uma etapa intermediária da reação.⁵

Portanto, o mecanismo dessa reação não pode ser descrito pelo mecanismo aceito para reações modelo entre vitamina B6 e aminoácidos, onde há formação da base de Schiff como produto.^{1,6} Tem-se sugerido que a formação de compostos cíclicos entre piridoxal e aminoácidos com anéis heterocíclicos aromáticos, como a L-histidina, pode desempenhar um papel regulatório de aminas biogênicas.^{7,8,9,10} O mecanismo geral da reação de *Pictet-Spengler* que ocorre entre aminas com anéis heterocíclicos aromáticos e aldeídos, foi proposto por Abramovitch e colaboradores³ e está representado na Figura 3.1.1.

O aminoácido de partida possui um centro quiral que não muda durante a reação (carbono 8) (Figura 3.1.1). Na formação do composto cíclico, produz-se um novo centro quiral (carbono 7) (Figura 3.1.1), e com isso, esperava-se uma mistura de diastereoisômeros como produtos finais da reação (7-S, 8-R e 7-S, 8-S). Porém, há uma alta estereosseletividade dessa reação para a formação de apenas um dos isômeros, que será atribuído de acordo com os resultados de RMN 2D, como discutido neste capítulo.

¹ A. C. Eliot, J. F. Kirsch, *Annu. Rev. Biochem.* 73 (2004) 383.

² L. Casella, M. Gullotti, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 803.

³ R. A. Abramovitch, L.D. Spenser, Ed. A.R. Katritzky, Academic Press, New York. 3 (1964) 79.

⁴ D. Heyl, S. A. Harris, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.* 70 (1948) 3429.

⁵ L. Casella, M. Gullotti, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 6338.

⁶ D. L. Metzler, M. Ikawa, E. E. Snell, *J. Am. Chem. Soc.* 76 (1952) 648.

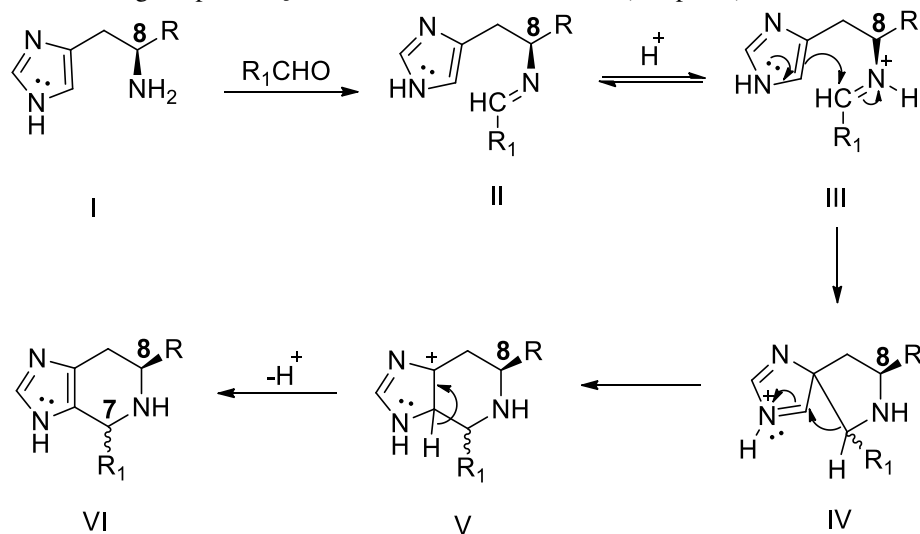
⁷ E. H. Abbott, A. E. Martell, *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1970) 1754.

⁸ W.B. Jakoby, W.G. Bonne, *J. Biol. Chem.* 205 (1953) 709.

⁹ J. T. Neary, R. L. Meneclly, M. R. Grever, W. F. Diven, *Arch. Biochem. Biophys.* 151 (1972) 42.

¹⁰ M. Ebadi, P. Govitrapong, *J. Neurochem.* 32 (1978) 845.

Figura 3.1.1. Mecanismo geral para reação entre L-histidina e aldeídos (Adaptado).³



(VI): R=COOH; R₁=Piridoxil

Xiao e Shi¹¹ observaram que grupos em posição *meta* no aldeído, neste mesmo tipo de reação (reação de *Pictet-Spengler*), podem influenciar na diastereosseletividade observada. Para identificar se os grupos em posição *orto* também podem influenciar na diastereosseletividade, como no caso do piridoxaldeído, mais estudos são necessários. Os cálculos de otimização das estruturas e espontaneidade da etapa de ciclização para formação de ambos os isômeros, usando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT)¹², serão discutidos no capítulo 5.

Muitos complexos metálicos de ligantes bases de Schiff apresentam efeitos antimicrobianos^{13,14}, anticâncer¹⁵, antioxidantes¹⁶, entre outros. Os íons metálicos podem simular algumas das características de sítios ativos enzimáticos, atuando como armadilhas para a base de Schiff formada entre o piridoxal e o aminoácido, com labilização das ligações adjacentes aos grupos coordenantes do resíduo de aminoácido.² Com isso, sínteses do tipo *one-pot* foram feitas para verificar a capacidade do zinco(II) em funcionar como armadilha para a base de Schiff formada como intermediário da reação e, portanto, três complexos metálicos foram obtidos com diferentes sais de zinco (acetato e cloreto).

¹¹ S. Xiao, X. Shi, *Tetrahedron: Asymmetry*. 22 (2010) 226.

¹² R.G. Parr, W. Yang, *Density-Functional Theory of Atoms and Molecule*, Oxford University Press, Oxford, 1989.

¹³ N. Sharma, D. Kumar, R. Shrivastava, S. Shrivastava, K.-K. Awasthi, *Mater. Today*. 42 (2021) 1760.

¹⁴ D. Kumar, N. Sharma, N. Nair, *J. Biol. Inorg. Chem.* 22 (2017) 535.

¹⁵ N. Mishra, K. Poonia, N. Sharma, S.-K. Soni, D. Kumar, *Polyhedron*. 120 (2016) 196.

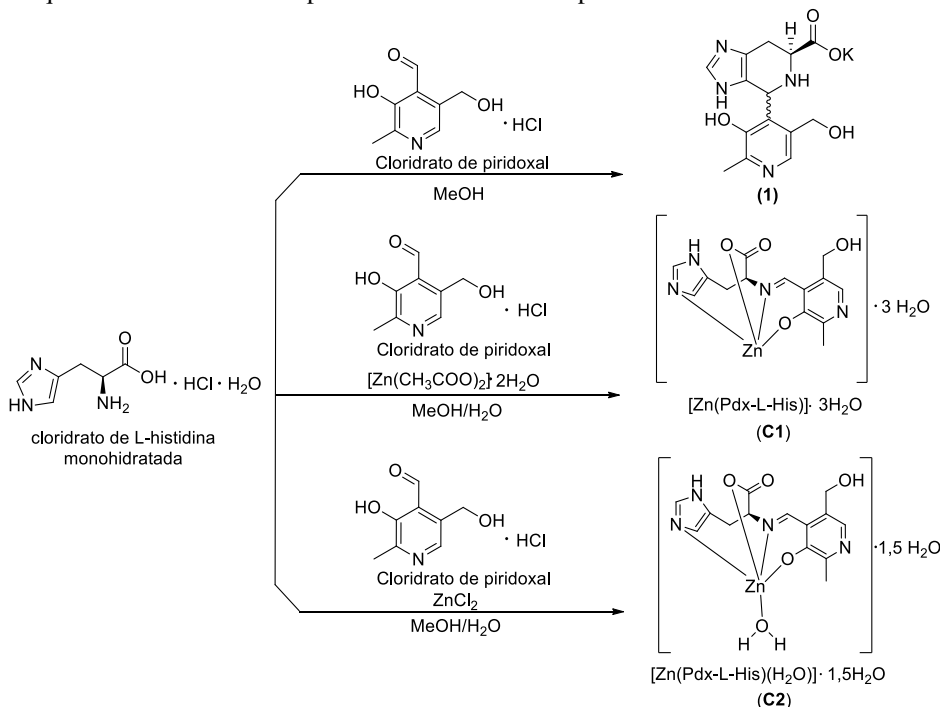
¹⁶ M. Yadav, N. Mishra, N. Sharma, S. Chandra, D. Kumar, *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 132 (2014) 733.

Apesar de as bases de Schiff derivadas de aminoácidos serem muito relatadas na literatura^{17,18}, há uma escassez de estruturas cristalográficas de complexos metálicos com bases de Schiff derivadas de histidina. Tendo em vista a importância do resíduo histidil como sítio de ligação de metais em sistemas biológicos^{19,20}, complexos desse tipo podem simular bem as características estruturais de sítios ativos enzimáticos.^{5,21}

Neste capítulo será discutida a diastereosseletividade da reação entre piridoxaldeído e L-histidina, na qual se forma o composto cíclico **(1)** (Figura 3.1.2), assim como a capacidade do zinco(II) em atuar como armadilha da base de Schiff por meio de reações *one-pot*. Das sínteses *one-pot* com acetato e cloreto de zinco, foram obtidos os complexos **C1** e **C2** (Figura 3.1.2), respectivamente.

Da mesma reação em que foi obtido o sólido **C1**, formaram-se cristais adequados para serem analisados por difração de raios X. A estrutura cristalográfica do composto **C1A** foi determinada e os dados estão apresentados na seção 3.3.

Figura 3.1.2. Esquema de síntese do composto cíclico **1** e dos compostos de zinco **C1** e **C2**.



3.2. CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO CÍCLICO E DOS COMPLEXOS DE ZINCO(II) DERIVADOS DE PIRIDOXAL E L-HISTIDINA

Propriedades físicas

¹⁷ Y. Li, J. Dong, P. Zhao, P. Hu, D. Yang, L. Gao, L. Li, Bioinorg. Chem. Appl. 29 (2020) 8834859.

¹⁸ A. Hameed, M. al-Rashida, M. Uroos, S. A. Ali, K. M. Khan, Expert Opin. Ther. Pat. 27 (2017) 63.

¹⁹ D. Brasili, J. Watly, E. Simonovsky, R. Guerrini, N. A. Barbosa, R. Wiczorek, M. Remelli, H. Kozlowski, Y. Miller, Dalton Trans. 45 (2016) 5629.

²⁰ I. Sóvágó, K. Várnagy, N. Lihi, A. Grenács, Coord. Chem. Rev. 43 (2016) 327.

²¹ L. Casella, M. Gullotti, J. Inorg. Biochem. 18 (1983) 19.

Na tabela 3.2.1 estão apresentadas as cores, faixas de temperatura de decomposição, massas molares dos compostos e rendimento das reações. Os três compostos se apresentam como sólidos na temperatura ambiente. Os pontos de fusão não puderam ser determinados pois os compostos não fundem, mas sofrem decomposição na faixa de temperatura observada. A decomposição foi evidenciada pelo escurecimento das amostras.

Tabela 3.2.1. Cores, faixas de temperatura de decomposição, massas molares e rendimentos das reações para o composto cíclico **1** e os compostos de coordenação **C1** e **C2**.

Composto	Cor	T.D (°C)	MM (g mol ⁻¹)	Rendimento (%)
1	Branco	218-247	342,39	40,0
C1	Amarelo	260-300	421,71	73,0
C2	Amarelo	236-260	412,70	82,3

Análise elementar, térmica e condutividade molar

Os resultados de análise elementar, fórmulas moleculares e valores de condutividade molar para os complexos **C1** e **C2** estão apresentados na tabela 3.2.2. O baixo valor de condutividade molar sugere que os compostos sejam não-eletrólitos.

Tabela 3.2.2. Análise elementar, fórmula e condutividade molar dos compostos **C1** e **C2**.

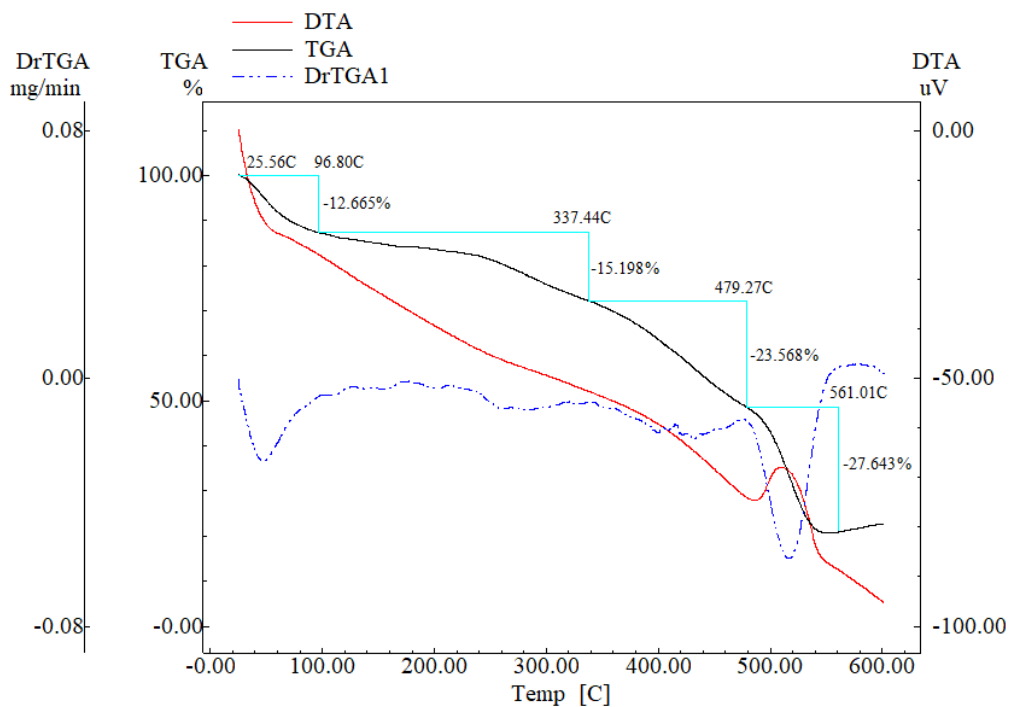
Compostos	C _{exp./C_{calc.}} (%)	H _{exp./H_{calc.}} (%)	N _{exp./N_{calc.}} (%)	Fórmula	Λ_M (Ω ⁻¹ cm ² mol ⁻¹)
C1	39,61/39,87	4,77/4,78	13,36/13,29	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ O ₇ Zn	0,35
C2	40,90/40,74	4,60/4,64	13,68/13,58	C ₁₄ H ₁₉ N ₄ O _{6,5} Zn	0,35

A análise elementar sugere que no complexo **C1**, um ligante base de Schiff (Pdx-L-His) esteja coordenado ao centro metálico.

A análise elementar e curva termogravimétrica (TG) do complexo **C1**, apresentada na figura 3.2.1, sugerem que três moléculas de água de hidratação estão presentes na estrutura. Na curva TG há perda de 12,6% em massa entre 25,56 e 96,80 °C, enquanto o valor teórico percentual de massa de água é de 12,8%.

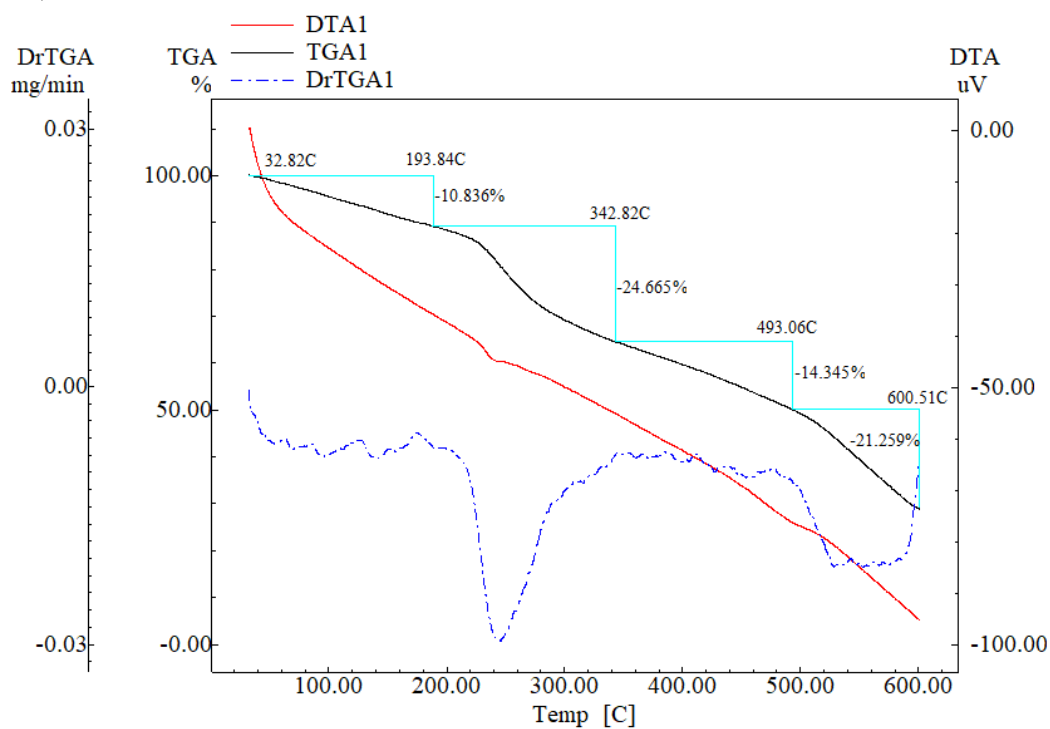
A análise elementar sugere para o complexo **C2**, uma molécula do ligante coordenada ao centro metálico e a presença de duas moléculas e meia de água.

Figura 3.2.1. Curva TGA, DrTGA e DTA obtidas para o complexo **C1** (25-600 °C, razão de aquecimento de 10 °C/min, N₂).



Na curva TG do complexo **C2** (figura 3.2.2), é possível observar uma perda de massa de 10,8% (teórico: 10,9%) entre 32,82 e 193,84 °C, de acordo com a presença de duas moléculas e meia de água, corroborando com os resultados da análise elementar.

Figura 3.2.2. Curva TGA, DrTGA e DTA obtidas para o complexo **C2** (33-600 °C, razão de aquecimento de 10 °C/min, N₂).



Espectros de infravermelho

Os espectros na região do infravermelho do composto cíclico **1** e seus reagentes de partida: cloridrato de piridoxal e cloridrato de L-histidina monohidratada estão apresentados na figura 3.2.3. Em 3444 cm^{-1} é possível observar a banda de estiramento $\nu(\text{N-H})$ da amina secundária do anel imidazol, enquanto que em 3109 e 3022 cm^{-1} aparecem as bandas referências ao estiramento $\nu(\text{N-H})$ de amina primária do aminoácido.

As bandas de estiramento assimétrico e simétrico características da ligação C=O de carboxilato no espectro do aminoácido em 1606 e 1498 cm^{-1} , respectivamente, além da banda referente à combinação das vibrações de deformação angular assimétrica e de oscilação de torção do grupo NH_3^+ em 2005 cm^{-1} , sugerem que o aminoácido esteja na forma de *zwitterion* no estado sólido. Esse mesmo tipo de banda²² não é observada no espectro do composto cíclico (**1**), mostrando que o mesmo pode não estar na forma de *zwitterion* na forma sólida.

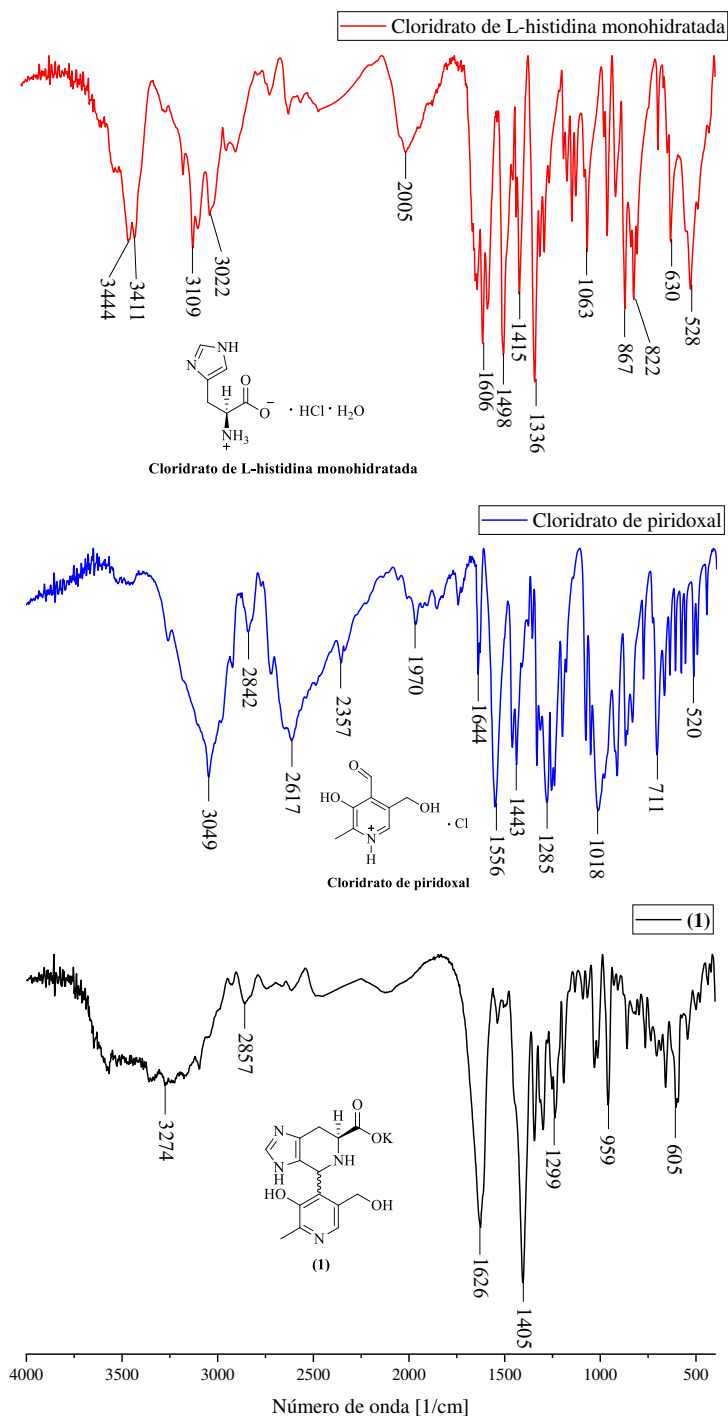
A absorção forte e larga em 2617 cm^{-1} no espectro do piridoxaldeído, é característica do estiramento $\nu(\text{N}_{\text{py}}\text{-H})$ da piridina protonada²³, mas tal banda não é observada no espectro do composto cíclico **1**, o que sugere que a estrutura do composto cíclico no estado sólido seja a representada na figura 3.2.3. A banda larga sobrepondo a absorção da amina secundária entre $3550\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$ no espectro do composto cíclico, é atribuída ao estiramento de grupos O-H presentes na molécula.

As bandas de estiramento assimétrico e simétrico características da ligação C=O de carboxilato no espectro do composto **1**, aparecem em 1626 e 1405 cm^{-1} , respectivamente, sugerindo que o composto cíclico esteja na forma de sal de potássio. As deformações angulares fora do plano das ligações C-H dos anéis aromáticos estão presentes em todos os espectros, e no espectro do composto **1** esta vibração aparece em 605 cm^{-1} .

²² R. M. Silverstein, F. X. Webster, D. J. Kiemle. Identificação espectrométrica de compostos orgânicos, 7 ed, Rio de Janeiro: 2015.

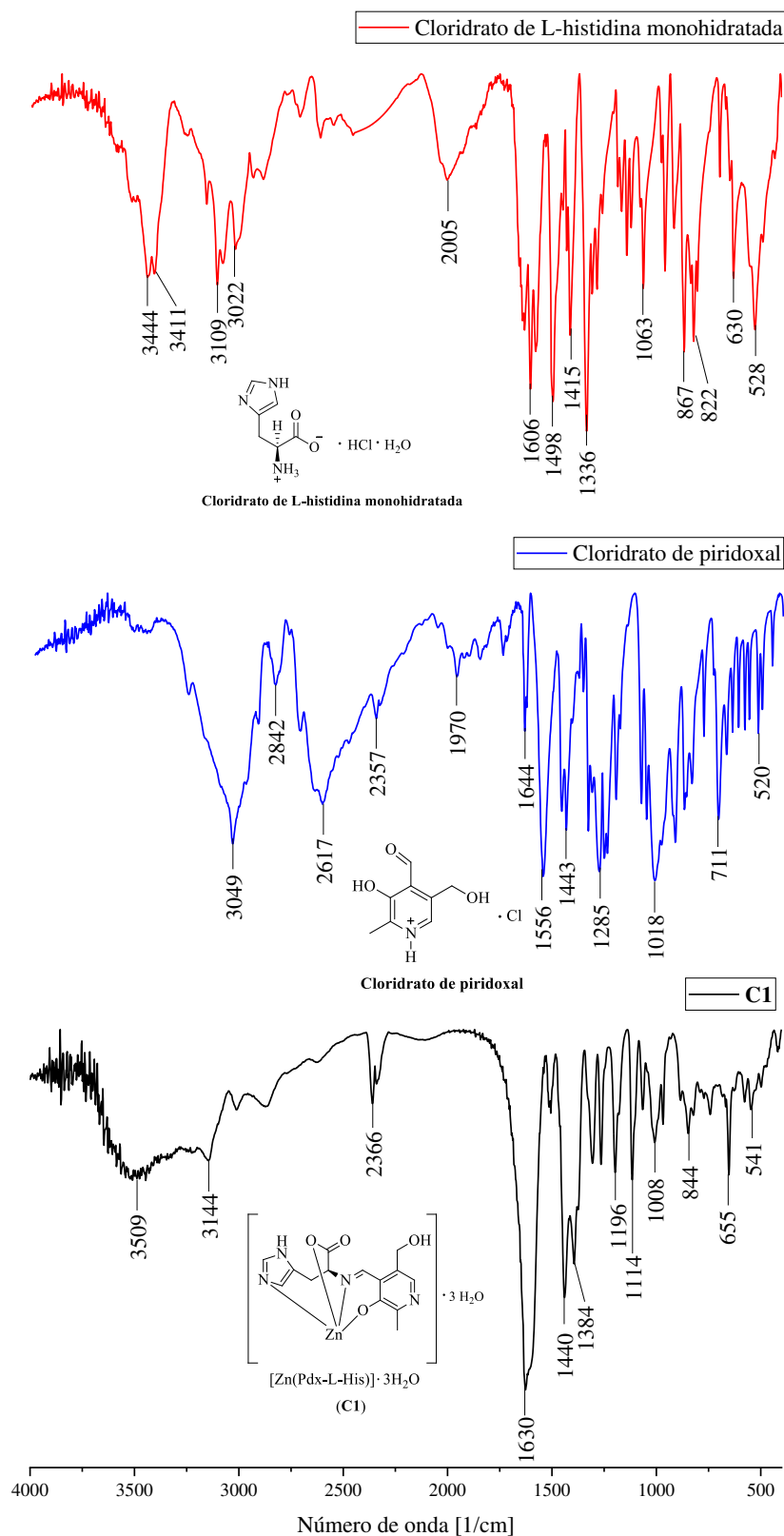
²³ B. Chenon, C. Sandorfy, Can. J. Chem. 36 (1958) 1181.

Figura 3.2.3. Espectros de absorção na região do infravermelho do composto cíclico (**1**) e seus reagentes de partida: cloridrato de piridoxal e cloridrato de L-histidina monohidratada.



O espectro de infravermelho dos reagentes de partida da reação e do complexo **C1**, estão apresentados na figura 3.2.4.

Figura 3.2.4. Espectros de absorção na região do infravermelho do complexo (C1) e seus reagentes de partida: cloridrato de piridoxal e cloridrato de L-histidina monohidratada.



É possível observar a banda de estiramento $\nu(\text{O-H})$ em 3509 cm^{-1} no espectro do complexo **C1**, além dos estiramentos assimétrico e simétrico, em 1630 e 1440 cm^{-1} ,

respectivamente, característicos de estiramento da ligação C=O do carboxilato coordenado ao zinco de forma monodentada.²⁴ Na coordenação monodentada, a redistribuição da densidade eletrônica ocorre e o deslocamento do estiramento assimétrico do carboxilato $\nu_{ass}(\text{COO}^-)$ se desloca para maiores números de onda em comparação com o carboxilato na forma iônica.²⁵

No aminoácido, o carboxilato está na forma iônica, portanto, é observada uma maior diferença entre os números de onda referentes aos estiramentos assimétrico e simétrico no complexo em comparação com a mesma diferença no aminoácido, sugerindo que o carboxilato esteja coordenado de forma monodentada ao metal.

O estiramento da ligação C=N, característica da base de Schiff formada, foi atribuído à absorção em 1630 cm^{-1} , que aparece como uma banda sobreposta à banda do estiramento assimétrico da carbonila do carboxilato.

O espectro de infravermelho do complexo **C2** (figura 3.2.5) apresenta as mesmas bandas características de estiramento observadas no espectro do complexo **C1**, porém com frequências de absorção levemente diferentes, mostrando que o uso de diferentes sais de zinco pode orientar a coordenação e conduzir a compostos com diferentes graus de hidratação.

As principais bandas observadas nos espectros de infravermelho dos reagentes de partida, do composto cíclico **1**, e dos complexos **C1** e **C2**, estão apresentadas na tabela 3.2.3.

²⁴ V. Zelenák, Z. Vargová, K. Györyová, Spectrochim. Acta A. 66 (2007) 262.

²⁵ Z. N. Kayani, M. Iqbal, S. Riaz, R. Zia, S. Naseem, Mater. Sci. -Pol. 33 (2015) 515.

Figura 3.2.5. Espectros de absorção na região do infravermelho do complexo (C2) e seus reagentes de partida: cloridrato de piridoxal e cloridrato de L-histidina monohidratada.

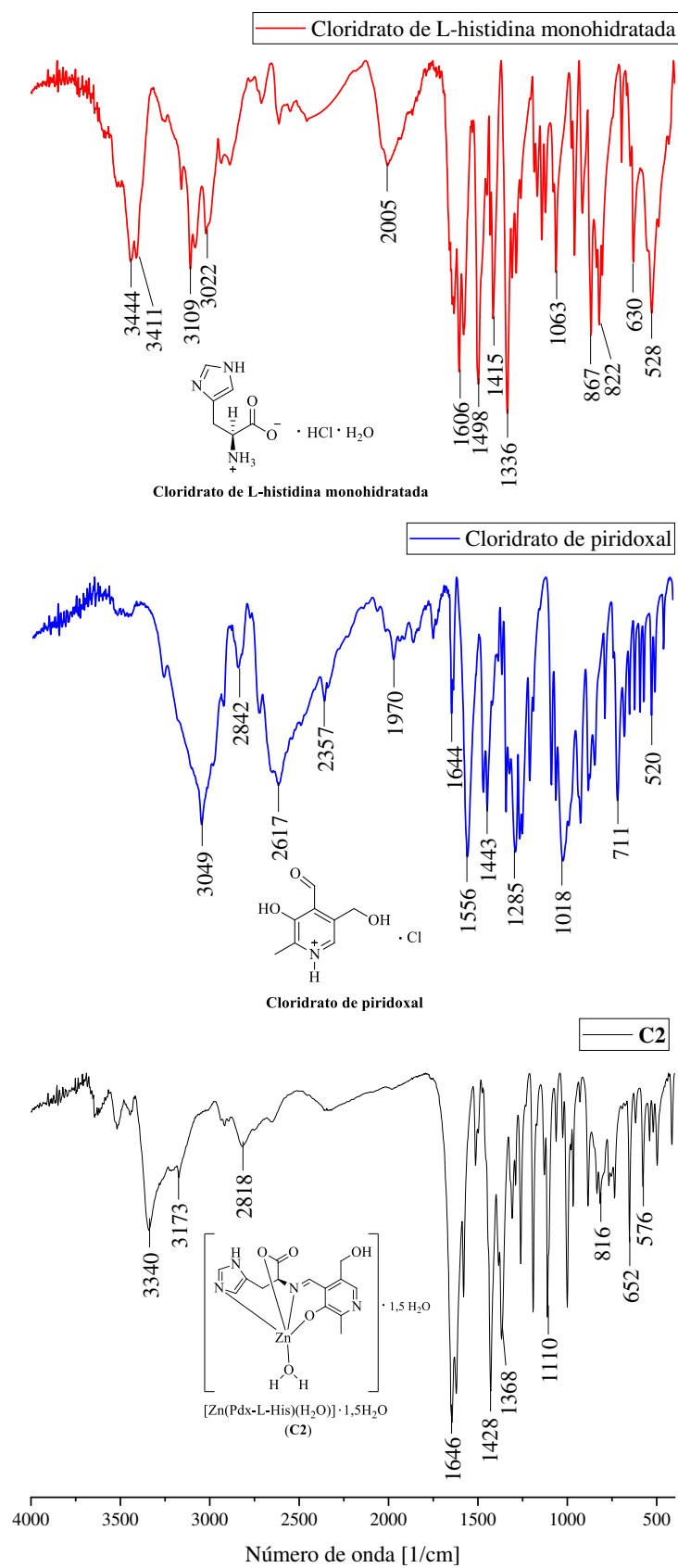


Tabela 3.2.3. Principais bandas observadas nos espectros de absorção na região do infravermelho da L-histidina, piridoxal e dos compostos **1**, **C1** e **C2**.

Composto	v(N-H)_{amina}	v(O-H)	v(C=N)	v_{ass}(C=O)	v_{sim}(C=O)	v(C-N)	v(C-O)	δ(C-H) fora do plano	v(N⁺-H)_{py}
L-histidina	3444, 3411 e 3109	-	1606	1606	1498	1415	1336	630	-
Piridoxal	-	3049	1644	2842	2730 ^a	1443	1285	711	2617
1	3274	3274	1626	1626	1405	1405	1299	605	-
C1	3144	3509	1630	1630	1440	1440	1384	655	-
C2	3173	3340	1646	1646	1428	1428	1368	652	-

^aRessonância de Fermi: v(C-H) com *overtone* de δ(C-H)²⁶

²⁶ W. A. Lopes, M. Fascio. Quim. Nova, 27 (2004) 670.

Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , DEPT-135, COSY, HMQC, HMBC e NOESY do composto cíclico **1** foram adquiridos em D_2O , usando 1,4-dioxano como referência interna, enquanto que os espectros de RMN de ^1H , DEPT-135, COSY e HMQC dos compostos de coordenação **C1** e **C2**, foram adquiridos em $\text{DMSO-}d_6$.

Na reação de *Pictet-Spengler*, que ocorre entre o cloridrato de piridoxal e o cloridrato de L-histidina monohidratada na presença de uma base forte, para a formação do composto cíclico **1**, há formação de um outro centro quiral na molécula. Portanto, observaríamos sinais duplicados nos espectros de ^1H RMN, referentes aos dois diastereoisômeros, (S,S) e (S,R), considerando que o centro quiral do aminoácido não muda durante a reação. Porém, são observados sinais de apenas um diastereoisômero, sugerindo que essa reação seja altamente diastereosseletiva. O espectro de NOESY foi adquirido para a identificação do diastereoisômero formado.

De acordo com Xiao e Shi¹¹, que abordaram pela primeira vez a diastereosseletividade de uma reação de *Pictet-Spengler* entre cloridrato de éster metílico de L-triptofano e benzaldeídos *meta*-substituídos com grupos protetores –OR, os grupos em posição *meta* podem influenciar na diastereosseletividade desse tipo de reação.

No presente trabalho, o aldeído utilizado possui, além de uma metila em posição *meta*, grupos –OR protetores em posição *orto*. É necessário investigar se, além de grupos em posição *meta*, os grupos em posição *orto* também podem influenciar na diastereosseletividade dessas reações. A otimização das estruturas e o cálculo da espontaneidade dessa reação usando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT)²⁷ serão discutidos no capítulo 5.

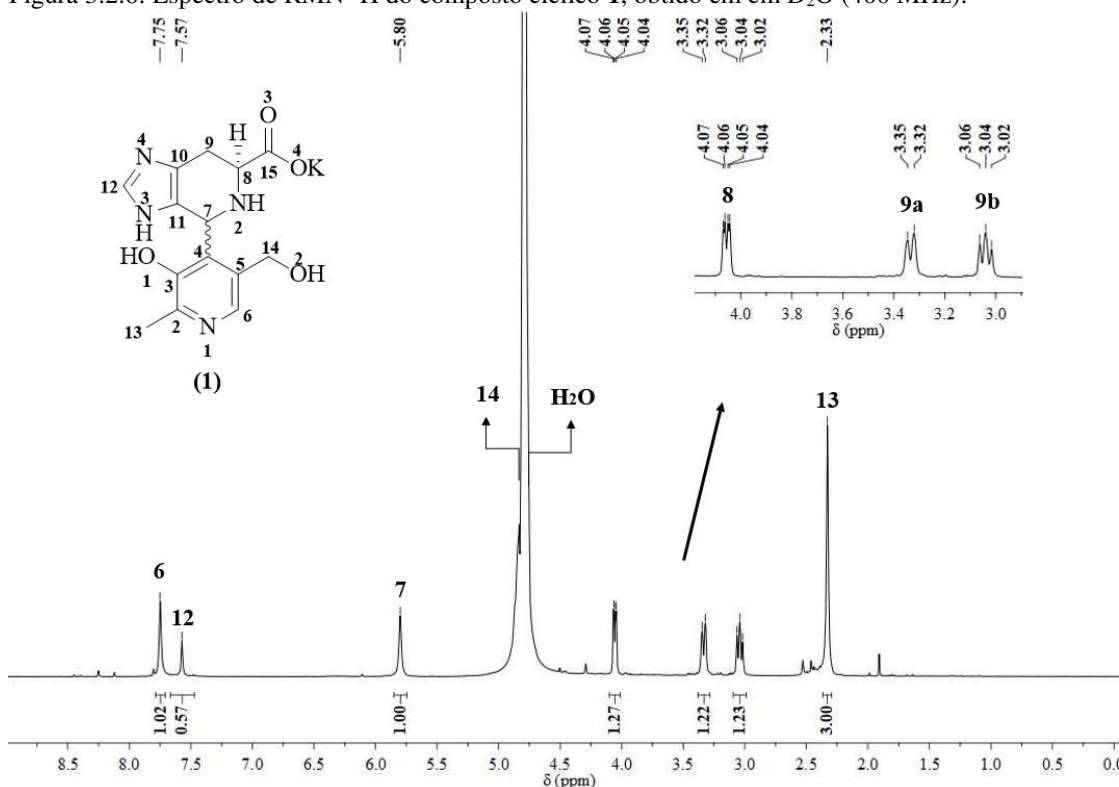
O espectro de RMN de ^1H do composto cíclico **1** está apresentado na figura 3.2.6 e os sinais atribuídos, na tabela 3.2.4. O sinal mais desblindado em 7,75 ppm foi atribuído ao único hidrogênio aromático piridínico (H6). A ausência do sinal do H11 e o aparecimento do sinal H7 em 5,80 ppm indicam a ciclização da base de Schiff.

O sinal dos hidrogênios metilênicos da porção do piridoxal está sobreposto com o sinal da água em 4,79 ppm, como confirmado pelo espectro HMQC do composto (**Anexo 1**). Os hidrogênios metilênicos da porção do aminoácido, por estarem vizinhos a um centro quiral (C8), e portanto, serem diastereotópicos²⁸, aparecem em regiões diferentes do espectro, o H9a aparece como um duplete duplo em 3,33 ppm e o H9b aparece como um triplete em 3,04 ppm. O hidrogênio do centro quiral (H8) aparece como um duplete duplo em 4,05 ppm.

²⁷ R.G. Parr, W. Yang, W. Density-Functional Theory of Atoms and Molecule, Oxford University Press, Oxford, 1989.

²⁸ D. A. Walsh, E. E. Smisman, J. Org. Chem. 39 (1974) 3705.

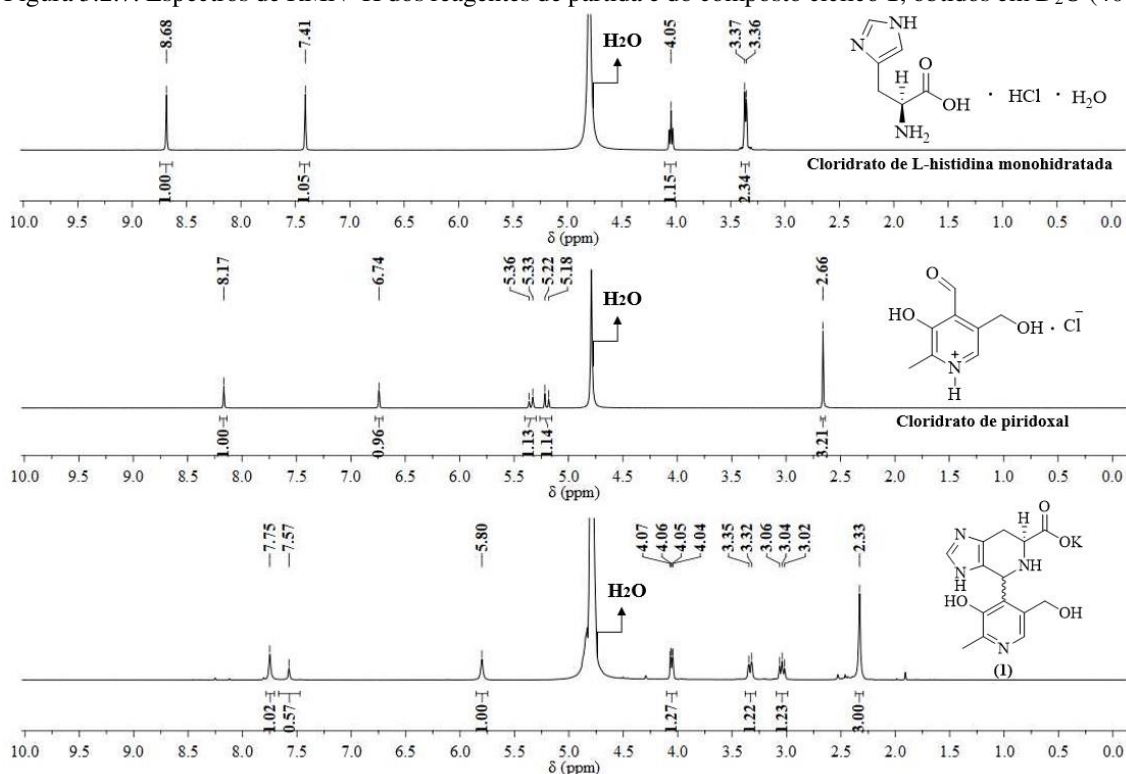
Figura 3.2.6. Espectro de RMN ^1H do composto cíclico **1**, obtido em em D_2O (400 MHz).



A figura 3.2.7 apresenta o espectro de RMN de ^1H dos reagentes de partida e do composto cíclico **1**, todos obtidos em D_2O . Como observado na figura 3.2.7, não há sinais dos reagentes de partida no espectro do composto cíclico **1**, confirmando assim, sua pureza.

Os sinais dos hidrogênios do composto **1** sofreram um deslocamento em relação aos seus respectivos sinais nos espectros dos reagentes de partida. Somando-se os hidrogênios aromáticos dos dois reagentes de partida, totalizam-se 3 hidrogênios, enquanto que no espectro do composto cíclico só aparecem 2 sinais de hidrogênios aromáticos, o que sugere o desaparecimento do hidrogênio aromático H11 do imidazol (Figura 3.2.6). No espectro do composto cíclico **1**, o aparecimento do sinal em 5,80 ppm referente ao H7, confirma a ciclização.

Figura 3.2.7. Espectros de RMN ^1H dos reagentes de partida e do composto cíclico **1**, obtidos em D_2O (400 MHz).



Os espectros de ^{13}C e DEPT-135 do composto cíclico **1** estão apresentados na figura 3.2.8.

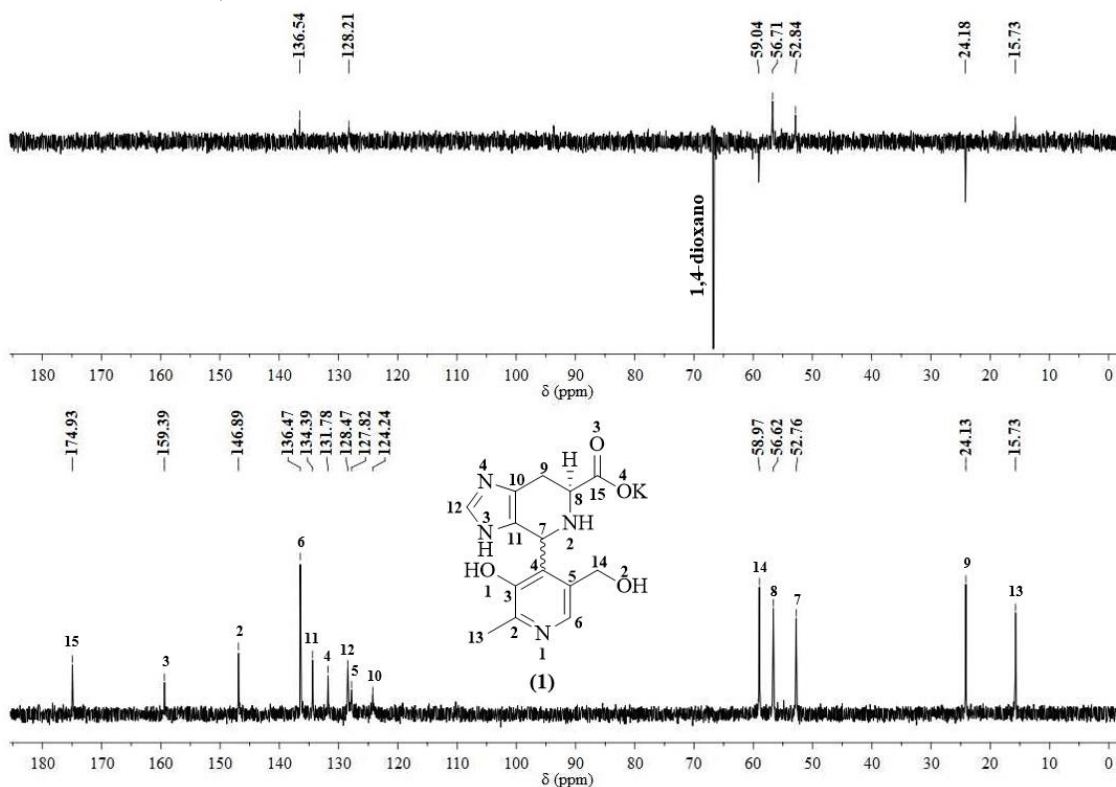
Os sinais de todos os carbonos foram atribuídos com o auxílio dos espectros de HMQC e HMBC, presentes nos **anexos 1 e 2**, respectivamente. As atribuições e correlações estão apresentadas na tabela 3.2.4. O sinal mais desblindado no espectro de RMN de ^{13}C foi atribuído ao carbono da carbonila, C15, enquanto que o C6 do anel piridínico aparece em 136,47 ppm como um grupo $-\text{CH}-$, como observado no espectro de DEPT-135.

Do grupo imizadol da molécula, o C12 aparece como um grupo $-\text{CH}-$ no espectro de DEPT-135, e o C11 aparece como um carbono que não possui hidrogênios ligados, corroborando assim, com a proposta de ciclização da molécula.

Os dois grupos $-\text{CH}_2-$ da molécula, referentes aos carbonos C14 e C9, aparecem, respectivamente, em 58,97 e 24,13 ppm. O carbono C7 aparece em 52,76 ppm no espectro de RMN de ^{13}C e como um grupo $-\text{CH}-$ no espectro de DEPT-135. O carbono quiral, C8, aparece como pertencendo a um grupo $-\text{CH}-$ em 56,62 ppm e, por fim, o carbono da metila aparece em 15,73 ppm.

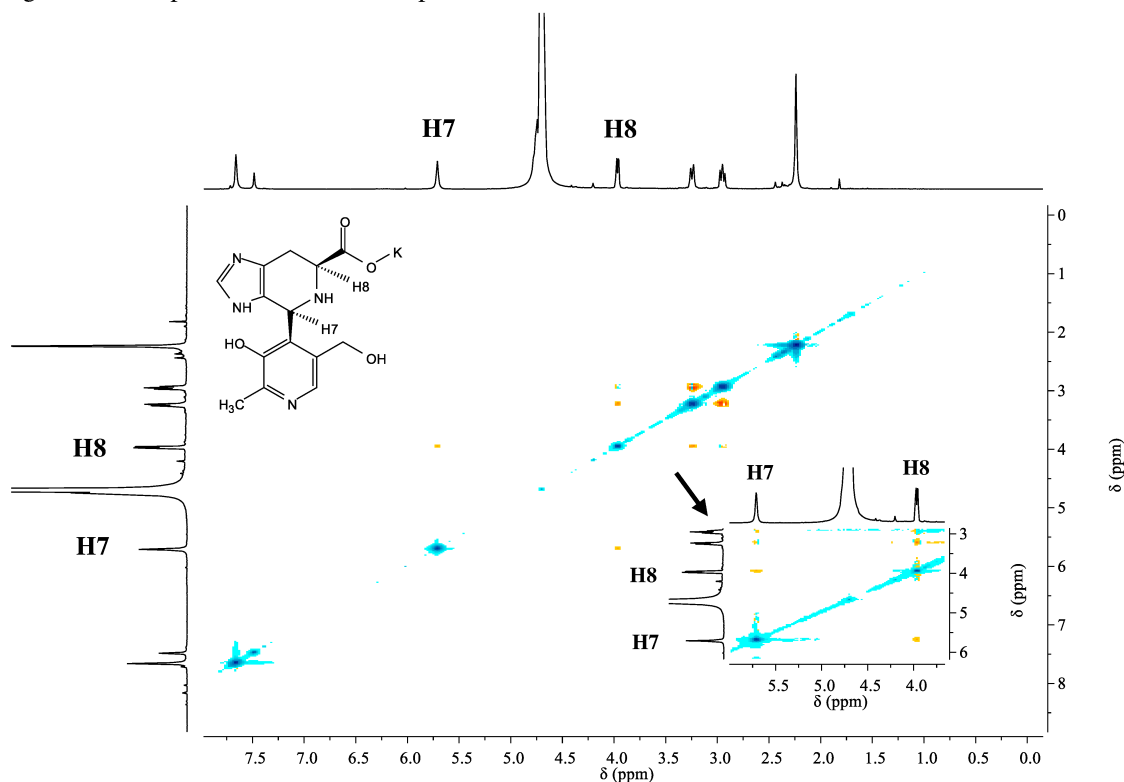
O espectro COSY do composto **1**, que se encontra no **anexo 3**, mostra a correlação do hidrogênio H8 do centro quiral com cada hidrogênio diastereotópico (H9a e H9b). Há também uma correlação do H9a com H9b e vice-versa.

Figura 3.2.8. Espectros de RMN ^{13}C e DEPT-135 do composto cíclico **1**, obtidos em D_2O (100 MHz) (referência interna: 1,4-dioxano).



Casella e Gullotti⁵ observaram uma alta estereosseletividade nas reações entre o piridoxal e a L-histidina ou seus derivados. Para o composto formado entre piridoxal e L-histidina na forma ácida, os autores sugeriram o isômero *trans* como majoritário. A proposta foi formulada com base no experimento de 1D RMN de desacoplamento de *spin*, com irradiação do sinal do H7.

Entretanto, no presente trabalho, foram utilizadas técnicas de 2D RMN para confirmar o isômero formado. O espectro de COSY do composto cíclico **1** (Anexo 3) não apresenta a correlação dos hidrogênios H7 e H8, por se tratar de hidrogênios que estão a mais de duas ligações de distância. No entanto, é possível observar a correlação dos hidrogênios H7 e H8 pelo espectro de NOESY, o que sugere que eles estejam em posição *cis*, contrastando com o observado por Casella e Gullotti, como mostrado na figura abaixo 3.2.9.

Figura 3.2.9. Espectro NOESY do composto cíclico **1** em D₂O.

Portanto, é possível que grupos $-R$ em posição *meta*, influenciem na diastereosseletividade dessas reações de *Pictet-Spengler*, além de grupos $-OR$, como já observado por Xiao e Xi.¹¹

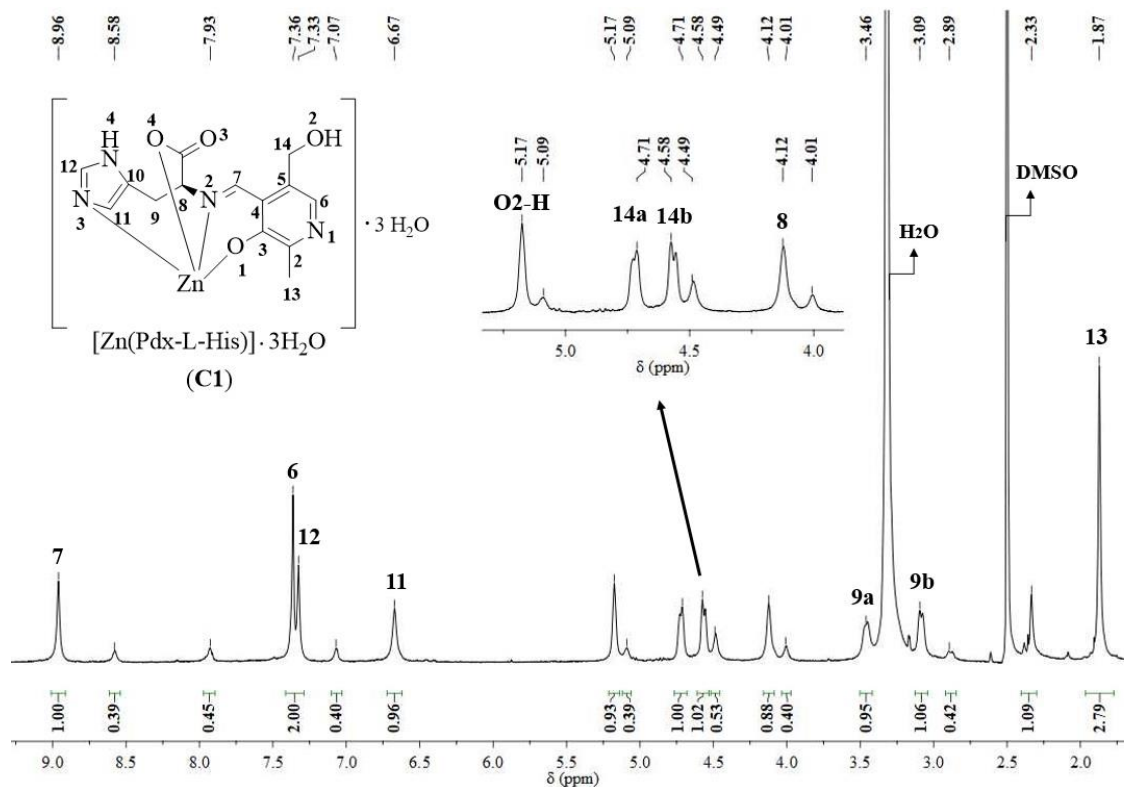
Para afirmar se a diastereosseletividade também pode estar sendo influenciada pelos grupos protetores em posição *orto*, favorecendo assim, o ataque da amina por apenas um lado do aldeído, são necessários mais estudos.

Os cálculos de otimização das estruturas e energia livre de *Gibbs* para a reação, considerando a possibilidade de formação dos dois isômeros, foram feitos usando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) e serão discutidos no capítulo 5.

O espectro de RMN de ¹H (600 MHz) do composto de coordenação **C1**, que foi obtido da síntese por reação *one-pot*, entre cloridrato de piridoxal, cloridrato de L-histidina monohidratada e o sal $[Zn(CH_3COO)_2] \cdot 2H_2O$, está representado na figura 3.2.10.

Os sinais de hidrogênio foram atribuídos com o auxílio dos espectros de 2D RMN, HMQC e COSY, que se encontram nos **anexos 4 e 5**, respectivamente.

Figura 3.2.10. Espectro de RMN ¹H do complexo **C1**, obtido em DMSO-*d*₆ (600 MHz).



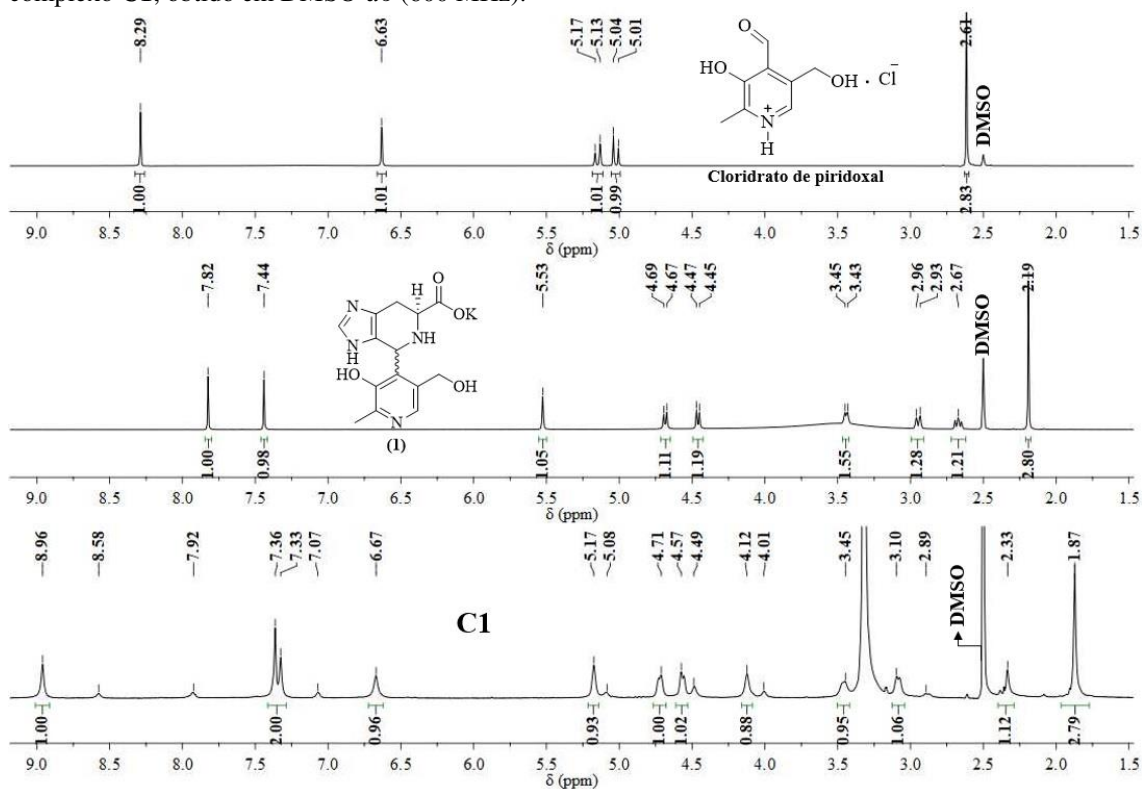
O aparecimento do sinal em 6,67 ppm, que possui correlação com um grupo $-\text{CH}-$ no espectro de HMQC, é atribuído ao hidrogênio imidazólico, H11, o que sugere que não houve a ciclização da base de Schiff. Além disso, o sinal em 8,96 ppm, que possui correlação com um grupo $-\text{CH}-$ no espectro HMQC foi atribuído ao hidrogênio H7 da azometina e confirma a obtenção da base de Schiff.

Como é observado no espectro da figura 3.2.10, além dos sinais que foram atribuídos ao composto, existem outros sinais duplicados, o sugere que possivelmente existem duas espécies em solução, em uma proporção de 10:4. A espécie majoritária é atribuída ao complexo C1 e a segunda espécie, possivelmente poderia ser atribuída a uma estrutura que possua o DMSO (dimetilsulfóxido) ligado ao zinco. O DMSO é um bom grupo coordenante e sua

coordenação com centros metálicos de complexos em solução é comum e tem sido relatada pelo grupo de pesquisa.^{29,30,31}

A figura 3.2.11 apresenta o espectro de RMN de ^1H (600 MHz) do complexo **C1**, juntamente com os espectros do cloridrato de piridoxal e do composto cíclico (**1**) em $\text{DMSO-}d_6$, para comparação. O espectro do cloridrato de L-histidina monohidratada em $\text{DMSO-}d_6$ não foi possível ser obtido, pela insolubilidade da molécula neste solvente.

Figura 3.2.11. Espectro de RMN ^1H do reagente de partida (cloridrato de piridoxal), do composto cíclico **1** e do complexo **C1**, obtido em $\text{DMSO-}d_6$ (600 MHz).



Como observado, não há sinais do reagente de partida (piridoxaldeído) e do composto cíclico **1** no espectro do complexo (**C1**), confirmando que o complexo foi formado e que os sinais que aparecem além dos sinais do composto, não se tratam de reagente de partida ou de uma possível descoordenação e ciclização da base de Schiff.

O complexo **C2**, resultado da reação *one-pot* entre cloridrato de piridoxal, cloridrato de L-histidina monohidratada e cloreto de zinco, apresenta um espectro de RMN de ^1H (600 MHz, Figura 3.2.12) muito semelhante ao do complexo **C1**, com deslocamentos químicos

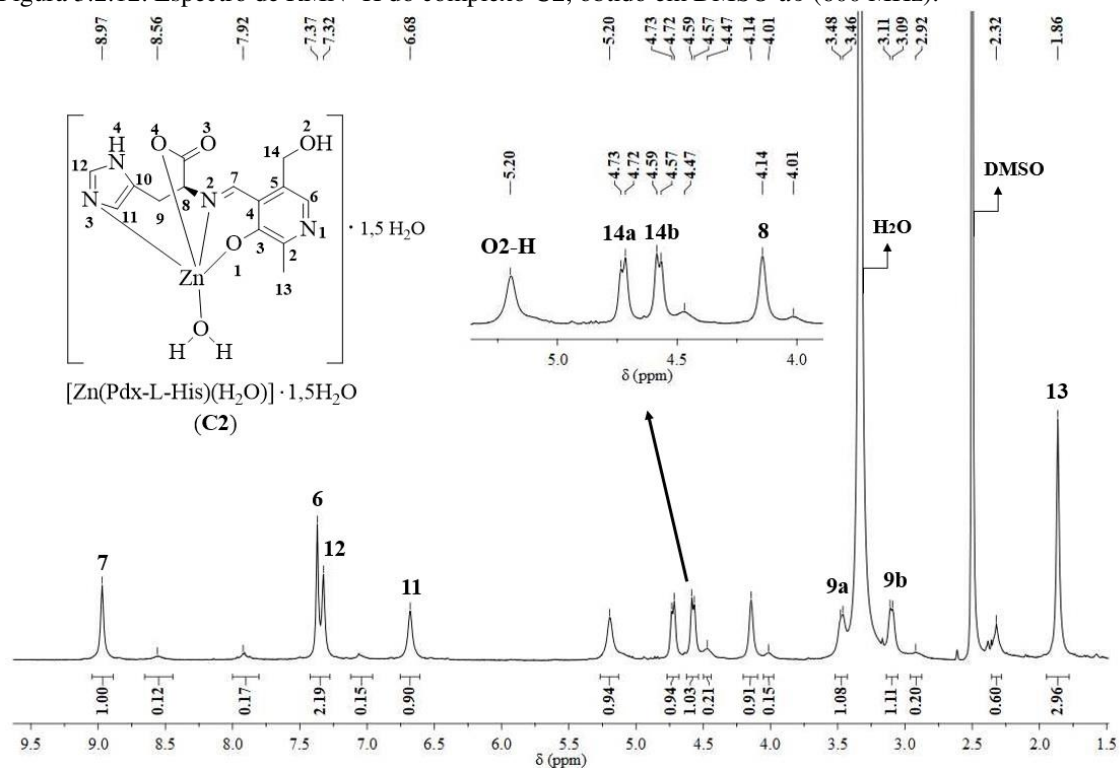
²⁹ G. Parrilha, R. P. Vieira, A. P. Rebolledo, I. C. Mendes, L. M. Lima, E. J. Barreiro, O. E. Piro, E. E. Castellano, H. Beraldo, Polyhedron. 30 (2011) 1891.

³⁰ A. A. Oliveira, G. M. C. Perdigão, L. E. Rodrigues, J. G. Silva, E. M. Souza-Fagundes, J. A. Takahashi, W. R. Rocha, H. Beraldo, Dalton Trans. 46 (2017) 918.

³¹ A. A. R. Despaigne, J. G. Silva, A. C. M. Carmo, F. Sives, O. E. Piro, E. E. Castellano, H. Beraldo, Polyhedron. 28 (2009) 3797.

praticamente idênticos, apesar de as estruturas propostas não serem idênticas em relação aos graus de hidratação.

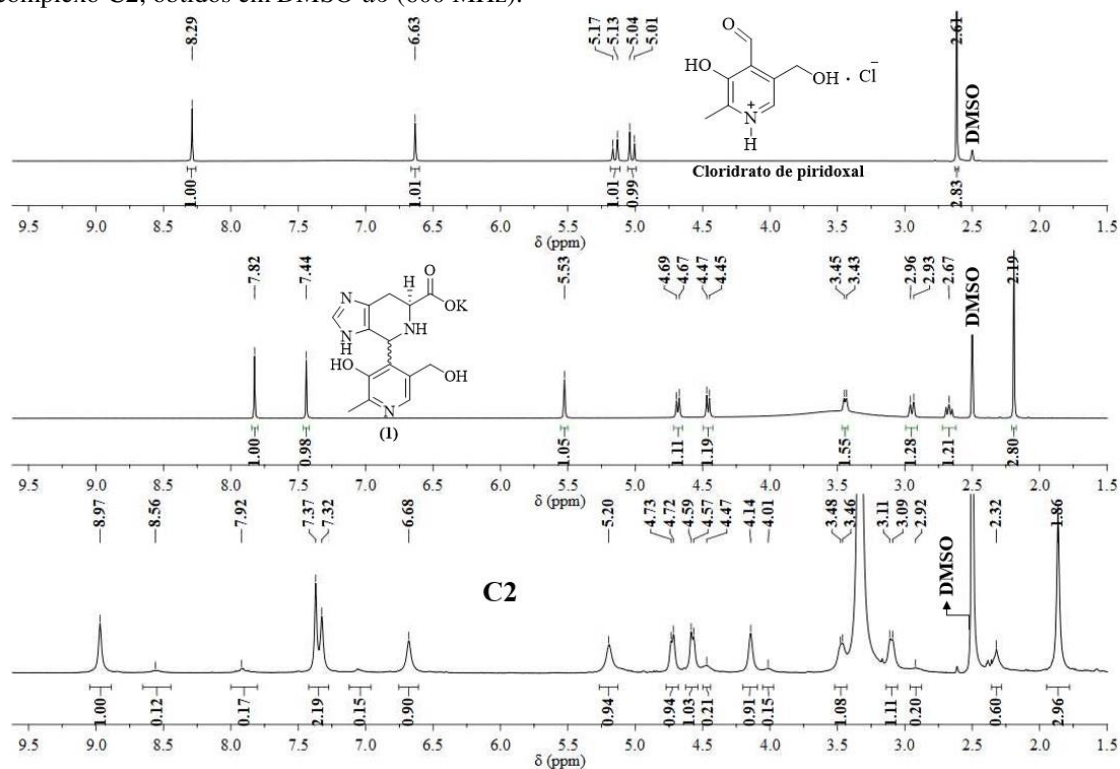
Figura 3.2.12. Espectro de RMN ^1H do complexo **C2**, obtido em $\text{DMSO-}d_6$ (600 MHz).



O sinal de hidrogênio em 6,68 ppm referente ao H11 do grupo imidazol, sugere que a molécula não cliclizou, enquanto que o sinal de hidrogênio da azometina em 8,97 ppm evidencia a formação da base de Schiff. Como é observado no espectro da figura 3.2.12, além dos sinais que foram atribuídos ao composto, existem sinais duplicados, sugerindo novamente a presença de duas espécies em solução, em uma proporção de 10:2.

A figura 3.2.13 apresenta o espectro de ^1H do composto **C2**, juntamente com os espectros do cloridrato de piridoxal e do composto cíclico (**1**) em $\text{DMSO-}d_6$, para comparação.

Figura 3.2.13. Espectro de RMN ^1H do reagente de partida (cloridrato de piridoxal), do composto cíclico **1** e do complexo **C2**, obtidos em $\text{DMSO-}d_6$ (600 MHz).

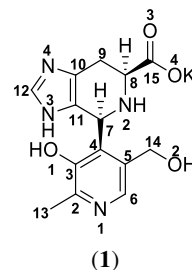


Como observado, não há sinais do reagente de partida (piridoxaldeído) e do composto cíclico **1** no espectro do complexo (**C2**), confirmando que o complexo foi formado e que os sinais que aparecem além dos sinais do composto, não se tratam de reagente de partida ou de uma possível descoordenação e ciclização da base de Schiff.

Na tabela 3.2.4 estão apresentados os deslocamentos e correlações com acoplamentos $^2J_{\text{HC}}$, $^3J_{\text{HC}}$, $^2J_{\text{HH}}$ e $^3J_{\text{HH}}$ dos espectros HMQC, HMBC, COSY e NOESY do composto cíclico **1**.

Os espectros de 2D RMN, HMQC e COSY, do composto **C2**, encontram-se nos **anexos 6 e 7**, respectivamente. Na tabela 3.2.5 estão apresentados os deslocamentos (δ_{C} e δ_{H}) e correlações com acoplamentos $^1J_{\text{HC}}$, $^2J_{\text{HH}}$ e $^3J_{\text{HH}}$ dos espectros HMQC e COSY dos compostos **C1** e **C2**.

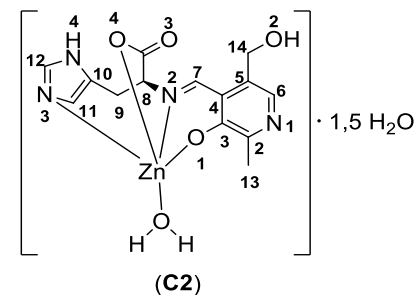
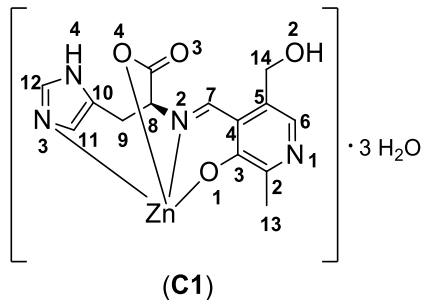
Tabela 3.2.4. Dados de RMN ^{13}C , DEPT-135 e ^1H (400 MHz) do composto **1** (D_2O), incluindo resultados obtidos por 2D RMN HMQC ($^1J_{\text{HC}}$), HMBC ($^nJ_{\text{HC}}$, $n=2$ e 3), COSY ($^nJ_{\text{HH}}$, $n=2$ e 3) e NOESY ($^1\text{H}-^1\text{H}$). Deslocamento químico (δ) em ppm e constante de acoplamento (J) em Hz.



C	HMQC		HMBC		DEPT-135	COSY		NOESY
	δ_{C}	δ_{H}	$^2J_{\text{HC}}$	$^3J_{\text{HC}}$	\uparrow/\downarrow	$^2J_{\text{HH}}$	$^3J_{\text{HH}}$	$^1\text{H}-^1\text{H}$
2	146,89	-	3H-13	1H-6	-	-	-	-
3	159,39	-	-	3H-13	-	-	-	-
4	131,78	-	-	-	-	-	-	-
5	127,82	-	-	-	-	-	-	-
10	124,24	-	1Hb-9	-	-	-	-	-
11	134,39	-	-	-	-	-	-	-
15	174,93	-	1H-8	1Hb-9	-	-	-	-
CH								
6	136,47	7,75 (<i>s</i>)	-	-	\uparrow	-	-	-
7	52,76	5,80 (<i>s</i>)	-	1H-8	\uparrow	-	-	1H-8
8	56,62	4,05 (<i>dd</i> , $J=11,6; 4,3$ Hz)	1Ha-9, 1Hb-9	-	\uparrow	-	1Ha-9, 1Hb-9	1Ha-9, 1Hb-9, 1H-7
12	128,47	7,57 (<i>s</i>)	-	-	\uparrow	-	-	-
CH₂								
9a	24,13	3,33 (<i>d</i> , $J=15,6$ Hz)	1H-8	-	\downarrow	1Hb-9	1H-8	1H-8, 1Hb-9
9b	24,13	3,04 (<i>m</i>)	1H-8	-	\downarrow	1Ha-9	1H-8	1H-8, 1Ha-9
14	58,97	4,79 ^a (<i>s</i>)	-	-	\downarrow	-	-	-
CH₃								
13	15,73	2,33 (<i>s</i>)	-	-	\uparrow	-	-	-

^a) Sinal sobreposto pelo sinal da água.

Tabela 3.2.5. Dados de RMN ^{13}C , DEPT-135 e ^1H (400 MHz) dos compostos **C1** e **C2** (DMSO- d_6), incluindo resultados obtidos por 2D RMN HMQC ($^1J_{\text{HC}}$), COSY ($^nJ_{\text{HH}}$, $n=2$ e 3). Deslocamento químico (δ) em ppm e constante de acoplamento em Hz.



CH	HMQC			COSY			HMQC			COSY		
	δ_{C}	δ_{H}	\uparrow/\downarrow	$^2J_{\text{HH}}$	$^3J_{\text{HH}}$	δ_{C}	δ_{H}	\uparrow/\downarrow	$^2J_{\text{HH}}$	$^3J_{\text{HH}}$		
6	129,37	7,36 (s)	\uparrow	-	-	129,14	7,37 (s)	\uparrow	-	-		
7	166,49	8,96 (s)	\uparrow	-	-	166,56	8,97 (s)	\uparrow	-	-		
8	65,45	4,12 (s)	\uparrow	-	1Hb-9	65,37	4,14 (s)	\uparrow	-	1Hb-9		
11	123,90	6,67 (s)	\uparrow	-	-	123,87	6,68 (s)	\uparrow	-	-		
12	135,06	7,33 (s)	\uparrow	-	-	135,05	7,32 (s)	\uparrow	-	-		
CH₂												
9a	32,13	3,46 (<i>d</i> , $J=11,1$ Hz)	\downarrow	1Hb-9	-	32,18	3,47 (<i>d</i> , $J=10,4$ Hz)	\downarrow	1Hb-9	-		
9b	32,13	3,08 (<i>d</i> , $J=12,2$ Hz)	\downarrow	1Ha-9	1H-8	32,18	3,10 (<i>d</i> , $J=12,0$ Hz)	\downarrow	1Ha-9	1H-8		
14a	58,96	4,72 (<i>d</i> , $J=10,7$ Hz)	\downarrow	-	1H-O2	58,93	4,73 (<i>d</i> , $J=11,1$ Hz)	\downarrow	-	1H-O2		
14b	58,96	4,57 (<i>d</i> , $J=12,1$ Hz)	\downarrow	-	1H-O2	58,93	4,58 (<i>d</i> , $J=11,0$ Hz)	\downarrow	-	1H-O2		
CH₃												
13	19,41	1,87 (s)	\uparrow	-	-	19,29	1,86 (s)	\uparrow	-	-		

3. 3. ESTRUTURA CRISTALOGRÁFICA

Cristais adequados de $[\text{Zn}_2(\text{Pdx-L-His})_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})].6,33\text{H}_2\text{O}$ (**C1A**) foram obtidos a partir da solução da reação de obtenção do composto **C1** e foram submetidos a análise por difração de raios X de monocristal. Os dados da análise foram coletados à temperatura de 150 K em difratômetro Oxford GEMINI. A resolução e o refinamento da estrutura foram feitos utilizando-se os programas SHELXS-97³² e SHELXL-97³³ e a plataforma WinGX³⁴. A Tabela 3.3.1 resume os dados cristalográficos, de refinamento e coleta.

Tabela 3.3.1. Parâmetros cristalográficos para o complexo de zinco $[\text{Zn}_2(\text{Pdx-L-His})_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})].6,33\text{H}_2\text{O}$ (**C1A**).

Dados	C1A
Fórmula molecular	$\text{C}_{28}\text{H}_{44,66}\text{ClN}_8\text{O}_{15,33}\text{Zn}_2$
Massa molecular, g mol^{-1}	904,89
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
Difratômetro	Oxford
Temperatura, K	150
Comprimento de onda (Å)	0,71073
Dimensões da célula unitária:	
a, Å	7,8816 (5)
b, Å	12,0607 (7)
c, Å	20,1842 (13)
α , °	102,073 (5)
β , °	97,709 (5)
γ , °	92,500 (5)
Volume, Å ³	1854,2 (2)
Z / Dens. calc., Mg m^{-3}	2/1,678
Coef. de absorção, mm^{-1}	1,72
F(000)	957
Dimensões do cristal, mm	0,25x0,14x0,06
Intervalo de θ , °	2,2 a 29,4
Intervalo hkl	$-9 \leq h \leq 10, -15 \leq k \leq 16, -27 \leq l \leq 26$
Reflexões coletadas	15440
S	1,07
Reflexões independentes (R_{int})	8640 (0,056)
Método de refinamento	Matriz completa em F^2
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$	0,064
wR (F^2)	0,153
$\Delta\rho$ max/min, e Å ⁻³	2,51/-1,29

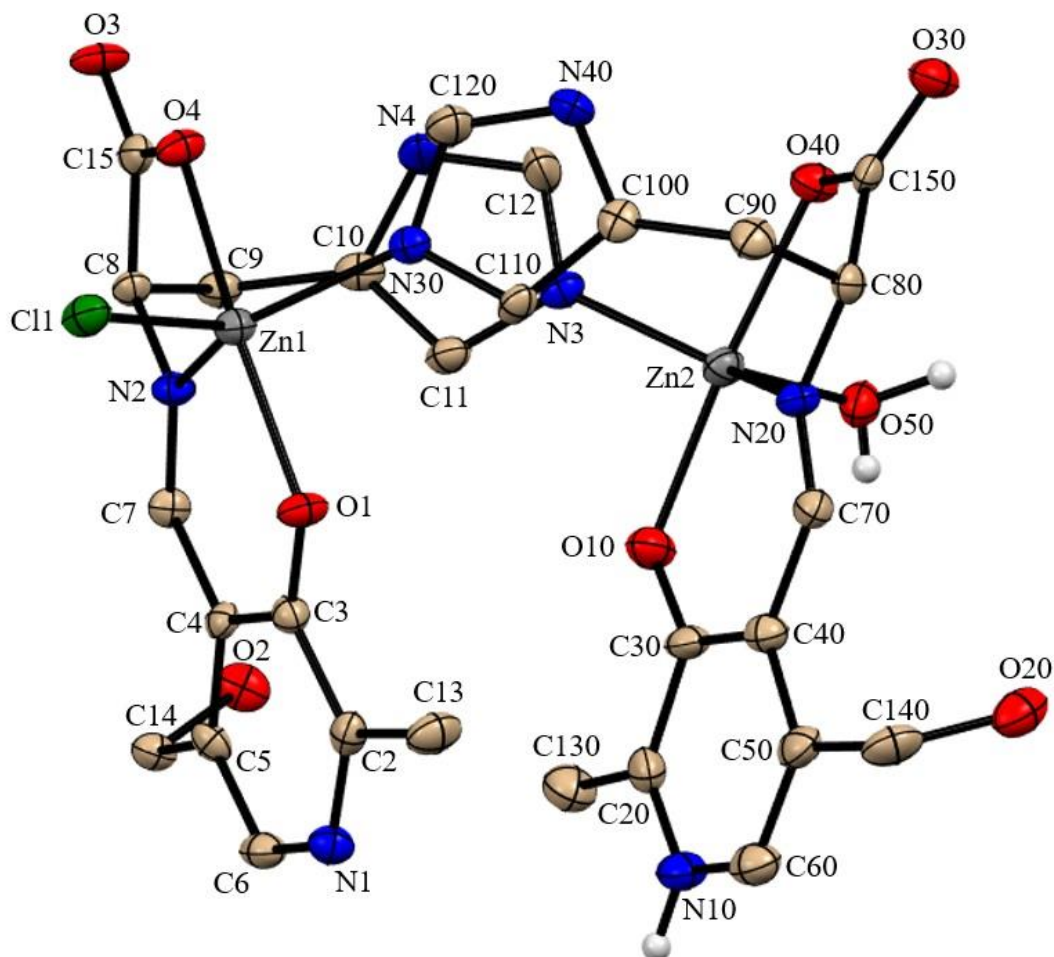
³² G. M. Sheldrick, SHELXS-97: Program for the Solution of Crystal Structures; University of Göttingen, Germany (1997).

³³ G. M. Sheldrick, Acta Crystallogr. C Struct. Chem. 71 (2015) 3.

³⁴ L. J. Farrugia, J. Appl. Crystallogr. 32 (1999) 837.

A estrutura determinada para o composto **C1A** e a numeração proposta estão apresentadas na Figura 3.3.1. As principais distâncias e ângulos de ligação estão representados nas Tabelas 3.3.2 e 3.3.3, respectivamente.

Figura 3.3.1. Estrutura cristalográfica do composto $[Zn_2(Pdx-L-His)_2Cl(H_2O)] \cdot 6,33H_2O$ (**C1A**) representada por diagrama ORTEP. As moléculas de água de hidratação e alguns hidrogênios da estrutura foram omitidos para melhor visualização.



Os dados de difração de raios X do composto **C1A** mostram a obtenção de um composto de zinco de fórmula $[Zn_2(Pdx-L-His)_2Cl(H_2O)] \cdot 6,33H_2O$, com arquitetura binuclear, onde cada átomo de zinco apresenta-se pentacoordenado (Figura 3.3.1).

A estrutura reforça a hipótese de que bases de Schiff podem ser obtidas por meio de reações *one-pot* com o íon zinco. Cada átomo de zinco está coordenado a um ligante base de Schiff (Pdx-L-His) pelo oxigênio do grupo hidroxila do anel piridínico, o oxigênio do grupo carboxilato, o nitrogênio da azometina e a outro ligante base de Schiff (Pdx-L-His) pelo nitrogênio imidazólico.

As distâncias de ligação entre N2-C7 e N20-C70 são 1,288 e 1,270 Å, respectivamente, as quais se caracterizam como ligações duplas. O átomo de Zn1 está coordenado a um ligante clorido, enquanto que o átomo de Zn2 está coordenado a uma molécula de água, além dos ligantes base de Schiff.

Ambos os centros metálicos possuem um ambiente de coordenação com geometria bipirâmide trigonal distorcida, uma vez que os ângulos das ligações O4-Zn1-N30 e N3-Zn2-O40 são 87,76° e 94,65°, respectivamente, enquanto que os ângulos das ligações N2-Zn1-Cl1 e O50-Zn2-N20 são 118,41 e 109,82°, respectivamente. Cada átomo de zinco forma dois anéis quelatos com o ligante Pdx-L-His, um de 6 e outro de 5 membros. Ambos os ligantes base de Schiff encontram-se coordenados na conformação *Z* em relação às ligações C7-N2 e C70-N20.

Tabela 3.3.2. Principais comprimentos de ligação (Å) do composto **C1A**.

Ligação	Comprimento (Å)	Ligação	Comprimento (Å)
Zn1-Cl1	2,2937 (13)	Zn2-O50	2,031 (3)
Zn1-N30	2,027 (4)	Zn2-N3	1,981 (4)
Zn1-O1	2,046 (3)	Zn2-O10	2,011 (3)
Zn1-N2	2,053 (4)	Zn2-N20	2,041 (4)
Zn1-O4	2,144 (3)	Zn-O40	2,156 (3)
N2-C7	1,288 (5)	N20-C70	1,270 (6)

Tabela 3.3.3. Principais ângulos de ligação (°) do composto **C1A**.

Ligação	Ângulo (°)	Ligação	Ângulo (°)
N30-Zn1-O1	92,60 (14)	N3-Zn2-O10	93,52 (15)
N30-Zn1-N2	124,76 (15)	N3-Zn2-N20	135,76 (16)
N30-Zn1-O4	87,76 (14)	N3-Zn2-O40	94,65 (14)
N30-Zn1-Cl1	116,03 (11)	N3-Zn2-O50	113,90 (15)
O1-Zn1-N2	88,64 (13)	O10-Zn2-N20	88,97 (14)
O1-Zn1-O4	163,76 (13)	O10-Zn2-O40	168,02 (13)
O1-Zn1-Cl1	98,07 (10)	O10-Zn2-O50	95,15 (14)
N2-Zn1-O4	77,92 (13)	N20-Zn2-O40	79,07 (14)
N2-Zn1-Cl1	118,41 (11)	N20-Zn2-O50	109,82 (15)
O4-Zn1-Cl1	96,34 (10)	O40-Zn2-O50	89,53 (13)
C7-N2-C8	117,2 (4)	C70-N20-C80	117,8 (4)

Tendo em vista a escassez de estruturas cristalográficas de bases de Schiff derivadas de L-histidina e a importância do resíduo histidil como um sítio de ligação de metais em sistemas biológicos, obter estruturas desse tipo se torna cada vez mais interessante do ponto de vista biológico, uma vez que esses complexos podem simular características estruturais de sítios ativos enzimáticos.^{35,36}

³⁵ R. J. Sundberg, R. B. Martin, *Chem. Rev.* 74 (1974) 471.

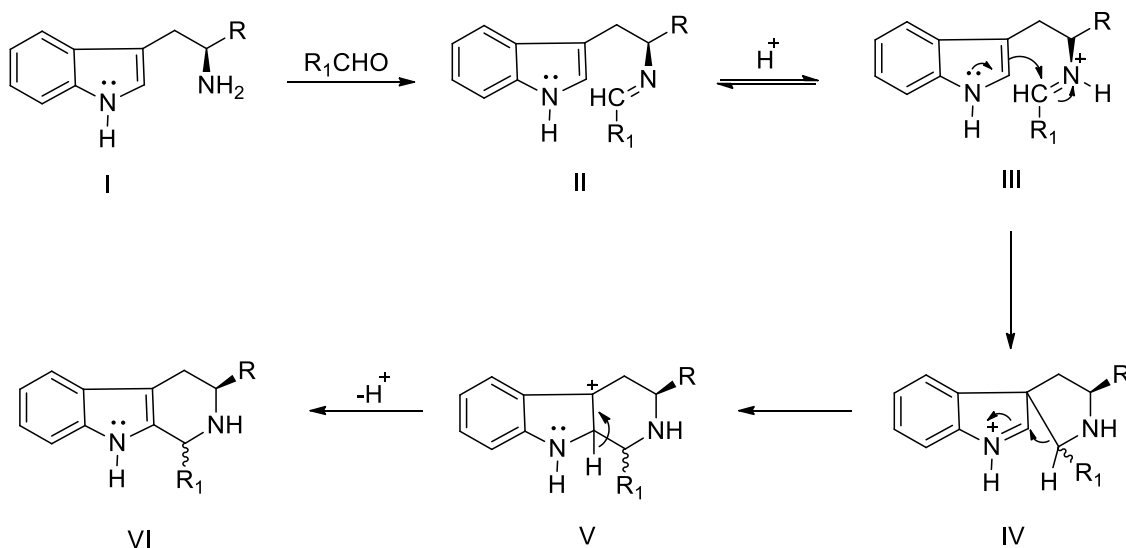
³⁶ Schneider, F, *Angew. Chem. Int. Ed.* 17 (1978) 583.

Capítulo 4. Diastereosseletividade de uma reação de Pictet-Spengler envolvendo L-triptofano e piridoxaldeído: efeito da presença do zinco(II) no impedimento dessa reação

4.1. SÍNTESE DE UM COMPOSTO CÍCLICO E DOIS COMPLEXOS DE ZINCO(II) DERIVADOS DE PIRIDOXAL E L-TRIPTOFANO

Reações entre β -ariletilaminas, como triptofano e seus derivados e aldeídos, também conhecida como reação de *Pictet-Spengler*¹, tem sido empregadas para obter β -carbolinas.^{1,2} O mecanismo de reação proposto (Figura 4.1.1) envolve a formação de uma base de Schiff (III) seguida por um “ataque” eletrofílico ao C-2 do anel indol, como descrito pela primeira vez por Tatsui^{3,4} e Akabori e Saito.⁵

Figura 4.1.1. Mecanismo geral da reação entre β -ariletilaminas e aldeídos.²



Essas reações podem ocorrer em condições pseudo-fisiológicas, como por exemplo, na temperatura ambiente, próximo ao pH neutro e na presença de um solvente prótico.^{1,4} Derivados de β -carbolina tem se apresentado recentemente como inibidores seletivos da enzima acetilcolinesterase (AChE), com propriedades inibitórias da enzima glicogênio sintase quinase (GSK-3 β) para o tratamento de Alzheimer⁶, além de apresentarem diversas outras aplicações

¹ J-K. Dai, W-J. Dan, J-B. Wan, Eur. J. Med. Chem. 229 (2022) 114057.

² R.A. Abramovitch, L.D. Spenser, Ed. A.R. Katritzky, Academic Press, New York. 3 (1964) 79.

³ G. Tatsui, J. Pharm. Soc. Jpn. 48 (1928) 453.

⁴ G. Tatsui, Chem. Abstr. 24 (1930) 125.

⁵ S. Akabori, K. Saito, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 63 (1930) 2245.

⁶ W. Liu, X. Liu, W. Liu, Y. Gao, L. Wu, Y. Huang, H. Chen, D. Li, L. Zhou, N. Wang, Z. Xu, X. Jiang, Q. Zhao. Eur. J. Med. Chem. 229 (2022) 114095.

farmacológicas, como blocos de construção de compostos com propriedades antiviral^{7,8}, antimalárica⁹, antitumoral^{10,11,12}, entre outras.¹³

No presente trabalho, foi realizada a síntese e caracterização do ácido 1-[2-metil-3-hidroxi-5-(hidroximetil)piridin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolina-3-carboxílico (**2**), resultado da reação de *Pictet-Spengler* entre cloridrato de piridoxal e L-triptofano (Figura 4.1.2). O fosfato de piridoxal atua como coenzima de diversas enzimas que participam do metabolismo de aminoácidos,^{14,15} e sabe-se, por meio de estudos *in vitro* e *in vivo*, que a interação da enzima piridoxal quinase com aminas biogênicas pode alterar a formação de fosfato de piridoxal e influenciar na atividade de numerosas reações enzimáticas que dependem dessa coenzima.¹⁶ Como aminas biogênicas e derivados de piridoxal estão inter-relacionados bioquimicamente e farmacologicamente, o piridoxal e o aminoácido L-triptofano são os precursores usados para as reações estudadas neste capítulo.

Observou-se uma diastereosseletividade da reação entre piridoxal e L-triptofano, semelhante ao que foi observado por Xiao e Shi¹⁰ que abordaram, pela primeira vez, a diastereosseletividade de uma reação de *Pictet-Spengler* entre cloridrato de éster metílico de L-triptofano e benzaldeídos *meta*-substituídos com grupos protetores –OR e observaram a relação entre a modulação do grupo R e a estereosseletividade dessas reações. Os resultados mostram a formação majoritária de um diastereoisômero, como discutido com mais detalhes ao longo deste capítulo.

As bases de Schiff e seus complexos metálicos também são uma classe de compostos que têm apresentado interessantes aplicações farmacológicas, tais como agentes antimicrobianas^{17,18,19}, antitumorais^{20,21}, antidiabéticos¹⁵, antioxidantes¹⁶, entre outros.²² Incorporar aminoácidos na estrutura de bases de Schiff e seus complexos metálicos é um

⁷ J. F. Miller, E. M. Turner, R. G. Sherrill, K. Gudmundsson, A. Spaltenstein, P. Sethna, K. W. Brown, R. Harvey, K. R. Romines, P. Golden, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20 (2010) 256.

⁸ H. Song, Y. Liu, Y. Liu, L. Wang, Q. Wang, *J. Agric. Food Chem.* 62 (2014) 1010.

⁹ V. Gorki, N. S. Walter, R. Singh, M. Chauhan, N. Dhingra, D. B. Salunke, S. Kaur, *ACS Omega.* 5 (2020) 17993.

¹⁰ S. Xiao, X. Shi, *Tetrahedron: Asymmetry.* 22 (2010) 226.

¹¹ A. I. Marcus, U. Peters, S. L. Thomas, S. Garrett, A. Zelnak, T. Kapoor, P. Giannakakou, *J. Biol. Chem.* 280 (2005) 11569.

¹² Y. Noguchi, K. Katayama, Y. Sugimoto, *Pharmacogenomics Pers. Med.* 7 (2014) 53.

¹³ J. Wang, F. Gong, T. Liang, Z. Xie, Y. Yang, C. Cao, J. Gao, T. Lu, X. Chen, *Eur. J. Med. Chem.* 225 (2021) 113815.

¹⁴ A. C. Eliot, J. F. Kirsch, *Annu. Rev. Biochem.* 73 (2004) 383.

¹⁵ B. Vilanova, J. M. Gallardo, C. Caldés, M. Adrover, J. Ortega-Castro, F. Muñoz, J. Donoso, *J. Phys. Chem. A.* 116 (2012) 1897.

¹⁶ M. Ebadi, P. Govitrapong, *J. Neurochem.* 32 (1978) 845.

¹⁷ Y. M. Ahmed, G. G. Mohamed, *J. Mol. Struct.* 1256 (2022) 132496.

¹⁸ A. Sudha, S. J. A. Ali, *Inorganica Chim. Acta.* 534 (2022) 120817.

¹⁹ A. Husain, P. Ach, B. Anupama, *J. Mol. Struct.* 1254 (2022) 132341.

²⁰ J. Qi, Y. Luo, Q. Zhou, G. Su, X. Zhang, X. Nie, M. Lv, W. Li, *J. Mol. Struct.* 1255 (2022) 132458.

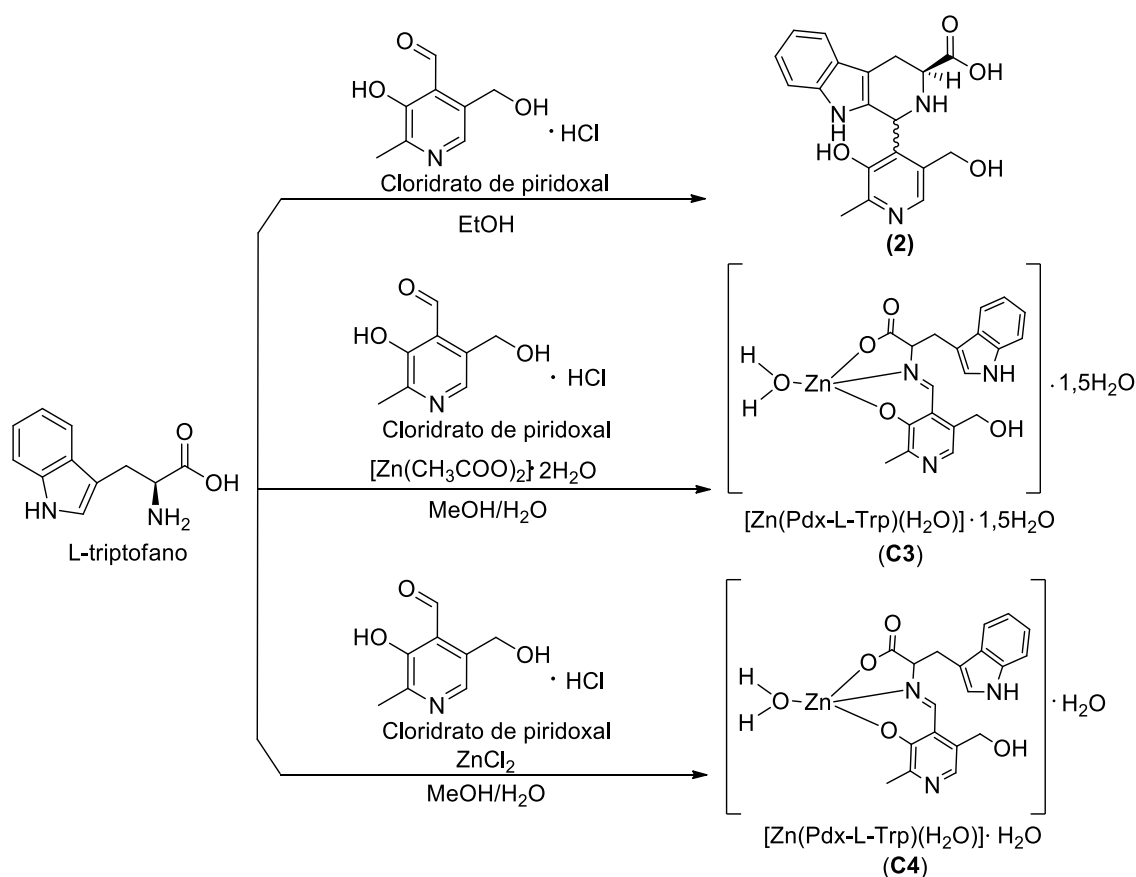
²¹ M. Devim, S. Akkoç, C. T. Zeyrek, H. G. Aslan, Z. Kökbudak, *J. Mol. Struct.* 1254 (2022) 132421.

²² M. A-D. Ahmed, M. A. M. Ibrahim, *Beni-Suef Univ. J. Basic Appl. Sci.* 4 (2015) 119.

alternativa interessante para o planejamento de candidatos a fármacos, uma vez que os aminoácidos são moléculas que ocorrem naturalmente em sistemas biológicos.

Como as bases de Schiff não são formadas na reação entre piridoxal e L-triptofano, mas são apenas intermediários do processo, reações *one-pot* com diferentes sais de zinco (acetato e cloreto) foram realizadas, no intuito de obter compostos de coordenação com a base de Schiff derivada de piridoxal e L-triptofano e assim, confirmar a capacidade do Zn(II) em atuar como “armadilha” para a base de Schiff, impedindo sua ciclização pela reação de *Pictet-Spengler*, como observado também por Casella e Gullotti para bases de Schiff derivadas de L-histidina.²³ Dessas reações, foram obtidos e caracterizados, os compostos **C3** e **C4** (Figura 4.1.2).

Figura 4.1.2. Esquema de síntese do composto cíclico **2** e dos compostos de zinco **C3** e **C4**.



²³ L. Casella, M. Gullotti, J. Am. Chem. Soc. 103 (1981) 6338.

4.2. CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO CÍCLICO E DOS COMPLEXOS DE ZINCO(II) DERIVADOS DE PIRIDOXAL E L-TRIPTOFANO

Propriedades físicas

Na tabela 4.2.1 estão apresentadas as cores, faixas de temperatura de decomposição, massas molares dos compostos e rendimento das reações. Os três compostos se apresentam como sólidos na temperatura ambiente. Os pontos de fusão não puderam ser determinados pois os compostos não fundem, mas sofrem decomposição na faixa de temperatura observada. A decomposição foi evidenciada pelo escurecimento das amostras.

Tabela 4.2.1. Cores, faixas de temperatura de decomposição, massas molares e rendimentos das reações para o composto cíclico **2** e os compostos de coordenação **C3** e **C4**.

Composto	Cor	T.D (°C)	MM (g mol ⁻¹)	Rendimento (%)
2	Bege	200-205	353,14	40,8
C3	Amarelo	222-260	461,77	63,8
C4	Marrom	166-223	452,77	62,9

Análise elementar, térmica e condutividade molar

Os resultados de análise elementar, fórmulas moleculares e valores de condutividade molar estão apresentados na tabela 4.2.2.

As análises sugerem que no complexo **C3**, um ligante base de Schiff (Pdx-L-Trp) esteja coordenado a um centro metálico, além de uma molécula de água. O baixo valor de condutividade molar sugere que o composto seja neutro.

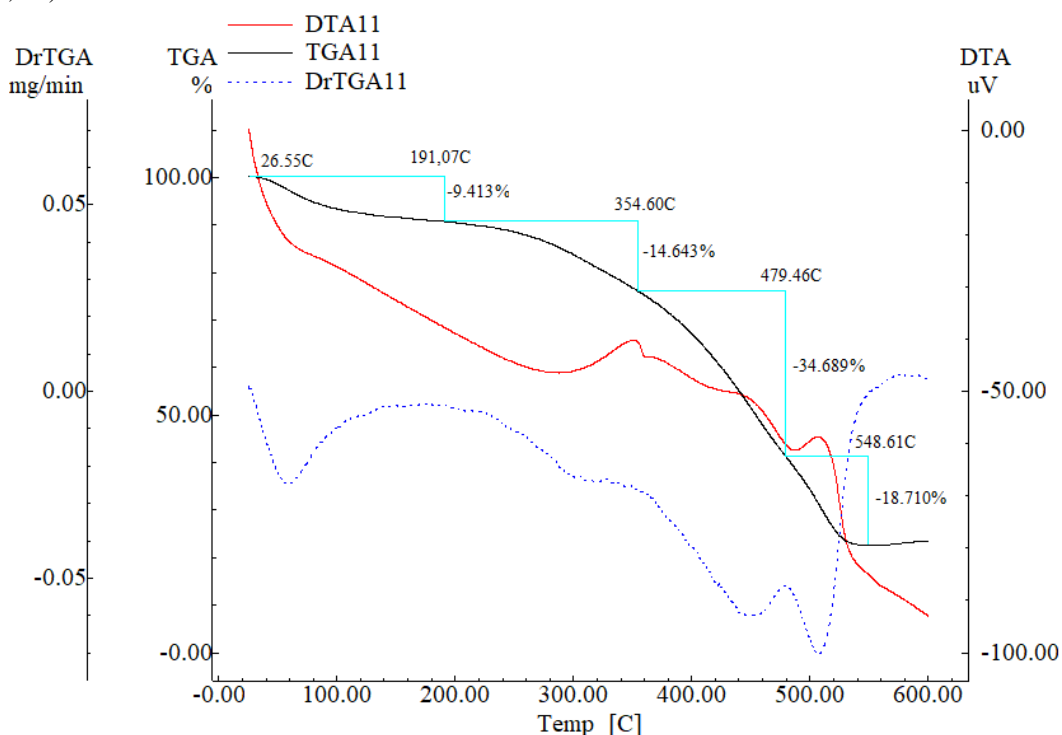
Tabela 4.2.2. Análise elementar, fórmula e condutividade molar dos complexos **C3** e **C4**.

Compostos	C _{exp./C_{calc.}} (%)	H _{exp./H_{calc.}} (%)	N _{exp./N_{calc.}} (%)	Fórmula	Λ_M (Ω ⁻¹ cm ² mol ⁻¹)
C3	49,74/49,42	4,88/4,80	9,36/9,10	C ₁₉ H ₂₂ N ₃ O _{6,5} Zn	4,58
C4	50,25/50,40	4,67/4,67	9,28/9,28	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₆ Zn	3,88

A análise elementar e curva termogravimétrica (TG) do complexo **C3**, apresentada na figura 4.2.1, mostra que duas moléculas e meia de água estão presentes na estrutura, corroborando com os resultados de análise elementar. Na curva TG há perda de 9,4% em massa entre 26,55 e 191,07 °C, enquanto o valor teórico percentual de massa de água é de 9,7%.

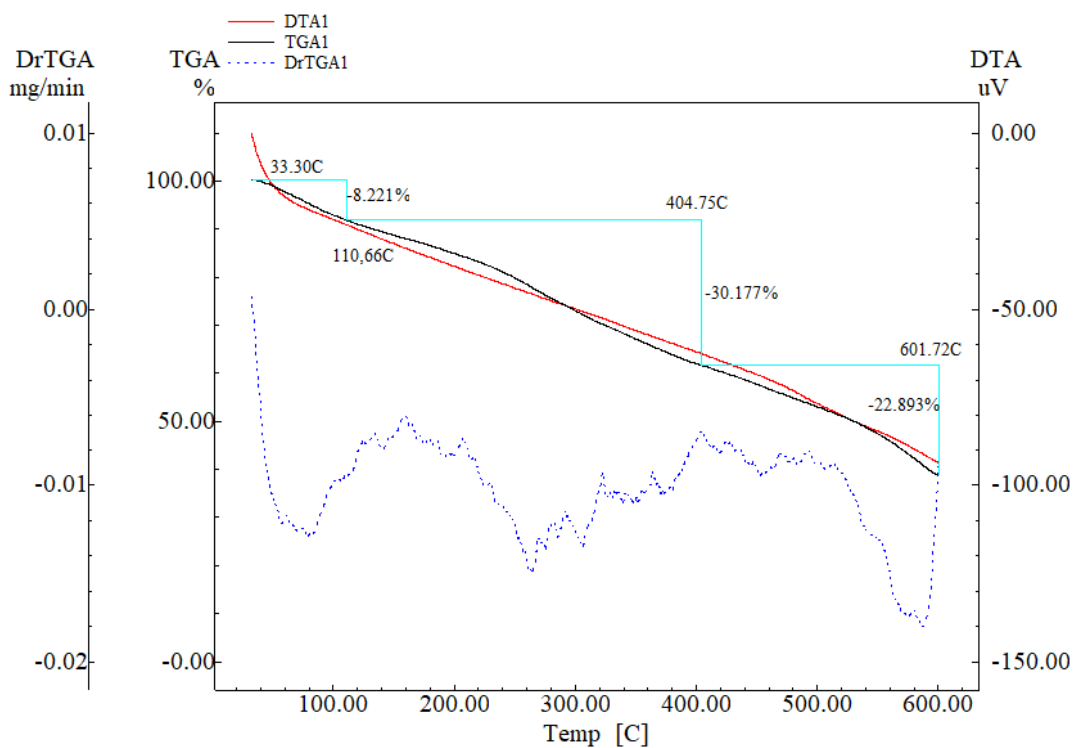
As análises elementares e de condutividade molar sugerem uma estrutura neutra para o complexo **C4**, com uma unidade do ligante coordenada ao centro metálico, além de uma molécula de água.

Figura 4.2.1. Curva TGA, DrTGA e DTA obtidas para o complexo **C3** (26-600 °C, razão de aquecimento de 10 °C/min, N₂).



Na curva TG do complexo **C4** (figura 4.2.2), é possível observar uma perda de massa de 8,2% (teórico: 7,9%) entre 33,30 e 110,66 °C, o que sugere duas moléculas de água presentes na estrutura, corroborando com os resultados de análise elementar.

Figura 4.2.2. Curva TGA, DrTGA e DTA obtidas para o complexo **C4** (33-600 °C, razão de aquecimento de 10 °C/min, N₂).



Espectros de infravermelho

Os espectros na região do infravermelho do composto cíclico **2** e seus reagentes de partida: cloridrato de piridoxal e L-triptofano são apresentados na figura 4.2.3. No espectro do L-triptofano é possível observar as bandas de estiramento axial da ligação N-H, que aparecem em 3404 cm^{-1} , referente à amina secundária do anel indol e duas bandas em 3079 e 3037 cm^{-1} , referentes à amina primária do aminoácido.

A banda do estiramento $\nu(\text{N-H})$ do anel indol sofre um deslocamento para 3521 cm^{-1} no espectro do composto cíclico, enquanto que uma outra banda, referente a uma amina secundária formada, agora é observada no espectro do composto cíclico em 3215 cm^{-1} .

As bandas de estiramento assimétrico e simétrico características da ligação C=O de carboxilato no espectro do L-triptofano em 1667 e 1358 cm^{-1} , respectivamente, além da banda referente à combinação das vibrações de deformação angular assimétrica e de oscilação de torção do grupo NH_3^+ em 2066 cm^{-1} , sugerem que o aminoácido está na forma de *zwitterion* no estado sólido. As mesmas bandas características de estiramento assimétrico e simétrico da carbonila de carboxilato, aparecem no espectro do composto **2** em 1622 e 1401 cm^{-1} , respectivamente, além da banda em 2092 cm^{-1} , referente à combinação das bandas de deformação angular assimétrica e de oscilação de torção do grupo NH_3^+ , sugerem que o composto **2** também esteja na forma de *zwitterion* no estado sólido. Outra evidência de que o composto **2** esteja na forma zwitteriônica é mostrada por meio de uma predição de especiação química do composto, feita usando o *software Chemicalize*²⁴, onde a espécie majoritária em pH 6, o pH em que ocorreu a reação, foi a espécie zwitteriônica, apresentada na figura 4.2.3.

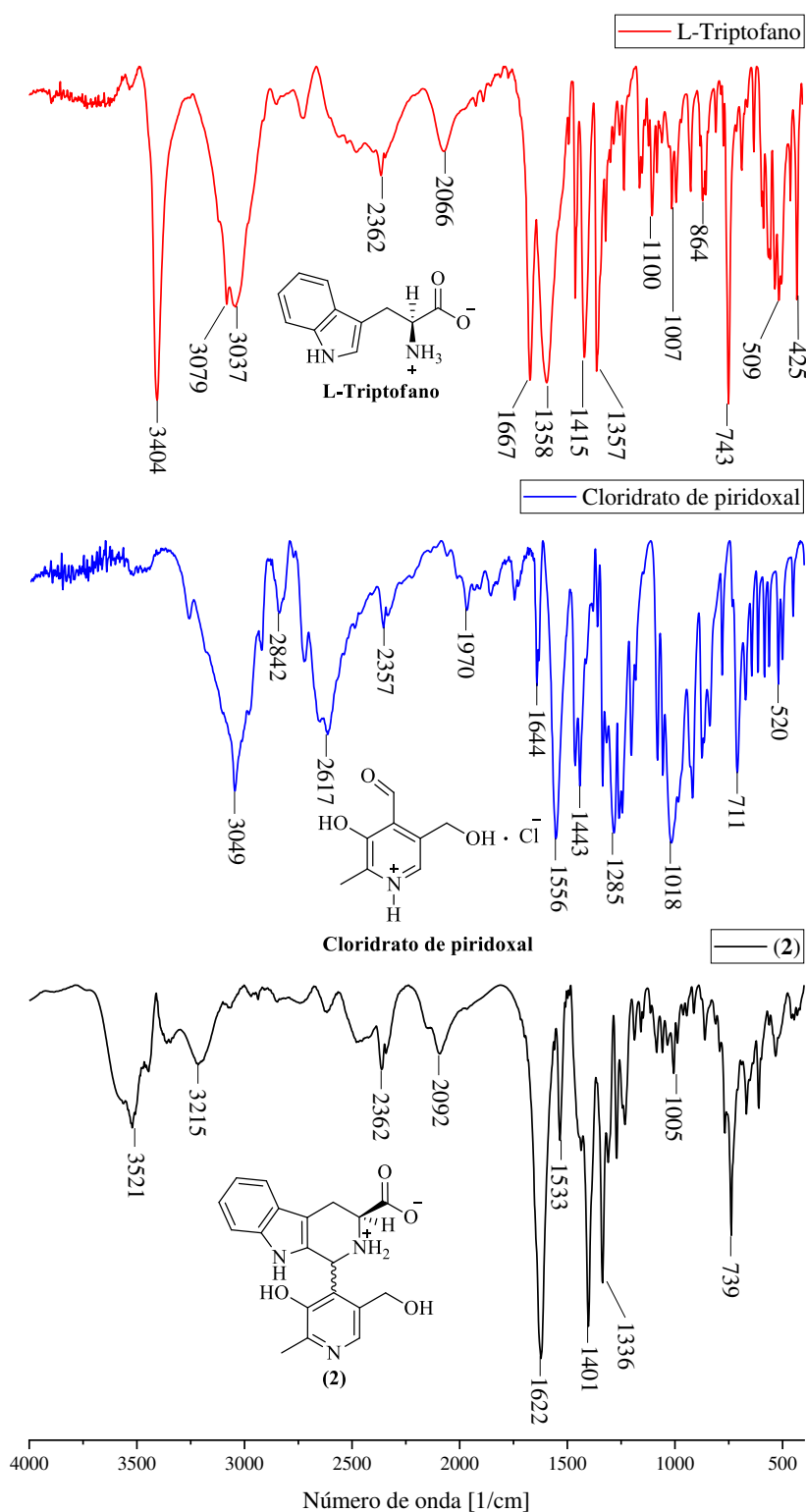
A absorção forte e larga em 2617 cm^{-1} no espectro do piridoxal, é característica do estiramento $\nu(\text{N}_{\text{py}}\text{-H})$ da piridina protonada²⁵, mas tal banda não é observada no espectro do composto **2**, o que sugere que a estrutura do composto cíclico no estado sólido seja a representada na figura 4.2.3.

A banda larga sobrepondo a absorção da amina secundária entre $3650\text{-}3410\text{ cm}^{-1}$, no espectro do composto cíclico, é atribuída ao estiramento de grupos O-H presentes na molécula. Deformações angulares fora do plano das ligações C-H dos anéis aromáticos estão presentes em todos os espectros, e no espectro do composto **2** aparece em 739 cm^{-1} . As bandas de estiramento $\nu(\text{C=O})$ se sobrepõem às bandas $\nu(\text{C=N})$ no espectro do composto cíclico.

²⁴ M. Swain, J. Chem. Inf. Model. 52 (2012) 613.

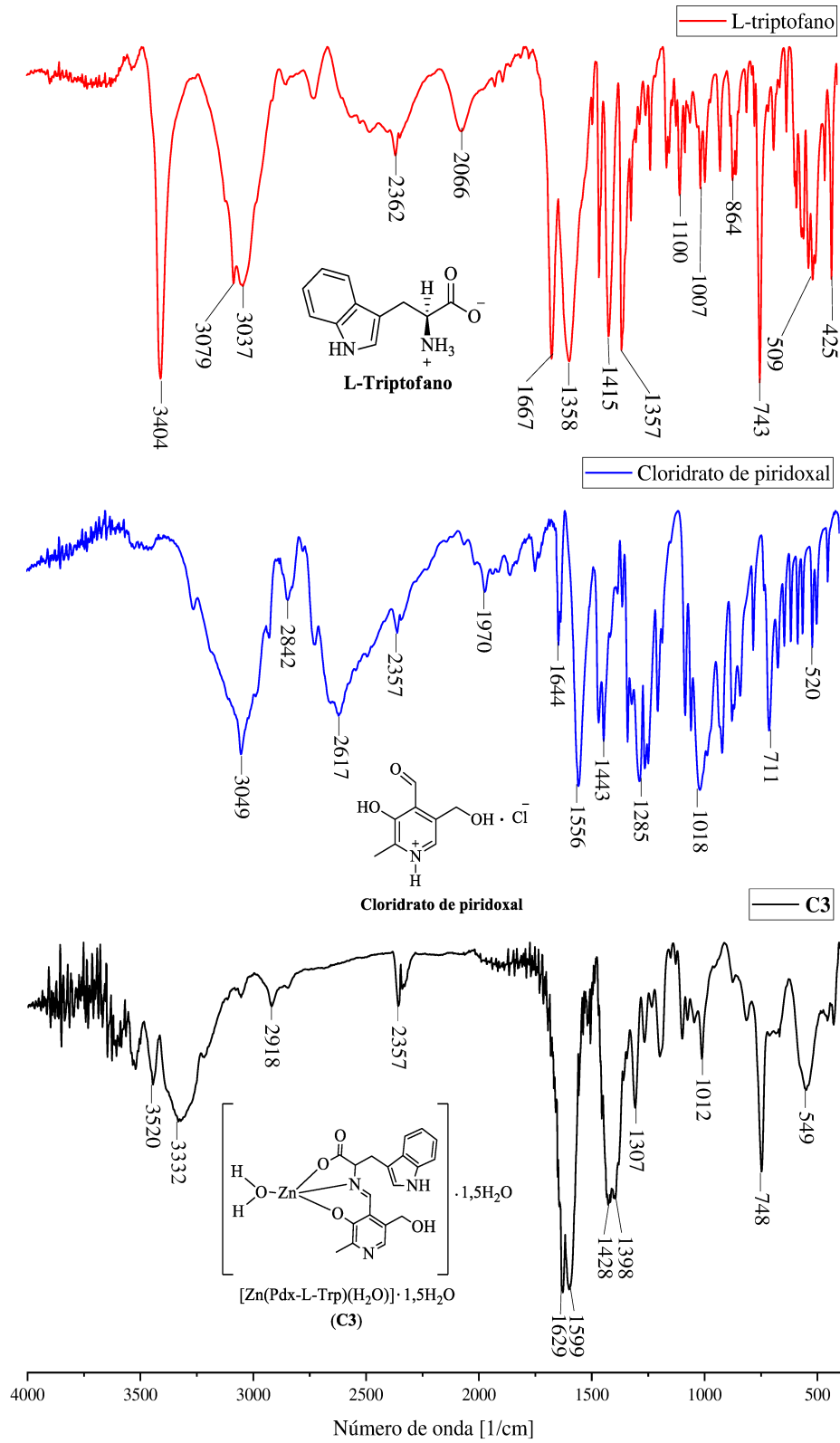
²⁵ B. Chenon, C. Sandorfy, Can. J. Chem. 36 (1958) 1181.

Figura 4.2.3. Espectros de absorção na região do infravermelho do composto cíclico (2) e seus reagentes de partida: cloridrato de piridoxal e L-triptofano.



O espectro de infravermelho dos reagentes de partida da reação e do complexo **C3** estão apresentados na figura 4.2.4.

Figura 4.2.4. Espectros de absorção na região do infravermelho do complexo (C3) e seus reagentes de partida: cloridrato de piridoxal e L-triptofano.



É possível observar a banda de estiramento $\nu(\text{O-H})$ em 3332 cm^{-1} no espectro do complexo **C3**, além dos estiramentos assimétrico e simétrico, em 1629 e 1398 cm^{-1} , respectivamente, característicos de estiramento da ligação C=O de carboxilato coordenado ao zinco de forma monodentada.²⁶

O estiramento da ligação C=N da azometina foi atribuído à absorção em 1599 cm^{-1} , que aparece como uma banda sobreposta à banda do estiramento assimétrico da carbonila do carboxilato. A absorção larga e de intensidade média em 549 cm^{-1} é atribuída ao estiramento da ligação Zn-O .²⁷

O espectro de infravermelho do complexo **C4** está apresentado na figura 4.2.5 e apresenta as mesmas bandas características de estiramento observadas no espectro do complexo **C3**, porém com frequências de absorção levemente diferentes, mostrando que o uso de diferentes sais de zinco pode orientar a coordenação e conduzir a compostos com diferentes graus de hidratação.

As principais bandas observadas nos espectros de infravermelho dos reagentes de partida, do composto cíclico **2** e dos compostos de coordenação **C3** e **C4**, estão apresentadas na tabela 4.2.3.

²⁶ V. Zelenák, Z. Vargová, K. Györyová, *Spectrochim. Acta A.* 66 (2007) 262.

²⁷ Z. N. Kayani, M. Iqbal, S. Riaz, R. Zia, S. Naseem, *Mater. Sci. -Pol.* 33 (2015) 515.

Figura 4.2.5. Espectros de absorção na região do infravermelho do complexo (C4) e seus reagentes de partida: cloridrato de piridoxal e L-triptofano.

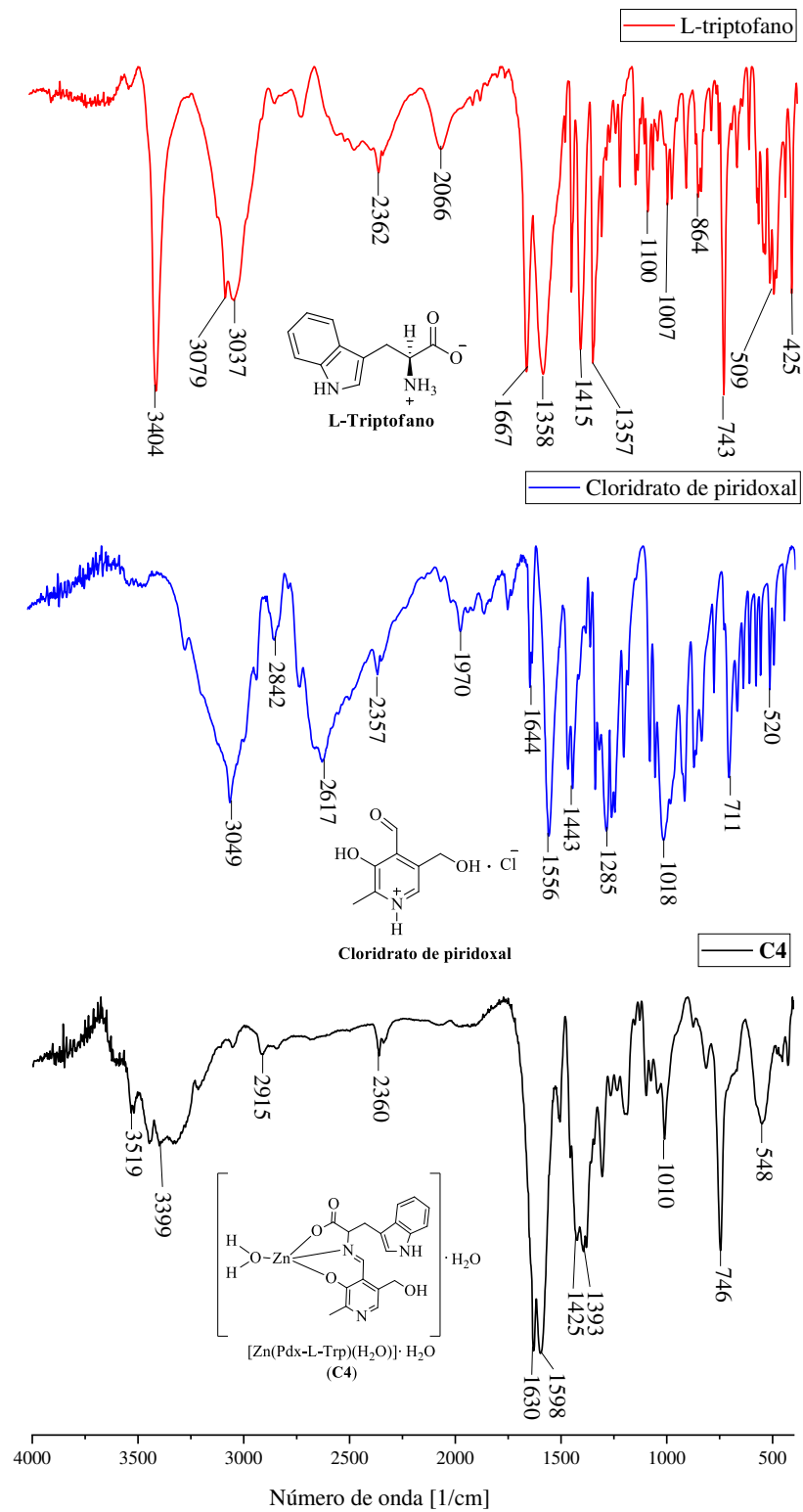


Tabela 4.2.3. Principais bandas observadas nos espectros de infravermelho do L-triptofano, cloridrato de piridoxal, composto cíclico **2** e complexos **C3** e **C4**.

Composto	$\nu(\text{N-H})_{\text{amina}}$	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu_{\text{ass}}(\text{C=O})$	$\nu_{\text{sim}}(\text{C=O})$	$\nu(\text{C-N})$	$\nu(\text{C-O})$	$\delta(\text{C-H})$ fora do plano	$\nu(\text{N}^+-\text{H})_{\text{py}}$	$\nu(\text{Zn-O})$
L-triptofano	3404, 3079 e 3037	-	-	1667	1358	1415	1357	743	-	-
Piridoxal	-	3049	1644	2842	2730 ^a	1443	1285	711	2617	-
2	3514 e 3442	3362	1533	1622	1401	1401	1336	739	-	-
C3	3520	3332	1599	1629	1398	1428	1398	748	-	549
C4	3519	3399	1598	1630	1393	1425	1393	746	-	548

^aRessonância de Fermi: $\nu(\text{C-H})$ com *overtone* de $\delta(\text{C-H})$.²⁸

²⁸ W. A. Lopes, M. Fascio, Quim. Nova. 27 (2004) 670.

Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e DEPT-135, COSY, HMQC, HMBC e ROESY do composto cíclico **2** e dos compostos de coordenação **C3** e **C4**, foram adquiridos em DMSO- d_6 .

Na reação de *Pictet-Spengler*, que ocorre entre o cloridrato de piridoxal e L-triptofano, para a formação do composto cíclico **2**, há formação de um outro centro quiral na molécula. Observaríamos sinais duplicados nos espectros de ^1H RMN, referente aos dois diastereoisômeros, (S,S) e (S,R), considerando que o centro quiral do aminoácido não muda durante a reação. Porém, só são observados sinais de um diastereoisômero, sugerindo que essa reação seja altamente diastereosseletiva, favorecendo a formação majoritária de um diastereoisômero.

O espectro de ROESY foi utilizado para propor o diastereoisômero formado ao invés do espectro de NOESY, uma vez que este último é pouco útil para moléculas pequenas, já que apesar de ambos se tratarem de acoplamento dipolar, os caminhos de magnetização são diferentes.²⁹

Semelhantemente, Xiao e Shi¹⁰ abordaram, pela primeira vez, a diastereosseletividade de uma reação de *Pictet-Spengler* entre cloridrato de éster metílico de L-triptofano e benzaldeídos *meta*-substituídos com grupos protetores –OR, e como só tinham grupos substituídos nessa posição, puderam relacionar a modulação do grupo R com a estereosseletividade dessas reações.

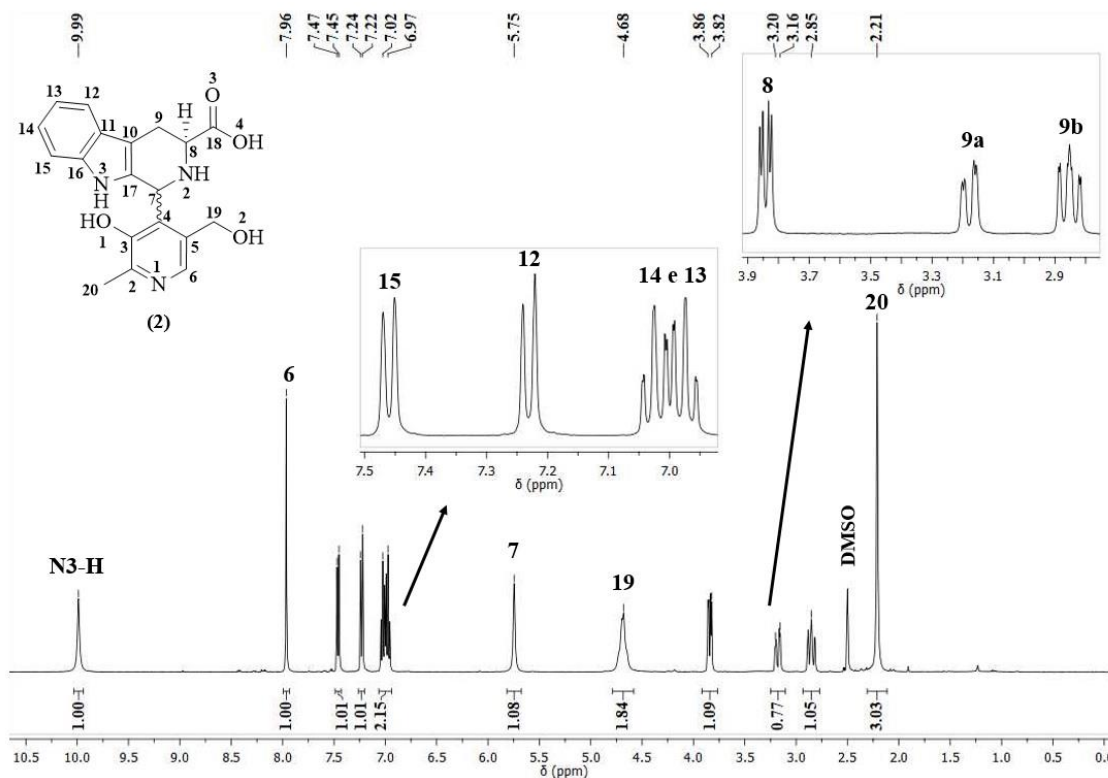
No presente trabalho, o aldeído utilizado possui, além de uma metila em posição *meta*, grupos –OR protetores em posição *orto*. É necessário investigar se, além de grupos em posição *meta*, como observado por Xiao e colaboradores¹⁰, os grupos em *orto* também podem influenciar na diastereosseletividade dessas reações. A otimização das estruturas e o cálculo da espontaneidade dessa reação usando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT)³⁰ serão discutidos no próximo capítulo.

O espectro de RMN de ^1H do composto cíclico **2** está apresentado na figura 4.2.6 e os sinais atribuídos, na tabela 4.2.4.

Figura 4.2.6. Espectro de RMN ^1H do composto cíclico **2** (400 MHz).

²⁹ R. M. Silverstein, F. X. Webster, D. J. Kiemle, State University of New York. 7 ed (2015).

³⁰ R.G. Parr, W. Yang, W. Density-Functional Theory of Atoms and Molecule, Oxford University Press, Oxford, 1989.



O sinal mais desblindado em 9,99 ppm é característico de N3-H do indol.³¹ O singlete em 7,96 ppm, sinal mais desblindado da região aromática, foi atribuído ao único hidrogênio aromático da porção do piridoxal da molécula (H6). Os sinais dos hidrogênios aromáticos da porção do triptofano aparecem como dois dupletos e um multipeto, sendo este último uma sobreposição dos sinais referente aos hidrogênios H13 e H14, totalizando um total de 4 hidrogênios aromáticos do grupo indol. Isso sugere o desaparecimento do H17 e consequentemente, a ciclização do composto.

Outra evidência de que a ciclização ocorreu é o aparecimento de um sinal em 5,75 ppm, referente ao hidrogênio do centro quiral formado na ciclização, H7. Os hidrogênios metilênicos da porção do piridoxal aparecem em 4,68 ppm, enquanto que os hidrogênios metilênicos da porção do aminoácido, por estarem vizinhos a um centro quiral (C8), e portanto, serem diastereotópicos³², aparecem em regiões diferentes do espectro, o H9a aparece como um duplete duplo em 3,18 ppm e o H9b aparece como um tripleto em 2,85 ppm. O hidrogênio do

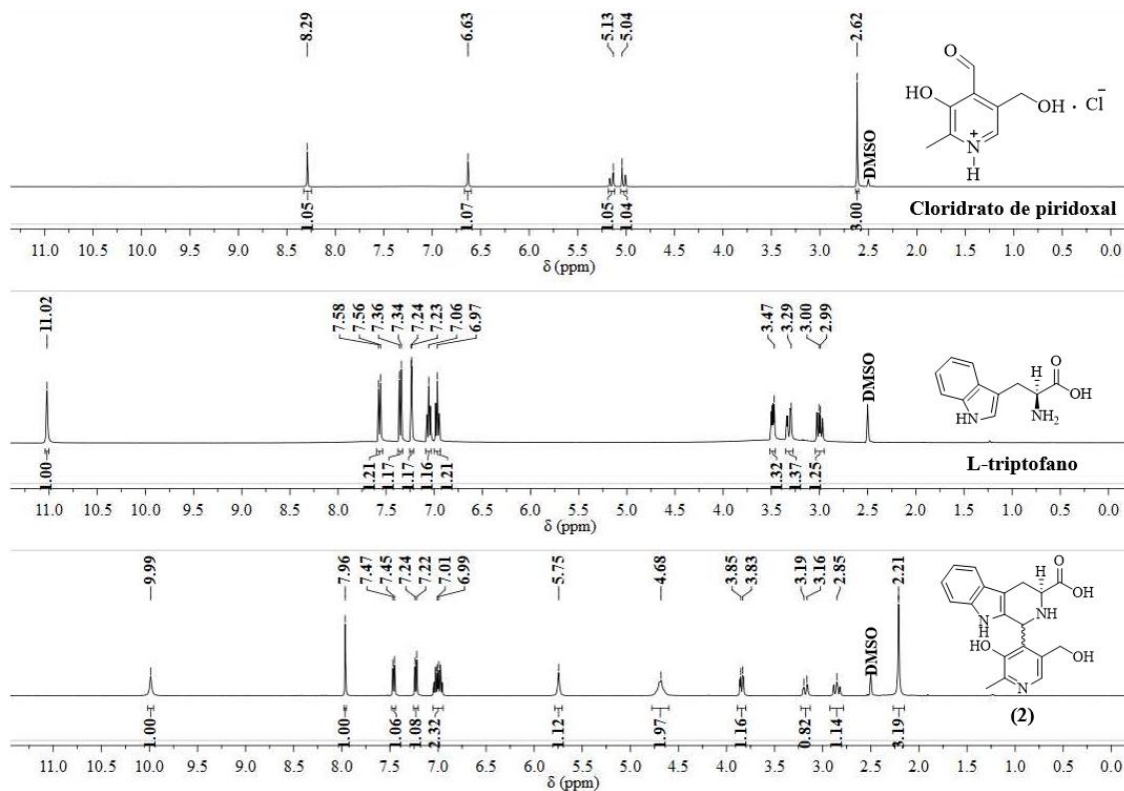
³¹ M. Hawash, D. C. Kahraman, A. Olgac, S. G. Ergun, E. Hamel, R. Celtin-Atalay, S. N. Baytas, J. Mol. Struct. 1254 (2022) 132345.

³² D. A. Walsh, E. E. Smisson, J. Org. Chem. Res. 39 (1974) 3705.

centro quiral (H8) aparece como um duplete duplo em 3,84 ppm. Por fim, o hidrogênio da metila aparecem em 2,21 ppm, como um singlete.

A figura 4.2.7 apresenta o espectro de ^1H dos reagentes de partida e do composto cíclico **2**, todos obtidos em $\text{DMSO-}d_6$.

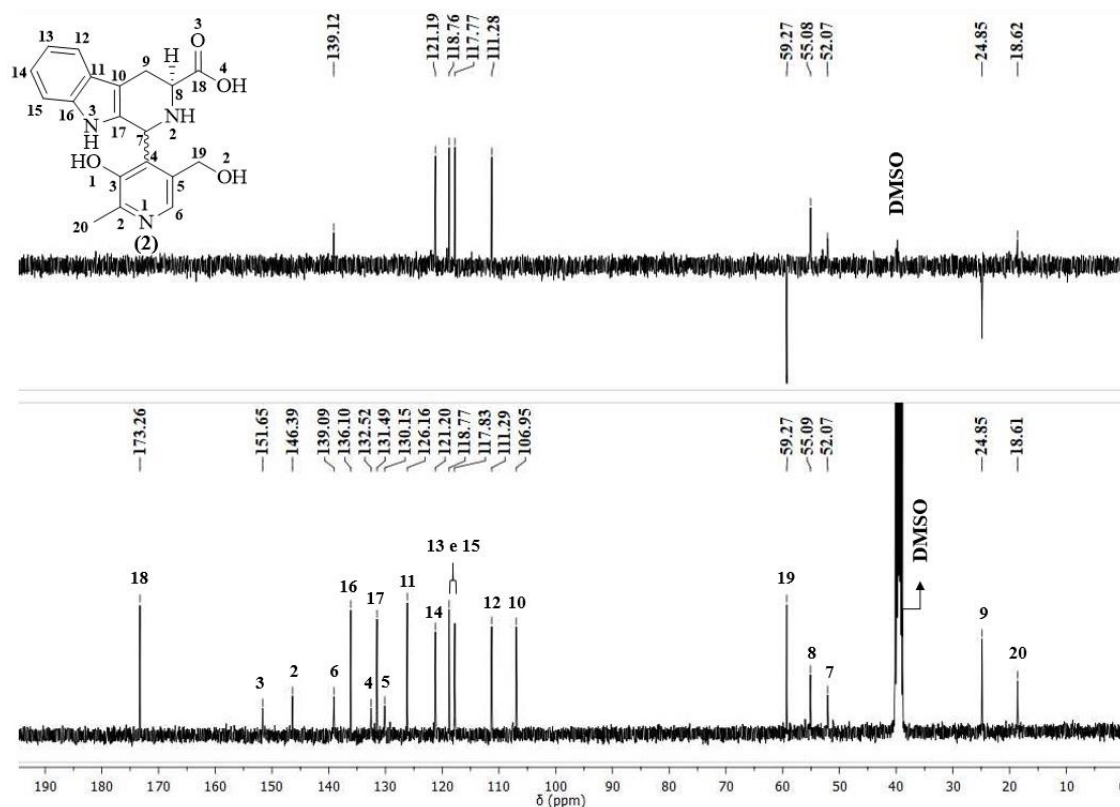
Figura 4.2.7. Espectros de RMN ^1H dos reagentes de partida e do composto cíclico **2** (400 MHz).



Como observado na figura 4.2.7, não há sinais dos reagentes de partida no espectro do composto cíclico **2**, confirmando assim, sua pureza. Os sinais dos hidrogênios do composto **2** sofreram um deslocamento em relação aos seus respectivos sinais nos espectros dos reagentes de partida. Somando-se os hidrogênios aromáticos dos dois reagentes de partida, totalizam-se 6 hidrogênios, enquanto que no espectro do composto cíclico só aparecem 5 sinais de hidrogênios aromáticos, o que sugere o desaparecimento do hidrogênio aromático H17 do indol (Figura 4.2.6). No espectro do composto cíclico **2**, o aparecimento do sinal em 5,75 ppm referente ao H7, confirma a ciclização.

Os espectros de ^{13}C e DEPT-135 do composto cíclico **2** estão apresentados na figura 4.2.8.

Figura 4.2.8. Espectros de RMN ^{13}C e DEPT-135 do composto cíclico **2** (100 MHz).



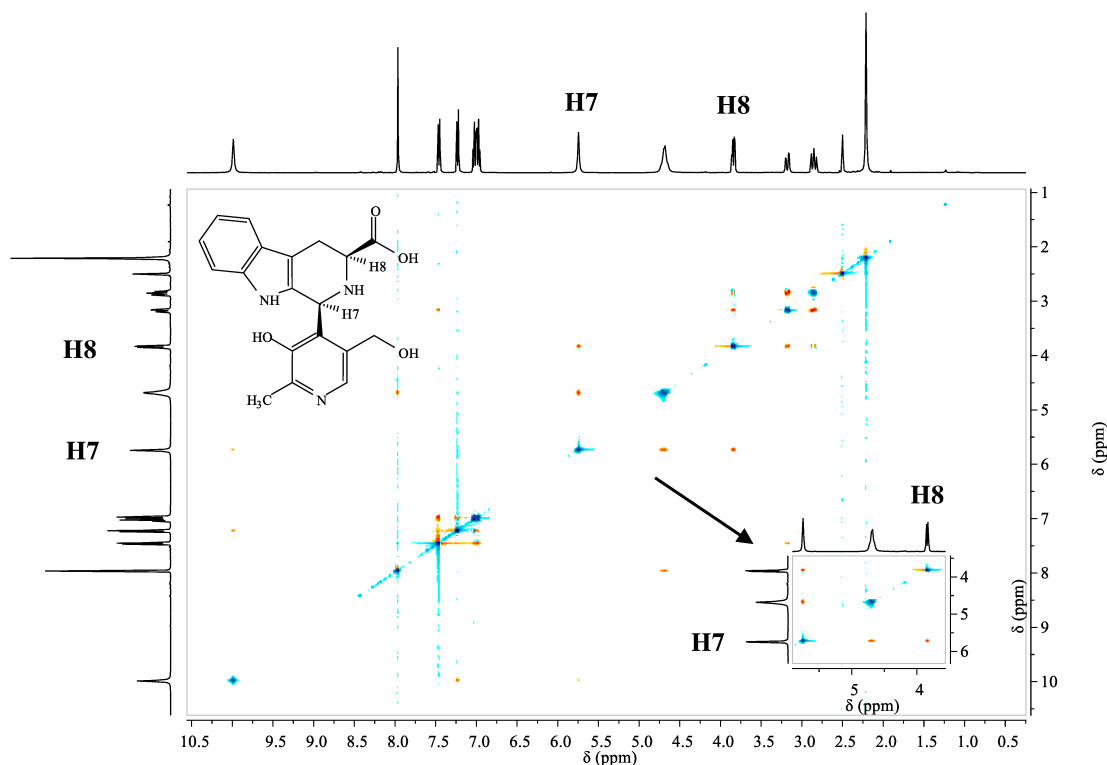
Os sinais de todos os carbonos foram atribuídos com o auxílio dos espectros de HMQC e HMBC, presentes nos **anexos 8 e 9**, respectivamente. As atribuições e correlações estão apresentadas na tabela 4.2.4. O sinal mais desblindado no espectro de ^{13}C foi atribuído ao carbono da carbonila C18, enquanto que o C6 do anel piridínico aparece em 139,14 ppm como um grupo -CH- no espectro de DEPT-135, enquanto que os outros grupos -CH- aromáticos do indol referentes aos carbonos C12, C13, C14 e C15 aparecem, respectivamente, em 111, 118, 121 e 117 ppm.

Os dois grupos -CH₂- da molécula, referentes aos carbonos C19 e C9, aparecem, respectivamente, em 59 e 24 ppm. O carbono C7 aparece em 52 ppm no espectro de ^{13}C e como um grupo -CH- no espectro de DEPT-135. O carbono quiral, C8, aparece como pertencendo a um grupo -CH- em 55 ppm e, por fim, o carbono da metila aparece em 18 ppm.

O espectro COSY do composto **2**, que se encontra no **anexo 10**, mostra a correlação do hidrogênio H8 do centro quiral com cada hidrogênio diastereotópico (H9a e H9b), assim como a correlação de cada um dos hidrogênios, H9a e H9b, com o H8. Na região aromática, observam-se as correlações dos hidrogênios H12-H13, H13-H12, H14-H15, H15-H14 (Tabela 4.2.4).

O espectro de ROESY do composto **2**, apresentado na figura 4.2.9, apresenta a correlação entre os hidrogênios H8 e H7, o que sugere que eles estejam em posição *cis*, indicando que o diastereoisômero formado é o (S, S), como mostrado na figura abaixo.

Figura 4.2.9. Espectro de ROESY do composto cíclico **2** (600 MHz).



Portanto, é possível que grupos $-\text{R}$ em posição *meta*, influenciem na diastereosseletividade dessas reações de *Pictet-Spengler*, além de grupos $-\text{OR}$, como já observado por Xiao e Xi.¹⁰ Para afirmar se a diastereosseletividade também pode estar sendo influenciada pelos grupos protetores nas posições *orto*, favorecendo assim, o ataque da amina por apenas um lado do aldeído, são necessários mais estudos. Os cálculos de otimização das estruturas e espontaneidade da reação pela Teoria do Funcional da Densidade serão discutidos no próximo capítulo.

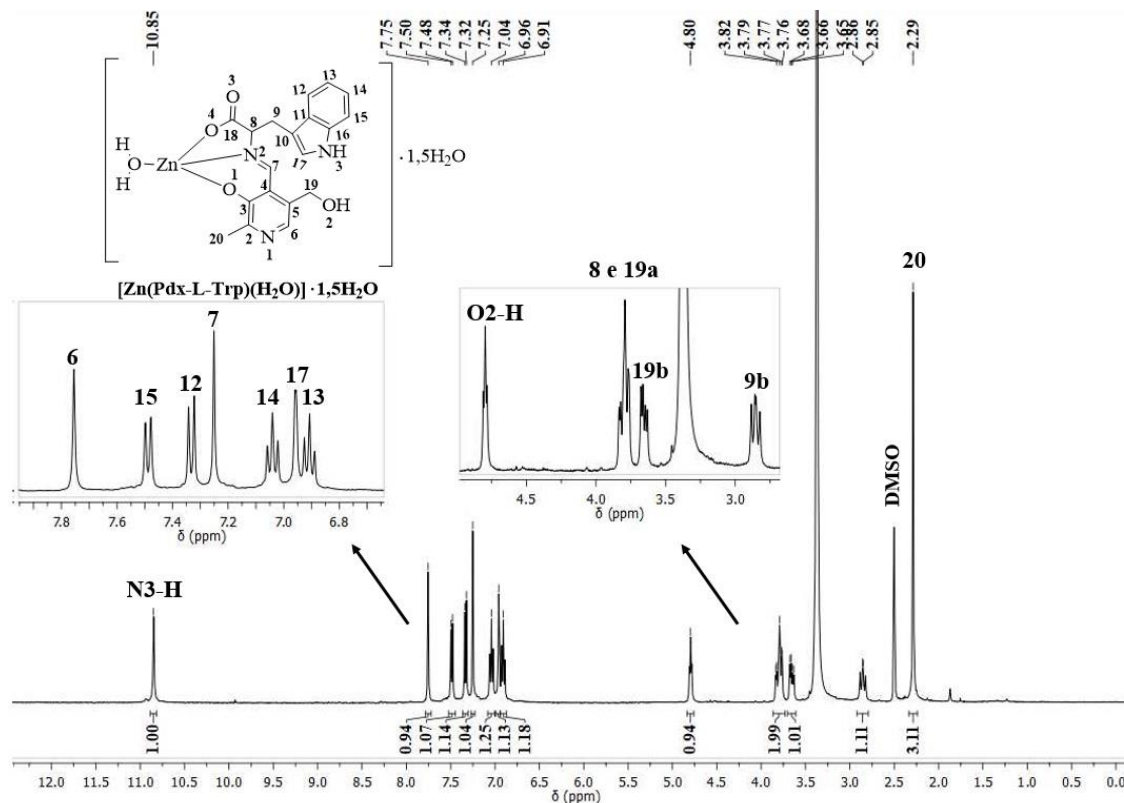
O espectro de ^1H do composto de coordenação **C3**, que foi obtido da síntese por reação *one-pot*, entre cloridrato de piridoxal, L-triptofano e o sal $[\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, está representado na figura 4.2.10. Neste espectro é possível observar os sinais do grupo indol na região aromática, incluindo o H17 em 6,96 ppm, o que confirma a não ciclização da molécula, além do sinal do hidrogênio da azometina em 7,26 ppm, confirmando a obtenção da base de Schiff.

Na região alifática, observam-se os hidrogênios diastereotópicos em regiões diferentes, confirmando a manutenção do centro quiral na molécula, referente a porção do aminoácido. O

sinal que aparece em 4,80 ppm foi atribuído ao O2-H, por ser um sinal de hidrogênio que não possui correlação com sinal de carbono no HMQC (**anexo 11**) e se apresenta como um tripleto com constante de acoplamento característica de $-\text{CH}_2\text{-OH}$ ($J=5,3$ Hz).³³

O não aparecimento dos hidrogênios O1-H e O4-H, sugere que a base de Schiff esteja coordenada ao centro metálico pelo oxigênio do grupo hidroxil do anel piridínico e pelo oxigênio do carboxilato.

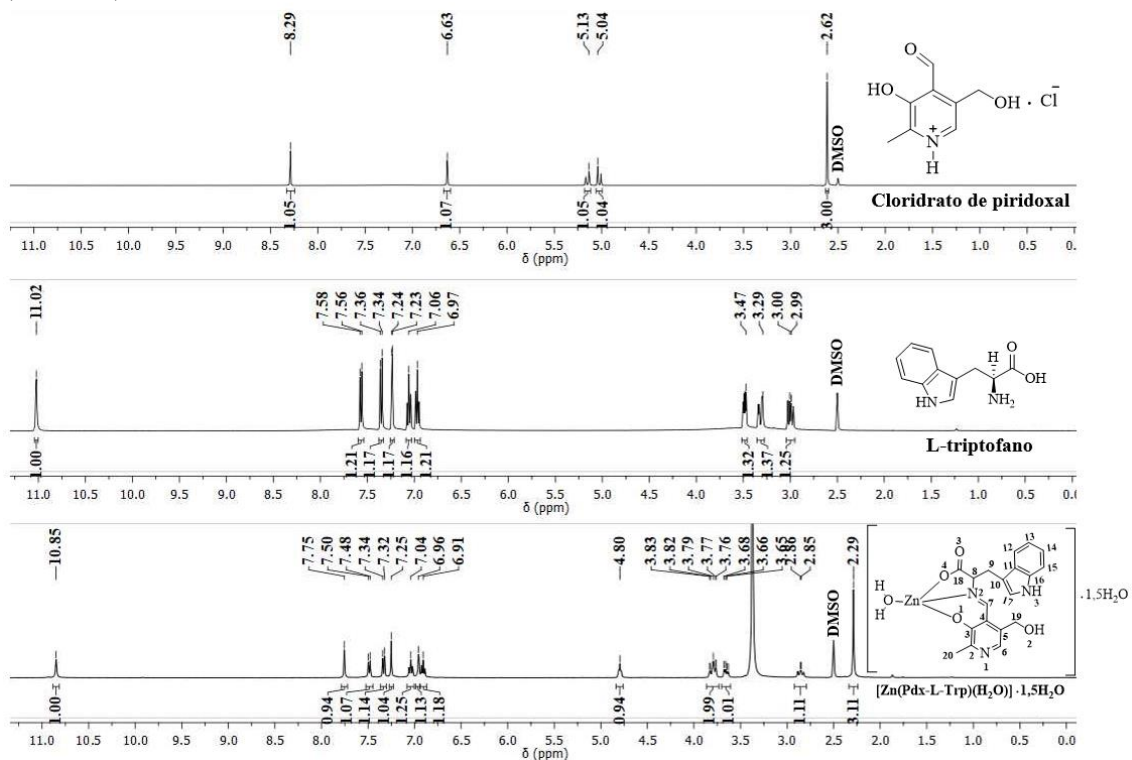
Figura 4.2.10. Espectro de ^1H RMN do composto de coordenação $[\text{Zn}(\text{Pdx-L-Trp})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ (**C3**) (400 MHz).



Como o complexo é obtido por uma reação *one-pot*, os espectros dos reagentes de partida e do complexo **C3** estão apresentados na figura 4.2.11 para comparação.

O espectro do complexo **C3** não apresenta sinais dos reagentes de partida, como observado na figura 4.2.11, e todos os sinais sofreram um deslocamento, em decorrência da formação da base de Schiff e coordenação com o metal.

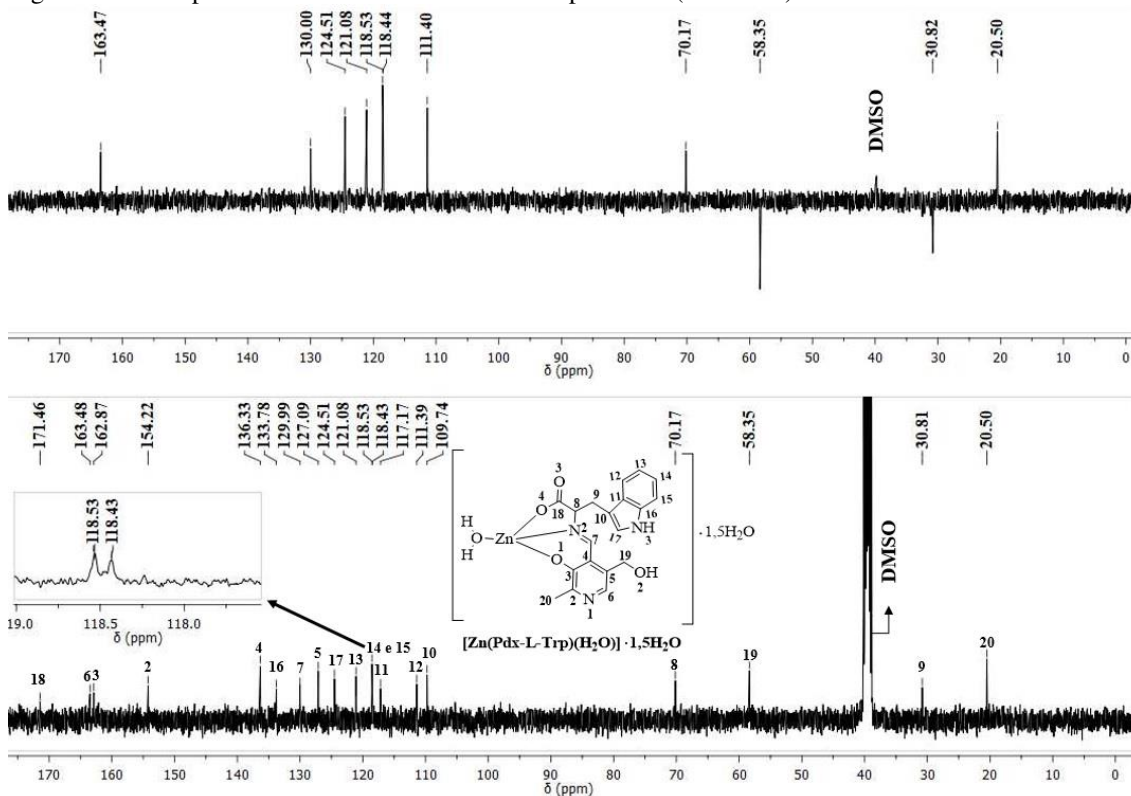
Figura 4.2.11. Espectros de ^1H RMN dos reagentes de partida e do complexo $[\text{Zn}(\text{Pdx-L-Trp})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ (C3) (400 MHz).



Os espectros de ^{13}C e DEPT-135 se encontram na figura 4.2.12. É possível observar os sinais dos carbonos dos grupos $-\text{CH}_2-$ da molécula em 30,82 ppm e 58,35 ppm. O sinal do C17 aparece em 124,51 ppm e está correlacionado, pelo HMQC (**anexo 11**), ao hidrogênio que aparece em 6,96 ppm, o que evidencia a não ciclicação do ligante (Tabela 4.2.5).

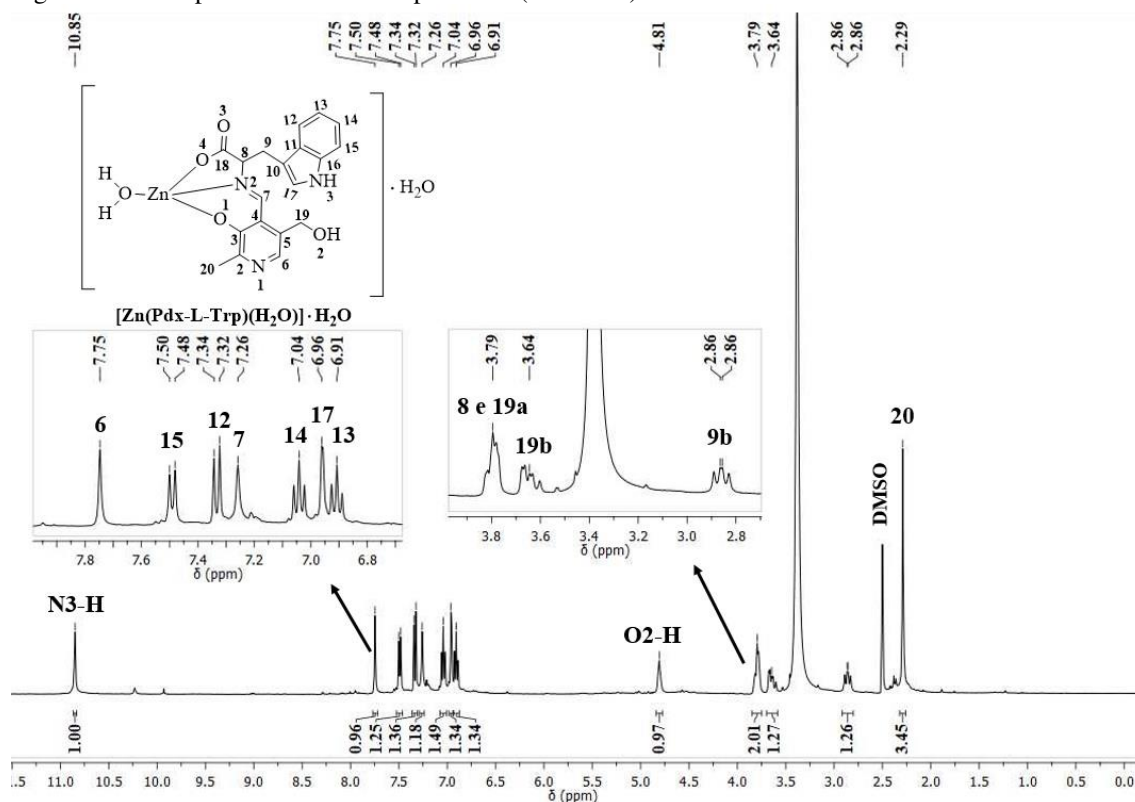
O sinal do carbono da azometina se encontra em 129,99 ppm e está correlacionado ao hidrogênio que aparece em 7,25 ppm, pelo HMQC (**anexo 11**), evidenciando a formação da base de Schiff. O carbono da carbonila se encontra na região mais desblindada, aparecendo em 171,46 ppm.

Figura 4.2.12. Espectros de ^{13}C e DEPT-135 do complexo **C3** (100 MHz).



Os espectros de RMN 2D, HMQC ^1H - ^{13}C e COSY ^1H - ^1H , se encontram nos **anexos 11** e **12**, respectivamente, e mostram os deslocamentos (δ_{C} e δ_{H}) as correlações com acoplamentos J_{HC} , $^2J_{\text{HH}}$ e $^3J_{\text{HH}}$ (Tabela 4.2.5).

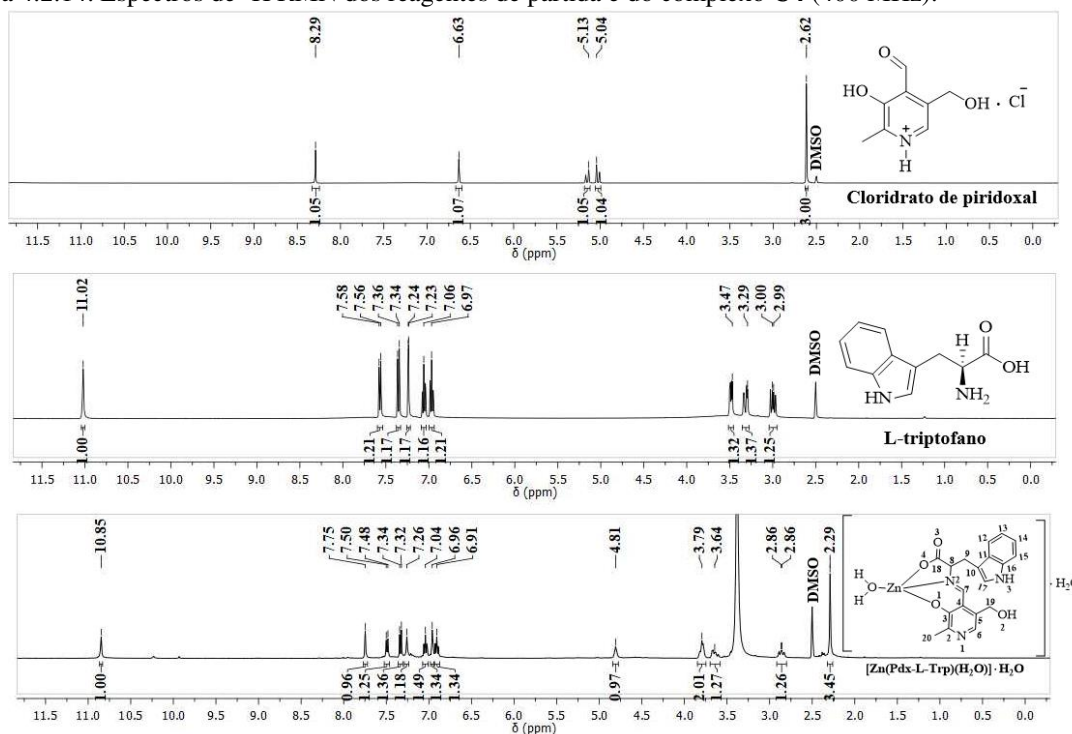
O complexo **C4**, resultado da reação *one-pot* entre cloridrato de piridoxal, L-triptofano e cloreto de zinco, apresenta um espectro de ^1H RMN (Figura 4.2.13) muito semelhante ao do complexo **C3**, com deslocamentos químicos praticamente idênticos, apesar de as estruturas propostas não serem idênticas em relação aos graus de hidratação.

Figura 4.2.13. Espectro de ^1H do complexo **C4** (400 MHz).

O sinal de hidrogênio em 6,96 ppm, referente ao H17, evidencia a não ciclicização da molécula. O sinal de hidrogênio da azometina em 7,26 ppm sugere que a base de Schiff foi formada. Os espectros dos reagentes de partida e do complexo **C4** estão representados na figura 4.2.14 para comparação.

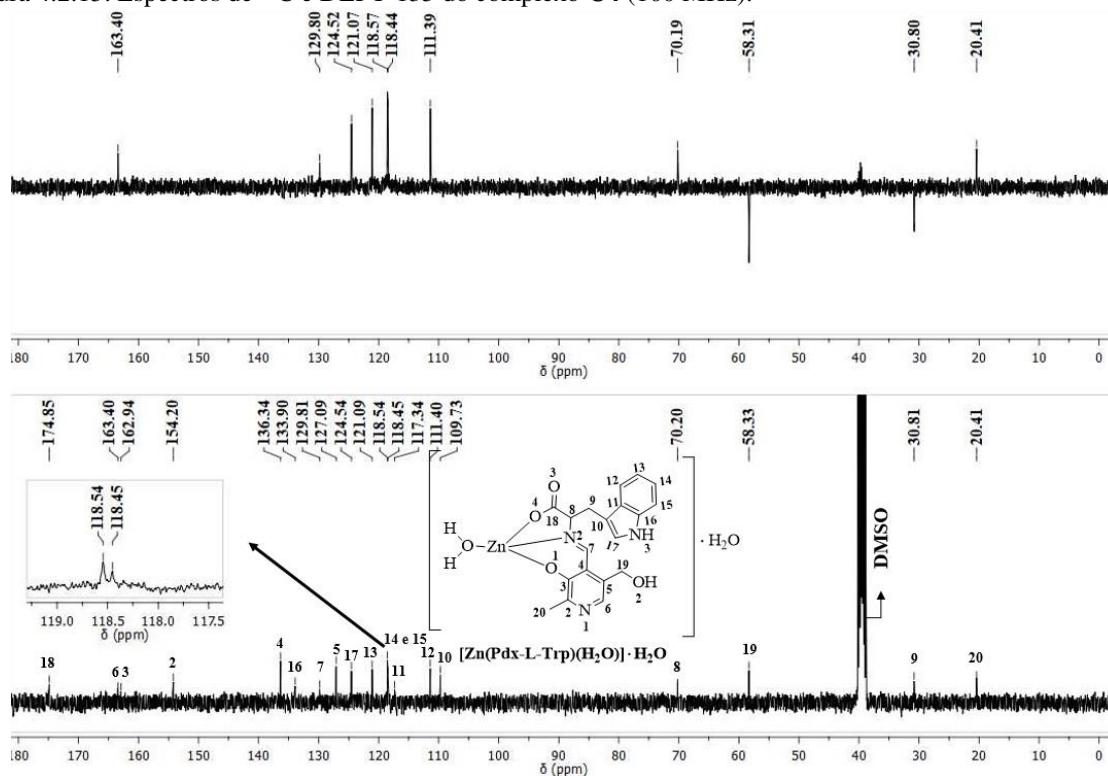
Como observado, o espectro do complexo não apresenta sinais dos reagentes de partida, e todos os sinais sofreram deslocamento, o que confirma a formação da base de Schiff e sua coordenação com o zinco.

Figura 4.2.14. Espectros de ^1H RMN dos reagentes de partida e do complexo **C4** (400 MHz).



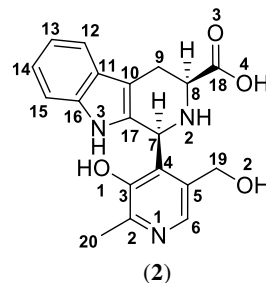
Os espectros de ^{13}C e DEPT-135 do complexo **C4** estão apresentados na figura 4.2.15. O carbono da carbonila é o mais desblindando, aparecendo em 174,85 ppm. O sinal do carbono da azometina aparece em 7,26 ppm, o que confirma a obtenção da base de Schiff.

Figura 4.2.15. Espectros de ^{13}C e DEPT-135 do complexo **C4** (100 MHz).



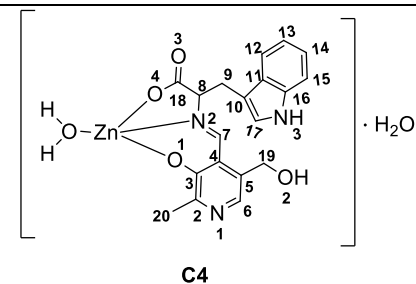
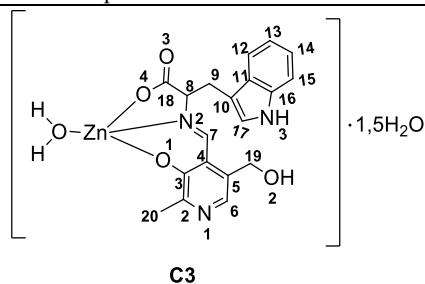
Os espectros de RMN 2D, HMQC ^1H - ^{13}C e COSY ^1H - ^1H do complexo **C4**, encontram-se nos **anexos 13** e **14**, respectivamente, e mostram as correlações com acoplamentos J_{HC} , $^2J_{\text{HH}}$ e $^3J_{\text{HH}}$ (Tabela 4.2.5).

Tabela 4.2.4. Dados de RMN ^{13}C , DEPT-135 e ^1H (400 MHz) do composto **2** (DMSO- d_6), incluindo resultados obtidos por 2D RMN HMQC ($^1J_{\text{HC}}$), HMBC ($^nJ_{\text{HC}}$, $n=2$ e 3), COSY ($^nJ_{\text{HH}}$, $n=2$ e 3) e ROESY ($^1\text{H}-^1\text{H}$). Deslocamento químico (δ) em ppm e constante de acoplamento (J) em Hz.



C	δ_{C}	HMQC	HMBC		DEPT-135	COSY		ROESY
		δ_{H}	$^2J_{\text{HC}}$	$^3J_{\text{HC}}$	\uparrow/\downarrow	$^2J_{\text{HH}}$	$^3J_{\text{HH}}$	$^1\text{H}-^1\text{H}$
2	146,40	-	3H-20	1H-6	-	-	-	-
3	151,63	-	-	1H-20, 1H-7	-	-	-	-
4	132,49	-	-	1H-6	-	-	-	-
5	130,09	-	1H-6	-	-	-	-	-
10	106,92	-	1Ha-9, 1Hb-9	-	-	-	-	-
11	126,15	-	1H-12	1H-15, 1H-13	-	-	-	-
16	136,09	-	1H-15	1H-14	-	-	-	-
17	131,50	-	1H-7	1Ha-9, 1Hb-9	-	-	-	-
18	173,25	-	1H-8	1Ha-9, 1Hb-9	-	-	-	-
CH								
6	139,14	7,96 (s)	-	-	\uparrow	-	-	2H-19
7	52,59	5,75 (s)	-	1H-8	\uparrow	-	-	1H-8, 2H-19
8	55,52	3,84 (dd, $J=11,3; 4,0$ Hz)	1Ha-9, 1Hb-9	-	\uparrow	-	1Ha-9, 1Hb-9	1Ha-9, 1Hb-9, 1H-7
12	111,27	7,23 (d, $J=7,8$ Hz)	1H-13	1H-14	\uparrow	-	1H-13	1H-13, 1H-14, 1H-15
13	118,75	7,00 (m)	1H-14	-	\uparrow	-	1H-12, 1H-14	1H-12, 1H-14, 1H-15
14	121,18	7,00 (m)	1H-15	-	\uparrow	-	1H-13, 1H-15	1H-12, 1H-13, 1H-15
15	117,76	7,46 (d, $J=7,6$ Hz)	1H-14	-	\uparrow	-	1H-14	1Ha-9, 1Hb-9, 1H-12, 1H-13, 1H-14
CH₂								
9a	24,84	2,85 (m)	1H-8	-	\downarrow	1Hb-9	1H-8	1H-8, 1Hb-9
9b	24,84	3,18 (dd, $J=15,3; 2,7$ Hz)	1H-8	-	\downarrow	1Ha-9	1H-8	1H-8, 1Ha-9, 1H-15
19	59,26	4,68 (s)	-	1H-6	\downarrow	-	-	1H-6, 1H-7
CH₃								
20	18,60	2,21 (s)	-	-	\uparrow	-	-	-

Tabela 4.2.5. Dados de RMN ^{13}C , DEPT-135 e ^1H (400 MHz) dos complexos **C3** e **C4** ($\text{DMSO-}d_6$), incluindo resultados obtidos por 2D RMN HMQC ($^1J_{\text{HC}}$), COSY ($^2J_{\text{HH}}$, $n=2$ e 3). Deslocamento químico (δ) em ppm e constante de acoplamento em Hz.



C	HMQC			DEPT-135			COSY			HMQC			DEPT-135			COSY			
	δ_{C}	δ_{H}		\uparrow/\downarrow	$^2J_{\text{HH}}$	$^3J_{\text{HH}}$	δ_{C}	δ_{H}		\uparrow/\downarrow	$^2J_{\text{HH}}$	$^3J_{\text{HH}}$	δ_{C}	δ_{H}		\uparrow/\downarrow	$^2J_{\text{HH}}$	$^3J_{\text{HH}}$	
2	154,22	-	-	-	-	-	154,20	-	-	-	-	-	154,20	-	-	-	-	-	-
3	162,87	-	-	-	-	-	162,94	-	-	-	-	-	162,94	-	-	-	-	-	-
4	136,33	-	-	-	-	-	136,34	-	-	-	-	-	136,34	-	-	-	-	-	-
5	127,09	-	-	-	-	-	127,09	-	-	-	-	-	127,09	-	-	-	-	-	-
10	109,74	-	-	-	-	-	109,73	-	-	-	-	-	109,73	-	-	-	-	-	-
11	117,17	-	-	-	-	-	117,34	-	-	-	-	-	117,34	-	-	-	-	-	-
16	133,78	-	-	-	-	-	133,90	-	-	-	-	-	133,90	-	-	-	-	-	-
18	171,46	-	-	-	-	-	174,85	-	-	-	-	-	174,85	-	-	-	-	-	-
CH																			
6	163,48	7,76 (<i>s</i>)		\uparrow	-	-	163,34	7,75 (<i>s</i>)		\uparrow	-	-	163,34	7,75 (<i>s</i>)		\uparrow	-	-	-
7	129,99	7,26 (<i>s</i>)		\uparrow	-	-	129,81	7,26 (<i>s</i>)		\uparrow	-	-	129,81	7,26 (<i>s</i>)		\uparrow	-	-	-
8	70,11	3,80 (<i>m</i>)		\uparrow	-	1Ha-9, 1Hb-9	70,20	3,79 (<i>dd</i> , $J=11,4$ e $5,7$ Hz)		\uparrow	-	1Ha-9, 1Hb-9	70,20	3,79 (<i>dd</i> , $J=11,4$ e $5,7$ Hz)		\uparrow	-	1Ha-9, 1Hb-9	-
12	111,39	7,33 (<i>d</i> , $J=8,1$ Hz)		\uparrow	-	1H-13	111,40	7,33 (<i>d</i> , $J=8,1$ Hz)		\uparrow	-	1H-13	111,40	7,33 (<i>d</i> , $J=8,1$ Hz)		\uparrow	-	1H-13	-
13	121,08	7,04 (<i>t</i> , $J=7,4$ Hz)		\uparrow	-	1H-12, 1H-14	121,09	7,04 (<i>t</i> , $J=7,5$ Hz)		\uparrow	-	1H-12, 1H-14	121,09	7,04 (<i>t</i> , $J=7,5$ Hz)		\uparrow	-	1H-12, 1H-14	-
14	118,53	6,91 (<i>t</i> , $J=7,4$ Hz)		\uparrow	-	1H-13, 1H-15	118,54	6,91 (<i>t</i> , $J=7,4$ Hz)		\uparrow	-	1H-13, 1H-15	118,54	6,91 (<i>t</i> , $J=7,4$ Hz)		\uparrow	-	1H-13, 1H-15	-
15	118,43	7,49 (<i>d</i> , $J=7,9$ Hz)		\uparrow	-	1H-14	118,45	7,49 (<i>d</i> , $J=7,9$ Hz)		\uparrow	-	1H-14	118,45	7,49 (<i>d</i> , $J=7,9$ Hz)		\uparrow	-	1H-14	-
17	124,51	6,96 (<i>s</i>)		\uparrow	-	-	124,54	6,96 (<i>s</i>)		\uparrow	-	-	124,54	6,96 (<i>s</i>)		\uparrow	-	-	-
CH₂																			
9a	30,81	2,85 (<i>dd</i> , $J=14,0$; $10,3$ Hz)		\downarrow	-	1Hb-9	30,81	3,38 ^a		\downarrow	-	1Hb-9	30,81	3,38 ^a		\downarrow	-	1Hb-9	1H-8
9b	30,81	3,37 ^a		\downarrow	-	1Ha-9	30,81	2,86 (<i>dd</i> , $J=14,0$; $10,4$ Hz)		\downarrow	-	1Ha-9	30,81	2,86 (<i>dd</i> , $J=14,0$; $10,4$ Hz)		\downarrow	-	1Ha-9	1H-8
19a	58,35	2,80 (<i>m</i>)		\downarrow	-	-	58,33	3,79 (<i>dd</i> , $J=11,4$; $5,7$ Hz)		\downarrow	-	-	58,33	3,79 (<i>dd</i> , $J=11,4$; $5,7$ Hz)		\downarrow	-	-	-
19b	58,35	3,65 (<i>dd</i> , $J=12,5$; $5,9$ Hz)		\downarrow	-	-	58,33	3,64 (<i>m</i>)		\downarrow	-	-	58,33	3,64 (<i>m</i>)		\downarrow	-	-	-
CH₃																			
20	20,50	2,30 (<i>s</i>)		\uparrow	-	-	20,41	2,29 (<i>s</i>)		\uparrow	-	-	20,41	2,29 (<i>s</i>)		\uparrow	-	-	-

^a Sinal sobreposto pelo sinal da água.

Capítulo 5. Estudo termodinâmico das reações de ciclização de Pictet-Spengler entre piridoxaldeído e L-aminoácidos usando DFT

5.1. ESTUDOS DFT DA FORMAÇÃO DE COMPOSTOS CÍCLICOS A PARTIR DE BASES DE SCHIFF DERIVADAS DE L-AMINOÁCIDOS

Sabe-se que os aminoácidos podem reagir com aldeídos ou cetonas para formarem bases de Schiff e essas, por sua vez, apresentam, entre outras, aplicações como agentes antibacterianos, antifúngicos e antitumorais.^{1,2,3}

O piridoxaldeído é um interessante bloco de construção para formação de bases de Schiff derivadas de aminoácidos, pois, junto com o grupo fosfato, atua como cofator enzimático em várias reações do metabolismo de aminoácidos.⁴ No entanto, estudos cinéticos mostram que as bases de Schiff são apenas intermediários das reações entre o piridoxaldeído (Pdx) e os L-aminoácidos: L-histidina (L-His) e L-triptofano (L-Trp). Nessas reações, as bases de Schiff sofrem uma ciclização por reação de *Pictet-Spengler* para formar os compostos cíclicos 4-[3-hidroxi-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-4-il]-4,5,6,7-tetrahidropirido[3,4-c]imidazol-6-carboxilato de potássio (**1**) e ácido 1-[2-metil-3-hidroxi-5-(hidroximetil)piridin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolina-3-carboxílico (**2**) (Figura 5.1.1). Foi relatado que a etapa de formação da base de Schiff é mais rápida do que a etapa de formação do produto cíclico final estável.^{5,6,7}

A importância dessas reações de ciclização sofridas por bases de Schiff derivadas de piridoxaldeído e L-aminoácidos está relacionada à sua possível ocorrência *in vivo*, onde os compostos cíclicos podem conduzir à inibição de enzimas dependentes de piridoxal, tal como diamina oxidase, fornecendo assim um mecanismo regulador do metabolismo de aminas biogênicas no organismo.^{8,9}

Portanto, visando estudar a termodinâmica das reações entre o piridoxaldeído e os aminoácidos L-histidina e L-triptofano, cálculos utilizando a Teoria do Funcional da Densidade (do inglês, *Density Functional Theory*, DFT) foram feitos para obter a energia livre de Gibbs das etapas de ciclização (ΔG°_{cic}), ou seja, da etapa de transformação do intermediário base de Schiff no composto cíclico, assim como a otimização das geometrias e energias dos orbitais de

¹ I. Sakıyan, E. Logoglu, S. Arslan, N. Sari, N. Sakıyan, *BioMetals*. 17 (2004) 115.

² S. M. Alwan, J. A. Al-kaabi, *Med. Chem.* 4 (2014) 635.

³ C. Camacho-Camacho, I. Rojas-Oviedo, A. Garza-Ortiz, R. A. Toscano, L. Sánchez-Sánchez, J. Cardenas, H. López-Muñoz, *Appl. Organomet. Chem.* 30 (2016) 199.

⁴ A. C. Eliot, J. F. Kirsch, *Annu. Rev. Biochem.* 73 (2004) 383.

⁵ L. Casella, M. Gullotti, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 6338.

⁶ F. V. Pishchugin, I. T. Tuleberdiev, *Russ. J. Gen. Chem.* 80 (2010) 1836.

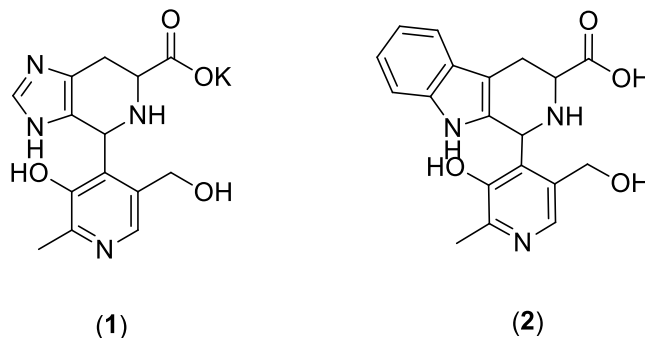
⁷ F. V. Pishchugin, I. T. Tuleberdiev, *Russ. J. Gen. Chem.* 82, (2012) 1267.

⁸ W. S. Hamama, H. H. Zoorob, *Tetrahedron*. 58, (2002) 6143.

⁹ K. Saslak, D. Kierska, C. Maśliński, *Agents Actions*. 7, (1977) 19.

fronteira de maior energia ocupado (do inglês, *Highest Occupied Molecular Orbital*, HOMO) e de menor energia desocupado (do inglês, *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*, LUMO) dos compostos.

Figura 5.1.1. Estrutura dos compostos cíclicos 4-[3-hidroxi-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-4-il]-4,5,6,7-tetrahidropirido[3,4-c]imidazol-6-carboxilato de potássio (1) e ácido 1-[2-metil-3-hidroxi-5-(hidroximetil)piridin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolina-3-carboxílico (2).



Especiação química dos componentes das reações entre piridoxaldeído e L-Histidina/L-Triptofano

Sabe-se que o mecanismo geral proposto para formação de bases de Schiff envolve a etapa de geração de um intermediário reativo, a carbinolamina, que em seguida sofre desidratação, formando assim, a base de Schiff.^{10,11,12} Neste capítulo serão tratadas as etapas de ciclização das bases de Schiff, que ocorre por reação de *Pictet-Spengler*.

As bases de Schiff e os possíveis isômeros cíclicos das reações de ciclização foram submetidos ao programa *Chemicalize*¹³, por meio de suas respectivas representações SMILES (Do inglês, *Simplified Molecular Input Line Entry Specification*), para especiação química (Figura 5.1.2). As espécies majoritárias em pH 6 (pH em que ocorreram as reações) foram as espécies consideradas nos cálculos DFT.

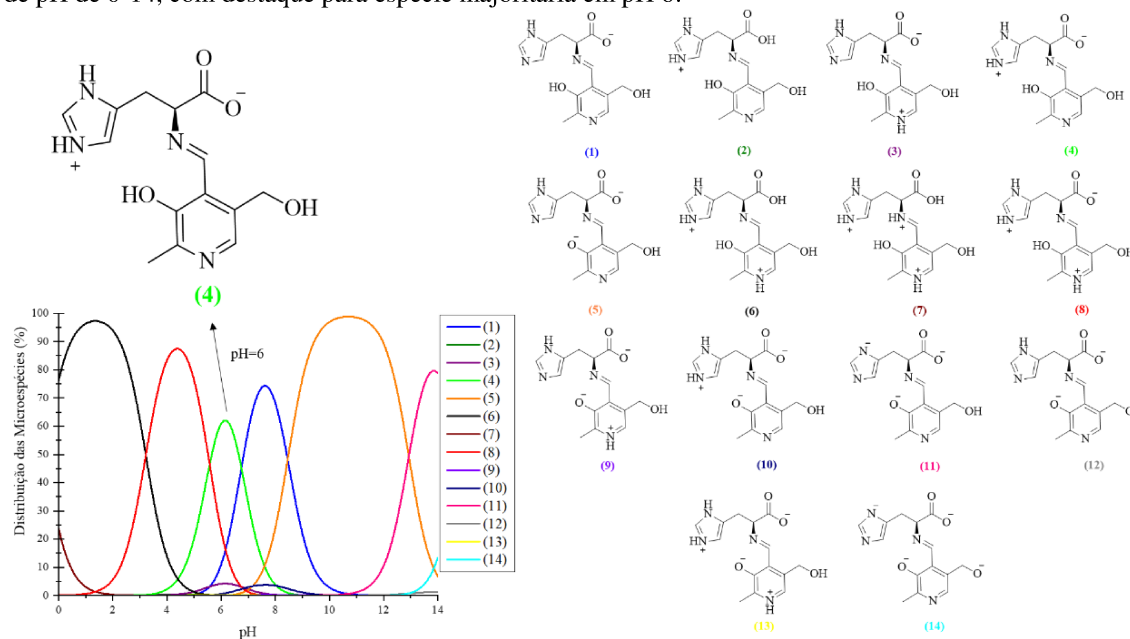
¹⁰ Y-Q. Ding, Y-Z. Cui, T-D. Li, J. Phys. Chem. A. 119 (2015) 4252.

¹¹ J. Ortega-Castro, M. Adrover, J. Frau, A. Salvà, J. Donoso, F. Muñoz, J. Phys. Chem. A. 114 (2010) 4634.

¹² A. Salvà, J. Donoso, J. Frau, F. Muñoz, J. Phys. Chem. A. 107 (2003) 9409.

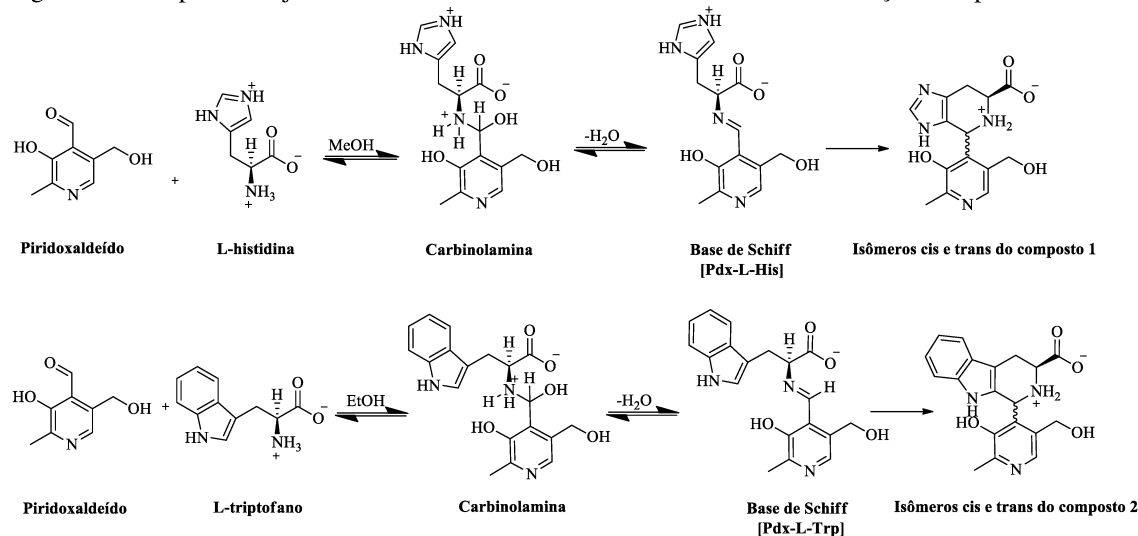
¹³ C. Southan, A. Stracz, J. Cheminform. 5 (2013) 1.

Figura 5.1.2. Espécies majoritárias da base de Schiff derivada de piridoxaldeído e L-histidina [Pdx-L-His] em uma faixa de pH de 0-14, com destaque para espécie majoritária em pH 6.



Todas as espécies majoritárias das bases de Schiff e isômeros cíclicos *cis* e *trans* das reações em pH 6 são apresentadas na figura 5.1.3.

Figura 5.1.3. Espécies majoritárias das bases de Schiff e isômeros cíclicos das reações em pH 6.



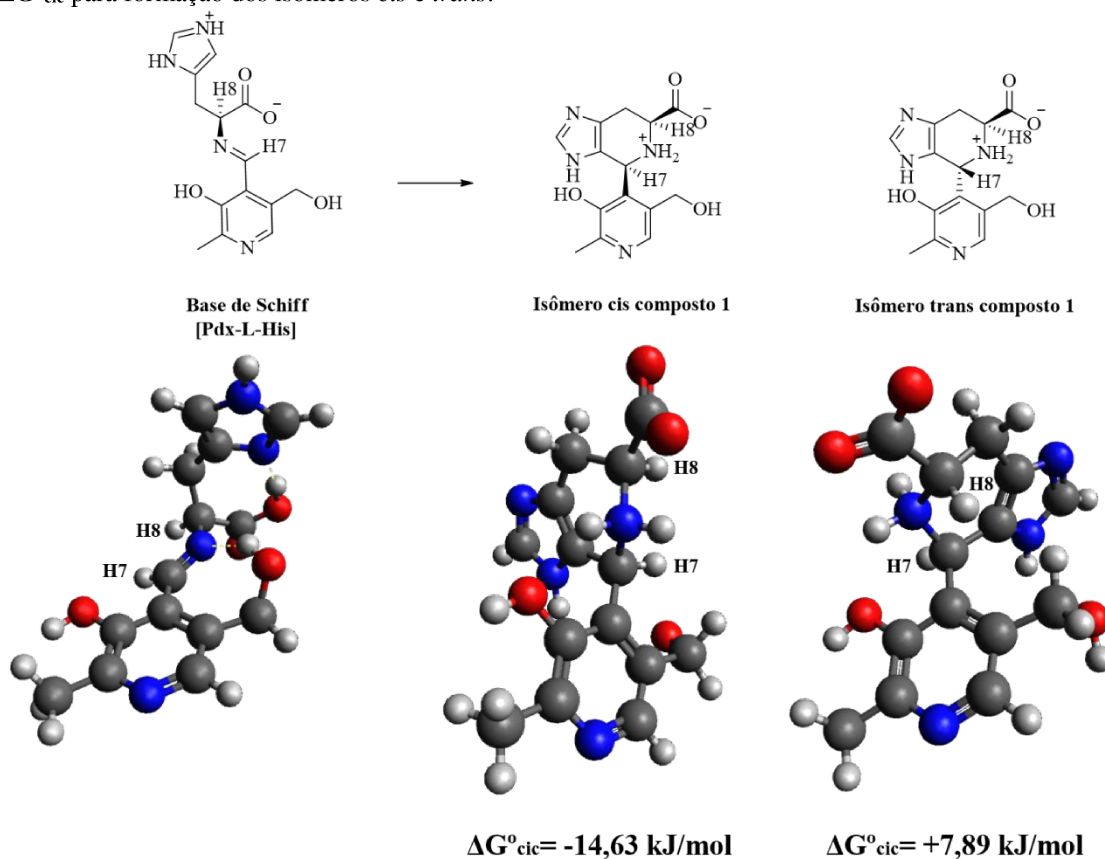
Otimização das estruturas e cálculo da ΔG° das etapas de ciclização usando DFT

As estruturas das bases de Schiff e compostos cíclicos *cis* e *trans* foram otimizadas e a energia livre de Gibbs, ΔG° , para cada etapa de ciclização foi calculada usando DFT, com o método funcional B3LYP e função de base 6-311++G**.

A etapa de ciclização da base de Schiff [Pdx-L-His] apresentou um valor de $\Delta G^\circ_{\text{cic}} < 0$ para formação do composto cíclico *cis*, sugerindo que sua formação é favorável termodinamicamente. Este mesmo isômero foi observado pelo experimento de NOESY.

Para etapa de ciclização na formação do isômero *trans*, o valor de ΔG°_{cic} encontrado foi positivo, mostrando que a formação desse isômero não é favorável. O mesmo isômero não foi observado experimentalmente (Figura 5.1.4).

Figura 5.1.4. Estruturas otimizadas da etapa de ciclização base de Schiff [Pdx-L-His] e os respectivos valores de ΔG°_{cic} para formação dos isômeros *cis* e *trans*.



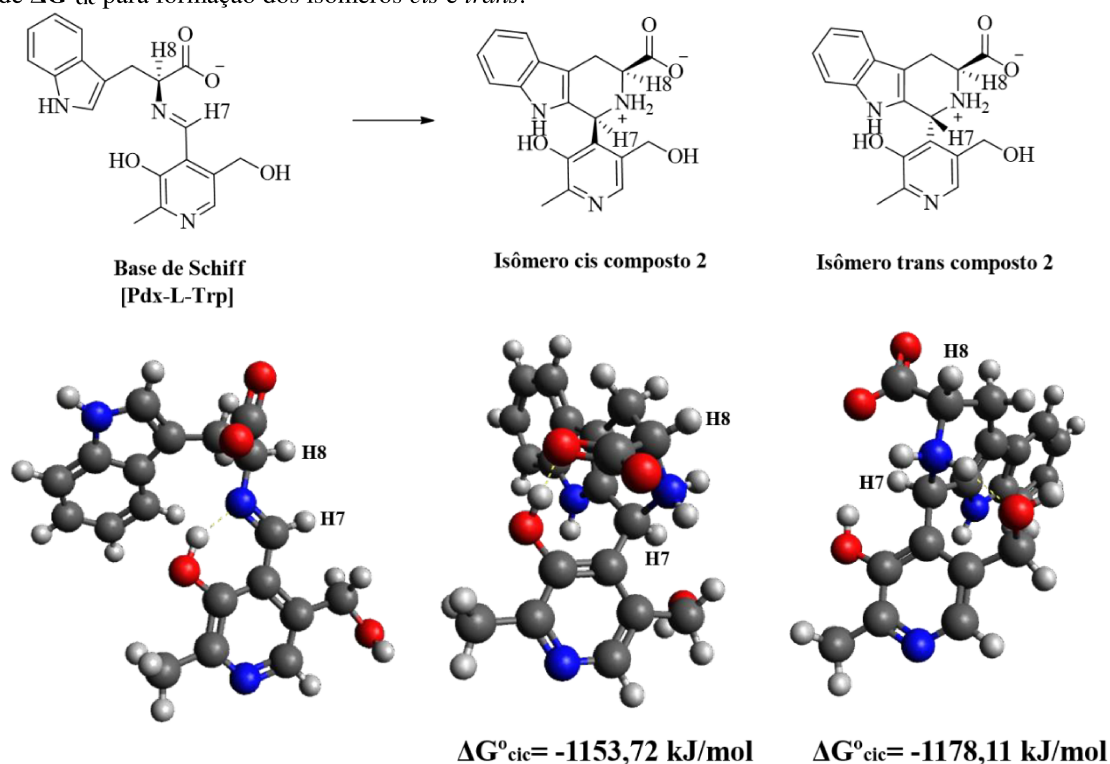
Como observado nas estruturas otimizadas, o hidrogênio H7 em posição *cis* em relação ao hidrogênio H8 é menos impedido estericamente, enquanto que para o hidrogênio H7 ocupar a posição *trans* em relação ao hidrogênio H8, é necessário um deslocamento do anel heterocíclico que possui a porção do imidazol, e portanto, é desfavorável que um grupo maior se desloque para um único átomo ocupar uma determinada região espacial.

Vale destacar que na base de Schiff [Pdx-L-His] (Figura 5.1.4) existem duas interações de ligação de hidrogênio, uma entre o nitrogênio da imina e o hidrogênio do grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$ do anel piridínico e outra entre o hidrogênio ligado ao nitrogênio imidazólico e o oxigênio do grupo carboxilato. Essas interações foram identificadas pelo programa Avogadro 1.2.0¹⁴, considerando uma distância de 2,00 Å entre os átomos. Tais ligações de hidrogênio não são mantidas nos produtos cíclicos formados. Os produtos adquirem uma conformação em que não são favoráveis ligações de hidrogênio com essa mesma distância.

¹⁴ M. D. Hanwell, D. E. Curtis, D. C. Lonie, T. Vandermeersch, E. Zurek, G. R. Hutchison, J. Cheminform. 4 (2012) 17

A etapa de ciclização da base de Schiff [Pdx-L-Trp] apresentou um valor de $\Delta G^{\circ}_{cic} < 0$ para formação dos diastereoisômeros *cis* e *trans*, mostrando que as formações de ambos os isômeros são favoráveis. O isômero *trans* foi levemente mais favorecido termodinamicamente com relação ao isômero *cis* (Figura 5.1.5), apesar de só o isômero *cis* ter sido observado experimentalmente. Mais estudos são necessários para entender se o isômero *cis* é mais favorecido do que o *trans* cineticamente.

Figura 5.1.5. Estruturas otimizadas da etapa de ciclização da base de Schiff [Pdx-L-Trp] e os respectivos valores de ΔG°_{cic} para formação dos isômeros *cis* e *trans*.



Com base nos valores de ΔG°_{cic} , ambos os isômeros são quase que igualmente favoráveis. O valor de ΔG°_{cic} para formação de ambos é mais negativo do que o ΔG°_{cic} encontrado para a etapa de formação dos isômeros formados a partir da ciclização da base de Schiff derivada de L-histidina (Pdx-L-His). Neste caso, a base de Schiff derivada do L-triptofano (Pdx-L-Trp) estabelece uma ligação de hidrogênio entre o átomo de nitrogênio da imina e o átomo de hidrogênio do grupo $-OH$ ligado ao anel piridínico, considerando uma distância de $2,00 \text{ \AA}$ entre os átomos. A ligação de hidrogênio é mantida nos produtos cíclicos, mas entre átomos diferentes.

No isômero *cis*, a ligação de hidrogênio se estabelece entre o oxigênio do grupo carboxilato e o hidrogênio do grupo $-OH$ do anel piridínico, enquanto que no isômero *trans*, a ligação de hidrogênio se estabelece entre o átomo de hidrogênio do grupo $-NH_2^+$ e o átomo de oxigênio do grupo $-CH_2OH$ do anel piridínico.

Na tabela 5.1.1 estão reunidos os valores de energia livre de *Gibbs* da etapa de ciclização, $\Delta G^{\circ}_{\text{cic}}$, para ambos os isômeros, além das energias dos orbitais HOMO e LUMO das bases de Schiff e compostos cíclicos.

Tabela 5.1.1. Valores de ΔG° para as etapas de ciclização de ambos os isômeros *cis* e *trans* e energias dos orbitais HOMO e LUMO das bases de Schiff e produtos cíclicos.

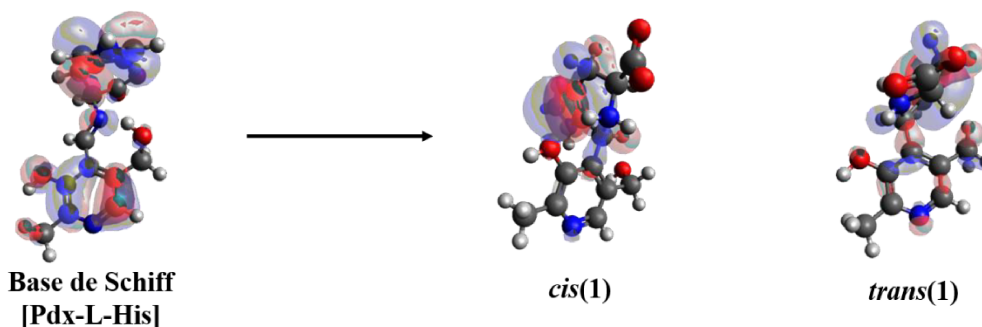
	$\Delta G^{\circ}_{\text{cic}}$ (kJ/mol)	HOMO (eV)	LUMO (eV)
Pdx-L-His	-	-6,499	-2,000
<i>cis</i> (1)	-14,63	-6,312	-1,273
<i>trans</i> (1)	7,89	-6,303	-1,278
	$\Delta G^{\circ}_{\text{cic}}$ (kJ/mol)	HOMO (eV)	LUMO (eV)
Pdx-L-Trp	-	-5,420	-1,663
<i>cis</i> (2)	-1153,72	-5,693	-1,342
<i>trans</i> (2)	-1178,11	-5,727	-1,313

Sabe-se que as energias dos orbitais HOMO e LUMO estão relacionadas com o potencial de ionização e afinidade eletrônica, respectivamente. Portanto, a energia do orbital HOMO reflete a capacidade da molécula em perder elétrons, enquanto a energia do orbital LUMO reflete a capacidade da molécula em receber elétrons. Esses orbitais de fronteira também estão relacionados com a reatividade das moléculas.

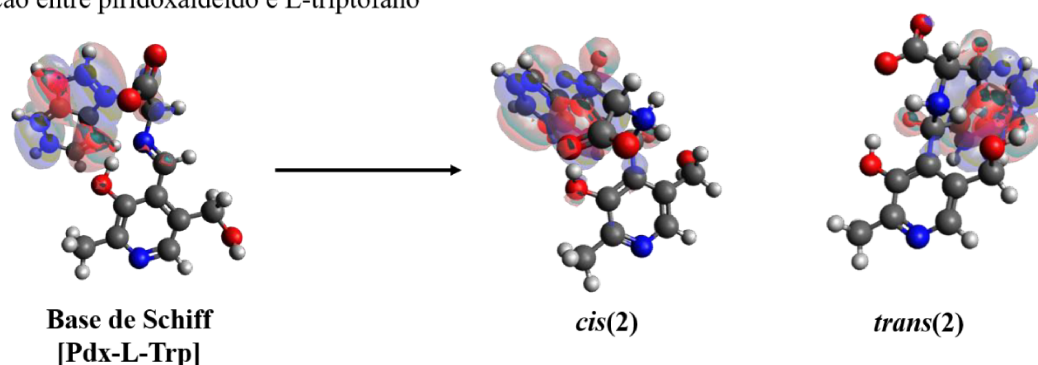
A distribuição das densidades eletrônicas dos orbitais HOMO (Figura 5.1.6) para as bases de Schiff e compostos cíclicos apresenta distintas deslocalizações eletrônicas, contribuindo para diferentes reatividades dos compostos. É possível observar que, apesar de as bases de Schiff serem estruturalmente semelhantes, suas distribuições de densidade eletrônica são diferentes, o que acaba refletindo, em parte, na grande diferença dos valores de ΔG° encontrados para etapa de ciclização em cada caso.

Figura 5.1.6. Distribuição das densidades eletrônicas dos orbitais HOMO para as bases de Schiff e compostos cíclicos *cis* e *trans*.

Reação entre piridoxaldeído e L-histidina



Reação entre piridoxaldeído e L-triptofano



Propriedades fármaco-similares

O programa chemicalize.org foi usado também para gerar descritores de fármaco-similaridade para as bases de Schiff e compostos cíclicos na forma neutra. Os descritores calculados foram: massa molar, descritor de lipofilicidade das moléculas ($\log P$), número de átomos doadores e receptores de ligação de hidrogênio, que estão relacionados com a polaridade das moléculas, área da superfície polar topológica, que pode fornecer dados sobre características espaciais necessárias para interação molécula-receptor e número de ligações rotacionáveis, que estão relacionadas com a rigidez da molécula. Todos esses descritores são apresentados na tabela 5.1.2.

Tabela 5.1.2. Descritores calculados para as bases de Schiff e isômeros *cis* e *trans* dos compostos cíclicos.

Compostos	$\log P$	Massa (g mol ⁻¹)	Regra de Lipinski			Regra de Veber	
			Doador H	Receptor H	Violações da regra	ASPT (Å ²)	Ligações rotacionáveis
Pdx-L-His	-1,876	304,306	4	7	0	131,69	6
<i>cis</i> (1)	-3,144	304,306	5	7	0	131,36	3
<i>trans</i> (1)	-3,144	304,306	5	7	0	131,36	3
Pdx-L-Trp	-0,006	353,378	4	6	0	118,80	6
<i>cis</i> (2)	-1,520	353,378	5	6	0	118,47	3
<i>trans</i> (2)	-1,520	353,378	5	6	0	118,47	3

A regra de Lipinski prevê uma boa biodisponibilidade oral para os compostos que possuam massa molar (MM) $\leq 500 \text{ g mol}^{-1}$, ClogP ≤ 5 , número de átomos doadores de ligação de hidrogênio ≤ 5 e número de átomos receptores de ligação de hidrogênio ≤ 10 .¹⁵ Como observado na tabela 5.1.2, nenhum dos compostos viola a regra de Lipinski. Os diastereoisômeros *cis* e *trans* apresentam descritores com os mesmos valores, como esperado, uma vez que isômeros ópticos apresentam as mesmas propriedades químicas, exceto quando estão na presença de outras moléculas quirais. Os valores de logP calculados, que representam a lipofilicidade dos compostos, encontram-se na faixa de -3,144 a -0,006, valores menores do que 5, como estabelece a regra de Lipinski, e representam uma lipofilicidade muito baixa dos compostos.

Um estudo mostra que existe um espaço ótimo de valores de logP, para que compostos tenham chances de adquirir biodisponibilidades adequadas. Essa pequena faixa compreende valores entre 1 e 3, aproximadamente.^{16,17} Observa-se que a porção do triptofano foi responsável por um aumento da lipofilicidade da base de Schiff, já que o mesmo é menos polar do que a histidina.

A área de superfície polar topológica (ASPT) e a soma de ligações rotacionáveis também foram avaliadas como extensão da regra de Lipinski (regra de Veber). A regra de Veber prevê que compostos que possuem reduzida flexibilidade molecular (número de ligações rotacionáveis ≤ 10) e área de superfície polar topológica $\leq 140 \text{ \AA}^2$, possuem maiores chances de terem boa biodisponibilidade oral.¹⁸ Todos os compostos também respeitam a regra de Veber.

A busca por ligantes com propriedades fármaco-similares é crescente, uma vez que esses ligantes podem atuar como blocos de construção para o *design* de novos compostos metálicos bioativos. Apesar de as bases de Schiff derivadas de piridoxaldeído e L-histidina ou L-triptofano não se formarem sem a presença do metal, sua obtenção na forma de complexos metálicos é uma estratégia interessante para explorar sua química de coordenação e potenciais aplicações farmacológicas.

¹⁵ C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 23 (1997) 3.

¹⁶ M. J. Waring, *Expert Opin. Drug Discov.* 5 (2010) 235.

¹⁷ J. A. Arnott, S. L. Planey, *Expert Opin. Drug Discov.* 7 (2012) 863.

¹⁸ D. F. Veber, S. R. Johnson, H.-Y. Cheng, B. R. Smith, K. W. Ward, K. D. Kopple, *J. Med. Chem.* 45 (2002) 2615.

Capítulo 6. Conclusões

Bases de Schiff e seus complexos metálicos apresentam uma variedade de aplicações farmacológicas.¹ O piridoxaldeído é um interessante bloco de construção para formação de bases de Schiff derivadas de aminoácidos, pois, junto com o grupo fosfato, atua como cofator enzimático em várias reações do metabolismo de aminoácidos.²

No presente trabalho foi realizado um estudo de reações entre piridoxaldeído e aminoácidos. Foram feitas reações entre piridoxaldeído (Pdx) e L-Histidina (L-His) ou L-Triptofano (L-Trp) procurando-se obter bases de Schiff. No entanto, verificou-se que nos dois casos ocorreu a ciclização dos compostos por meio da reação de *Pictet-Spengler*, com formação de 4-[3-hidroxi-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-4-il]-4,5,6,7-tetrahidropirido[3,4c]imidazol-6-carboxilato de potássio (**1**) e ácido 1-[2-metil-3-hidroxi-5-(hidroximetil)piridin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolina-3-carboxílico (**2**), respectivamente.

Foi observado que essas reações de ciclização entre o Pdx e a L-His ou L-Trp são altamente diastereosseletivas, formando majoritariamente o diastereoisômero *cis*, identificado por técnicas bidimensionais de RMN, como o NOESY e ROESY. De acordo com o trabalho de Xiao e Shi³, verifica-se que substituintes em posição *meta* no anel aromático de aldeídos substituídos podem influenciar na diastereosseletividade de reações de *Pictet-Spengler*.

Cálculos computacionais usando DFT com o funcional de troca-correlação híbrido B3LYP e função de base 6-311++G**, foram realizados para determinar a variação de energia livre de Gibbs das etapas de ciclização ($\Delta G^{\circ}_{\text{cic}}$), considerando os solventes em que cada reação ocorreu. As espécies dos diferentes componentes da reação foram determinadas com o auxílio da plataforma *Chemicalize*⁴ e as espécies em pH 6 (pH da reação) foram selecionadas para os cálculos. Foram encontrados valores de $\Delta G^{\circ}_{\text{cic}}$ negativos para as etapas de ciclização, com exceção da etapa de ciclização da base de Schiff [Pdx-L-his] na formação do isômero *trans*. As energias dos orbitais HOMO e LUMO das bases de Schiff (intermediários da reação) e dos compostos cíclicos também foram determinadas pelos cálculos de otimização das estruturas.

O programa *Chemicalize.org* foi usado também para gerar descritores de fármaco-similaridade para as bases de Schiff e compostos cíclicos na forma neutra. Os descritores calculados foram: massa molecular, descritor de lipofilicidade das moléculas (logP), número de átomos doadores e receptores de ligação de hidrogênio que estão relacionados com a

¹ A. Hameed, M. al-Rashida, M. Uroos, S. A. Ali, K. M. Khan, *Expert Opin. Ther. Pat.* 27 (2017) 63.

² E. Mascolo, F. Verni, *Int. J. Mol. Sci.* 21 (2021) 3669.

³ S. Xiao, X. Shi, *Tetrahedron: Asymmetry.* 22 (2010) 226.

⁴ C. Southan, A. Stracz, *J. Cheminform.* 5 (2013) 1.

polaridade das moléculas, área da superfície polar topológica, que pode fornecer dados sobre características espaciais necessárias para interação molécula-receptor e número de ligações rotacionáveis, que estão relacionadas com a rigidez da molécula.

A regra de Lipinski prevê uma boa biodisponibilidade oral para os compostos que possuam massa molar (MM) $\leq 500 \text{ g mol}^{-1}$, ClogP ≤ 5 , número de átomos doadores de ligação de hidrogênio ≤ 5 e número de átomos receptores de ligação de hidrogênio ≤ 10 .⁵ Nenhum dos compostos violou esta regra de Lipinski. Os diastereoisômeros *cis* e *trans* apresentam descritores com os mesmos valores, como esperado. Os valores de logP calculados encontram-se na faixa de -3,144 a -0,006 representando uma lipofilicidade muito baixa tanto para as bases de Schiff quanto para os compostos cíclicos.

A área de superfície polar topológica (ASPT) e a soma de ligações rotacionáveis também foram avaliadas como extensão da regra de Lipinski (regra de Veber). A regra de Veber prevê que compostos que possuem reduzida flexibilidade molecular (número de ligações rotacionáveis ≤ 10) e área de superfície polar topológica $\leq 140 \text{ \AA}^2$, possuem maiores chances de terem boa biodisponibilidade oral.⁶ Todos os compostos também respeitam a regra de Veber.

Diante do levantamento bibliográfico realizado, verifica-se que os ligantes do tipo base de Schiff derivadas de aminoácidos, depois de coordenadas com metais, tem apresentado interação com ADN^{7,8,9}, atividades antimicrobianas^{10,11,12,13} e anticâncer¹⁴. Desse modo, obter complexos metálicos dessas bases pode ser uma estratégia interessante de síntese de compostos com potenciais aplicações farmacológicas.

A reação *one-pot* de Pdx com L-His na presença de acetato de zinco dihidratado deu origem ao complexo $[\text{Zn}(\text{Pdx-L-His})].3\text{H}_2\text{O}$ (**C1**). A mesma reação com cloreto de zinco(II) deu origem ao complexo $[\text{Zn}(\text{Pdx-L-His})(\text{H}_2\text{O})].1,5\text{H}_2\text{O}$ (**C2**). O complexo $[\text{Zn}(\text{Pdx-L-Trp})(\text{H}_2\text{O})].1,5$ (**C3**) foi obtido pela reação entre cloridrato de piridoxal, L-Trp e acetato de zinco(II) dihidratado e a reação com cloreto de zinco(II), deu origem ao composto $[\text{Zn}(\text{Pdx-L-Trp})(\text{H}_2\text{O})].\text{H}_2\text{O}$ (**C4**). Da reação de síntese do composto (**C1**), foram obtidos cristais cuja

⁵ C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 23 (1997) 3.

⁶ D. F. Veber, S. R. Johnson, H.-Y. Cheng, B. R. Smith, K. W. Ward, K. D. Kopple, *J. Med. Chem.* 45 (2002) 2615.

⁷ S. A. Sallam, A. M. Abbas, *J. Lumin.* 136 (2013) 212.

⁸ L. H. Abdel-Rahman, R. M. El-Khatib, L. A. E. Nassr, A. M. Abu-Dief, *Arab. J. Chem.* 10 (2017) S1835.

⁹ V. V. Dhayabaran, T. D. Prakash, R. Renganathan, E. Friehs, D. W. Bahnemann, *J. Fluoresc.* 27 (2017) 135.

¹⁰ L. H. Abdel-Rahman, R. M. El-Khatib, L. A. E. Nassr, A. M. Abu-Dief, F. E-D, Lashin, *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 11 (2013) 266.

¹¹ H. A. R. Pramanik, D. Das, P. C. Paul, P. Mondal, C. R. Bhattacharjee, *J. Mol. Struct.* 1059 (2014) 309.

¹² L. H. Abdel-Rahman, A. M. Abu-Dief, M. Ismael, M. A. A. Mohamed, N. A. Hashem, *J. Mol. Struct.* 1103 (2016) 232.

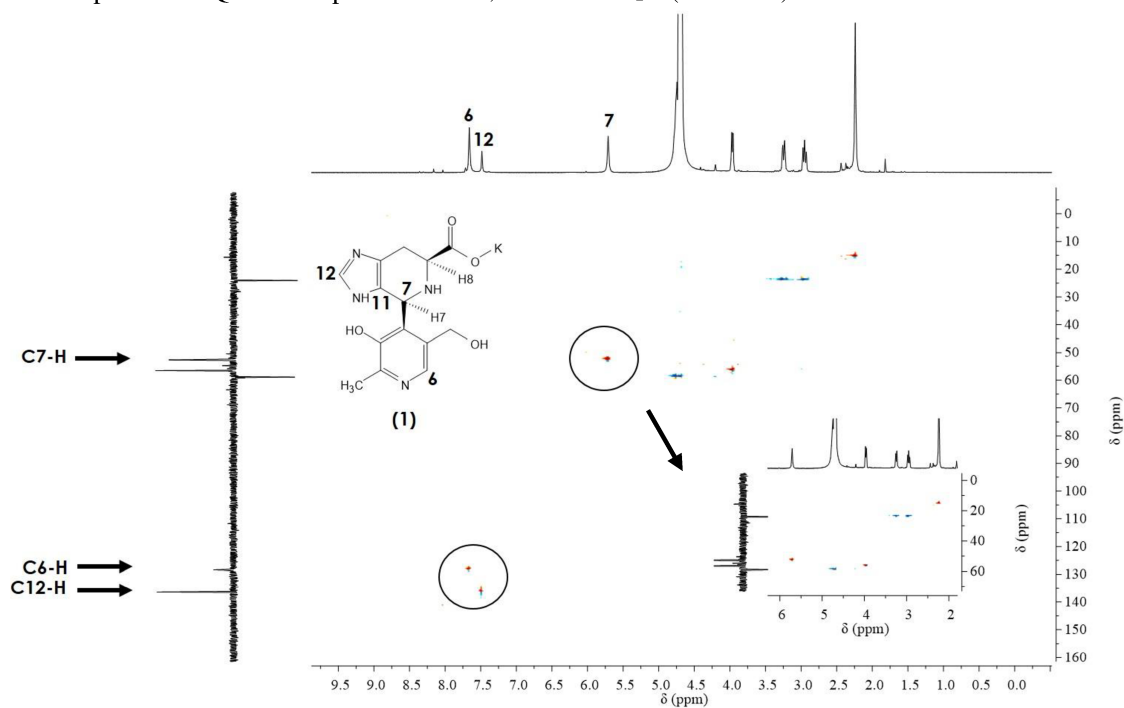
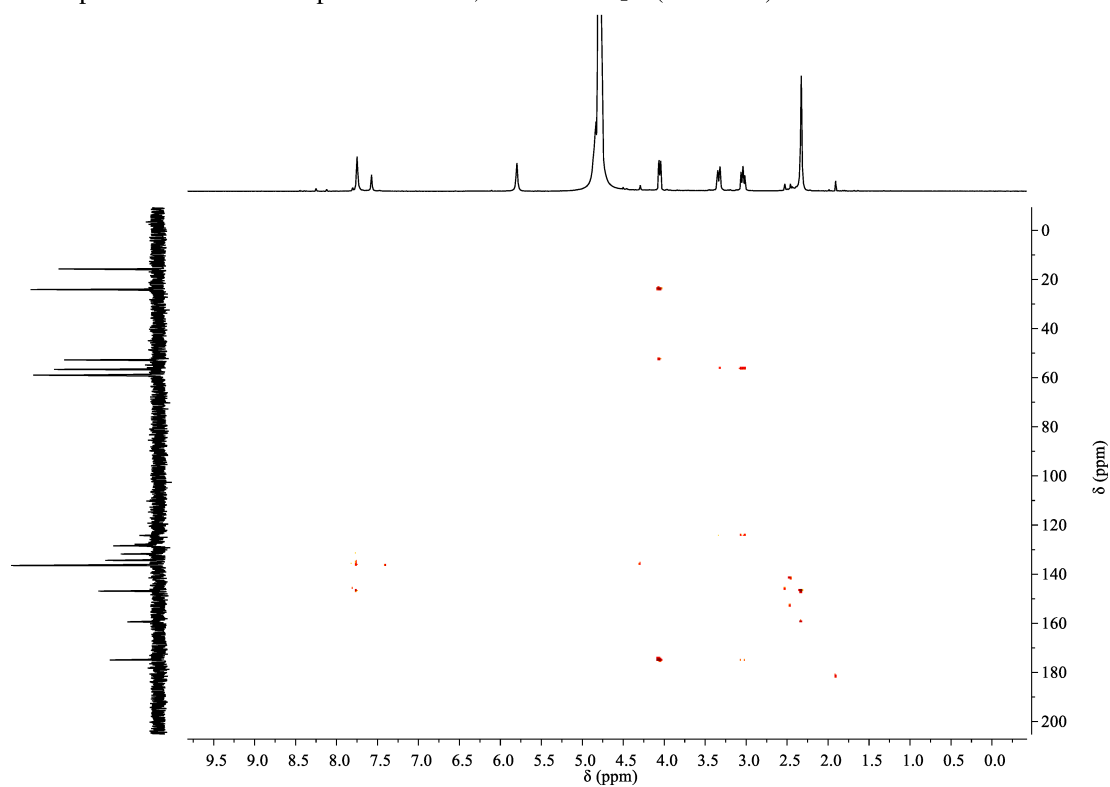
¹³ M. Pervaiz, I. Ahmad, M. Yousaf, S. Kirn, A. Munawar, Z. Saeed, A. Adnan, T. Gulzar, T. Kamal, A. Ahmad, A. Rashid, *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 206 (2019) 642.

¹⁴ Y. Li, J. Dong, P. Zhao, P. Hu, D. Yang, L. Gao, L. Li, *Bioinorg. Chem. Appl.* 2020 (2020) 8834859.

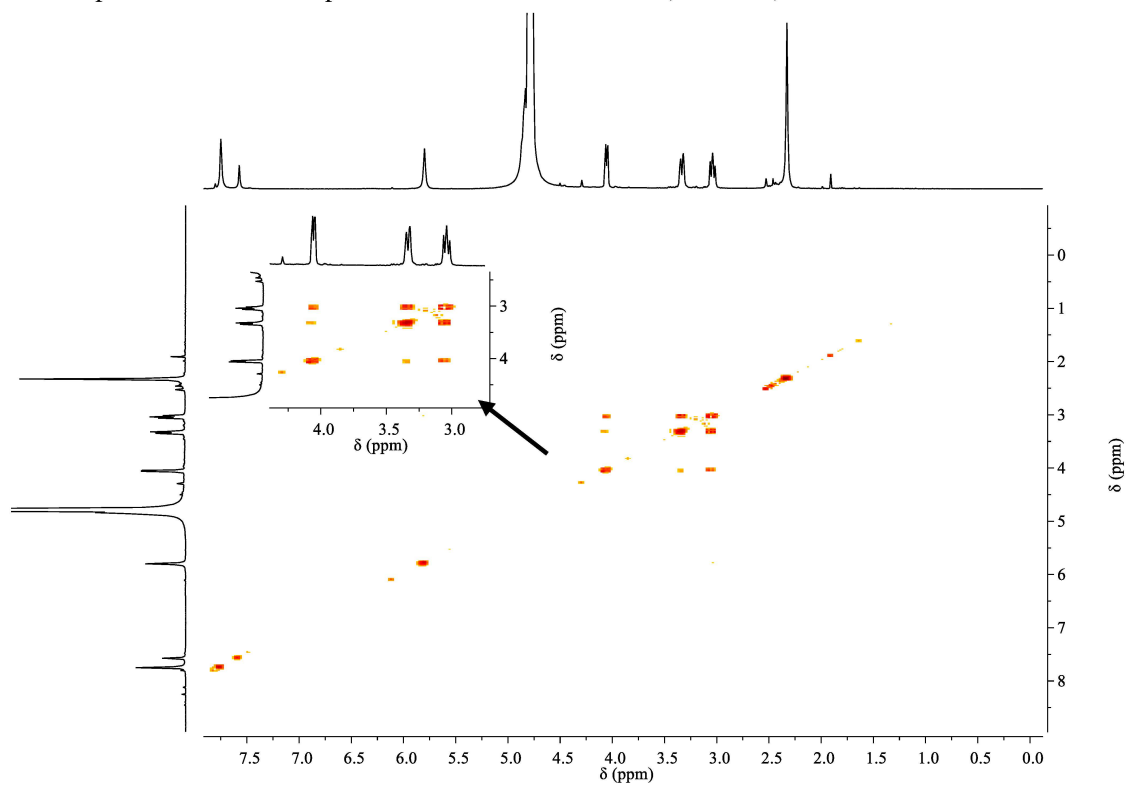
estrutura foi determinada por difração de raios X como sendo um composto binuclear $[\text{Zn}_2(\text{Pdx-L-His})_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})].6,33\text{H}_2\text{O}$ (C1A).

Os resultados sugerem que bases de Schiff derivadas de Pdx e L-His ou L-Trp só puderam ser obtidas na forma de seus complexos de zinco(II), e que o metal teria o papel de impedir a ciclização dos compostos por meio da formação de seus complexos de coordenação. Complexos de bases de Schiff derivadas de piridoxal com L-histidina ou L-triptofano com outros metais poderiam igualmente constituir sistemas carreadores de íons metálicos de interesse farmacológico tais como platina(II), rutênio(II,III), gálio(III), antimônio(III), bismuto(III), e apresentar aplicações como agentes citotóxicos, antimicrobianos e antiparasitários.

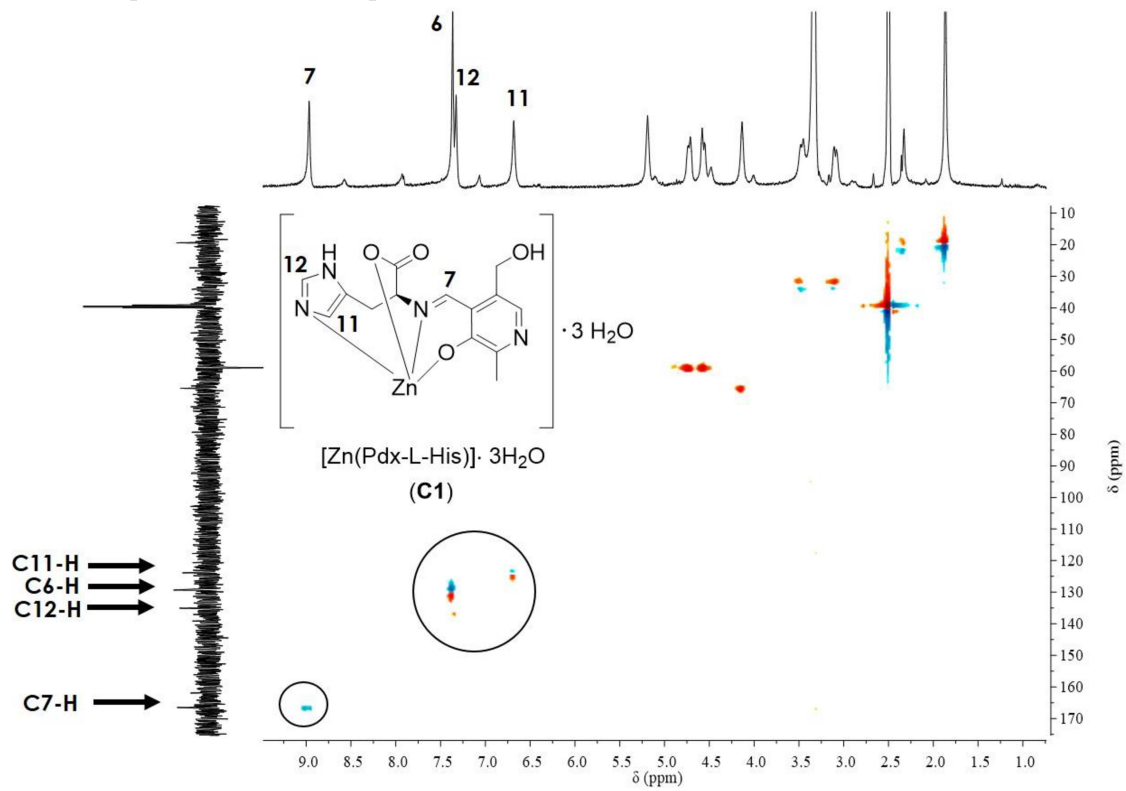
ANEXOS

Anexo 1. Espectro HMQC do composto cíclico **1**, obtido em D₂O (400 MHz).**Anexo 2.** Espectro HMBC do composto cíclico **1**, obtido em D₂O (400 MHz).

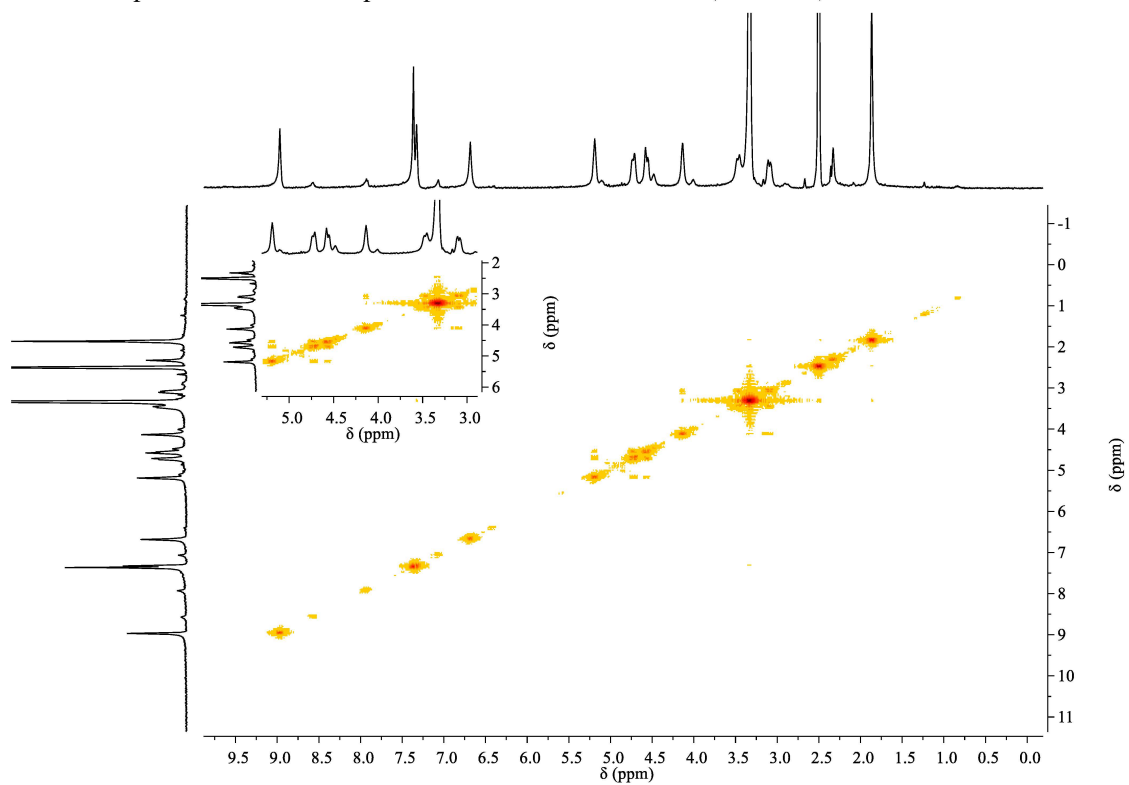
Anexo 3. Espectro COSY do composto cíclico **1**, obtido em D₂O (400 MHz).



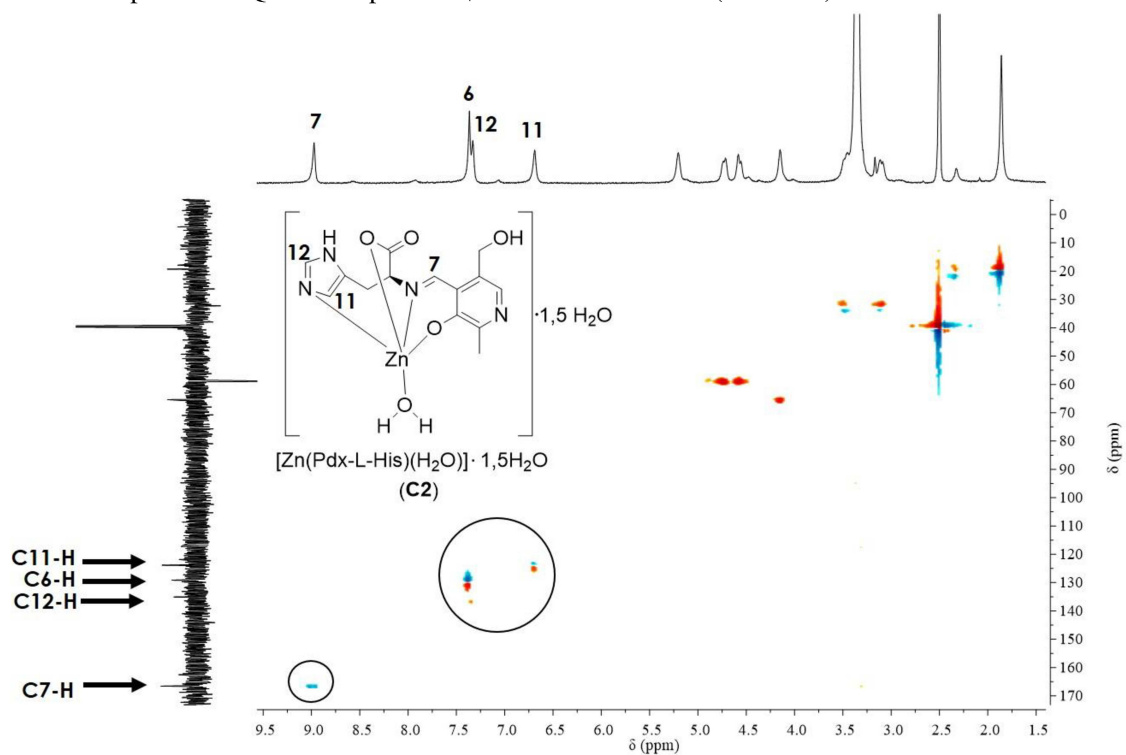
Anexo 4. Espectro HMQC do composto **C1**, obtido em DMSO-*d*₆ (400 MHz).



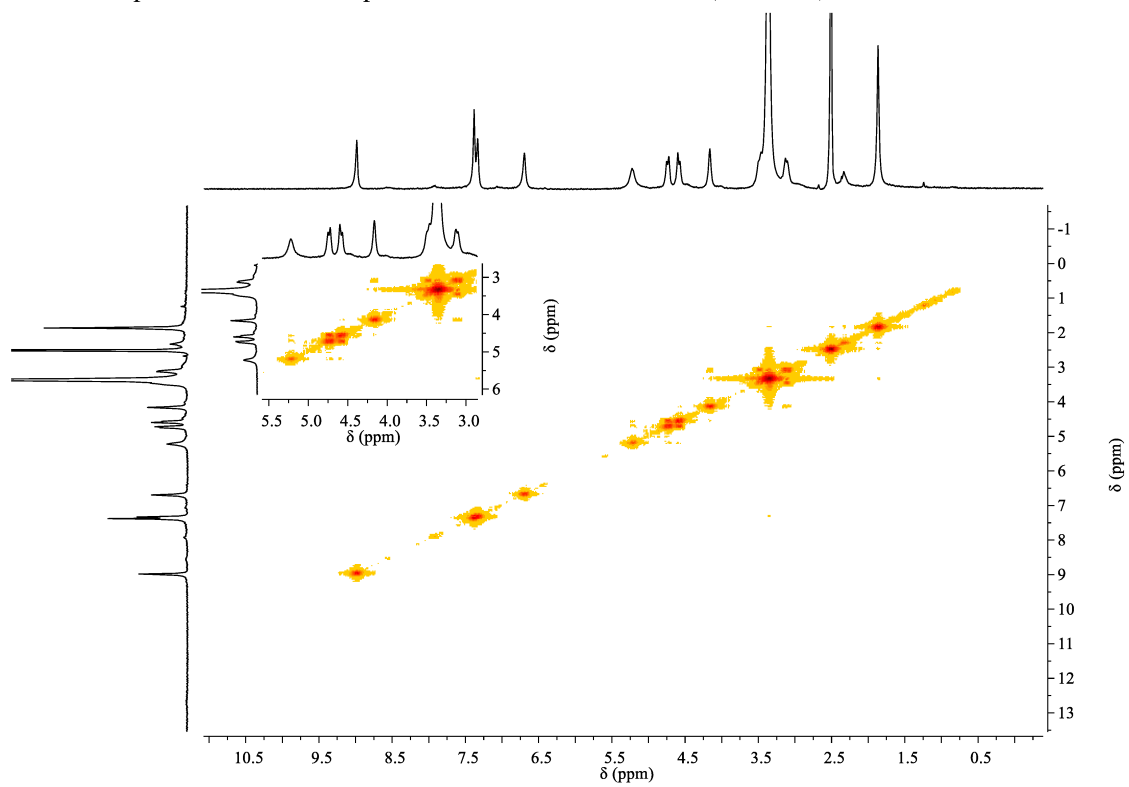
Anexo 5. Espectro COSY do composto **C1**, obtido em DMSO-*d*₆ (400 MHz).

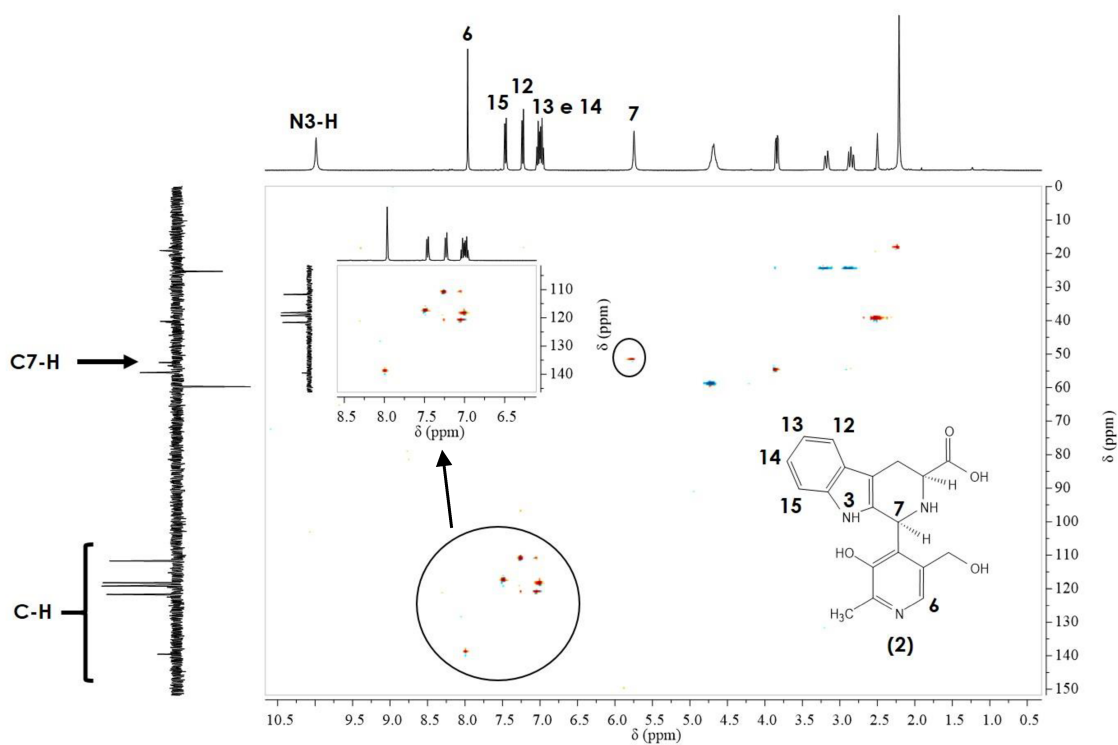
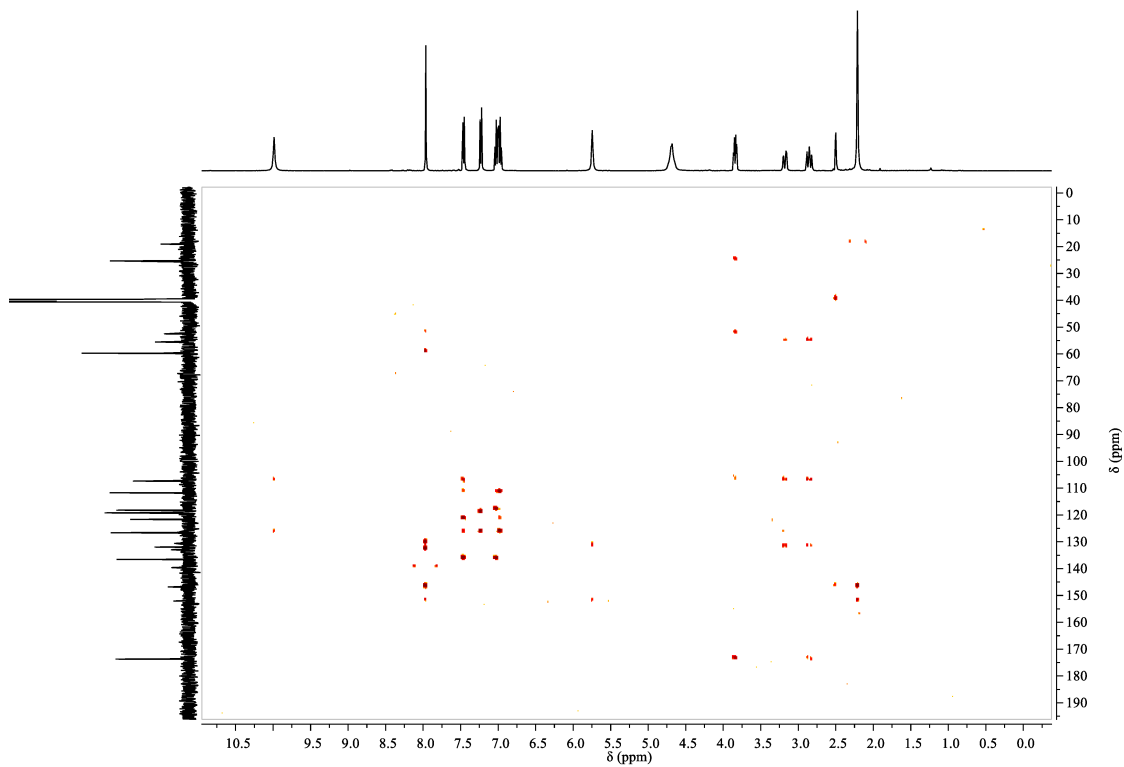


Anexo 6. Espectro HMQC do composto **C2**, obtido em DMSO-*d*₆ (400 MHz).

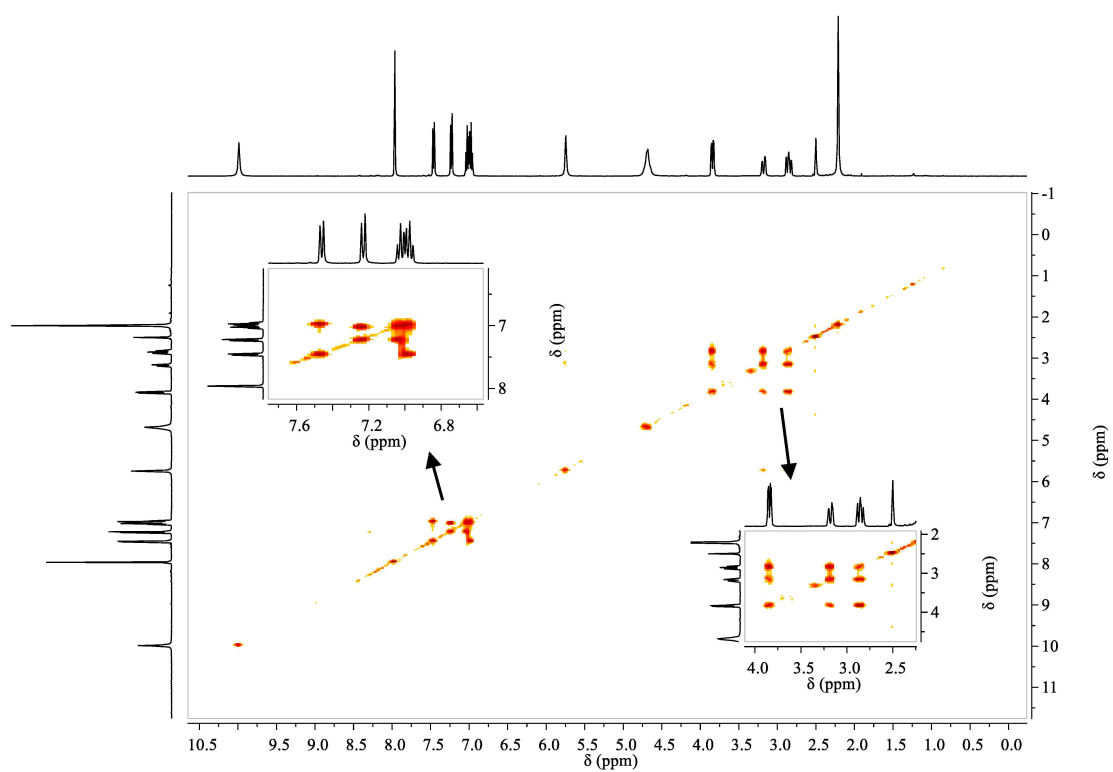


Anexo 7. Espectro COSY do composto **C2**, obtido em DMSO-*d*₆ (400 MHz).

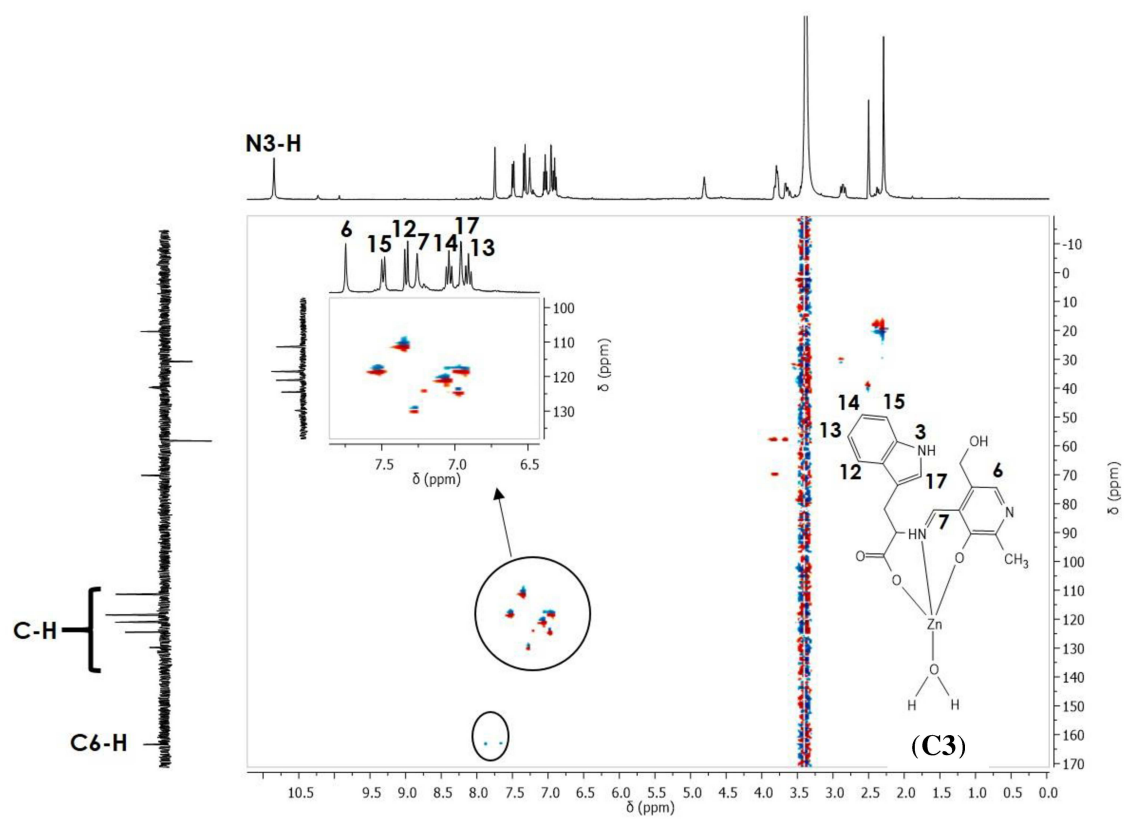


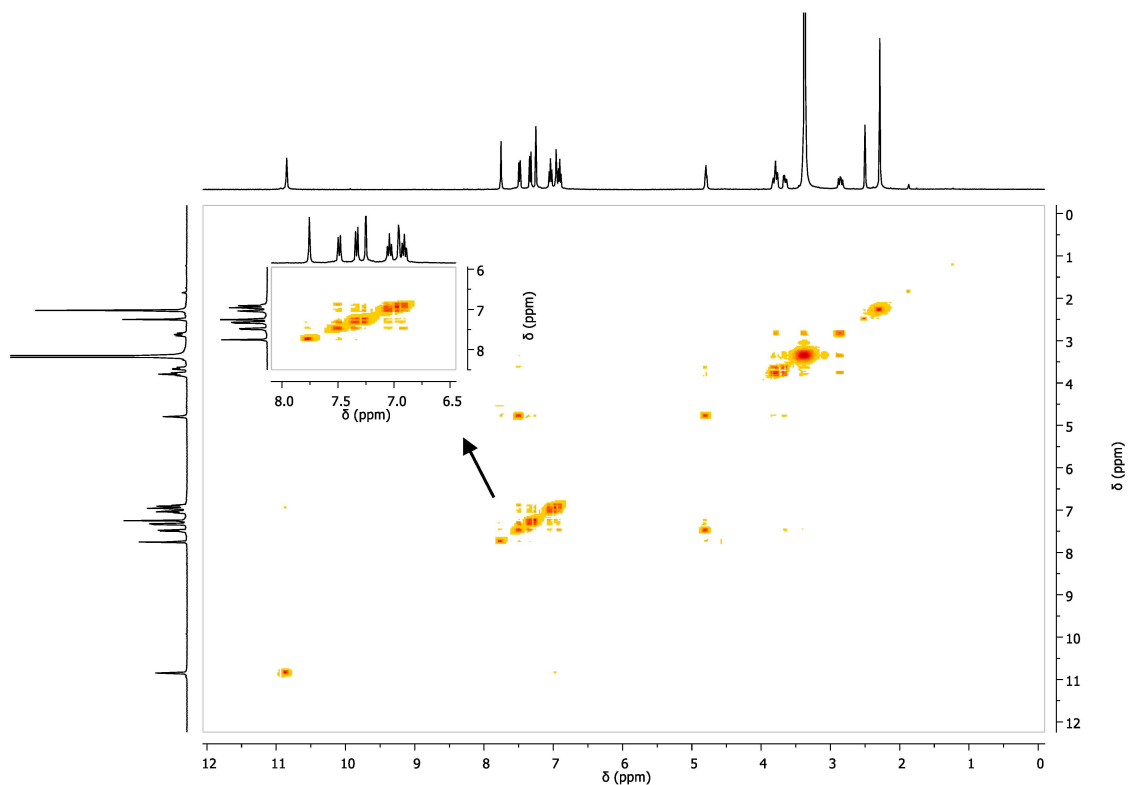
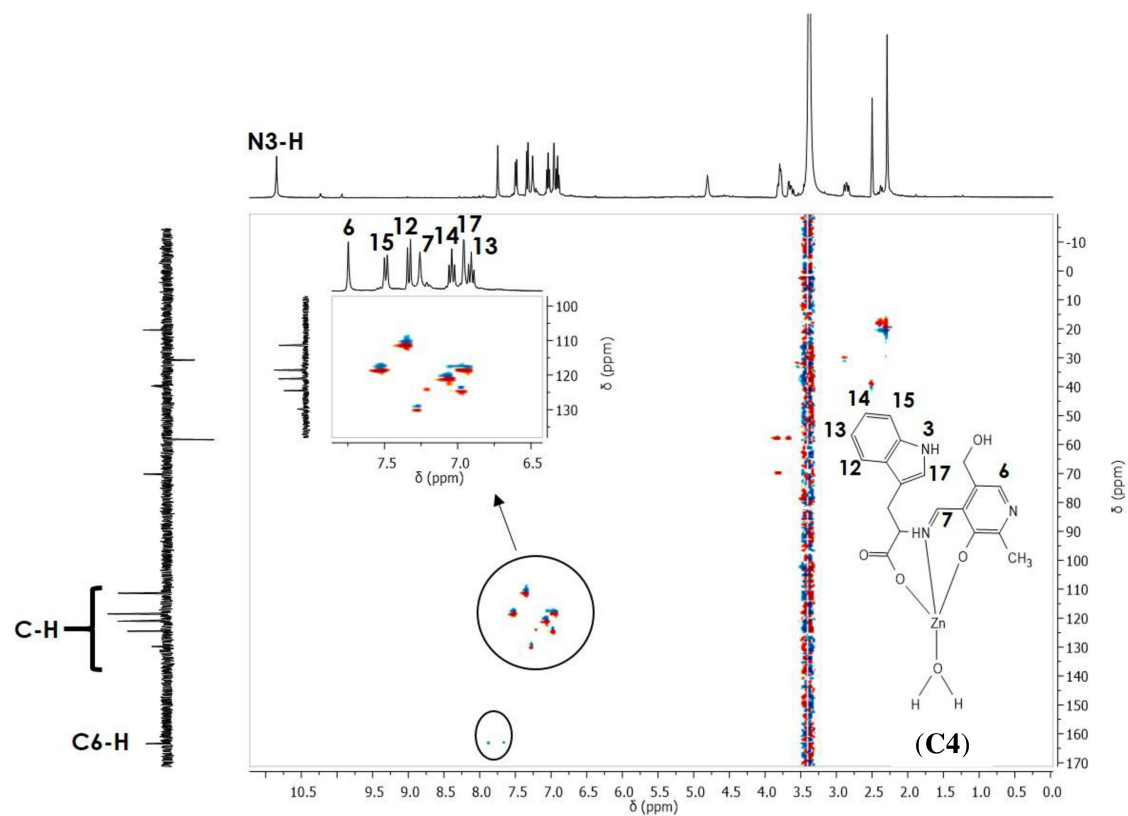
Anexo 8. Espectro HMQC do composto cíclico 2 em DMSO-*d*₆ (600 MHz).Anexo 9. Espectro HMBC do composto cíclico 2 em DMSO-*d*₆ (600 MHz).

Anexo 10. Espectro COSY do composto cíclico **2** em DMSO-*d*₆ (600 MHz).



Anexo 11. Espectro HMQC do complexo **C3** em DMSO-*d*₆ (400 MHz).



Anexo 12. Espectro COSY do complexo C3 em DMSO-*d*6 (400 MHz).Anexo 13. Espectro HMQC do complexo C4 em DMSO-*d*6 (400 MHz).

Anexo 14. Espectro COSY do complexo C4 em DMSO-*d*6 (400 MHz).

