

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**THIAGO BELARMINO DE SOUZA**

**PLANEJAMENTO, SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA DE  
BENZAMIDINAS E ARILGUANIDINAS DERIVADAS DE CARBOIDRATOS**

**Belo Horizonte – MG**

**2014**

**THIAGO BELARMINO DE SOUZA**

**PLANEJAMENTO, SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA DE  
BENZAMIDINAS E ARILGUANIDINAS DERIVADAS DE CARBOIDRATOS**

Tese, como requisito parcial, para obter o grau de doutor em Ciências Farmacêuticas, submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo José Alves

Belo Horizonte – MG

2014

(FOLHA DE APROVAÇÃO)

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Maria de Lourdes e Antônio Carlos, e à minha irmã, Mariane, pelas orações, apoio, torcida, incentivo e amor. Ao Pétersson, pela amizade e apoio de sempre.

Ao professor Ricardo, meu orientador e amigo, por todo apoio durante todos esses anos. Obrigado pelos ensinamentos profissionais e pessoais e por me fazer gostar cada dia mais daquilo que faço.

Ao grande amigo Diogo, por me incentivar a cada dia e por valorizar e acreditar no meu trabalho e no meu potencial. Obrigado pelas conversas, conselhos e força nos momentos em que as dificuldades pareciam não ter solução.

Aos professores do nosso grupo de pesquisa, Renata, Thaís e Basílio, pelo exemplo, incentivo e ensinamentos.

A todos os meus verdadeiros amigos, que me abraçaram durante minhas vitórias e me consolaram nas dificuldades.

Aos grandes amigos do laboratório: Stefânia, Marcela, Saulo A., Saulo B., Bruno, Lucas, Flaviano, Luiza, Maralise, Dayara, Isabella, Carol, Danielle, Jéssica, Talita, Vítor, Bárbara, Larissa, Ayeska e Nayara. Obrigado por fazerem os dias mais prazerosos, engraçados e divertidos. Sem vocês a caminhada seria bem mais difícil.

Ao Saulo A. pelo companheirismo, ensinamentos, preocupação e amizade. Ao Saulo B. pela boa convivência, pelo bom humor constante e pela amizade. A Stefânia pelas conversas, ajudas, conselhos, alegria e companheirismo diários.

A Lavina, por nos acolher e cuidar bem de cada um de nós.

A Raquel, por todo apoio técnico, pelas boas conversas e pela amizade de sempre.

Ao Eduardo, por sempre resolver nossos problemas com eficiência e rapidez, na secretaria da Pós-Graduação.

Ao Leonardo, pela ajuda e boa vontade com minhas análises finais no infravermelho.

## **AGRADECIMENTOS** (conclusão)

A Ivana, pela responsabilidade e eficiência com minhas análises de RMN.

Ao prof. Armando, pelo belo trabalho realizado com nosso Programa de Pós-Graduação.

Acima de tudo a Deus, por sempre me guiar pelo caminho certo e me proteger a cada momento da minha vida.

## RESUMO

Derivados benzamidínicos e arilguanidínicos apresentam interessante atividade antitumoral a partir de sua intercalação com a molécula de ADN. Essa intercalação pode ocorrer tanto por interações  $\pi$ -stacking entre os anéis aromáticos dos ligantes e as bases nitrogenadas citosina e guanina, quanto por interações eletrostáticas entre os grupos amidino e guanidino (que podem estar protonados no meio biológico por serem fortemente básicos) com grupos fosfato do ADN. Por outro lado, são descritos na literatura fármacos antitumorais contendo algum tipo de carboidrato em sua estrutura. A presença das unidades sacarídicas nas estruturas desses fármacos é fundamental para sua atividade antineoplásica, seja por proporcionar uma melhor interação com seu respectivo alvo de ação, seja por melhorar as propriedades físico-químicas do fármaco, devido à polaridade apresentada pelos carboidratos. Neste trabalho foram sintetizadas benzamidas e arilguanidinas derivadas de carboidratos com vistas à avaliação de seu potencial como candidatos a novos fármacos antitumorais. A síntese das benzamidas (**11-18**) foi conduzida a partir da reação entre 3,4-diaminobenzamidas (**4** e **6**) com glicosídeos de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído (**7-10**), na presença de *p*-benzoquinona. A desacetilação das benzamidas peracetiladas **11-18** permitiu a obtenção dos derivados benzamidínicos **19-26**. A síntese dos derivados arilguanidínicos foi realizada a partir da reação inicial dos glicosídeos **7-10** com *orto*-fenilenodiamina, na presença de *p*-benzoquinona, o que levou à obtenção dos derivados nitrobenzimidazólicos **27-30**. A hidrogenação catalítica dos nitrocompostos obtidos permitiu a obtenção das amins **31-34**, que, por reação com *N,N*-bis-(*terc*-butoxicarbonil)-*N'*-(trifluorometanossulfonil)guanidina ou *N,N*-di-(*terc*butoxicarbonil)tiouréia e 2-cloro-*N*-metilpiridina foram convertidos nos derivados arilguanidínicos peracetilados **37-40**. A reação de **37-40** com ácido trifluoroacético em diclorometano possibilitou a obtenção das guanidinas peracetiladas **43-46**, que após reação de desacetilação, forneceram as guanidinas finais de interesse **47-50**. Nenhuma das benzamidas testadas demonstrou grande potencial citotóxico frente às linhagens tumorais testadas (HCT-116: carcinoma de cólon; OVCAR-8: carcinoma de ovário; SF-295: glioblastoma humano), embora os derivados **14**, **16**, **17**, **18**, **20** e **21** tenham apresentado inibição moderada e específica contra células SF-295, na concentração de 25  $\mu\text{g/mL}$ . A avaliação da atividade citotóxica das arilguanidinas sintetizadas está em fase de avaliação.

Palavras-chave: benzamidas, arilguanidinas, carboidratos, atividade antitumoral.

## ABSTRACT

Benzamidines and arylguanidines derivatives exhibit interesting antitumor activity from its intercalation with the DNA molecule. This may occur by  $\pi$ -stacking interactions between aromatic rings of ligands and the bases cytosine and guanine, as well as by electrostatic interactions between guanidino and amidino groups (which may be protonated in biological systems because they are strongly basic) with phosphate groups of DNA. On the other hand, antitumor drugs containing some type of carbohydrate in their structure are described in the literature. The presence of saccharide units in the structures of these drugs is critical to its antineoplastic activity, either by providing a better interaction with their respective target, or by improving the physicochemical properties of the drug, due to the polarity shown by carbohydrates. In this work benzamidines and arylguanidines derived from carbohydrates were synthesized for evaluation of their potential as candidates for new antitumor drugs. The synthesis of benzamidines (**11-18**) was carried out by the reaction between 3,4-diaminobenzamidines (**4** and **6**) with 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde glycosides (**7-10**) in the presence of *p*-benzoquinone. The deacetylation of peracetylated benzamidines **11-18** allowed obtaining the benzamidines derivatives **19-26**. The synthesis of arylguanidines was performed from the initial reaction of glycosides **7-10** with *o*-phenylenediamine in the presence of *p*-benzoquinone, which lead to obtaining the nitrobenzimidazoles derivatives **27-30**. The catalytic hydrogenation of the nitrocompounds obtained yielded the amines **31-34**, which by reaction with *N,N'*-bis-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N''*-(trifluoromethanesulfonyl)guanidine or *N,N'*-di-(*tert*-butoxycarbonyl)thiourea and 2-chloro-*N*-methylpyridine were converted to peracetylated arylguanidines derivatives **37-40**. The reaction of **37-40** with trifluoroacetic acid in dichloromethane allowed the obtention of peracetylated guanidines **43-46**, which after deacetylation reaction, provided the final guanidines of interest **47-50**. Neither of benzamidines evaluated showed high cytotoxic potential against the tested tumor cell lines (HCT116: colon cancer, OVCAR-8: ovarian cancer, SF-295: human glioblastoma), although derivatives **14**, **16**, **17**, **18**, **20** and **21** have shown some specific inhibition against SF-295 cells at 25  $\mu\text{g/mL}$ .

Keywords: benzamidines, arylguanidines, carbohydrates, antitumor activity

## LISTA DE FIGURAS

1	Exemplos de substâncias com atividade antitumoral comprovada .....	28
2	Estruturas químicas de benzamidas e análogos com atividade citotóxica .....	29
3	Estruturas químicas de benzamidas heterocíclicas citotóxicas .....	31
4	Estruturas químicas dos benzotiazóis citotóxicos .....	32
5	Estruturas químicas das amins e respectivas guanidinas derivadas .....	34
6	Fármacos antitumorais contendo carboidrato em sua estrutura .....	37
7	Estrutura geral das benzamidas e arilguanidinas planejadas .....	38
8	Estruturas químicas dos glicosídeos 7-10 .....	48
9	Estruturas químicas das benzamidas 11-18 .....	53
10	Mapa de contornos HMBC do derivado 16 .....	55
11	Mapa de contornos COSY do derivado 16 .....	56
12	Estruturas químicas das benzamidas 19-26 .....	58
13	Estruturas químicas dos nitrobenzimidazóis 27-30 .....	62
14	Estruturas químicas dos aminobenzimidazóis 31-34 .....	65
15	Estruturas químicas de dois novos agentes guanilantes .....	67
16	Estrutura química do derivado guanidínico 37 .....	69
17	Estruturas químicas dos derivados guanidínicos 38-40 .....	72
18	Mapa de contornos COSY de 37 .....	74
19	Proposta mecanística para a remoção dos grupos carbamato das arilguanidinas 37-40 .....	75
20	Estruturas químicas das arilguanidinas 43-46 .....	76
21	Estruturas químicas das arilguanidinas 47-50 .....	78
22	Benzamidas mais ativas .....	82
23	Estruturas químicas das benzamidas 53 e 54 .....	84
24	Estruturas químicas das benzamidas 55 e 56 .....	85
25	Estruturas químicas dos nitrobenzimidazóis 57 e 58 .....	87
26	Estruturas químicas das arilguanidinas 61 e 62 .....	88
27	Estruturas químicas das arilguanidinas 63 e 64 .....	89
28	Estruturas químicas das arilguanidinas 65 e 66 .....	91



## LISTA DE FIGURAS DO APÊNDICE A

A.1	Espectro no infravermelho de 3	177
A.2	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 3 (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	178
A.3	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 3 (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	179
A.4	Espectro DEPT 135 de 3 (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	180
A.5	Espectro no infravermelho de 4	181
A.6	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 4 (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	182
A.7	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 4 (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	183
A.8	Espectro DEPT 135 de 4 (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	184
A.9	Espectro no infravermelho de 5	185
A.10	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 5 (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	186
A.11	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 5 (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	187
A.12	Espectro DEPT 135 de 5 (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	188
A.13	Espectro no infravermelho de 6	189
A.14	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 6 (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	190
A.15	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 6 (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	191
A.16	Espectro DEPT 135 de 6 (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	192
A.17	Espectro no infravermelho de 7	193
A.18	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 7 (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	194
A.19	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 7 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	195
A.20	Espectro DEPT 135 de 7 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	196
A.21	Espectro no infravermelho de 8	197
A.22	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 8 (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	198
A.23	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 8 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	199
A.24	Espectro DEPT 135 de 8 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	200
A.25	Espectro no infravermelho de 9	201
A.26	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 9 (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	202
A.27	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 9 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	203
A.28	Espectro DEPT 135 de 9 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	204
A.29	Espectro no infravermelho de 10	205
A.30	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 10 (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	206
A.31	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 10 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	207
A.32	Espectro DEPT 135 de 10 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	208
A.33	Espectro no infravermelho de 11	209
A.34	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 11 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	210
A.35	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 11 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	211
A.36	Espectro DEPT 135 de 11 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	212
A.37	Espectro no infravermelho de 12	213

## LISTA DE FIGURAS DO APÊNDICE A (Continuação)

A.38	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 12 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	214
A.39	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 12 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	215
A.40	Espectro no infravermelho de 13	216
A.41	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 13 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	217
A.42	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 13 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	218
A.43	Espectro DEPT 135 de 13 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	219
A.44	Espectro no infravermelho de 14	220
A.45	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 14 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	221
A.46	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 14 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	222
A.47	Espectro DEPT 135 de 14 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	223
A.48	Espectro no infravermelho de 15	224
A.49	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 15 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	225
A.50	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 15 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	226
A.51	Espectro DEPT 135 de 15 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	227
A.52	Espectro no infravermelho de 16	228
A.53	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 16 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	229
A.54	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 16 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	230
A.55	Espectro DEPT 135 de 16 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	231
A.56	Espectro no infravermelho de 17	232
A.57	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 17 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	233
A.58	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 17 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	234
A.59	Espectro DEPT 135 de 17 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	235
A.60	Espectro no infravermelho de 18	236
A.61	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 18 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	237
A.62	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 18 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	238
A.63	Espectro DEPT 135 de 18 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	239
A.64	Espectro no infravermelho de 19	240
A.65	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 19 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	241
A.66	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 19 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	242
A.67	Espectro DEPT 135 de 19 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	243
A.68	Espectro no infravermelho de 20	244
A.69	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 20 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	245
A.70	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 20 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	246
A.71	Espectro DEPT 135 de 20 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	247
A.72	Espectro no infravermelho de 21	248
A.73	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 21 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	249
A.74	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 21 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ )	250

## LISTA DE FIGURAS DO APÊNDICE A (Continuação)

A.75	Espectro DEPT 135 de 21 (100 MHz, DMSO- $d_6$ )	251
A.76	Espectro no infravermelho de 22	252
A.77	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 22 (400 MHz, DMSO- $d_6$ )	253
A.78	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 22 (100 MHz, DMSO- $d_6$ )	254
A.79	Espectro DEPT 135 de 22 (100 MHz, DMSO- $d_6$ )	255
A.80	Espectro no infravermelho de 23	256
A.81	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 23 (400 MHz, DMSO- $d_6$ )	257
A.82	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 23 (100 MHz, DMSO- $d_6$ )	258
A.83	Espectro DEPT 135 de 23 (100 MHz, DMSO- $d_6$ )	259
A.84	Espectro no infravermelho de 24	260
A.85	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 24 (400 MHz, DMSO- $d_6$ )	261
A.86	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 24 (100 MHz, DMSO- $d_6$ )	262
A.87	Espectro DEPT 135 de 24 (100 MHz, DMSO- $d_6$ )	263
A.88	Espectro no infravermelho de 25	264
A.89	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 25 (400 MHz, DMSO- $d_6$ )	265
A.90	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 25 (100 MHz, DMSO- $d_6$ )	266
A.91	Espectro DEPT 135 de 25 (100 MHz, DMSO- $d_6$ )	267
A.92	Espectro no infravermelho de 26	268
A.93	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 26 (400 MHz, DMSO- $d_6$ )	269
A.94	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 26 (100 MHz, DMSO- $d_6$ )	270
A.95	Espectro DEPT 135 de 26 (100 MHz, DMSO- $d_6$ )	271
A.96	Espectro no infravermelho de 27	272
A.97	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 27 (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	273
A.98	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 27 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	274
A.99	Espectro DEPT 135 de 27 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	275
A.100	Espectro no infravermelho de 28	276
A.101	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 28 (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	277
A.102	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 28 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	278
A.103	Espectro DEPT 135 de 28 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	279
A.104	Espectro no infravermelho de 29	280
A.105	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 29 (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	281
A.106	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 29 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	282
A.107	Espectro DEPT 135 de 29 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	283
A.108	Espectro no infravermelho de 30	284
A.109	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 30 (400 MHz, DMSO- $d_6$ )	285
A.110	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 30 (100 MHz, DMSO- $d_6$ )	286
A.111	Espectro DEPT 135 de 30 (100 MHz, DMSO- $d_6$ )	287

## LISTA DE FIGURAS DO APÊNDICE A (Continuação)

A.112 Espectro no infravermelho de 31 .....	288
A.113 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 31 (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	289
A.114 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 31 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	290
A.115 Espectro DEPT 135 de 31 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	291
A.116 Espectro no infravermelho de 32 .....	292
A.117 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 32 (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	293
A.118 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 32 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	294
A.119 Espectro DEPT 135 de 32 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	295
A.120 Espectro no infravermelho de 33 .....	296
A.121 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 33 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) .....	297
A.122 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 33 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) .....	298
A.123 Espectro DEPT 135 de 33 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) .....	299
A.124 Espectro no infravermelho de 34 .....	300
A.125 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 34 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) .....	301
A.126 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 34 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) .....	302
A.127 Espectro DEPT 135 de 34 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) .....	303
A.128 Espectro no infravermelho de 37 .....	304
A.129 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 37 (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	305
A.130 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 37 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	306
A.131 Espectro DEPT 135 de 37 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	307
A.132 Espectro no infravermelho de 38 .....	308
A.133 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 38 (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	309
A.134 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 38 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	310
A.135 Espectro DEPT 135 de 38 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	311
A.136 Espectro no infravermelho de 39 .....	312
A.137 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 39 (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	313
A.138 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 39 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	314
A.139 Espectro DEPT 135 de 39 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	315
A.140 Espectro no infravermelho de 40 .....	316
A.141 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 40 (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	317
A.142 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 40 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	318
A.143 Espectro DEPT 135 de 40 (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	319
A.144 Espectro no infravermelho de 43 .....	320
A.145 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 43 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) .....	321
A.146 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 43 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) .....	322
A.147 Espectro DEPT 135 de 43 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) .....	323
A.148 Espectro no infravermelho de 44 .....	324

## LISTA DE FIGURAS DO APÊNDICE A (Continuação)

A.149 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 44 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) .....	325
A.150 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 44 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) .....	326
A.151 Espectro DEPT 135 de 44 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) .....	327
A.152 Espectro no infravermelho de 45 .....	328
A.153 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 45 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) .....	329
A.154 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 45 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) .....	330
A.155 Espectro DEPT 135 de 45 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) .....	331
A.156 Espectro no infravermelho de 46 .....	332
A.157 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 46 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) .....	333
A.158 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 46 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) .....	334
A.159 Espectro DEPT 135 de 46 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) .....	335
A.160 Espectro no infravermelho de 47 .....	336
A.161 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 47 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) .....	337
A.162 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 47 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) .....	338
A.163 Espectro DEPT 135 de 47 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) .....	339
A.164 Espectro no infravermelho de 48 .....	340
A.165 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 48 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) .....	341
A.166 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 48 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) .....	342
A.167 Espectro DEPT 135 de 48 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) .....	343
A.168 Espectro no infravermelho de 49 .....	344
A.169 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 49 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) .....	345
A.170 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 49 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) .....	346
A.171 Espectro DEPT 135 de 49 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) .....	347
A.172 Espectro no infravermelho de 50 .....	348
A.173 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 50 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) .....	349
A.174 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 50 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) .....	350
A.175 Espectro DEPT 135 de 50 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) .....	351
A.176 Espectro no infravermelho de 51 .....	352
A.177 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 51 (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	353
A.178 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 51 (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	354
A.179 Espectro DEPT 135 de 51 (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	355
A.180 Espectro no infravermelho de 52 .....	356
A.181 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 52 (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	357
A.182 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 52 (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	358
A.183 Espectro DEPT 135 de 52 (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	359
A.184 Espectro no infravermelho de 53 .....	360
A.185 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 53 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) .....	361

## LISTA DE FIGURAS DO APÊNDICE A (Continuação)

A.186 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 53 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	362
A.187 Espectro DEPT 135 de 53 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	363
A.188 Espectro no infravermelho de 54.....	364
A.189 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 54 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	365
A.190 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 54 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	366
A.191 Espectro DEPT 135 de 54 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	367
A.192 Espectro no infravermelho de 55.....	368
A.193 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 55 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	369
A.194 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 55 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	370
A.195 Espectro DEPT 135 de 55 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	371
A.196 Espectro no infravermelho de 56.....	372
A.197 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 56 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	373
A.198 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 56 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	374
A.199 Espectro DEPT 135 de 56 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	375
A.200 Espectro no infravermelho de 57.....	376
A.201 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 57 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	377
A.202 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 57 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	378
A.203 Espectro DEPT 135 de 57 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	379
A.204 Espectro no infravermelho de 58.....	380
A.205 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 58 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	381
A.206 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 58 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	382
A.207 Espectro DEPT 135 de 58 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	383
A.208 Espectro no infravermelho de 61.....	384
A.209 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 61 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	385
A.210 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 61 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	386
A.211 Espectro DEPT 135 de 61 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	387
A.212 Espectro no infravermelho de 62.....	388
A.213 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 62 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	389
A.214 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 62 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	390
A.215 Espectro DEPT 135 de 62 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	391
A.216 Espectro no infravermelho de 63.....	392
A.217 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 63 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	393
A.218 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 63 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	394
A.219 Espectro DEPT 135 de 63 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	395
A.220 Espectro no infravermelho de 64.....	396
A.221 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 64 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	397
A.222 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 64 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	398

## LISTA DE FIGURAS DO APÊNDICE A (Conclusão)

A.223 Espectro DEPT 135 de 64 (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ).....	399
A.224 Espectro no infravermelho de 65.....	400
A.225 Espectro de RMN de <sup>1</sup> H de 65 (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ).....	401
A.226 Espectro de RMN de <sup>13</sup> C de 65 (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ).....	402
A.227 Espectro DEPT 135 de 65 (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ).....	403
A.228 Espectro no infravermelho de 66.....	404
A.229 Espectro de RMN de <sup>1</sup> H de 66 (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ).....	405
A.230 Espectro de RMN de <sup>13</sup> C de 66 (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ).....	406
A.231 Espectro DEPT 135 de 66 (100 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ).....	407

## LISTA DE ESQUEMAS

1	Plano de síntese para obtenção das benzamidas 19-26 .....	39
2	Plano de síntese para obtenção das 3,4-diaminobenzamidas 4 e 6 .....	40
3	Plano de síntese para obtenção dos glicosídeos 7-10 .....	40
4	Plano de síntese para obtenção das arilguanidinas 41-44 .....	41
5	Plano de síntese para obtenção do agente guanilante 36 .....	42
6	Síntese de amidinas a partir de método de Pinner .....	43
7	Obtenção de 1 e 2 .....	44
8	Obtenção das benzamidas 4 e 6 .....	45
9	Obtenção dos glicosídeos 7, 8 e 9 .....	47
10	Obtenção do glicosídeo 10 .....	49
11	Etapas de formação dos benzimidazóis .....	51
12	Obtenção das benzamidas 11-18 .....	51
13	Proposta mecanística para a desacetilação das benzamidas 11-18 .....	57
14	Obtenção das benzamidas 19-26 .....	57
15	Obtenção dos nitrobenzimidazóis 27-30 .....	61
16	Obtenção das arilguanidinas a partir dos nitrobenzimidazóis .....	61
17	Obtenção dos aminobenzimidazóis 31-34 .....	64
18	Obtenção do agente guanilante 36 .....	68
19	Proposta mecanística para a síntese das arilguanidinas .....	68
20	Obtenção da arilguanidina 37 .....	69
21	Obtenção das arilguanidinas 38-40 .....	70
22	Insucesso na reprodução do agente guanilante 36 .....	71
23	Proposta mecanística para a síntese das arilguanidinas 38-40 .....	71
24	Síntese dos reagentes 41 e 42 .....	72
25	Obtenção das arilguanidinas 43-46 .....	75
26	Obtenção das arilguanidinas desacetiladas 47-50 .....	77
27	Obtenção das benzamidas 53-56 .....	83
28	Obtenção dos galactosídeos 51 e 52 .....	84
29	Obtenção das arilguanidinas 61-66 .....	87



## LISTA DE TABELAS

1	Efeito inibitório das substâncias mostradas na Figura 3 sobre diferentes linhagens de células tumorais e células normais.....	30
2	Efeito inibitório das substâncias mostradas na Figura 4 sobre diferentes linhagens de células tumorais e fibroblastos humanos normais .....	31
3	Efeito inibitório dos benzotiazóis mostrados na Figura 5 sobre diferentes linhagens de células tumorais .....	33
4	Efeito inibitório das aminas e respectivas guanidinas derivadas mostrada na Figura 6 sobre diferentes linhagens de células tumorais.....	35
5	Rendimentos das sínteses dos glicosídeos 7, 8 e 9 .....	47
6	Valores das principais bandas no infravermelho dos benzimidazóis 11-18.....	52
7	Valores das principais bandas no infravermelho dos benzimidazóis 19-26.....	58
8	Deslocamentos químicos dos principais hidrogênios dos benzimidazóis 19-26 .....	59
9	Deslocamentos químicos dos principais carbonos dos benzimidazóis 19-26.....	60
10	Valores das principais bandas no infravermelho dos nitrobenzimidazóis 27-30.....	62
11	Deslocamentos químicos dos principais hidrogênios dos nitrobenzimidazóis 27-30 .....	63
12	Deslocamentos químicos dos principais carbonos dos nitrobenzimidazóis 27-30.....	63
13	Valores das principais bandas no infravermelho dos aminobenzimidazóis 31-34.....	65
14	Deslocamentos químicos (ppm) dos hidrogênios aromáticos dos compostos 31-34 .....	66
15	Deslocamentos químicos dos principais carbonos dos aminobenzimidazóis 31-34 .....	66
16	Deslocamentos químicos (ppm) dos hidrogênios aromáticos dos compostos 38-40 .....	73
17	Deslocamentos químicos (ppm) dos hidrogênios aromáticos e metílicos (metoxila) das arilguanidinas 47-50.....	79
18	Deslocamentos químicos dos principais carbonos das arilguanidinas 47-50.....	80
19	Percentual de inibição do crescimento celular (IC%) das amostras em três linhagens tumorais testadas na dose única de 25 µg/mL .....	81
20	Atividade citotóxica das amostras mais ativas após 72 h de incubação.....	82
21	Deslocamentos químicos (ppm) dos hidrogênios aromáticos dos compostos 65 e 66 .....	91

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
Ac <sub>2</sub> O	Anidrido acético
Boc	<i>tert</i> -butoxi-carbonila
(Boc) <sub>2</sub> O	Dicarbonato de di- <i>tert</i> butila
CI <sub>50</sub>	Concentração de um inibidor requerida para inibir o crescimento de uma célula em 50%
CCD	Cromatografia de camada delgada
CCS	Cromatografia em coluna de sílica
COSY	<i>Correlation spectroscopy</i>
d	Dupleto
dd	Dupleto duplo
DEPT	<i>Distortionless enhancement by polarization transfer</i>
DMSO	Dimetilsulfóxido
DL <sub>50</sub>	Dose de uma substância requerida para matar 50% da população testada
DMSO	Dimetilsulfóxido
FF	Faixa de Fusão
FM	Fórmula molecular
IV	Infravermelho
lit.	Literatura
m	Multiplete
MM	Massa molar
OMS	Organização Mundial de Saúde
Pd/C	Paládio 5% (p/p) em carvão ativado
PEG	Polietilenoglicol
pH	Potencial hidrogeniônico
ppm	Partes por milhão
q	Quarteto
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	Simpleto
sl	Sinal largo

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS (Conclusão)

t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
TFA	Ácido trifluoroacético
(Tf) <sub>2</sub> O	Anidrido trifluorometanossulfônico
TMS	Tetrametilsilano

## LISTA DE SÍMBOLOS

$J$	Constante de acoplamiento escalar
$\delta$	Deslocamento químico
$^{\circ}\text{C}$	Graus Celsius
$\bar{\nu}$	Número de onda

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	26
2	OBJETIVOS.....	38
	PLANO DE SÍNTESE .....	39
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	433
3.1	Síntese das 3,4-diaminobenzamidas (4 e 6).....	433
3.2	Síntese dos glicosídeos 7, 8 e 9 .....	466
3.3	Síntese do glicosídeo 10.....	49
3.4	Síntese das benzamidas 11-18 .....	500
3.5	Síntese das benzamidas 19-26 .....	577
3.6	Síntese dos nitrobenzimidazóis 27-30 .....	610
3.7	Síntese dos aminobenzimidazóis 31-34.....	643
3.8	Síntese de <i>N,N'</i> -di-( <i>terc</i> -butoxicarbonil)- <i>N''</i> - trifluorometanossulfonilguanidina (36) .....	677
3.9	Síntese da arilguanidina 37.....	688
3.10	Síntese das arilguanidas 38-40 .....	700
3.11	Síntese das arilguanidas 43-46 .....	744
3.12	Síntese das arilguanidas 47-50 .....	777
3.13	Resultados da avaliação da citotoxicidade das benzamidas 11-26 ....	800
3.14	Síntese das benzamidas 53-56 .....	800
3.15	Síntese das arilguanidas 61-66 .....	800
4	CONCLUSÕES .....	922
5	MATERIAIS E MÉTODOS.....	933
5.1	Materiais utilizados.....	933
5.1.1	Aparelhagem utilizada.....	933
5.2	Síntese de 4-acetamidobenzonitrila (1).....	944
5.3	Síntese de 4-amino-3-nitrobenzonitrila (2) .....	954
5.4	Síntese do cloridrato de 4-amino-3-nitrobenzamidina (3).....	955
5.5	Síntese do cloridrato de 3,4-diaminobenzamidina (4) .....	966
5.6	Síntese do cloridrato de 4-amino-3-nitro- <i>N</i> -isopropilbenzamidina (5) ...	977
5.7	Síntese do cloridrato de 3,4-diamino- <i>N</i> -isopropilbenzamidina (6) .....	988
5.8	Procedimento geral para síntese de (7-9).....	99

## SUMÁRIO (continuação)

5.8.1 Síntese de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (7) .....	1000
5.8.2 Síntese de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (8) .....	1011
5.8.3 Síntese de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-galactopiranosil-(1->4)-2,3,6-tri- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (9) .....	1022
5.9 Síntese de 2-acetilamino-3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2-desoxi- $\beta$ -D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (10) .....	1033
5.10 Procedimento geral para síntese de (11-18).....	1044
5.10.1 Síntese de cloridrato de 2-[4-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]benzimidazol-5-carboxamidina (11) ..	1055
5.10.2 Síntese de cloridrato de 2-[4-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-3-metoxifenil]benzimidazol-5-carboxamidina (12)	1066
5.10.3 Síntese de cloridrato de 2-[4-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-galactopiranosil-(1->4)-2,3,6-tri- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]benzimidazol-5-carboxamidina (13) .....	1077
5.10.4 Síntese de cloridrato de 2-[4-(2-acetilamino-3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2-desoxi- $\beta$ -D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]benzimidazol-5-carboxamidina (14)	1088
5.10.5 Síntese de cloridrato de 2-[4-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]benzimidazol-5-[ <i>N</i> -(1-metiletil)carboxamidina] (15) .....	10909
5.10.6 Síntese de cloridrato de 2-[4-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-3-metoxifenil]benzimidazol-5-[ <i>N</i> -(1-metiletil)carboxamidina] (16) .....	1100
5.10.7 Síntese de cloridrato de 2-[4-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-galactopiranosil-(1->4)-2,3,6-tri- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]benzimidazol-5-[ <i>N</i> -(1-metiletil)carboxamidina] (17) .....	1111
5.10.8 Síntese de cloridrato de 2-[4-(2-acetilamino-3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2-desoxi- $\beta$ -D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]benzimidazol-5-[ <i>N</i> -(1-metiletil)carboxamidina] (18) .....	1122
5.11 Procedimento geral para síntese de (19-26).....	1133

## SUMÁRIO (continuação)

5.11.1 Síntese de 2-[4-(-β-D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]benzimidazol-5-carboxamida (19) .....	1144
5.11.2 Síntese de 2-[4-(-β-D-galactopiranosiloxi)-3-metoxifenil]benzimidazol-5-carboxamida (20) .....	1155
5.11.3 Síntese de 2-[4-(β-D-galactopiranosil-(1->4)-β-D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]benzimidazol-5-carboxamida (21) .....	1166
5.11.4 Síntese de 2-[4-(2-acetilamino-2-desoxi-β-D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]benzimidazol-5-carboxamida (22) .....	1177
5.11.5 Síntese de 2-[4-(β-D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]1H-benzimidazol-5-[N-(1-metiletil)carboxamida] (23) .....	1188
5.11.6 Síntese de 2-[4-(β-D-galactopiranosiloxi)-3-metoxifenil]1H-benzimidazol-5-[N-(1-metiletil)carboxamida] (24) .....	11919
5.11.7 Síntese de 2-[4-(β-D-galactopiranosil-(1->4)-β-D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]benzimidazol-5-[N-(1-metiletil)carboxamida] (25) .....	1200
5.11.8 Síntese de 2-[4-(2-acetilamino-2-desoxi-β-D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]benzimidazol-5-[N-(1-metiletil)carboxamida] (26) .....	1211
5.12 Procedimento geral para síntese de (27-30) .....	1222
5.12.1 Síntese de 2-[4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]-5-nitro-1H-benzimidazol (27) .....	1222
5.12.2 Síntese de 2-[4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-3-metoxifenil]-5-nitro-1H-benzimidazol (28) .....	1233
5.12.3 Síntese de 2-[4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil-(1->4)-2,3,6-tri-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]-5-nitro-1H-benzimidazol (29) .....	1244
5.12.4 Síntese de 2-[4-(2-acetilamino-3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-β-D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]-5-nitro-1H-benzimidazol (30) .....	1255
5.13 Procedimento geral para síntese de (31-34) .....	1266
5.13.1 Síntese de 2-[4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]-5-amino-1H-benzimidazol (31) .....	1277
5.13.2 Síntese de 2-[4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-3-metoxifenil]-5-amino-1H-benzimidazol (32) .....	1288

## SUMÁRIO (continuação)

5.13.3 Síntese de 2-[4-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tri- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]-5-amino-1H-benzimidazol (33).....	12929
5.13.4 Síntese de 2-[4-(2-acetilamino-3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2-desoxi- $\beta$ -D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]-5-amino-1H-benzimidazol (34).....	1300
5.14 Síntese de <i>N,N'</i> -di-( <i>terc</i> -butoxicarbonil)guanidina (35).....	1311
5.15 Síntese de <i>N,N'</i> -di-( <i>terc</i> -butoxicarbonil)- <i>N''</i> -trifluorometanossulfonilguanidina (36).....	1322
5.16 Síntese de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-glicopiranosídeo de 4-[1H-benzimidazol-5- <i>N,N'</i> -di-( <i>terc</i> -butoxicarbonil)guanidino-2-il]-2-metoxifenila (37).....	1333
5.17 Procedimento geral para a síntese de (38-40).....	1344
5.17.1 Síntese de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-[1H-benzimidazol-5- <i>N,N'</i> -di-( <i>terc</i> -butoxicarbonil)guanidino-2-il]-2-metoxifenila (38).....	1355
5.17.2 Síntese de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tri- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-glicopiranosídeo de 4-[1H-benzimidazol-5- <i>N,N'</i> -di-( <i>terc</i> -butoxicarbonil)guanidino-2-il]-2-metoxifenila (39).....	1366
5.17.3 Síntese de 2-acetilamino-3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2-desoxi- $\beta$ -D-glicopiranosídeo de 4-[1H-benzimidazol-5- <i>N,N'</i> -di-( <i>terc</i> -butoxicarbonil)guanidino-2-il]-2-metoxifenila (40).....	1377
5.18 Síntese de <i>N,N'</i> -di-( <i>terc</i> -butoxicarbonil)tiouréia (41).....	1388
5.19 Síntese de iodeto de 2-cloro- <i>N</i> -metilpiridina (42).....	13939
5.20 Procedimento geral para a síntese de (43-46).....	1400
5.20.1 Síntese de trifluoroacetato de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-glicopiranosídeo de 4-[1H-benzimidazol-5-guanidino-2-il]-2-metoxifenila (43).....	1400
5.20.2 Síntese de trifluoroacetato de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-[1H-benzimidazol-5-guanidino-2-il]-2-metoxifenila (44).....	1411



## SUMÁRIO (continuação)

5.20.3 Síntese de trifluoroacetato de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-galactopiranosil-(1->4)-2,3,6-tri- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-glicopiranosídeo de 4-[1H-benzimidazol-5-guanidino-2-il]-2-metoxifenila (45).....	1433
5.20.4 Síntese de trifluoroacetato de 2-acetilamino-3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2-desoxi- $\beta$ -D-glicopiranosídeo de 4-[1H-benzimidazol-5-guanidino-2-il]-2-metoxifenila (46) .....	1444
5.21 Procedimento geral para a síntese de (47-50).....	1455
5.21.1 Síntese de $\beta$ -D-glicopiranosídeo de 4-[1H-benzimidazol-5-guanidino-2-il]-2-metoxifenila (47).....	1466
5.21.2 Síntese de $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-[1H-benzimidazol-5-guanidino-2-il]-2-metoxifenila (48).....	1477
5.21.3 Síntese de $\beta$ -D-galactopiranosil-(1->4)- $\beta$ -D-glicopiranosídeo de 4-[1H-benzimidazol-5-guanidino-2-il]-2-metoxifenila (49).....	1488
5.21.4 Síntese de 2-acetilamino-2-desoxi- $\beta$ -D-glicopiranosídeo de 4-[1H-benzimidazol-5-guanidino-2-il]-2-metoxifenila (50).....	14949
5.22 Avaliação da citotoxicidade das benzamidas 11-26.....	1500
5.23 Procedimento geral para síntese de (51-52).....	1500
5.23.1 Síntese de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-formilfenila (51) .....	1511
5.23.2 Síntese de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 3-formilfenila (52) .....	1522
5.24 Procedimento geral para síntese de (53 e 54).....	1533
5.24.1 Síntese de cloridrato de 2-[4-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-fenil]benzimidazol-5-[ <i>N</i> -(1-metiletil)carboxamida] (53) .....	1533
5.24.2 Síntese de cloridrato de 2-[3-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-fenil]benzimidazol-5-[ <i>N</i> -(1-metiletil)carboxamida] (54) .....	1544
5.25 Procedimento geral para síntese de 55 e 56 .....	1555
5.25.1 Síntese de 2-[4-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-fenil]benzimidazol-5-[ <i>N</i> -(1-metiletil)carboxamida] (55) .....	1566

## SUMÁRIO (conclusão)

5.25.2 Síntese de 2-[4-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-fenil]benzimidazol-5-[N-(1-metiletil)carboxamidina] (56) .....	1577
5.26 Procedimento geral para síntese de 57 e 58 .....	1588
5.26.1 Síntese de 2-[4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)]-5-nitro-1H-benzimidazol (57) .....	1588
5.26.2 Síntese de 2-[3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)]-5-nitro-1H-benzimidazol (58) .....	1599
5.27 Procedimento geral para síntese de 59 e 60 .....	1600
5.27.1 Síntese de 2-[4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)]-5-amino-1H-benzimidazol (59) .....	1611
5.27.2 Síntese de 2-[3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)]-5-nitro-1H-benzimidazol (60) .....	1611
5.28 Procedimento geral para a síntese de 61 e 62 .....	1622
5.28.1 Síntese de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-[1H-benzimidazol-5-N,N'-di-( <i>terc</i> -butoxicarbonil)guanidino-2-il]fenila (61) .....	1633
5.28.2 Síntese de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 3-[1H-benzimidazol-5-N,N'-di-( <i>terc</i> -butoxicarbonil)guanidino-2-il]fenila (62) .....	1644
5.29 Procedimento geral para a síntese de 63 e 64 .....	1655
5.29.1 Síntese de trifluoroacetato de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-[1H-benzimidazol-5-guanidino-2-il]fenila (63) .....	1655
5.29.2 Síntese de trifluoroacetato de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 3-[1H-benzimidazol-5-guanidino-2-il]fenila (64) .....	1666
5.30 Procedimento geral para a síntese de 65 e 66 .....	1688
5.30.1 Síntese de $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-[1H-benzimidazol-5-guanidino-2-il]fenila (65) .....	1688
5.30.2 Síntese de $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 3-[1H-benzimidazol-5-guanidino-2-il]fenila (66) .....	16969
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	16971
APÊNDICE A .....	16977

## 1 INTRODUÇÃO

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo. Dividindo-se rapidamente, as células tumorais tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores (acúmulo de células cancerosas) ou neoplasias malignas (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2013).

Segundo relatório recente da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC)/OMS (*World Cancer Report 2008*), o impacto global do câncer mais que dobrou em 30 anos. Estimou-se que, no ano de 2010, ocorreram cerca de 489.270 casos novos de câncer. No Brasil, as estimativas, para o ano de 2012, foram válidas também para o ano de 2013, e apontaram a ocorrência de 518.510 casos novos de câncer. Para o ano de 2030 podem-se esperar 27 milhões de casos incidentes de câncer, 17 milhões de mortes e 75 milhões de pessoas portadoras da doença (INCA, 2013).

As causas da gênese de uma célula cancerígena a partir de uma célula normal estão associadas a uma ou mais mutações no seu ADN, podendo ter origem interna ou externa ao organismo. As causas externas relacionam-se ao meio ambiente e aos hábitos ou costumes próprios de um ambiente social e cultural. As causas internas são, na maioria das vezes, pré-determinadas geneticamente (RANG *et al.*, 2004).

As alterações que podem levar ao desenvolvimento das neoplasias ocorrem em genes denominados proto-oncogenes, que em uma célula normal, encontram-se inativos. Uma vez ativados, os proto-oncogenes se transformam em oncogenes, que são os responsáveis pela formação de células cancerígenas ou tumorais, a partir de células normais do organismo (ALMEIDA *et al.*, 2005).

As células tumorais são, geralmente, menos especializadas em suas funções que as correspondentes células normais que as originaram. Por isso, à medida que as células tumorais vão substituindo as células normais em um determinado órgão ou tecido, estes vão perdendo suas funções, o que pode levar à falência do órgão ou tecido, podendo levar o paciente a óbito (INCA, 2013).

Existem atualmente três abordagens principais para o tratamento do câncer: excisão cirúrgica, radioterapia e quimioterapia, e o papel de cada uma delas irá depender do tipo de tumor e do estágio de seu desenvolvimento.

O processo de excisão cirúrgica de um tumor só é bem sucedido para tumores localizados e que ainda se encontram em fase inicial de desenvolvimento, o que é uma limitação, no caso de neoplasias que se encontrem em estágios mais evoluídos ou disseminados para diferentes partes do organismo. A radioterapia consiste na irradiação das células cancerígenas, o que danifica o ADN das células, podendo este dano ocorrer diretamente no ADN ou indiretamente a partir da produção de radicais livres dentro da célula. A quimioterapia é o tratamento de neoplasias a partir do uso de fármacos que atuem direta ou indiretamente no material genético das células tumorais, interferindo em seu processo de multiplicação (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2013).

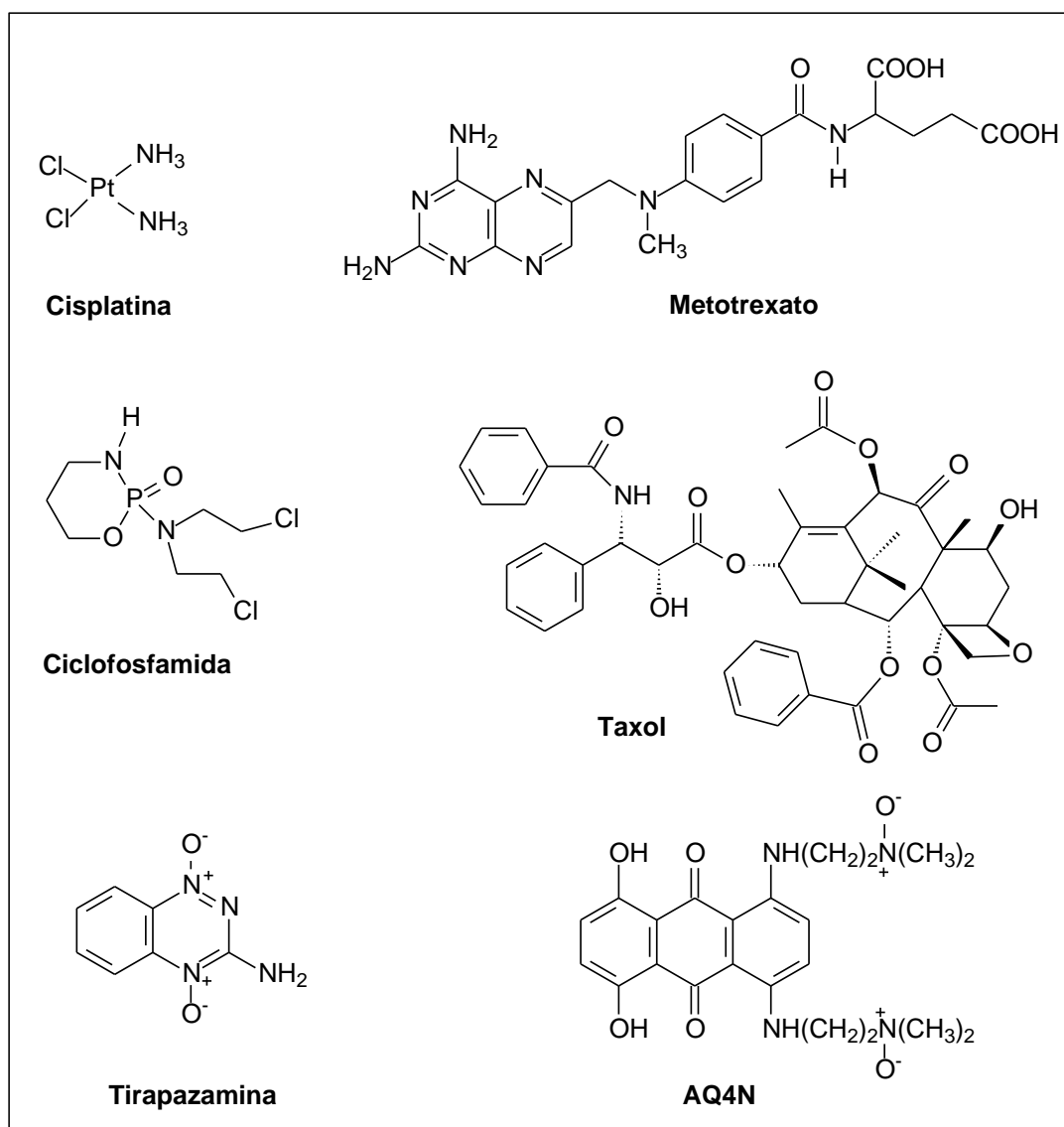
Tanto a radioterapia quanto a quimioterapia, embora métodos extremamente empregados no tratamento do câncer, são pouco seletivos, já que as células cancerígenas e as células normais são muito semelhantes em inúmeros aspectos, o que dificulta o reconhecimento do quimioterápico ou da energia radiante pelas células doentes.

Progressos importantes na quimioterapia foram registrados na área da biologia molecular e celular, o que facilitou, juntamente com o maior entendimento do mecanismo de ação de muitas substâncias, a aplicação mais racional dos quimioterápicos e o planejamento de novos fármacos. Entretanto, apesar desses avanços, o tratamento de pacientes com câncer continua sendo um desafio. Uma das principais limitações da quimioterapia é que os fármacos antitumorais são tóxicos para o paciente devido à semelhança entre células tumorais e células normais. Geralmente, a toxicidade dos antitumorais afeta principalmente os tecidos

em rápida proliferação celular, tais como a medula óssea, folículos pilosos e o epitélio intestinal (GOODMAN; GILMAN, 2006).

Dentre os fármacos disponíveis para o tratamento de pacientes com câncer pode-se destacar a cisplatina, o metotrexato e a ciclofosfamida. Merecem destaque, também, substâncias isoladas de produtos naturais, como o taxol. Além disso, outras classes de compostos estão sob contínua investigação com relação ao seu uso como antitumorais, podendo-se citar, por exemplo, substâncias biorredutíveis com seletividade para as células em hipóxia, tais como tirapazamina e AQ4N (ALBERTELLA *et al.*, 2008; MARCU; OLVER, 2006), como pode-se observar na **Figura 1**.

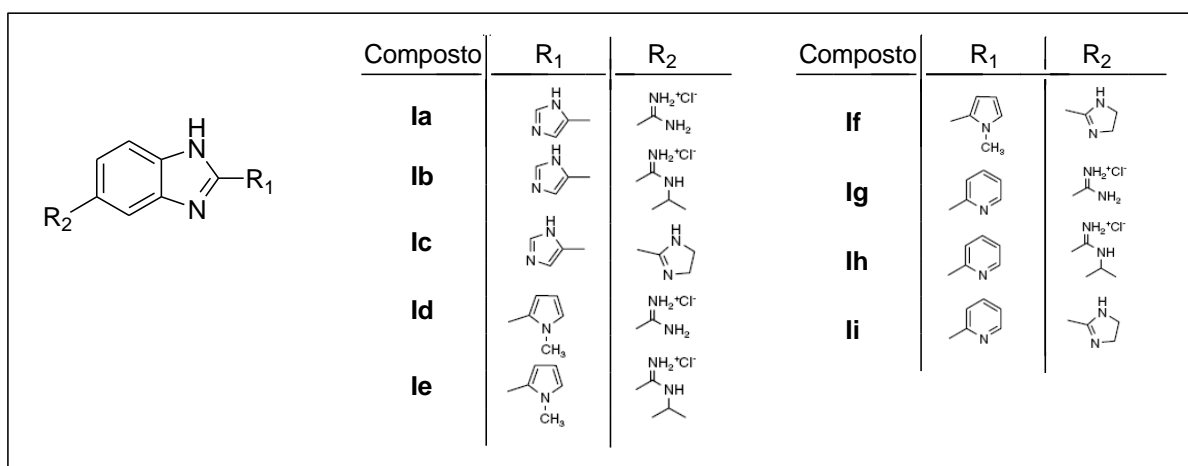
**Figura 1 - Exemplos de substâncias com atividade antitumoral comprovada.**



Com base no fato de que o câncer constitui a segunda causa de morte por doença no mundo e na falta de um arsenal terapêutico efetivo e menos tóxico para tratamento de pacientes portadores dessa doença, a busca de novos fármacos antitumorais é de extrema relevância.

Há na literatura vários relatos de síntese derivados de benzamidinas e arilguanidinas com atividade citotóxica contra diferentes linhagens de células tumorais. Starcevic (2007) e colaboradores descreveram a síntese e a avaliação da atividade inibitória da proliferação de algumas dessas linhagens por benzamidinas. Na **Figura 2** são mostradas as estruturas das substâncias sintetizadas e na **Tabela 1** pode-se observar valores de  $CI_{50}$  contra as várias linhagens de células testadas.

**Figura 2 - Estruturas químicas de benzamidinas e análogos com atividade citotóxica.**



**Tabela 1 - Efeito inibitório das substâncias mostradas na Figura 2 sobre diferentes linhagens de células tumorais e células normais.**

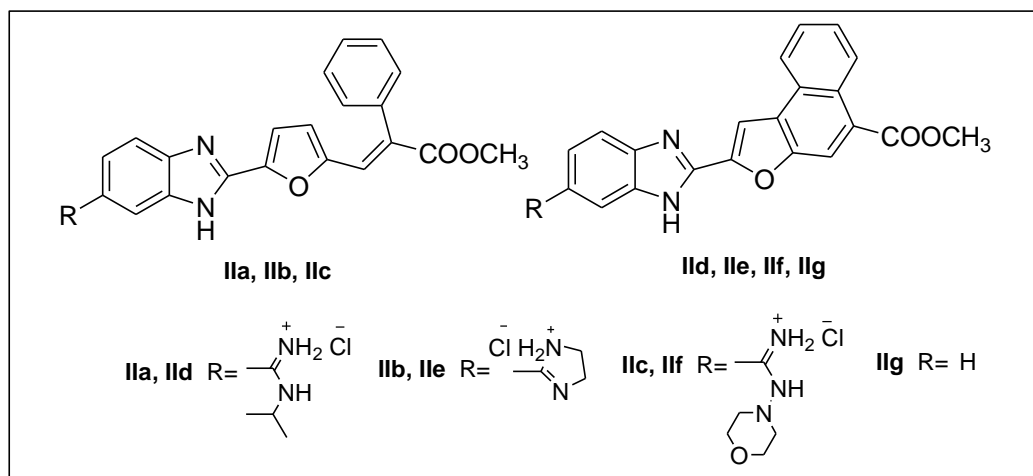
Composto	Valores de $CI_{50}$ ( $\mu M$ )					
	H460	HeLa	MiaPaCa2	SW620	MCF7	WI38
<b>la</b>	>100	>100	34	>100	7,2	>100
<b>lb</b>	>100	>100	>100	>100	26	>100
<b>lc</b>	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<b>ld</b>	>100	70	>100	84	12	>100
<b>le</b>	>100	>100	>100	>100	20	>100
<b>lf</b>	38	20	11,5	15	5	15,6
<b>lg</b>	>100	82	>100	>100	>100	59,4
<b>lh</b>	>100	>100	79	>100	50	20,4
<b>li</b>	22,5	16	16	19	12	12
<b>Cisplatina</b>	0,3	2,9	5,4	4	12	19

$CI_{50}$ : concentração mínima que inibe 50% de crescimento das células testadas.

HeLa: carcinoma cervical; MiaPaCa2: carcinoma pancreático; SW620: carcinoma de colo; MCF7: câncer de mama; H460: câncer de pulmão; WI38: fibroblastos normais.

As substâncias **la-le**, além de apresentarem baixa citotoxicidade frente às linhagens de células normais testadas, apresentaram também, com exceção do composto **lc**, atividade inibitória contra a proliferação de pelo menos uma linhagem testada. Já os compostos **lf** e **li** foram aqueles que apresentaram maior potência de inibição frente à maioria das linhagens de células tumorais testadas, entretanto foram os compostos com maior potencial citotóxico.

Hranjec (2003) e colaboradores também descreveram a síntese de uma série de benzimidinas heterocíclicas do tipo furano-benzimidazóis, bem como a avaliação da atividade inibitória dessas substâncias contra diferentes linhagens de células tumorais e células normais. Na **Figura 3** a seguir são mostradas as estruturas das substâncias sintetizadas e na **Tabela 2** estão registrados os valores correspondentes de  $CI_{50}$  para algumas linhagens de células tumorais e normais.

**Figura 3 - Estruturas químicas de benzamidas heterocíclicas citotóxicas.****Tabela 2 - Efeito inibitório das substâncias mostradas na Figura 4 sobre diferentes linhagens de células tumorais e fibroblastos humanos normais.**

Composto	Valores de $Cl_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )						
	HT29	Hep2	HeLa	MCF7	MiaPaCa2	HBL	WI38
<b>I Ia</b>	75,8	12,6	3,24	2,63	3,09	2,57	>1000000
<b>I Ib</b>	42,7	5,01	5,62	5,12	35,5	41,7	56
<b>I Ic</b>	1,38	1,66	3,16	4,37	2,45	1,78	5,5
<b>I Id</b>	1580	39,8	199	6,3	21,4	6,3	>1000000
<b>I Ie</b>	398	6,02	4,26	10	3,72	7,58	63
<b>I If</b>	42,7	4,17	5,01	4,89	46,7	39,8	60,2
<b>I Ig</b>	>1000000	>1000000	>1000000	>1000000	>1000000	>1000000	>1000000

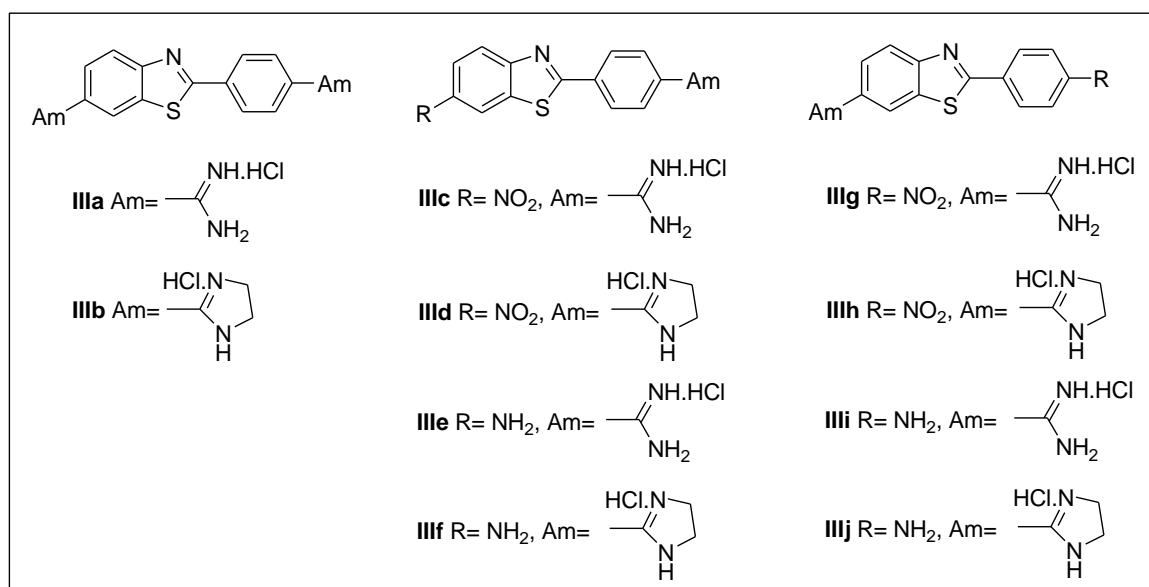
$Cl_{50}$ : concentração mínima que inibe 50% de crescimento das células testadas. HT29: carcinoma de colo; Hep2: carcinoma laringeal; HeLa: carcinoma cervical; MCF7: câncer de mama; MiaPaCa2: carcinoma pancreático; HBL: melanoma; WI38: fibroblastos humanos normais.



A partir da análise dos valores de  $Cl_{50}$  apresentados na **Tabela 2** pode-se chegar a algumas conclusões acerca da relação entre a estrutura química e atividade citotóxica das benzamidinas mostradas. O grupo *N*-isopropilamidino, presente em **Ila** e **Ild** confere a essas substâncias valores mais baixos de  $Cl_{50}$  contra várias linhagens de células tumorais, bem como menor citotoxicidade em relação às células normais. Por outro lado, a ausência de qualquer grupo amidino é responsável pela total deleção de qualquer atividade frente às linhagens testadas, como mostra o valor de  $Cl_{50}$  de **Ilg**, o que evidencia a importância desse grupo para tal atividade.

Em 2010, Racané e colaboradores relataram a síntese de uma série de benzotiazóis diamidino, nitroamidino e aminoamidino substituídos, cujas estruturas químicas são mostradas na **Figura 4**, e a avaliação do potencial inibitório desses compostos frente a cinco diferentes linhagens de células cancerígenas, como pode ser observado na **Tabela 3**.

**Figura 4 - Estruturas químicas dos benzotiazóis citotóxicos.**



**Tabela 3 - Efeito inibitório dos benzotiazóis mostrados na Figura 4 sobre diferentes linhagens de células tumorais.**

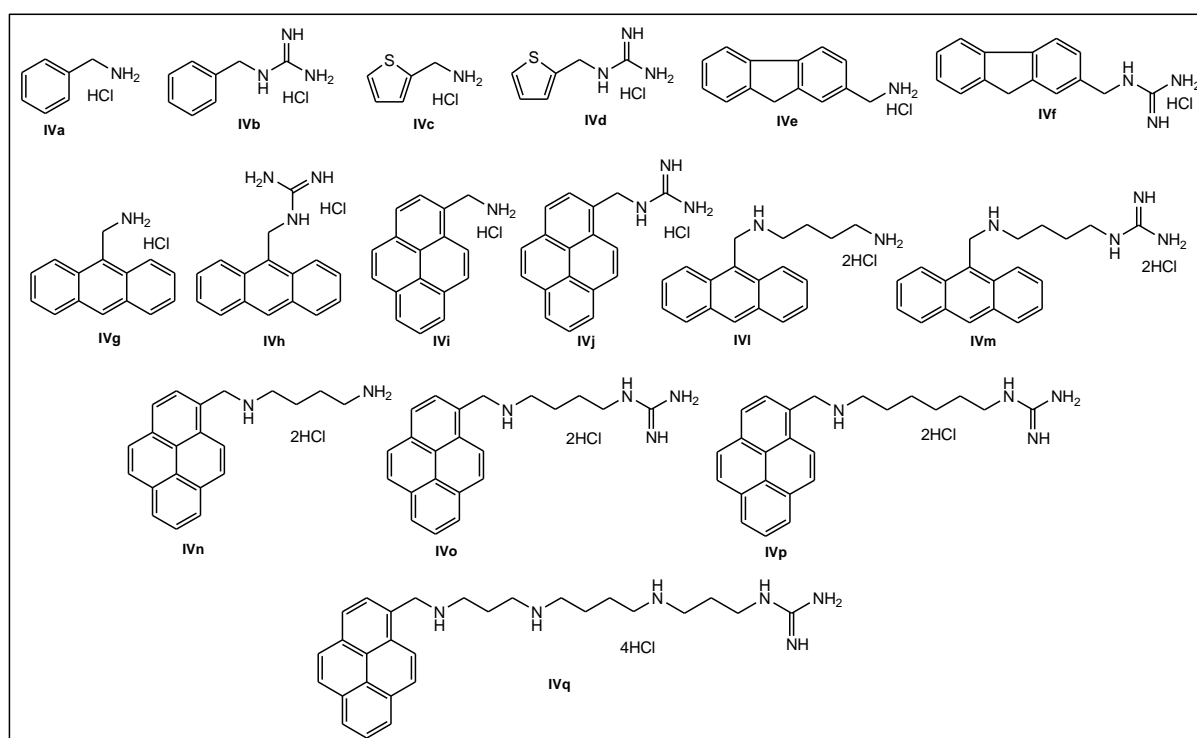
Composto	Valores de $CI_{50}$ ( $\mu M$ )				
	MOLT-4	HCT 116	SW 620	MCF-7	H 460
<b>IIIa</b>	>100	63 $\pm$ 35	>100	11 $\pm$ 1	78 $\pm$ 20
<b>IIIb</b>	3 $\pm$ 2	2 $\pm$ 0,3	0,8 $\pm$ 0,4	1 $\pm$ 0,1	2 $\pm$ 0,2
<b>IIIc</b>	1 $\pm$ 0,2	1 $\pm$ 0,1	2 $\pm$ 0,3	1 $\pm$ 0,3	1 $\pm$ 0,2
<b>IIId</b>	2 $\pm$ 0,7	3 $\pm$ 1	2 $\pm$ 0,5	3 $\pm$ 0,4	3 $\pm$ 0,2
<b>IIIe</b>	2 $\pm$ 0,8	3 $\pm$ 0,6	4 $\pm$ 0,2	0,2 $\pm$ 0,01	0,2 $\pm$ 0,08
<b>IIIf</b>	1 $\pm$ 0,2	1 $\pm$ 0,03	0,3 $\pm$ 0,1	1 $\pm$ 0,04	0,3 $\pm$ 0,05
<b>IIIg</b>	2 $\pm$ 0,1	2 $\pm$ 0,04	2 $\pm$ 0,1	2 $\pm$ 0,3	1 $\pm$ 0,2
<b>IIIh</b>	17 $\pm$ 1	8 $\pm$ 5	7 $\pm$ 5	11 $\pm$ 0,6	4 $\pm$ 0,1
<b>IIIi</b>	3 $\pm$ 0,7	10 $\pm$ 3	7 $\pm$ 2	9 $\pm$ 0,7	4 $\pm$ 0,6
<b>IIIj</b>	1 $\pm$ 0,2	1 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,04	1,7 $\pm$ 0,2	0,4 $\pm$ 0,05

$CI_{50}$ : concentração mínima que inibe 50% de crescimento das células testadas. MOLT-4: leucemia linfoblástica aguda; HCT 116: carcinoma de colo; SW620: carcinoma de colo; MCF7: câncer de mama; H460: câncer de pulmão.

Todos os compostos, exceto a diamidina **IIIa**, apresentaram grande potencial inibitório frente às linhagens de células tumorais testadas. As substâncias **IIIe**, **IIIf**, **IIIi** e **IIIj**, por apresentarem adequada solubilidade, tiveram sua  $DL_{50}$  determinados, a fim de estabelecer a toxicidade oral dos compostos. O composto **IIIj** apresentou a menor toxicidade oral ( $DL_{50}$ =696,2 mg/Kg), entretanto, o composto selecionado para futuros testes em modelos animais foi o **IIIe** ( $DL_{50}$ =249,8 mg/Kg), por apresentar maior atividade inibitória frente às linhagens MCF-7 e H 460.

Há também na literatura, relatos da síntese e da avaliação da atividade antitumoral de guanidinas e arilguanidinas. Ohara (2007) e colaboradores descreveram a síntese de aminas e respectivas guanidinas derivadas (**Figura 5**), e a avaliação do potencial inibitório frente a diferentes linhagens de células tumorais, como mostrado na **Tabela 4**.

**Figura 5 - Estruturas químicas das aminas e respectivas guanidinas derivadas.**



**Tabela 4 - Efeito inibitório das aminas e respectivas guanidinas derivadas mostradas na Figura 5 sobre diferentes linhagens de células tumorais.**

Composto	Valores de $CI_{50}$ ( $\mu M$ )					
	SKBR3	BT474	T47D	Ln CAP	PC-3	HT-29
IVa	>40	NT	NT	NT	NT	NT
IVb	>40	47,9	83,2	43,7	NT	>100
IVc	>40	NT	NT	NT	>100	NT
IVd	>40	95,5	85,1	64,6	NT	>100
IVe	>40	NT	NT	NT	>100	NT
IVf	15,7	19,1	6,9	27,5	24,0	32,4
IVg	25,5	NT	NT	NT	NT	NT
IVh	1,9	19,1	29,5	3,5	10,0	>100
IVi	12	NT	NT	NT	NT	NT
IVj	11	33,9	43,7	93,3	43,7	39,8
IVl	3,3	NT	NT	NT	NT	NT
IVm	2,3	14,5	30,9	28,2	13,8	79,4
IVn	4,2	NT	NT	NT	NT	NT
Ivo	1,9	16,2	2,2	9,3	7,9	30,9
IVp	4,8	29,2	2,2	NT	NT	NT
IVq	25,3	34,6	8,0	NT	NT	NT

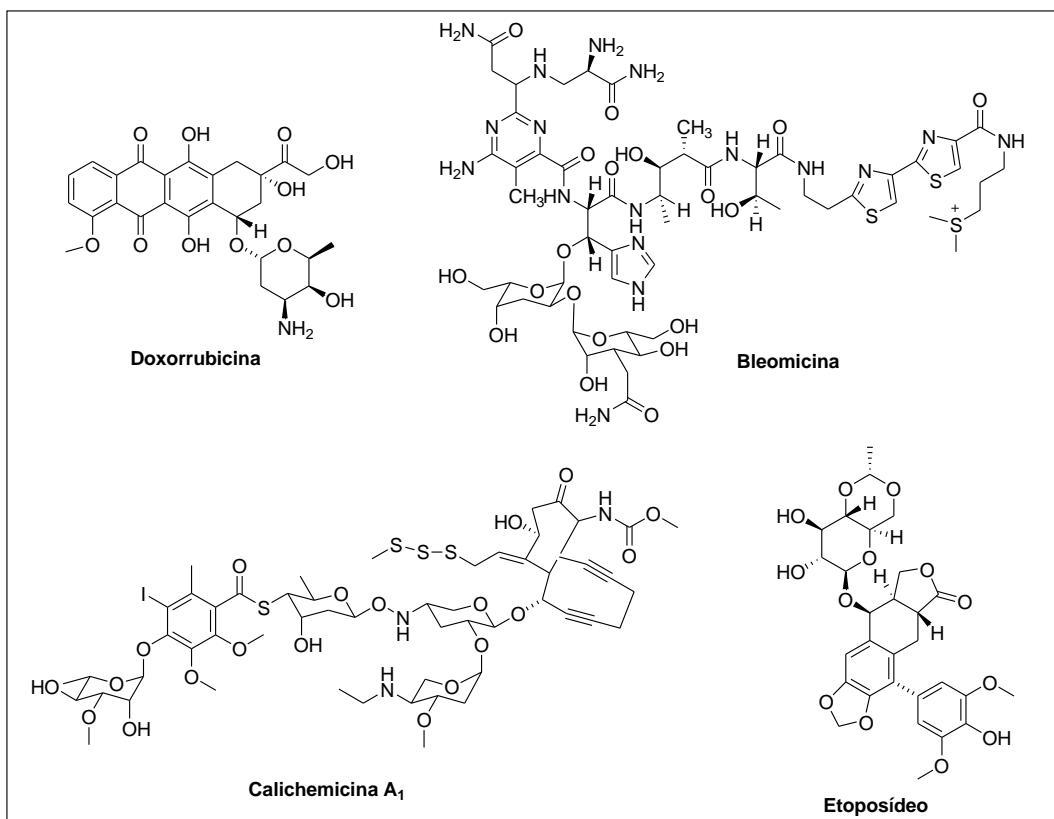
$CI_{50}$ : concentração mínima que inibe 50% de crescimento das células testadas. SKBR3: câncer de mama; BT474: carcinoma de mama; T47D: carcinoma de mama; Ln CAP: carcinoma de próstata; PC-3: carcinoma de próstata; HT-29: carcinoma de colo. NT: composto não testado.

Inicialmente todas as substâncias sintetizadas foram testadas quanto ao seu potencial inibitório frente à linhagem SKBR3, uma linhagem de células de câncer de mama. Observou-se, para esta linhagem, que várias substâncias contendo o grupo guanidino em sua estrutura eram mais ativas que as amins que as originaram, o que pode ser demonstrado pelos valores de  $CI_{50}$  das amins **IVe** e **IVg**, em comparação com os valores de  $CI_{50}$  das respectivas guanidinas derivadas **IVf** e **IVh**. Além disso, a atividade antitumoral da maior parte das substâncias foi confirmada frente a outras linhagens de células cancerígenas.

Diversos estudos demonstraram que derivados benzamidínicos e arilguanidínicos exercem sua atividade antitumoral a partir de sua intercalação com a molécula de ADN (FAIRLEY *et al.*, 1993; STARCEVIC *et al.*, 2008; ALMEIDA *et al.*, 2005). Essa intercalação pode ocorrer tanto por interações  $\pi$ -stacking entre os anéis aromáticos dos ligantes e as bases nitrogenadas citosina e guanina, quanto por interações eletrostáticas entre os grupos amidino e guanidino (que podem estar protonados no meio biológico por serem fortemente básicos) com grupos fosfato do ADN. Acredita-se que o processo de intercalação de um ligante com o ADN baseia-se na formação de um trímero constituído pelo agente intercalante, ADN e pela enzima topoisomerase II, e este trímero seria responsável por interromper a separação das bases nitrogenadas do ADN, impedindo a ocorrência do processo de transcrição (OHARA, 2007).

Por outro lado, são descritos na literatura fármacos antitumorais contendo algum tipo de carboidrato em sua estrutura. A presença das unidades sacarídicas nas estruturas desses fármacos é fundamental para sua atividade antineoplásica, seja por proporcionar uma melhor interação com seu respectivo alvo de ação, seja por melhorar as propriedades físico-químicas do fármaco, devido à polaridade apresentada pelos carboidratos. Na **Figura 6** são mostrados alguns exemplos de tais fármacos: doxorrubicina, bleomicina, etoposídeo e calicheamicinas (DORR, 1992; MONTCUCCO; BIAMONTI, 2007; ROWLEY, 1992).

**Figura 6 - Fármacos antitumorais contendo carboidrato em sua estrutura.**

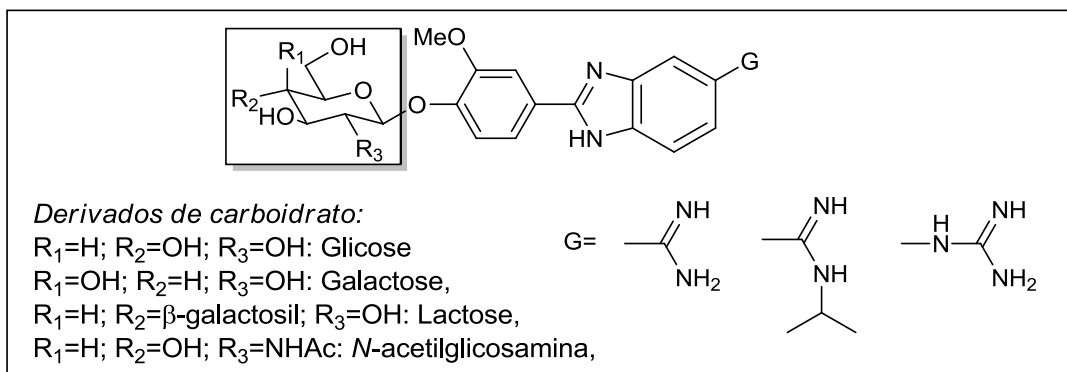


Diante do exposto, a síntese de benzamidas e arilguanidinas contendo em sua estrutura unidades de carboidratos torna-se de grande interesse com vistas à avaliação de seu potencial como candidatos a novos fármacos antitumorais. A ausência de relatos na literatura de substâncias com potencial atividade antitumoral que contenham em sua estrutura simultaneamente grupos benzamídino ou arilguanidino e um carboidrato faz das substâncias propostas novos promissores candidatos a fármacos antitumorais. Como já citado, as benzamidas e arilguanidinas podem apresentar, por si só, potente atividade citotóxica. Por outro lado, sabe-se que a presença de carboidratos na estrutura de diversos fármacos antitumorais contribuem para sua melhor interação com o alvo molecular, além de melhorar suas propriedades farmacocinéticas. Em vista da estrutura original das substâncias propostas, pode-se esperar que apresentem modo de ação diferente daqueles descritos para os fármacos já existentes, o que, além de ser considerada uma inovação, é desejável no caso de associações, devido à menor possibilidade de surgimento de resistência.

## 2 OBJETIVOS

Sintetizar as benzamidas e arilguanidinas cujas estruturas gerais são mostradas na **Figura 7** a seguir.

**Figura 7 - Estrutura geral das benzamidas e arilguanidinas planejadas.**



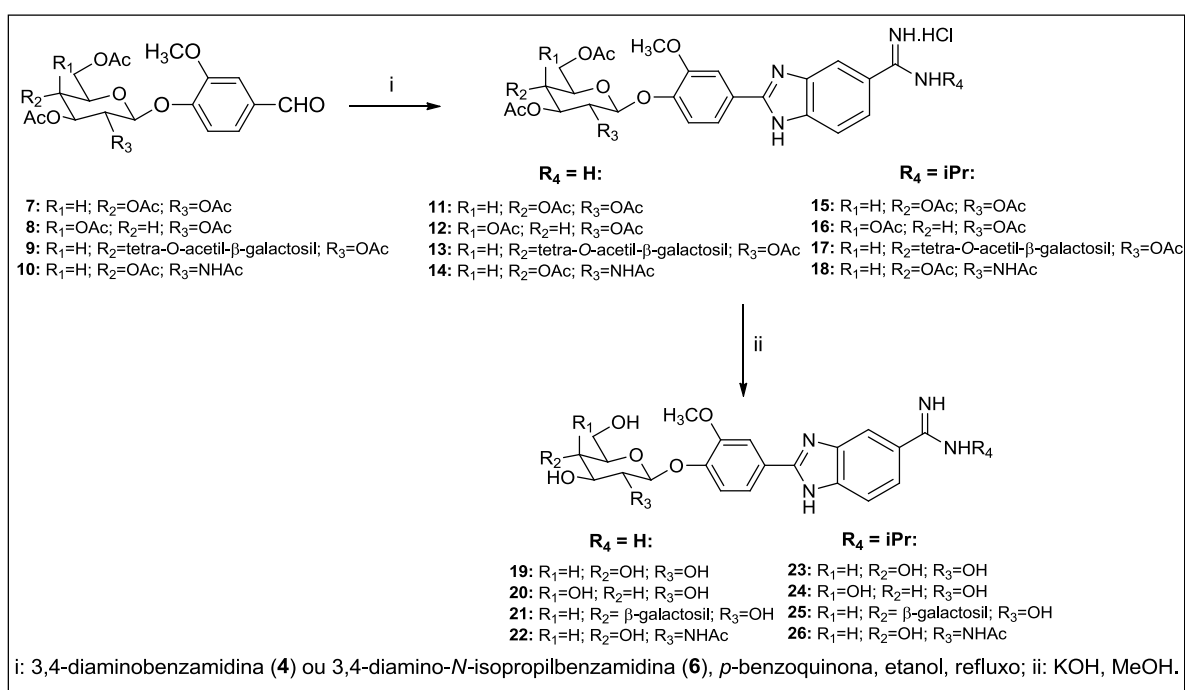
Avaliar sua atividade citotóxica contra linhagens de células tumorais bem como linhagens de células normais.

Avaliar a atividade das substâncias mais potentes *in vivo*, em tumor de Ehrlich.

## PLANO DE SÍNTESE

A síntese das benzamidas (**11-26**) foi planejada baseando-se na reação entre 3,4-diaminobenzamidas (**4 e 6**) com glicosídeos de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído (**7-10**), na presença de *p*-benzoquinona. A reação dos glicosídeos com as diaminobenzamidas na presença de *p*-benzoquinona em etanol, sob refluxo, permitiu a obtenção de **11-18**, que após reação de desacetilação, na presença de hidróxido de potássio e metanol, forneceu as benzamidas finais **19-26**.

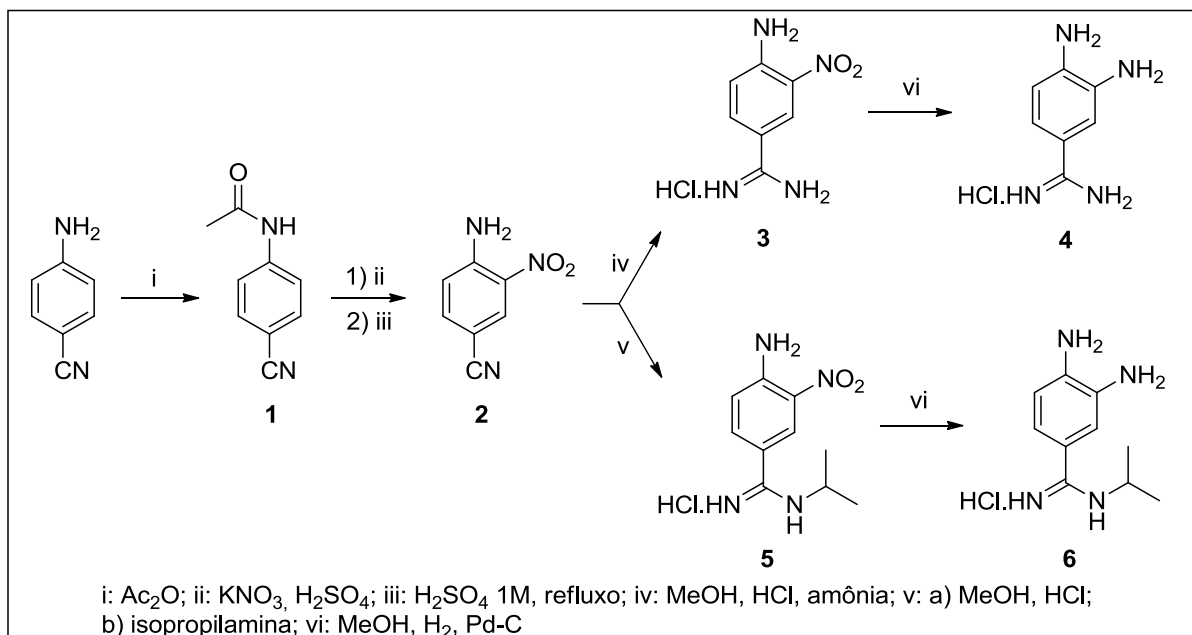
**Esquema 1 - Plano de síntese para obtenção das benzamidas 19-26.**



Para obtenção das 3,4-diaminobenzamidas (**4 e 6**), inicialmente a 4-aminobenzonitrila foi convertida em seu derivado acetilado (**1**), na presença de anidrido acético. O derivado amídico obtido foi submetido a uma reação de nitração, na presença de KNO<sub>3</sub> e H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, e hidrólise ácida, levando à obtenção do intermediário **2**. O produto nitrado obtido foi convertido no derivado imidato correspondente, na presença de HCl e metanol. Após reação do imidato com amônia e isopropilamina, foram obtidas as nitroamidas **3 e 5**, que após serem submetidas a hidrogenação catalítica, forneceram as 3,4-diaminobenzamidas **4 e 6**, respectivamente (**Esquema 2**).

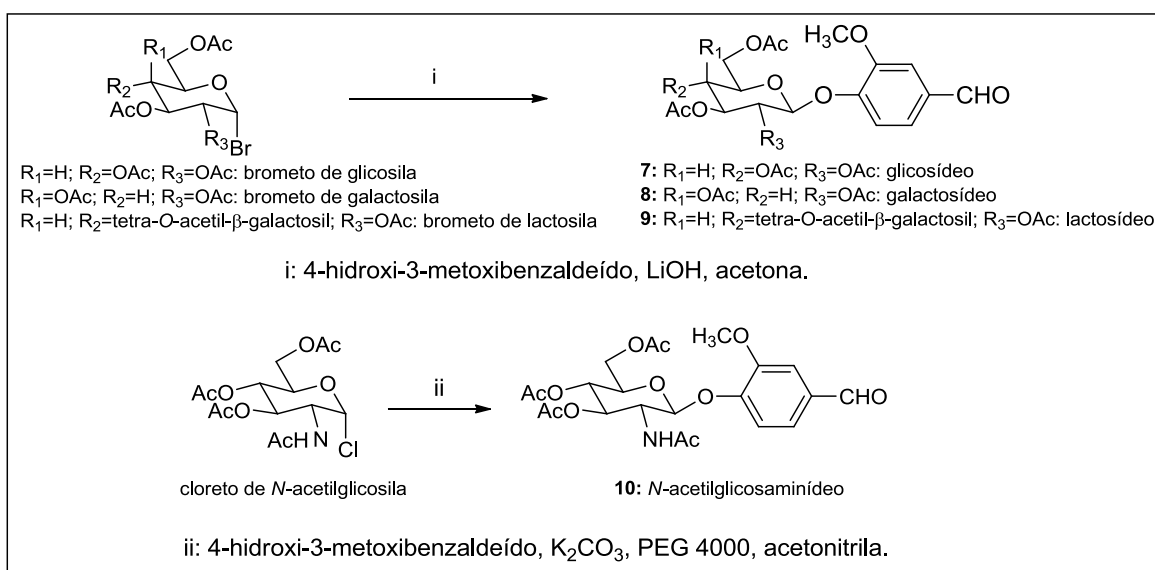


**Esquema 2 - Plano de síntese para obtenção das 3,4-diaminobenzamidas 4 e 6.**



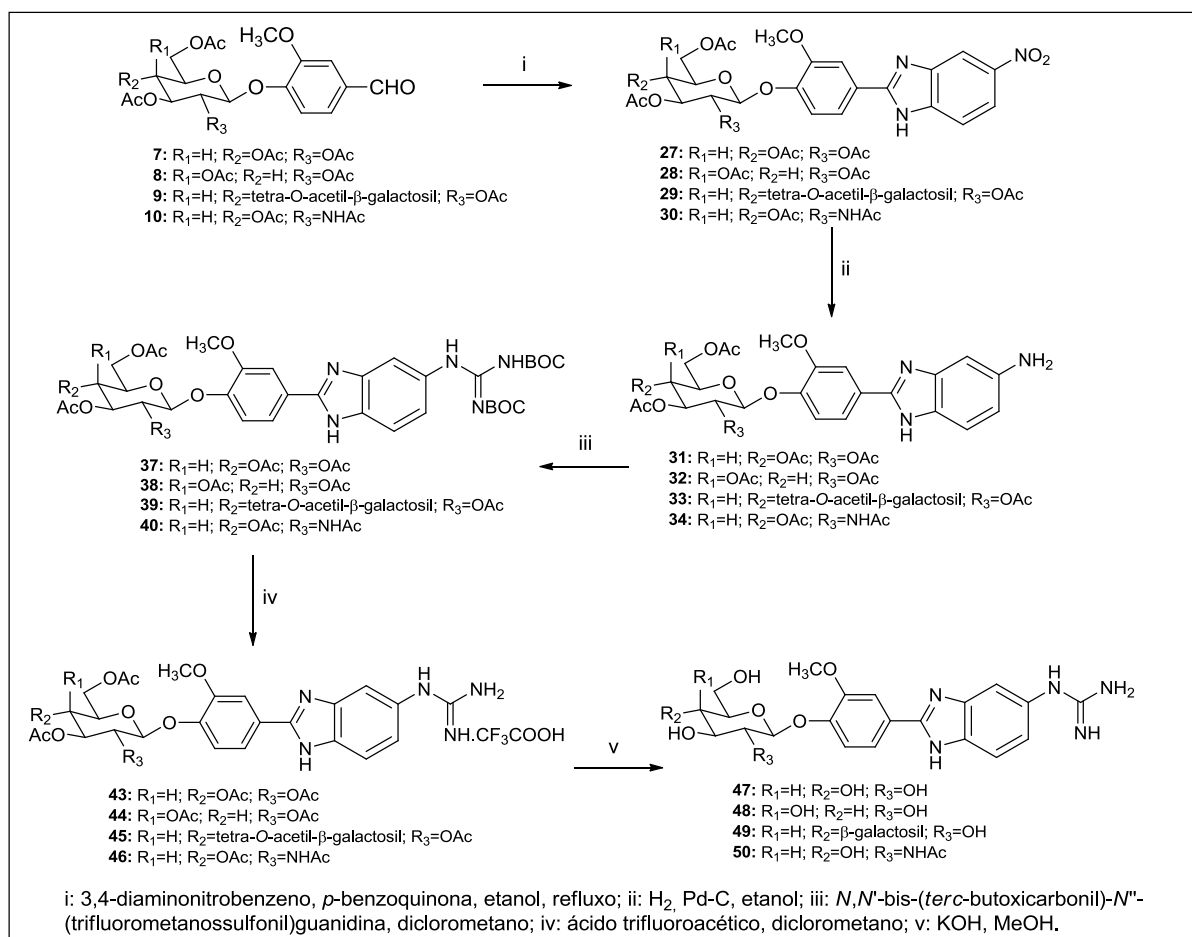
A síntese dos glicosídeos (**7-9**) foi possível a partir da reação entre o brometo de glicosila peracetilado correspondente com 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído na presença de hidróxido de lítio, em acetona. A reação do cloreto de *N*-acetilglicopiranosila peracetilado com o mesmo aldeído, na presença de carbonato de potássio, PEG 4000 e acetonitrila, possibilitou a obtenção de **10** (Esquema 3).

**Esquema 3 - Plano de síntese para obtenção dos glicosídeos 7-10.**



Paralelamente, os glicosídeos **7-10** também foram submetidos à reação com *orto*-fenilenodiamina, na presença de *p*-benzoquinona, o que levou à obtenção dos derivados nitrobenzimidazólicos **27-30**. A hidrogenação catalítica do grupo nitro permitiu a obtenção das aminas **31-34**, que, por reação com *N,N'*-bis-(*tert*-butoxicarbonil)-*N''*-(trifluorometanossulfonyl)guanidina, foram convertidos nos derivados arilguanidínicos peracetilados **37-40**. A reação de **37-40** com ácido trifluoroacético em diclorometano possibilitou a obtenção das guanidinas peracetiladas **43-46**, que após reação de desacetilação, forneceram as guanidinas finais de interesse **47-50** (Esquema 4).

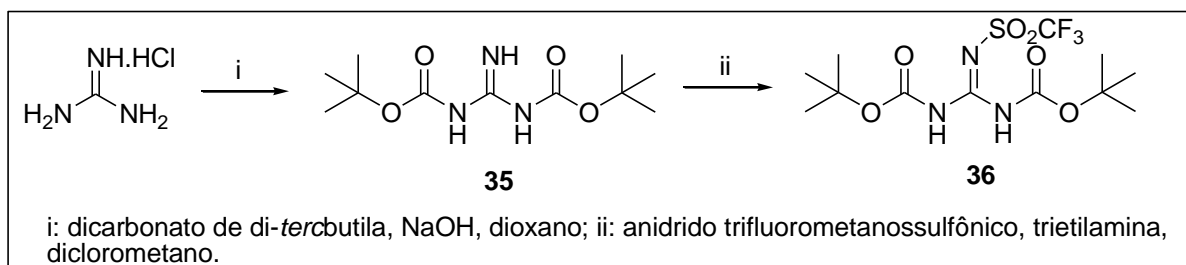
**Esquema 4 - Plano de síntese para obtenção das arilguanidinas 41-44.**



A obtenção do reagente *N,N'*-di(*tert*-butoxicarbonil)-*N''*-(trifluorometanossulfonyl)guanidina (**36**) empregado para a síntese de **37-40** foi possível a partir de duas etapas de síntese. Inicialmente o cloridrato de guanidíneo foi submetido a uma reação com dicarbonato de di-*tert*butila, na presença de

hidróxido de sódio, o que levou à formação de **35**. Este, após reação com anidrido trifluorometanossulfônico, forneceu o agente guanilante **36** (**Esquema 5**).

**Esquema 5 - Plano de síntese para obtenção do agente guanilante 36.**

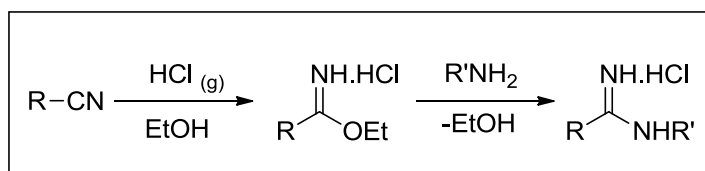


### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 Síntese das 3,4-diaminobenzamidinas (4 e 6)

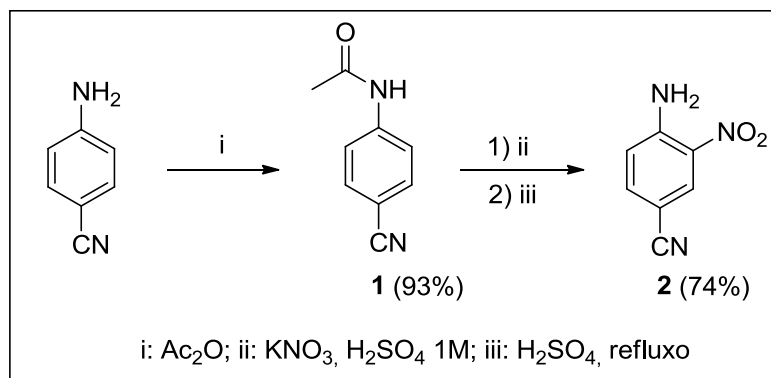
O método de Pinner é o método clássico para a obtenção de amidinas a partir de nitrilas (SHRINER, 1944). O grupamento nitrila inicialmente é protonado pelo ácido clorídrico gasoso presente no meio, e em seguida, seu carbono eletrofílico sofre ataque nucleofílico do etanol do meio. O intermediário imidato formado, que pode ou não ser isolado, reage então com uma amina para gerar a amidina, como pode ser observado no **Esquema 6** abaixo (SANTOS *et al.*, 2006).

**Esquema 6 – Síntese de amidinas a partir de método de Pinner**



As 3,4-diaminobenzamidinas **4** e **6** foram sintetizadas a partir do método descrito acima, seguindo-se a rota sintética utilizada por Farley e colaboradores (1993), e Göker e colaboradores (2005), respectivamente. Inicialmente, a 4-aminobenzonitrila foi convertida em seu derivado acetilado a partir de sua reação com anidrido acético, sob aquecimento brando, o que forneceu o derivado **1** com 93% de rendimento, após poucos minutos de reação. O intermediário amídico obtido foi submetido a uma reação de nitração, na presença de  $\text{KNO}_3$  e  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado a  $0^\circ\text{C}$ , e subsequente hidrólise ácida, na presença  $\text{H}_2\text{SO}_4$  e refluxo, o que permitiu a obtenção de **2**. Os intermediários **1** e **2**, apresentados no **Esquema 7** a seguir, foram caracterizados por suas faixas de fusão, que foram comparadas com as descritas na literatura (FARLEY *et al.*, 1993).

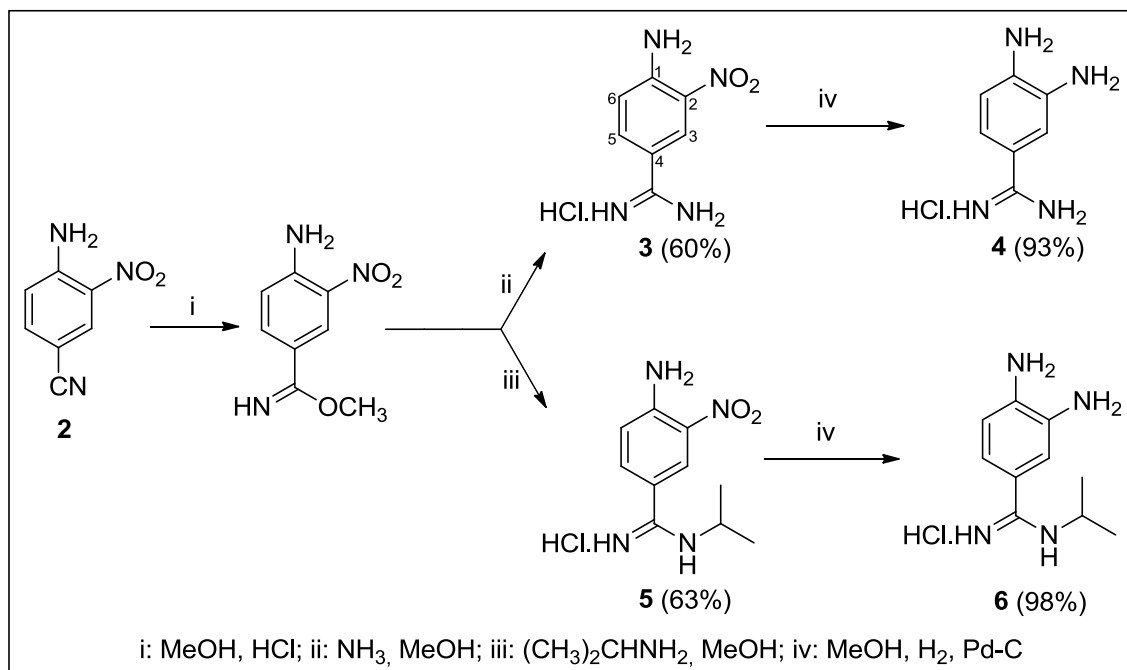
### Esquema 7 – Obtenção de 1 e 2.



O derivado nitrado obtido foi convertido em seu derivado imidato, a partir de sua reação com cloreto de hidrogênio em metanol anidro. A obtenção do produto foi possível a partir da montagem de um sistema que permitiu o borbulhamento do cloreto de hidrogênio na solução metanólica contendo o intermediário **2**. Após 30 minutos de borbulhamento, o sistema foi vedado e a mistura reagente foi mantida sob agitação magnética por 4 dias, à temperatura ambiente. Vale ressaltar a importância em se utilizar o solvente anidro, já que a água presente no meio poderia atuar como nucleófilo, formando um éster ao invés do derivado imidato de interesse.

O intermediário imidato obtido foi novamente solubilizado em metanol anidro, e desta vez, submetido a um sistema de borbulhamento por amônia, o que levou à obtenção da nitrobenzamidina **3** com 60% de rendimento. A reação do mesmo intermediário imidato com isopropilamina, em metanol, forneceu a nitro-*N*-isopropilbenzamidina **5**, em condições de refluxo após 3 horas de reação, com 63% de rendimento. A hidrogenação catalítica dos compostos nitrados **3** e **5**, permitiu a obtenção das diaminobenzamidinas **4** e **6**, respectivamente com 93% e 98% de rendimento, após 4 horas de reação, como é apresentado no **Esquema 8** a seguir, sendo estas substâncias utilizadas na próxima etapa de reação sem prévia purificação.

### Esquema 8 – Obtenção das benzamidas 4 e 6.



Os valores das faixas de fusão das nitro e diaminobenzamidas, assim como seus dados de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C foram comparados com os descritos na literatura (FARLEY *et al.*, 1993; GÖKER *et al.*, 2005), e o resultado destas análises permitiu a caracterização química correta das substâncias obtidas.

Nos espectros na região do infravermelho de **3**, **4**, **5** e **6**, puderam ser observadas bandas características de cloridrato entre 3134-3052, 3200-3031, 3161-2942 e 3379-2941 cm<sup>-1</sup>, respectivamente, o que é uma forte evidência da formação das amidinas. Além destas, bandas típicas de deformação axial de C=C de aromático foram observadas entre 1600-1465 cm<sup>-1</sup>, em todos os casos. As bandas referentes à ligação C=N de **3**, **4**, **5** e **6** foram registradas em 1685, 1641, 1685 e 1689 cm<sup>-1</sup>, respectivamente.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **3** puderam ser evidenciados os sinais referentes aos hidrogênios do grupo amidino (dois sinais largos em δ 9,38 e 9,12 ppm). Os três hidrogênios aromáticos foram registrados em 8,62 ppm (simpleto referente a H-3), 7,87 ppm (duplete referente a H-5, *J* = 8,4 Hz) e 7,19 (duplete referente a H-6, *J* = 9,0 Hz). Os hidrogênios do grupo amino foram observados na forma de um simpleto em 8,17 ppm. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **3**, o carbono do grupamento

amidino foi registrado em 163,53 ppm, e os seis carbonos aromáticos, entre 149,14-113,25 ppm.

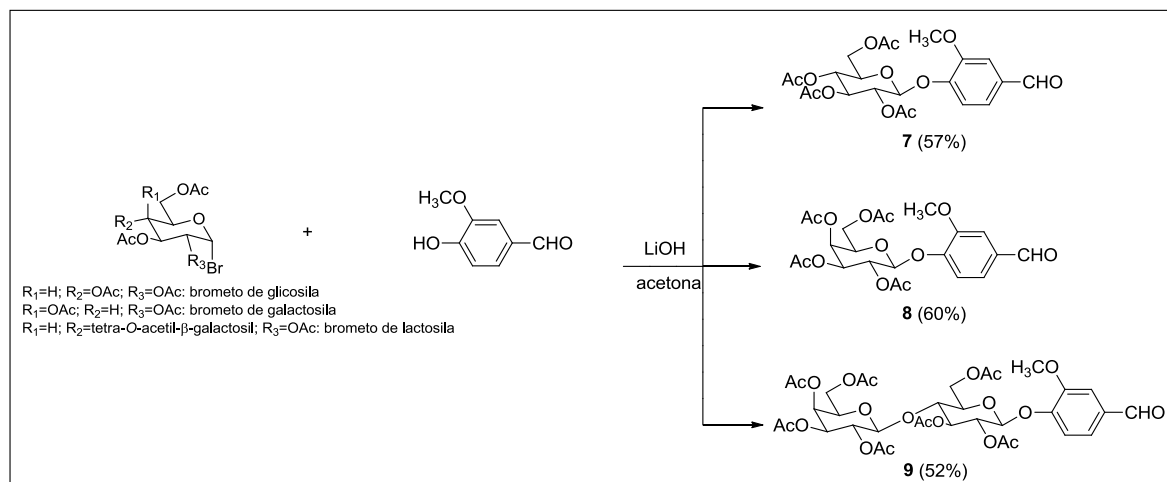
No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **5** os sinais correspondentes ao grupo isopropila foram registrados em 4,07 (sinal largo referente a H-8) e 1,23 (sinal largo referente a H-9). No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **5**, o sinal referente a C-8 foi observado em 44,97 ppm e aquele referente a C-9, em 21,53 ppm.

Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de **4** e **6** foram observados dois simpletos correspondentes aos dois grupos amino de cada composto: 5,44 e 3,43 ppm e 5,53 e 4,92 ppm, respectivamente. A análise dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **4** e **6** também é compatível com as identidades químicas das substâncias. Os sinais referentes a C-7 de **4** e **6** foram registrados em 165,51 ppm e 162,0 ppm, respectivamente.

### 3.2 Síntese dos glicosídeos 7, 8 e 9

Para a obtenção dos glicosídeos **7**, **8** e **9**, apresentada no **Esquema 9** a seguir, foi empregada uma adaptação de um método descrito na literatura, que envolve a reação do íon fenóxido com o brometo de glicopiranosila. A base empregada para obtenção do fenóxido foi o hidróxido de lítio, uma vez que a literatura relata melhores rendimentos para esta reação quando da utilização desta base (CONCHIE et al., 1957; IGARASHI, 1977; FISHER & MECHEL, 1916).

### Esquema 9 – Obtenção dos glicosídeos 7, 8 e 9.



Primeiramente, o hidróxido de lítio promove a desprotonação da hidroxila fenólica do 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído formando o nucleófilo fenóxido, que promove um ataque ao carbono anomérico dos brometos de glicosila, galactosila e lactosila peracetilados, preparados a partir da técnica descrita por CONCHIE *et al.* (1957), com a formação dos glicosídeos **7**, **8** e **9**, respectivamente.

Na **Tabela 5** abaixo são mostrados os rendimentos obtidos para cada glicosídeo, a partir do brometo correspondente, e a técnica de purificação empregada em cada caso.

**Tabela 5 – Rendimentos das sínteses dos glicosídeos 7, 8 e 9.**

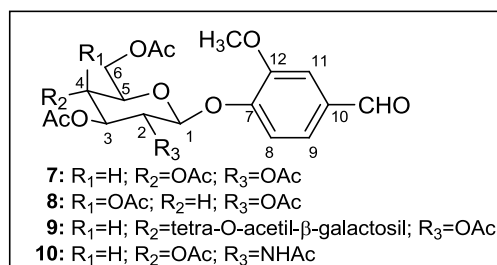
Composto	Método de purificação	Rendimento a partir do brometo correspondente (%)
<b>7</b>	Recristalização	57
<b>8</b>	Recristalização	60
<b>9</b>	CCS	52

Nos espectros na região do infravermelho dos glicosídeos, puderam ser observadas bandas referentes à deformação axial dos grupos carbonila dos grupamentos acetila em 1753, 1752 e 1741  $\text{cm}^{-1}$  e bandas referentes à deformação axial das carbonilas aldeídicas em 1694, 1693 e 1687  $\text{cm}^{-1}$ , referentes a **7**, **8** e **9** respectivamente. As



bandas referentes à deformação C=C de aromáticos foram registradas entre 1600 e 1465  $\text{cm}^{-1}$ , conforme esperado.

**Figura 8:** Estruturas químicas dos glicosídeos **7-10**



Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de **7**, **8** e **9** foram observados, em cada um, um simpleto referente ao hidrogênio do grupo aldeído em 9,89, 9,89 e 9,88 ppm, respectivamente. Os três hidrogênios aromáticos de cada glicosídeo foram registrados entre 7,0 e 7,5 ppm, sendo os sinais de H-9 e H-11 parcialmente sobrepostos e H-8 como um duplete. Os hidrogênios referentes ao grupamento metoxila de **7**, **8** e **9** foram observados na forma de simpletos em 3,86, 3,90 e 3,88 ppm, respectivamente. Os hidrogênios metílicos dos grupos acetila foram registrados na forma de simpletos entre 2,07-2,04 ppm (glicosídeo **7**), 2,17-2,02 (glicosídeo **8**) e 2,15-1,97 (glicosídeo **9**). Para o glicosídeo **7**, foram observados sete sinais referentes aos hidrogênios da unidade sacarídica da molécula, sendo H-2 e H-3 registrados na forma de um multiplete entre 5,34 e 5,28 ppm, H-4 na forma de um tripleto em 5,13 ppm com  $J = 6,8$  Hz, H-1 na forma de um duplete em 5,09 ppm com  $J = 6,4$  Hz, H-6 e H-6' na forma de dupletos duplos respectivamente a 4,27 ppm com  $^2J = 12,4$  Hz e  $^3J = 5,2$  Hz e 4,18 ppm com  $^2J = 12,4$  Hz e  $^3J = 2,4$  Hz. O sinal referente a H-5 foi observado como um multiplete entre 3,85-3,70 ppm. Para o galactosídeo **8**, H-3 foi registrado na forma de um duplo duplete em 5,12 ppm com  $J(ax-ax) = 10,4$  Hz e  $J(ax-eq) = 3,6$  Hz, e H-4 como um duplete em 5,46 ppm com  $J = 2,8$  Hz. Para o lactosídeo **9**, foram observados quatorze sinais referentes aos hidrogênios sacarídicos da molécula.

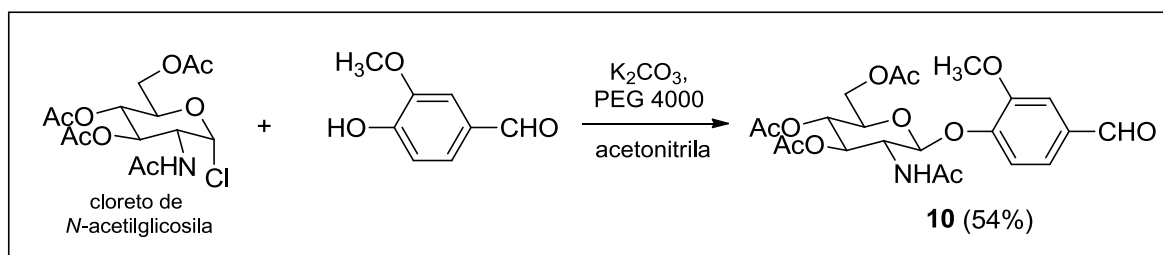
Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos glicosídeos **7**, **8** e **9** mostraram vários sinais referentes aos carbonos carbonílicos dos grupos acetila entre 170,35-169,35, 170,33-169,35 e 170,38-169,10 ppm, respectivamente, e um sinal referente ao carbono carbonílico do grupo aldeído em 190,89 ppm para as três substâncias. Os

seis sinais correspondentes aos carbonos aromáticos foram registrados, nos três casos, entre 151,29 e 110,77 ppm. Os sinais referentes aos carbonos anoméricos de **7**, **8** e **9** foram observados, respectivamente, em 99,73, 100,35 e 99,35 ppm, e aqueles referentes aos carbonos metílicos do grupo acetila foram registrados próximos de 20 ppm.

### 3.3 Síntese do glicosídeo **10**

O cloreto de *N*-acetilglicosila peracetilado foi preparado a partir da reação entre a *N*-acetilglicosamina e excesso de cloreto de acetila, sendo o produto obtido utilizado na próxima etapa sem prévia purificação. Após a formação de um intermediário peracetilado da *N*-acetilglicosamina, o cloreto de hidrogênio produzido *in situ* permitiu a obtenção do derivado cloreto correspondente com 85% de rendimento (HORTON, 1973), e uma vez obtido, o produto foi submetido a uma reação com 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído, na presença de carbonato de potássio e PEG 4000. O PEG 4000 atua, de forma semelhante a um éter de coroa, complexando o cátion potássio e deixando o ânion carbonato mais disponível para desprotonar a hidroxila fenólica do nucleófilo, aumentando o rendimento e a velocidade da reação (LIOTTA & HENRY, 1973).

**Esquema 10 – Obtenção do glicosídeo **10**.**



O glicosídeo **10** foi obtido com 54% de rendimento, após recristalização em álcool isopropílico, na forma de um sólido branco. Sua faixa de fusão foi determinada e está de acordo com aquela descrita na literatura.

O espectro no infravermelho de **10** apresentou uma banda referente à deformação axial da ligação N-H do grupo amida em 3292 cm<sup>-1</sup>. A deformação correspondente à

carbonila deste mesmo grupo foi observada em  $1671\text{ cm}^{-1}$  e aquela referente à carbonila do grupo aldeído foi registrada em  $1690\text{ cm}^{-1}$ .

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **10** observou-se um duplete em 5,86 ppm com  $J = 8,0$  Hz, referente ao hidrogênio amídico. O sinal referente ao simpleto gerado pelos hidrogênios metílicos do grupo acetila foi registrado em 1,96 ppm. Os três sinais correspondentes aos hidrogênios aromáticos também foram devidamente identificados: H-11 foi registrado em 7,42 ppm, H-9, como um duplo duplete em 7,41 ppm ( $^3J = 10,4$  Hz e  $^4J = 1,6$  Hz) e H-8, como um duplete em 7,22 ppm ( $J = 8,0$  Hz).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **10** pode-se observar um sinal correspondente à carbonila do grupo amida em 169,40 ppm e outro sinal em 23,30 referente ao carbono metílico deste mesmo grupo. O sinal característico da carbonila aldeídica foi registrado em 190,89 ppm.

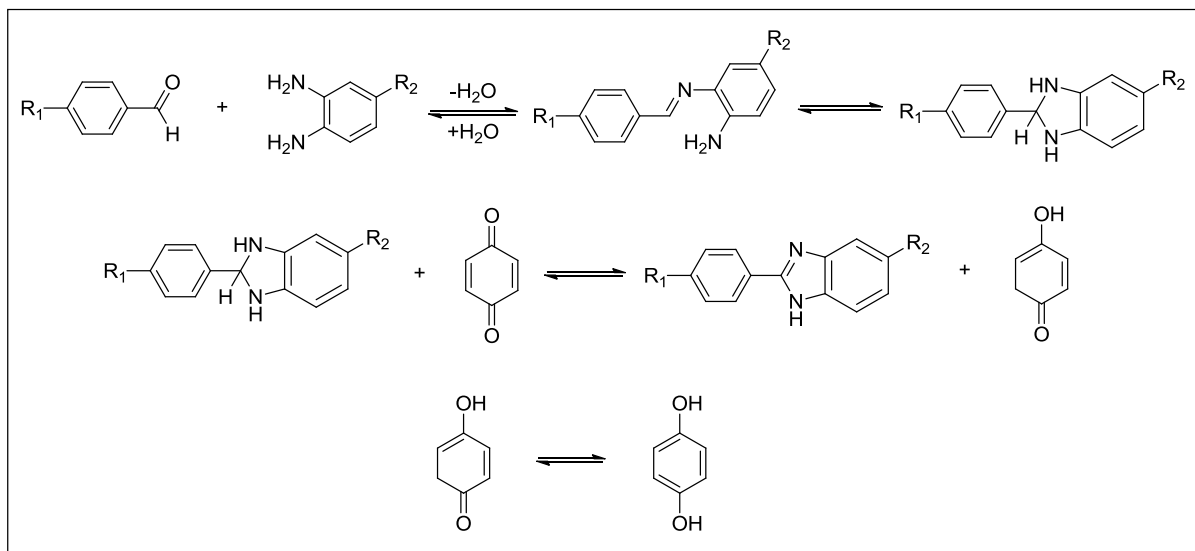
### 3.4 Síntese das benzamidas 11-18

Há vários métodos de síntese de benzimidazóis descritos na literatura, e a maior parte deles envolve a condensação de um *orto*-diaminobenzeno com um ácido carboxílico, éster, nitrila, cloreto de acila ou aldeído, na presença de um catalisador (GRENDA *et al.*, 1965). Benzimidazóis podem ser obtidos pela reação entre aldeídos e um derivado de *orto*-diaminobenzeno na presença de oxidantes como  $\text{HNO}_3$ , nitrobenzeno, quinonas, dentre outros. Yadagiri e Lown (1990) relataram a síntese de benzimidazóis com vários grupos substituintes, obtendo rendimentos de 65 a 90%. Nesta reação, a base de Schiff inicialmente formada sofre uma ciclização oxidativa para formar o benzimidazol.

Esta reação inicia-se com o ataque nucleofílico de um dos grupos amino ao carbono carbonílico do aldeído com a conseqüente formação de uma imina após a perda de uma molécula de água. O ataque nucleofílico do segundo grupo amino leva à formação de um intermediário, que é oxidado pela *p*-benzoquinona, agente oxidante empregado nas reações, originando o benzimidazol e uma molécula de hidroquinona, como pode ser observado no **Esquema 11** a seguir. A principal força motriz para a formação do produto consiste na aromatização tanto do anel

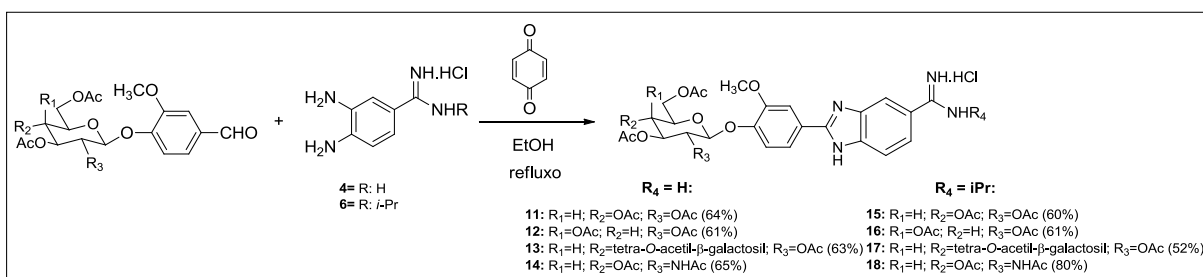
benzimidazólico obtido quanto da hidroquinona gerada a partir do agente oxidante empregado (EYNDE *et al.*, 1995).

### Esquema 11 – Etapas de formação dos benzimidazóis.



A obtenção das benzamidas **11-18**, derivados benzimidazólicos, apresentada no **Esquema 12** a seguir, foi realizada a partir da condensação entre os glicosídeos **7-10** e as benzamidas **4** e **6** previamente sintetizadas, na presença de *p*-benzoquinona. O tempo da reação foi de aproximadamente 4 horas, sob refluxo em etanol, e após seu término o produto bruto obtido foi submetido à purificação por CCS, o que possibilitou o isolamento dos produtos de interesse. Várias técnicas de recristalização foram tentadas, entretanto não se obteve sucesso com nenhuma delas no sentido de se isolar os benzimidazóis puros. Todos os produtos foram, então, purificados por cromatografia em coluna de sílica.

### Esquema 12 – Obtenção das benzamidas 11-18.



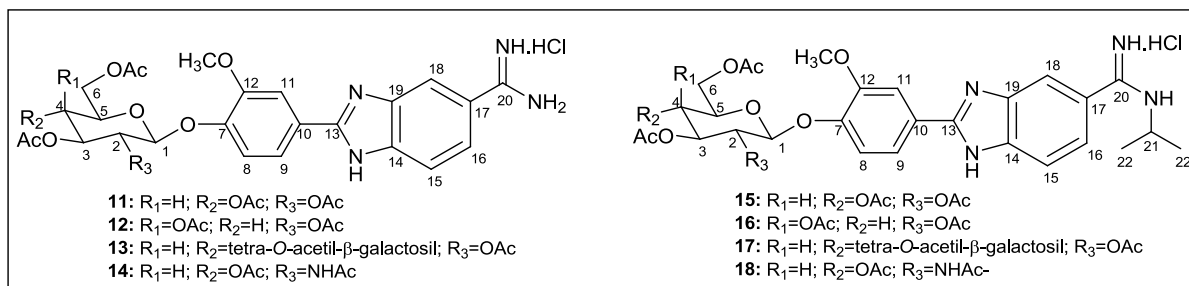
Todos os produtos foram obtidos com rendimentos maiores que 60%, exceto o composto **17**, obtido com 52% de rendimento. Os benzimidazóis inéditos sintetizados tiveram seu poder rotatório específico além de suas faixas de fusão determinados.

Nos espectros no infravermelho dos compostos **11-18** pode-se observar bandas características dos principais grupos químicos presentes nas substâncias, como bandas típicas de cloridrato, bandas referentes à deformação axial das carbonilas dos grupos acetila e aquelas que correspondem à deformação axial da ligação C=N do grupo amidino, dentre outras. Na **Tabela 6** abaixo são mostrados os valores (em  $\text{cm}^{-1}$ ) das principais bandas que sugerem adequadamente a identidade química dos benzimidazóis **11-18**.

**Tabela 6 – Valores das principais bandas no infravermelho das benzamidas 11-18.**

Composto	NH.HCl ( $\text{cm}^{-1}$ )	C=O ( $\text{cm}^{-1}$ )	C=N ( $\text{cm}^{-1}$ )
<b>11</b>	3340-3119	1740	1675
<b>12</b>	3117	1741	1675
<b>13</b>	3348-3119	1740	1675
<b>14</b>	3110	1740	1663
<b>15</b>	3072	1743	1660
<b>16</b>	2979	1744	1669
<b>17</b>	3366-3083	1742	1672
<b>18</b>	3296-3098	1729	1663

**Figura 9 – Estruturas químicas das benzamidinas 11-18.**



Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de **11** e **15** foram observados simpletos referentes aos hidrogênios benzimidazólicos em 13,75 e 13,88 ppm, além de sinais relativos aos seus hidrogênios amidínicos na forma de sinais largos em 9,31 e 9,50 ppm, respectivamente. Os seis sinais correspondentes aos hidrogênios aromáticos, assim como aqueles relativos aos doze hidrogênios dos grupos acetila foram devidamente registrados, indicando corretamente o padrão benzimidazólico ligado à unidade sacarídica peracetilada proposta. Ambos sinais referentes a H-1 de **11** e **15** foram observados na forma de dupletos em 5,53 ppm ( $J = 8$  Hz). A presença de um duplete em 1,32 ppm ( $J = 6,4$  Hz) referente a H-22, com integral correspondente a seis hidrogênios, confirma a presença do grupo *N*-isopropila de **15**. Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **11** e **15** observou-se, respectivamente, um sinal em 166,07 e 167,06 ppm, o que caracteriza a presença do carbono amidínico C-20 nos compostos. Os sinais referentes às carbonilas dos grupos acetila de **11** e **15** foram registrados, respectivamente, entre 169,92-168,95 e 169,93-168,96 ppm. Os sinais correspondentes a C-21 e C-22 do grupo *N*-isopropila de **15** foram observados respectivamente em 44,96 e 21,30 ppm.

A partir da análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de **12** e **16** também pode-se observar dois sinais característicos dos hidrogênios benzimidazólicos em 13,80-13,71 e 13,85 ppm, respectivamente. Os sinais referentes aos hidrogênios amidínicos também foram observados: dois simpletos largos (9,32 e 9,09 ppm) relativos aos quatro hidrogênios amidínicos de **12** e um simpleto largo (9,62 ppm) relativo aos três hidrogênios amidínicos de **16**. Os seis sinais que caracterizam o sistema aromático das substâncias foram devidamente registrados e os doze hidrogênios referentes aos grupos acetila de **12** e **16** foram observados, na forma de simpletos, entre 2,17-1,96 ppm. O duplete referente a H-22 do derivado **16** foi

observado em 1,31 ppm ( $J = 6,4$  Hz). Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **12** e **16** foram observados sinais característicos do carbono amidínico C-20: 167,71 e 162,45 ppm, respectivamente. Os sinais relativos às carbonilas dos grupos acetila de **12** e **16**, foram respectivamente registrados entre 169,35-169,09 e 169,93-169,06 ppm. O sinal referente a C-21 foi observado em 44,95 ppm e aquele correspondente a C-22, em 21,29 ppm, para o composto **16**.

Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de **13** e **17**, os sinais correspondentes aos hidrogênios benzimidazólicos foram observados em 13,70 e 13,76 ppm, respectivamente. Os simpletos largos registrados em 9,17 (referente a quatro hidrogênios) e 9,45 ppm (referente a três hidrogênios) correspondem aos hidrogênios amidínicos de **13** e **17**, respectivamente. Os seis sinais que caracterizam o sistema aromático das substâncias também foram devidamente registrados e os vinte e um hidrogênios referentes aos grupos acetila de **13** e **17** foram observados, na forma de vários simpletos, entre 2,10-1,91 e 2,04-1,88 ppm, respectivamente. A presença de um duplete em 1,28 ppm ( $J = 6,4$  Hz) indicou a presença do grupo *N*-isopropila de **17**. Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **13** e **17** os sinais característicos do carbono amidínico C-20 foram registrados, respectivamente, em 166,09 e 162,48 ppm. Os sinais característicos das sete carbonilas dos grupos acetila de **13** e **17**, foram respectivamente registrados entre 170,13-169,04 e 170,13-169,05 ppm. Os dois sinais relativos a C-21 e C-22 foram observados em 44,96 e 21,29 ppm, respectivamente, para o composto **17**.

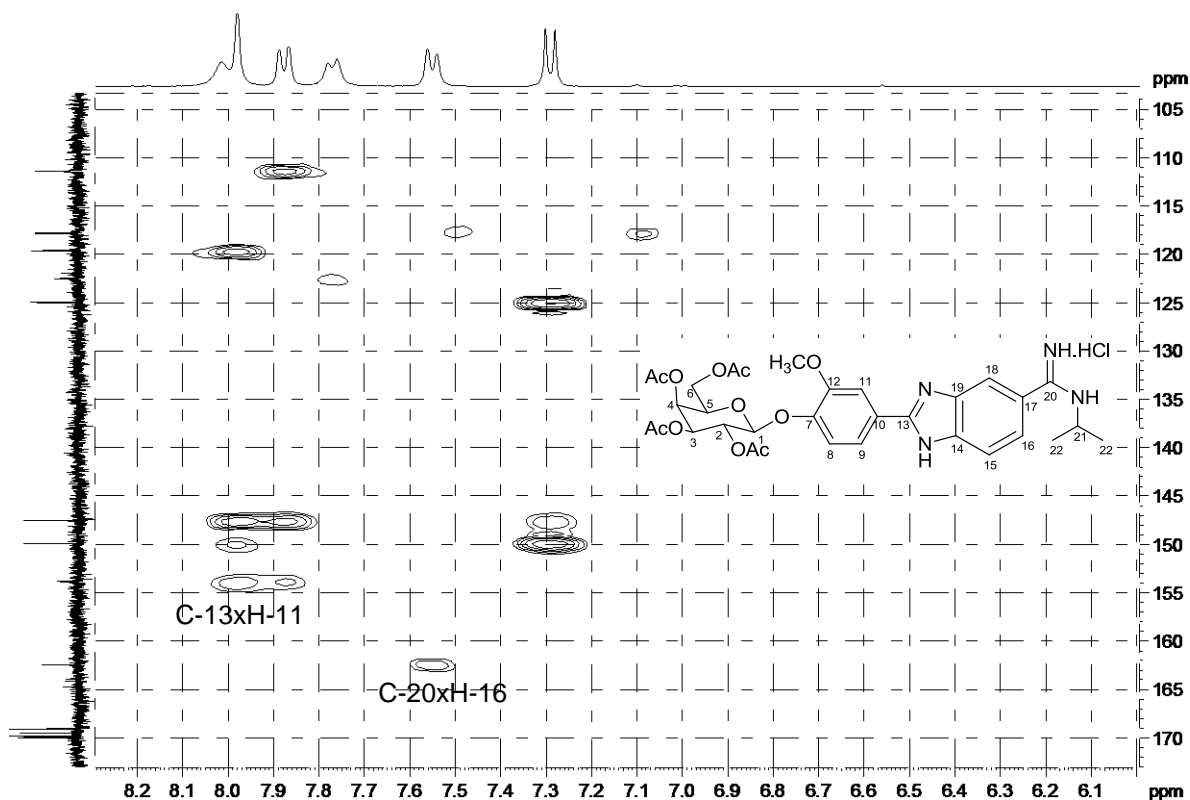
Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de **14** e **18**, os simpletos referentes aos hidrogênios benzimidazólicos foram registrados em 13,78 e 13,76 ppm, e os sinais relativos aos seus hidrogênios amidínicos em 9,21 ppm (referente a quatro hidrogênios) e 9,46 ppm (referente a três hidrogênios), respectivamente, na forma de simpletos largos. Foram registrados, para os dois compostos, seis sinais correspondentes aos hidrogênios aromáticos, e dentre eles, observou-se um duplete referente ao hidrogênio (NH) do grupo acetamida. Os sinais correspondentes a H-1 de **14** e **18** foram observados na forma de um duplete, ambos registrados em 5,47 ppm ( $J = 8,0$  e 8,4 Hz). Os sinais correspondentes aos nove hidrogênios dos grupos acetila foram observados entre 2,06-2,00 ppm e 2,03-1,90 ppm, e aqueles relativos aos três hidrogênios dos grupos acetamida foram registrados, na forma de um simpleto,

ambos em 1,86 ppm, respectivamente para os compostos **14** e **18**. Observou-se, ainda, um duplete em 1,28 ppm ( $J = 6,4$  Hz) referente a H-22 para o composto **18**.

Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **14** e **18** observaram-se dois sinais referentes às carbonilas dos grupos acetamida e acetila, registrados em 169,97 e 169,64-169,32 ppm e 169,99 e 169,66-169,33 ppm respectivamente. Os sinais correspondentes a C-20 foram observados em 166,15 e 162,49 ppm, respectivamente para **14** e **18**. Os carbonos metílicos dos grupos acetamida de **14** e **18** foram registrados em 22,66 e 22,68 ppm, e os carbonos metílicos dos grupos acetila, entre 20,51-20,34 e 20,53-20,36 ppm. Observou-se, ainda, um sinal em 44,99 (C-21) e em 21,32 (C-22) para o composto **18**, o que caracteriza a presença de seu grupo *N*-isopropila.

A atribuição dos hidrogênios aromáticos foi possível a partir da interpretação do mapa de contornos HMBC e COSY das substâncias. Inicialmente foi observada uma correlação entre C-7 e H-11, além da correlação entre C-20 e H-16 no mapa de contornos HMBC das benzamidinas obtidas, como pode ser observado para o derivado **16**.

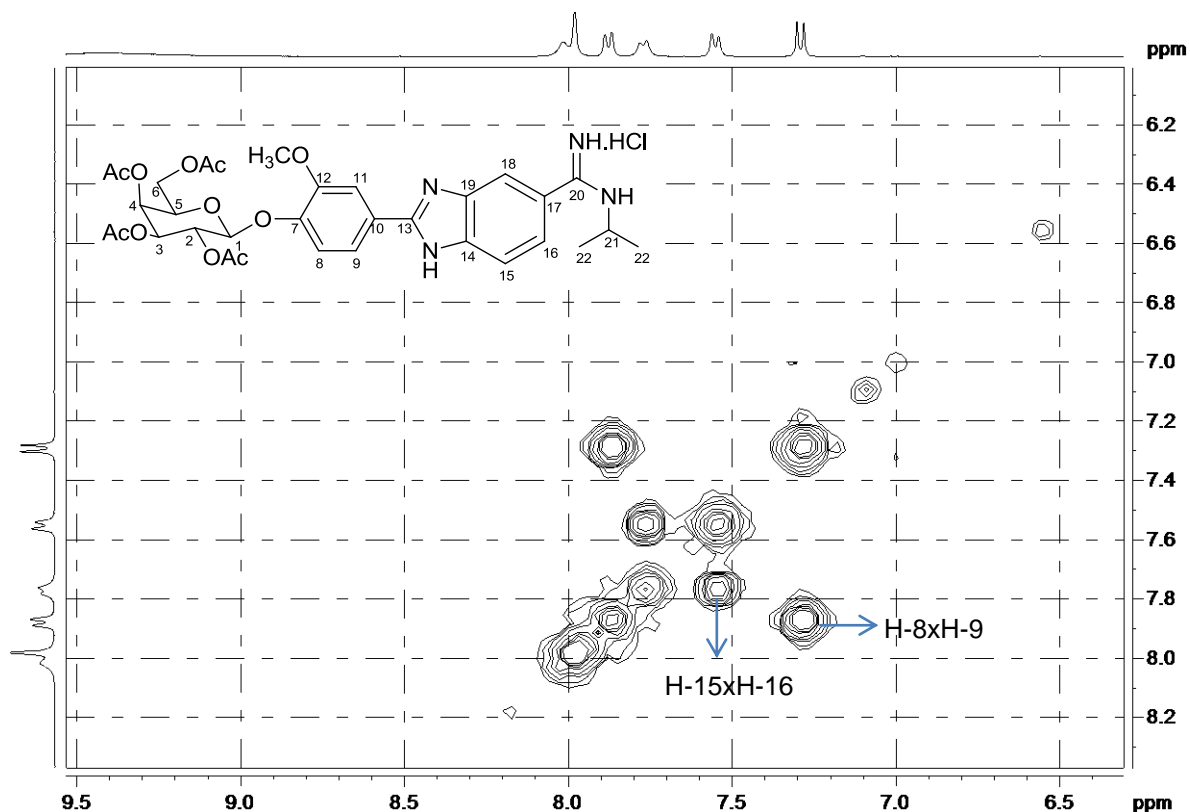
**Figura 10 – Mapa de contornos HMBC do derivado 16.**





A partir da atribuição de H-16, sua correlação com H-15 pode ser observada no mapa de contornos COSY dos derivados, como pode ser observado para a benzamidina **16**.

**Figura 11 – Mapa de contornos COSY do derivado 16.**



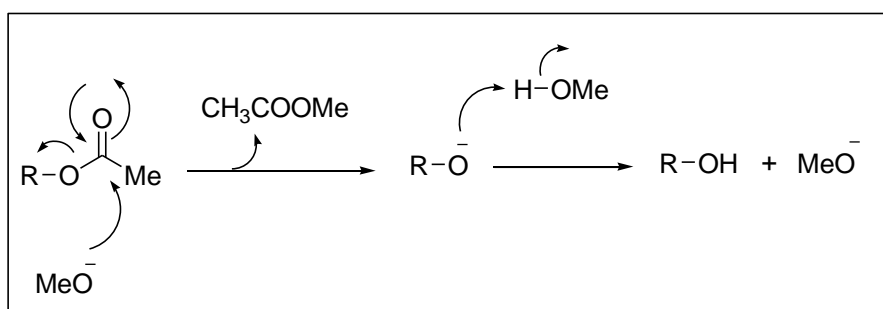
Além disso, a correlação entre H-8 e H-9 também pode ser observada, o que permitiu a atribuição destes dois sinais.

Em todos os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  puderam ser observados seis sinais correspondentes aos carbonos da porção monossacarídica para **11**, **12**, **14**, **15**, **16** e **18**, e doze sinais referentes aos carbonos da porção dissacarídica para **13** e **17**.

### 3.5 Síntese das benzamidas 19-26

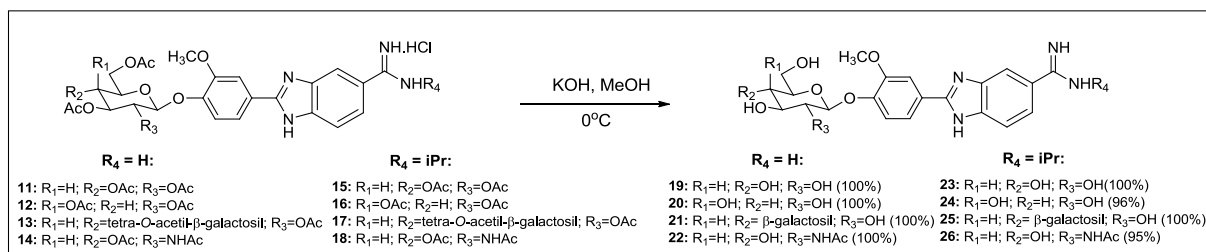
Para a desacetilação das benzamidas **11-18** foi utilizada uma adaptação do método de Zemplén (LICHTENTHALER *et al.*, 1974). Nesta reação de transesterificação, um glicosídeo acetilado pode ser completamente desacetilado em poucos minutos, à temperatura ambiente e até mesmo a baixas temperaturas, usando-se apenas quantidades catalíticas de metóxido de sódio (CONCHIE, 1957). Uma proposta de mecanismo para essa reação é mostrada no **Esquema 13** a seguir.

**Esquema 13 – Proposta mecanística para a desacetilação das benzamidas 11-18.**



As benzamidas acetiladas **11-18** foram então, submetidas a tratamento com solução metanólica de hidróxido de potássio, uma adaptação da técnica descrita acima, sob banho de gelo, fornecendo os derivados desacetilados **19-26** com rendimentos acima de 95%, conforme apresentado no **Esquema 14** abaixo.

**Esquema 14 – Obtenção das benzamidas 19-26.**



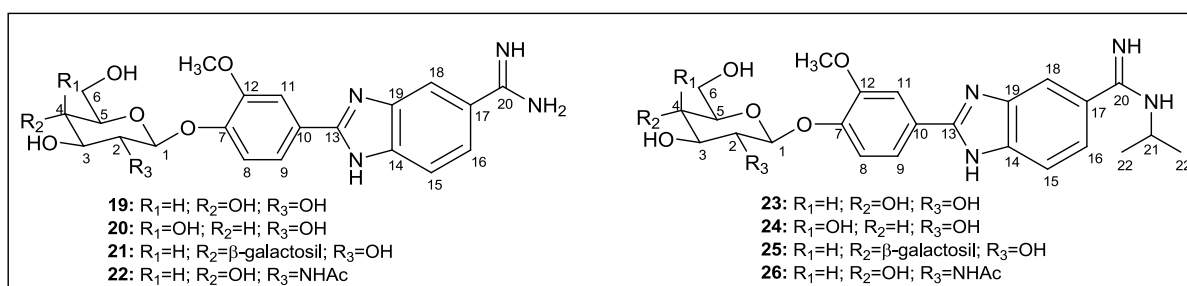
Todos os benzimidazóis desacetilados inéditos obtidos tiveram seu poder rotatório específico, além de suas faixas de fusão determinados.

A principal confirmação do sucesso da reação, evidenciada pela análise dos espectros no infravermelho de **19-26**, consiste no aparecimento de bandas referentes à deformação axial dos grupos hidroxila, concomitantemente ao desaparecimento das bandas correspondentes à deformação axial das carbonilas dos grupos acetila. As bandas correspondentes aos principais grupos presentes nos compostos são apresentadas na **Tabela 7**.

**Tabela 7 – Valores das principais bandas no infravermelho das benzamidas 19-26.**

Composto	O-H (cm <sup>-1</sup> )	C=N (cm <sup>-1</sup> )
<b>19</b>	3132	1675
<b>20</b>	3156	1673
<b>21</b>	3198	1674
<b>22</b>	3241	1681
<b>23</b>	3123	1669
<b>24</b>	3122	1669
<b>25</b>	3232	1668
<b>26</b>	3234	1668

**Figura 12 – Estruturas químicas das benzamidas 19-26.**



Nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H dos compostos **19-26** não se observou a presença de sinais referentes aos hidrogênios metílicos dos grupos acetila observados nos intermediários **11-18**, mais uma evidência da total desacetilação dos bezimidazóis

peracetilados. De modo geral, os espectros apresentaram sinais compatíveis com os hidrogênios dos grupamentos hidroxila agora presentes nos compostos. Os demais sinais relativos aos hidrogênios que comprovam inequivocamente a identidade química da série de substâncias obtidas, como os sinais referentes aos hidrogênios benzimidazólicos, aromáticos e aqueles referentes à unidade sacarídica, também foram devidamente identificados nos espectros. Na **Tabela 8** a seguir são apresentados os deslocamentos químicos e a multiplicidade dos principais sinais característicos dos compostos **19-26**.

**Tabela 8 – Deslocamentos químicos dos principais hidrogênios das benzamidas 19-26.**

Composto	H benzimidazólico (ppm)	H amidínicos (ppm)	H aromáticos (ppm)	H-1 (ppm)
<b>19</b>	13,66 (sl)	9,31; 9,04 (sl)	8,11-7,24	5,03 (d; $J = 6,4$ Hz)
<b>20</b>	13,58 (sl)	9,30; 8,99 (sl)	8,11-7,24	4,99 (d; $J = 7,6$ Hz)
<b>21</b>	-	9,33; 9,00 (sl)	8,13-7,28	5,41 (d; $J = 7,6$ Hz)
<b>22</b>	-	9,41; 9,10 (sl)	8,17-7,33	5,17 (d; $J = 8,4$ Hz)
<b>23</b>	-	-	7,99-7,26	5,05 (d; $J = 7,2$ Hz)
<b>24</b>	13,72 (sl)	9,51; 8,99 (sl)	8,00-7,27	5,02 (d; $J = 8,0$ Hz)
<b>25</b>	-	9,33; 9,00 (sl)	7,99-7,27	5,32 (d; $J = 7,6$ Hz)
<b>26</b>	-	-	7,99-7,28	5,13-5,11

Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **19-26** também não foram observados os sinais referentes aos carbonos carbonílicos dos grupos acetila observados nos intermediários peracetilados **11-18**. Coerentemente, os sinais correspondentes aos carbonos metílicos destes mesmos grupos também não foram registrados no espectro, evidências inequívocas da obtenção dos compostos desacetilados. Sinais relativos aos principais grupos presentes na série de substâncias obtidas foram devidamente observados e atribuídos, como aqueles referentes a C-20, aos carbonos aromáticos, aos carbonos sacarídicos e do grupo metoxila presentes. Na

**Tabela 9** abaixo podem ser observados os deslocamentos químicos dos carbonos dos principais grupos presentes nas benzamidas desacetiladas obtidas.

**Tabela 9 – Deslocamentos químicos dos principais carbonos das benzamidas 19-26.**

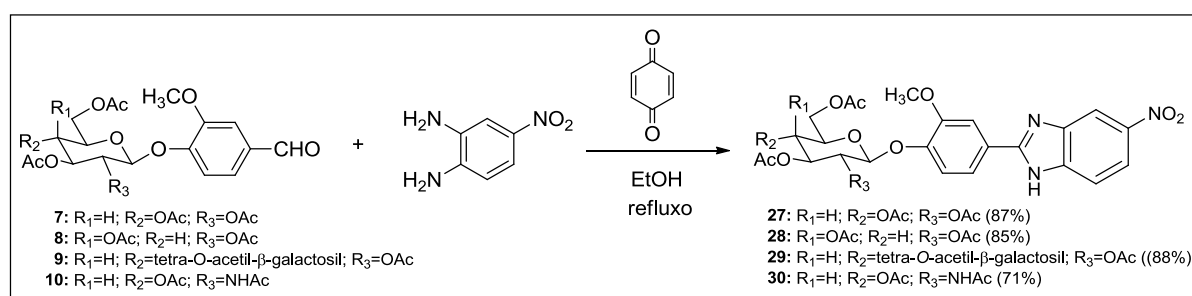
Composto	C-20 (ppm)	OCH <sub>3</sub> (ppm)	C-1 (ppm)
<b>19</b>	166,12	55,87	99,60
<b>20</b>	166,15	55,87	100,21
<b>21</b>	166,20	56,04	99,29
<b>22</b>	165,89	56,17	99,63
<b>23</b>	162,23	55,68	99,44
<b>24</b>	162,39	55,78	100,09
<b>25</b>	162,48	55,83	99,13
<b>26</b>	162,29	56,32	99,34

Para os compostos **22** e **26**, também foram registrados os sinais referentes à carbonila e ao carbono metílico do grupo acetamido. Os sinais correspondentes às carbonilas de **22** e **26** foram registrados em 169,27 e 169,29 ppm, e aqueles correspondentes aos carbonos metílicos, em 23,68 e 23,09 ppm, respectivamente. A condição de desacetilação empregada não é suficiente para a conversão do grupo acetamido na amina correspondente, já que a ligação amídica é mais forte (pois seu carbono carbonílico é menos eletrofílico devido à ressonância com o par de elétrons do nitrogênio) e conseqüentemente requer condições mais drásticas para que ocorra a quebra.

### 3.6 Síntese dos nitrobenzimidazóis 27-30

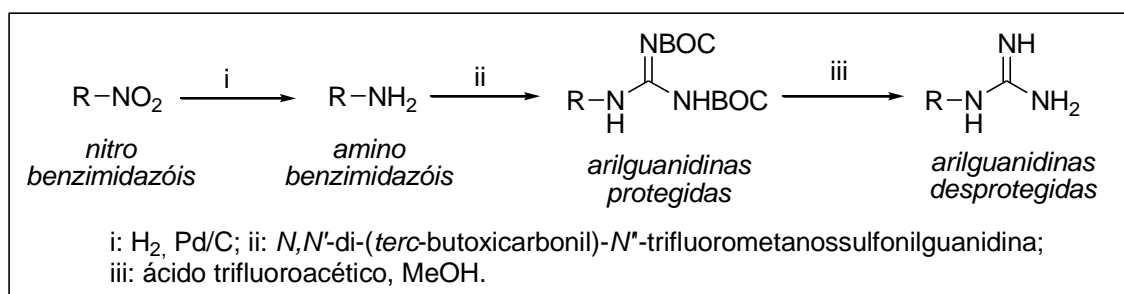
Os nitrobenzimidazóis **27-30** foram sintetizados utilizando-se o mesmo método aplicado para a obtenção das benzamidas **11-18**, entretanto, os glicosídeos **7-10** foram submetidos, neste caso, a reações com o 4-nitro-*orto*-fenilenodiamina, ao invés das diaminobenzamidas **4** e **6**.

**Esquema 15 – Obtenção dos nitrobenzimidazóis 27-30.**



Os nitrobenzimidazóis, após serem submetidos a reação de hidrogenação catalítica, forneceriam os derivados reduzidos, que seriam intermediários-chaves para a obtenção das arilguanidinas propostas. Após a obtenção dos derivados amino mencionados, estes, por reação com um agente guanilante adequado forneceriam as arilguanidinas ainda na forma protegida, que após remoção do grupo protetor, permitiriam a obtenção das substâncias de interesse, como é mostrado no **Esquema 16** abaixo.

**Esquema 16 – Obtenção das arilguanidinas a partir dos nitrobenzimidazóis.**



Todos os nitrobenzimidazóis inéditos foram obtidos com bons rendimentos (**27**: 87%; **28**: 85%; **29**: 88%; **30**: 71%), após purificação por CCS. Além disso, os compostos tiveram seu poder rotatório específico e suas faixas de fusão determinados.

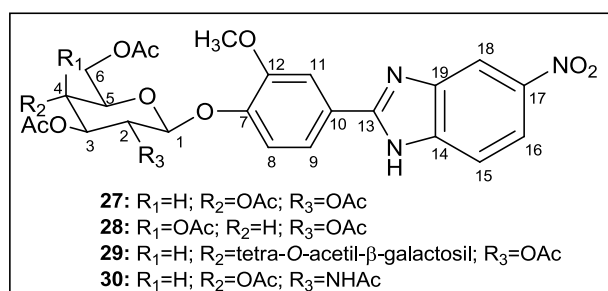
Nos espectros no infravermelho de **27-30** puderam ser observadas bandas indicativas da presença do grupo nitro nas substâncias. Além destas, bandas típicas dos principais grupos presentes nos nitrobenzimidazóis foram observadas, como aquelas referentes à deformação da carbonila dos grupos acetila e aquelas correspondentes à ligação C=C dos anéis aromáticos, dentre outras. Na **Tabela 10** a seguir podem ser observados os valores destas principais bandas.

**Tabela 10 – Valores das principais bandas no infravermelho dos nitrobenzimidazóis 27-30.**

Composto	C=O (cm <sup>-1</sup> )	C=C (cm <sup>-1</sup> )	NO <sub>2</sub> (cm <sup>-1</sup> )
<b>27</b>	1745	1606, 1496, 1471	1496, 1340
<b>28</b>	1742	1606, 1494, 1470	1494, 1334
<b>29</b>	1742	1607, 1496, 1471	1496, 1340
<b>30</b>	1743, 1662	1606, 1556, 1471	1493, 1330

Para o derivado **30** foi observada um banda em 1662 cm<sup>-1</sup>, referente à deformação axial da carbonila do grupamento acetamida, e outra em 1625 cm<sup>-1</sup>, correspondente à deformação angular da ligação N-H deste mesmo grupo.

**Figura 13 – Estruturas químicas dos nitrobenzimidazóis 27-30.**



Nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H de **27** e **30** foram observados seis sinais referentes aos hidrogênios aromáticos, todos registrados entre 8,5-7,0 ppm. Além destes, sinais correspondentes aos hidrogênios da unidade sacarídica, assim como aqueles referentes aos grupos metoxila e aos carbonos metílicos dos grupamentos acetila também foram devidamente observados e atribuídos aos compostos, o que permitiu a confirmação inequívoca de suas identidades químicas. Os deslocamentos

químicos, assim como as constantes de acoplamento dos principais hidrogênios dos nitrobenzimidazóis sintetizados estão apresentados na **Tabela 11** abaixo.

**Tabela 11 – Deslocamentos químicos dos principais hidrogênios dos nitrobenzimidazóis 27-30.**

Composto	OCH <sub>3</sub> (ppm)	H-1 (ppm)	OCOCH <sub>3</sub> (ppm)
<b>27</b>	3,87	5,06 (d; <i>J</i> = 7,2 Hz)	2,09-2,04
<b>28</b>	3,90	5,01 (d; <i>J</i> = 7,6 Hz)	2,16-2,03
<b>29</b>	3,78	5,21-5,11	2,15-1,97
<b>30</b>	3,89	5,47 (d; <i>J</i> = 8,0 Hz)	2,02-1,96

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **30** foi observado um sinal referente ao hidrogênio do grupo amido entre 8,14-8,08 ppm, além de um simpleto em 1,63 ppm correspondente ao grupo metila deste mesmo grupo.

A análise do espectro de RMN de <sup>13</sup>C dos nitrobenzimidazóis também confirma suas identidades químicas, o que pode ser observado pela presença de sinais referentes aos carbonos carbonílicos dos grupos acetato, aos carbonos aromáticos e aos carbonos correspondentes à unidade sacarídica, como pode ser observado na **Tabela 12** abaixo.

**Tabela 12 – Deslocamentos químicos dos principais carbonos dos nitrobenzimidazóis 27-30.**

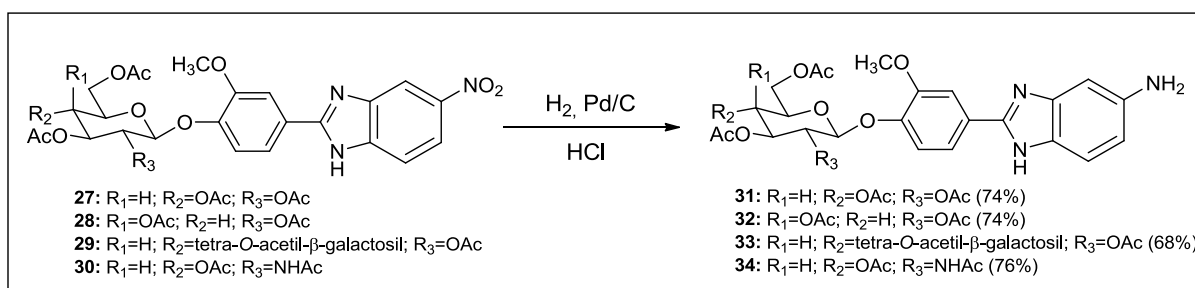
Composto	C=O (ppm)	C-1 (ppm)	OCH <sub>3</sub> (ppm)
<b>27</b>	170,83-169,47	100,13	56,29
<b>28</b>	170,52-169,66	100,80	56,28
<b>29</b>	170,57-169,16	99,68	56,36
<b>30</b>	169,81-169,16	97,73	55,97



### 3.7 Síntese dos aminobenzimidazóis 31-34

O método utilizado para a redução dos nitrobenzimidazóis **27-30** foi a hidrogenação catalítica, conforme é apresentado no **Esquema 17** abaixo, um dos mais usados para a redução de grupos nitro. O catalisador escolhido para a redução foi o paládio/carvão, um catalisador heterogêneo, por ser insolúvel no meio reacional. O paládio/carvão tem a capacidade de reduzir diferentes grupos funcionais sob condições suaves, como nitrilas, oximas, azidas e nitrocompostos, gerando as respectivas aminas primárias (CHARRUTHERS, 1986). Os compostos reduzidos **31-34** foram obtidos por hidrogenação catalítica na presença de HCl, conforme técnica descrita por Banks e colaboradores (2006). A utilização do método citado foi adotada uma vez que a hidrogenação catalítica dos nitrocompostos sem a adição do HCl levou à formação de vários subprodutos, observados por CCD.

**Esquema 17 – Obtenção dos aminobenzimidazóis 31-34.**

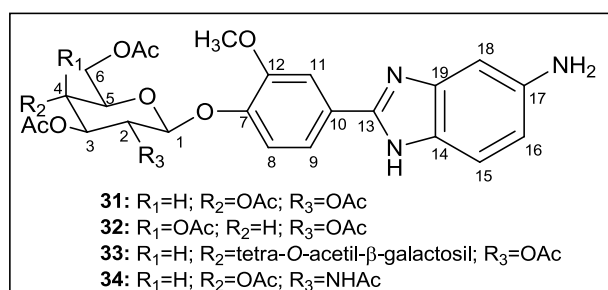


Após serem submetidos à purificação por CCS e obtidos com bons rendimentos (**31**: 74%; **31**: 74%; **32**: 68%; **33**: 76%), todos os benzimidazóis inéditos reduzidos tiveram seu poder rotatório específico e suas faixas de fusão determinados.

Nos espectros no infravermelho dos aminobenzimidazóis a ausência das bandas referentes aos grupos nitro é indicativa do sucesso da reação. Além disso, bandas correspondentes à deformação axial de N-H de amina foram observadas para todos os compostos, e aquelas relativas à deformação dos principais grupos descritos para os nitrobenzimidazóis também foram registradas, como se pode observar na **Tabela 13** a seguir.

**Tabela 13 – Valores das principais bandas no infravermelho dos aminobenzimidazóis 31-34.**

Composto	N-H amina (cm <sup>-1</sup> )	C=O (cm <sup>-1</sup> )	C=C (cm <sup>-1</sup> )
<b>31</b>	3369	1742	1592-1488
<b>32</b>	3362	1742	1542-1486
<b>33</b>	3369	1740	1546-1489
<b>34</b>	3364	1740	1546-1488

**Figura 14 – Estruturas químicas dos aminobenzimidazóis 31-34.**

Nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H de **31-34**, os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos sofreram um efeito de blindagem, pois foram, em todos os espectros, registrados em menores deslocamentos químicos (entre 7,71-6,51 ppm), em relação aos compostos nitrados, cujos sinais correspondentes foram observados entre 8,5-7,0 ppm. Tal efeito se deve à substituição do grupo nitro, um forte retirador de elétrons, pelo grupo amino, um doador de elétrons que promoveu a blindagem dos hidrogênios aromáticos. Na **Tabela 14** abaixo podem ser observados os deslocamentos químicos dos hidrogênios aromáticos dos compostos **31-34**, além de suas constantes de acoplamento e multiplicidades.

**Tabela 14 – Deslocamentos químicos (ppm) dos hidrogênios aromáticos dos compostos 31-34.**

Composto	H-11	H-8	H-15	H-9	H-18	H-16
<b>31</b>	7,63 (s)	7,43-7,37 (m)	7,43-7,37 (m)	7,04 (d, $J = 8,4$ Hz)	6,79 (s)	6,63 (d, $J = 8,4$ Hz)
<b>32</b>	7,64 (s)	7,42 (d; $J = 8,0$ Hz)	7,38 (d; $J = 8,4$ Hz)	7,06 (d, $J = 8,4$ Hz)	6,80 (s)	6,63 (d, $J = 8,0$ Hz)
<b>33</b>	7,70 (s)	7,59 (d; $J = 8,4$ Hz)	7,26 (d; $J = 8,4$ Hz)	7,16 (d, $J = 8,4$ Hz)	6,68 (s)	6,52 (d, $J = 8,4$ Hz)
<b>34</b>	7,69 (s)	7,58 (d; $J = 8,4$ Hz)	7,25 (sl)	7,19 (d, $J = 8,4$ Hz)	6,67 (s)	6,54 (d, $J = 8,0$ Hz)

Os sinais referentes aos hidrogênios anoméricos de **31**, **32**, **33** e **34** foram registrados em 4,95, 4,90, 5,39 e 5,35 ppm, e aqueles correspondentes aos hidrogênios metílicos dos grupamentos acetila, entre 2,04-2,01, 2,14-1,99, 2,10-1,90 e 1,99-1,93 ppm, respectivamente.

Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **31-34** foram observados sinais correspondentes aos principais carbonos característicos das substâncias, como aqueles referentes aos carbonos carbonílicos dos grupos acetila, aos carbonos sacarídicos, aos carbonos aromáticos, dentre outros. Na **Tabela 15** são apresentados os deslocamentos químicos dos principais carbonos que caracterizam os compostos.

**Tabela 15 – Deslocamentos químicos dos principais carbonos dos aminobenzimidazóis 31-34.**

Composto	C=O (ppm)	C-1 (ppm)	OCH <sub>3</sub> (ppm)
<b>31</b>	170,39-169,16	99,96	55,65
<b>32</b>	170,16-169,30	100,57	55,75
<b>33</b>	170,15-169,08	98,12	55,99
<b>34</b>	170,52-170,18	98,59	56,34

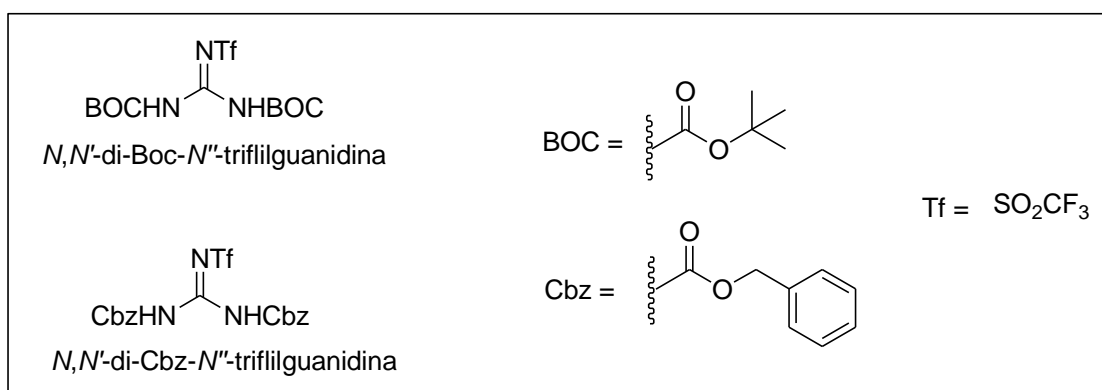
### 3.8 Síntese de *N,N'*-di-(*terc*-butoxicarbonil)-*N''*-trifluorometanossulfonilguanidina (36)

Por ser protonado no meio biológico devido à sua basicidade, o grupo guanidino é um componente estrutural muito importante em diversos compostos biologicamente ativos. Por isso, procedimentos sintéticos que permitam a obtenção de guanidinas com bons rendimentos sob condições reacionais brandas sempre foram de grande interesse na área da Química Medicinal.

Um dos primeiros métodos descritos para a síntese de guanidinas consiste na reação entre a amônia ou aminas com sais *S*-alquil/sotiourônicos. Mais recentemente, novos métodos envolvendo a reação entre a amônia e aminas com cianamidas, carbodiimidas, cloroformamidas, cloroformamidinas, dicloroisocianetos e ácidos aminoiminometanossulfônicos foram descritos (BERNATOWICZ *et al.*, 1993; KIM & QIAN, 1993; DRAKE *et al.*, 1994). A grande maioria desses métodos envolve a utilização de reagentes corrosivos ou tóxicos ou depende de condições drásticas como altas temperaturas ou a presença de bases fortes, que muitas vezes compromete a integridade química dos produtos obtidos ou dos materiais de partida empregados nas sínteses (POSS *et al.*, 1992).

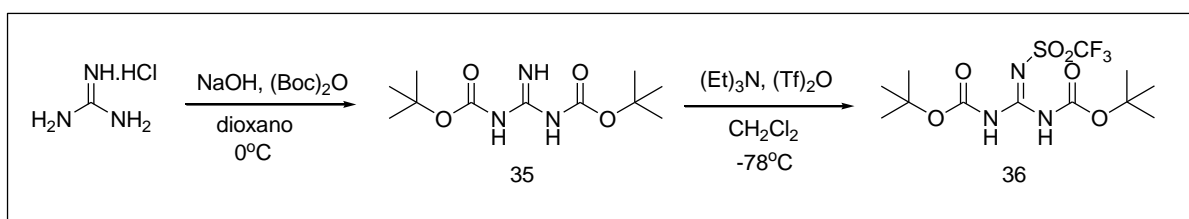
Feichtinger e colaboradores (1998) descreveram duas trifilguanidinas protegidas como novos agentes guanilantes: *N,N'*-di-Boc-*N''*-trifilguanidina e *N,N'*-di-Cbz-*N''*-trifilguanidina (**Figura 13**). Ambas são facilmente e eficientemente obtidas a partir de guanidinas protegidas, que por sua vez podem ser geradas a partir do cloridrato de guanidina, um reagente barato e de fácil acesso.

**Figura 15** – Estruturas químicas de dois novos agentes guanilantes.



Neste trabalho, o agente guanilante inicialmente escolhido foi o *N,N*-di-Boc-*N'*-trifililguanidina, que foi obtido a partir do cloridrato de guanidina. Inicialmente, este material de partida foi submetido a uma reação com o dicarbonato de di-*terc*butila na presença de hidróxido de sódio, o que permitiu a obtenção da guanidina protegida *N,N*-di-(*terc*-butoxicarbonil)guanidina (**35**) com 50% de rendimento, após purificação por CCS. O intermediário protegido **35** obtido, após reação com anidrido trifluorometanossulfônico na presença de trietilamina, forneceu o agente guanilante **36** com 48% de rendimento (**Esquema 18** mostrado abaixo), a ser utilizado na próxima etapa sintética. A faixa de fusão de **36** foi determinada e comparada àquela descrita na literatura, observando-se a devida coerência de seus valores (FEICHTINGER *et. al.*, 1998).

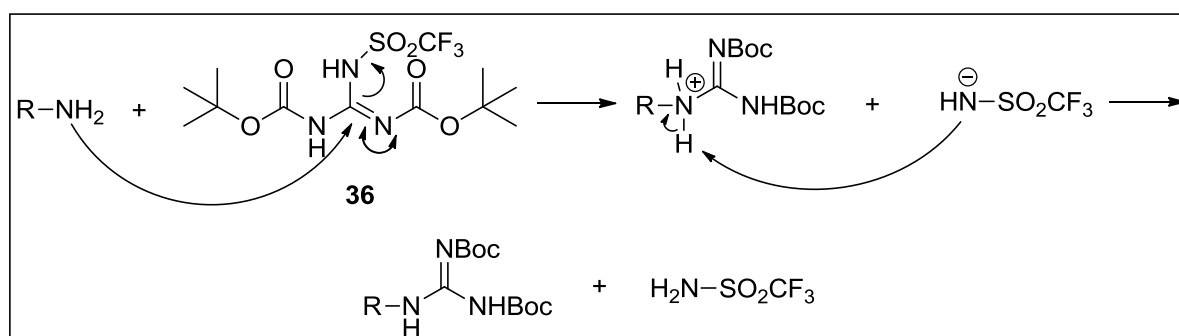
**Esquema 18 – Obtenção do agente guanilante 36.**



### 3.9 Síntese da arilguanidina 37

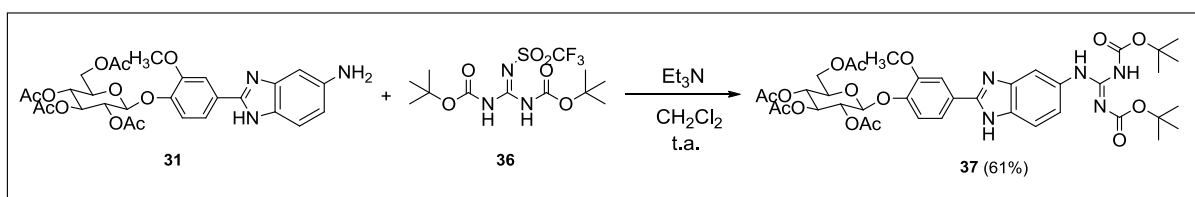
Tipicamente, a síntese de guanidinas envolve o tratamento de uma amina com um derivado amidínico eletrofílico, como por exemplo, o agente guanilante **36** previamente sintetizado, como pode ser observado no **Esquema 19** abaixo.

**Esquema 19 – Proposta mecanística para a síntese das arilguanidinas.**



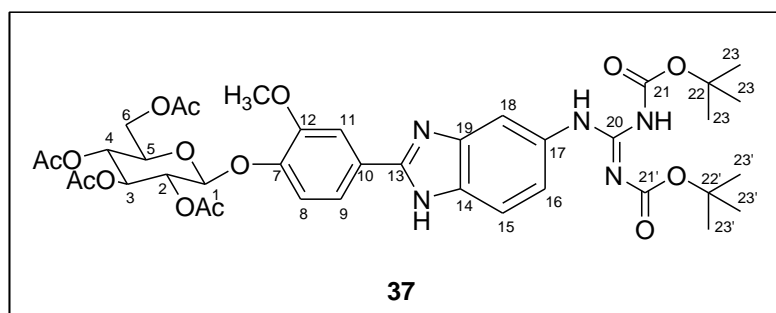
A arilguanidina **37** foi obtida a partir da reação do intermediário aminobenzimidazol **31** com o agente guanilante **36**, conforme mostrado no **Esquema 20** a seguir, após 48 horas, à temperatura ambiente. O produto foi isolado, após CCS, com 61% de rendimento. Sua faixa de fusão e poder rotatório específico foram determinados e a elucidação estrutural inequívoca da substância foi realizada por ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

**Esquema 20 – Obtenção da arilguanidina 37.**



No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **37** foram registrados dois sinais referentes aos hidrogênios do grupo guanidínio: um simpleto em 11,74 ppm correspondente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio do grupo carbamato e outro simpleto em 10,10 ppm relativo ao hidrogênio ligado ao nitrogênio aromático. Além dos sinais observados no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do material de partida **31** (como aqueles referentes aos seis hidrogênios aromáticos, aos três hidrogênios do grupo metoxila, aos doze hidrogênios metílicos do grupo acetato, além dos hidrogênios sacarídicos), outros sinais característicos de **37** puderam ser observados, como os dezoito hidrogênios metílicos referentes aos dois grupos carbamatos, ambos registrados na forma de simpletos, em 1,59 e 1,20 ppm. O sinal correspondente ao hidrogênio anomérico foi registrado em 5,95 ppm, com uma constante de acoplamento de 7,2 Hz, enquanto o simpleto referente aos três hidrogênios da metoxila foram observados em 3,86 ppm.

**Figura 16 – Estrutura química do derivado guanidínico 37.**

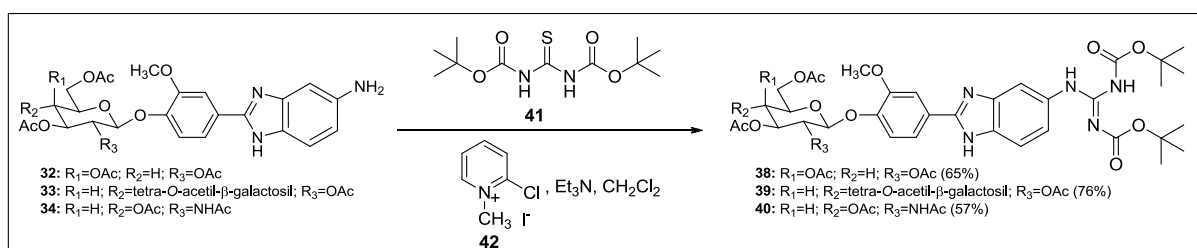


No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **37** pode-se observar um sinal referente a C-20 em 163,10 ppm, outro em 153,18 ppm referente a C-21' e outro em 142,08 ppm referente a C-21. Os sinais correspondentes a C-22' e C-22 foram, respectivamente, registrados em 84,27 e 80,18 ppm. Os outros sinais que confirmaram inequivocamente a presença do grupo guanidino na substância foram aqueles referentes aos carbonos metílicos presentes neste grupo, registrados entre 28,12-27,94. Os demais sinais registrados no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do intermediário **31** também foram devidamente observados no espectro de **37**, confirmando sua identidade química.

### 3.10 Síntese das arilguanidinas 38-40

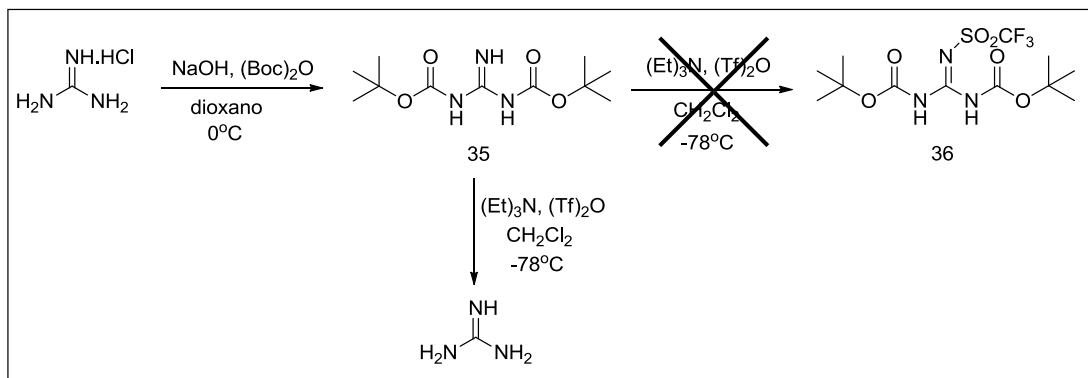
A síntese das arilguanidinas **38-40** foi realizada a partir de uma técnica diferente daquela empregada para a síntese de **37**. Aqui, os aminobenzimidazóis **32-34** foram submetidos a uma reação com *N,N*-di-(*terc*-butoxicarbonil)tiouréia (**41**) na presença de iodeto de 2-cloro-*N*-metilpiridina (**42**), conforme **Esquema 21** apresentado a seguir (YONG *et al.*, 1997).

**Esquema 21 – Obtenção das arilguanidinas 38-40.**



Esta nova técnica foi empregada para a síntese das arilguanidinas **38-40** frente ao insucesso da reprodução do agente guanilante **36**, utilizado na síntese da arilguanidina **37**. Na etapa de proteção do intermediário **35** com anidrido trifluorometanossulfônico, o produto obtido foi guanidina desprotegida (observado por CCD e análise no infravermelho), e não o agente de interesse **36**, como observado no **Esquema 22** a seguir.

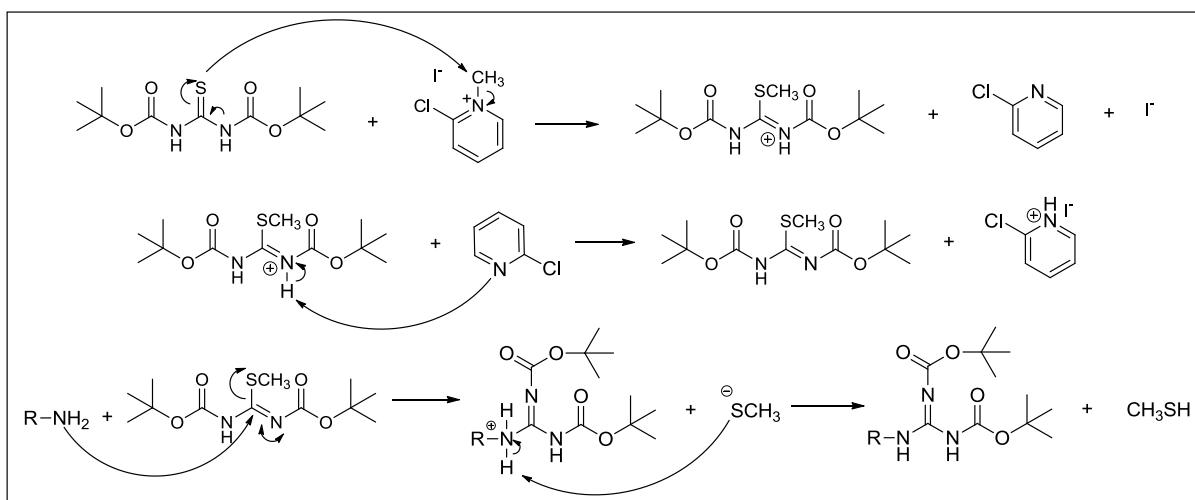
**Esquema 22 – Insucesso na reprodução do agente guanilante 36.**



Acredita-se que o novo lote do anidrido trifluorometanossulfônico adquirido comercialmente estivesse com uma alta concentração de ácido trifluorometanossulfônico (produto de hidrólise do anidrido, que é altamente instável), e que o ácido tenha degradado os grupos carbamato de **35**, e impossibilitado a obtenção de **36**.

Nesta nova técnica de guanilação empregada, o iodeto de 2-cloro-*N*-metilpiridina (**42**) atua como um transferidor de grupos metila para o derivado da tiouréia (**41**), transformando-o em uma forte espécie eletrofílica, capaz de sofrer um ataque nucleofílico de uma amina, levando à formação da guanidina correspondente, protegida na forma de um di-carbamato (LOOPER et al., 2011; ATHANASSOPOULOS et al., 2004). No **Esquema 23** abaixo é apresentada uma proposta mecanística para esta reação.

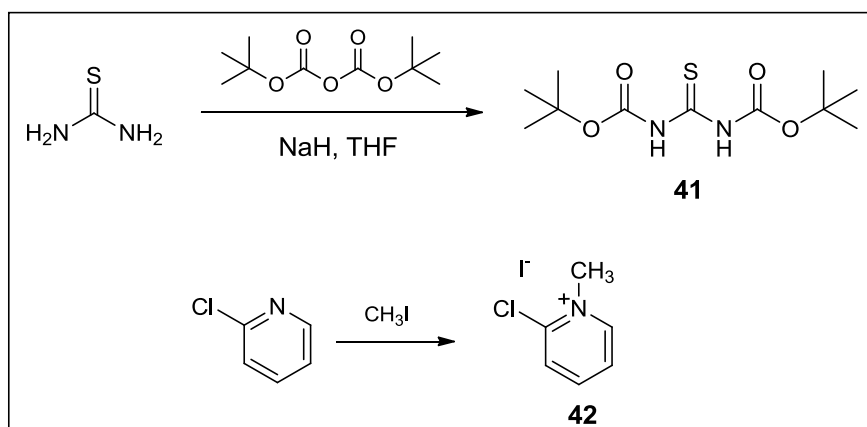
**Esquema 23 – Proposta mecanística para a síntese das arilguanidinas 38-40.**





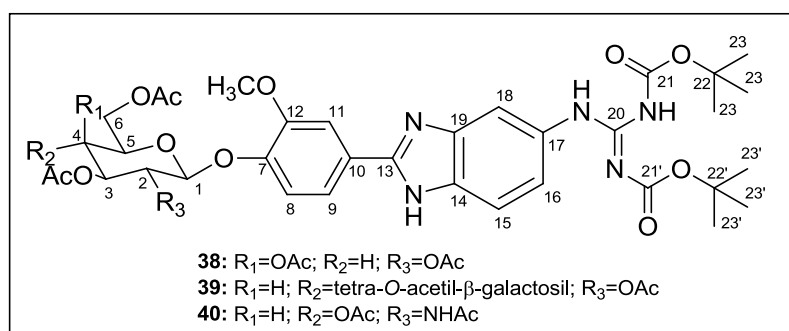
O reagente *N,N*-di-(*ter*cbutoxicarbonil)tiouréia (**41**) foi preparado a partir da reação entre a tiouréia com dicarbonato de di-*ter*cbutila, na presença de hidreto de sódio, sendo obtido com 65% de rendimento (EXPÓSITO *et al.*, 2001). Paralelamente, o reagente iodeto de 2-cloro-*N*-metilpiridina (**42**) foi obtido a partir da reação entre a 2-cloropiridina com iodometano, e o produto foi obtido na forma de um sólido amarelo, com 58% de rendimento (HASANI & WESTMAN, 2007).

**Esquema 24 – Síntese dos reagentes 41 e 42.**



As arilguanidinas **38-40** foram obtidas de forma mais rápida quando comparadas com a síntese de **37**, obtida a partir do agente guanilante **36**. Com a nova técnica empregada (reagentes **41** e **42**), os derivados guanidínicos protegidos na forma de carbamato foram obtidos após 4 horas de reação, com rendimentos maiores de 57%, após purificação por CCS.

**Figura 17 – Estruturas químicas dos derivados guanidínicos 38-40.**



As bandas referentes às principais deformações dos derivados guanidínicos obtidos foram adequadamente observadas em seus espectros no infravermelho. Além de

bandas típicas da deformação de C=C de aromáticos, também foram observadas bandas referentes à deformação dos grupos carbonila (grupos acetato) das substâncias.

Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das arilguanidinas **38-40** foram registrados dois simpletos referentes aos dois hidrogênios guanidínicos (NH) das substâncias. Além disso, foram devidamente registrados seis sinais correspondentes aos hidrogênios aromáticos, além de todos os sinais que comprovem a presença das unidades sacarídicas nos derivados. Os dois grupos carbamato presentes em cada derivado guanidínico foram comprovados diante do registro de dois simpletos (em 1,59 ppm e 1,20 ppm para os três derivados) com integrais indicando nove hidrogênios cada. Os hidrogênios metílicos dos grupos metoxila foram observados em 3,83, 3,83 e 3,80 ppm para **38**, **39** e **40**, respectivamente. Os hidrogênios metílicos dos grupos acetato também devidamente observados, indicando a peracetilação dos derivados obtidos. Na **Tabela 16** pode-se observar os deslocamentos químicos, assim como a multiplicidade dos hidrogênios aromáticos das substâncias.

**Tabela 16 – Deslocamentos químicos (ppm) dos hidrogênios aromáticos dos compostos 38-40.**

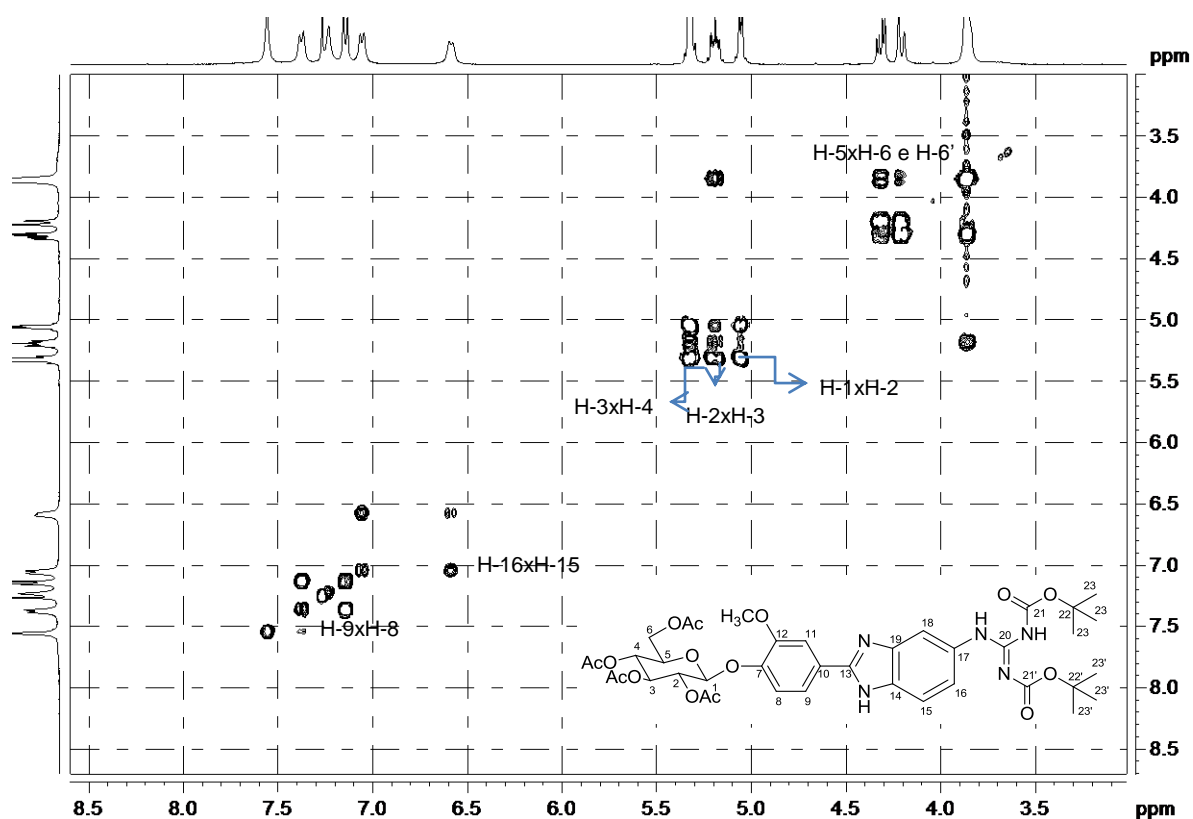
Composto	H-11	H-8	H-18	H-9	H-15	H-16
<b>38</b>	7,54 (s)	7,36 (d)	7,24 (s)	7,14 (d)	7,05 (d)	6,59 (d)
<b>39</b>	7,52 (s)	7,36 (d)	7,26 (s)	7,10-7,05 (m)	7,10-7,05 (m)	6,59 (d)
<b>40</b>	7,54 (s)	7,38-7,26 (m)	7,38-7,26 (m)	7,38-7,26 (m)	7,12-7,08 (m)	7,12-7,08 (m)

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **38**, **39** e **40** mostraram sinais correspondentes ao carbono guanidínico C-20, em 163,14 ppm para os três compostos. Os sinais referentes aos carbonos carbonílicos C-21 e C-21' (grupos carbamatos) foram observados em 28,15 e 27,95 ppm para **38**, em 28,13 e 27,95 ppm para **39** e em 28,16 e 27,99 ppm para **40**, comprovando inequivocamente a presença dos grupos

carbamato na unidade guanidínica dessas substâncias. Os sinais que comprovam a presença das unidades sacarídicas nos compostos também foram devidamente identificados: seis sinais foram observados para os derivados monossacarídicos **38** e **40**, enquanto doze sinais foram registrados para o derivado dissacarídico **39**.

As correlações observadas nos mapas de contornos COSY das arilguanidinas obtidas auxiliaram na atribuição dos sinais de hidrogênio destes derivados, especialmente dos hidrogênios aromáticos, como é observado no mapa do derivado **37**.

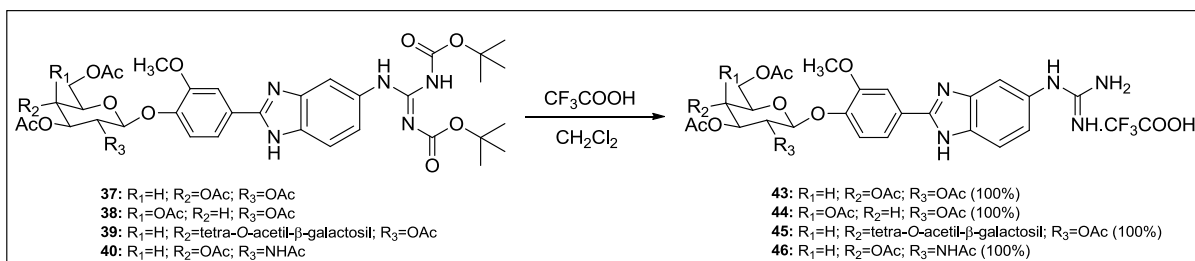
**Figura 18 – Mapa de contornos COSY de 37.**



### 3.11 Síntese das arilguanidinas 43-46

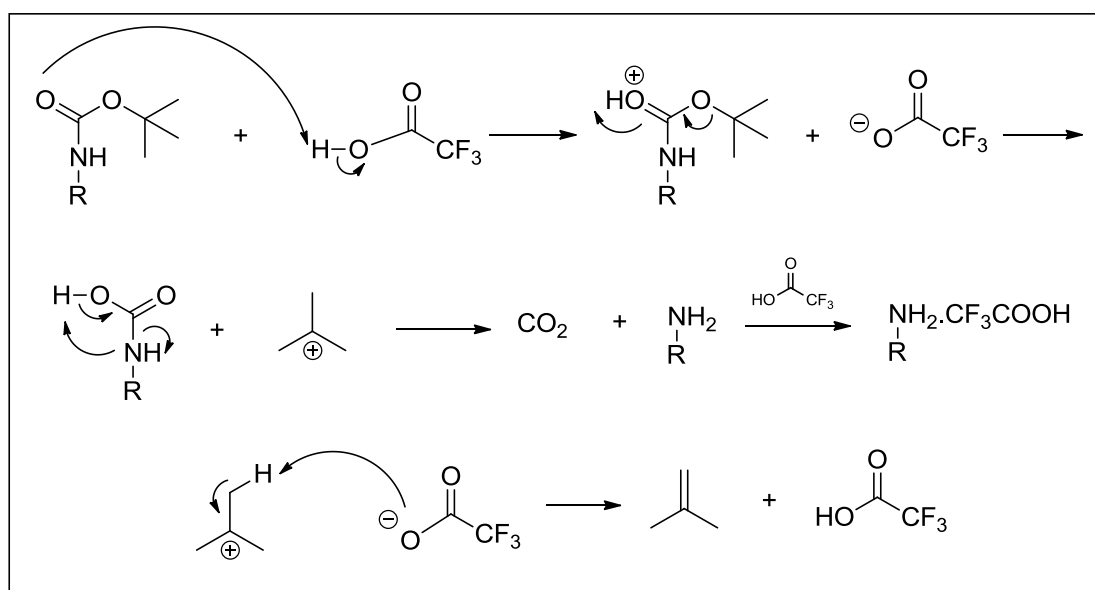
A desproteção das arilguanidinas **37-40**, para a obtenção dos derivados guanidínicos **43-46**, foi possível a partir de sua reação com ácido trifluoroacético, um ácido orgânico muito empregado com esta finalidade (MANETTI *et al.*, 2009).

### Esquema 25 – Obtenção das arilguanidinas 43-46.



Um mecanismo bastante aceito para esta reação e descrito na literatura baseia-se na protonação inicial da carbonila do grupo carbamato, pelo ácido trifluoroacético, seguida da eliminação do grupo *tert*-butila na forma de um carbocátion (relativamente estável por ser terciário). A descarboxilação do ácido carbâmico formado levaria à formação da amina livre (neste caso, guanidina livre), que é protonada por reação com o ácido trifluoroacético, em excesso na reação. O carbocátion terciário gerado é convertido no isobuteno, após abstração de um de seus prótons pelo trifluoroacetato presente no meio (ASHWORTH, COX e MEYRICK, 2010).

**Figura 19 – Proposta mecanística para a remoção dos grupos carbamato das arilguanidinas 37-40.**

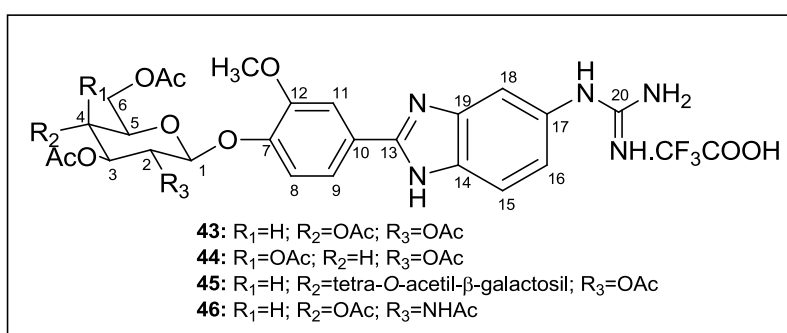


O ácido trifluoroacético é bastante empregado com este objetivo já que promove a desproteção dos grupos carbamato de forma rápida levando à obtenção do

respectivo produto desprotegido com excelentes rendimentos e com alto grau de pureza, devido à facilidade de remoção do ácido, por evaporação, do meio reagente.

As arilguanidinas livres **43-46** foram obtidas com rendimento quantitativo, a partir dos intermediários **37-40**, após 4 horas sob agitação à temperatura ambiente. Todos os derivados obtidos foram devidamente caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear.

**Figura 20 – Estruturas químicas das arilguanidinas 43-46.**



A análise dos espectros no infravermelho dos derivados guanidínicos obtidos permitiu se observar bandas de absorção de vários grupos presentes nessas substâncias. Bandas referentes à deformação axial da ligação C=N do grupo guanidino dos derivados são observadas em 1668 cm<sup>-1</sup> para **43**, 1667 cm<sup>-1</sup> para **44**, 1669 cm<sup>-1</sup> para **45** e 1661 cm<sup>-1</sup> para **46**. As bandas sugestivas de deformação axial de carbonila de éster também foram observadas para as quatro substâncias, indicando a presença dos grupos acetato nas unidades sacarídicas dos derivados obtidos.

Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H de **43-46** apresentaram um sinal largo correspondente aos três hidrogênios guanidínicos: para **43** e **46**, o sinal foi registrado em 7,43 ppm, e para **44** e **45**, em 7,42 ppm. Os sinais referentes aos hidrogênios metílicos dos grupos carbamato, observados para **37-40**, não foram mais observados para **43-46**, evidência do sucesso da remoção desses grupos. Os simpletos relativos aos hidrogênios metílicos dos grupos acetato foram devidamente observados nos espectros dos derivados **43-46**, comprovando a seletividade química do ácido trifluoroacético para a remoção dos grupos carbamato em relação aos grupos acetato para as substâncias em questão. Os seis hidrogênios aromáticos foram

devidamente identificados, além dos sinais relativos aos hidrogênios das unidades sacarídicas das arilguanidinas peracetiladas obtidas.

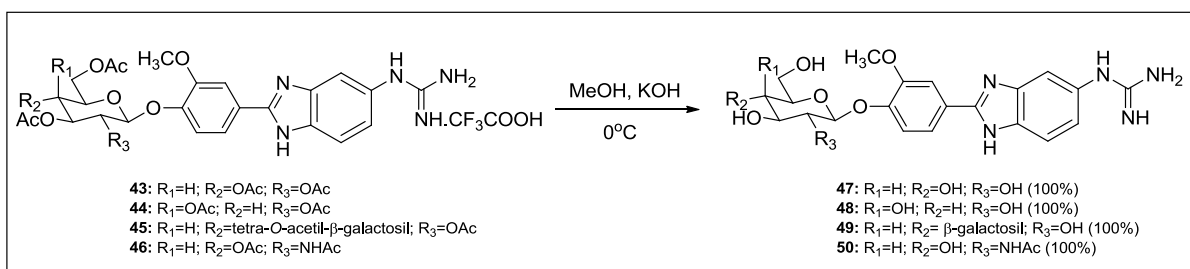
Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **43-46**, os sinais que comprovam a natureza peracetilada das substâncias obtidas foram registrados entre 170,10-168,96 ppm, referentes aos carbonos carbonílicos dos grupos acetato, bem como os sinais próximos a 20 ppm, referentes aos grupos metila respectivos. Os sinais correspondentes aos carbonos guanidínicos (C-20) destes derivados foram observados em 158,69 ppm para **43** e **44**, 158,64 ppm para **45** e 158,33 ppm para **46**. Os sinais referentes aos carbonos carbonílicos dos grupos carbamato (C-21 e C-21') assim como os sinais relativos aos carbonos metílicos destes mesmos grupos, observados nos espectros de **37-40**, não foram mais registrados para **43-46**, evidenciando inequivocamente a total remoção dos grupos carbamatos e consequente formação das guanidinas desprotegidas.

### 3.12 Síntese das arilguanidinas 47-50

A técnica empregada para a desacetilação das arilguanidinas **43-46** foi a mesma utilizada para a obtenção das benzamidas **19-26**, um método adaptado de Zemplén (LICHTENTHAKER *et al.*, 1974).

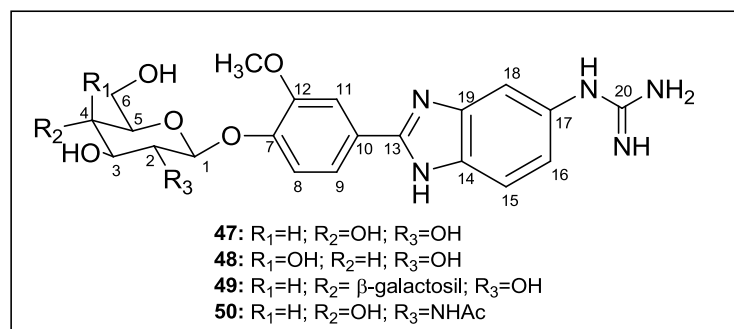
As arilguanidinas **43-46** foram submetidas a tratamento com solução metanólica de hidróxido de potássio, sob banho de gelo, o que forneceu os derivados desacetilados **47-50** com 100% de rendimento, conforme mostrado no **Esquema 26** abaixo.

**Esquema 26 – Obtenção das arilguanidinas desacetiladas 47-50.**



Todas as arilguanidinas desacetiladas foram obtidas como sólidos puros, e foram devidamente caracterizadas por técnicas espectrométricas.

**Figura 21 – Estruturas químicas das arilguanidinas 47-50.**



A principal evidência da obtenção das arilguanidinas finais **47-50**, fornecidas pela análise de seus espectros no infravermelho, foi o registro de bandas típicas de deformação axial de O-H concomitante ao desaparecimento das bandas correspondentes à deformação das carbonilas dos grupos acetato. As bandas referentes à deformação da ligação C=N dos grupos guanidínicos das substâncias também foram devidamente registradas: em 1670 cm<sup>-1</sup> para **47**, em 1667 cm<sup>-1</sup> para **48**, em 1668 cm<sup>-1</sup> para **49** e em 1662 cm<sup>-1</sup> para o derivado guanidínico **50**.

A análise dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H de **47-50** permitiu, novamente, a observação dos sinais largos referentes a três hidrogênios guanidínicos: em 7,29 ppm para **47**, em 7,48 ppm para **48**, em 7,42 ppm para **49** e em 7,45 ppm para **50**. O outro hidrogênio deste grupo (NH ligado ao anel aromático) foi registrado como um simpleto próximo a 10 ppm, para os quatro derivados. Os sinais correspondentes aos hidrogênios metílicos dos grupos acetato, registrados para **43-46**, não foram observados para **47-50**, evidenciando, conforme esperado, a total desacetilação das arilguanidinas finais obtidas. Foram registrados sete sinais referentes aos hidrogênios sacarídicos de **47**, **48** e **50**, derivados monossacarídicos, enquanto quatorze sinais foram observados para o derivado dissacarídico **50**. Os seis hidrogênios aromáticos das arilguanidinas obtidas foram devidamente observados, assim como um simpleto que comprova a presença do grupo metoxila em um dos anéis aromáticos das substâncias, como apresentado na **Tabela 17** abaixo.

**Tabela 17 – Deslocamentos químicos (ppm) dos hidrogênios aromáticos e metílicos (metoxila) das arilguanidinas 47-50.**

Composto	H-11	H-9	H-8	H-18	H-15	H-16	OCH <sub>3</sub>
<b>47</b>	7,83 (s)	7,74 (d)	7,69 (d)	7,53 (s)	7,29 (d)	7,14 (d)	3,90 (s)
<b>48</b>	7,84 (d)	7,76 (d)	7,71 (d)	7,55 (s)	7,30 (d)	7,17 (d)	3,91 (s)
<b>49</b>	7,82 (s)	7,43 (d)	7,68 (d)	7,52 (s)	7,30 (d)	7,13 (d)	3,90 (s)
<b>50</b>	7,85 (d)	7,75 (d)	7,71 (d)	7,55 (s)	7,32 (d)	7,17 (d)	3,91 (s)

Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C das arilguanidinas finais obtidas (**47-50**) mostraram um sinal correspondente ao carbono guanidínico (C-20), comprovando a presença deste grupo nas substâncias obtidas. Não foram registrados sinais referentes aos carbonos carbonílicos observados para as arilguanidinas peracetiladas (**43-46**), mais uma evidência da desacetilação dos derivados, entretanto um sinal referente à carbonila amídica de **50** foi registrado em 169,29 ppm. Os sinais correspondentes aos carbonos aromáticos, assim como os sinais relativos aos carbonos sacarídicos também foram devidamente identificados nos espectros. Na **Tabela 18** abaixo, pode-se observar os deslocamentos químicos do carbono guanidínico C-20, do carbono anomérico (C-1) e do carbono metílico do grupo metoxila das substâncias finais obtidas.



**Tabela 18 – Deslocamentos químicos dos principais carbonos das arilguanidinas 47-50.**

Composto	C-20 (ppm)	C-1 (ppm)	OCH <sub>3</sub> (ppm)
<b>31</b>	156,43	99,95	55,78
<b>32</b>	156,42	100,13	55,80
<b>33</b>	156,39	99,08	55,75
<b>34</b>	156,38	99,09	55,73

### 3.13 Resultados da avaliação da citotoxicidade das benzamidinas 11-26

A análise de citotoxicidade pelo método do MTT, empregada para a avaliação da atividade das benzamidinas sintetizadas, vem sendo utilizada no programa de *screening* do *National Cancer Institute* dos Estados Unidos (NCI), que testa mais de 10.000 amostras a cada ano (SKEHAN et al., 1990). É um método rápido, sensível e barato. Foi descrita primeiramente por Mosman (1983), tendo a capacidade de analisar a viabilidade e o estado metabólico da célula. É uma análise colorimétrica baseada na conversão do sal brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-H-tetrazolium (MTT) em azul de formazan, a partir de enzimas mitocondriais presentes somente nas células metabolicamente ativas. O estudo citotóxico pelo método do MTT permite definir facilmente a citotoxicidade, mas não o mecanismo de ação (BERRIDGE et al., 1996).

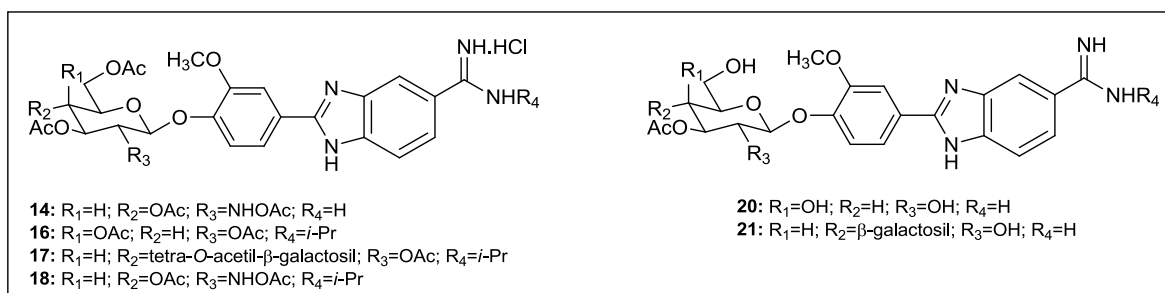
A atividade citotóxica das benzamidinas **11-26** está apresentada na **Tabela 19**, com seus respectivos percentuais de inibição. Somente as substâncias que apresentaram valores de inibição  $\geq 50$  % em pelo menos duas linhagens tumorais foram consideradas ativas.

**Tabela 19 - Percentual de inibição do crescimento celular (IC%) das amostras em três linhagens tumorais testadas na dose única de 25 µg/mL.**

Substância	HCT-116	D	OVCAR-8	D	SF-295	D
	IC%		IC%		IC%	
<b>11</b>	10,24256	4,090405	3,356785	0,3216057	39,44058	4,676632
<b>12</b>	11,09151	0,000	6,170853	1,206032	46,12994	5,327808
<b>13</b>	18,42337	0,3858871	25,22613	2,41206	36,36229	3,966257
<b>14</b>	24,52039	4,939362	4,804024	0,3216095	<b>53,47047</b>	4,025454
<b>15</b>	11,78611	2,546856	4,402008	0,0804069	45,95235	2,782299
<b>16</b>	25,83241	0,542451	9,628136	3,376884	<b>61,75817</b>	5,446201
<b>17</b>	12,01764	0,460661	8,422108	1,045223	<b>54,53603</b>	0,591971
<b>18</b>	16,33958	0,3087082	11,31658	1,366837	<b>52,34571</b>	5,150215
<b>19</b>	7,618523	1,312019	0,7839203	0,1608047	39,97336	0,351865
<b>20</b>	17,42006	3,704525	6,974873	1,688442	<b>52,04973</b>	3,433475
<b>21</b>	9,162071	2,701218	8,100498	0,8844262	<b>53,05609</b>	5,742193
<b>22</b>	19,88974	1,697903	2,070351	1,125626	46,01154	2,249519
<b>23</b>	10,78279	2,006618	5,28643	2,090454	43,82122	2,427114
<b>24</b>	14,10143	0,231531	1,266331	3,216083	40,80213	2,604708
<b>25</b>	8,235943	0,694992	5,045227	0,0804619	42,45967	6,038181
<b>26</b>	14,71885	3,7817	3,999996	1,768841	49,38582	5,268612

HCT-116: carcinoma de cólon; OVCAR-8: carcinoma de ovário; SF-295: glioblastoma humano; D: desvio.

Nenhuma das substâncias testadas demonstrou grande potencial citotóxico frente às linhagens tumorais testadas, embora as benzamidinas **14**, **16**, **17**, **18**, **20** e **21** (cujas estruturas químicas são apresentadas na **Figura 15** a seguir) tenham apresentado inibição moderada e específica contra células SF-295, na concentração de 25 µg/mL.

**Figura 22 - Benzamidas mais ativas**

Não se pode chegar a uma conclusão detalhada acerca da relação estrutural-atividade das benzamidas mais ativas, entretanto observou-se que a maioria das substâncias que apresentaram alguma atividade contra a linhagem SF-295, tratava-se de derivados peracetilados. Especula-se desta forma, que estes compostos poderiam ser melhor absorvidos, devido sua alta lipofilia, e, uma vez no interior da célula, hidrolisados por esterases gerando os glicosídeos desacetilados, ou até mesmo exercendo sua atividade citotóxica ainda na forma peracetilada, já que seus derivados desacetilados correspondentes foram inativos. Além disso, as benzamidas **20** e **21**, que têm um resíduo de D-galactosil terminal e um grupo amidino não-substituído foram os compostos mais potentes dentre as substâncias desprotegidas.

Os valores de Cl<sub>50</sub> das substâncias que inibiram pelo menos 50% da proliferação celular de SF-295 estão descritas na **Tabela 20** abaixo.

**Tabela 20 – Atividade citotóxica das amostras mais ativas após 72 h de incubação.**

Substância	Cl <sub>50</sub> (µg/mL)		
	SF-295	OVCAR-8	HCT-116
<b>14</b>	> 25	> 25	> 25
<b>16</b>	> 25	> 25	> 25
<b>17</b>	> 25	> 25	> 25
<b>18</b>	> 25	> 25	> 25
<b>20</b>	> 25	> 25	> 25
<b>21</b>	> 25	> 25	> 25
<b>Doxorrubicina</b>	0.2	1.3	0.01

Cl<sub>50</sub>: concentração mínima que inibe 50% de crescimento das células testadas.

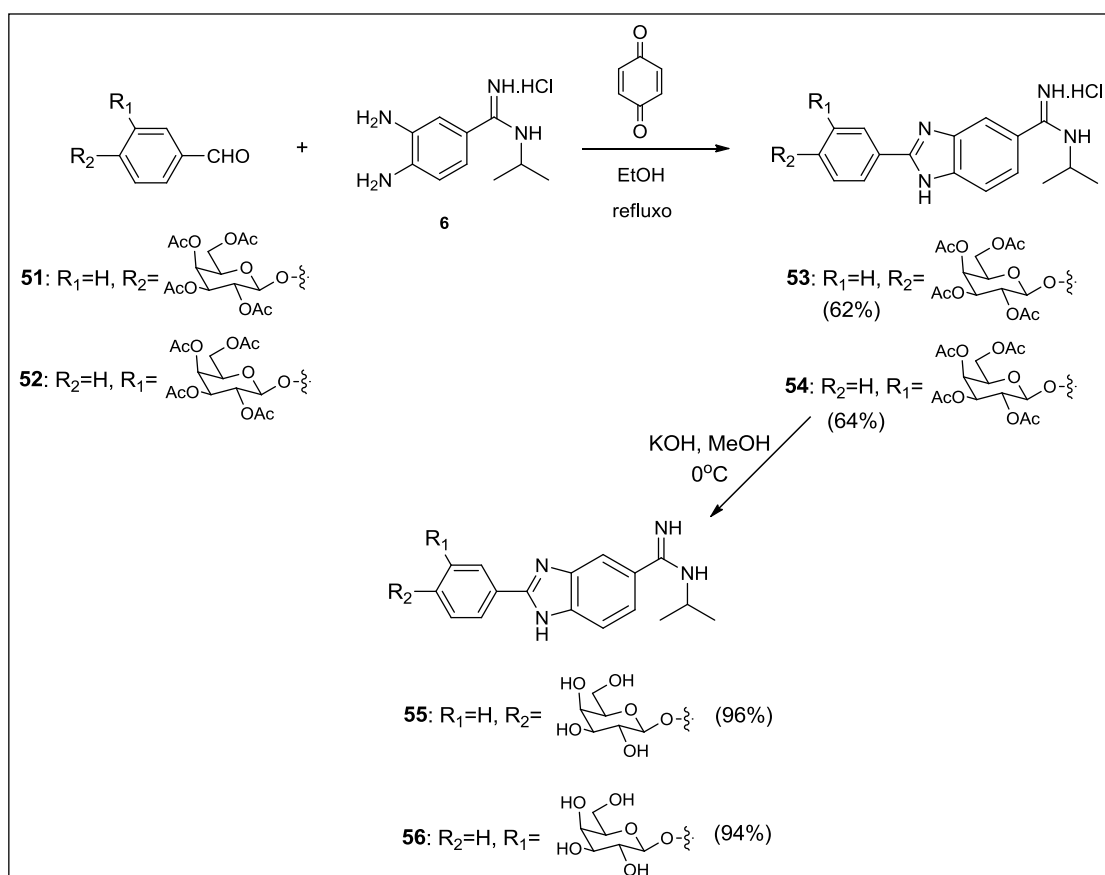
SF-295: glioblastoma humano; OVCAR-8: carcinoma de ovário HCT-116; carcinoma de cólon.

As arilguanidinas **37-40** e **43-50** estão sendo avaliadas quanto à sua citotoxicidade contra diferentes linhagens de células tumorais.

### 3.14 Síntese das benzamidinas 53-56

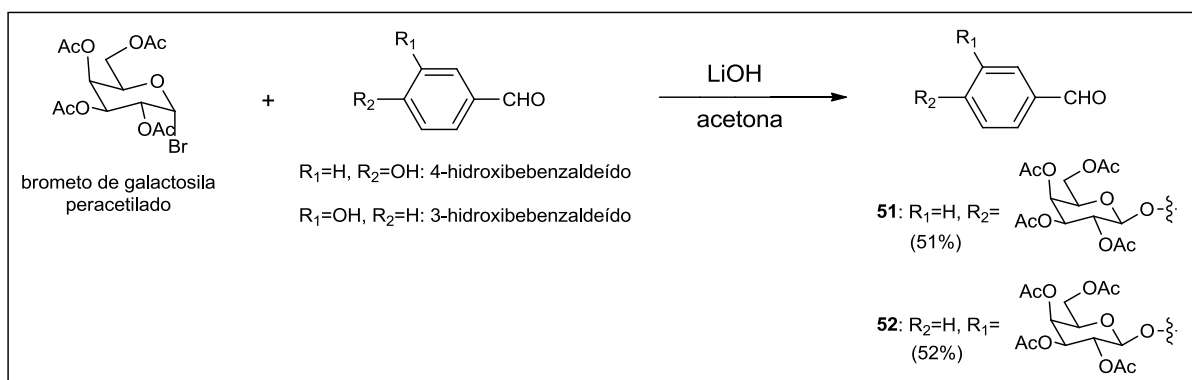
Diante da baixa atividade apresentada pelas benzamidinas sintetizadas (**11-26**) avaliadas contra as três linhagens de células tumorais descritas, foram planejadas e sintetizadas as benzamidinas **53-56** apresentadas no **Esquema 27** abaixo, a fim de se avaliar a influência da presença do grupo metoxila no anel benzênico das agliconas das substâncias, além da posição do carboidrato em relação ao anel benzimidazólico. O carboidrato escolhido para a síntese das novas benzamidinas foi a D-galactose, e a diaminoamidina escolhida para o acoplamento com os novos galactosídicos sintetizados (**51** e **52**) foi a 3,4-diamino-*N*-isopropilbenzamidina, já que dentre as substâncias avaliadas, as benzamidinas mais ativas foram **16** e **17**, ambas contendo uma unidade de D-galactose em suas estruturas, além de serem derivadas da *N*-isopropilamidina.

**Esquema 27 – Obtenção das benzamidinas 53-56.**



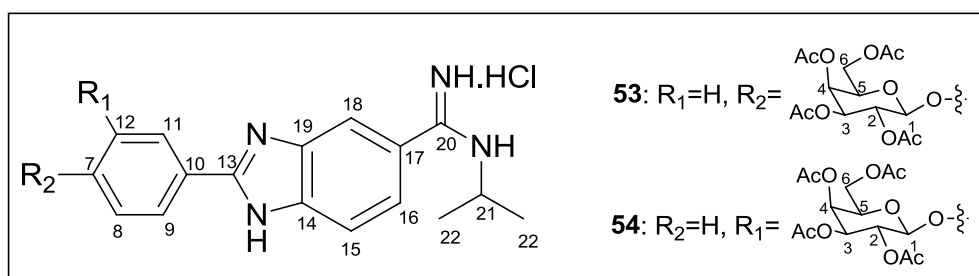
A obtenção dos galactosídeos **51** e **52** foi possível a partir da mesma técnica empregada para a síntese dos glicosídeos **7-9** (página 47), por meio da reação do brometo de galactopiranosila peracetilado com o 4-hidroxibenzaldeído ou 3-hidroxibenzaldeído, na presença de hidróxido de lítio, como mostrado no **Esquema 28** (CONCHIE *et al.*, 1957; IGARASHI, 1977; FISHER & MECHEL, 1916).

**Esquema 28 – Obtenção dos galactosídeos 51 e 52.**



A condensação entre os glicosídeos **51** e **52** com a benzamidina **6** previamente sintetizada, na presença de *p*-benzoquinona, forneceu as benzamidinas peracetiladas **53** e **54**, também isoladas e purificadas por CCS, obtidas com rendimentos maiores que 60%. A desacetilação dos derivados **53** e **54**, também realizada a partir da adaptação do método de Zemplén (LICHTENTHALER *et al.*, 1974), possibilitou a obtenção das benzamidinas desacetiladas **55** e **56** com rendimentos superiores a 90%.

**Figura 23 – Estruturas químicas das benzamidinas 53 e 54.**



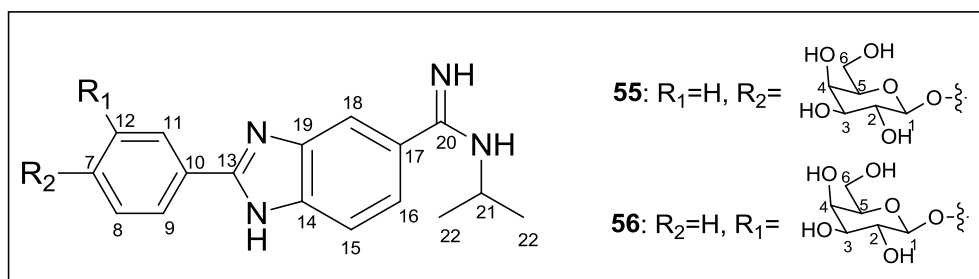
A análise dos espectros no infravermelho das benzamidinas **53** e **54** possibilitou a observação das bandas típicas dessas substâncias, como as bandas características de cloridrato ( $3600-2500\text{ cm}^{-1}$ ), bandas de deformação axial da ligação C=N

amidínico (em  $1670\text{ cm}^{-1}$  para **53** e em  $1669\text{ cm}^{-1}$  para **54**), além das bandas de deformações axiais das carbonilas dos grupos acetila.

Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de **53** e **54**, os sinais correspondentes aos hidrogênios benzimidazólicos foram registrados em 13,74 e 13,96 ppm respectivamente. Para as duas substâncias, foram registrados sete sinais referentes aos seus hidrogênios aromáticos, além de sete sinais relativos aos grupos sacarídicos. Os multipletos gerados por H-21 (grupo isopropila) foram registrados junto aos hidrogênios H-6 e H-6', para **53** e **54**. Os sinais que comprovam a presença dos grupos acetila foram observados entre 2,16-1,96 ppm, para os dois derivados, enquanto dupletos correspondentes aos hidrogênios metílicos H-22 (grupo isopropila) foram observados em 1,30 ppm ( $J = 6,4\text{Hz}$ ), também para as duas substâncias.

Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **53** e **54**, os sinais referentes aos carbonos carbonílicos dos grupos acetila foram registrados entre 169,96-169,22 ppm. Para o derivado **53**, o sinal referente aos carbonos C-9 e C-11 foram observados em 128,61 ppm, enquanto aquele relativo aos carbonos C-8 e C-12, em 116,70 ppm, o que comprova o padrão *para*-dissubstituído deste anel aromático. Os seis sinais correspondentes aos carbonos sacarídicos de **53** e **54** foram devidamente identificados e os sinais referentes a C-11, que comprovam a presença do grupo isopropila nestes derivados, foram registrados em 44,97 e 44,99 ppm, respectivamente.

**Figura 24 – Estruturas químicas das benzamidinas 55 e 56.**



Ao se analisar os espectros no infravermelho das benzamidinas **55** e **56**, pode-se observar a presença de bandas referentes às deformações axiais das hidroxilas dos carboidratos agora presentes nas substâncias, concomitante à ausência das bandas relativas às carbonilas dos grupos acetila. Além disso, as bandas referentes à

ligação C=N dos grupos amidínicos foram observadas em 1673 e 1668  $\text{cm}^{-1}$  para **55** e **56**, respectivamente.

Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de **55** e **56** pode-se observar todos os sinais descritos e observados para **53** e **54**, exceto os sinais referentes aos hidrogênios metílicos dos grupos acetila, o que comprova inequivocamente a total desacetilação das substâncias.

A mesma observação a respeito da desacetilação dos intermediários **53** e **54** pode ser feita ao se analisar seus espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , nos quais não foram registrados sinais referentes a carbonos carbonílicos, nem sinais referentes aos carbonos metílicos de seus grupos acetila. Os sinais correspondentes aos demais carbonos dos derivados foram devidamente identificados, como aquele referente ao carbono amidínico C-20, registrado em 162,45 ppm para **55** e 162,42 ppm para **56**.

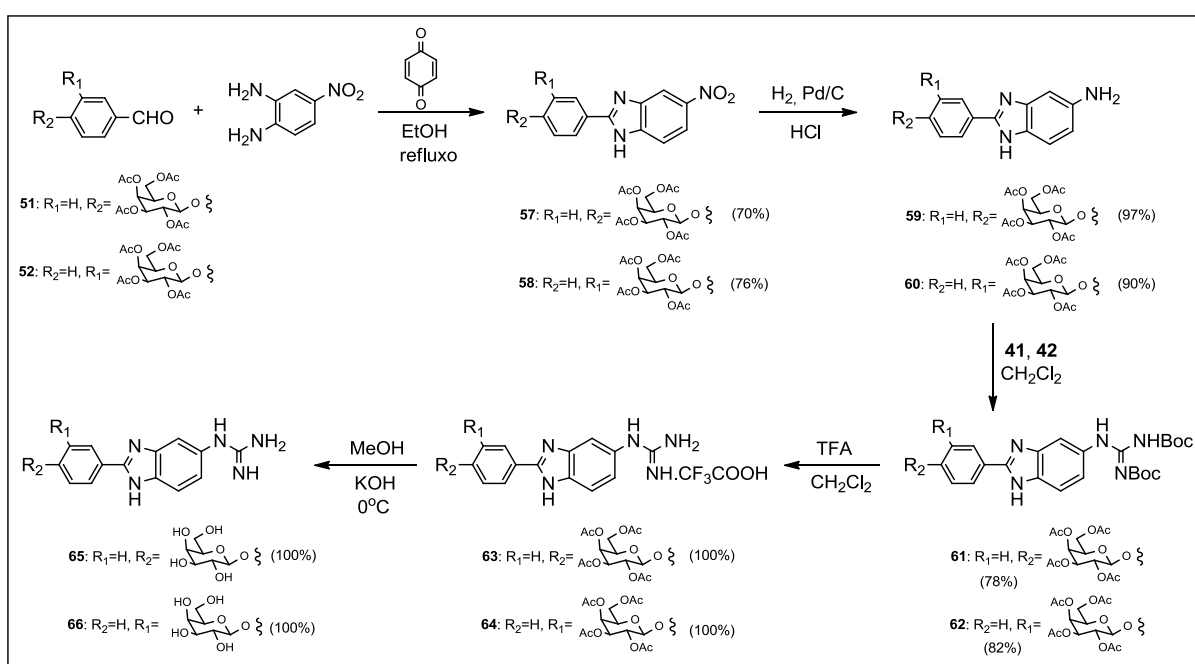
### 3.15 Síntese das arilguanidinas 61-66

Com o objetivo de se obter um maior conhecimento acerca da relação estrutura-atividade desta nova classe de substâncias, também foram planejadas e sintetizadas as arilguanidinas **61-66**, derivados benzimidazólicos desprovidos do grupo metoxila e apresentando as unidades sacarídicas nas posições *meta* e *para* em relação ao anel benzimidazólico, assim como as benzamidinas **53-56**. A D-galactose foi o carboidrato escolhido para a síntese dos novos derivados guanidínicos, com base na atividade apresentada pelas benzamidinas **11-26**, dentre as quais aquelas derivadas desta unidade sacarídica foram as substâncias mais ativas da série.

A síntese das novas arilguanidinas foi possível a partir da mesma sequência sintética empregada para a síntese das guanidinas já descritas, conforme o **Esquema 29** apresentado a seguir: inicialmente os galactosídeos **51** e **52** previamente sintetizados foram convertidos nos nitrobenzimidazóis **57** e **58**, obtidos com rendimentos de 70 e 76%, respectivamente, após purificação por CCS, após reação dos galactosídeos com a 4-nitro-*orto*-fenilenodiamina, na presença de *p*-benzoquinona em etanol. Os nitrobenzimidazóis **57** e **58** foram submetidos a condições de hidrogenação catalítica, na presença de HCl, originando os

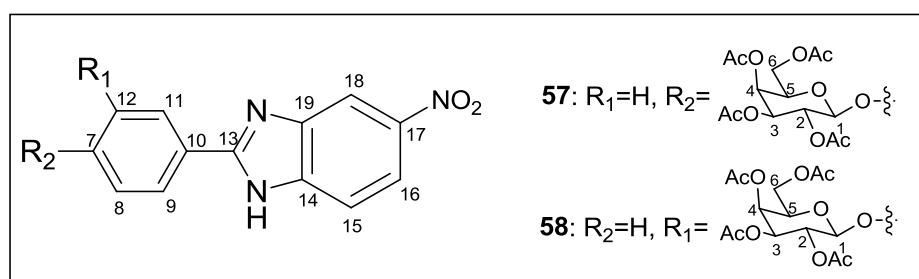
aminobenzimidazóis **59** e **60**, com rendimentos de 97% e 90%, respectivamente. Os derivados reduzidos obtidos, após reação com o derivado da tiouréia **41**, na presença do iodeto de 2-cloro-*N*-metilpiridina (**42**), forneceram as arilguanidinas protegidas **61** (78% de rendimento) e **62** (82% de rendimento). As arilguanidinas **61** e **62**, após reação com ácido trifluoroacético em diclorometano forneceram os derivados **63** e **64**, com rendimentos de 100%, que após reação de desacetilação, forneceram os produtos finais **65** e **66**, também com 100% de rendimento.

### Esquema 29 – Obtenção das arilguanidinas 61-66.



Os espectros no infravermelho de **57** e **58** apresentaram as bandas características dos derivados benzimidazólicos obtidos, e uma banda em  $1746\text{ cm}^{-1}$ , típica de carbonila de éster, indicando o padrão peracetilado das substâncias.

**Figura 25 – Estruturas químicas das nitrobenzimidazóis 57 e 58.**





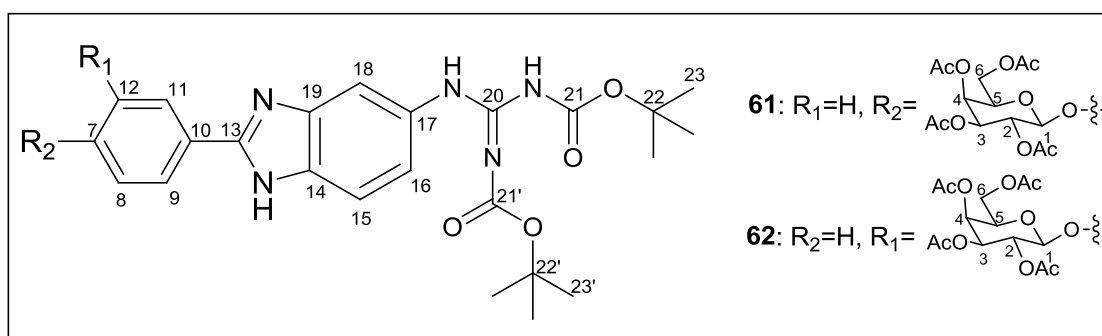
No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **57** observaram-se dois dupletos referentes a dois hidrogênios aromáticos cada, em 8,04 ppm (correspondente a H-9 e H-11) e em 7,10 ppm (correspondente a H-8 e H-12), o que é compatível com o anel *para*-dissubstituído presente neste derivado. Os demais hidrogênios aromáticos também foram adequadamente identificados. Os dois derivados nitrados obtidos, **57** e **58**, mostraram os sete sinais esperados referentes aos hidrogênios sacarídicos, além de quatro simpletos entre 2,16 e 2,01 ppm, que correspondem aos hidrogênios metílicos dos grupos acetato dos carboidratos.

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **57** e **58** apresentaram quatro sinais entre 170,72 e 169,52 ppm, comprovando a presença dos grupos acetato, pois se tratam de sinais típicos de carbonilas de ésteres. Vários sinais referentes aos carbonos aromáticos também foram devidamente observados, além daqueles correspondentes aos carbonos carbonílicos das substâncias.

Os aminobenzimidazóis **59** e **60**, obtidos a partir da hidrogenação catalítica dos compostos nitrados **57** e **58**, respectivamente, foram utilizados na próxima etapa sintética sem prévia caracterização por métodos espectrométricos, e suas identidades químicas foram adequadamente sugeridas por análises de CCD.

A guanilação dos aminobenzimidazóis **59** e **60** pode ser constatada ao se observar dois simpletos nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de **61** e **62** em 1,52 e 1,18 ppm, correspondentes aos dezoito hidrogênios metílicos (H-23 H-23') dos grupos carbamato das substâncias. Além disso, nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  destes derivados, puderam ser observados os dois sinais relativos a estes grupos metila, como esperado.

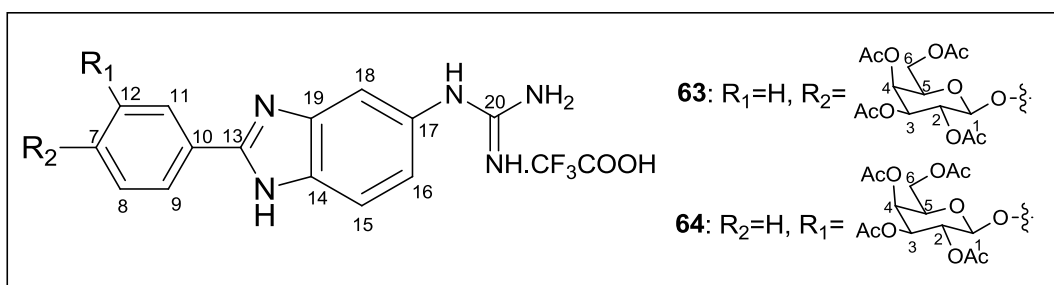
**Figura 26 – Estruturas químicas das arilguanidinas 61 e 62.**



Foram observados sete sinais correspondentes aos hidrogênios aromáticos de **61** e **62**, além de mais sete sinais referentes aos hidrogênios sacarídicos das substâncias. O sinal relativo ao hidrogênio anomérico (H-1) de **61** foi registrado na forma de um duplete com  $J = 7,6$  Hz em 5,60 ppm, enquanto o duplete referente a H-1 de **62** foi observado em 5,57 ppm, com  $J = 7,6$  Hz.

Nos espectros no infravermelho das arilguanidinas **63** e **64** foram registradas bandas largas centradas em torno de  $3100\text{ cm}^{-1}$ , típicas dos grupos trifluoroacetato. Além destas, bandas que sugeriram a presença dos grupos acetato das unidades sacarídicas das substâncias também foram registradas em  $1746$  e  $1747\text{ cm}^{-1}$  (bandas típicas de carbonila de éster). Outra importante banda registrada nos espectros destas substâncias foram aquelas referentes à deformação da ligação C=N dos grupos guanidino, registradas em  $1667\text{ cm}^{-1}$  para os dois derivados.

**Figura 27 – Estruturas químicas das arilguanidinas 63 e 64.**

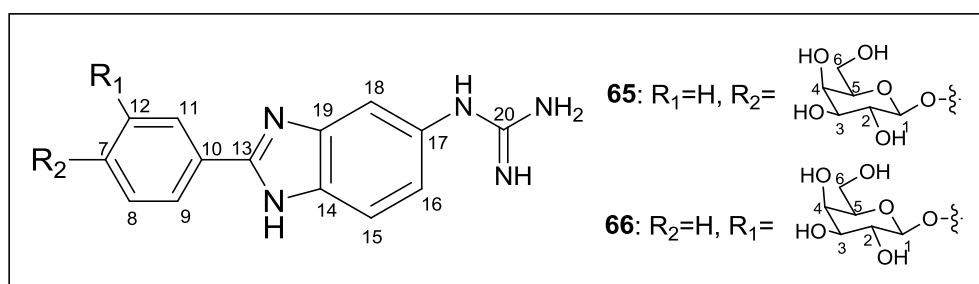


A partir da análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de **63** e **64** pode-se comprovar a total remoção dos grupos carbamato das unidades guanidínicas, já que os simpletos referentes aos hidrogênios metílicos destes grupos não foram mais observados. Dentre os sete sinais correspondentes aos hidrogênios aromáticos das substâncias, observou-se um sinal largo em 7,41 ppm e 7,38 ppm referentes aos três hidrogênios guanidínicos de **63** e **64**, respectivamente. O sinal correspondente ao outro hidrogênios guanidínico (ligado ao nitrogênio aromático) foi registrado na forma de um simpleto em 9,83 ppm e 9,78 ppm para **63** e **64**, respectivamente. A permanência dos grupos acetato das unidades sacarídicas das substâncias foi comprovada a partir do registro de quatro simpletos entre 2,16 e 1,95 ppm, correspondentes aos hidrogênios metílicos desses grupos.

O sinal correspondente ao carbono guanidínico C-20 dos derivados **63** e **64** foram observados em 158,31 e 158,38 ppm, respectivamente. Além destes, os sete sinais relativos aos carbonos sacarídicos foram devidamente observados, além daqueles referentes aos carbonos carbonílicos dos grupos acetato das substâncias.

O sucesso da desacetilação das arilguanidinas **63** e **64** foi devidamente observado nos espectros no infravermelho dos derivados finais **65** e **66**, podendo ser observadas bandas largas indicativas de deformação axial de O-H centradas em 3198 e 3176  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente, concomitantemente ao desaparecimento daquelas bandas referentes à deformação das carbonilas dos grupos acetato presentes nos derivados peracetilados **63** e **64**. Além de bandas correspondentes à deformação axial de C=C de aromático, outra banda característica das substâncias foi aquela referente à deformação C=N do grupo guanidínico, registrada em 1662 e 1667  $\text{cm}^{-1}$ , para **65** e **66**, respectivamente.

**Figura 28 – Estruturas químicas das arilguanidinas 65 e 66.**



Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de **65** e **66** observou-se um simpleto em 9,29 e 9,88 ppm, respectivamente, correspondente ao hidrogênio guanidínico aromático dos derivados obtidos. Os outros três hidrogênios guanidínicos foram registrados como um sinal largo em 7,47 e 7,44 ppm para **65** e **66**, respectivamente, o que comprova inequivocamente a presença deste grupo nas arilguanidinas obtidas. Os hidrogênios sacarídicos foram observados entre 3,78 e 3,43 ppm para os dois derivados, enquanto o hidrogênio anomérico (H-1) foi registrado, em ambos os casos, próximo a 5,0 ppm na forma de um duplete. Na **Tabela 21** abaixo estão apresentados os deslocamentos químicos e multiplicidade dos hidrogênios aromáticos de **65** e **66**.

**Tabela 21 – Deslocamentos químicos (ppm) dos hidrogênios aromáticos dos compostos 65 e 66.**

Composto	H-9 e H-11	H-15	H-18	H-8 e H-12	H-16
<b>65</b>	8,14 (d)	7,70 (d)	7,54 (s)	7,25 (d)	7,17 (dd)
Composto	H-12 e H-9	H-8	H-18 e H-10	H-15	H-16
<b>66</b>	7,82-7,80 (m)	7,70 (d)	7,53-7,49 (m)	7,23 (d)	7,14 (d)

Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **65** e **66** o sinal correspondente ao carbono guanidínico C-20 foi observado em 159,80 e 157,95 ppm, respectivamente. Também foram observados sinais típicos de carbonos aromáticos, além dos sinais relativos aos carbonos sacarídicos das substâncias.

## 4 CONCLUSÕES

Foram sintetizadas, purificadas e devidamente caracterizadas 16 benzamidas inéditas (**11-26**), derivadas de quatro carboidratos peracetilados e desacetilados, que foram submetidas a um ensaio de avaliação de citotoxicidade frente a três linhagens de células cancerígenas: HCT-116 (carcinoma de cólon), OVCAR-8 (carcinoma de ovário) e SF-295 (glioblastoma humano). Dentre as 16 substâncias testadas, 6 delas apresentaram potencial inibitório maior que 50% em células SF-295, sendo consideradas moderadamente ativas. O valor de  $CI_{50}$  foi maior que 25  $\mu\text{g/mL}$  para todas as substâncias avaliadas.

Foram sintetizadas, purificadas e devidamente caracterizadas 8 arilguanidinas inéditas (**43-50**), derivadas de quatro carboidratos peracetilados e desacetilados, que estão sendo avaliadas contra diferentes linhagens de células cancerígenas.

Uma nova série de 4 novas benzamidas (**51-54**) derivadas da D-Galactose contendo um resíduo *N*-isopropilamido em sua estrutura foi sintetizada e caracterizada, e está em estágio de avaliação de sua citotoxicidade contra diferentes linhagens de células cancerígenas.

Por fim, foram sintetizadas e devidamente caracterizadas, 4 novas arilguanidinas (**63-66**) derivadas da D-Galactose, que também estão sendo submetidas a ensaios de sua citotoxicidade contra diferentes linhagens de células cancerígenas.

## 5 MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1 Materiais utilizados

#### 5.1.1 Aparelhagem utilizada

As faixas de fusão foram determinadas em aparelho Silbron-Thermolyne MP-12516, no Laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UFMG.

As determinações de poder rotatório específico  $[\alpha]_D$  foram feitas em polarímetro ADP 220 com caminho óptico de 0,5 dm, no Laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UFMG.

Os espectros no infravermelho foram obtidos em espectrômetro Spectrum One Perkin Elmer, no Laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais.

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  foram registrados em aparelho Bruker AVANCE DPX200 ou Bruker AVANCE DRX400, no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear de Alta Resolução – LAREMAR, no Departamento de Química da UFMG, utilizando-se como padrão interno tetrametilsilano. O processamento dos espectros obtido foi realizado pelo programa TOPSPIN. Os deslocamentos químicos são expressos em ppm e o tetrametilsilano (TMS) foi utilizado como padrão para calibração interna.

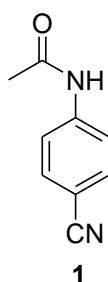
Quando se fez necessário para a atribuição dos sinais de RMN e para as substâncias inéditas foram obtidos espectros de RMN bidimensionais (COSY, HMQC e HMBC). Para a atribuição das bandas no infravermelho e dos sinais de RMN foram utilizados como referência Silverstein e colaboradores, Pretsch e colaboradores e Gil e colaboradores (SILVERSTEIN *et al.*, 2007; PRETSCH *et al.*, 1989; GIL *et al.*, 1987).

Para cromatografia em camada delgada utilizou-se sílica gel 60 G Merck e placa de vidro com dimensões de 5x10 cm. A espessura da camada de sílica foi de 0,25 mm.

Para cromatografia em coluna utilizou-se sílica gel 60 (0,063-0,200 mm/70-230 mesh ASTM) Merck e sílica gel 60 (0,040-0,063 mm/230-400 mesh ASTM).

A produção de cloreto de hidrogênio foi feita a partir da adição de HCl concentrado sobre  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado. A produção de  $\text{NH}_3$  gasosa foi feita a partir do aquecimento, a  $50^\circ\text{C}$ , de hidróxido de amônio concentrado.

## 5.2 Síntese de 4-acetamidobenzonitrila (1)



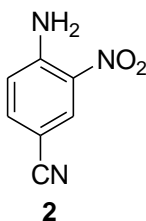
Em um balão de fundo redondo de 50 mL contendo 8 mL de anidrido acético adicionou-se, lentamente, 1 g ( $8,46 \times 10^{-3}$  mol) de 4-aminobenzonitrila e a temperatura foi mantida entre  $35$  e  $45^\circ\text{C}$ . Após 10 minutos, a suspensão obtida foi resfriada em banho de gelo, e vertida em um erlenmeyer de 500 mL contendo água e gelo. O sólido amarelo formado foi coletado por filtração a vácuo e lavado com água destilada até que o filtrado atingisse pH 7. Obteve-se 1,25 g (93% de rendimento) do produto.

FM:  $\text{C}_9\text{H}_8\text{ON}_2$

MM: 160,14 g/mol

FF:  $203,4$ - $204,4$   $^\circ\text{C}$ ; FF lit.:  $203$ - $204,5$   $^\circ\text{C}$  (FAIRLEY *et al.*, 1993).

### 5.3 Síntese de 4-amino-3-nitrobenzonitrila (2)



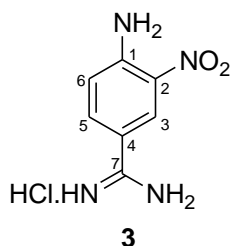
Em um balão de fundo redondo de 100 mL foram solubilizados 1,57 g (15,6 mmol) de  $\text{KNO}_3$  em 8 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado, e a mistura foi resfriada a  $0^\circ\text{C}$ . Em seguida, foram adicionados lentamente à solução, 1,25 g ( $7,8 \times 10^{-3}$  mol) de 4-acetamidobenzonitrila (1) e a temperatura foi mantida a  $0^\circ\text{C}$  por mais 3,5 horas. A mistura de reagentes foi vertida em um erlenmeyer de 500 mL contendo água e gelo, e o sólido amarelo formado foi separado por filtração a vácuo e lavado com pequena quantidade de água destilada gelada. O produto obtido foi suspenso em 30 mL de solução aquosa de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  a 1 mol/L e aquecido, sob refluxo, por 3 horas. Após esse tempo, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente, o sólido obtido foi coletado por filtração a vácuo e lavado com pequena quantidade de água gelada, fornecendo 0,95 g (74% de rendimento) de um produto sólido amarelo.

FM:  $\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_2\text{N}_3$

MM: 163,09 g/mol

FF: 160-161  $^\circ\text{C}$ ; FF lit.: 160-161  $^\circ\text{C}$  (FAIRLEY *et al.*, 1993).

### 5.4 Síntese do cloridrato de 4-amino-3-nitrobenzamidina (3)



Em um balão bitubulado de 100 mL foram solubilizados 1 g ( $6,13 \times 10^{-3}$  mol) de 4-amino-3-nitrobenzonitrila (2) em 55 mL de metanol anidro, e a solução foi saturada com cloreto de hidrogênio por 30 minutos. O balão foi fechado com duas rolhas de borracha e a mistura foi mantida à temperatura ambiente por 4 dias. Após esse



tempo, a suspensão obtida foi filtrada a vácuo e o precipitado foi lavado com 120 mL de éter etílico. O produto sólido e amarelo obtido foi solubilizado em metanol anidro, em um balão bitubulado de 100 mL, e amônia foi borbulhada à solução durante 6 horas, sob agitação à temperatura ambiente. A solução foi concentrada à metade de seu volume original e foram adicionados 60 mL de éter etílico, sendo o sólido formado filtrado e lavado com 50 mL de acetato de etila, fornecendo 0,790 g (60 % de rendimento) do produto sólido amarelo.

FM:  $C_7H_9O_2N_4Cl$

MM: 216,58 g/mol

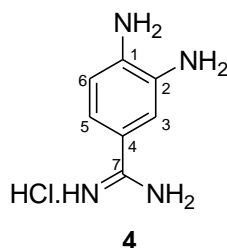
FF:  $>300^\circ C$ ; FF lit.:  $>300^\circ C$  (FAIRLEY *et al.*, 1993).

IV,  $\bar{\nu}/cm^{-1}$ : 3453, 3420 ( $NH_2$ ), 3134, 3052 (N-H.HCl amidina), 1685 (C=N amidina), 1628 ( $NH_2$ ), 1576, 1555 (C=C aromático), 1501 ( $NO_2$ ).

RMN de  $^1H$  (200 MHz,  $DMSO-d_6$ ),  $\delta/ppm$ : 9,38 (sl, 2H, H amidina); 9,12 (sl, 2H, H amidina); 8,62 (s, 1H, H-3); 8,17 (s, 2H,  $NH_2$  amina); 7,87 (d, 1H, H-5,  $J = 9,0$  Hz); 7,19 (d, 1H, H-6,  $J = 9,0$  Hz).

RMN de  $^{13}C$  (50 MHz,  $DMSO-d_6$ ),  $\delta/ppm$ : 163,53 (C-7); 149,14 (C-1); 133,67 (C-3); 129,65 (C-2); 127,63 (C-5); 119,49 (C-6); 113,25 (C-4).

## 5.5 Síntese do cloridrato de 3,4-diaminobenzamidina (4)



Em um balão de 50 mL solubilizou-se 0,100 g ( $4,6 \times 10^{-4}$  mol) de cloridrato de 4-amino-3-nitrobenzamidina (3) em 20 mL de etanol, e em seguida, adicionou-se à solução 0,010 g de Pd-C. A mistura foi hidrogenada por 4 horas, e após filtração

para remoção do Pd-C e posterior eliminação do solvente em evaporador rotatório, obteve-se 0,080 g (93% de rendimento) de um sólido amarelo escuro que foi utilizado sem prévia purificação na próxima etapa da rota sintética.

FM: C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>Cl

MM: 186,61 g/mol

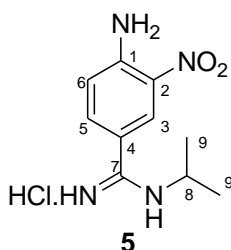
FF: 230-235°C; FF lit.: 237-239°C (FAIRLEY *et al.*, 1993).

IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3466, 3420 (N-H), 3200, 3115, 3031 (N-H.HCl amidina), 1641 (C=N amidina), 1587, 1538 (C=C aromático).

RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 8,80 (s, 2H, H amidina); 8,69 (s, 2H, H amidina); 7,00 (d, 1H, H-5, *J* = 8,4 Hz); 6,95 (s, 1H, H-3); 6,59 (d, 1H, H-6, *J* = 8,2 Hz); 5,44 (sl, 2H, H amina); 3,43 (sl, 2H, H amina).

RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 165,51 (C-7); 141,77 (C-1); 134,05 (C-2); 118,91 (C-3); 114,01 (C-4); 112,71 (C-5 e C-6).

## 5.6 Síntese do cloridrato de 4-amino-3-nitro-*N*-isopropilbenzamidina (5)



Em um balão bitubulado de 100 mL solubilizou-se 1 g ( $6,13 \times 10^{-3}$  mol) de 4-amino-3-nitrobenzonitrila (2) em 55 mL de metanol anidro, e a solução foi saturada com cloreto de hidrogênio por 30 minutos. O balão foi fechado com duas rolhas de borracha e a mistura foi mantida à temperatura ambiente por 4 dias. Após esse tempo, a suspensão obtida foi filtrada a vácuo e o precipitado foi lavado com 120 mL de éter etílico. Ao produto sólido e amarelo obtido foram adicionados 40 mL de metanol, em um balão de fundo redondo de 100 mL, e à suspensão obtida foi

adicionado 1 mL de isopropilamina, sendo o sistema mantido sob agitação magnética e refluxo por 3 horas. Eliminou-se todo solvente em evaporador rotatório e o resíduo obtido foi novamente suspenso em 50 mL de éter etílico, filtrado, lavado com mais 150 mL de éter etílico e na sequência, com 120 mL de acetato de etila, obtendo-se 0,990 g (63% de rendimento) de um sólido amarelo.

FM: C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>Cl

MM: 258,65 g/mol

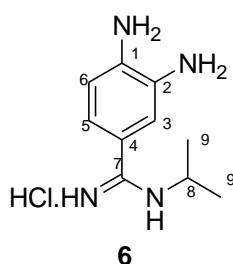
FF: 259,5-261,6°C; FF lit.: 274-276°C (GÖKER *et al.*, 2005).

IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3456 (N-H), 3161, 3047, 2942 (N-H.HCl amidina), 1685 (C=N amidina), 1633, 1612 (NH<sub>2</sub>), 1554, 1524 (C=C aromático), 1338 (NO<sub>2</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 8,44 (sl, 1H, H-3); 8,08 (sl, 2H, H amina); 7,76 (sl, 1H, H-5); 7,20 (sl, 1H, H-6); 4,07 (sl, 1H, H-8); 1,23 (sl, 6H, H-9 e H-9').

RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 159,50 (C-7); 148,65 (C-1); 134,26 (C-3); 129,39 (C-2); 127,20 (C-5); 119,23 (C-6); 115,57 (C-4); 44,97 (C-8); 21,53 (C-9).

## 5.7 Síntese do cloridrato de 3,4-diamino-*N*-isopropilbenzamidina (6)



Em um balão de 100 mL solubilizou-se 1 g ( $3,81 \times 10^{-3}$  mol) de cloridrato de 4-amino-3-nitro-isopropilbenzamidina (5) em 60 mL de etanol, e em seguida, adicionou-se à solução 0,1 g de Pd-C. A mistura foi hidrogenada por 4 horas, e após filtração para remoção do Pd-C e posterior eliminação do solvente em evaporador rotatório, obteve-se 0,865 g (98% de rendimento) de um sólido amarelo que foi utilizado sem prévia purificação na próxima etapa da rota sintética.

FM: C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>Cl

MM: 228,68 g/mol

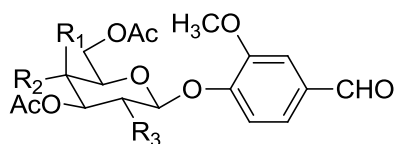
FF: 227-231°C; FF lit.: 228°C (GÖKER *et al.*, 2005).

IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3379, 3207, 3082, 2972, 2941 (N-H.HCl amidina), 1689 (C=N amidina), 1659, 1616 (NH<sub>2</sub>), 1581, 1512 (C=C aromático).

RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 8,71 (s, 2H, H amidina); 6,85 (sl, 2H, H-5 e H-3); 6,56 (d, 1H, H-6, *J* = 8,2 Hz); 5,53 (s, 2H, NH<sub>2</sub> amina); 4,92 (s, 2H, NH<sub>2</sub> amina); 4,04 (m, 1H, H-8); 1,20 (d, 6H, H-9 e H9', *J* = 5,6 Hz); 44,49 (C-8); 21,61 (C-9).

RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 162,0 (C-7); 140,78 (C-1); 134,32 (C-2); 118,37 (C-3); 116,00 (C-4); 112,87 (C-5); 112,61 (C-6).

## 5.8 Procedimento geral para síntese de (7-9)



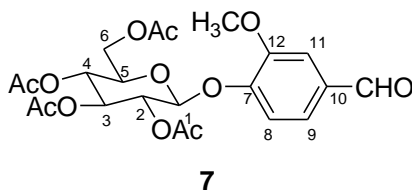
7: R<sub>1</sub>=H; R<sub>2</sub>=OAc; R<sub>3</sub>=OAc

8: R<sub>1</sub>=OAc; R<sub>2</sub>=H; R<sub>3</sub>=OAc

9: R<sub>1</sub>=H; R<sub>2</sub>=tetra-O-acetil- $\beta$ -galactosil; R<sub>3</sub>=OAc

Em um béquer de 50 mL solubilizou-se 1 equivalente do brometo de glicosila correspondente em um volume de acetona suficiente para sua solubilização, e em seguida, esta solução foi vertida em um balão de fundo redondo de 100 mL contendo 3 equivalentes de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído previamente solubilizados em solução aquosa contendo 2,8 equivalentes de hidróxido de lítio. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (Eluente: hexano/acetato de etila 1:1; Revelador: H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e aquecimento), e após 2 horas sob agitação à temperatura ambiente, percebeu-se o total consumo do material de partida. Concentrou-se a mistura reagente sob ventilação e adicionaram-se a ela mais 10 mL de água, e esta foi extraída com diclorometano. A fase orgânica obtida foi lavada com solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% p/v, depois com água destilada até pH 7, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório.

### 5.8.1 Síntese de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (7)



O produto **7** foi obtido com 57% (3,49 g) de rendimento após recristalização em isopropanol, na forma de um sólido branco e cristalino, conforme procedimento geral descrito no item 5.8.

FM: C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>12</sub>

MM: 482,28 g/mol

FF : 136,1-137,3°C ; FF lit.: 135-137°C (MOHRI *et al.*, 2003)

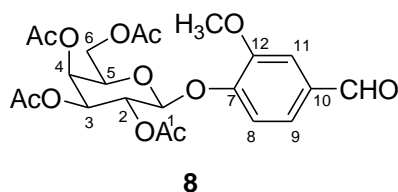
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -39,2 (c 0,51, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ; literatura: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -51,4 (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (GURUDUTT *et al.*, 1996)

IV,  $\bar{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>: 2988, 2901 (C-H *sp*<sup>3</sup>), 1753, 1737 (C=O éster), 1694 (C=O aldeído), 1591, 1510 (C=C aromático), 1378 (C-H *sp*<sup>3</sup>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ /ppm: 9,89 (s, 1H, CHO); 7,43-7,40 (m, 2H, H-9 e H-11); 7,21 (d, 1H, H-8, *J* = 8,0 Hz); 5,34-5,28 (m, 2H, H-2 e H-3); 5,13 (t, 1H, H-4, *J* = 6,8 Hz); 5,09 (d, 1H, H-1, *J* = 6,4 Hz); 4,27 (dd, 1H, H-6, *J*<sup>2</sup> = 12,4 Hz, *J*<sup>3</sup> = 5,2 Hz); 4,18 (dd, 1H, H-6', <sup>2</sup>*J* = 12,4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2,4 Hz); 3,86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,85-3,70 (m, 1H, H-5); 2,07-2,04 (4s, 12H, COCH<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ /ppm: 190,89 (CHO); 170,52-169,25 (4C OCOCH<sub>3</sub>); 151,11 (C-7); 151,03 (C-8); 132,86 (C-10); 125,34 (C-11); 118,23 (C-12); 110,85 (C-9); 99,73 (C-1); 72,41 (C-5); 72,28 (C-3); 71,06 (C-2); 68,28 (C-4); 61,90 (C-6); 56,12 (OCH<sub>3</sub>); 20,67-20,59 (4C, COCH<sub>3</sub>).

### 5.8.2 Síntese de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (**8**)



O produto **8** foi obtido com 60% (5,88 g) de rendimento após recristalização em acetona/água, na forma de um sólido branco, conforme procedimento geral descrito no item 5.8.

FM: C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>12</sub>

MM: 482,28 g/mol

FF : 123,1-123,8°C; FF lit.: 123-124°C (YUEN *et. al.*, 1982)

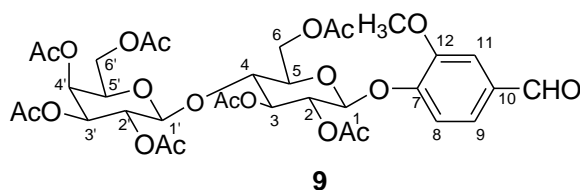
[α]<sub>D</sub> -8,1 (c 0,49, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); literatura: [α]<sub>D</sub> -29,4 (c 1, CHCl<sub>3</sub>) (YUEN *et. al.*, 1982)

IV,  $\bar{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>: 2988, 2901 (C-H sp<sup>3</sup>), 1752, 1740 (C=O éster), 1693 (C=O aldeído), 1590, 1514 (C=C aromático), 1370 (C-H sp<sup>3</sup>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ/ppm: 9,89 (s, 1H, CHO); 7,43-7,40 (m, 2H, H-11 e H-9); 7,25 (d, 1H, H-8, *J* = 8,4 Hz); 5,55 (t, 1H, H-2, *J* = 9,2 Hz); 5,46 (d, 1H, H-4, *J* = 2,8 Hz) 5,12 (dd, 1H, H-3, *J*(ax-ax) = 10,4 Hz, *J*(ax-eq) = 3,6 Hz); 5,05 (d, 1H, H-1, *J* = 8,0 Hz); 4,23 (dd, 1H, H-6, <sup>2</sup>*J* = 11,8 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6,8 Hz); 4,16 (dd, 1H, H-6', <sup>2</sup>*J* = 11,2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6,4 Hz); 4,07-4,03 (m, 1H, H-5); 3,90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,17-2,02 (4s, 12H, COCH<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ/ppm: 190,89 (CHO); 170,33-169,35 (4C OCOCH<sub>3</sub>); 151,29 (C-10); 150,97 (C-7); 132,77 (C-12); 125,39 (C-9); 117,99 (C-8); 110,78 (C-11); 100,35 (C-1); 71,28 (C-5); 70,60 (C-3); 68,48 (C-2); 66,82 (C-4); 61,31 (C-6); 56,13 (OCH<sub>3</sub>); 20,69-20,58 (4C, COCH<sub>3</sub>).

### 5.8.3 Síntese de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil-(1→4)-2,3,6-tri-O-acetil-β-D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (9)



O produto **9** foi obtido com 52% (8,9 g) de rendimento após purificação por cromatografia em camada de sílica (Eluente: hexano/acetato de etila 1:1), na forma de um sólido branco, conforme procedimento geral descrito no item 5.8.

FM: C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>O<sub>20</sub>

MM: 770,43 g/mol

FF : 120-122°C ; FF lit.: 121-124°C (CHEN *et.al.*, 2012)

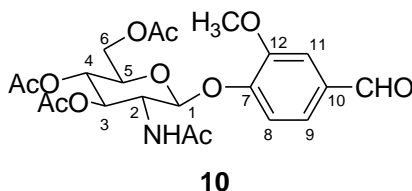
[α]<sub>D</sub> -12,5 (c 0,48, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 2942 (C-H  $sp^3$ ), 1741 (C=O éster), 1687 (C=O aldeído), 1592, 1507 (C=C aromático), 1424, 1370 (C-H  $sp^3$ ).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 9,88 (s, 1H, CHO); 7,42-7,39 (m, 2H, H-11 e H-9); 7,17 (d, 1H, H-8,  $J = 8,0$  Hz); 5,35 (d, 1H, H-4',  $J = 2,8$  Hz); 5,32 (t, 1H, H-3,  $J = 8,8$  Hz); 5,22 (t, 1H, H-2,  $J = 8,8$  Hz); 5,14-5,08 (m, 2H, H-1 e H-2'); 4,97 (dd, 1H, H-3',  $^2J = 12,0$  Hz,  $^3J = 3,2$  Hz); 4,53-4,51 (m, 2H, H-1' e H-6); 4,17-4,06 (m, 3H, H-6', H-6'' e H-6'''); 3,93-3,89 (m, 3H, H-4 e H-5'); 3,88 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>); 3,79-3,75 (m, 1H, H-5); 2,15-1,97 (7s, 21H, COCH<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 190,89 (CHO); 170,38-169,10 (7C OCOCH<sub>3</sub>); 151,16 (C-7); 150,93 (C-12); 132,72 (C-10); 125,37 (C-9); 117,87 (C-8); 110,77 (C-11); 101,13 (C-1'); 99,35 (C-1); 76,05 (C-4); 73,04 (C-5); 72,47 (C-3); 71,33 (C-2); 70,94 (C-3'); 70,79 (C-5'); 69,14 (C-2'); 66,64 (C-4'); 61,84 (C-6); 60,84 (C-6'); 56,11 (OCH<sub>3</sub>); 20,79-20,50 (4C, COCH<sub>3</sub>).

## 5.9 Síntese de 2-acetilamino-3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-β-D-glicopiranosídeo de 4-formil-2-metoxifenila (10)



Em um balão de fundo redondo de 100 mL foram solubilizados 2 g (5,44 mmol) de cloreto de 2-acetilamino-3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-β-D-glicopiranosila em 50 mL de acetonitrila. Em seguida, adicionou-se à solução 1,64 g (10,8 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído, 3,30 g (23,7 mol) de carbonato de potássio e 1,06 g (0,27 mmol) de PEG (Polietilenoglicol) 4000. Após 3 horas sob agitação magnética à temperatura ambiente observou-se, por CCD (Eluente: acetato de etila/metanol 8:2; Revelador: solução etanólica de ácido sulfúrico), o término da reação. A suspensão obtida foi filtrada e a água de filtragem concentrada até resíduo, que foi, na sequência, solubilizado em 60 mL de clorofórmio. A fase orgânica obtida foi lavada com solução aquosa de NaOH a 10% e com água destilada até pH 7, seca com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotatório, o que forneceu 1,42 g (54% de rendimento) de um sólido branco, após recristalização em isopropanol.

FM: C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>O<sub>12</sub>N

MM: 481,4 g/mol

FF : 197,1-198,2°C ; FF lit.: 200-201°C (YUEN *et. al.*, 1982)

[α]<sub>D</sub> -15,0 (c 0,53, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); literatura: [α]<sub>D</sub> -38,5 (c 1, CHCl<sub>3</sub>) (YUEN *et. al.*, 1982)

IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3292 (N-H amida), 1736 (C=O éster), 1690 (C=O aldeído), 1671 (C=O amida), 1588, 1539, 1514 (C=C aromático), 1374 (C-H sp<sup>3</sup>).

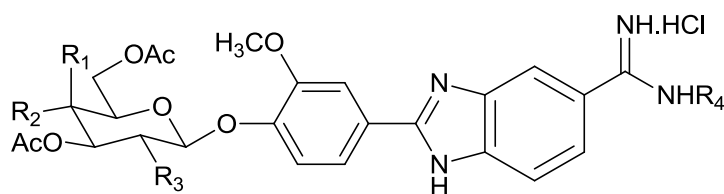
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ/ppm: 9,88 (s, 1H, CHO); 7,42 (s, 1H, H-11 ); 7,41 (dd, 1H, H-9, <sup>3</sup>J = 10,4 Hz, <sup>4</sup>J = 1,6 Hz); 7,22 (d, 1H, H-8, J = 8,0 Hz); 5,86 (d, 1H,



NH,  $J = 8,0$  Hz); 5,50 (t, 1H, H-3,  $J = 9,6$  Hz); 5,40 (d, 1H, H-1,  $J = 8,0$  Hz); 5,13 (t, 1H, H-4,  $J = 9,6$  Hz); 4,27 (dd, 1H, H-6,  $^2J = 12,0$  Hz,  $^3J = 5,4$  Hz); 4,16 (dd, 1H, H-6',  $^2J = 12,0$  Hz,  $^3J = 2,4$  Hz); 4,06 (qr, 1H, H-2,  $J = 8,4$  Hz); 3,90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) 3,88-3,84 (m, 3H, H-5); 2,06-2,04 (s, 9H, OCOCH<sub>3</sub>); 1,96 (s, 3H, NHCOCH<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ /ppm: 190,89 (CHO); 170,64-170,52 (3C OCOCH<sub>3</sub>); 169,40 (1C NHCOCH<sub>3</sub>); 151,09 (C-7); 150,83 (C-12); 132,66 (C-10); 125,56 (C-11); 118,30 (C-8); 110,64 (C-9); 98,98 (C-1); 72,20 (C-5); 71,61 (C-3); 68,54 (C-4); 62,06 (C-6); 56,12 (OCH<sub>3</sub>); 55,07 (C-2); 23,30 (NHCOCH<sub>3</sub>); 20,66-20,60 (3C OCOCH<sub>3</sub>).

### 5.10 Procedimento geral para síntese de (11-18)



**R<sub>4</sub> = H:**

**11:** R<sub>1</sub>=H; R<sub>2</sub>=OAc; R<sub>3</sub>=OAc

**12:** R<sub>1</sub>=OAc; R<sub>2</sub>=H; R<sub>3</sub>=OAc

**13:** R<sub>1</sub>=H; R<sub>2</sub>=tetra-O-acetil- $\beta$ -galactosil; R<sub>3</sub>=OAc

**14:** R<sub>1</sub>=H; R<sub>2</sub>=OAc; R<sub>3</sub>=NHAc

**R<sub>4</sub> = iPr:**

**15:** R<sub>1</sub>=H; R<sub>2</sub>=OAc; R<sub>3</sub>=OAc

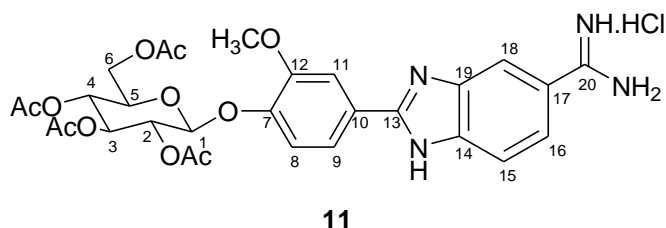
**16:** R<sub>1</sub>=OAc; R<sub>2</sub>=H; R<sub>3</sub>=OAc

**17:** R<sub>1</sub>=H; R<sub>2</sub>=tetra-O-acetil- $\beta$ -galactosil; R<sub>3</sub>=OAc

**18:** R<sub>1</sub>=H; R<sub>2</sub>=OAc; R<sub>3</sub>=NHAc

Em um balão de 100 mL contendo 35 mL de etanol foram adicionados 1 equivalente da 3,4-diaminobenzamida correspondente (4 ou 6), 1 equivalente do glicosídeo de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído (7-10) e 1 equivalente de *p*-benzoquinona. A mistura foi submetida à agitação magnética sob refluxo por 4 horas, quando se observou o total consumo do material de partida (glicosídeos) por CCD. A mistura foi concentrada até resíduo e o produto bruto obtido foi diretamente submetido à purificação por cromatografia em camada de sílica, a fim de se isolar o produto de interesse da mistura de reagentes.

### 5.10.1 Síntese de cloridrato de 2-[4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]benzimidazol-5-carboxamidina (11)



O produto **11** foi obtido com 64% de rendimento (0,555 g) após purificação por cromatografia em camada de sílica (Eluente: diclorometanol/metanol 87:13) na forma de um sólido marrom, conforme procedimento geral descrito no item 5.10.

FM: C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>O<sub>11</sub>N<sub>4</sub>Cl

MM: 648,86 g/mol

FF : 196,1-199,3°C

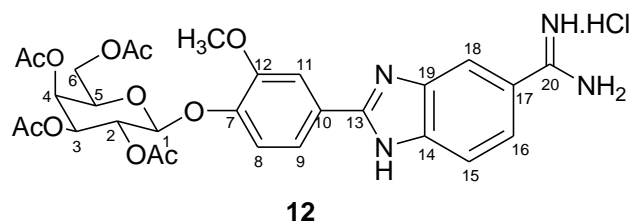
[α]<sub>D</sub> -50,0 (c 0,40, CH<sub>3</sub>OH)

IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3340, 3119 (N-H.HCl amidina), 1740 (C=O éster), 1675 (C=N amidina), 1609 (N-H imidazol), 1525, 1498 (C=C aromático), 1368 (C-H  $sp^3$ ).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ/ppm: 13,75 (sl, 1H, NH benzimidazol); 9,31 (sl, 2H, H amidina); 9,04 (sl, 2H, H amidina); 8,20-7,68 (m, 5H, H-9, H-11, H-15, H-16 e H-18); 7,29 (d, 1H, H-8, *J* = 8,8 Hz); 5,53 (d, 1H, H-1, *J* = 8 Hz); 5,41 (t, 1H, H-3, *J* = 9,6 Hz); 5,11 (t, 1H, H-2, *J* = 8,8 Hz); 5,03 (t, 1H, H-4, *J* = 9,6 Hz); 4,27-4,21 (m, 2H, H-6 e H-5); 4,11 (d, 1H, H-6', *J* = 10,4 Hz); 3,90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,05-1,98 (4s, 12H, COCH<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ/ppm: 169,92-168,95 (4C, COCH<sub>3</sub>); 166,07 (C-20); 149,87 (C-12); 147,53 (C-7); 124,87 (C-10); 119,69 (C-16); 117,67 (C-8); 111,35 (C-11); 98,19 (C-1); 71,82 (C-3); 70,90 (C-5); 70,63 (C-2); 68,01 (C-4); 61,60 (C-6); 56,15 (OCH<sub>3</sub>); 20,47-20,25 (4C, COCH<sub>3</sub>).

### 5.10.2 Síntese de cloridrato de 2-[4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-3-metoxifenil]benzimidazol-5-carboxamida (12)



O produto **12** foi obtido com 61% de rendimento (0,527 g) após purificação por cromatografia em camada de sílica (Eluente: diclorometanol/metanol 87:13) na forma de um sólido marrom claro, conforme procedimento geral descrito no item 5.10.

FM: C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>O<sub>11</sub>N<sub>4</sub>Cl

MM: 648,86 g/mol

FF : 191,5-194,1°C

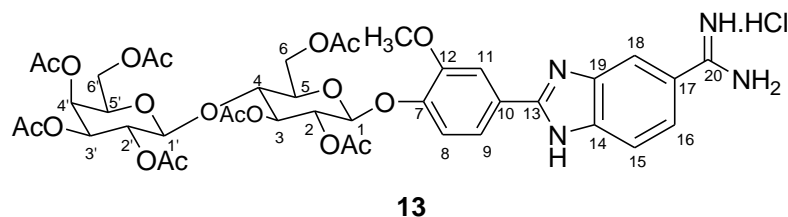
[α]<sub>D</sub> -13,6 (c 0,44, CH<sub>3</sub>OH)

IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3117 (N-H.HCl amidina), 1741 (C=O éster), 1675 (C=N amidina), 1607 (N-H imidazol), 1524, 1497 (C=C aromático), 1368 (C-H *sp*<sup>3</sup>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 13,80-13,71 (sl, 1H, NH benzimidazol); 9,32 (sl, 2H, H amidina); 9,09 (sl, 2H, H amidina); 8,22 (m, 5H, H-9, H-11, H-15, H-16 e H-18); 7,29 (d, 1H, H-8, *J* = 8,4 Hz); 5,44 (d, 1H, H-1, *J* = 6,4 Hz); 5,35 (s, 1H, H-4); 5,31-5,24 (m, 2H, H-2 e H-3); 4,45-4,42 (m, 1H, H-5); 4,18-4,09 (m, 2H, H-6 e H-6'); 3,91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,17-1,96 (4s, 12H, COCH<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 169,35-169,09 (4C, COCH<sub>3</sub>); 166,71 (C-20); 149,36 (C-12); 147,64 (C-7); 119,15 (C-8); 98,81 (C-1); 70,47 (C-5); 70,10 (C-3); 68,30 (C-2); 67,22 (C-4); 62,78 (C-6); 56,21 (OCH<sub>3</sub>); 20,51-20,33 (4C, COCH<sub>3</sub>).

**5.10.3 Síntese de cloridrato de 2-[4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tri-O-acetil- $\beta$ -D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]benzimidazol-5-carboxamida (13)**



O produto **13** foi obtido com 63% de rendimento (0,760 g) após purificação por cromatografia em camada de sílica (Eluente: diclorometanol/metanol 95:5 a 85:15) na forma de um sólido marrom claro, conforme procedimento geral descrito no item 5.10.

FM: C<sub>41</sub>H<sub>49</sub>O<sub>19</sub>N<sub>4</sub>Cl

MM: 937,03 g/mol

FF : 197,2-199,5°C

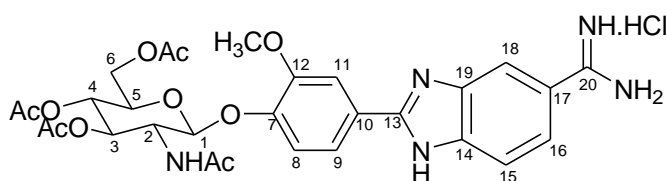
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -47,6 (c 0,42, CH<sub>3</sub>OH)

IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3348, 3119 (N-H.HCl amidina), 1740 (C=O éster), 1675 (C=N amidina), 1609 (N-H imidazol), 1527, 1499 (C=C aromático), 1368 (C-H  $sp^3$ ).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ /ppm: 13,70 (sl, 1H, H benzimidazol); 9,17 (sl, 4H, H amidina); 8,15 (sl, 1H, H-18); 7,95 (s, 1H, H-11); 7,84 (d, 1H, H-9,  $J = 7,0$  Hz); 7,77 (sl, 1H, H-15); 7,67 (d, 1H, H-16,  $J = 7,0$  Hz); 7,26 (d, 1H, H-8,  $J = 8,4$  Hz); 5,48 (d, 1H, H-1,  $J = 8,0$  Hz); 5,30 (t, 1H, H-3,  $J = 8,0$  Hz); 5,25 (d, 1H, H-4',  $J = 3,2$  Hz); 5,18 (dd, 1H, H-3',  $J = 10,0$  Hz,  $J^{\beta} = 3,6$  Hz); 5,02 (t, 1H, H-2,  $J = 9,0$  Hz); 4,88 (t, 1H, H-2',  $J = 9,2$  Hz); 4,80 (d, 1H, H-1',  $J = 8,0$  Hz); 4,38 (d, 1H, H-6,  $J^{\beta} = 10,4$  Hz); 4,30-4,25 (m, 1H, H-5'); 4,23-4,03 (m, 4H, H-5, H-6', H-6'', H-6'''), 3,94-3,89 (m, 1H, H-4); 3,89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,10-1,91 (s, 21H, COCH<sub>3</sub>).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 170,13-169,04 (7C  $\text{O}\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$ ); 166,09 (C-20); 149,74 (C-12); 147,66 (C-7); 124,67 (C-10); 119,65 (C-9); 117,26 (C-8); 111,35 (C-11); 99,89 (C-1'); 97,82 (C-1); 76,13 (C-4); 72,18 (C-3); 71,98 (C-5); 70,92 (C-2); 70,28 (C-3'); 69,70 (C-5'); 68,89 (C-2'); 67,05 (C-4'); 62,04 (C-6); 60,83 (C-6'); 56,17 ( $\text{OCH}_3$ ); 20,60-20,27 (7C,  $\text{CO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ).

#### 5.10.4 Síntese de cloridrato de 2-[4-(2-acetilamino-3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi- $\beta$ -D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]benzimidazol-5-carboxamida (14)



**14**

O produto **14** foi obtido com 65% de rendimento (0,557 g) após purificação por cromatografia em camada de sílica (Eluente: diclorometanol/metanol 88:12 a 87:13) na forma de um sólido marrom, conforme procedimento geral descrito no item 5.10.

FM:  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_{16}\text{N}_5\text{Cl}$

MM: 647,96 g/mol

FF : 218,4-220,2°C

$[\alpha]_D -47,3$  (c 0,38,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )

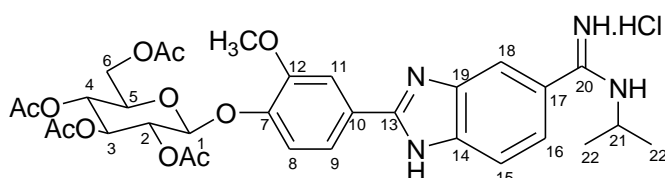
IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3110 (N-H.HCl amidina), 1740 (C=O éster), 1663 (C=O amida), 1530, 1499 (C=C aromático), 1372 (C-H  $sp^3$ ).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 13,78 (sl, 1H, H benzimidazol); 9,20 (sl, 3H, H amidina); 8,14-7,66 (m, 6H, NH, H-9, H-11, H-15, H-16 e H-18); 7,32 (d, 1H, H-8,  $J = 8,4$  Hz); 5,47 (d, 1H, H-1,  $J = 8,0$  Hz); 5,26 (t, 1H, H-3,  $J = 10,0$  Hz); 4,94 (t, 1H, H-4,  $J = 9,6$  Hz); 4,22 (dd, 1H, H-6,  $J^2 = 11,6$  Hz,  $J^3 = 4,4$  Hz); 4,15-4,98 (m, 3H,

H-2, H-5 e H-6'); 3,89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,06-2,00 (3s, 9H, OCOCH<sub>3</sub>) 1,86 (s, 3H, NHCOCH<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ/ppm: 169,97 (NHCOCH<sub>3</sub>); 169,64-169,32 (3C, OCOCH<sub>3</sub>); 166,15 (C-20); 149,65 (C-12); 147,93 (C-7); 124,25 (C-10); 119,11 (C-9); 116,79 (C-8); 111,55 (C-11); 97,98 (C-1); 72,36 (C-3); 70,98 (C-5); 68,38 (C-4); 61,64 (C-6); 56,22 (OCH<sub>3</sub>); 53,33 (C-2); 22,66 (NHCOCH<sub>3</sub>); 20,51-20,34 (3C, OCOCH<sub>3</sub>).

### 5.10.5 Síntese de cloridrato de 2-[4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]benzimidazol-5-[N-(1-metiletil)carboxamida] (15)



**15**

O produto **15** foi obtido com 60% de rendimento (0,541 g) após purificação por cromatografia em camada de sílica (Eluente: diclorometanol/metanol 92:8 a 90:10) na forma de um sólido marrom claro, conforme procedimento geral descrito no item 5.10.

FM: C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>O<sub>11</sub>N<sub>4</sub>Cl

MM: 690,95 g/mol

FF : 187,5-190,0°C

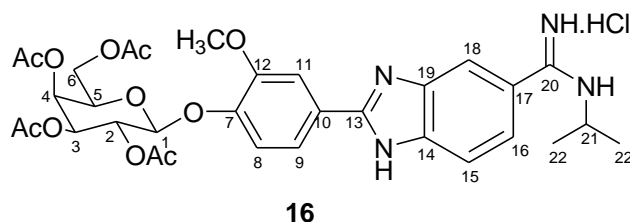
[α]<sub>D</sub> -33,3 (c 0,42, CH<sub>3</sub>OH)

IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3072 (N-H.HCl amidina), 1743 (C=O éster), 1660 (C=N amidina), 1612 (N-H imidazol), 1498, 1481 (C=C aromático), 1369 (C-H *sp*<sup>3</sup>).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 13,88 (sl, 1H, NH benzimidazol); 9,50 (sl, 3H, H amidina); 7,97 (m, 2H, H-18 e H-11); 7,87 (d, 1H, H-9,  $J = 8,4$  Hz); 7,77 (sl, 1H, H-15); 7,55 (d, 1H, H-16,  $J = 8,4$  Hz); 7,29 (d, 1H, H-8,  $J = 8,8$  Hz); 5,53 (d, 1H, H-1,  $J = 8$  Hz); 5,42 (t, 1H, H-3,  $J = 9,6$  Hz); 5,11 (t, 1H, H-2,  $J = 8,8$  Hz); 5,03 (t, 1H, H-4,  $J = 9,6$  Hz); 4,26-4,23 (m, 2H, H-6 e H-5); 4,12-4,10 (m, 2H, H-6' e H-21); 3,91 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 2,05-1,98 (4s, 12H,  $\text{COCH}_3$ ), 1,32 (d, 1H, H-22,  $J = 6,4$  Hz).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 169,93-168,96 (4C,  $\text{COCH}_3$ ); 167,06 (C-20); 149,89 (C-12); 147,48 (C-7); 124,99 (C-10); 119,66 (C-16); 117,72 (C-8); 111,38 (C-18); 98,22 (C-1); 71,83 (C-3); 70,91 (C-5); 70,64 (C-2); 68,03 (C-4); 61,61 (C-6); 56,18 ( $\text{OCH}_3$ ); 44,96 (C-21); 21,30 (2C, C-22); 20,49-20,27 (4C,  $\text{COCH}_3$ ).

#### 5.10.6 Síntese de cloridrato de 2-[4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-3-metoxifenil]benzimidazol-5-[*N*-(1-metiletil)carboxamidina] (16)



O produto **16** foi obtido com 61% de rendimento (0,457 g) após purificação por cromatografia em camada de sílica (Eluente: diclorometanol/metanol 91:9) na forma de um sólido marrom claro, conforme procedimento geral descrito no item 5.10.

FM:  $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{O}_{11}\text{N}_4\text{Cl}$

MM: 690,95 g/mol

FF : 208,5-210,1°C

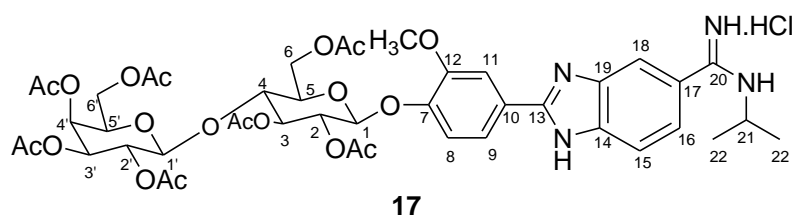
$[\alpha]_D -27,2$  (c 0,44,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )

IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 2979 (N-H.HCl amidina), 1744 (C=O éster), 1669 (C=N amidina), 1610 (N-H imidazol), 1496 (C=C aromático), 1368 (C-H  $sp^3$ ).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 13,85 (sl, 1H, NH benzimidazol); 9,62 (sl, 3H, H amidina); 8,01 (s, 1H, H-18); 7,98 (s, 1H, H-11); 7,87 (d, 1H, H-9,  $J = 8,0$  Hz); 7,77 (d, 1H, H-15,  $J = 8,0$  Hz); 7,55 (d, 1H, H-16,  $J = 8,4$  Hz); 7,29 (d, 1H, H-8,  $J = 8,4$  Hz); 5,43 (d, 1H, H-1,  $J = 6,8$  Hz); 5,35 (s, 1H, H-4); 5,31-5,24 (m, 2H, H-2 e H-3); 4,45-4,41 (m, 1H, H-5); 4,18-4,12 (m, 3H, H-6, H-6' e H-21); 3,91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,17-1,96 (4s, 12H, COCH<sub>3</sub>), 1,31 (d, 6H, H-22,  $J = 6,4$  Hz).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 169,93-169,06 (4C, COCH<sub>3</sub>); 162,45 (C-20); 153,84 (C-13); 149,94 (C-12); 147,55 (C-7); 124,99 (C-17); 122,52 (C-9); 119,63 (C-15); 117,83 (C-8); 111,40 (C-11); 98,81 (C-1); 70,44 (C-5); 70,07 (C-3); 68,28 (C-2); 67,20 (C-4); 61,26 (C-6); 56,19 (OCH<sub>3</sub>); 44,95 (C-21); 21,29 (2C, C-22); 20,48-20,31 (4C, COCH<sub>3</sub>).

### 5.10.7 Síntese de cloridrato de 2-[4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-tri-O-acetil- $\beta$ -D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]benzimidazol-5-[N-(1-metiletil)carboxamidina] (17)



O produto **17** foi obtido com 52% de rendimento (0,390 g) após purificação por cromatografia em camada de sílica (Eluente: diclorometanol/metanol 93:7) na forma de um sólido alaranjado, conforme procedimento geral descrito no item 5.10.

FM: C<sub>44</sub>H<sub>55</sub>O<sub>19</sub>N<sub>4</sub>Cl

MM: 979,10 g/mol

FF : 195,5-198,3°C



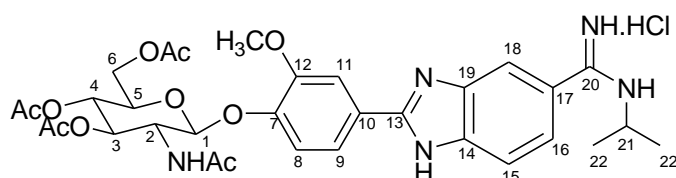
$[\alpha]_D -25,0$  (c 0,40, CH<sub>3</sub>OH)

IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3366, 3083 (N-H.HCl amidina), 1742 (C=O éster), 1672 (C=N amidina), 1613 (N-H imidazol), 1498 (C=C aromático), 1368 (C-H  $sp^3$ ).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 13,76 (sl, 1H, H benzimidazol); 9,45 (sl, 3H, H amidina); 8,08 (s, 1H, H-18); 7,91 (s, 1H, H-11); 7,81 (d, 1H, H-9,  $J = 8,4$  Hz); 7,73 (sl, 1H, H-15); 7,51 (d, 1H, H-16,  $J = 7,6$  Hz); 7,22 (d, 1H, H-8,  $J = 8,4$  Hz); 5,44 (d, 1H, H-1,  $J = 8,0$  Hz); 5,26 (t, 1H, H-3,  $J = 9,6$  Hz); 5,22 (d, 1H, H-4',  $J = 3,2$  Hz); 5,15 (dd, 1H, H-3',  $J^2 = 10,0$  Hz,  $J^3 = 3,4$  Hz); 4,99 (t, 1H, H-2,  $J = 9,0$  Hz); 4,84 (t, 1H, H-2',  $J = 9,0$  Hz); 4,76 (d, 1H, H-1',  $J = 8,0$  Hz); 4,35 (d, 1H, H-6,  $J^2 = 10,4$  Hz); 4,23-4,20 (m, 1H, H-5'); 4,14-3,97 (m, 5H, H-5, H-6', H-6'', H-6''', H-21), 3,91-3,86 (m, 1H, H-4); 3,82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,04-1,88 (s, 21H, COCH<sub>3</sub>), 1,28 (d, 6H, H-22,  $J = 6,4$  Hz)

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 170,13-169,05 (7 C OCOCH<sub>3</sub>); 162,48 (C-20); 149,75 (C-12); 147,60 (C-7); 124,84 (C-10); 119,34 (C-16); 117,28 (C-8); 109,47 (C-11); 99,89 (C-1'); 97,84 (C-1); 76,12 (C-4); 72,17 (C-3); 71,98 (C-5); 70,92 (C-2); 70,27 (C-3'); 69,69 (C-5'); 68,90 (C-2'); 67,04 (C-4'); 62,03 (C-6); 60,82 (C-6'); 56,17 (OCH<sub>3</sub>); 44,96 (C-21); 21,29 (2C, C-22); 20,60-20,29 (7 C, COCH<sub>3</sub>).

### 5.10.8 Síntese de cloridrato de 2-[4-(2-acetilamino-3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-β-D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]benzimidazol-5-[N-(1-metiletil)carboxamidina] (18)



18

O produto **18** foi obtido com 80% de rendimento (0,571 g) após purificação por cromatografia em camada de sílica (Eluente: diclorometanol/metanol 87:13) na forma de um sólido marrom, conforme procedimento geral descrito no item 5.10.

FM: C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>O<sub>10</sub>N<sub>5</sub>Cl

MM: 689,98 g/mol

FF : 221,3-223,0°C

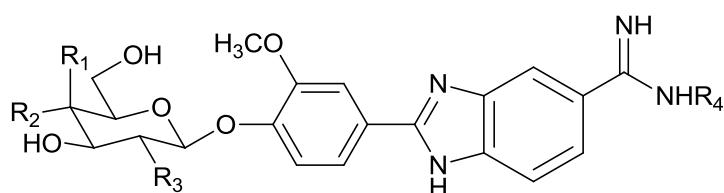
$[\alpha]_D -19,0$  (c 0,42, CH<sub>3</sub>OH)

IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3296, 3098 (N-H.HCl amidina), 1729 (C=O éster), 1663 (C=N amidina), 1613 (N-H imidazol), 1551, 1495 (C=C aromático), 1374 (C-H  $sp^3$ ).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 13,76 (sl, 1H, NH benzimidazol); 9,46 (sl, 3H, H amidina); 8,13 (d, 1H, NH amida,  $J = 8,8$  Hz); 8,01 (s, 1H, H-18); 7,94 (s, 1H, H-11); 7,86 (d, 1H, H-9,  $J = 8,4$  Hz); 7,75 (s, 1H, H-15); 7,55 (d, 1H, H-16,  $J = 8,0$  Hz); 7,32 (d, 1H, H-8,  $J = 8,4$  Hz); 5,47 (d, 1H, H-1,  $J = 8,4$  Hz); 5,27 (t, 1H, H-3,  $J = 9,8$  Hz); 4,95 (t, 1H, H-4,  $J = 9,6$  Hz); 4,23 (dd, 1H, H-6,  $J^2 = 12,0$  Hz,  $J^3 = 4,8$  Hz); 4,15-3,98 (m, 4H, H-6', H-5, H-2 e H-21); 3,89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,03-1,90 (3s, 9H, OCOCH<sub>3</sub>); 1,86 (s, 3H, NHCOCH<sub>3</sub>); 1,28 (d, 6H, H-22,  $J = 6,4$  Hz).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 169,99 (1C, NHCOCH<sub>3</sub>); 169,66-169,33 (3C, COCH<sub>3</sub>); 162,49 (C-20); 149,68 (C-12); 147,89 (C-7); 124,33 (C-10); 119,76 (C-9); 116,83 (C-11); 97,98 (C-1); 72,35 (C-3); 70,99 (C-5); 68,39 (C-4); 61,66 (C-6); 56,23 (OCH<sub>3</sub>); 53,35 (C-2); 44,99 (C-21); 22,68 (NHCOCH<sub>3</sub>); 21,32 (2C, C-22); 20,53-20,36 (3C, OCOCH<sub>3</sub>).

### 5.11 Procedimento geral para síntese de (19-26)



**R<sub>4</sub> = H:**

- 19: R<sub>1</sub>=H; R<sub>2</sub>=OH; R<sub>3</sub>=OH  
 20: R<sub>1</sub>=OH; R<sub>2</sub>=H; R<sub>3</sub>=OH  
 21: R<sub>1</sub>=H; R<sub>2</sub>= β-galactosil; R<sub>3</sub>=OH  
 22: R<sub>1</sub>=H; R<sub>2</sub>=OH; R<sub>3</sub>=NHAc

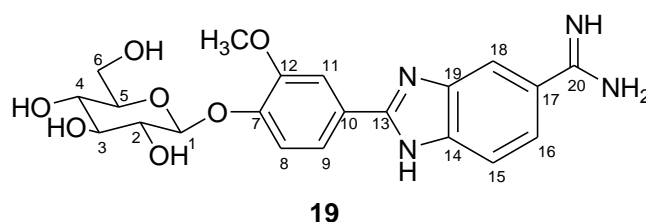
**R<sub>4</sub> = iPr:**

- 23: R<sub>1</sub>=H; R<sub>2</sub>=OH; R<sub>3</sub>=OH  
 24: R<sub>1</sub>=OH; R<sub>2</sub>=H; R<sub>3</sub>=OH  
 25: R<sub>1</sub>=H; R<sub>2</sub>= β-galactosil; R<sub>3</sub>=OH  
 26: R<sub>1</sub>=H; R<sub>2</sub>=OH; R<sub>3</sub>=NHAc

A um balão de 50 mL adicionaram-se 20 mL de álcool metílico, 100 mg de KOH e aguardou-se a total solubilização. Em seguida foi adicionado à solução metanólica,

sob banho de gelo, o derivado amidínico peracetilado, e a mistura reagente foi mantida sob agitação em banho de gelo por 40 minutos, quando se observou o fim da reação, por meio de CCD. Adicionou-se à mistura reagente, ainda sob agitação em banho de gelo, resina IRA-120, até se atingir pH 7. A resina foi filtrada e o filtrado foi concentrado em evaporador rotatório.

### 5.11.1 Síntese de 2-[4-(-β-D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]benzimidazol-5-carboxamida (19)



O produto **19** foi obtido com rendimento quantitativo (0,102 g) na forma de um sólido marrom, conforme procedimento geral descrito no item 5.11.

FM: C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>

MM: 444,32 g/mol

FF : 214,5-216,8°C

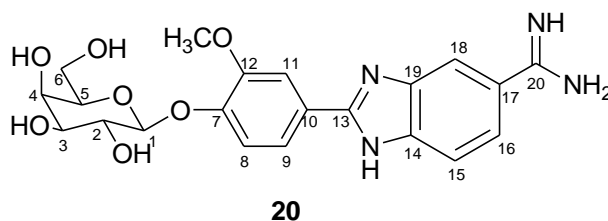
[α]<sub>D</sub> -15,3 (c 0,52, CH<sub>3</sub>OH)

IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3132 (O-H), 1675 (C=N amidina), 1606 (N-H imidazol), 1495 (C=C aromático).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ/ppm: 13,66 (sl, 1H, NH benzimidazol); 9,31 (s, 2H, H amidina); 9,04 (s, 2H, H amidina); 8,11 (s, 1H, H-18); 7,89 (s, 1H, H-11); 7,85 (d, 1H, H-9, *J* = 8,4 Hz); 7,74 (d, 1H, H-15, *J* = 8,0 Hz); 7,64 (d, 1H, H-16, *J* = 8,0 Hz); 7,24 (d, 1H, H-8, *J* = 8,8 Hz); 5,03 (d, 1H, H-1, *J* = 6,4 Hz); 3,82 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 3,66 (d, 1H, H-6, *J* = 11,2 Hz); 3,60-3,17 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-5 e H-6').

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 166,12 (C-20); 149,13 (C-12); 148,60 (C-7); 122,71 (C-10); 121,88 (C-16); 121,03 (C-17); 119,92 (C-9); 115,21 (C-8); 110,89 (C-11); 99,60 (C-1); 77,08 (C-3); 76,84 (C-5); 73,16 (C-4); 69,61 (C-2); 60,62 (C-6); 55,87 ( $\text{OCH}_3$ ).

### 5.11.2 Síntese de 2-[4-(- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-3-metoxifenil]benzimidazol-5-carboxamida (**20**)



O produto **20** foi obtido com rendimento quantitativo (0,102 g) na forma de um sólido marrom, conforme procedimento geral descrito no item 5.11.

FM:  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{N}_4$

MM: 444,32 g/mol

FF : 216,5-219,4°C

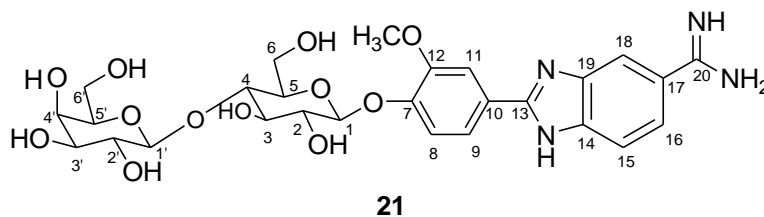
$[\alpha]_D$  -55,0 (c 0,40,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )

IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3156 (O-H), 1673 (C=N amidina), 1608 (N-H imidazol), 1525, 1496 (C=C aromático).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 13,58 (sl, 1H, NH benzimidazol); 9,30 (s, 2H, H amidina); 8,99 (s, 2H, H amidina); 8,11 (sl, 1H, H-18); 7,87 (s, 1H, H-11); 7,78 (d, 1H, H-9,  $J = 8,4$  Hz); 7,73 (sl, 1H, H-15); 7,63 (d, 1H, H-16,  $J = 8,0$  Hz); 7,24 (d, 1H, H-8,  $J = 8,8$  Hz); 5,12 (sl, 1H, OH); 4,99 (d, 1H, H-1,  $J = 7,6$  Hz); 4,65 (sl, 1H, OH); 4,54 (sl, 1H, OH); 3,89 (s, 1H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,71-3,33 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 e H-6').

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 166,15 (C-20); 149,20 (C-12); 148,67 (C-7); 122,75 (C-10); 121,84 (C-16); 119,88 (C-9); 115,21 (C-8); 110,87 (C-11); 100,21 (C-1); 75,56 (C-3); 73,54 (C-5); 70,18 (C-4); 68,05 (C-2); 60,27 (C-6); 55,87 ( $\text{OCH}_3$ ).

### 5.11.3 Síntese de 2-[4-( $\beta$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]benzimidazol-5-carboxamida (21)



O produto **21** foi obtido com rendimento quantitativo (0,161 g) na forma de um sólido marrom claro, conforme procedimento geral descrito no item 5.11.

FM:  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_{12}\text{N}_4$

MM: 606,33 g/mol

FF : 225,6-228,9°C

$[\alpha]_D -68,1$  (c 0,44,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )

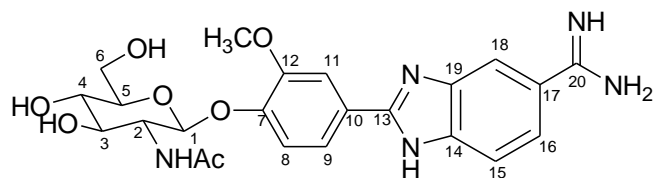
IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3198 (O-H), 1674 (C=N amidina), 1609 (N-H imidazol), 1526, 1500 (C=C aromático).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 9,33 (s, 2H, H amidina); 9,00 (s, 2H, H amidina); 8,13 (s, 1H, H-18); 7,91 (s, 1H, H-11); 7,82 (d, 1H, H-9,  $J = 8,4$  Hz); 7,77 (d, 1H, H-15,  $J = 8,0$  Hz); 7,66 (d, 1H, H-16,  $J = 8,4$  Hz); 7,28 (d, 1H, H-8,  $J = 8,4$  Hz); 5,41 (d, 1H, H-1,  $J = 7,6$  Hz); 4,26 (d, 1H, H-1',  $J = 7,6$  Hz); 3,91 (s, 1H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,64-3,38 (m, 12H, H-2, H-2', H-3, H-3', H-4, H-4', H-5, H-5', H-6, H-6', H-6'' e H-6''').

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 166,20 (C-20); 149,33 (C-12); 148,70 (C-7); 122,11 (C-16); 120,38 (C-15); 115,55 (C-8); 111,25 (C-11); 104,00 (C-1'); 99,29

(C-1); 80,32-68,52 (8C, C-2, C-2', C-3, C-3', C-4, C-4', C-5 e C-5'); 60,57-60,24 (2C, C-6 e C-6'); 56,04 (OCH<sub>3</sub>).

#### 5.11.4 Síntese de 2-[4-(2-acetilamino-2-desoxi-β-D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]benzimidazol-5-carboxamida (**22**)



**22**

O produto **22** foi obtido com rendimento quantitativo (0,040 g) na forma de um sólido marrom, conforme procedimento geral descrito no item 5.11.

FM: C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>O<sub>7</sub>N<sub>5</sub>

MM: 485,37 g/mol

FF : 211,7-213,7°C

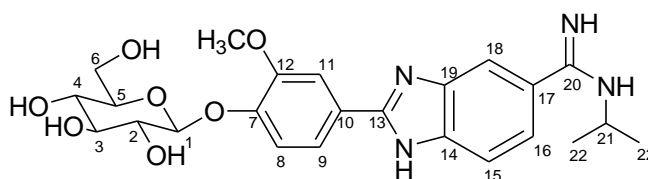
[α]<sub>D</sub> -9,5 (c 0,42, DMSO)

IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3241 (O-H), 2987, 2901 (C-H *sp*<sup>3</sup>), 1681 (C=N amidina), 1610 (N-H imidazol), 1557, 1506, (C=C aromático).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 9,41 (s, 2H, H amidina); 9,10 (s, 2H, H amidina); 8,17 (s, 1H, H-18); 8,01 (s, 1H, H-11); 7,91-7,82 (m, 3H, H-9, H-15 e NH); 7,73 (d, 1H, H-16, *J* = 8,4 Hz); 7,33 (d, 1H, H-8, *J* = 8,8 Hz); 5,17 (d, 1H, H-1, *J* = 8,4 Hz); 3,89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,74-3,20 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 e H-6'); 1,81 (s, 1H, NHCOCH<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 169,27(NHCOCH<sub>3</sub>); 165,89 (C-20); 149,70 (C-12); 123,31 (C-10); 121,17 (C-16); 117,27 (C-8); 112,48 (C-11); 99,63 (C-1); 77,97 (C-3); 74,57 (C-5); 70,79 (C-4); 61,21 (C-6); 57,18 (C-2); 56,17 (OCH<sub>3</sub>); 23,68 (NHCOCH<sub>3</sub>).

### 5.11.5 Síntese de 2-[4-(β-D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]1H-benzimidazol-5-[N-(1-metiletil)carboxamida] (23)



23

O produto **23** foi obtido com rendimento quantitativo (0,111 g) na forma de um sólido marrom claro, conforme procedimento geral descrito no item 5.11.

FM: C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>

MM: 486,40 g/mol

FF : 206,5-209,2°C

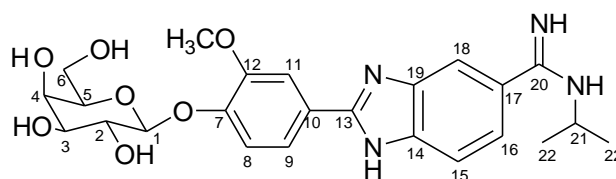
[α]<sub>D</sub> -63,6 (c 0,44, CH<sub>3</sub>OH)

IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3123 (O-H), 1669 (C=N amidina), 1611 (N-H imidazol), 1495 (C=C aromático).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ/ppm: 7,99 (s, 1H, H-18); 7,92 (s, 1H, H-11); 7,82 (d, 1H, H-9, *J* = 8,8 Hz); 7,74 (d, 1H, H-15, *J* = 8,4 Hz); 7,53 (d, 1H, H-16, *J* = 8,4 Hz); 7,26 (d, 1H, H-8, *J* = 8,4 Hz); 5,31 (sl, 1H, OH); 5,14 (sl, 1H, OH); 5,05 (d, 1H, H-1, *J* = 7,2 Hz); 4,58 (sl, 1H, OH); 4,11-4,08 (m, 1H, H-21); 3,91 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 3,68 (d, 1H, H-6, *J* = 10,8 Hz); 3,48-3,16 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-5 e H-6'); 1,30 (d, 6H, H-22, 6,4 Hz).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ/ppm: 162,23 (C-20); 154,10 (C-13); 148,94 (C-12); 148,27 (C-7); 122,88 (C-17); 122,21 (C-10); 121,65 (C-16); 119,63 (C-15); 115,03 (C-8); 110,66 (C-18); 99,44 (C-1); 76,89 (C-3); 76,63 (C-5); 72,98 (C-4); 69,43 (C-2); 60,43 (C-6); 55,68 (OCH<sub>3</sub>); 44,76 (C-21); 21,16 (C-22).

### 5.11.6 Síntese de 2-[4-(β-D-galactopiranosiloxi)-3-metoxifenil]1H-benzimidazol-5-[N-(1-metiletil)carboxamidina] (24)



24

O produto **24** foi obtido com 96% de rendimento (0,107 g) na forma de um sólido marrom claro, conforme procedimento geral descrito no item 5.11.

FM: C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>

MM: 486,40 g/mol

FF : 203,7-205,8°C

[α]<sub>D</sub> -47,6 (c 0,42, CH<sub>3</sub>OH)

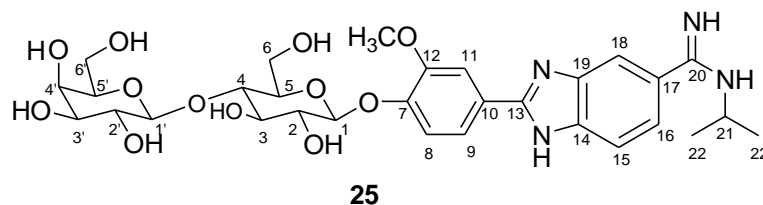
IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3122 (O-H), 1669 (C=N amidina), 1610 (N-H imidazol), 1495 (C=C aromático).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 13,72 (s, 1H, H benzimidazol); 9,51 (s, 1H, H amidina); 9,38 (s, 1H, H amidina); 8,99 (s, 1H, H amidina); 8,00 (s, 1H, H-18); 7,93 (s, 1H, H-11); 7,82 (d, 1H, H-9, *J* = 8,4 Hz); 7,74 (sl, 1H, H-15); 7,54 (d, 1H, H-16, *J* = 8,4 Hz); 7,27 (d, 1H, H-8, *J* = 9,2 Hz); 5,11 (sl, 1H, OH); 5,02 (d, 1H, H-1, *J* = 8,0 Hz); 4,68 (sl, 2H, OH); 4,10-4,09 (m, 1H, H-21); 3,98 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>); 3,66-3,54 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 e H-6'); 1,31 (d, 6H, H-22, 6,4 Hz).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 162,39 (C-20); 149,08 (C-12); 148,51 (C-7); 122,65 (C-10); 121,79 (C-16); 119,74 (C-9); 115,10 (C-8); 110,77 (C-11); 100,09 (C-1); 75,43 (C-5); 73,42 (C-5); 70,06 (C-4); 67,91 (C-2); 60,14 (C-6); 55,78 (OCH<sub>3</sub>); 44,88 (C-21); 21,20 (C-22).



**5.11.7 Síntese de 2-[4-(β-D-galactopiranosil-(1->4)-β-D-glicopiranosilo)-3-metoxifenil]benzimidazol-5-[N-(1-metiletil)carboxamida] (25)**



O produto **25** foi obtido com rendimento quantitativo (0,114 g) na forma de um sólido amarelado, conforme procedimento geral descrito no item 5.11.

FM: C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>O<sub>12</sub>N<sub>4</sub>

MM: 648,40 g/mol

FF : 213,4-215,8°C

[α]<sub>D</sub> -80,0 (c 0,40, CH<sub>3</sub>OH)

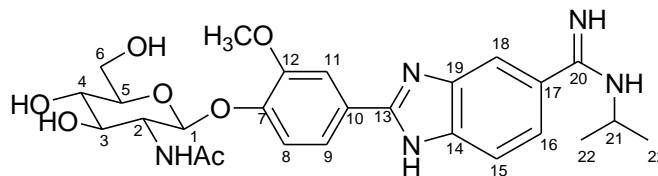
IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3232 (O-H), 1668 (C=N amidina), 1611 (N-H imidazol), 1497 (C=C aromático).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ/ppm: 9,33 (sl, 2H, H amidina); 9,00 (s, 2H, H amidina); 7,99 (s, 1H, H-18); 7,92 (s, 1H, H-11); 7,82 (d, 1H, H-9, *J* = 8,4 Hz); 7,74 (d, 1H, H-15, *J* = 8,4 Hz); 7,52 (d, 1H, H-16, *J* = 8,0 Hz); 7,27 (d, 1H, H-8, *J* = 8,4 Hz); 5,48 (sl, 1H, OH); 5,32 (d, 1H, H-1, *J* = 7,6 Hz); 5,11 (sl, 1H, OH); 4,82-4,55 (m, 5H, OH); 4,26 (d, 1H, H-1', *J* = 6,4 Hz); 4,10-4,07 (m, 1H, H-21); 3,91 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>); 3,74-3,34 (m, 12H, H-2,, H-2', H-3, H-3', H-4, H-4', H-5, H-5', H-6, H-6', H-6'' e H-6'''); 1,30 (d, 6H, H-22, *J* = 6,0 Hz).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ/ppm: 162,48 (C-20); 154,29 (C-13); 149,10 (C-12); 148,29 (C-7); 123,19 (C-10); 122,44 (C-17); 121,83 (C-16); 119,76 (C-15); 115,19 (C-8); 110,83 (C-11); 103,81 (C-1'); 99,13 (C-1); 80,14-68,10 (8C, C-2, C-2',

C-3, C-3', C-4, C-4', C-5 e C-5'); 60,38-60,08 (2C, C-6 e C-6'); 55,83 (OCH<sub>3</sub>); 44,94 (C-21); 21,34 (C-22).

### 5.11.8 Síntese de 2-[4-(2-acetilamino-2-desoxi-β-D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]benzimidazol-5-[N-(1-metiletil)carboxamida] (26)



**26**

O produto **26** foi obtido com 95% de rendimento (0,144 g) na forma de um sólido amarelo escuro, conforme procedimento geral descrito no item 5.11.

FM: C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>O<sub>7</sub>N<sub>5</sub>

MM: 527,40 g/mol

FF : 201,3-203,5°C

[α]<sub>D</sub> -23,8 (c 0,42, CH<sub>3</sub>OH)

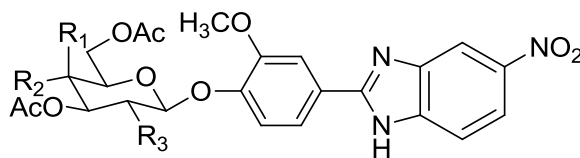
IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3234 (O-H), 1668 (C=N amidina), 1611 (N-H imidazol), 1556, 1496 (C=C aromático).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ/ppm: 7,99 (s, 1H, H-18); 7,91-7,87 (m, 2H, H-11 e NH); 7,82 (d, 1H, H-9, *J* = 8,4 Hz); 7,73 (d, 1H, H-15, *J* = 8,4 Hz); 7,52 (d, 1H, H-16, *J* = 8,4 Hz); 7,28 (d, 1H, H-8, *J* = 8,4 Hz); 5,13-5,11 (m, 2H, H-1 e OH); 4,66 (sl, 1H, OH); 4,10-4,05 (m, 1H, H-21); 3,74 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>); 3,71-3,20 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 e H-6'); 1,82 (s, 1H, COCH<sub>3</sub>); 1,30 (d, 6H, H-22, *J* = 6 Hz).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ/ppm: 169,29 (NHCOCH<sub>3</sub>); 162,41 (C-20); 154,36 (C-13); 149,66 (C-12); 148,82 (C-7); 124,02 (C-17); 122,54 (C-10); 121,75 (C-16); 119,95 (C-9); 116,77 (C-8); 116,67 (C-11); 99,34 (C-1); 77,40 (C-3); 73,96

(C-5); 70,36 (C-4); 60,74 (C-6); 56,32 (OCH<sub>3</sub>); 55,65 (C-2); 44,94 (C-21); 23,09 (NHCOCH<sub>3</sub>); 21,40 (C-22).

## 5.12 Procedimento geral para síntese de (27-30)



**27:** R<sub>1</sub>=H; R<sub>2</sub>=OAc; R<sub>3</sub>=OAc

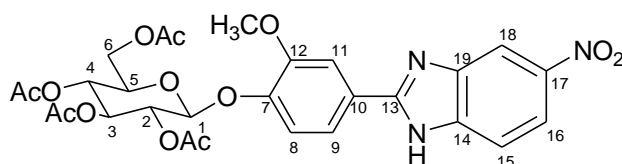
**28:** R<sub>1</sub>=OAc; R<sub>2</sub>=H; R<sub>3</sub>=OAc

**29:** R<sub>1</sub>=H; R<sub>2</sub>=tetra-O-acetil-β-galactosil; R<sub>3</sub>=OAc

**30:** R<sub>1</sub>=H; R<sub>2</sub>=OAc; R<sub>3</sub>=NHAc

Em um balão de 100 mL contendo 35 mL de etanol foram adicionados 1 equivalente de 4-nitro-*orto*-fenilenodiamina, 1 equivalente do glicosídeo de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído correspondente (**7-10**) e 1 equivalente de *p*-benzoquinona. A mistura foi submetida à agitação magnética sob refluxo por 4 horas, quando se observou o total consumo do material de partida (glicosídeos) por CCD. A mistura foi concentrada até resíduo e o produto bruto obtido foi diretamente submetido à purificação por cromatografia em camada de sílica, a fim de se isolar o produto de interesse da mistura de reagentes.

### 5.12.1 Síntese de 2-[4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]-5-nitro-1H-benzimidazol (**27**)



**27**

O produto **27** foi obtido com 87% de rendimento (1,10 g) após purificação por cromatografia em camada de sílica (Eluente: diclorometanol/metanol 99:1), na forma de um sólido amarelado, conforme procedimento geral descrito no item 5.12.

FM: C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>O<sub>13</sub> N<sub>3</sub>

MM: 615,44 g/mol

FF : 128,5-130°C

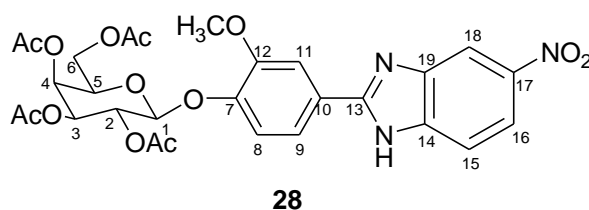
$[\alpha]_D -14,2$  (c 0,42, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 2919, 2850 (C-H  $sp^3$ ), 1745 (C=O éster), 1606 (N-H imidazol), 1496, 1471 (C=C aromático), 1366 (C-H  $sp^3$ ), 1340 (NO<sub>2</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 8,51 (s, 1H, H-18); 8,18 (dd, 1H, H-16,  $J^2 = 9,2$  Hz,  $J^3 = 1,8$  Hz); 7,74 (s, 1H, H-11); 7,67 (d, 1H, H-15,  $J = 8,8$  Hz); 7,51 (d, 1H, H-9,  $J = 8,4$  Hz); 7,16 (d, 1H, H-8,  $J = 8,4$  Hz); 5,34-5,27 (m, 2H, H-2 e H-3); 5,17 (t, 1H, H-4,  $J = 9,4$  Hz); 5,06 (d, 1H, H-1,  $J = 7,2$  Hz); 4,27 (dd, 1H, H-6,  $J^2 = 12,4$  Hz,  $J^3 = 4,8$  Hz); 4,21 (dd, 1H, H-6',  $J^2 = 12,0$  Hz,  $J^3 = 2,4$  Hz); 3,87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,85-3,82 (m, 1H, H-5); 2,09-2,04 (4s, 12H, COCH<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 170,83-169,47 (4C, COCH<sub>3</sub>); 155,16 (C-13); 151,20 (C-12); 148,55 (C-7); 143,96 (C-17); 119,62 (C-8); 119,46 (C-9); 119,11 (C-16); 111,57 (C-11 e C-18); 100,13 (C-1); 72,40 (C-2); 72,18 (C-5); 71,18 (C-3); 68,32 (C-4); 61,92 (C-6); 56,29 (OCH<sub>3</sub>); 20,77-20,60 (4C, COCH<sub>3</sub>).

### 5.12.2 Síntese de 2-[4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-3-metoxifenil]-5-nitro-1H-benzimidazol (28)



O produto **28** foi obtido com 85% de rendimento (1,08 g) após purificação por cromatografia em camada de sílica (Eluente: diclorometanol/metanol 99:1), na forma de um sólido amarelado, conforme procedimento geral descrito no item 5.12.

FM: C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>O<sub>13</sub> N<sub>3</sub>

MM: 615,44 g/mol

FF : 180,1-182,3°C

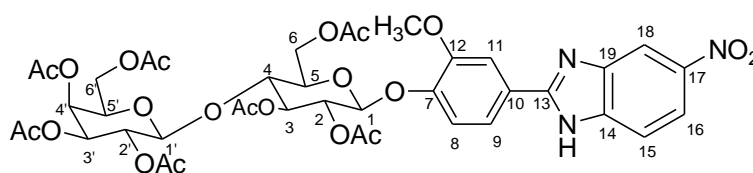
$[\alpha]_D +45,0$  (c 0,40, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 2925, 2854 (C-H  $sp^3$ ), 1742 (C=O éster), 1606 (N-H imidazol), 1494, 1470 (C=C aromático), 1367 (C-H  $sp^3$ ), 1334 (NO<sub>2</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 8,53 (s, 1H, H-18); 8,19 (d, 1H, H-16,  $J = 8,8$  Hz); 7,75 (s, 1H, H-11); 7,66 (d, 1H, H-15,  $J = 6,4$  Hz); 7,50 (d, 1H, H-9,  $J = 7,6$  Hz); 7,21 (d, 1H, H-8,  $J = 8,4$  Hz); 5,53 (t, 1H, H-2,  $J = 8,2$  Hz); 5,46 (s, 1H, H-4); 5,13 (dd, 1H,  $J(ax-ax) = 10,4$  Hz,  $J(ax-eq) = 2,8$  Hz); 5,01 (d, 1H, H-1,  $J = 7,6$  Hz); 4,25 (dd, 1H, H-6,  $J^2 = 11,2$  Hz,  $J^3 = 6,8$  Hz); 4,17-4,12 (m, 1H, H-6'); 4,02 (t, 1H, H-5,  $J = 6,4$  Hz); 3,90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,16-2,03 (4s, 12H, COCH<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 170,52-169,66 (4C, COCH<sub>3</sub>); 151,20 (C-13); 148,55 (C-7); 119,60 (C-8); 119,20 (C-9); 118,88 (C-16); 111,52 (C-15); 100,80 (C-1); 71,16 (C-5); 60,62 (C-3); 68,67 (C-2); 66,84 (C-4); 61,23 (C-6); 56,28 (OCH<sub>3</sub>); 20,76-20,60 (4C, COCH<sub>3</sub>).

### 5.12.3 Síntese de 2-[4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosil-(1->4)-2,3,6-tri-O-acetil- $\beta$ -D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]-5-nitro-1H-benzimidazol (29)



29

O produto **29** foi obtido com 88% de rendimento (1,02 g) após purificação por cromatografia em camada de sílica (Eluente: hexano/acetato de etila 3:7), na forma de um sólido amarelado, conforme procedimento geral descrito no item 5.12.

FM: C<sub>40</sub>H<sub>45</sub>O<sub>21</sub>N<sub>3</sub>

MM: 903,51 g/mol

FF : 134,5-136,1°C

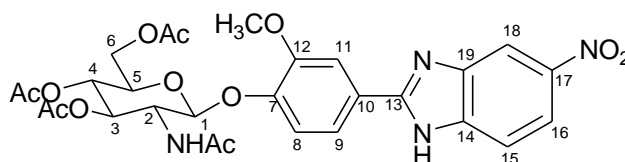
$[\alpha]_D -15,0$  ( $c$  0,40,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 2941 (C-H  $sp^3$ ), 1742 (C=O éster), 1607 (N-H imidazol), 1496, 1471 (C=C aromático), 1367 (C-H  $sp^3$ ), 1340 ( $\text{NO}_2$ ).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 8,50 (s, 1H, H-18); 8,18 (dd, 1H, H-16,  $J^2 = 8,8$  Hz,  $J^3 = 2,0$  Hz); 7,73 (s, 1H, H-11); 7,68 (d, 1H, H-15,  $J = 8,8$  Hz); 7,52 (d, 1H, H-9,  $J = 8,4$  Hz); 7,10 (d, 1H, H-8,  $J = 8,4$  Hz); 5,37 (d, 1H, H-4',  $J = 8,4$  Hz); 5,30 (t, 1H, H-3,  $J = 8,8$  Hz); 5,21-5,11 (m, 2H, H-2 e H-1); 5,04-4,98 (m, 2H, H-2' e H-3'); 4,60-4,55 (m, 2H, H-1' e H-6); 4,18-4,09 (m, 3H, H-6', H-6'' e H-6'''); 3,95-3,88 (m, 5H, H-4, H-5' e  $\text{OCH}_3$ ); 3,78-3,77 (m, 1H, H-5); 2,15-1,97 (7s, 21H,  $\text{COCH}_3$ ).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 170,57-169,16 (7C,  $\text{COCH}_3$ ); 151,08 (C-12); 148,83 (C-7); 144,15 (C-17); 119,78 (C-8); 119,39 (C-9); 119,05 (C-16); 111,53 (C-11 e C-18); 101,99 (C-1'); 99,68 (C-1); 75,93 (C-4); 73,10 (C-5); 72,46 (C-3); 71,39 (C-2); 70,94 (C-3'); 70,79 (C-5'); 69,21 (C-2'); 66,65 (C-4'); 61,77 (C-6); 60,80 (C-6'); 56,36 ( $\text{OCH}_3$ ); 20,91-20,52 (7C,  $\text{COCH}_3$ ).

#### 5.12.4 Síntese de 2-[4-(2-acetilamino-3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi- $\beta$ -D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]-5-nitro-1H-benzimidazol (30)



**30**

O produto **30** foi obtido com 71% de rendimento (0,900 g) após purificação por cromatografia em camada de sílica (Eluente: acetato de etila), na forma de um sólido amarelado, conforme procedimento geral descrito no item 5.12.

FM:  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_{12}\text{N}_4$

MM: 614,44 g/mol

FF : 128,5-130°C

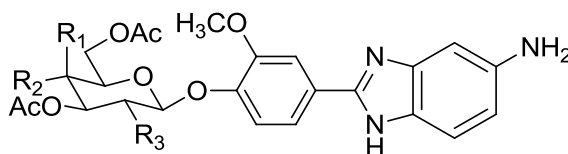
$[\alpha]_D +10,5$  (c 0,38, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3293 (N-H amida), 2949 (C-H  $sp^3$ ), 1743 (C=O éster), 1662 (C=O amida), 1625 (N-H amida), 1606 (N-H imidazol), 1556, 1493, 1471 (C=C aromático), 1374 (C-H  $sp^3$ ), 1330 (NO<sub>2</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 13,52 (s, 1H, NH imidazol); 8,49 (sl, 1H, H-18); 8,14-8,08 (m, 2H, NH e H-16); 7,85 (s, 1H, H-11); 7,80-7,78 (m, 2H, H-9 e H-15); 7,34 (d, 1H, H-8,  $J = 8,4$  Hz); 5,47 (d, 1H, H-1,  $J = 8,0$  Hz); 5,26 (t, 1H, H-3,  $J = 9,8$  Hz); 4,95 (t, 1H, H-4,  $J = 9,6$  Hz); 4,22 (dd, 1H, H-6,  $J^2 = 12,0$  Hz,  $J^3 = 4,8$  Hz); 4,16-3,98 (m, 3H, H-6', H-5 e H-2); 3,89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,02-1,96 (3s, 9H, OCOCH<sub>3</sub>); 1,63 (s, 3H, NHCOCH<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 169,81-169,16 (4C, COCH<sub>3</sub>); 149,52 (C-12); 123,76 (C-15); 119,76 (C-9); 116,60 (C-8); 111,27 (C-11); 97,73 (C-1); 72,15 (C-3); 70,84 (C-5); 68,21 (C-4); 61,48 (C-6); 55,97 (OCH<sub>3</sub>); 53,17 (C-2); 22,49 (NHCOCH<sub>3</sub>); 20,33-20,17 (3C, OCOCH<sub>3</sub>).

### 5.13 Procedimento geral para síntese de (31-34)



**31:** R<sub>1</sub>=H; R<sub>2</sub>=OAc; R<sub>3</sub>=OAc

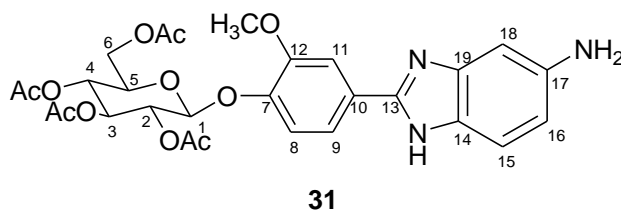
**32:** R<sub>1</sub>=OAc; R<sub>2</sub>=H; R<sub>3</sub>=OAc

**33:** R<sub>1</sub>=H; R<sub>2</sub>=tetra-O-acetil-β-galactosil; R<sub>3</sub>=OAc

**34:** R<sub>1</sub>=H; R<sub>2</sub>=OAc; R<sub>3</sub>=NHAc

Em um balão de 100 mL contendo 35 mL de etanol foram adicionados o nitrobenzimidazol correspondente, 1 gota de HCl concentrado e 10% de Pd/C. A mistura foi hidrogenada por 3 horas, e após confirmação do total consumo do material de partida, esta foi filtrada e o solvente foi concentrado em evaporador rotatório. O produto reduzido foi purificado por cromatografia em camada de sílica.

### 5.13.1 Síntese de 2-[4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]-5-amino-1H-benzimidazol (31)



O produto **31** foi obtido com 74% de rendimento (0,254 g) após purificação por cromatografia em camada de sílica (Eluente: diclorometanol/metanol 97:3), na forma de um sólido marrom, conforme procedimento geral descrito no item 5.13.

FM: C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>O<sub>11</sub>N<sub>3</sub>

MM: 585,4 g/mol

FF : 128,5-130°C

[α]<sub>D</sub> -33,3 (c 0,42, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

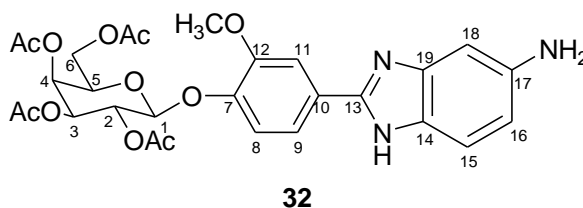
IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3369 (N-H amina), 2924, 2852 (C-H  $sp^3$ ), 1742 (C=O éster), 1635 (N-H amina), 1608 (N-H imidazol), 1592, 1546, 1488 (C=C aromático), 1366 (C-H  $sp^3$ ).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ/ppm: 7,63 (s, 1H, H-11); 7,43-7,37 (m, 2H, H-8 e H-15); 7,04 (d, 1H, H-9,  $J = 8,4$  Hz); 6,79 (s, 1H, H-18); 6,63 (d, 1H, H-16,  $J = 8,4$  Hz); 5,31-5,23 (m, 2H, H-2 e H-3); 5,14 (t, 1H, H-4,  $J = 9,2$  Hz); 4,95 (d, 1H, H-1,  $J = 6,8$  Hz); 4,24 (dd, 1H, H-6,  $J^2 = 12,0$  Hz,  $J^3 = 4,8$  Hz); 4,15 (d, 1H, H-6',  $J^2 = 10,8$  Hz); 3,79-3,77 (m, 1H, H-5); 3,66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,04-2,01 (4s, 12H, COCH<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ/ppm: 170,39-169,16 (4C, COCH<sub>3</sub>); 150,63 (C-12); 147,02 (C-7); 143,11 (C-17); 119,30 (C-8); 118,25 (C-9); 112,98 (C-16); 110,49 (C-11); 99,96 (C-1); 72,18 (C-2); 71,73 (C-5); 70,85 (C-3); 68,04 (C-4); 61,57 (C-6); 55,65 (OCH<sub>3</sub>); 20,36-20,28 (4C, COCH<sub>3</sub>).



### 5.13.2 Síntese de 2-[4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)-3-metoxifenil]-5-amino-1H-benzimidazol (32)



O produto **32** foi obtido com 74% de rendimento (0,526 g) após purificação por cromatografia em camada de sílica (Eluente: diclorometanol/metanol 97:3 até 96:4), na forma de um sólido marrom, conforme procedimento geral descrito no item 5.13.

FM: C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>O<sub>11</sub>N<sub>3</sub>

MM: 585,4 g/mol

FF: 160,0-162,1°C

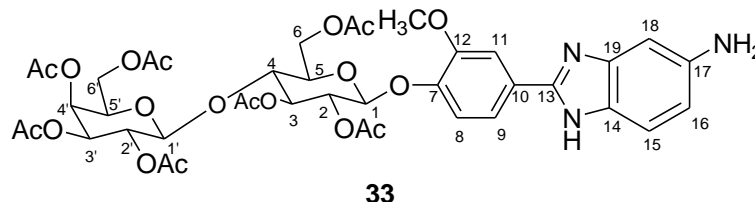
[α]<sub>D</sub> +80,0 (c 0,10, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

IV,  $\bar{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>: 3362 (N-H amina), 1742 (C=O éster), 1635 (N-H amina), 1542, 1486 (C=C aromático), 1367 (C-H sp<sup>3</sup>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ/ppm: 7,64 (s, 1H, H-11); 7,42 (d, 1H, H-8, *J* = 8,0 Hz); 7,38 (d, 1H, H-15, *J* = 8,4 Hz); 7,06 (d, 1H, H-9, *J* = 8,4 Hz); 6,80 (s, 1H, H-18); 6,63 (d, 1H, H-16, *J* = 8,0 Hz); 5,48 (t, 1H, H-2, *J* = 8,2 Hz); 5,43 (d, 1H, H-4, *J* = 2,8 Hz); 5,11 (dd, 1H, H-3, *J*(ax-ax) = 10,8 Hz, *J*(ax-eq) = 3,0 Hz); 4,90 (d, 1H, H-1, *J* = 8,0 Hz); 4,19 (dd, 1H, H-6, *J*<sup>2</sup> = 11,2 Hz, *J*<sup>3</sup> = 6,8 Hz); 4,12 (dd, 1H, H-6', *J*<sup>2</sup> = 11,2 Hz, *J*<sup>3</sup> = 6,4 Hz); 3,85-3,82 (m, 1H, H-5); 3,71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,14-1,99 (4s, 12H, COCH<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ/ppm: 170,16-169,30 (4C, COCH<sub>3</sub>); 150,62 (C-12); 147,32 (C-7); 143,16 (C-17); 119,14 (C-9); 118,27 (C-8); 113,08 (C-16); 110,52 (C-11); 100,57 (C-1); 70,77 (C-5); 70,32 (C-3); 68,36 (C-4); 66,61 (C-2); 60,96 (C-6); 55,75 (OCH<sub>3</sub>); 20,43-20,30 (4C, COCH<sub>3</sub>).

**5.13.3 Síntese de 2-[4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil-(1->4)-2,3,6-tri-O-acetil-β-D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]-5-amino-1H-benzimidazol (33)**



O produto **33** foi obtido com 68% de rendimento (0,305 g) após purificação por cromatografia em camada de sílica (Eluente: diclorometano/metanol 96:4), na forma de um sólido marrom, conforme procedimento geral descrito no item 5.13.

FM: C<sub>40</sub>H<sub>47</sub>O<sub>19</sub>N<sub>3</sub>

MM: 873,55 g/mol

FF: 156,7-158,2 °C

[α]<sub>D</sub> -21,7 (c 0,46, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

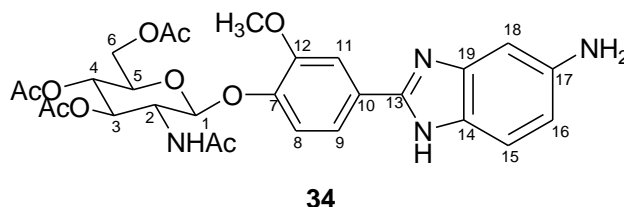
IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3369 (N-H amina), 2941 (C-H *sp*<sup>3</sup>), 1740 (C=O éster), 1635 (N-H amina), 1546, 1489 (C=C aromático), 1367 (C-H *sp*<sup>3</sup>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 7,70 (d, 1H, H-11, *J* = 1,2 Hz); 7,59 (d, 1H, H-8, *J* = 8,4 Hz); 7,26 (d, 1H, H-15, *J* = 8,4 Hz); 7,16 (d, 1H, H-9, *J* = 8,4 Hz); 6,68 (s, 1H, H-18); 6,52 (d, 1H, H-16, *J* = 8,4 Hz); 5,39 (d, 1H, H-1, *J* = 8 Hz); 5,30-5,24 (m, 2H, H-3 e H-4'); 5,17 (dd, 1H, H-3' *J*(*ax-ax*) = 10,2 Hz, *J*(*ax-eq*) = 3,4 Hz); 4,99 (t, 1H, H-2, *J* = 8,8 Hz); 4,86 (t, 1H, H-2', *J* = 9,0 Hz); 4,78 (d, 1H, H-1', *J* = 8,0 Hz); 4,36 (d, 1H, H-6, *J*<sup>2</sup> = 10,8 Hz); 4,23-4,15 (m, 1H, H-5'); 4,07-4,02 (m, 4H, H-5, H-6', H-6'', H-6'''); 3,90 (t, 1H, H-4, *J* = 9,2 Hz); 3,84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,10-1,90 (7s, 21H, COCH<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 170,15-169,08 (7C, C=O CH<sub>3</sub>); 149,71 (C-13); 146,42 (C-12); 126,32 (C-7); 118,11 (C-8); 117,47 (C-9); 110,28 (C-11); 99,91 (C-1'); 98,12 (C-1); 76,22 (C-4); 72,21 (C-5); 71,95 (C-3); 71,00 (C-2); 70,32 (C-3');

69,72 (C-5'); 68,91 (C-2'); 67,08 (C-4'); 62,10 (C-6); 60,85 (C-6'); 55,99 (OCH<sub>3</sub>); 20,61-20,29 (7C, COCH<sub>3</sub>).

#### 5.13.4 Síntese de 2-[4-(2-acetilamino-3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-β-D-glicopiranosiloxi)-3-metoxifenil]-5-amino-1H-benzimidazol (34)



O produto **34** foi obtido com 76% de rendimento (0,295 g) após purificação por cromatografia em camada de sílica (Eluente: acetato de etila/metanol 9:1 até 7:3), na forma de um sólido marrom, conforme procedimento geral descrito no item 5.13.

FM: C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>O<sub>10</sub>N<sub>4</sub>

MM: 584,59 g/mol

FF : 170,0-1721°C

[α]<sub>D</sub> +47,6 (c 0,42, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

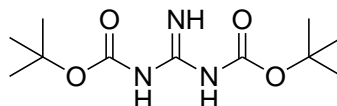
IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3364 (N-H amina), 2988, 2901 (C-H *sp*<sup>3</sup>), 1740 (C=O éster), 1635 (C=O amina), 1546, 1488 (C=C aromático), 1368 (C-H *sp*<sup>3</sup>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ/ppm: 12,30 (sl, 1H, NH benzimidazol); 8,12 (d, 1H, NH amida, *J* = 9,2 Hz); 7,69 (s, 1H, H-11); 7,58 (d, 1H, H-8, *J* = 8,4 Hz); 7,25 (sl, 1H, H-15); 7,19 (d, 1H, H-9, *J* = 8,4 Hz); 6,67 (sl, 1H, H-18); 6,54 (d, 1H, H-16, *J* = 8,0 Hz); 5,35 (d, 1H, H-1, *J* = 8,4 Hz); 5,22 (t, 1H, H-3, *J* = 10,0 Hz); 4,91 (t, 1H, H-4, *J* = 9,6 Hz); 4,22-4,19 (m, 1H, H-6); 4,06-3,95 (m, 3H, H-2, H-6' e H-5); 3,82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 1,99-1,93 (3s, 9H, OCOCH<sub>3</sub>), 1,78 (s, 3H, NHCOCH<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ/ppm: 170,52-170,18 (3C, OCOCH<sub>3</sub>); 169,84 (1C, NHCOCH<sub>3</sub>); 149,98 (C-13); 125,99 (C-10); 117,37 (C-16); 98,59 (C-1); 72,66 (C-

3); 71,25 (C-5); 68,70 (C-4); 61,93 (C-6); 56,34 (OCH<sub>3</sub>); 53,67 (C-2); 22,92 (1C, NHCOCH<sub>3</sub>); 20,79-20,61 (3C, OCOCH<sub>3</sub>).

#### 5.14 Síntese de *N,N'*-di-(*tert*-butoxicarbonil)guanidina (35)



35

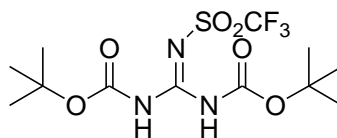
Em um balão de 50 mL foi preparada uma solução contendo 0,83 g (20,9 mmol) de NaOH em 5,2 mL de água destilada. Adicionou-se à solução 0,5 g (5,23 mmol) de cloridrato de guanidina e 11 mL de 1,4-dioxano. A mistura de reagentes foi resfriada a 0° C, e então foram adicionados a ela 2,51 g (11,5 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butila. A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética a 0° C por 2 horas e à temperatura ambiente por mais 20 horas, quando se observou, por CCD (Eluente: diclorometano; revelador: ninhidrina), seu término. A mistura foi concentrada até 1/3 de seu volume original e re-suspendida com 30 mL de água destilada, sendo extraída com 3 porções de 30 mL de acetato de etila. A fase orgânica obtida foi lavada com 3 porções de 25 mL de solução aquosa de ácido cítrico a 10% p/v, depois com 3 porções de água destilada, 3 porções de solução saturada de NaCl, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada em evaporador rotatório, obtendo-se 0,790 g do produto bruto, que após purificação por CCS (Eluente: diclorometano 100%-diclorometano/metanol 97:3), forneceu 0,680 g (50% de rendimento) do produto puro.

FM: C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub>

MM: 259,23 g/mol

FF: 139,3-140,3 °C; FF lit.: 144-145 °C (FEICHTINGER *et. al.*, 1998).

### 5.15 Síntese de *N,N'*-di-(*terc*-butoxicarbonil)-*N''*-trifluorometanossulfonilguanidina (36)



36

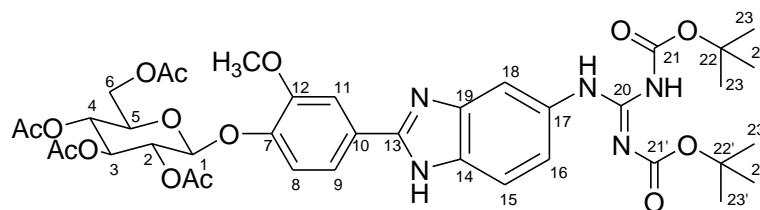
A um balão de 50 mL foram adicionados 0,52 g (2 mmol) de **35**, 10 mL de diclorometano anidro, 0,29 mL de trietilamina, e a mistura de reagentes foi resfriada a -75° C, temperatura atingida a partir da mistura de gelo seco em acetato de etila. O balão foi vedado com rolha de borracha e submetido a atmosfera de N<sub>2</sub> por 30 minutos. Adicionou-se à mistura, com o auxílio de uma seringa, 0,35 mL de anidrido trifluorometanossulfônico e deixou-se a temperatura aumentar naturalmente. Após 5 horas sob agitação, a mistura foi lavada com 3 porções de 30 mL de solução aquosa de KHSO<sub>4</sub> a 2 M, com 3 porções de 50 mL de água destilada, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada em evaporador rotatório, obtendo-se 0,446 g do produto bruto, que após purificação por CCS (Eluente: Diclorometano), forneceu 0,380 g (48% de rendimento) do produto puro.

FM: C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>N<sub>3</sub>SF<sub>3</sub>

MM: 391,23 g/mol

FF: 115-116 °C; FF lit.: 114-115 °C (FEICHTINGER *et al.*, 1998).

**5.16 Síntese de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glicopiranosídeo de 4-[1H-benzimidazol-5-*N,N'*-di-(*tert*-butoxicarbonil)guanidino-2-il]-2-metoxifenila (37)**



**37**

A um balão de 25 mL foram adicionados 0,094 g ( $2,41 \times 10^{-4}$  mol) de **36**, 2 mL de diclorometano (filtrado em alumina neutra), 0,05 mL ( $3,65 \times 10^{-4}$  mol) de trietilamina, e por fim, 0,100 g ( $1,61 \times 10^{-4}$  mol) de **31**, sendo a mistura reagente mantida sob agitação à temperatura ambiente. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (Eluente: acetato de etila; revelador:  $\text{H}_2\text{SO}_4$  e aquecimento) e após 48 horas observou-se o total consumo do material de partida. A mistura de reagentes foi diluída com 10 mL de diclorometano, lavada com 3 porções de 20 mL de solução aquosa de  $\text{KHSO}_4$  a 2 M, com 3 porções de 20 mL de solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , com 3 porções de 20 mL de solução aquosa saturada de  $\text{NaCl}$ , seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentrada em evaporador rotatório, obtendo-se 0,160 g do produto bruto, que após purificação por CCS (Eluente: Hexano/acetato de etila 3:7), forneceu 0,081 g (61% de rendimento) do produto puro.

FM:  $\text{C}_{39}\text{H}_{49}\text{O}_{15}\text{N}_5$

MM: 827,66 g/mol

FF: 137,1-138,6°C

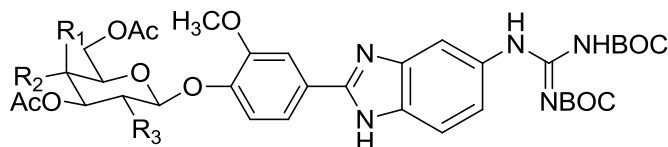
$[\alpha]_D -26,0$  ( $c$  0,46,  $\text{CH}_3\text{Cl}_2$ )

IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 2978 (C-H  $\text{sp}^3$ ), 1748 (C=O éster), 1608 (N-H), 1555, 1502 (C=C aromático), 1368 (C-H  $\text{sp}^3$ ).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 11,73 (s, 1H, NH benzimidazol); 11,61 (sl, 1H, NH carbamato); 10,10 (s, 1H, NH guanidina); 7,55 (s, 1H, H-11); 7,37 (d, 1H, H-8,  $J = 7,6$  Hz); 7,22 (s, 1H, H-18); 7,14 (d, 1H, H-9,  $J = 8,4$  Hz); 7,05 (d, 1H, H-15,  $J = 7,6$  Hz); 6,58 (d, 1H, H-16,  $J = 6,8$  Hz); 5,34-5,29 (m, 2H, H-2 e H-4); 5,21-5,16 (m, 1H, H-3); 5,05 (d, 1H, H-1,  $J = 7,2$  Hz); 4,31 (dd, 1H, H-6,  $J^2 = 12,4$  Hz,  $J^3 = 5,2$  Hz); 4,20 (d, 1H, H-6',  $J = 10,4$  Hz); 3,86 (s, 4H, H-5 e  $\text{OCH}_3$ ); 2,10-2,04 (4s, 12H,  $\text{COCH}_3$ ); 1,59 (s, 9H, H-23'); 1,20 (s, 9H, H-23).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 170,60-169,42 (4C,  $\text{O}\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$ ); 163,10 (C-20); 153,18 (C-21'); 152,08 (C-21); 129,39 (C-14); 119,97 (C-16); 119,71 (C-9); 119,35 (C-8); 118,84 (C-15); 111,38 (C-11); 100,62 (C-1); 84,27 (C-22'); 80,18 (C-22); 72,60 (C-2); 72,12 (C-5); 71,24 (C-4); 68,41 (C-3); 62,03 (C-6); 56,02 ( $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 28,12-27,94 (C-23' e C-23); 20,71-20,59 (4C,  $\text{OCO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ).

### 5.17 Procedimento geral para a síntese de (38-40)

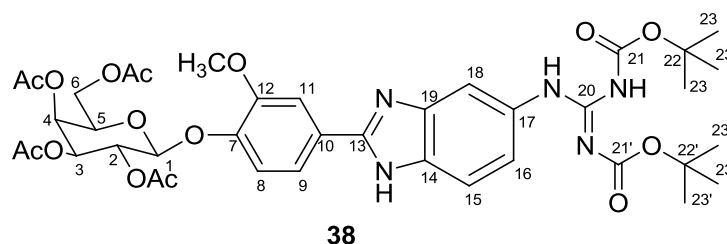


- 38:  $\text{R}_1=\text{OAc}$ ;  $\text{R}_2=\text{H}$ ;  $\text{R}_3=\text{OAc}$   
 39:  $\text{R}_1=\text{H}$ ;  $\text{R}_2=\text{tetra-O-acetil-}\beta\text{-galactosil}$ ;  $\text{R}_3=\text{OAc}$   
 40:  $\text{R}_1=\text{H}$ ;  $\text{R}_2=\text{OAc}$ ;  $\text{R}_3=\text{NHAc}$

Em um balão de 25 mL contendo 3 mL de diclorometano (lavado com alumina) foram solubilizados 1 equivalente do amino-benzimidazol correspondente (**32-34**) e a esta solução adicionaram-se 1,2 equivalentes de *N,N*-di-(*ter*c-butoxicarbonil)tiouréia (**41**) e 2,2 equivalentes de trietilamina. Por fim, foram adicionados à mistura 1,2 equivalentes de iodeto de 2-cloro-metilpiridina (**42**, reagente de Mukaiyama) e a reação foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente, sendo monitorada por CCD até o total consumo do reagente limitante. Em seguida, a mistura foi concentrada sob ventilação, ressuspensa em 20 mL de diclorometano, extraída com 3 porções de 10 mL de água, sendo a fase orgânica resultante seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentrada em evaporador rotatório. O sólido obtido foi

submetido à purificação por cromatografia em camada de sílica, o que forneceu as guanidinas **38-40** puras.

### 5.17.1 Síntese de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-[1H-benzimidazol-5-*N,N'*-di-(*tert*-butoxicarbonil)guanidino-2-il]-2-metoxifenila (**38**)



O produto **38** foi obtido com 65% de rendimento (0,310 g) após purificação por cromatografia em camada de sílica (Eluente: hexano/acetato de etila 4:6), na forma de um sólido amarelo-claro, conforme procedimento geral descrito no item 5.17.

FM: C<sub>39</sub>H<sub>49</sub>O<sub>15</sub>N<sub>5</sub>

MM: 827,66 g/mol

FF: 131,2-133,5°C

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +3,9 (c 2,01, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

IV,  $\bar{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>: 2978 (C-H sp<sup>3</sup>), 1748 (C=O éster), 1607 (N-H), 1554, 1503 (C=C aromático), 1367 (C-H sp<sup>3</sup>).

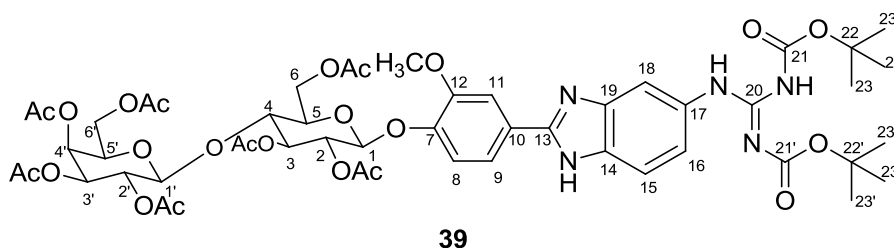
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ /ppm: 11,75 (s, 1H, NH benzimidazol); 11,54 (sl, 1H, NH carbamato); 10,11 (s, 1H, NH guanidina); 7,54 (s, 1H, H-11); 7,36 (d, 1H, H-8, *J* = 8,0 Hz); 7,24 (s, 1H, H-18); 7,14 (d, 1H, H-9, *J* = 8,4 Hz); 7,05 (d, 1H, H-15, *J* = 8,4 Hz); 6,59 (d, 1H, H-16, *J* = 8,0 Hz), 5,54 (t, 1H, H-2, *J* = 8,0 Hz); 5,46 (d, 1H, H-4, *J* = 2,8 Hz); 5,13 (dd, 1H, H-3, *J*(*ax-ax*) = 9,2 Hz, *J*(*ax-eq*) = 9,2 Hz); 5,00 (d, 1H, H-1, *J*



= 7,6 Hz); 4,25-4,04 (m, 3H, H-5, H-6 e H-6'); 3,84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,18-2,02 (4s, 12H, OCOCH<sub>3</sub>), 1,59 (s, 9H, H-23); 1,20 (s, 9H, H-23').

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ/ppm: 170,41-169,56 (4C, OCOCH<sub>3</sub>); 163,14 (C-20); 157,31 (C-21'); 153,22 (C-21); 152,16 (C-13); 150,45 (C-12); 147,28 (C-7); 142,35 (C-17); 134,71 (C-14); 129,11 (C-10); 126,48 (C-9); 119,91 (C-16); 119,69 (C-15); 119,10 (C-11); 118,86 (C-8); 111,34 (C-18); 101,16 (C-1); 84,29 (C-22); 80,18 (C-22'); 71,10 (C-2); 70,75 (C-5); 68,76 (C-4); 66,98 (C-3); 61,42 (C-6); 55,99 (OCH<sub>3</sub>); 28,15 (C-23); 27,95 (C-23'); 20,80-20,62 (4C, OCOCH<sub>3</sub>).

### 5.17.2 Síntese de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil-(1→4)-2,3,6-tri-O-acetil-β-D-glicopiranosídeo de 4-[1H-benzimidazol-5-N,N'-di-(terc-butoxicarbonil)guanidino-2-il]-2-metoxifenila (39)



O produto **39** foi obtido com 76% de rendimento (0,290 g) após purificação por cromatografia em camada de sílica (Eluente: hexano/acetato de etila 35:65), na forma de um sólido amarelo-claro, conforme procedimento geral descrito no item 5.17.

FM: C<sub>51</sub>H<sub>65</sub>O<sub>23</sub>N<sub>5</sub>

MM: 1.115,76 g/mol

FF: 114,5-116,0°C

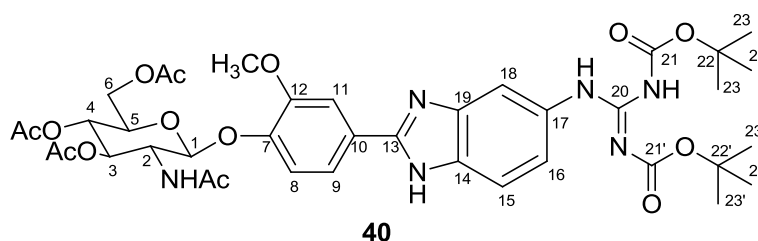
[α]<sub>D</sub> -20,0 (c 0,30, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 2977 (C-H  $\text{sp}^3$ ), 1747 (C=O éster), 1644 (N-H), 1553, 1512 (C=C aromático), 1367 (C-H  $\text{sp}^3$ ).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 11,74 (s, 1H, NH benzimidazol); 11,49 (sl, 1H, NH carbamato); 10,11 (s, 1H, NH guanidina); 7,52 (s, 1H, H-11); 7,36 (d, 1H, H-8,  $J = 7,6$  Hz); 7,26 (s, 1H, H-18); 7,10-7,05 (m, 2H, H-9 e H-15); 6,59 (d, 1H, H-16,  $J = 8,0$  Hz), 5,36-4,98 (m, 6H, H-1, H-1', H-2, H-2', H-3, H-3'); 4,55-4,51 (m, 2H, H-4 e H-4'); 4,18-4,10 (m, 3H, H-6, H-6', H-6''); 3,91-3,89 (m, 2H, H-5 e H-6'''); 3,83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,78 (sl, 1H, H-5'); 2,15-2,04 (7s, 21H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1,59 (s, 9H, H-23); 1,20 (s, 9H, H-23').

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 170,34-169,06 (7C,  $\text{OCOCH}_3$ ); 163,14 (C-20); 157,31 (C-21'); 153,20 (C-21); 152,09 (C-13); 147,22 (C-7); 134,90 (C-14); 126,49 (C-9); 118,89 (C-8); 111,34 (C-18); 101,15 (C-1'); 100,29 (C-1); 84,27 (C-22); 80,17 (C-22'); 76,92 (C-4); 72,92 (C-5); 72,60 (C-3); 71,54 (C-2); 71,00 (C-3'); 70,76 (C-5'); 69,12 (C-2'); 66,66 (C-4'); 62,07 (C-6); 60,86 (C-6'); 55,97 ( $\text{OCH}_3$ ); 28,46 (C-23); 28,13 (C-23'); 20,81-20,50 (4C,  $\text{OCOCH}_3$ ).

### 5.17.3 Síntese de 2-acetilamino-3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi- $\beta$ -D-glicopiranosídeo de 4-[1H-benzimidazol-5- $N,N'$ -di-(terc-butoxicarbonil)guanidino-2-il]-2-metoxifenila (40)



O produto **40** foi obtido com 57% de rendimento (0,320 g) após purificação por cromatografia em camada de sílica (Eluente: acetato de etila/metanol 98:2), na forma de um sólido amarelo-claro, conforme procedimento geral descrito no item 5.17.

FM:  $\text{C}_{39}\text{H}_{50}\text{O}_{14}\text{N}_6$

MM: 826,68 g/mol

FF: 129,8-131,2°C

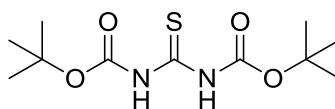
$[\alpha]_D -12,5$  (c 0,32, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 2976 (C-H sp<sup>3</sup>), 1747 (C=O éster), 1645 (N-H), 1542, 1509 (C=C aromático), 1368 (C-H sp<sup>3</sup>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 11,74 (s, 1H, NH benzimidazol); 11,51 (sl, 1H, NH carbamato); 10,14 (s, 1H, NH guanidina); 7,54 (s, 1H, H-11); 7,38-7,26 (m, 3H, H-8, H-18 e H-9); 7,12-7,08 (m, 2H, H-15 e H-16); 5,41 (t, 1H, H-3,  $J = 10,0$  Hz); 5,17-5,15 (m, 2H, H-1 e H-4); 4,31-4,11 (m, 3H, H-2, H-6 e H-6'); 3,80 (sl, 4H, H-5 e OCH<sub>3</sub>); 2,06-1,97 (3s, 9H, COCH<sub>3</sub>); 1,59 (s, 9H, H-23'); 1,54 (s, 3H, NHCOCH<sub>3</sub>) 1,21 (s, 9H, H-23).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 170,81-169,48 (3C, OCOCH<sub>3</sub>); 169,48 (1C, NHCOCH<sub>3</sub>); 163,14 (C-20); 157,24 (C-21'); 153,24 (C-21); 152,16 (C-13); 150,46 (C-12); 147,23 (C-7); 142,21 (C-17); 139,60 (C-19); 138,28 (C-14); 120,79 (C-16); 119,75 (C-15); 118,75 (C-8); 111,39 (C-18); 100,35 (C-1); 84,29 (C-22'); 80,20 (C-22); 72,34 (C-3); 72,15 (C-5); 68,63 (C-4); 62,19 (C-6); 56,09 (OCH<sub>3</sub>); 54,92 (C-2); 27,99 (C-23'); 27,79 (C-23); 23,40 (NHCOCH<sub>3</sub>); 20,75-20,67 (3C, OCOCH<sub>3</sub>).

### 5.18 Síntese de *N,N'*-di-(*terc*-butoxicarbonil)tiouréia (41)



41

Em um balão de 250 mL contendo uma solução de 0,571 g (7,5 mmol) de tiouréia em 150 mL de tetrahidrofurano anidro, foi adicionado 1,35 g (33,8 mmol) de hidreto de sódio (60% em óleo mineral), sob banho de gelo, e a mistura foi mantida sob atmosfera de N<sub>2</sub>. Após 5 minutos, o banho de gelo foi removido e a mistura de

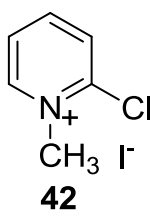
reagentes foi aquecida até a temperatura ambiente durante 10 minutos. A mistura foi novamente resfriada com banho de gelo, e foram adicionados ao balão 3,60 g (16,5 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butila, e após 30 minutos de agitação, o banho de gelo foi removido e a mistura viscosa formada foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por mais 3 horas. Após esse tempo, foram adicionados à mistura de reagentes 10 mL de solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e após 10 minutos, 250 mL de água destilada também foram adicionados ao balão. O produto foi extraído com 3 porções de 70 mL de acetato de etila, sendo a fase orgânica obtida, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, e após eliminação do solvente em evaporador rotatório, obteve-se 1,65 g do produto bruto, que após purificação por CCS (Eluente: Hexano/Acetato de etila 9:1), forneceu 1,35 g (65% de rendimento) do produto puro.

FM: C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S

MM: 276,28 g/mol

FF: 125-127°C; FF lit.: 127-129°C (EXPÓSITO et al., 2001).

### 5.19 Síntese de iodeto de 2-cloro-*N*-metilpiridina (42)



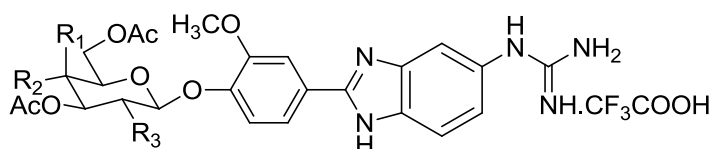
Em um balão de 50 mL foram adicionados 1,8 mL (2,15 g; 19 mmol) de 2-cloropiridina e 1,2 mL (2,84 g; 20 mmol) de iodometano. A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 4 horas, quando se observou o fim da reação por CCD, e a formação de um sólido amarelo, que foi filtrado e lavado com diclorometano, fornecendo 2,8 g (58% de rendimento) do produto.

FM: C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>NCII

MM: 255,46 g/mol

FF: 197,2-199,5°C; FF lit.: 200°C (MAZÒN et al., 1992).

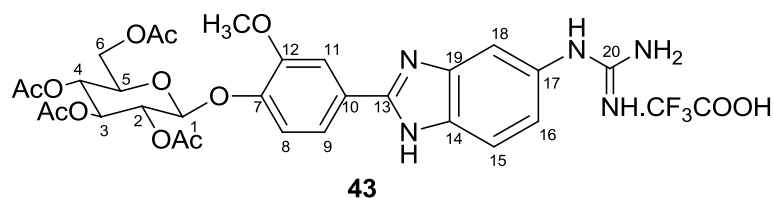
## 5.20 Procedimento geral para a síntese de (43-46)



- 43:** R<sub>1</sub>=H; R<sub>2</sub>=OAc; R<sub>3</sub>=OAc  
**44:** R<sub>1</sub>=OAc; R<sub>2</sub>=H; R<sub>3</sub>=OAc  
**45:** R<sub>1</sub>=H; R<sub>2</sub>=tetra-O-acetil-β-galactosil; R<sub>3</sub>=OAc  
**46:** R<sub>1</sub>=H; R<sub>2</sub>=OAc; R<sub>3</sub>=NHAc

Em um balão de 50 mL, solubilizou-se 1 equivalente de cada derivado guanidínico (**37-40**) em 3 mL de diclorometano. Após completa solubilização, foram adicionados à solução, 37 equivalentes de ácido trifluoroacético e a mistura de reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 4 horas, quando se observou o total consumo de cada material de partida, por CCD. A mistura foi concentrada sob ventilação e o produto oleoso obtido em cada reação foi cristalizado com éter etílico.

### 5.20.1 Síntese de trifluoroacetato de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosídeo de 4-[1H-benzimidazol-5-guanidino-2-il]-2-metoxifenila (**43**)



O produto **43** foi obtido com 100% de rendimento (0,188 g) na forma de um sólido amarelo-claro, conforme procedimento geral descrito no item 5.20.

FM: C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>O<sub>13</sub>N<sub>5</sub>F<sub>3</sub>

MM: 741,41 g/mol

FF: 137,5-139,0°C

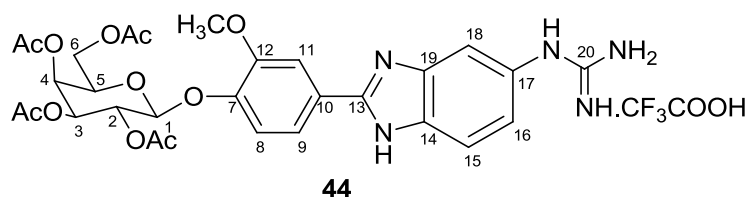
$[\alpha]_D -22,8$  (c 1,40, CH<sub>3</sub>OH)

IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 2968 (N-H.CF<sub>3</sub>COOH guanidina), 1747 (C=O éster), 1668 (C=N guanidina), 1541, 1509, 1473 (C=C aromático), 1370 (C-H sp<sup>3</sup>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 9,86 (s, 1H, NH guanidina); 7,86 (d, 1H, H-11,  $J = 1,6$  Hz); 7,78 (dd, 1H, H-9,  $J^3 = 8,4$  Hz,  $J^4 = 1,6$  Hz); 7,71 (d, 1H, H-8,  $J = 8,4$  Hz); 7,55 (s, 1H, H-18); 7,43 (sl, 3H, NH guanidina); 7,30 (d, 1H, H-15,  $J = 8,4$  Hz); 7,16 (d, 1H, H-16,  $J = 8,8$  Hz); 5,54 (d, 1H, H-1,  $J = 8,0$  Hz); 5,40 (t, 1H, H-2,  $J = 9,6$  Hz); 5,10 (t, 1H, H-4,  $J = 9,6$  Hz); 5,02 (t, 1H, H-3,  $J = 9,6$  Hz); 4,27-4,20 (m, 2H, H-6 e H-6'); 4,12-4,09 (m, 1H, H-5); 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,06-1,98 (4s, 12H, OCOCH<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 169,93-168,96 (4C, OCOCH<sub>3</sub>); 158,69 (CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>); 156,37 (C-20); 151,57 (C-19); 149,95 (C-12); 147,76 (C-7); 130,09 (C-14); 123,48 (C-10); 121,08 (C-9); 119,62 (C-16); 117,69 (C-15); 111,19 (C-11); 98,12 (C-1); 71,83 (C-2); 70,96 (C-5); 70,63 (C-4); 68,03 (C-3); 61,63 (C-6); 56,10 (OCH<sub>3</sub>); 20,47-20,26 (4C, OCOCH<sub>3</sub>).

### 5.20.2 Síntese de trifluoroacetato de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-[1H-benzimidazol-5-guanidino-2-il]-2-metoxifenila (44)



O produto **44** foi obtido com 100% de rendimento (0,206 g) na forma de um sólido amarelo-claro, conforme procedimento geral descrito no item 5.20.

FM: C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>O<sub>13</sub>N<sub>5</sub> F<sub>3</sub>

MM: 741,41 g/mol

FF: 152,3-153,9°C

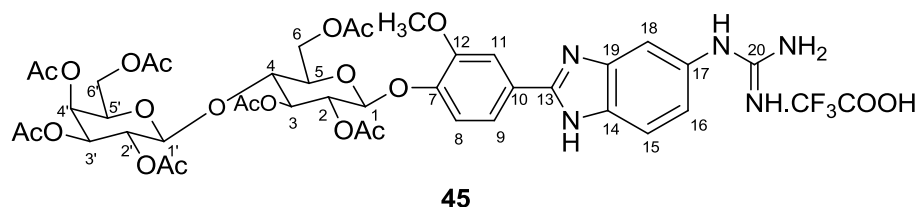
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -7,4 (c 1,62, CH<sub>3</sub>OH)

IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 2964 (N-H.CF<sub>3</sub>COOH guanidina), 1747 (C=O éster), 1667 (C=N guanidina), 1542, 1509, 1473 (C=C aromático), 1370 (C-H sp<sup>3</sup>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 9,85 (s, 1H, NH guanidina); 7,86 (d, 1H, H-11,  $J = 1,6$  Hz); 7,78 (dd, 1H, H-9,  $J^3 = 8,8$  Hz,  $J^4 = 1,6$  Hz); 7,71 (d, 1H, H-8,  $J = 8,4$  Hz); 7,54 (d, 1H, H-18,  $J = 1,2$  Hz); 7,42 (sl, 3H, NH guanidina); 7,30 (d, 1H, H-15,  $J = 8,4$  Hz); 7,15 (dd, 1H, H-16,  $J^3 = 8,4$  Hz,  $J^4 = 1,6$  Hz); 5,44 (d, 1H, H-1,  $J = 7,6$  Hz); 5,35 (sl, 1H, H-4); 5,28-5,26 (m, 2H, H-2 e H-3); 4,44-4,41 (m, 1H, H-6); 4,14-4,10 (m, 2H, H-5 e H-6'); 3,89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,16-1,95 (4s, 12H, OCOCH<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 169,93-169,06 (4C, OCOCH<sub>3</sub>); 158,69 (CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>); 156,37 (C-20); 151,59 (C-19); 150,00 (C-12); 147,85 (C-7); 130,15 (C-14); 123,48 (C-10); 121,08 (C-9); 119,60 (C-16); 117,78 (C-15); 111,20 (C-11); 98,70 (C-1); 70,50 (C-2); 70,07 (C-5); 68,26 (C-4); 67,21 (C-3); 61,31 (C-6); 56,11 (OCH<sub>3</sub>); 20,43 (4C, OCOCH<sub>3</sub>).

### 5.20.3 Síntese de trifluoroacetato de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil-(1→4)-2,3,6-tri-O-acetil-β-D-glicopiranosídeo de 4-[1H-benzimidazol-5-guanidino-2-il]-2-metoxifenila (45)



O produto **45** foi obtido com 100% de rendimento (0,147 g) na forma de um sólido amarelo-claro, conforme procedimento geral descrito no item 5.20.

FM: C<sub>43</sub>H<sub>50</sub>O<sub>21</sub>N<sub>5</sub>F<sub>3</sub>

MM: 1.029,57 g/mol

FF: 158,5-160,0°C

[α]<sub>D</sub> +0,5 (c 0,64, CH<sub>3</sub>OH)

IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 2973 (N-H.CF<sub>3</sub>COOH guanidina), 1746 (C=O éster), 1669 (C=N guanidina), 1541, 1510, 1473 (C=C aromático), 1370 (C-H sp<sup>3</sup>).

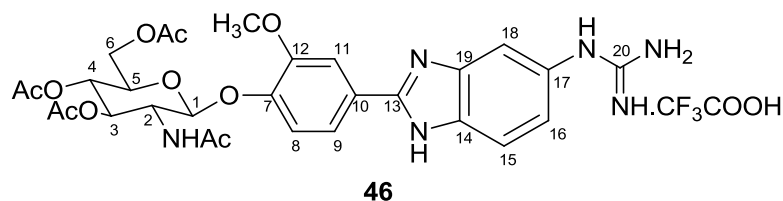
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ/ppm: 9,85 (s, 1H, NH guanidina); 7,84 (s, 1H, H-11); 7,76 (d, 1H, H-9, *J* = 8,4 Hz); 7,70 (d, 1H, H-8, *J* = 8,4 Hz); 7,54 (s, 1H, H-18); 7,42 (sl, 3H, NH guanidina); 7,26 (d, 1H, H-15, *J* = 8,4 Hz); 7,15 (d, 1H, H-16, *J* = 9,6 Hz); 5,48 (d, 1H, H-1, *J* = 8,0 Hz); 5,28-5,16 (m, 3H, H-2', H-4', H-3'); 5,02 (t, 1H, H-3, *J* = 9,0 Hz); 4,84 (t, 1H, H-2, *J* = 10,0 Hz); 4,79 (d, 1H, H-1', *J* = 8,0 Hz); 4,38-4,36 (m, 1H, H-4); 4,24-4,22 (m, 1H, H-6); 4,15-4,03 (m, 5H, H-6', H-6'', H-6''', H-5 e H-5'); 3,87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,11-1,90 (7s, 21H, OCOCH<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ/ppm: 170,10-169,04 (7C, OCOCH<sub>3</sub>); 158,64 (CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>); 156,37 (C-20); 151,64 (C-19); 149,79 (C-12); 147,84 (C-7); 130,09 (C-



14); 121,08 (C-10); 119,54 (C-9); 117,25 (C-15); 114,17 (C-8); 111,15 (C-11); 99,89 (C-1'); 97,75 (C-1); 76,11 (C-4); 72,16 (C-5); 72,01 (C-3); 70,90 (C-2); 70,28 (C-3'); 69,70 (C-5'); 68,90 (C-2'); 67,05 (C-4'); 62,04 (C-6); 60,83 (C-6'); 56,09 (OCH<sub>3</sub>); 20,57-20,27 (7C, OCOCH<sub>3</sub>).

#### 5.20.4 Síntese de trifluoroacetato de 2-acetilamino-3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-β-D-glicopiranosídeo de 4-[1H-benzimidazol-5-guanidino-2-il]-2-metoxifenila (46)



O produto **46** foi obtido com 100% de rendimento (0,140 g) na forma de um sólido amarelo-claro, conforme procedimento geral descrito no item 5.20.

FM: C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>O<sub>12</sub>N<sub>6</sub>F<sub>3</sub>

MM: 740,43 g/mol

FF: 155,1-157,0°C

[α]<sub>D</sub> -6,2 (c 0,64, CH<sub>3</sub>OH)

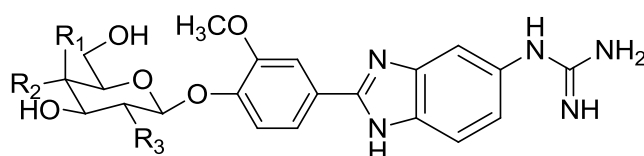
IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 2967 (N-H.CF<sub>3</sub>COOH guanidina), 1746 (C=O éster), 1661 (C=N guanidina), 1510, 1473 (C=C aromático), 1372 (C-H sp<sup>3</sup>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ/ppm: 9,87 (s, 1H, NH guanidina); 8,10 (d, 1H, NH amida, *J* = 8,8 Hz); 7,84 (d, 1H, H-11, *J* = 1,6 Hz); 7,77 (d, 1H, H-9, *J* = 8,8 Hz); 7,70 (d, 1H, H-8, *J* = 8,4 Hz); 7,54 (s, 1H, H-18); 7,43 (sl, 3H, NH guanidina); 7,34 (d, 1H, H-15, *J* = 8,8 Hz); 7,15 (dd, 1H, H-16, *J*<sub>3</sub> = 8,4 Hz; *J*<sub>4</sub> = 1,6 Hz); 5,48 (d, 1H, H-1, *J* = 8,4 Hz); 5,26 (t, 1H, H-3, *J* = 9,8 Hz); 4,94 (t, 1H, H-4, *J* = 9,8 Hz); 4,23-3,91 (m,

4H, H-2, H-5, H-6 e H-6'); 3,88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,02-1,96 (3s, 9H, OCOCH<sub>3</sub>); 1,78 (s, 3H, NHCOCH<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ/ppm: 169,94-169,30 (4C, OCOCH<sub>3</sub> e NHCOCH<sub>3</sub>); 158,33 (CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>); 156,38 (C-20); 151,64 (C-19); 149,70 (C-12); 148,18 (C-7); 142,11 (C-17); 130,09 (C-14); 121,08 (C-10); 119,72 (C-9); 116,79 (C-16); 114,17 (C-8); 112,67 (C-15); 111,32 (C-11); 97,83 (C-1); 72,28 (C-3); 71,00 (C-5); 68,38 (C-4); 61,65 (C-6); 56,12 (OCH<sub>3</sub>); 53,34 (C-2); 22,64 (1C, NHCOCH<sub>3</sub>); 20,49-20,33 (3C, OCOCH<sub>3</sub>).

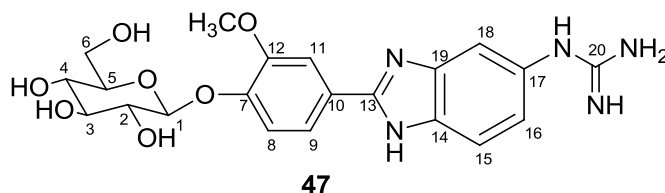
## 5.21 Procedimento geral para a síntese de (47-50)



- 47:** R<sub>1</sub>=H; R<sub>2</sub>=OH; R<sub>3</sub>=OH  
**48:** R<sub>1</sub>=OH; R<sub>2</sub>=H; R<sub>3</sub>=OH  
**49:** R<sub>1</sub>=H; R<sub>2</sub>=β-galactosil; R<sub>3</sub>=OH  
**50:** R<sub>1</sub>=H; R<sub>2</sub>=OH; R<sub>3</sub>=NHAc

A um balão de 50 mL adicionaram-se 20 mL de álcool metílico, 100 mg de KOH e aguardou-se a total solubilização. Em seguida foi adicionado à solução metanólica, sob banho de gelo, o derivado guanidínico peracetilado (**43-46**), e a mistura reagente foi mantida sob agitação em banho de gelo por 40 minutos, quando se observou o fim da reação, por CCD. Adicionou-se à mistura reagente, ainda sob agitação em banho de gelo, resina IRA-120, até se atingir pH 7. A resina foi filtrada e o filtrado foi concentrado em evaporador rotatório.

### 5.21.1 Síntese de $\beta$ -D-glicopiranosídeo de 4-[1H-benzimidazol-5-guanidino-2-il]-2-metoxifenila (47)



O produto **47** foi obtido com 100% de rendimento (0,061 g) na forma de um sólido amarelo claro, conforme procedimento geral descrito no item 5.21.

FM: C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O<sub>7</sub>N<sub>5</sub>

MM: 459,34 g/mol

FF: 139,8-140,5°C

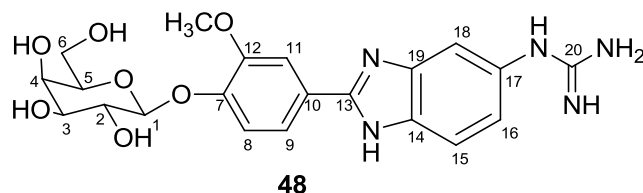
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -24,3 (c 0,74, CH<sub>3</sub>OH)

IV,  $\bar{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>: 3199 (OH), 1670 (C=N guanidina), 1609 (N-H), 1503, 1468 (C=C aromático), 1327 (C-H sp<sup>3</sup>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ /ppm: 9,93 (s, 1H, NH guanidina); 7,83 (s, 1H, H-11); 7,74 (d, 1H, H-9, *J* = 8,8 Hz); 7,69 (d, 1H, H-8, *J* = 8,4 Hz); 7,53 (s, 1H, H-18); 7,43 (sl, 3H, NH guanidina); 7,29 (d, 1H, H-15, *J* = 8,8 Hz); 7,14 (d, 1H, H-16, *J* = 8,4 Hz); 5,07 (d, 1H, H-1, *J* = 6,4 Hz); 3,90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,70-3,18 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 e H-6').

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ /ppm: 156,43 (C-20); 151,90 (C-13); 149,22 (C-12); 148,82 (C-7); 130,09 (C-14); 121,00 (C-9); 119,84 (C-16); 115,31 (C-15); 110,67 (C-8); 99,55 (C-1); 77,10 (C-3); 76,83 (C-5); 73,13 (C-4); 69,62 (C-2); 60,65 (C-6); 55,78 (OCH<sub>3</sub>).

### 5.21.2 Síntese de $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 4-[1H-benzimidazol-5-guanidino-2-il]-2-metoxifenila (**48**)



O produto **48** foi obtido com 100% de rendimento (0,066 g) na forma de um sólido amarelo claro, conforme procedimento geral descrito no item 5.21.

FM:  $C_{21}H_{25}O_7N_5$

MM: 459,34 g/mol

FF: 151,4-153,1°C

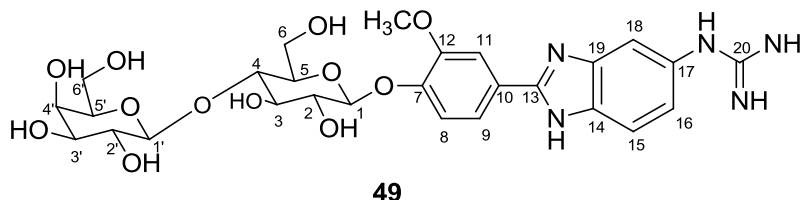
$[\alpha]_D -10,0$  (c 0,80,  $CH_3OH$ )

IV,  $\bar{\nu}/cm^{-1}$ : 3196 (OH), 1667 (C=N guanidina), 1607 (N-H), 1505, 1469 (C=C aromático), 1330 (C-H  $sp^3$ ).

RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ),  $\delta/ppm$ : 9,95 (s, 1H, NH guanidina); 7,84 (d, 1H, H-11,  $J = 1,6$  Hz); 7,76 (d, 1H, H-9,  $J = 8,4$  Hz); 7,71 (d, 1H, H-8,  $J = 8,8$  Hz); 7,55 (s, 1H, H-18); 7,48 (sl, 3H, NH guanidina); 7,30 (d, 1H, H-15,  $J = 8,8$  Hz); 7,17 (d, 1H, H-16,  $J = 8,4$  Hz); 5,04 (d, 1H, H-1,  $J = 7,6$  Hz); 3,91 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 3,72 (d, 1H, H-4,  $J = 2,8$  Hz); 3,66-3,42 (m, 5H, H-2, H-3, H-5, H-6 e H-6').

RMN de  $^{13}C$  (100 MHz,  $DMSO-d_6$ ),  $\delta/ppm$ : 156,42 (C-20); 151,73 (C-13); 149,29 (C-12); 149,12 (C-7); 130,64 (C-14); 121,27 (C-9); 120,02 (C-16); 118,24 (C-11); 115,30 (C-15); 110,77 (C-8); 100,13 (C-1); 75,59 (C-3); 73,53 (C-5); 70,13 (C-4); 68,10 (C-2); 60,32 (C-6); 55,80 ( $OCH_3$ ).

### 5.21.3 Síntese de $\beta$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-glicopiranosídeo de 4-[1H-benzimidazol-5-guanidino-2-il]-2-metoxifenila (49)



O produto **49** foi obtido com 100% de rendimento (0,060 g) na forma de um sólido amarelo claro, conforme procedimento geral descrito no item 5.21.

FM: C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>O<sub>12</sub>N<sub>5</sub>

MM: 621,42 g/mol

FF: 160,4-161,4°C

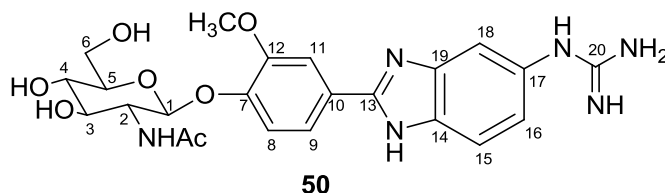
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -25,8 (c 0,62, CH<sub>3</sub>OH)

IV,  $\bar{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>: 3355 (OH), 1668 (C=N guanidina), 1613 (N-H), 1508, 1469 (C=C aromático), 1330 (C-H sp<sup>3</sup>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ /ppm: 9,48 (s, 1H, NH guanidina); 7,82 (s, 1H, H-11); 7,43 (d, 1H, H-9, *J* = 8,8 Hz); 7,68 (d, 1H, H-8, *J* = 8,4 Hz); 7,52 (s, 1H, H-18); 7,42 (sl, 3H, NH guanidina); 7,30 (d, 1H, H-15, *J* = 8,4 Hz); 7,13 (d, 1H, H-16, *J* = 8,4 Hz); 5,16 (d, 1H, H-1, *J* = 8,0 Hz); 4,25 (d, 1H, H-1', *J* = 6,8 Hz); 3,90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,77-3,31 (m, 12H, H-2, H-2', H-3, H-3', H-4, H-4', H-5, H-5', H-6, H-6', H-6'' e H-6''').

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ /ppm: 156,39 (C-20); 152,14 (C-13); 149,20 (C-12); 148,60 (C-7); 119,89 (C-16); 115,29 (C-15); 110,80 (C-8); 103,83 (C-1'), 99,08 (C-1); 80,16-68,16 (8C, C-2, C-2', C-3, C-3', C-4, C-4', C-5, C-5'); 60,44-60,10 (2C, C-6 e C-6'); 55,75 (OCH<sub>3</sub>).

#### 5.21.4 Síntese de 2-acetilamino-2-desoxi-β-D-glicopiranosídeo de 4-[1H-benzimidazol-5-guanidino-2-il]-2-metoxifenila (50)



O produto **50** foi obtido com 100% de rendimento (0,065 g) na forma de um sólido amarelo claro, conforme procedimento geral descrito no item 5.21.

FM: C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>7</sub>N<sub>5</sub>

MM: 486,38 g/mol

FF: 143,5-145,1°C

[α]<sub>D</sub> +13,0 (c 0,46, CH<sub>3</sub>OH)

IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3183 (OH), 1662 (C=N guanidina), 1608 (N-H), 1508, 1473 (C=C aromático), 1373 (C-H sp<sup>3</sup>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ/ppm: 9,89 (s, 1H, NH guanidina); 7,85-7,82 (m, 2H, H-11 e NH amida); 7,75 (d, 1H, H-8, *J* = 8,4 Hz); 7,71 (d, 1H, H-9, *J* = 8,4 Hz); 7,55 (s, 1H, H-18); 7,45 (sl, 3H, NH guanidina); 7,32 (d, 1H, H-15, *J* = 8,8 Hz); 7,17 (d, 1H, H-16, *J* = 8,4 Hz); 5,17 (d, 1H, H-1, *J* = 8,4 Hz); 3,91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,74-3,19 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 e H-6').

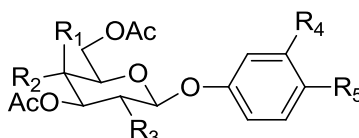
RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ/ppm: 169,29 (NHCOCH<sub>3</sub>); 156,38 (C-20); 151,66 (C-13); 149,74 (C-12); 149,39 (C-7); 121,34 (C-9); 120,17 (C-16); 116,74 (C-15); 111,56 (C-8); 99,09 (C-1); 77,42 (C-3); 73,90 (C-5); 70,31 (C-4); 60,74 (C-6); 56,23 (C-2); 55,73 (OCH<sub>3</sub>); 23,06 (NHCOCH<sub>3</sub>).

## 5.22 Avaliação da citotoxicidade das benzamidinas 11-26

As células foram plaqueadas na concentração de  $0,1 \times 10^6$  cél/mL para as linhagens OVCAR-8 (carcinoma de ovário) e SF-295 (glioblastoma humano) e  $0,7 \times 10^5$  cél/mL para a linhagem HCT-116 (carcinoma de cólon). As placas foram incubadas por 72 horas em estufa a 5% de  $\text{CO}_2$  a  $37^\circ\text{C}$ . Ao término deste, as mesmas foram centrifugadas e o sobrenadante foi removido. Em seguida, foram adicionados  $150 \mu\text{L}$  da solução de MTT (sal de tetrazolium), e as placas foram incubadas por 3h. A absorbância foi lida após dissolução do precipitado com  $150 \mu\text{L}$  de DMSO puro em espectrofotômetro de placa a 595nm.

As substâncias previamente solubilizadas em DMSO puro estéril para a concentração estoque de 5 mg/mL foram diluídas seriadamente para obtenção das concentrações finais (0,004 -  $25 \mu\text{g/mL}$ ) e adicionadas em placa de 96 poços ( $100 \mu\text{L/poço}$ ) usando sistema automatizado de plaqueamento. O quimioterápico doxorubicina foi usado como controle positivo (0,01 –  $8,6 \mu\text{M}$ ). Após um período de incubação de 69 h, as placas foram retiradas e centrifugadas a 1500 rpm/15 min. O sobrenadante foi aspirado e foram adicionados  $200 \mu\text{L}$  de solução de MTT 10% em RPMI 1640, sendo a placa colocada na estufa a 5 % de  $\text{CO}_2$  por 3 h. Em seguida, as placas foram novamente centrifugadas, o sobrenadante foi aspirado e o precipitado foi ressuspenso em  $150 \mu\text{L}$  de DMSO e agitado por 10 minutos até completa dissolução dos cristais de formazan. As placas foram lidas em espectrofotômetro a um comprimento de onda de 595 nm.

## 5.23 Procedimento geral para síntese de (51-52)

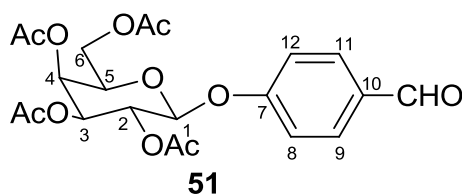


51:  $\text{R}_1=\text{H}$ ;  $\text{R}_2=\text{OAc}$ ;  $\text{R}_3=\text{OAc}$ ;  $\text{R}_4=\text{H}$ ;  $\text{R}_5=\text{CHO}$   
 52:  $\text{R}_1=\text{OAc}$ ;  $\text{R}_2=\text{H}$ ;  $\text{R}_3=\text{OAc}$ ;  $\text{R}_4=\text{CHO}$ ;  $\text{R}_5=\text{H}$

Em um béquer de 50 mL solubilizou-se 1 equivalente do brometo de galactosila em um volume de acetona suficiente para sua solubilização, e em seguida, esta solução foi vertida em um balão de fundo redondo de 100 mL contendo 3 equivalentes de 4-hidroxi-benzaldeído ou 3-hidroxi-benzaldeído, previamente solubilizados em solução aquosa contendo 2,8 equivalentes de hidróxido de lítio. A evolução da reação foi

acompanhada por CCD (Eluente: hexano/acetato de etila 1:1; Revelador: H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e aquecimento), e após 2 horas sob agitação à temperatura ambiente, percebeu-se o total consumo do material de partida. Concentrou-se a mistura reagente sob ventilação e adicionaram-se a ela mais 10 mL de água, e esta foi extraída com diclorometano. A fase orgânica obtida foi lavada com solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% p/v, depois com água destilada até pH 7, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório.

### 5.23.1 Síntese de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosídeo de 4-formilfenila (51)



O produto **51** foi obtido com 51% de rendimento (4,52 g) após recristalização em isopropanol, na forma de um sólido amarelo e cristalino, conforme procedimento geral descrito no item 5.23.

FM: C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>11</sub>

MM: 452,26 g/mol

FF : 108,2-109,5°C; FF lit.: 111-115°C (FIGUEIREDO *et al.*, 2009)

[α]<sub>D</sub> -5,0 (c 2, CH<sub>3</sub>OH); literatura [α]<sub>D</sub> -5,3 (c 2, CHCl<sub>3</sub>) (FIGUEIREDO *et al.*, 2009)

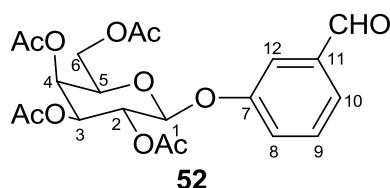
IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 2829 (C-H sp<sup>3</sup>), 1736 (C=O éster), 1699 (C=O aldeído), 1603 (N-H), 1579, 1507 (C=C aromático), 1377 (C-H sp<sup>3</sup>).

RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ/ppm: 9,90 (s, 1H, CHO); 7,83 (d, 2H, H-9 e H-11, J = 8,6 Hz); 7,10 (d, 2H, H-8 e H-12, J = 8,6 Hz); 5,55-5,45 (m, 2H, H-1 e H-4); 5,19-5,09 (m, 2H, H-2 e H-3); 4,21-4,13 (m, 3H, H-5, H-6 e H-6'); 2,16-2,00 (4s, 12H, COCH<sub>3</sub>).



RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 190,47 (CHO); 170,00-169,14 (4C,  $\text{O}\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$ ); 161,27 (C-7); 131,68 (2C, C-9 e C-11); 116,77 (2C, C-8 e C-12); 128,50 (C-10); 98,64 (C-1); 71,36 (C-5); 70,64 (C-3); 68,48 (C-2); 66,81 (C-4); 61,32 (C-6); 20,48 (4C,  $\text{CO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ).

### 5.23.2 Síntese de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 3-formilfenila (**52**)



O produto **52** foi obtido com 52% de rendimento (4,25 g) após purificação por cromatografia em camada de sílica (Eluente: hexano/acetato de etila 65:35), na forma de um sólido amarelo e cristalino, conforme procedimento geral descrito no item 5.23.

FM:  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_{11}$

MM: 452,26 g/mol

FF : 81,2-83,0°C

$[\alpha]_{\text{D}}$  -8,0 (c 2,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )

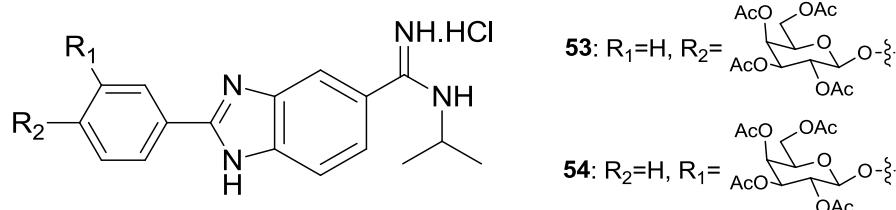
IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 2884 (C-H  $\text{sp}^3$ ), 1739 (C=O éster), 1703 (C=O aldeído), 1594, 1485 (C=C aromático), 1370 (C-H  $\text{sp}^3$ ).

RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 9,59 (s, 1H, CHO); 7,51-7,26 (m, 4H, H-8, H-9, H-10 e H-12); 5,46 (sl, 2H, H-1 e H-4); 5,14 (sl, 2H, H-2 e H-3); 4,16 (m, 3H, H-5, H-6 e H-6'); 2,16-2,05 (4s, 12H,  $\text{CO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 191,26 (CHO); 170,03-169,19 (4C,  $\text{O}\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$ ); 157,35 (C-7); 137,98 (C-11); 130,20 (C-9); 125,68 (C-10); 123,60 (C-8); 115,44 (C-

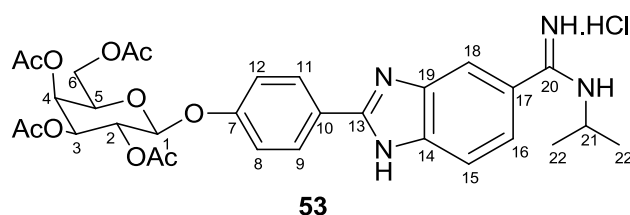
12); 99,25 (C-1); 71,44 (C-5); 70,73 (C-3); 68,62 (C-2); 67,02 (C-4); 61,57 (C-6); 20,46 (4C, COCH<sub>3</sub>).

## 5.24 Procedimento geral para síntese de (53 e 54)



Em um balão de 100 mL contendo 18 mL de etanol foram adicionados 1 equivalente da 3,4-diamino-*N*-isopropilbenzimidina (**6**), 1 equivalente do galactosídeo de 4-hidroxibenzaldeído (**51**) ou galactosídeo de 3-hidroxibenzaldeído (**52**) e 1 equivalente de *p*-benzoquinona. A mistura foi submetida à agitação magnética sob refluxo por 4 horas, quando se observou o total consumo do material de partida (galactosídeos) por CCD. A mistura foi concentrada até resíduo e o produto bruto obtido foi diretamente submetido à purificação por cromatografia em camada de sílica, a fim de se isolar o produto de interesse da mistura de reagentes.

### 5.24.1 Síntese de cloridrato de 2-[4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-*D*-galactopiranosiloxi)-fenil]benzimidazol-5-[*N*-(1-metiletil)carboxamidina] (**53**)



O produto **53** foi obtido com 62% de rendimento (0,268 g) após purificação por cromatografia em camada de sílica (Eluente: diclorometanol/metanol 91:9) na forma de um sólido marrom claro, conforme procedimento geral descrito no item 5.24.

FM: C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>O<sub>10</sub>N<sub>4</sub>Cl

MM: 660,92 g/mol

FF: 182,7-184,9°C

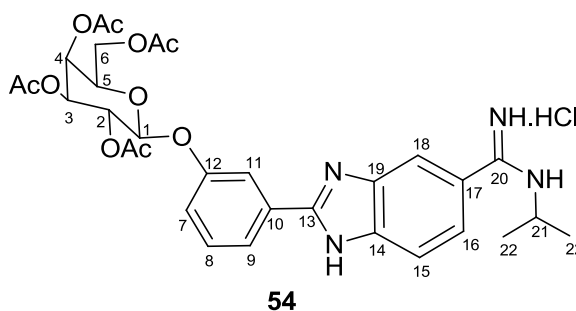
$[\alpha]_D -6,1$  (c 1,62, CH<sub>3</sub>OH)

IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3075 (N-H.HCl), 1744 (C=O éster), 1670 (C=N amidina), 1610 (N-H), 1489, 1455 (C=C aromático), 1369 (C-H sp<sup>3</sup>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 13,74 (sl, 1H, NH benzimidazol); 9,49 (sl, 3H, H amidina); 8,26 (d, 2H, H-9 e H-11,  $J = 8,4$  Hz); 8,01 (sl, 1H, H-18); 7,74 (sl, 1H, H-15); 7,54 (d, 1H, H-16,  $J = 8,4$  Hz); 7,19 (d, 2H, H-8 e H-12,  $J = 8,8$  Hz); 5,63 (d, 1H, H-1,  $J = 7,2$  Hz); 5,37 (d, 1H, H-4,  $J = 3,2$  Hz); 5,33-5,23 (m, 2H, H-2 e H-3); 4,52-4,89 (m, 1H, H-5); 4,16-4,08 (m, 3H, H-6, H-6' e H-21); 2,16-1,96 (4s, 12H, COCH<sub>3</sub>), 1,30 (d, 6H, H-22,  $J = 6,4$  Hz).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 169,94-169,22 (4C, COCH<sub>3</sub>); 162,45 (C-20); 158,05 (C-7); 128,61 (2C, C-9 e C-11); 124,06 (C-17); 116,70 (2C, C-8 e C-12); 97,24 (C-1); 70,52 (C-5); 70,12 (C-3); 68,28 (C-2); 67,21 (C-4); 61,31 (C-6); 44,97 (C-21); 21,30 (2C, C-22); 20,51-20,32 (4C, COCH<sub>3</sub>).

### 5.24.2 Síntese de cloridrato de 2-[3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-fenil]benzimidazol-5-[N-(1-metiletil)carboxamidina] (54)



O produto **54** foi obtido com 64% de rendimento (0,278 g) após purificação por cromatografia em camada de sílica (Eluente: diclorometanol/metanol 91:9) na forma de um sólido marrom claro, conforme procedimento geral descrito no item 5.24.

FM: C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>O<sub>10</sub>N<sub>4</sub>Cl

MM: 660,92 g/mol

FF: 178,2-180,0°C

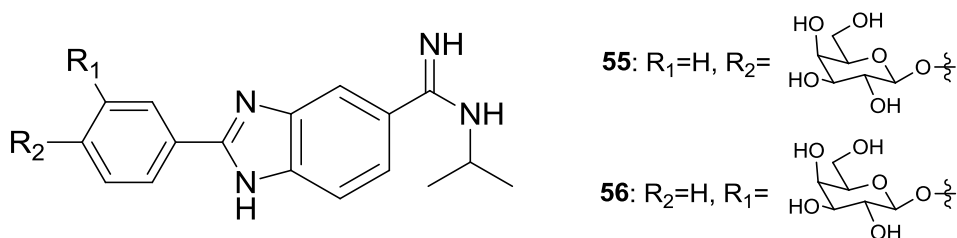
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -14,6 (c 1,5, CH<sub>3</sub>OH)

IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3069 (N-H.HCl), 1746 (C=O éster), 1669 (C=N amidina), 1614 (N-H), 1585, 1456 (C=C aromático), 1369 (C-H sp<sup>3</sup>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 13,96 (sl, 1H, NH benzimidazol); 9,51 (sl, 3H, H amidina); 8,00-7,98 (m, 3H, H-12, H-15 e H-18); 7,76 (sl, 1H, H-16); 7,57-7,53 (m, 2H, H-9 e H-10); 7,16 (d, 1H, H-8, *J* = 8,8 Hz); 5,68 (d, 1H, H-1, *J* = 6,8 Hz); 5,38 (s, 1H, H-4); 5,33-5,25 (m, 2H, H-2 e H-3); 4,61-4,58 (m, 1H, H-5); 4,12-4,10 (m, 3H, H-6, H-6' e H-21); 2,16-1,96 (4s, 12H, COCH<sub>3</sub>), 1,30 (d, 6H, H-22, *J* = 6,0 Hz).

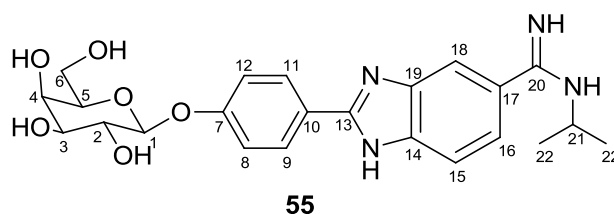
RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 169,96-169,28 (4C, COCH<sub>3</sub>); 162,41 (C-20); 156,78 (C-7); 130,94 (C-9); 130,44 (C-11); 121,36 (C-16); 118,39 (C-10); 114,71 (C-18); 97,42 (C-1); 70,54 (C-5); 70,16 (C-3); 68,35 (C-2); 67,27 (C-4); 61,33 (C-6); 44,99 (C-21); 21,29 (2C, C-22); 20,47-20,33 (4C, COCH<sub>3</sub>).

## 5.25 Procedimento geral para síntese de 55 e 56



A um balão de 50 mL adicionaram-se 20 mL de álcool metílico, 100 mg de KOH e aguardou-se a total solubilização. Em seguida foi adicionado à solução metanólica, sob banho de gelo, o derivado amidínico peracetilado correspondente (**55** ou **56**), e a mistura reagente foi mantida sob agitação em banho de gelo por 40 minutos, quando se observou o fim da reação, por meio de CCD. Adicionou-se à mistura reagente, ainda sob agitação em banho de gelo, resina IRA-120, até se atingir pH 7. A resina foi filtrada e o filtrado foi concentrado em evaporador rotatório.

### 5.25.1 Síntese de 2-[4-(β-D-galactopiranosiloxi)-fenil]benzimidazol-5-[N-(1-metiletil)carboxamida] (**55**)



O produto **55** foi obtido com 96% de rendimento (0,079 g) na forma de um sólido marrom claro, conforme procedimento geral descrito no item 5.25.

FM: C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>N<sub>4</sub>

MM: 456,39 g/mol

FF: > 250°C

[α]<sub>D</sub> -42,8 (c 0,84, CH<sub>3</sub>OH)

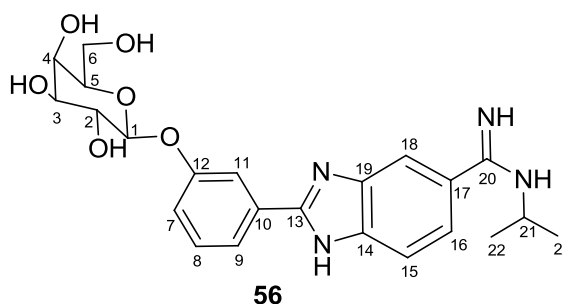
IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3116 (OH), 1673 (C=N amidina), 1609 (N-H), 1456 (C=C aromático), 1388 (C-H sp<sup>3</sup>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ/ppm: 13,61 (sl, 1H, NH benzimidazol); 9,35 (s, 1H, H amidina); 8,98 (s, 1H, NH amidina); 8,19 (d, 2H, H-9 e H-11, *J* = 8,4 Hz); 7,97 (s, 1H, H-18); 7,71 (d, 1H, H-15, *J* = 7,2 Hz); 7,51 (d, 1H, H-16, *J* = 8,4 Hz); 7,18 (d,

2H, H-8 e H-12,  $J = 8,8$  Hz); 4,99 (d, 1H, H-1,  $J = 8,0$  Hz); 4,10-4,05 (m, 1H, H-21); 3,71-3,33 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 e H-6'); 1,28 (d, 6H, H-22,  $J = 6,4$  Hz).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 162,45 (C-20); 159,32 (C-7); 128,47 (2C, C-9 e C-11); 122,79 (C-17); 122,40 (C-10); 121,95 (C-19); 116,57 (2C, C-8 e C-12); 100,57 (C-1); 75,59 (C-3); 73,32 (C-5); 70,26 (C-4); 68,04 (C-2); 60,29 (C-6); 44,98 (C-21); 21,31 (2C, C-22).

### 5.25.2 Síntese de 2-[4-( $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)-fenil]benzimidazol-5-[ $N$ -(1-metiletil)carboxamida] (56)



O produto **56** foi obtido com 94% de rendimento (0,077 g) na forma de um sólido marrom claro, conforme procedimento geral descrito no item 5.25.

FM:  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{N}_4$

MM: 456,39 g/mol

FF:  $>250^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D -32,0$  ( $c$  1,06,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )

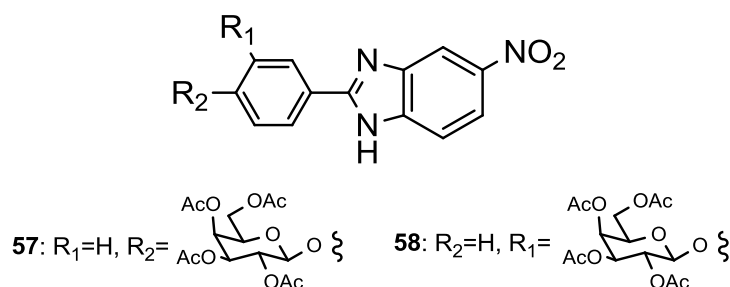
IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3122 (OH), 1668 (C=N amidina), 1614 (N-H), 1585, 1455 (C=C aromático), 1391 (C-H  $\text{sp}^3$ ).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 13,76 (sl, 1H, NH benzimidazol); 9,39 (s, 1H, H amidina); 9,00 (s, 1H, NH amidina); 8,04 (s, 1H, H-8); 7,92-7,90 (m, 2H, H-12

e H-15); 7,78 (d, 1H, H-16,  $J = 8,0$  Hz); 7,56 (d, 1H, H-10,  $J = 8,4$  Hz); 7,50 (t, 1H, H-9,  $J = 8,0$  Hz); 7,21 (d, 1H, H-8,  $J = 8,0$  Hz); 4,99 (d, 1H, H-1,  $J = 7,6$  Hz); 4,14-4,06 (m, 1H, H-21); 3,75-3,47 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 e H-6'); 1,28 (d, 6H, H-22,  $J = 6,4$  Hz).

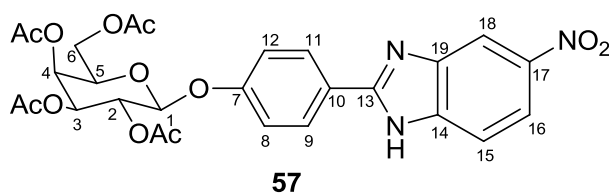
RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 162,42 (C-20); 157,90 (C-7); 130,51 (C-9); 130,19 (C-11); 120,39 (C-16); 118,49 (C-10); 114,73 (C-18); 100,92 (C-1); 75,42 (C-3); 73,37 (C-5); 70,38 (C-4); 67,97 (C-2); 60,24 (C-6); 44,99 (C-21); 21,30 (2C, C-22).

## 5.26 Procedimento geral para síntese de 57 e 58



Em um balão de 100 mL contendo 35 mL de etanol foram adicionados 1 equivalente de 4-nitro-*orto*-fenilenodiamina, 1 equivalente dos glicosídeos de 4-hidroxibenzaldeído (**51**) ou 3-hidroxibenzaldeído (**52**) e 1 equivalente de *p*-benzoquinona. A mistura foi submetida à agitação magnética sob refluxo por 4 horas, quando se observou o total consumo do material de partida (glicosídeos) por CCD. A mistura foi concentrada até resíduo e o produto bruto obtido foi diretamente submetido à purificação por cromatografia em camada de sílica, a fim de se isolar o produto de interesse da mistura de reagentes.

### 5.26.1 Síntese de 2-[4-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)]-5-nitro-1H-benzimidazol (**57**)



O produto **57** foi obtido com 70% de rendimento (0,540 g) após purificação por cromatografia em camada de sílica (Eluente: diclorometanol/metanol 99:1), na forma de um sólido amarelado, conforme procedimento geral descrito no item 5.26.

FM: C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>O<sub>12</sub>N<sub>3</sub>

MM: 585,35 g/mol

FF : 121,1-123,0°C

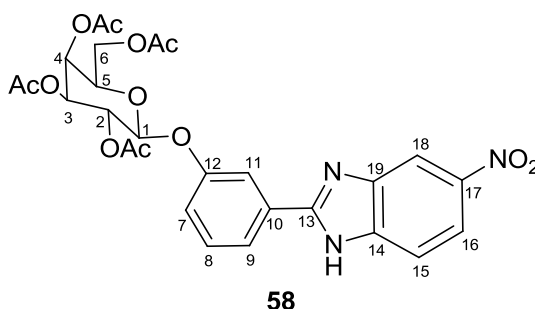
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -2,5 (c 1,6, CH<sub>3</sub>OH)

IV,  $\bar{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>: 2930 (C-H *sp*<sup>3</sup>), 1746 (C=O éster), 1610 (N-H), 1520, 1490 (C=C aromático), 1368 (C-H *sp*<sup>3</sup>), 1336 (NO<sub>2</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ /ppm: 10,87 (NH benzimidazol); 8,31 (sl, 1H, H-18); 8,16 (dd, 1H, H-16, *J*<sub>3</sub> = 8,8 Hz; *J*<sub>4</sub> = 2,0 Hz); 8,04 (d, 2H, H-9 e H-15, *J* = 7,6 Hz); 7,72 (sl, 1H, H-15); 7,10 (d, 2H, H-8 e H-12, *J* = 8,8 Hz); 5,53-5,47 (m, 2H, H-2 e H-4); 5,16-5,12 (m, 2H, H-3 e H-1); 4,25-4,09 (m, 3H, H-6, H-6' e H-5); 2,16-2,01 (4s, 12H, COCH<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ /ppm: 170,49-169,52 (4C, COCH<sub>3</sub>); 158,97 (C-7); 128,63 (2C, C-9 e C-11); 123,70 (C-19); 117,35 (C-8 e C-12); 98,91 (C-1); 71,26 (C-5); 70,70 (C-3); 68,56 (C-2); 66,79 (C-4); 61,31 (C-6); 20,73-20,56 (4C, COCH<sub>3</sub>).

### 5.26.2 Síntese de 2-[3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosiloxi)]-5-nitro-1H-benzimidazol (**58**)





O produto **58** foi obtido com 76% de rendimento (0,590 g) após purificação por cromatografia em camada de sílica (Eluente: diclorometanol/metanol 99:1), na forma de um sólido amarelado, conforme procedimento geral descrito no item 5.26.

FM: C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>O<sub>12</sub>N<sub>3</sub>

MM: 585,35 g/mol

FF : 115,6-117,2°C

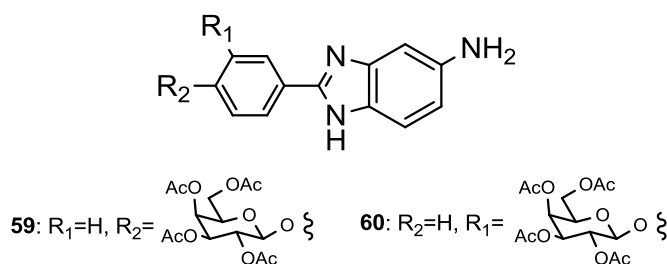
[α]<sub>D</sub> -22,9 (c 1,92, CH<sub>3</sub>OH)

IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 2930 (C-H  $sp^3$ ), 1747 (C=O éster), 1609 (N-H), 1522, 1491 (C=C aromático), 1365 (C-H  $sp^3$ ), 1336 (NO<sub>2</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 11,42 (sl, 1H, NH benzimidazol); 8,64-8,41 (sl, 1H, H-18); 8,18 (dd, 1H, H-16,  $J_3 = 9,2$  Hz;  $J_4 = 2,4$  Hz); 7,92 (d, 1H, H-15,  $J = 7,6$  Hz); 7,73 (s, 1H, H-12); 7,65 (sl, 1H, H-10); 7,43 (t, 1H, H-9,  $J = 8,0$  Hz); 7,11 (dd, 1H,  $J_3 = 8,4$  Hz;  $J_4 = 1,6$  Hz); 5,52-5,47 (m, 2H, H-2 e H-4); 5,13-5,09 (m, 2H, H-3 e H-1); 4,36 (dd, 1H, H-6,  $J_2 = 11,6$  Hz;  $J_3 = 5,6$  Hz); 4,19 (dd, 1H, H-6',  $J_2 = 11,6$  Hz;  $J_3 = 5,6$  Hz); 4,07-4,04 (m, 1H, H-5); 2,19-2,00 (4s, 12H, COCH<sub>3</sub>).

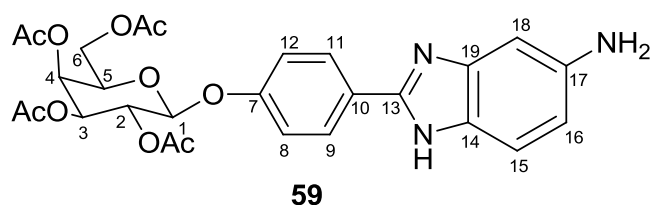
RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 171,12-169,53 (4C, COCH<sub>3</sub>); 157,13 (C-7); 143,90 (c-17); 130,59 (C-9); 122,42 (C-10); 120,64 (C-16); 115,32 (C-8); 99,56 (C-1); 71,58 (C-5); 70,75 (C-3); 68,50 (C-2); 67,38 (C-4); 62,17 (C-6); 20,91-20,57 (4C, COCH<sub>3</sub>).

## 5.27 Procedimento geral para síntese de 59 e 60



Em um balão de 100 mL contendo 35 mL de etanol foram adicionados o nitrobenzimidazol correspondente, 1 gota de HCl concentrado e 10% de Pd/C. A mistura foi hidrogenada por 3 horas, e após confirmação do total consumo do material de partida, esta foi filtrada e o solvente foi concentrado em evaporador rotatório. Os produtos obtidos foram utilizados na próxima etapa de síntese sem prévia purificação.

### 5.27.1 Síntese de 2-[4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)]-5-amino-1H-benzimidazol (59)



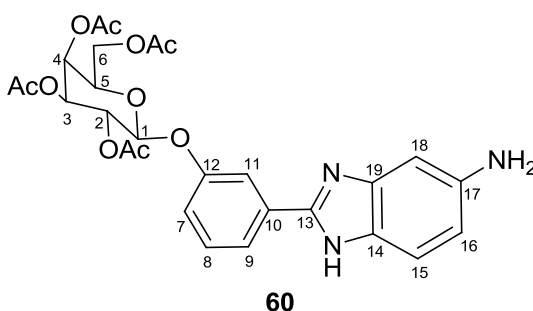
O produto **59** foi obtido com 97% de rendimento (0,315 g) após filtração do Pd/C e eliminação do solvente, na forma de um sólido escuro, conforme procedimento geral descrito no item 5.27.

FM: C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>O<sub>10</sub>N<sub>3</sub>

MM: 555,39 g/mol

FF : 186,2-187,6°C

### 5.27.2 Síntese de 2-[3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosiloxi)]-5-nitro-1H-benzimidazol (60)



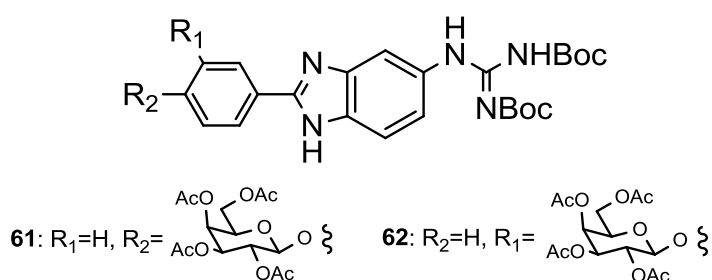
O produto **60** foi obtido com 90% de rendimento (0,235 g) após filtração do Pd/C e eliminação do solvente, na forma de um sólido escuro, conforme procedimento geral descrito no item 5.27.

FM: C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>O<sub>12</sub>N<sub>3</sub>

MM: 585,35 g/mol

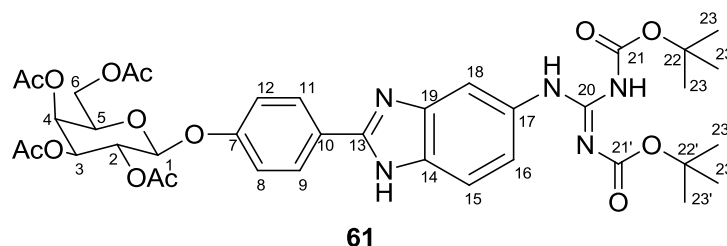
FF : 166,5-168,1°C

### 5.28 Procedimento geral para a síntese de **61** e **62**



Em um balão de 25 mL contendo 3 mL de diclorometano (lavado com alumina) foram solubilizados 1 equivalente do amino-benzimidazol correspondente (**59** ou **60**) e a esta solução adicionaram-se 1,2 equivalentes de *N,N*-di-(*terc*butoxicarbonil)tiouréia (**41**) e 2,2 equivalentes de trietilamina. Por fim, foram adicionados à mistura 1,2 equivalentes de iodeto de 2-cloro-metilpiridina (**42**, reagente de Mukaiyama) e a reação foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente, sendo monitorada por CCD até o total consumo do reagente limitante. Em seguida, a mistura foi concentrada sob ventilação, ressuspensa em 20 mL de diclorometano, extraída com 3 porções de 10 mL de água, sendo a fase orgânica resultante seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada em evaporador rotatório. O sólido obtido foi submetido à purificação por cromatografia em camada de sílica, o que forneceu as guanidinas **61** e **62** puras.

### 5.28.1 Síntese de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosídeo de 4-[1H-benzimidazol-5-N,N'-di-(*tert*-butoxicarbonil)guanidino-2-il]fenila (61)



O produto **61** foi obtido com 78% de rendimento (0,280 g) após purificação por cromatografia em camada de sílica (Eluente: hexano/acetato de etila 4:6), na forma de um sólido amarelo-claro, conforme procedimento geral descrito no item 5.28.

FM: C<sub>38</sub>H<sub>47</sub>O<sub>14</sub>N<sub>5</sub>

MM: 797,59 g/mol

FF: 108,1-110,0°C

[α]<sub>D</sub> -7,6 (c 0,26, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

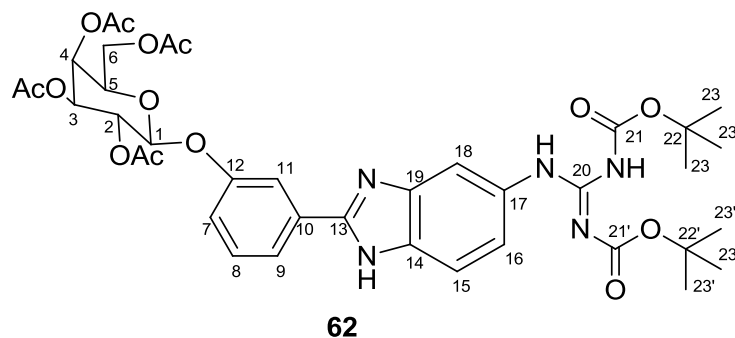
IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 2979 (C-H *sp*<sup>3</sup>), 1747 (C=O éster), 1608 (N-H), 1536, 1473 (C=C aromático), 1367 (C-H *sp*<sup>3</sup>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ/ppm: 12,86 (d, 1H, NH benzimidazol, *J* = 7,6 Hz); 11,47 (sl, 1H, NH carbamato); 10,06 (sl, 1H, NH guanidina); 8,13 (d, 2H, H-9 e H-11, *J* = 8,4 Hz); 7,96 (s, 1H, H-18); 7,57 (d, 1H, H-15, *J* = 8,0 Hz); 7,17-7,09 (m, 3H, H-8, H-12 e H-16); 5,60 (d, 1H, H-1, *J* = 7,6 Hz); 5,37 (d, 1H, H-4, *J* = 2,8 Hz); 5,32-5,23 (m, 2H, H-2 e H-3); 4,50-4,47 (m, 1H, H-5); 4,12 (d, 3H, H-6 e H-6', *J* = 6,0 Hz); 2,16-1,96 (4s, 12H, OCOCH<sub>3</sub>); 1,52 (s, 9H, H-23); 1,18 (s, 9H, H-23').

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ/ppm: 169,94-169,22 (4C, OCOCH<sub>3</sub>); 127,98 (C-9 e C-11); 116,65 (C-8 e C-12); 97,34 (C-1); 83,33 (C-22 e C-22'); 70,49 (C-2); 70,13

(C-5); 68,30 (C-4); 67,22 (C-3); 61,35 (C-6); 27,92 (C-23); 27,66 (C-23'); 20,49-20,31 (4C, OCOCH<sub>3</sub>).

### 5.28.2 Síntese de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-*D*-galactopiranosídeo de 3-[1*H*-benzimidazol-5-*N,N'*-di-(*tert*-butoxicarbonil)guanidino-2-il]fenila (**62**)



O produto **62** foi obtido com 82% de rendimento (0,295 g) após purificação por cromatografia em camada de sílica (Eluente: hexano/acetato de etila 1:1), na forma de um sólido amarelo-claro, conforme procedimento geral descrito no item 5.28.

FM: C<sub>38</sub>H<sub>47</sub>O<sub>14</sub>N<sub>5</sub>

MM: 797,59 g/mol

FF: 145,0-146,5°C

[α]<sub>D</sub> +27,2 (c 0,22, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

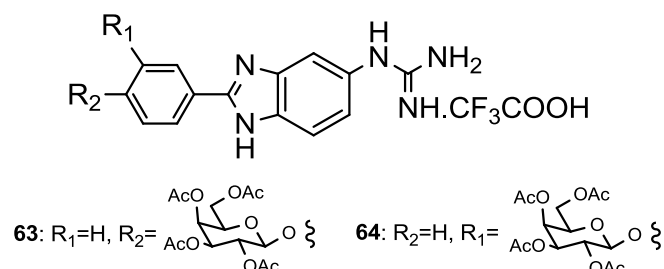
IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 2979 (C-H *sp*<sup>3</sup>), 1748 (C=O éster), 1607 (N-H), 1473 (C=C aromático), 1367 (C-H *sp*<sup>3</sup>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ/ppm: 12,98 (d, 1H, NH benzimidazol, *J* = 10,0 Hz); 11,48 (sl, 1H, NH carbamato); 10,06 (sl, 1H, NH guanidina); 8,03 (d, 1H, H-8, *J* = 12,0 Hz); 7,86-7,81 (m, 2H, H-12 e H-8); 7,60-7,47 (m, 2H, H-9 e H-16); 7,19-7,09 (m, 2H, H-10 e H-15); 5,59 (t, 1H, H-2, *J* = 7,2 Hz); 5,38 (d, 1H, H-4, *J* = 2,8 Hz);

5,34-5,25 (m, 2H, H-3 e H-1); 4,51-4,49 (m, 1H, H-5); 4,16-4,12 (m, 2H, H-6 e H-6'); 2,17-1,65 (4s, 12H, OCOCH<sub>3</sub>); 1,53 (s, 9H, H-23); 1,42 (s, 9H, H-23').

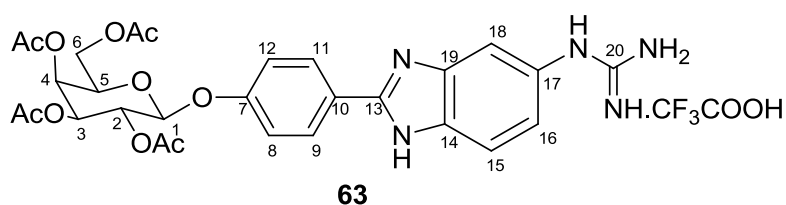
RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ/ppm: 169,96-169,27 (4C, OCOCH<sub>3</sub>); 156,89 (C-20); 130,28 (C-9); 120,77 (C-16); 114,27 (C-8); 97,64 (C-1); 83,32 (C-22 e C-22'); 70,61 (C-2); 70,10 (C-5); 68,38 (C-4); 67,32 (C-3); 61,48 (C-6); 27,91 (C-23); 27,65 (C-23'); 20,46-20,32 (4C, OCOCH<sub>3</sub>).

## 5.29 Procedimento geral para a síntese de 63 e 64



Em um balão de 50 mL, solubilizou-se 1 equivalente de cada derivado guanidínico di-Boc (**61** e **62**) em 3 mL de diclorometano. Após completa solubilização, foram adicionados à solução, 37 equivalentes de ácido trifluoroacético e a mistura de reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 4 horas, quando se observou o total consumo de cada material de partida, por CCD. A mistura foi concentrada sob ventilação e o produto oleoso obtido em cada reação foi cristalizado com éter etílico.

### 5.29.1 Síntese de trifluoroacetato de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosídeo de 4-[1H-benzimidazol-5-guanidino-2-il]fenila (**63**)



O produto **63** foi obtido com 100% de rendimento (0,087 g) na forma de um sólido amarelo-claro, conforme procedimento geral descrito no item 5.29.

FM:  $C_{30}H_{32}O_{12}N_5F_3$

MM: 711,40 g/mol

FF: 120,3-122,0°C

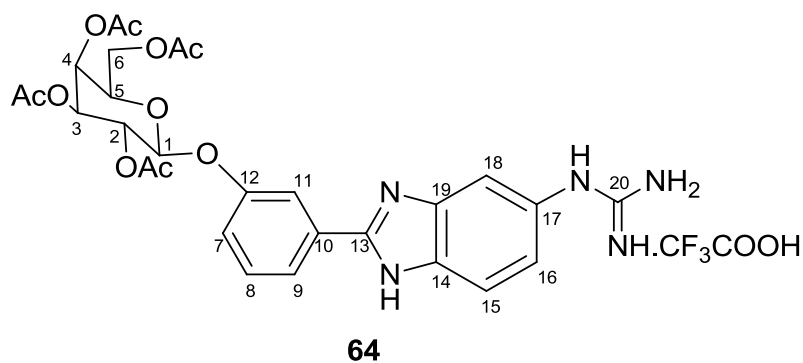
$[\alpha]_D -50,0$  (c 0,04,  $CH_3OH$ )

IV,  $\bar{\nu}/cm^{-1}$ : 3114 (N-H. $CF_3COOH$  guanidina), 1746 (C=O éster), 1667 (C=N guanidina), 1609 (N-H), 1505, 1476 (C=C aromático), 1370 (C-H  $sp^3$ ).

RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ),  $\delta/ppm$ : 9,83 (s, 1H, NH guanidina); 8,17 (d, 2H, H-9 e H-11,  $J = 8,8$  Hz); 7,69 (d, 1H, H-15,  $J = 8,4$  Hz); 7,53 (d, 1H, H-18,  $J = 1,2$  Hz); 7,41 (sl, 3H, NH guanidina); 7,22 (d, 2H, H-12 e H-8,  $J = 8,8$  Hz); 7,15 (dd, 1H, H-16,  $J^3 = 8,4$  Hz,  $J^4 = 1,6$  Hz); 5,63 (d, 1H, H-1,  $J = 7,2$  Hz); 5,38 (d, 1H, H-4,  $J = 2,8$  Hz); 5,29-5,25 (m, 2H, H-2 e H-3); 4,51-4,48 (m, 1H, H-5); 4,07 (d, 2H, H-6 e H-6',  $J = 6,4$  Hz); 2,16-1,95 (4s, 12H,  $OCOCH_3$ ).

RMN de  $^{13}C$  (100 MHz,  $DMSO-d_6$ ),  $\delta/ppm$ : 169,94-169,22 (4C,  $OCOCH_3$ ); 158,31 (C-20); 156,39 (C-7); 151,53 (C-13); 130,13 (C-14); 128,60 (2C, C-9 e C-11); 121,10 (C-16); 116,84 (C-8 e C-12); 97,18 (C-1); 70,57 (C-2); 70,10 (C-5); 68,25 (C-4); 67,21 (C-3); 61,35 (C-6); 20,48-20,31 (4C,  $OCOCH_3$ ).

### 5.29.2 Síntese de trifluoroacetato de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 3-[1H-benzimidazol-5-guanidino-2-il]fenila (**64**)



O produto **64** foi obtido com 100% de rendimento (0,090 g) na forma de um sólido amarelo-claro, conforme procedimento geral descrito no item 5.29.

FM: C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>O<sub>12</sub>N<sub>5</sub>F<sub>3</sub>

MM: 711,40 g/mol

FF: 112,5-114,5°C

[α]<sub>D</sub> -11,1 (c 0,18, CH<sub>3</sub>OH)

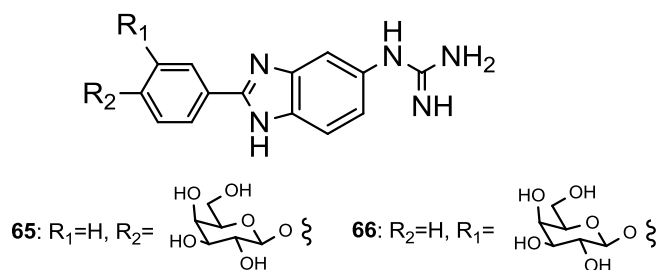
IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3163 (N-H.CF<sub>3</sub>COOH guanidina), 1747 (C=O éster), 1667 (C=N guanidina), 1609 (N-H), 1523, 1495, 1468 (C=C aromático), 1370 (C-H *sp*<sup>3</sup>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 9,78 (s, 1H, NH guanidina); 7,89-7,83 (m, 2H, H-12 e H-8); 7,67 (d, 1H, H-10, *J* = 8,4 Hz); 7,54 (t, 1H, H-9, *J* = 8,0 Hz); 7,50 (s, 1H, H-18); 7,38 (sl, 3H, NH guanidina); 7,18-7,11 (m, 2H, H-15 e H-16); 5,60 (d, 1H, H-1, *J* = 7,6 Hz); 5,38 (d, 1H, H-4, *J* = 3,2 Hz); 5,32-5,27 (m, 2H, H-2 e H-3); 4,51-4,48 (m, 1H, H-5); 4,12 (d, 2H, H-6 e H-6', *J* = 6,0 Hz); 2,16-1,95 (4s, 12H, OCOCH<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 169,95-169,26 (4C, OCOCH<sub>3</sub>); 156,84 (C-20); 156,38 (C-7); 151,61 (C-13); 130,50 (C-9); 114,75 (C-8); 97,54 (C-1); 70,56 (C-3); 70,08 (C-5); 68,37 (C-4); 67,27 (C-2); 61,41 (C-6); 20,53-20,31 (4C, OCOCH<sub>3</sub>).

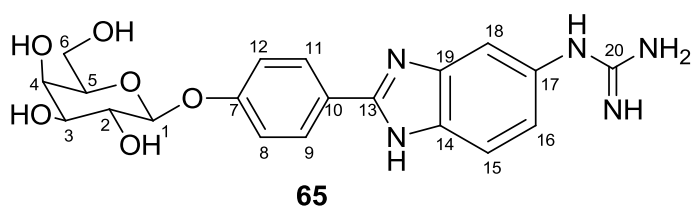


### 5.30 Procedimento geral para a síntese de 65 e 66



A um balão de 50 mL adicionaram-se 20 mL de álcool metílico, 100 mg de KOH e aguardou-se a total solubilização. Em seguida foi adicionado à solução metanólica, sob banho de gelo, o derivado guanidínico peracetilado (**63** ou **64**), e a mistura reagente foi mantida sob agitação em banho de gelo por 40 minutos, quando se observou o fim da reação, por CCD. Adicionou-se à mistura reagente, ainda sob agitação em banho de gelo, resina IRA-120, até se atingir pH 7. A resina foi filtrada e o filtrado foi concentrado em evaporador rotatório.

#### 5.30.1 Síntese de β-D-galactopiranosídeo de 4-[1H-benzimidazol-5-guanidino-2-il]fenila (**65**)



O produto **65** foi obtido com 100% de rendimento (0,044 g) na forma de um sólido amarelo claro, conforme procedimento geral descrito no item 5.30.

FM: C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub>N<sub>5</sub>

MM: 429,33 g/mol

FF: 92,1-94,0°C

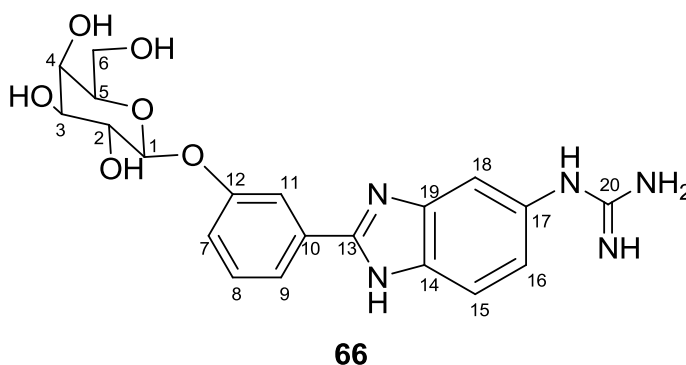
$[\alpha]_D -50,0$  (c 0,52, CH<sub>3</sub>OH)

IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3198 (OH), 2924, 2854 (C-H  $sp^3$ ), 1662 (C=N guanidina), 1607 (N-H), 1503, 1474 (C=C aromático), 1369 (C-H  $sp^3$ ).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 9,92 (s, 1H, NH guanidina); 8,14 (d, 2H, H-9 e H-11,  $J = 8,8$  Hz); 7,70 (d, 1H, H-15,  $J = 8,8$  Hz); 7,54 (s, 1H, H-18); 7,47 (sl, 3H, NH guanidina); 7,25 (d, 2H, H-8 e H-12,  $J = 8,8$  Hz); 7,17 (dd, 1H, H-16,  $J_3 = 8,4$  Hz,  $J_4 = 1,6$  Hz); 4,99 (d, 1H, H-1,  $J = 7,6$  Hz); 4,26 (sl, 4H, OH); 3,73-3,43 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 e H-6').

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 159,80 (C-20); 156,41 (C-7); 151,63 (C-13); 128,61 (C-9 e C-11); 116,78 (C-8 e C-12); 100,48 (C-1); 75,62 (C-3); 73,28 (C-5); 70,19 (C-4); 68,11 (C-2); 60,35 (C-6).

### 5.30.2 Síntese de $\beta$ -D-galactopiranosídeo de 3-[1H-benzimidazol-5-guanidino-2-il]fenila (66)



O produto **66** foi obtido com 100% de rendimento (0,044 g) na forma de um sólido amarelo claro, conforme procedimento geral descrito no item 5.30.

FM: C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub>N<sub>5</sub>

MM: 429,33 g/mol

FF: 137,5-139,2°C

$[\alpha]_D$  -29,1 (c 0,48, CH<sub>3</sub>OH)

IV,  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3176 (OH), 2925 (C-H sp<sup>3</sup>), 1667 (C=N guanidina), 1601 (N-H), 1528, 1495, 1466 (C=C aromático).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 9,88 (s, 1H, NH guanidina); 7,82-7,80 (m, 2H, H-9 e H-12); 7,70 (d, 1H, H-8, *J* = 8,4 Hz); 7,53-7,49 (m, 2H, H-18 e H-10); 7,44 (sl, 3H, NH guanidina); 7,23 (d, 1H, H-15, *J* = 8,8 Hz); 7,14 (d, 1H, H-16, *J* = 8,4 Hz); 4,97 (d, 1H, H-1, *J* = 8,0 Hz); 3,78 (sl, 4H, OH); 3,64-3,44 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 e H-6').

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta/\text{ppm}$ : 157,95 (C-20); 156,48 (C-7); 151,85 (C-13); 130,38 (C-9); 121,14 (C-10); 120,26 (C-16); 118,56 (C-15); 114,79 (C-8); 100,97 (C-1); 75,53 (C-3); 73,37 (C-5); 70,35 (C-4); 68,07 (C-2); 60,30 (C-6).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERTELLA, M. R. et al. Hypoxia-selective targeting by the bioreductive prodrug AQ4N in patients with solid tumors: results of a phase I study. **Clinical Cancer Research**, v. 4, p. 1096-1104, 2008.

ALMEIDA, V. L.; et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**, v. 28, p. 118-129, 2005.

ASHWORTH, I. W.; COX, B. G.; MEYRICK, B. Kinetics and Mechanism of N-Boc Cleavage: Evidence of a Second-Order Dependence upon Acid Concentration. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, p. 8117-8125, 2010.

ATHANASSOPOULOS, C. M.; GARNELIS, T.; PANTAZAKA, E.; PAPAIOANNOU, D. Efficient guanylation of N,N-difunctionalized polyamines at the secondary amino functions. **Tetrahedron Letters**, v.45, p. 8815-8818, 2004.

BANKS, E. C. et al. Inhibition of cobalamin-dependent methionine synthase by substituted benzo-fused heterocycles. **FEBS Journal**, p. 287-299, 2007.

BERNATOWICZ, M. S.; WU, Y.; MATSUEDA, G. R. Urethane protected derivatives of 1-guanylpiperazine for the mild and efficient preparation of guanidines. **Tetrahedron Letters**, v. 34, p. 3389-3392, 1993.

BERRIDGE, M. V. et al. The Biochemical and Cellular Basis of Cell Proliferation Assays that Use Tetrazolium Salts. **Biochemical Journal**, v. 4, p.14-19, 1996.

CHARRUTERS, W. **Some modern methods of organic synthesis**. 3th ed. Cambridge: Cambridge University Press, p. 526, 1986.

CHEN, C. et al. Synthesis and biological evaluation of glycosylated psoralen derivatives. **Tetrahedron**, v.68, p. 2598-2606, 2012.

CONCHIE, J.; LEVVY, G. A.; MARSH, C. A. Methyl and phenyl glycosides of the common sugars. **Advances in Carbohydrate Chemistry**, v. 12, p. 157-179, 1957.

DORR, R. T. Bleomycin pharmacology: mechanism of action and resistance, and clinical pharmacokinetics. **Seminars in Oncology**, v. 5, p. 3-8, 1992.

DRAKE, B.; PATEK, M.; LEBL, M. A convenient preparation of monosubstituted *N,N'*-di(Boc)-protected guanidines. **Synthesis**, p. 579-582, 1994.

EYNDE, J. J. et al. 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone, a Mild Catalyst for the Formation of Carbon-Nitrogen Bonds. **Tetrahedron**, v. 51, p. 5813-5818, 1995.

EL-MESERY, M. E. et al. Chemopreventive and renal protective effects for docosahexaenoic acid (DHA): implications of CRP and lipid peroxides. **Cell Division**, p. 1-17, 2009.

EXPÓSITO, A.; FERNÁNDEZ-SUÁREZ, M.; IGLESIAS, T.; MUÑOZ, L.; RIGUERA, R.; Total synthesis and absolute configuration of Minalemine A, a guanidine peptide from the Marine Tunicate *Didemnum rodriguesi*. **The Journal of Organic Chemistry**, v.66, p. 4206-4213, 2001.

FAIRLEY, T. A. et al., Structure, DNA minor groove binding, and base pair specificity of alkyl- and aryl-linked bis (amidinobenzimidazoles) and bis (amidinoindoles). **The Journal of Medicinal Chemistry**, v. 36, p. 1746-1753, 1993.

FEICHTINGER, K. et al. Diprotected Triflylguanidines: a new class of guanidinylation reagents. **Journal of Organic Chemistry**, v. 63, p. 3804-3805, 1998.

FIGUEIREDO, R. C. et al. Síntese de  $\beta$ -D-Glicopiranosídeos de arila diméricos para avaliação de sua interação com lectina de *Erythrina cristagalli*. **Química Nova**, v.32, p.2128-2132, 2009;

FISCHER, E.; MECHEL, L. Zur synthese der phenol-glucoside. **Berichte der Deutschen**, v. 49, p. 2813-2820, 1916.

GIL, V. M. S.; GERALDES, C. F. G. C. **Ressonância magnética nuclear-fundamentos, métodos e aplicações**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1987. 1003p.

GÖKER, H. et al. Synthesis and potent antibacterial activity against MRSA of some novel 1,2-disubstituted-1*H*-benzimidazole-*N*-alkylated-5-carboxiamidines. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 40, p. 1062-1069, 2005.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**, 11<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Editora McGraw Hill, 2006, 1821p.

GURUDUTT, K. N.; RAO, S.; SRINIVAS, S. Synthesis of O- and S-glucosides using glucosyl halides and zinc salts. **Carbohydrate research**, v. 285, 1996.

GREYDA, V. J. et al. Novel preparation of benzimidazoles from N-arylamidines. New synthesis of thiobenzimidazole. **Journal of Organic Chemistry**, p. 259-261, 1965.

HASANI, M. M.; WESTMAN, G. New coupling reagents for homogeneous esterification of cellulose. **Cellulose**, v. 14, p. 347-356, 2007.

HORTON, D. 2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl chloride. **Organic Syntheses**, v. 5, p. 1-5, 1973.

HRANJEC, M. et al. Synthesis and antitumor evaluation of some new substituted amidino-benzimidazolyl-furyl-phenyl-acrylates and naphtha[2,1-b]furan-carboxylates. **II Farmaco**, v. 58, p. 1319-1324, 2003.

IGARASHI, K. The Koenigs-Knorr reaction. **Advances in carbohydrate chemistry and biochemistry**, v. 34, p. 243-283, 1997.

INCA. Situação do câncer no Brasil. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/situação>  
Acesso em 15 out. 2012.

KIM, K. S.; QUIAN, L. Improved method for the preparation of guanidines. **Tetrahedron Letters**, v. 34, p. 7677-7680, 1993.

LICHTENTHALER, F. W.; HEIDEL, P. H. Preparative routes to 4-amino-4-deoxy-D-galactose. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 39, p. 1457-1462, 1974.

LIOTTA, C. L.; HENRY, P. H. Crown ether chemistry. Substitution reaction of potassium halide and potassium hydroxide complexes of dicyclohexyl-18-crown-6. **Journal of the American Chemical Society**, v. 3, 1974.

LOOPER, R. E.; HAUSSENER, T. J.; MACK, J.B.C. Shlorotrimethylsilane activation of acylcyanamides for the synthesis of mono-acylguanidines. **The Journal of Organic Chemistry**, v.76, p. 6967-6971, 2011.

MANETTI, F. et al. Synthesis and biological evaluation of guanidine compounds endowed with subnanomolar affinity as competitive inhibitors of maize polyamine oxidase. **The Journal of Medicinal Chemistry**, v. 52, p. 4774-4785, 2009.

MARCU, L.; OLVER, I. Tirapazamine: from bench to clinical trials. **Current Clinical Pharmacology**, v. 1, p. 71-79, 2006.

MAZÓN, A.; NÁJERA, C.; YUS, M. Kinetic resolution of racemic acids and alcohol with homochiral alcohols and carboxylic acids, respectively, and the Mukaiyama or palomo reagents. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 3, p.1455-1466, 1992.

MOHRI, K. et al. Synthesis of glycosylcurcuminoids. **Chemical Pharmaceutical Bulletin**, v. 51, p. 1268-1272, 2003.

MONTECUCCO, A.; BIAMONTI, G. Cellular response to etoposide treatment. **Cancer Letters**, v. 252, p. 9-18, 2007.

MOSMAN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, p.55-63, 1983.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Cancer treatment. Disponível em <http://www.cancer.gov/cancertopics/treatment>.

OHARA, K. et al. Amine-Guanidine Switch: A Promising Approach to Improve DNA Binding and Antiproliferative Activities. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 50, p. 6465-6475, 2007.

OLIVEIRA, R. B. et al. Synthesis and evaluation of cytotoxic activity of arylfurans. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, p. 756-760, 2006.

POSS, M. A. et al. A mild and efficient method for the preparation of guanidines. **Tetrahedron Letters**, v. 33, p. 5933-5936, 1992.

PRETSCH, E.; CLERC, T.; SEIBL, J.; SIMON, W. **Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds**. 2.ed. New York: Springer-Verlag, 1989.

RACANÉ, L. et al. Novel amidino substituted 2-phenylbenzothiazoles: Synthesis, antitumor evaluation in vitro and acute toxicity testing in vivo. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, p. 1038-1044, 2010.

ROWLEY, D. A; HALLIWELL, B. DNA damage by superoxide-generating systems in relation to the mechanism of action of the anti-tumour antibiotic adriamycin. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 761, p. 86-93, 1992.

RANG, H. P. **Farmacologia**. 5a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

SANTANA, A. G. et al. Synthesis of guanidines from azides: a general and straightforward methodology in carbohydrate chemistry. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, p. 5371-5374, 2010.

SANTOS, M. S.; BERNARDINO, A. M. R.; SOUZA, M. C. Principais métodos de síntese de amidinas. **Química Nova**, v. 29, p. 1301-1306, 2006.

SHRINER, R. L.; NEUMANN, F.W. The chemistry of the amidines. **Chemical Reviews**, v. 35, p. 351-425, 1944.

SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRIL, T. C. **Identificação espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 7.ed. Rio de Janeiro: LTC-Livros Técnicos e Científicos Editora S.A., 2007. 490p.

SKEHAN, P. et al. New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer – drug screening. **Journal of National Cancer Institute**, v. 82, p.1107-1112, 1990.

STARCEVIC, K. et al. Synthesis, antiviral and antitumor activity of 2-substituted-5-amidino-benzimidazoles. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 15, p. 4419-4426, 2007.

STARCEVI, K.; HRANJEC, M.; CARIC, D.; KARMINSKI-ZAMOLA, G. Synthesis and spectroscopic properties of furyl-phenyl-acrylates and naphthofurans and their interaction with ct-DNA. **Monatshefte für Chemie Chemical Monthly**, v.139, p.975-983, 2008.



YADAGIRI, B.; LOWN, M. Convenient Routes to Substituted Benzimidazoles and Imidazolo[4,5-b]pyridines Using Nitrobenzene as Oxidant. **Synthetic Communications**, p. 955-963, 1990.

YONG, Y. F.; KOWALSKY, J. A.; LIPTON, L. A. Facile and efficient guanylation of amines using thioureas and Mukaiyama's reagent. **The Journal of Organic Chemistry**. v.62, p. 1540-1542, 1997.

YUEN, C. et al. Colorimetric assays for N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase and  $\beta$ -D-galactosidase in human urine using newly-developed  $\omega$ -nitrostyryl substrates. **Clinica Chimica Acta**, v.124, p. 195-204, 1982.

APÊNDICE A – Espectros na região do infravermelho e de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ 

Figura A.1 - Espectro no infravermelho de 3.

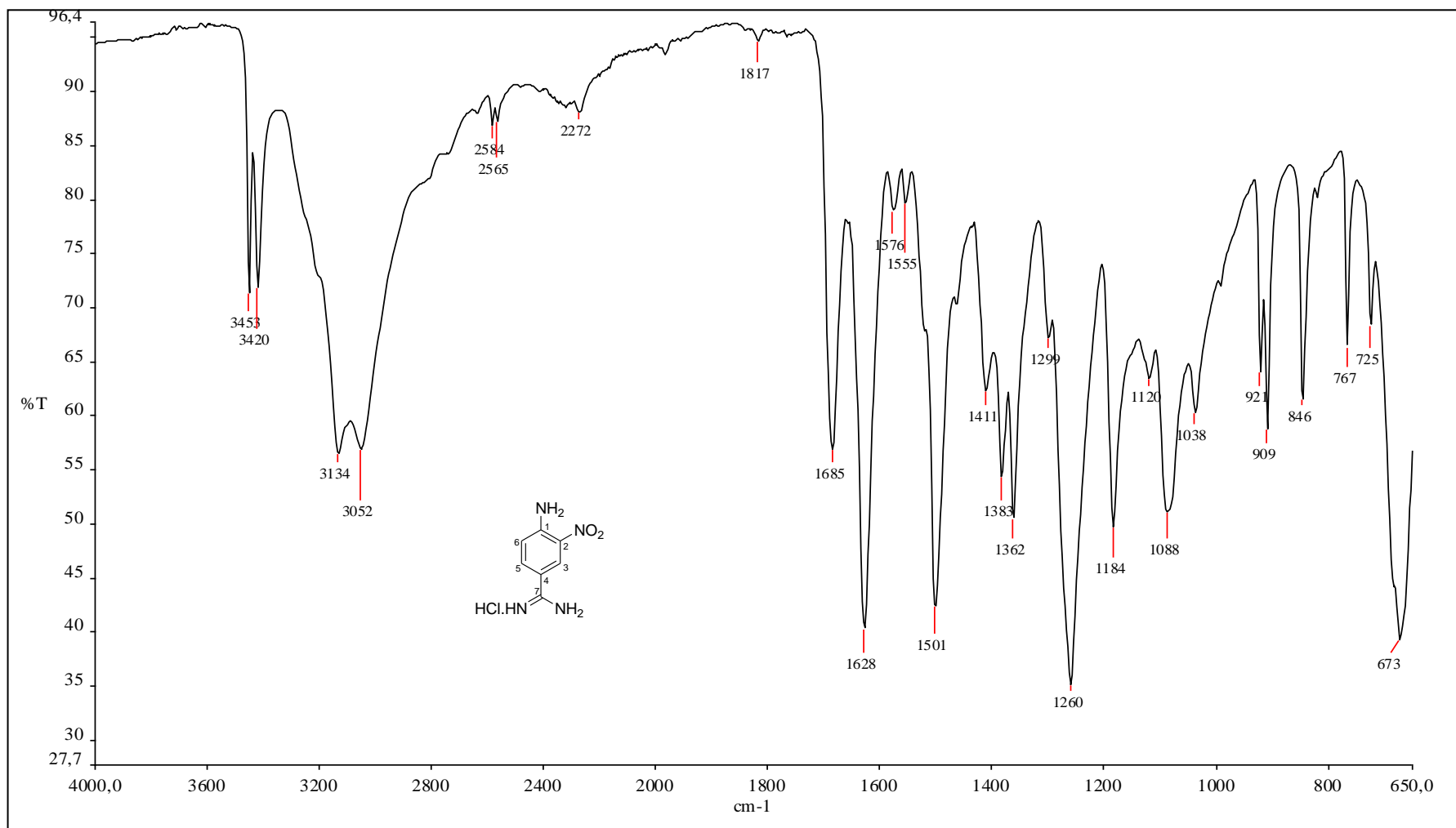


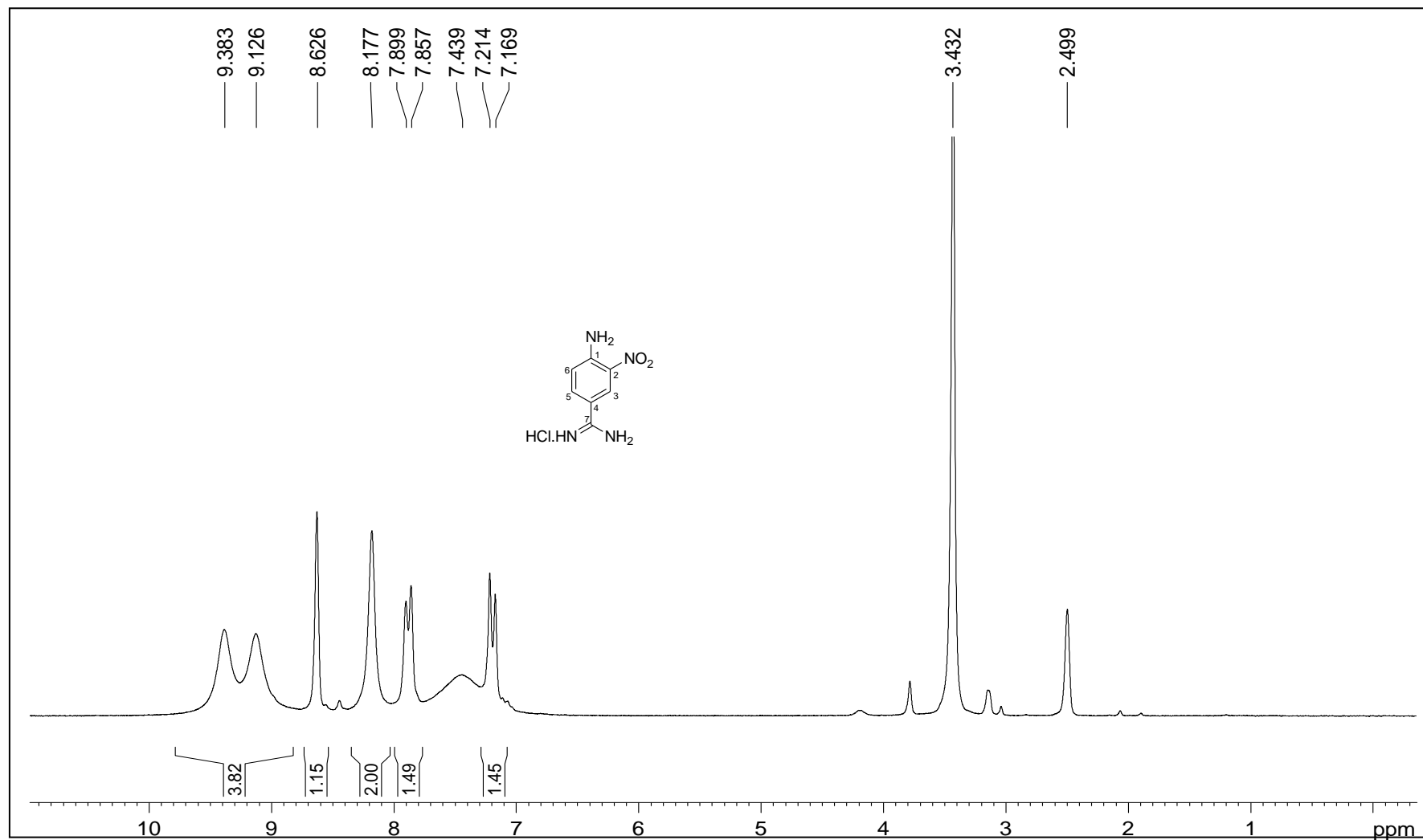
Figura A.2 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 3 (200 MHz, DMSO).

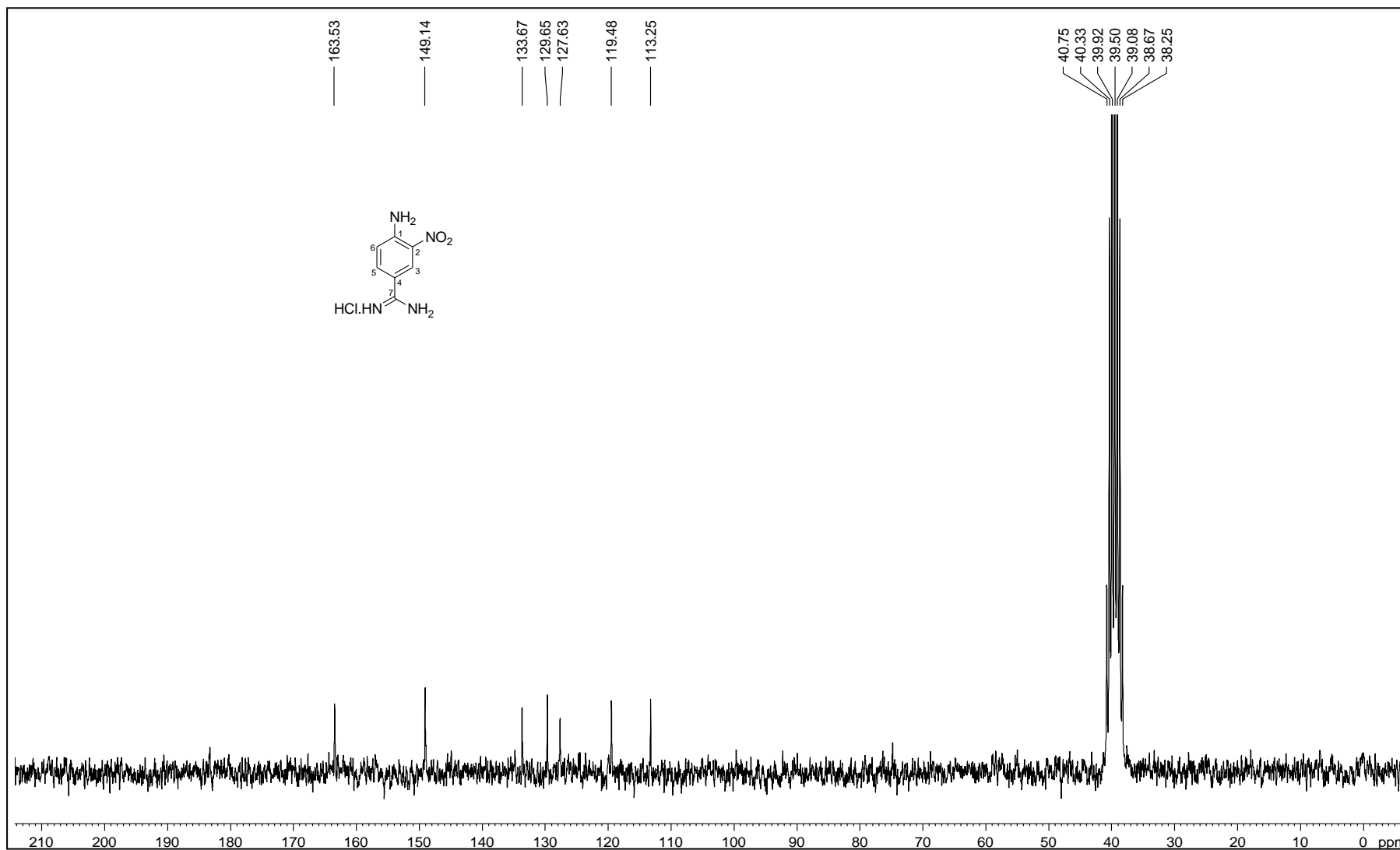
Figura A.3 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 3 (50 MHz, DMSO).

Figura A.4 - Espectro DEPT 135 de 3 (50 MHz, DMSO).

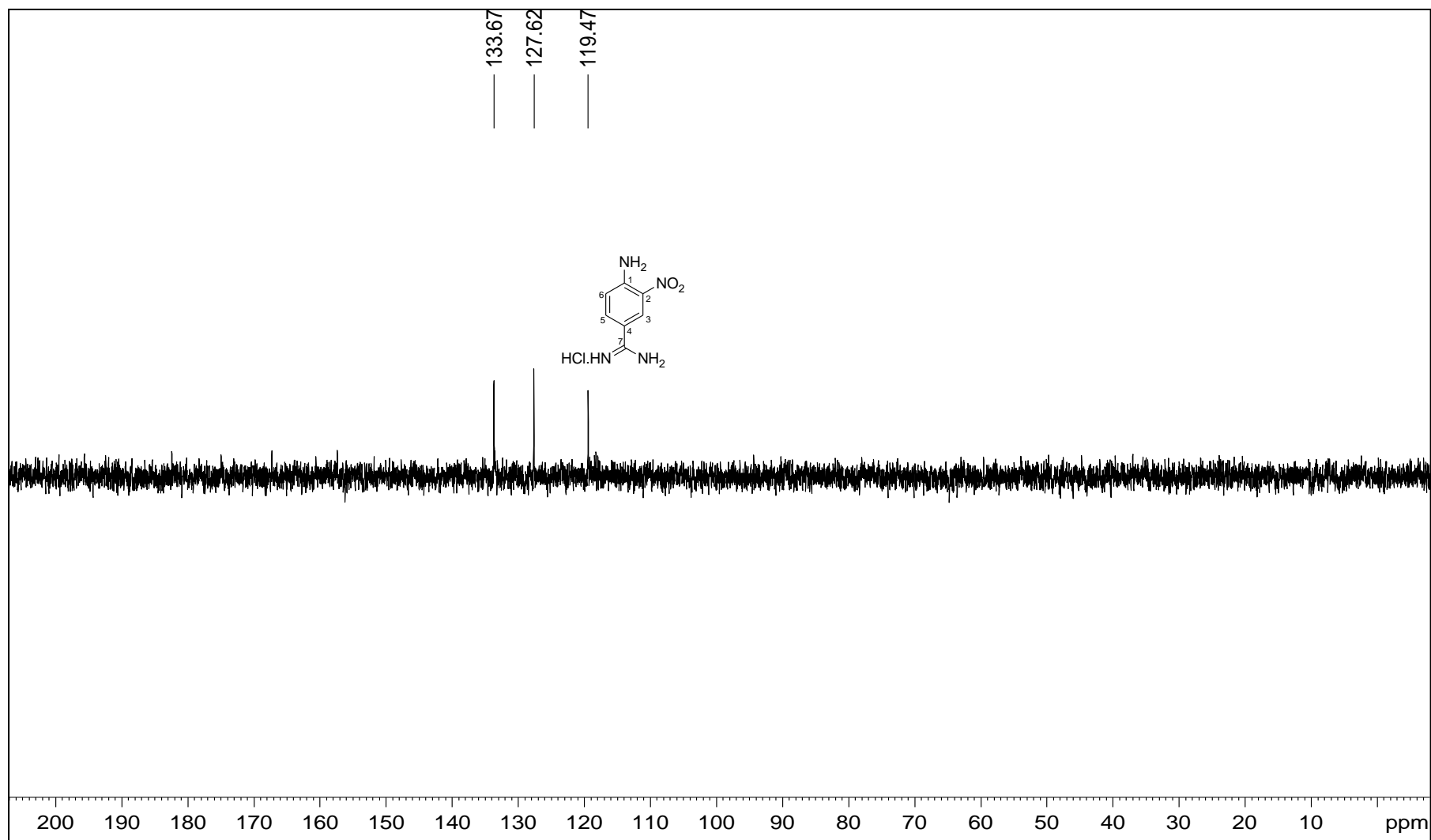


Figura A.5 - Espectro no infravermelho de 4.

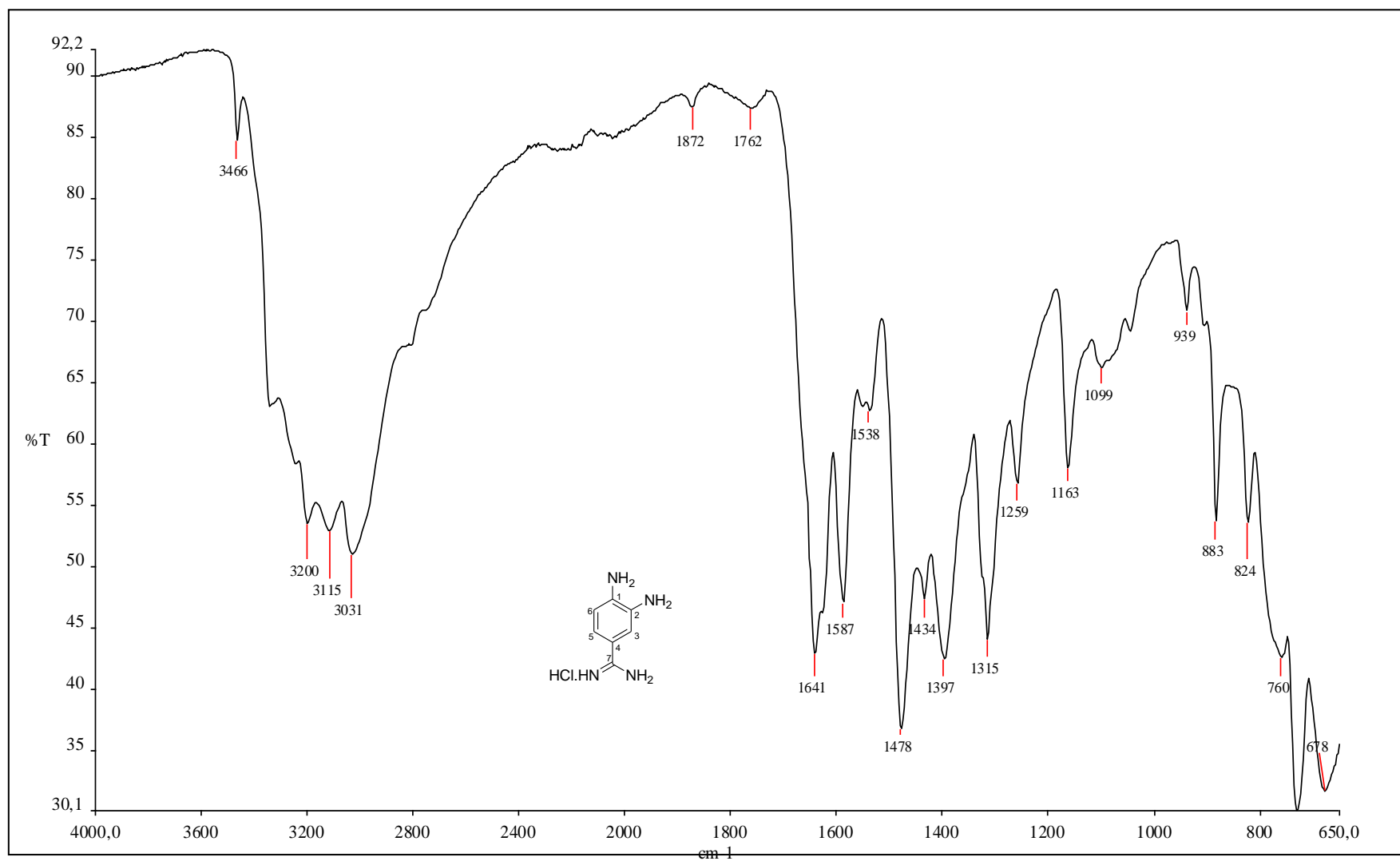


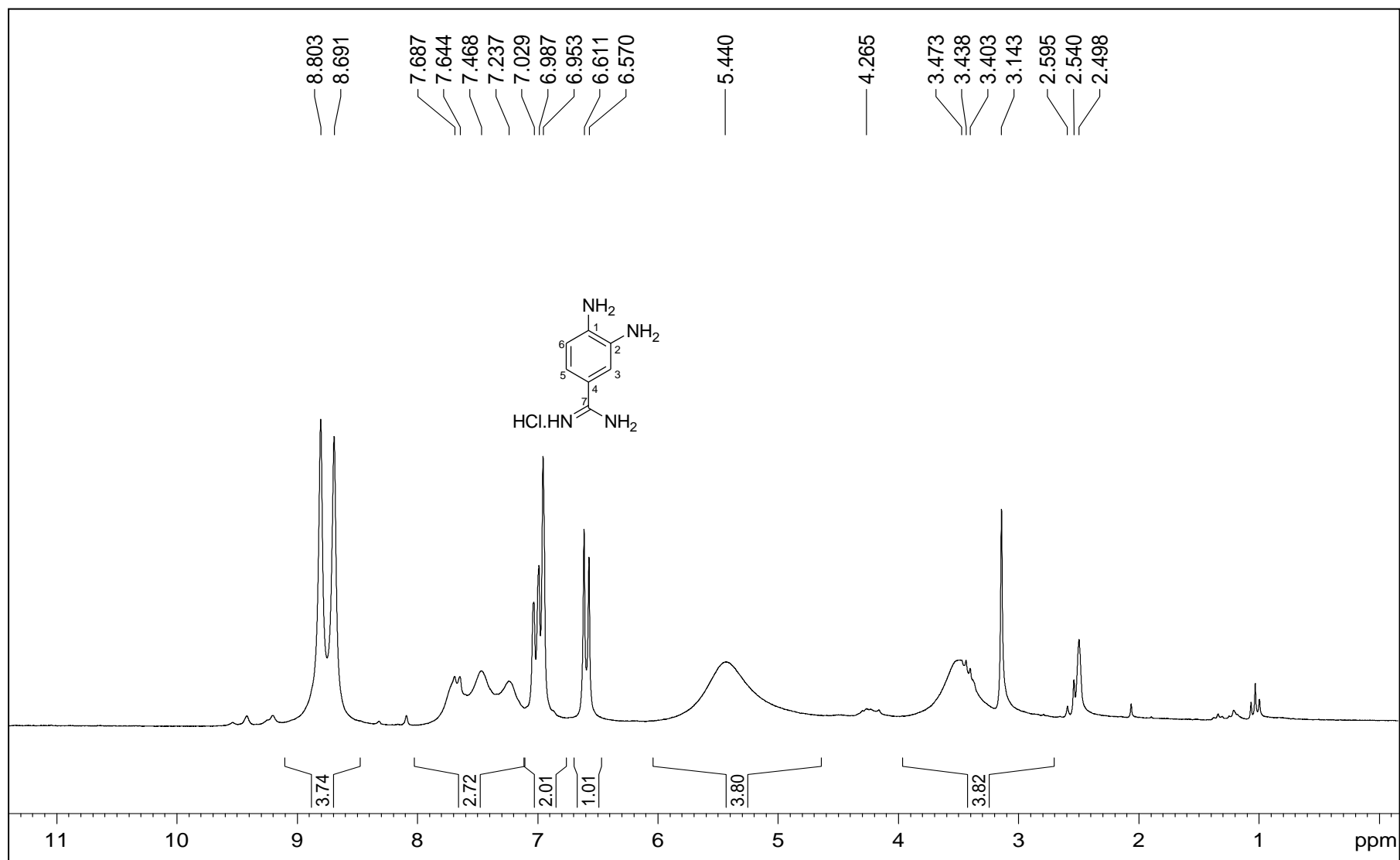
Figura A.6 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 4 (200 MHz, DMSO).

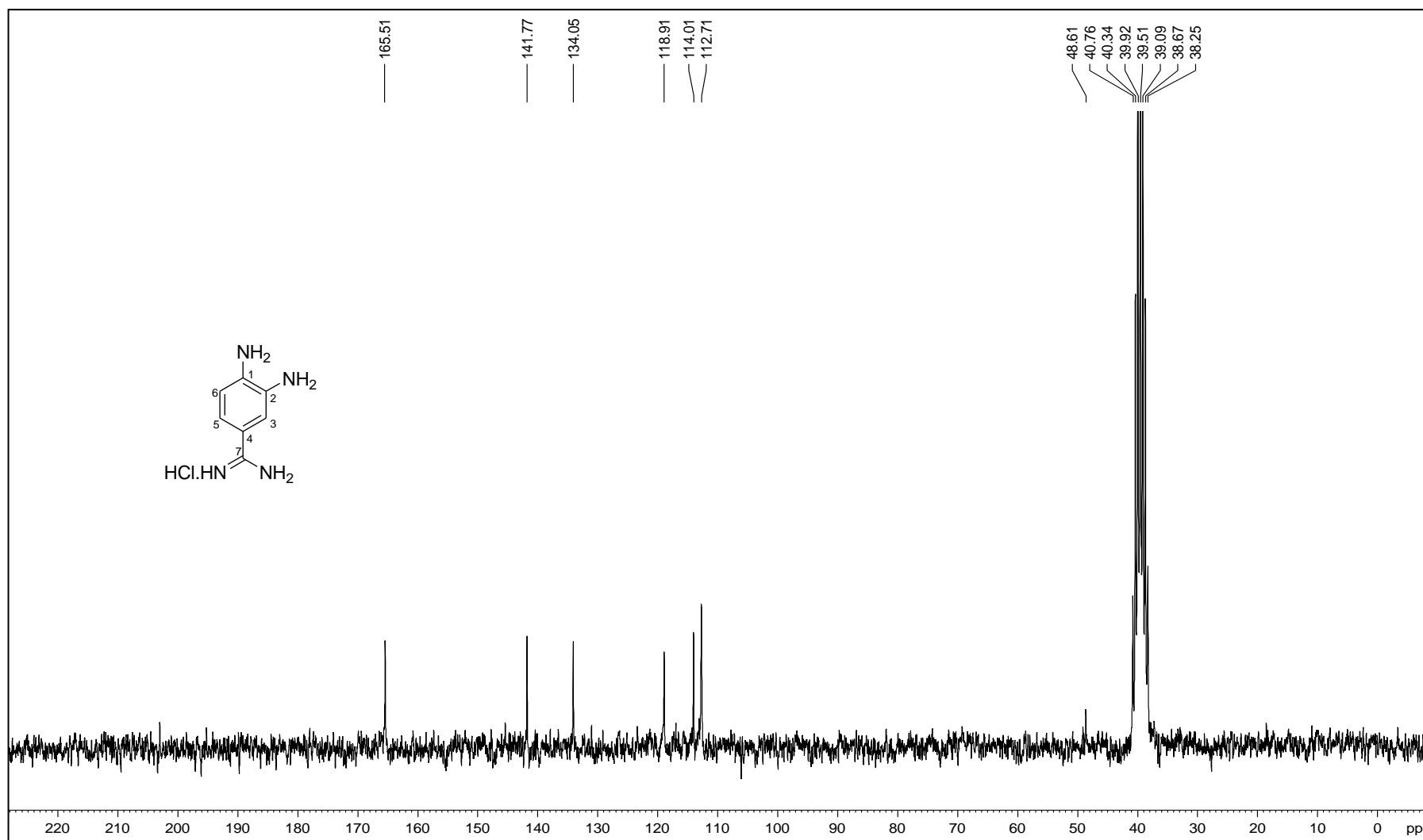
Figura A.7 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 4 (50 MHz, DMSO).



Figura A.8 - Espectro DEPT 135 de 4 (50 MHz, DMSO).

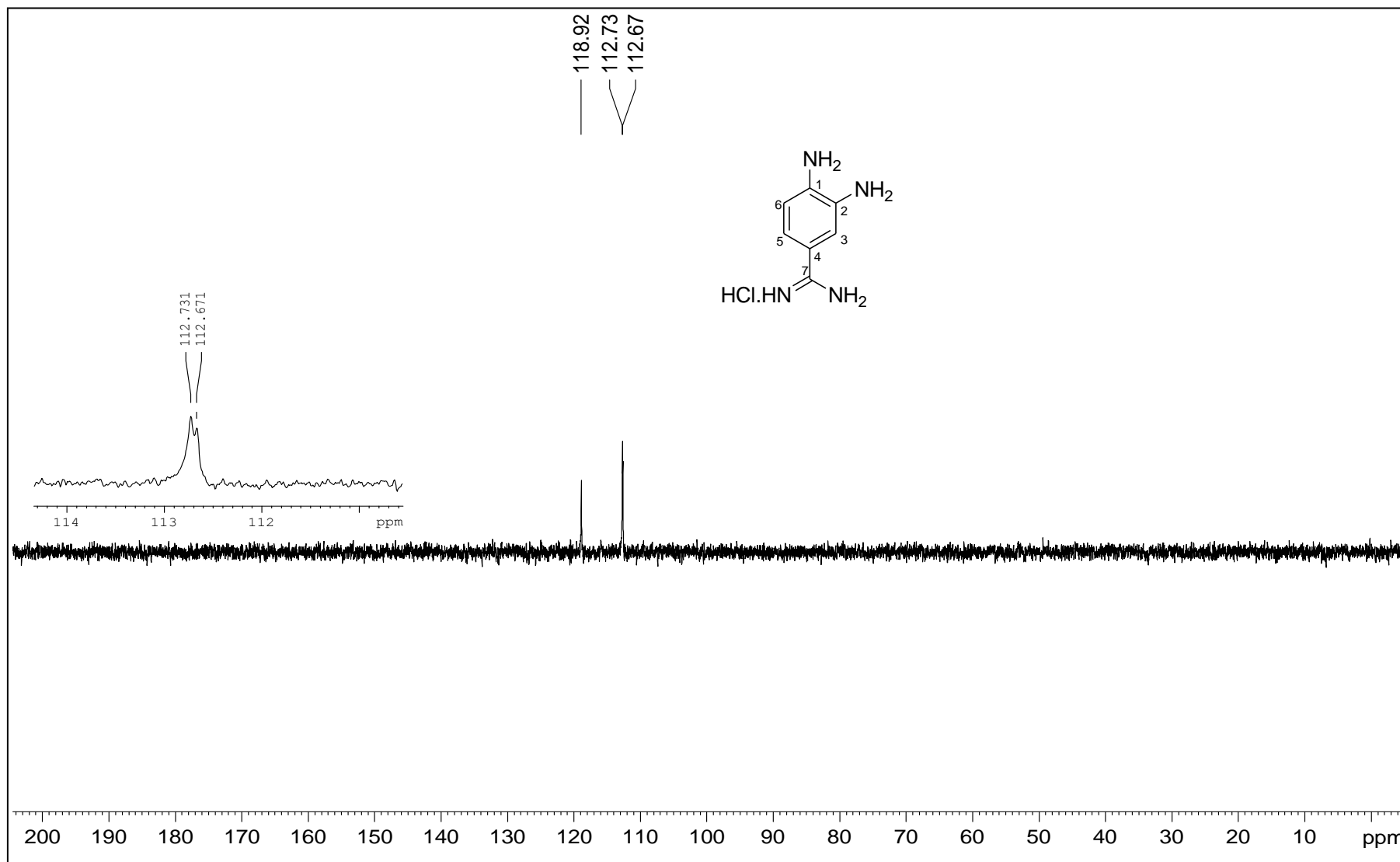


Figura A.9 - Espectro no infravermelho de 5.

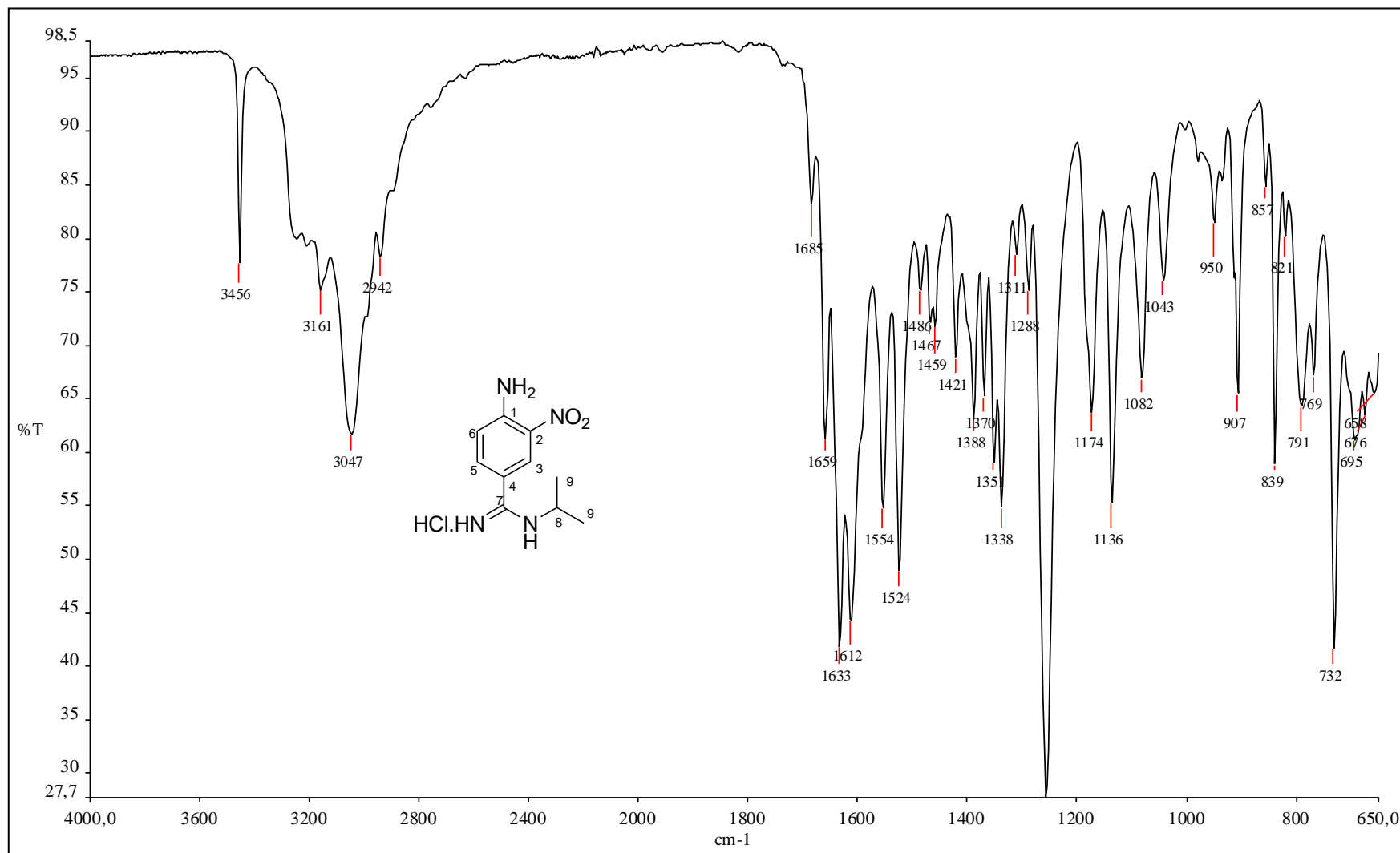


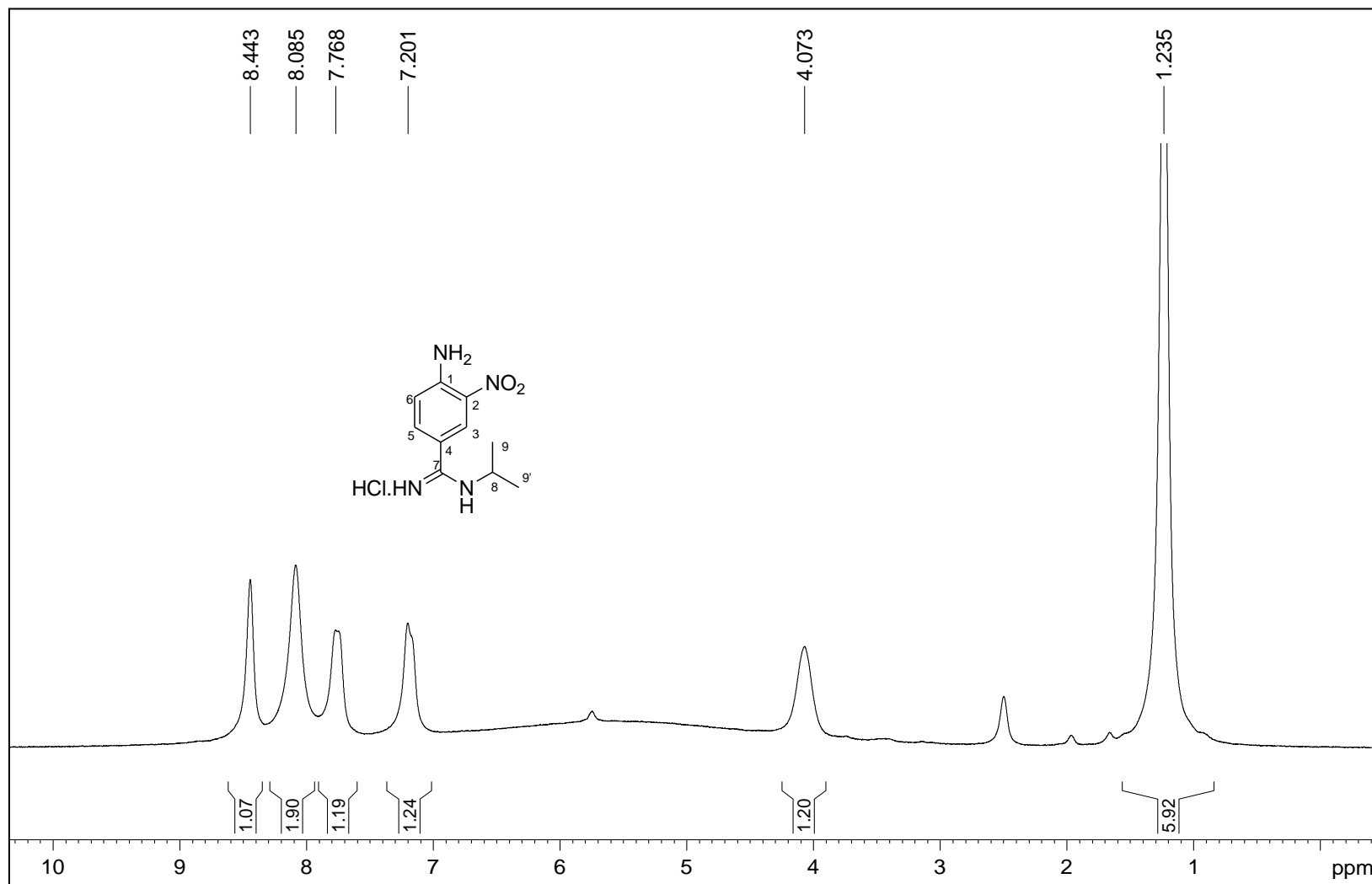
Figura A.10 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 5 (200 MHz, DMSO).

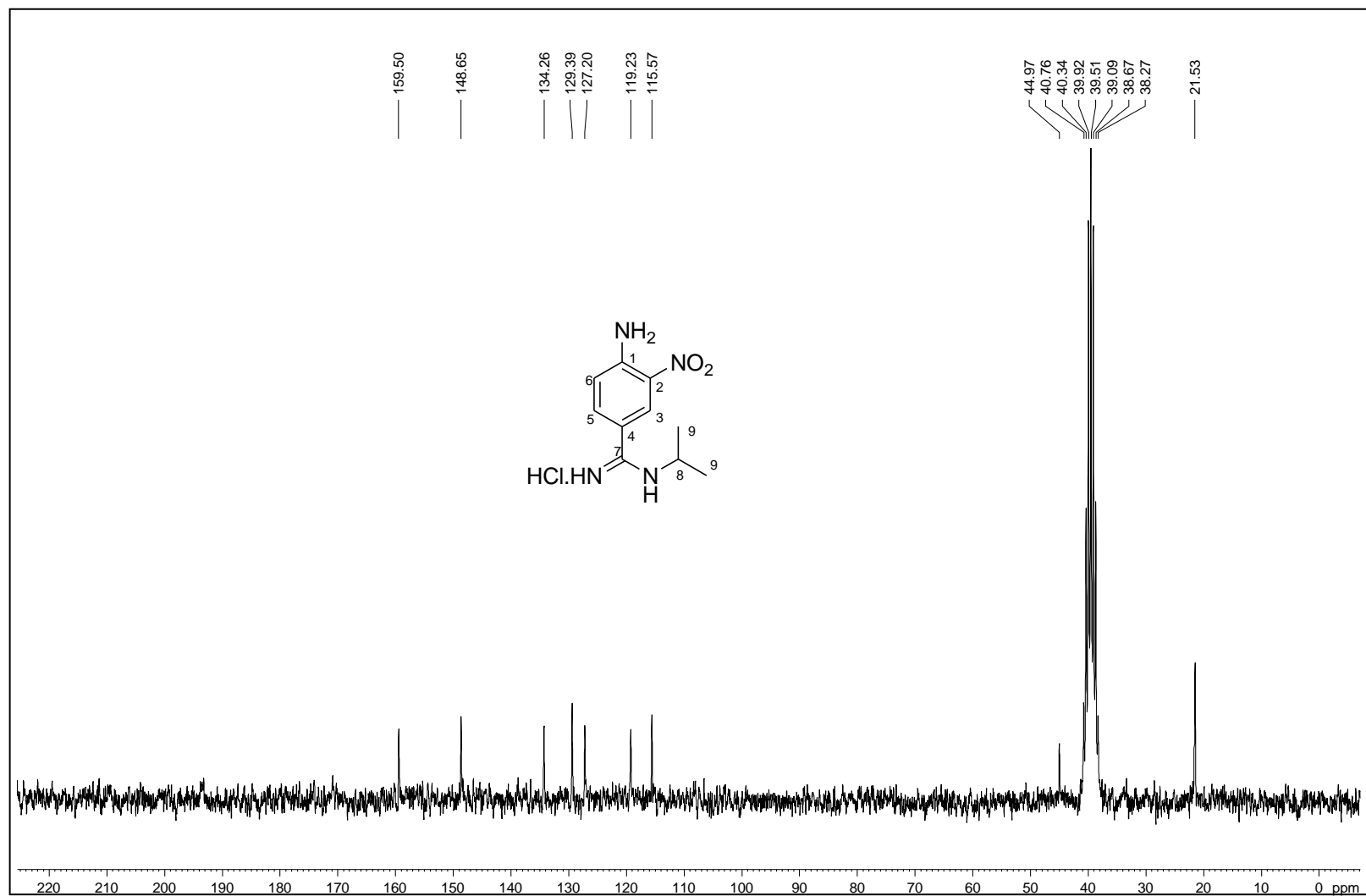
Figura A.11 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 5 (50 MHz, DMSO).

Figura A.12 - Espectro DEPT 135 de 5 (50 MHz, DMSO).

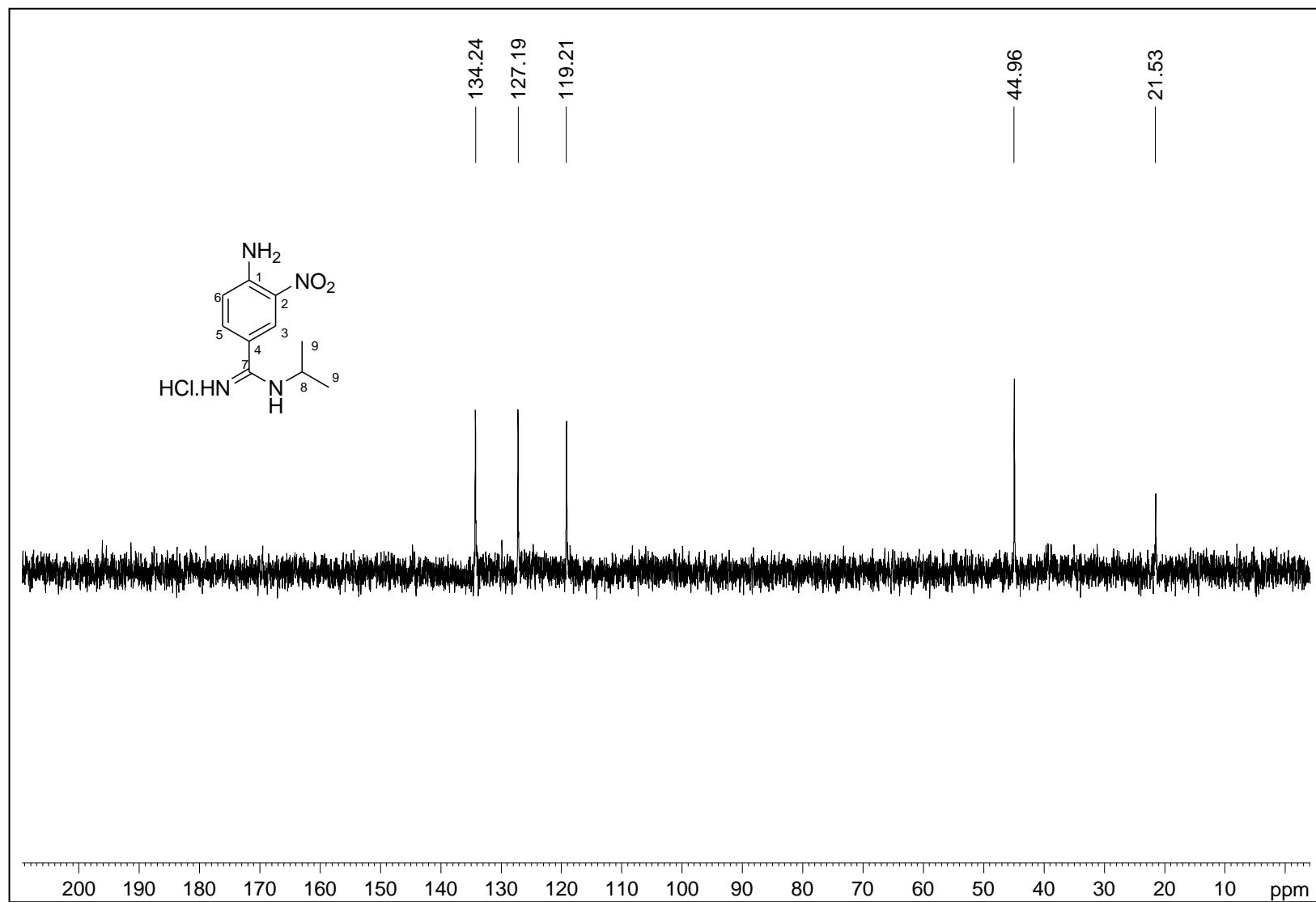


Figura A.13 - Espectro no infravermelho de 6.

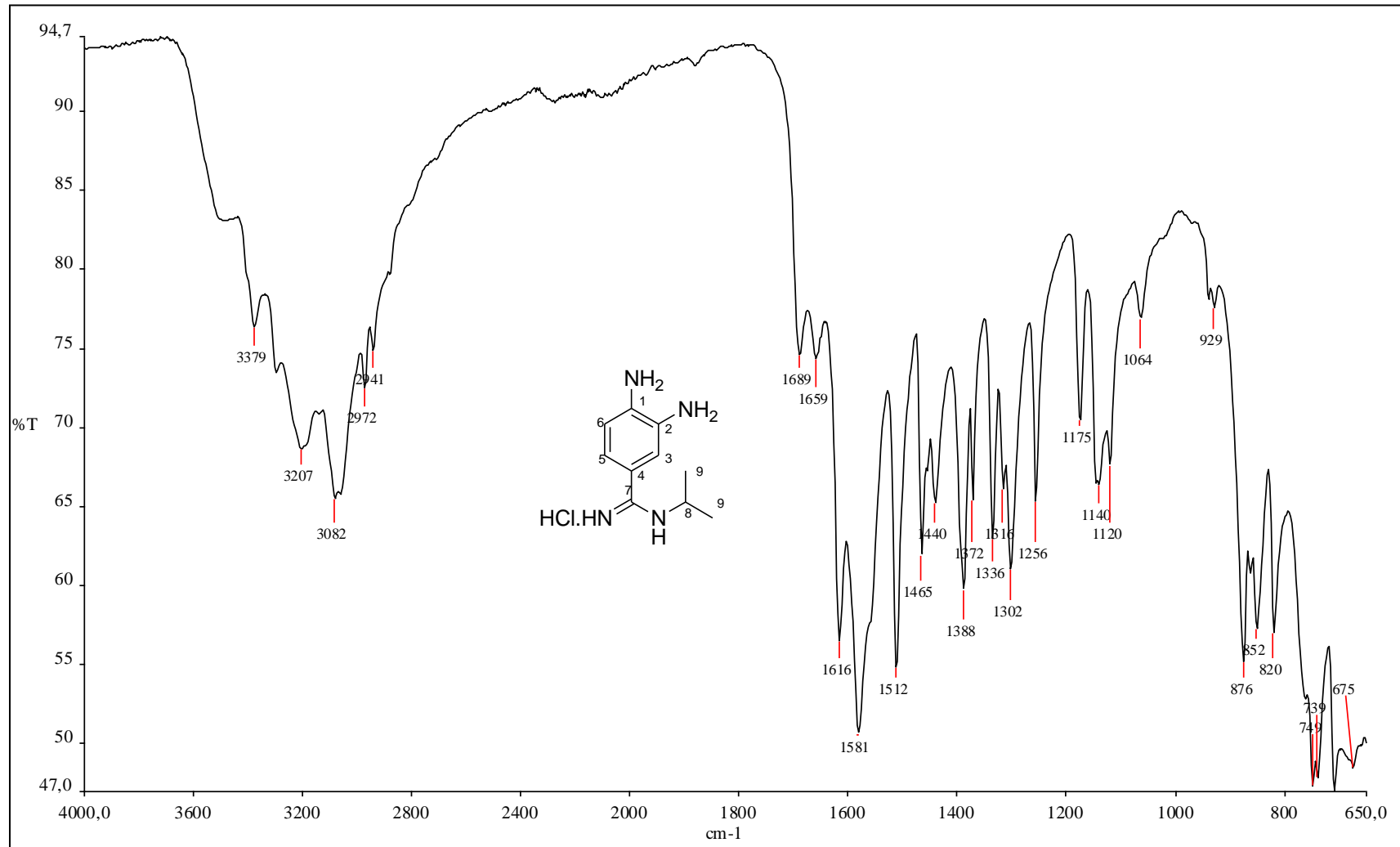


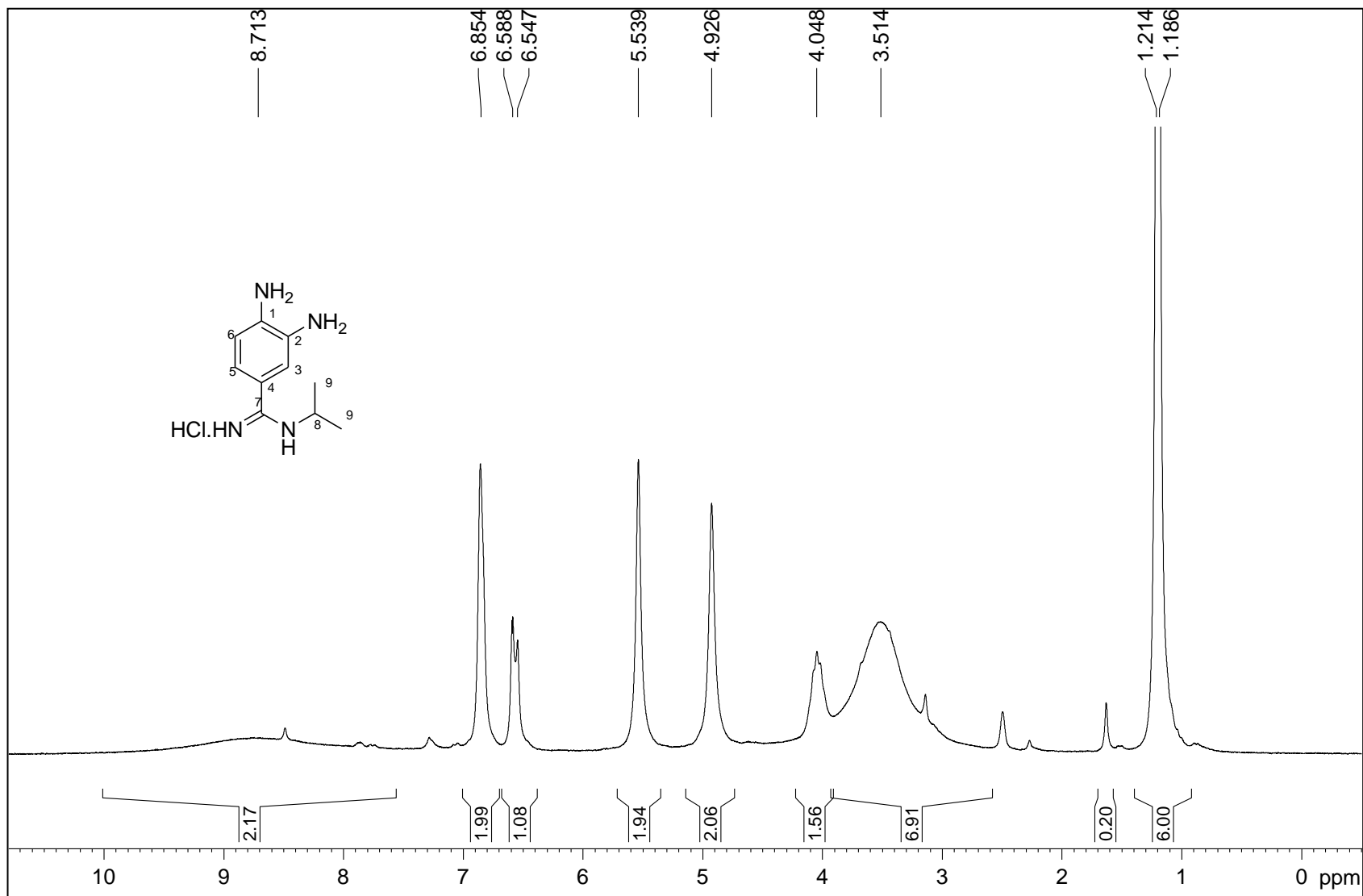
Figura A.14 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 6 (200 MHz, DMSO).

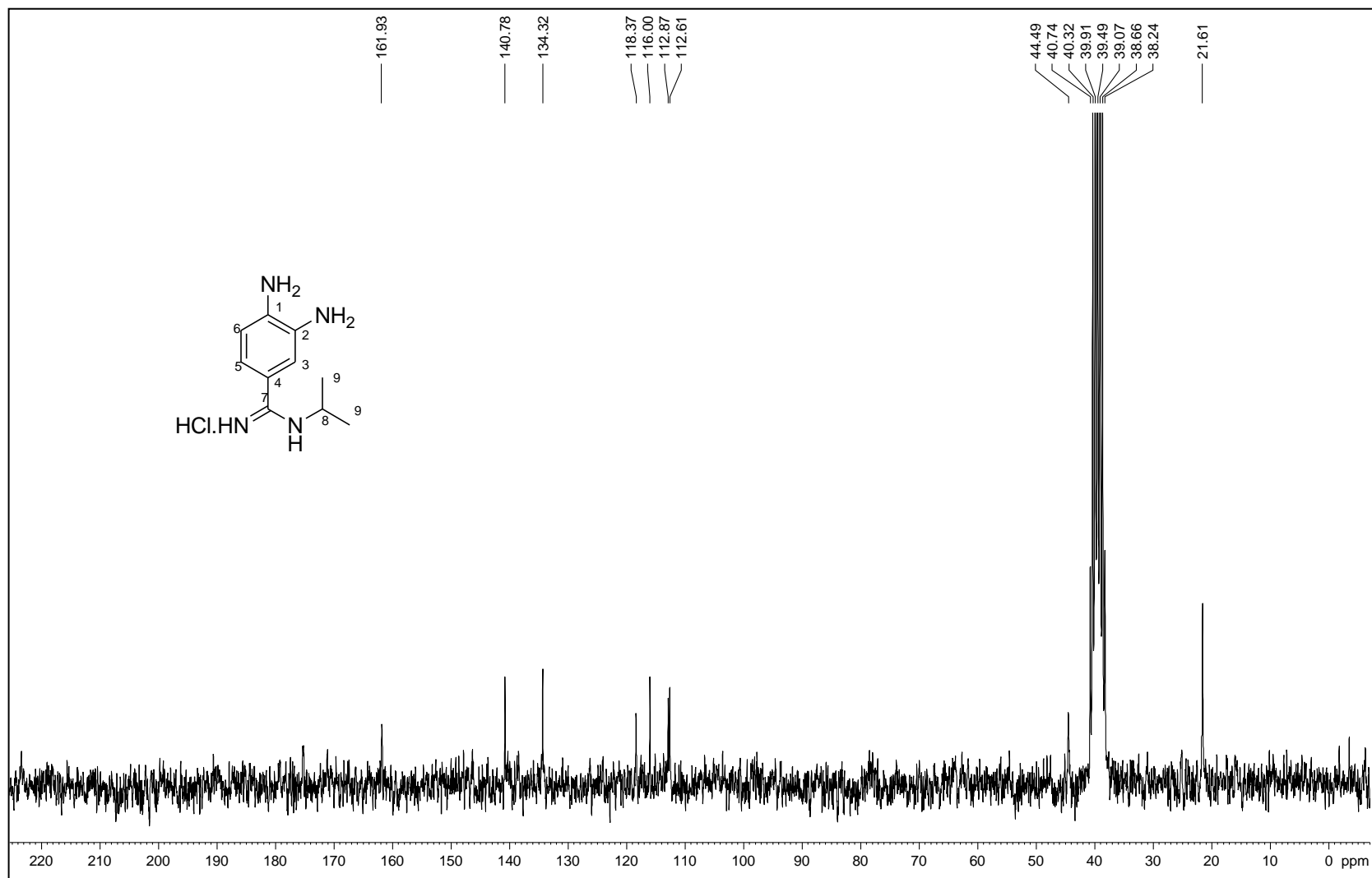
Figura A.15 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 6 (50 MHz, DMSO).



Figura A.16 - Espectro DEPT 135 de 6 (50 MHz, DMSO).

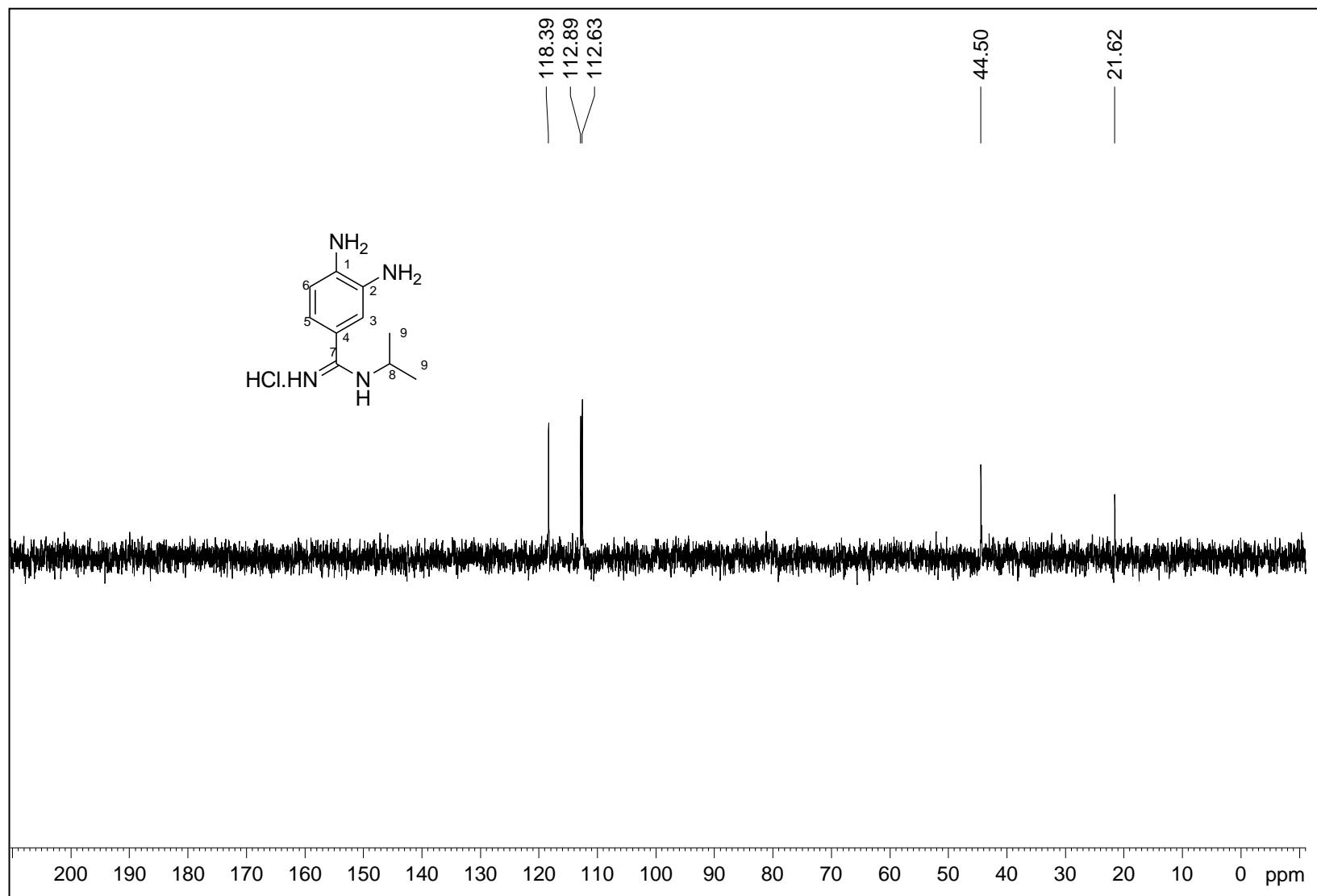


Figura A.17 - Espectro no infravermelho de 7.

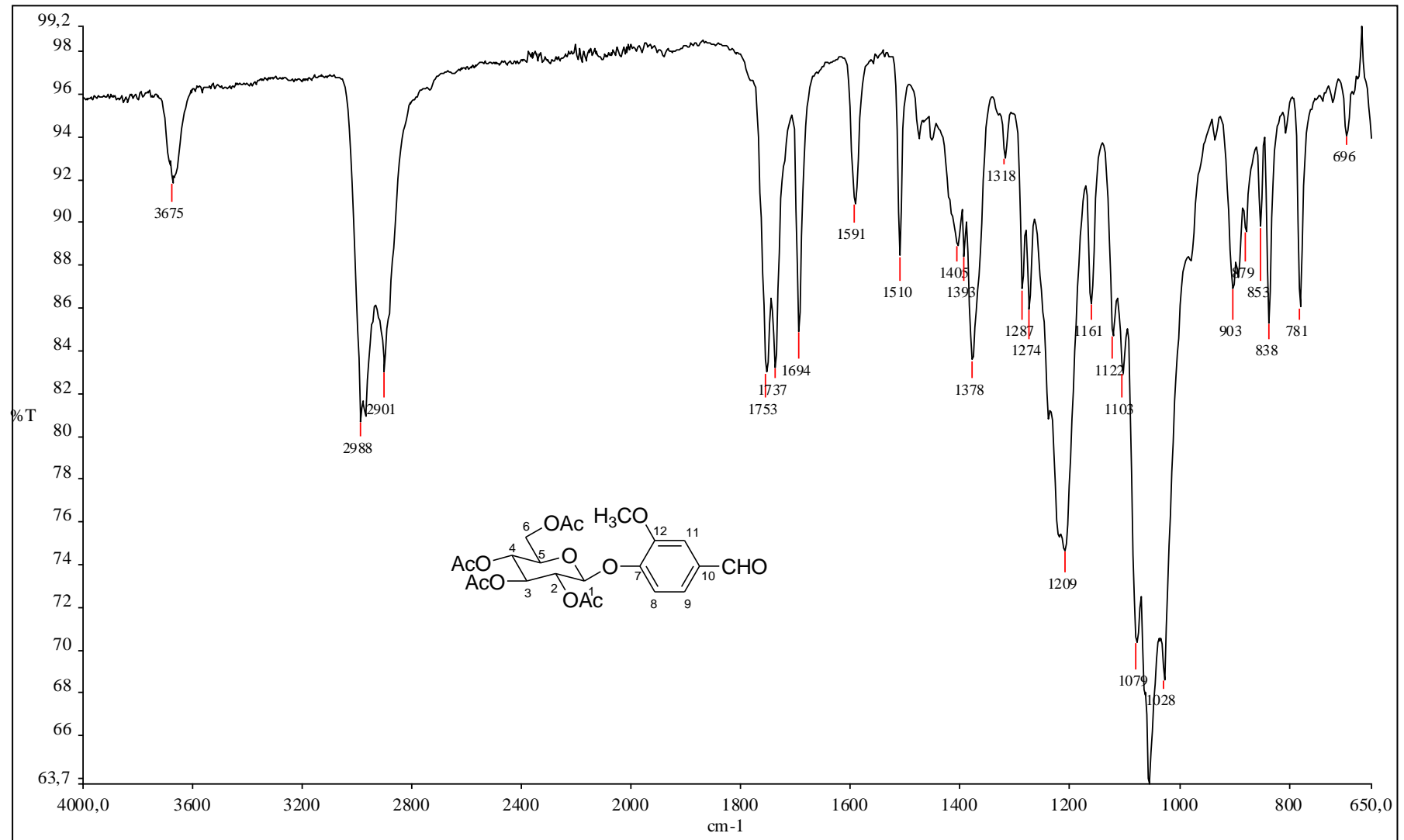


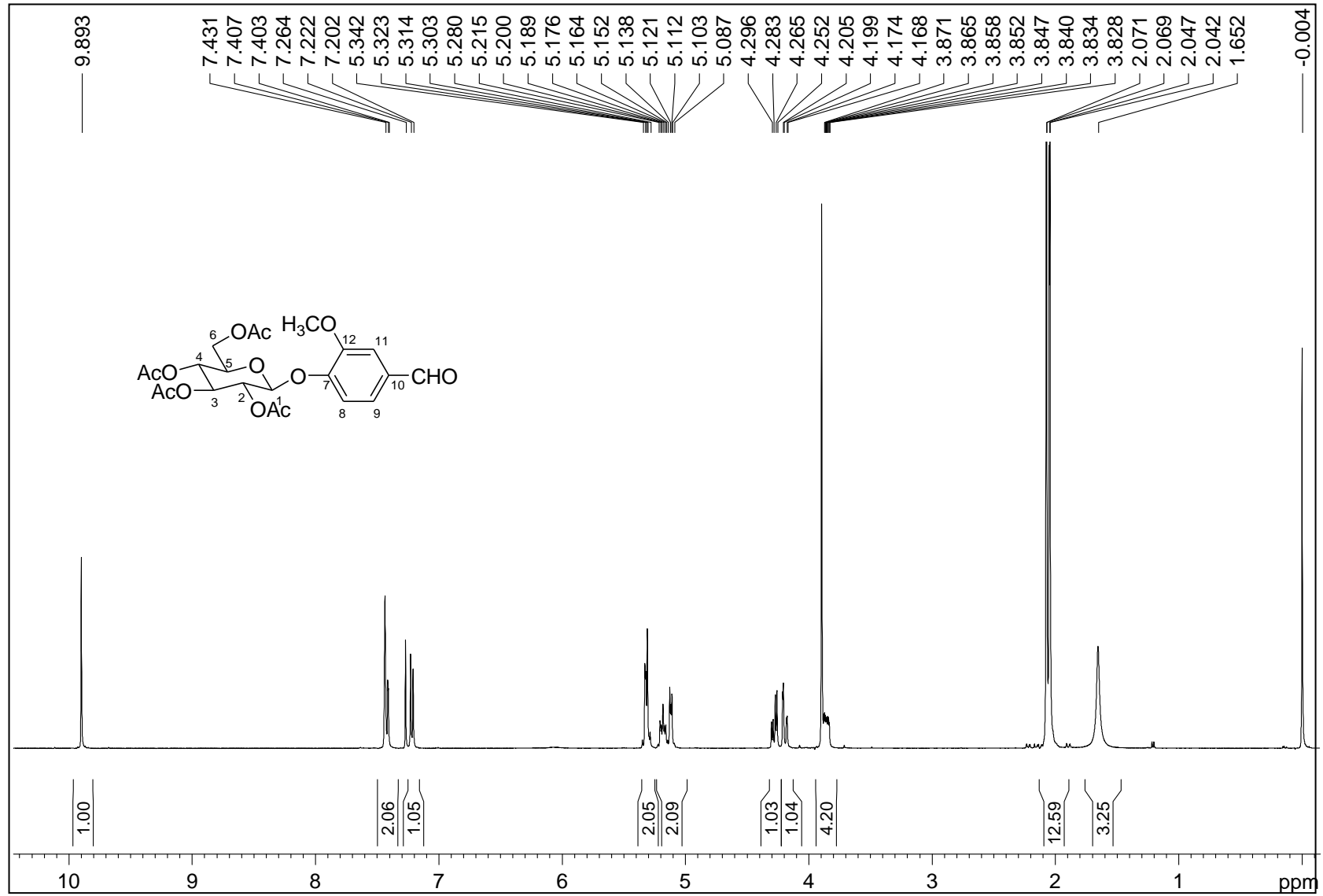
Figura A.18 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 7 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

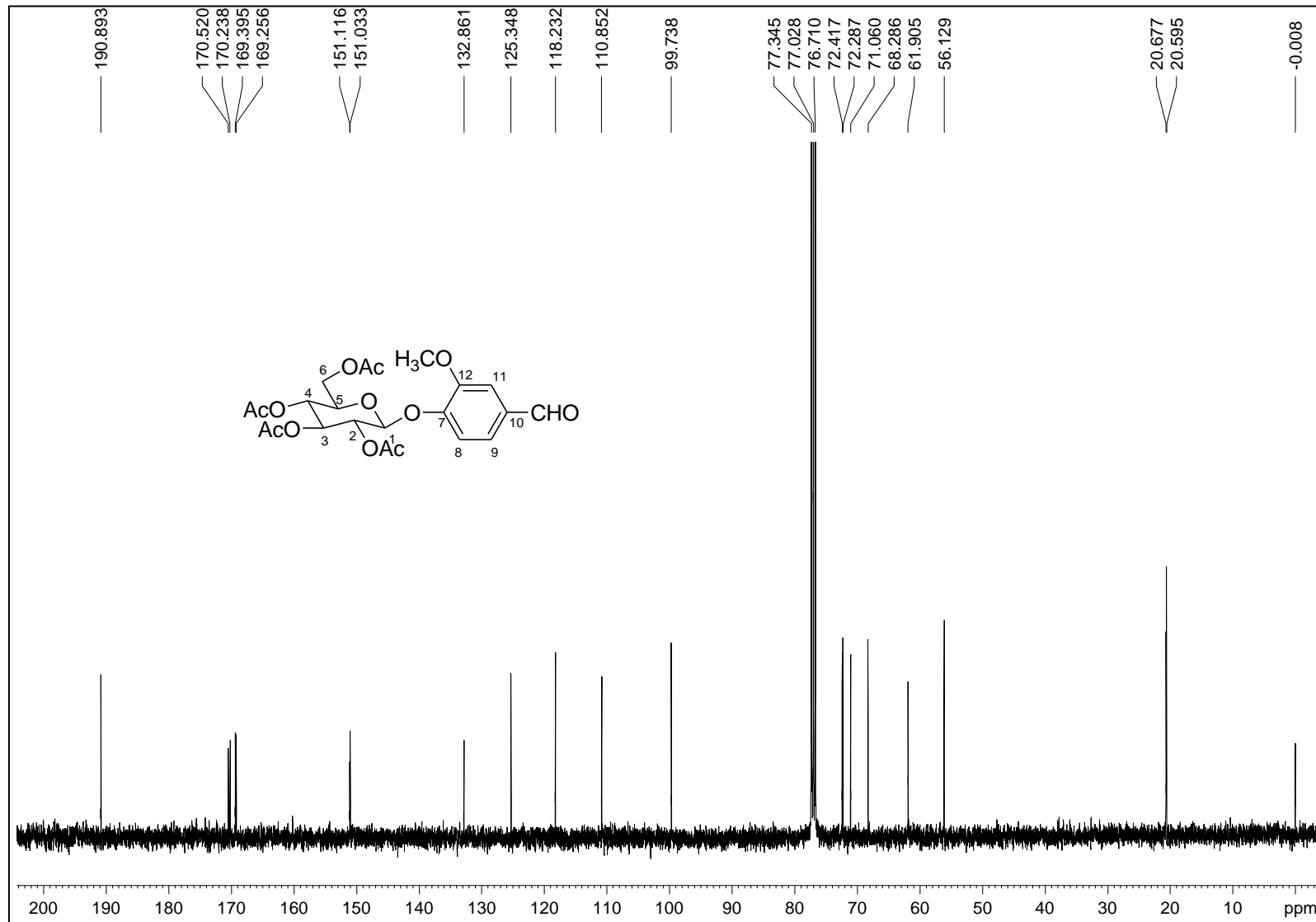
Figura A.19 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 7 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

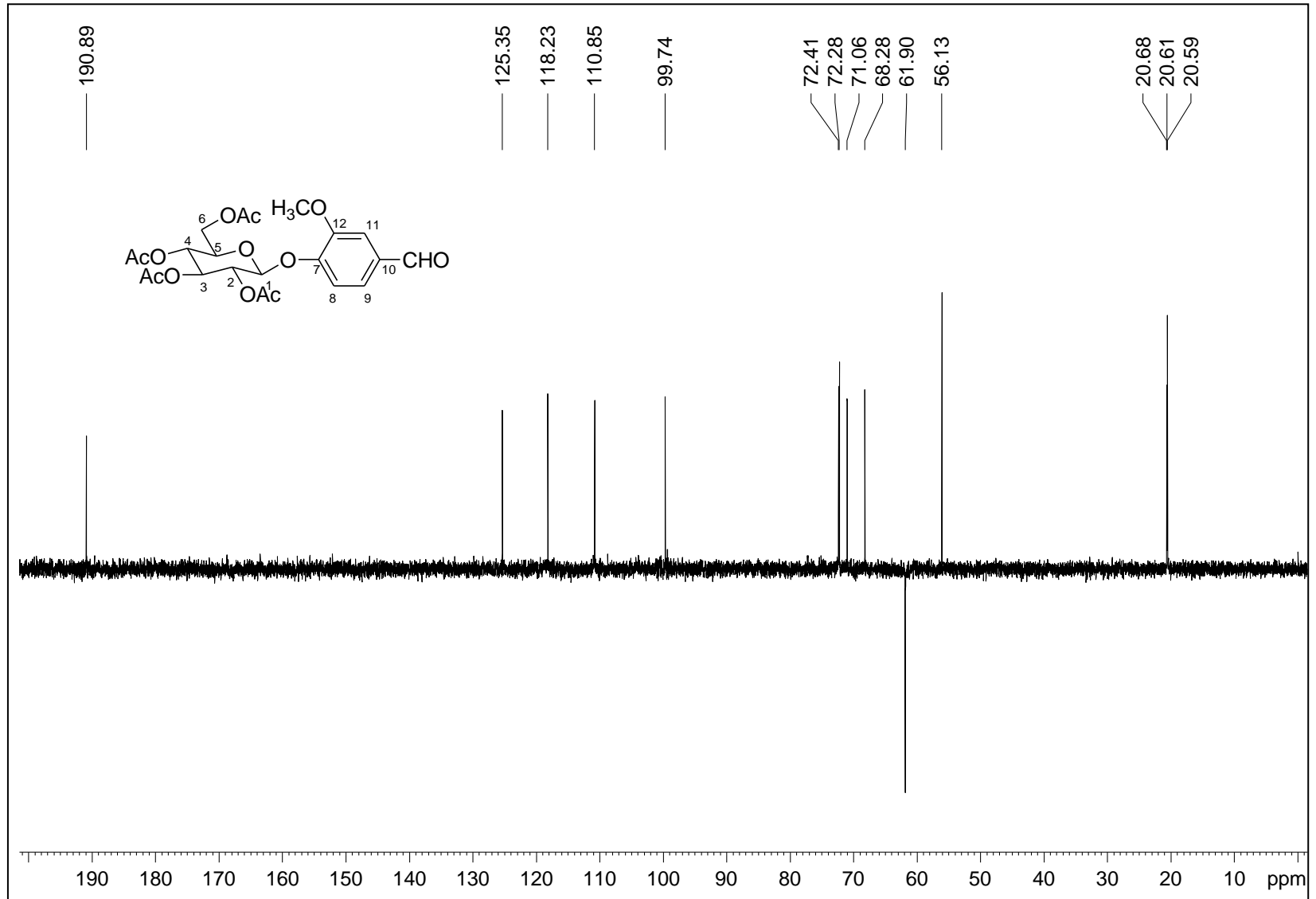
Figura A.20 - Espectro DEPT 135 de 7 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

Figura A.21 - Espectro no infravermelho de 8.

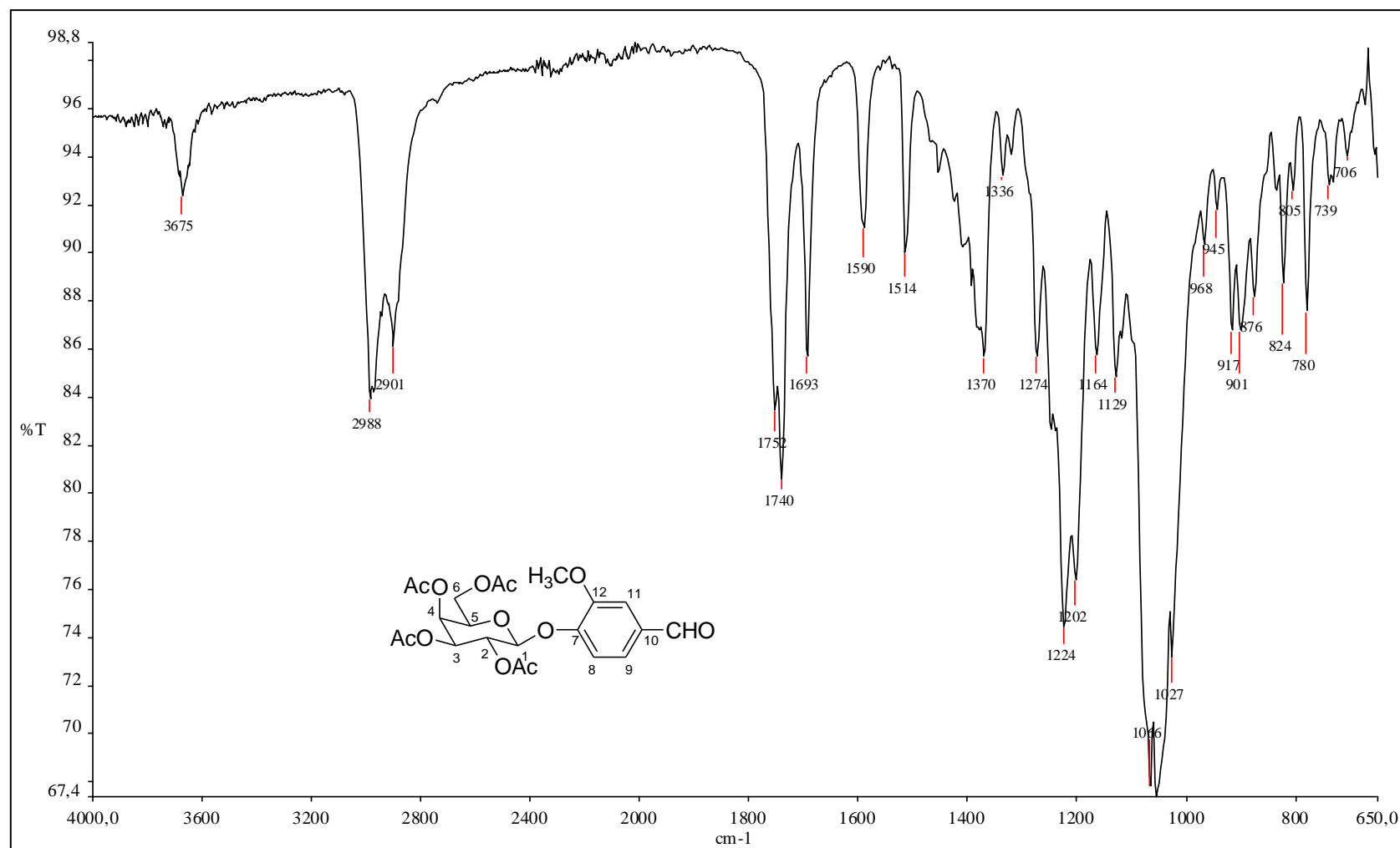


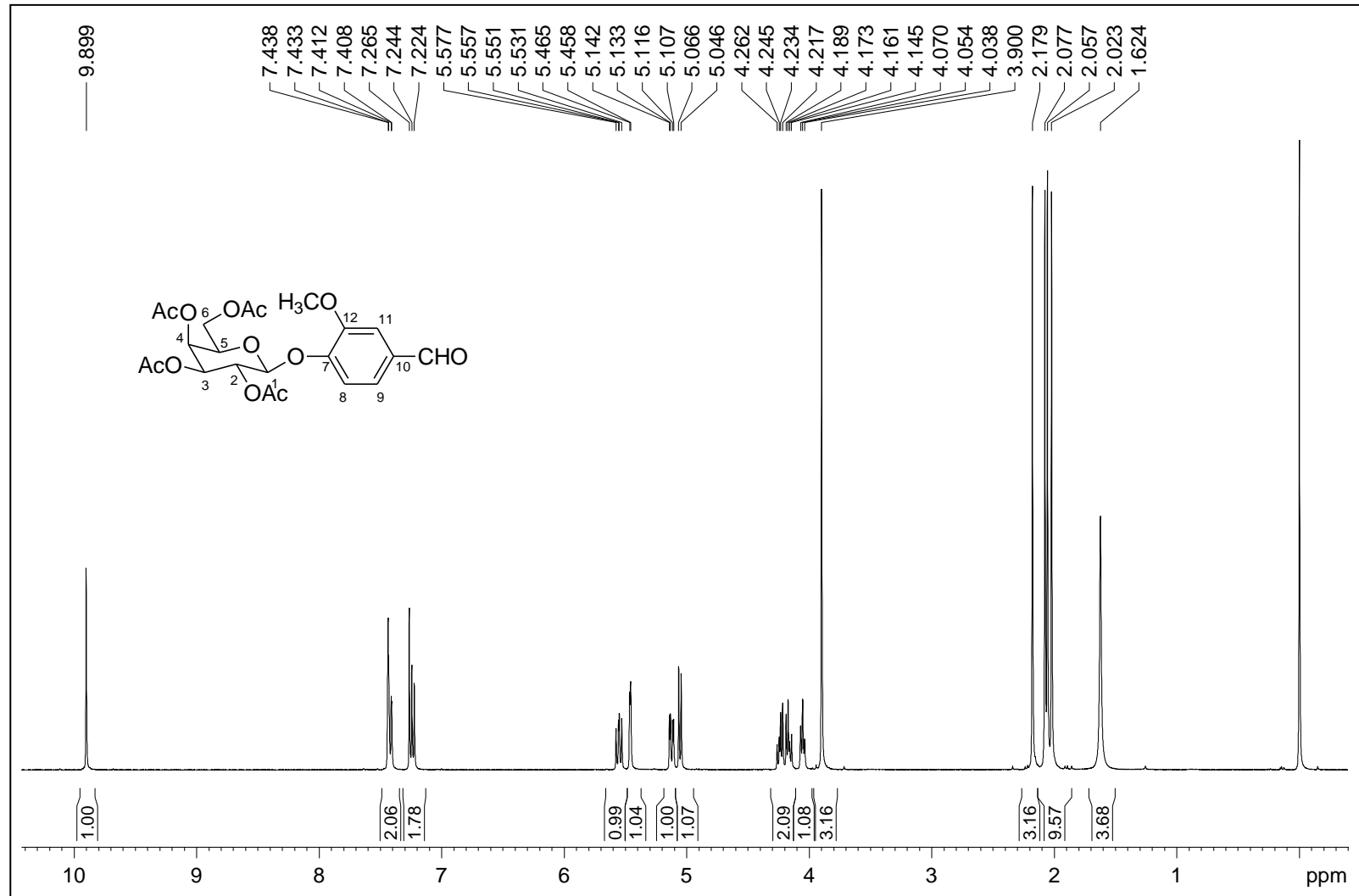
Figura A.22 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 8 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

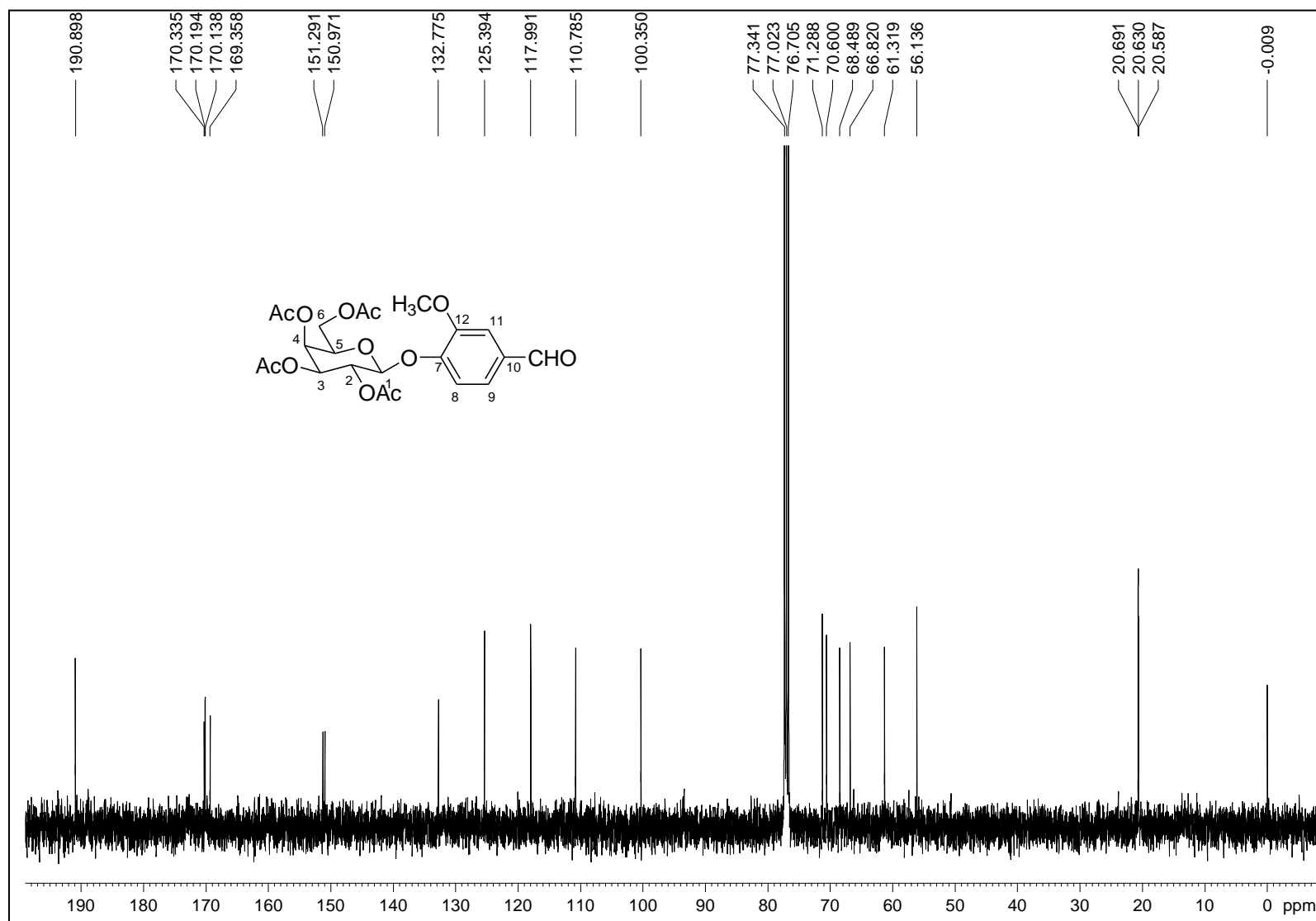
Figura A.23 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 8 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



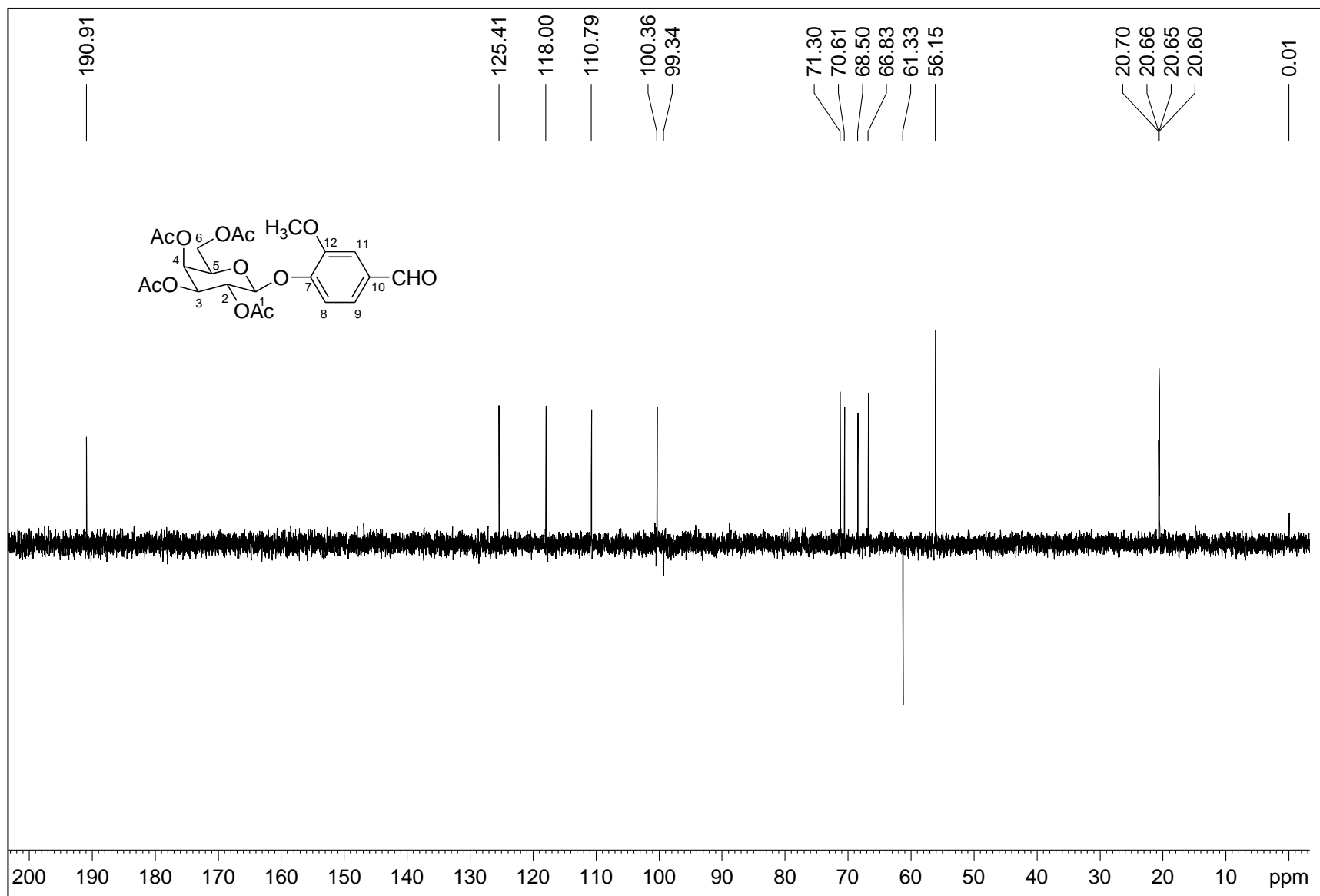
Figura A.24 - Espectro DEPT 135 de 8 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

Figura A.25 - Espectro no infravermelho de 9.

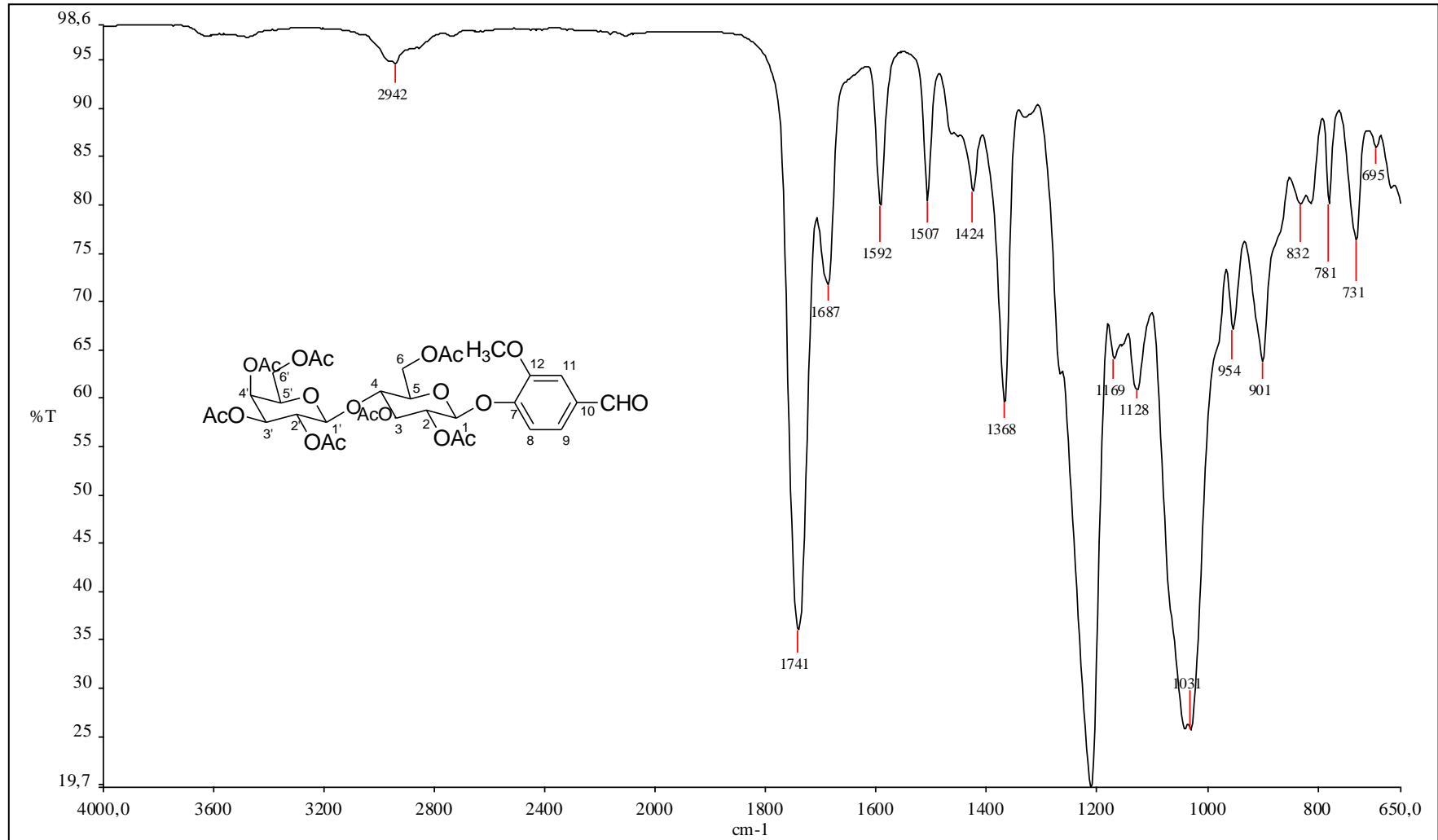


Figura A.26 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 9 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

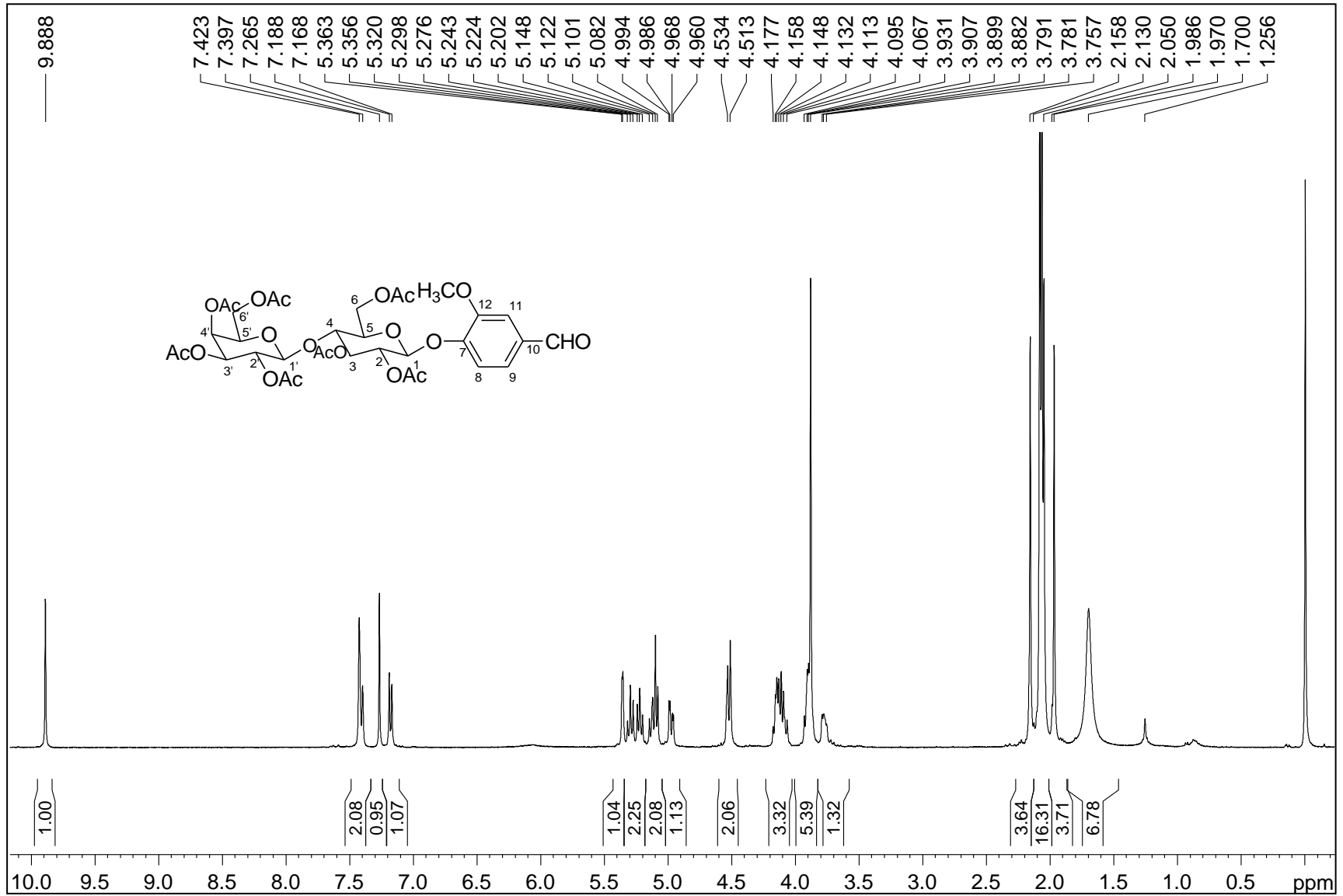


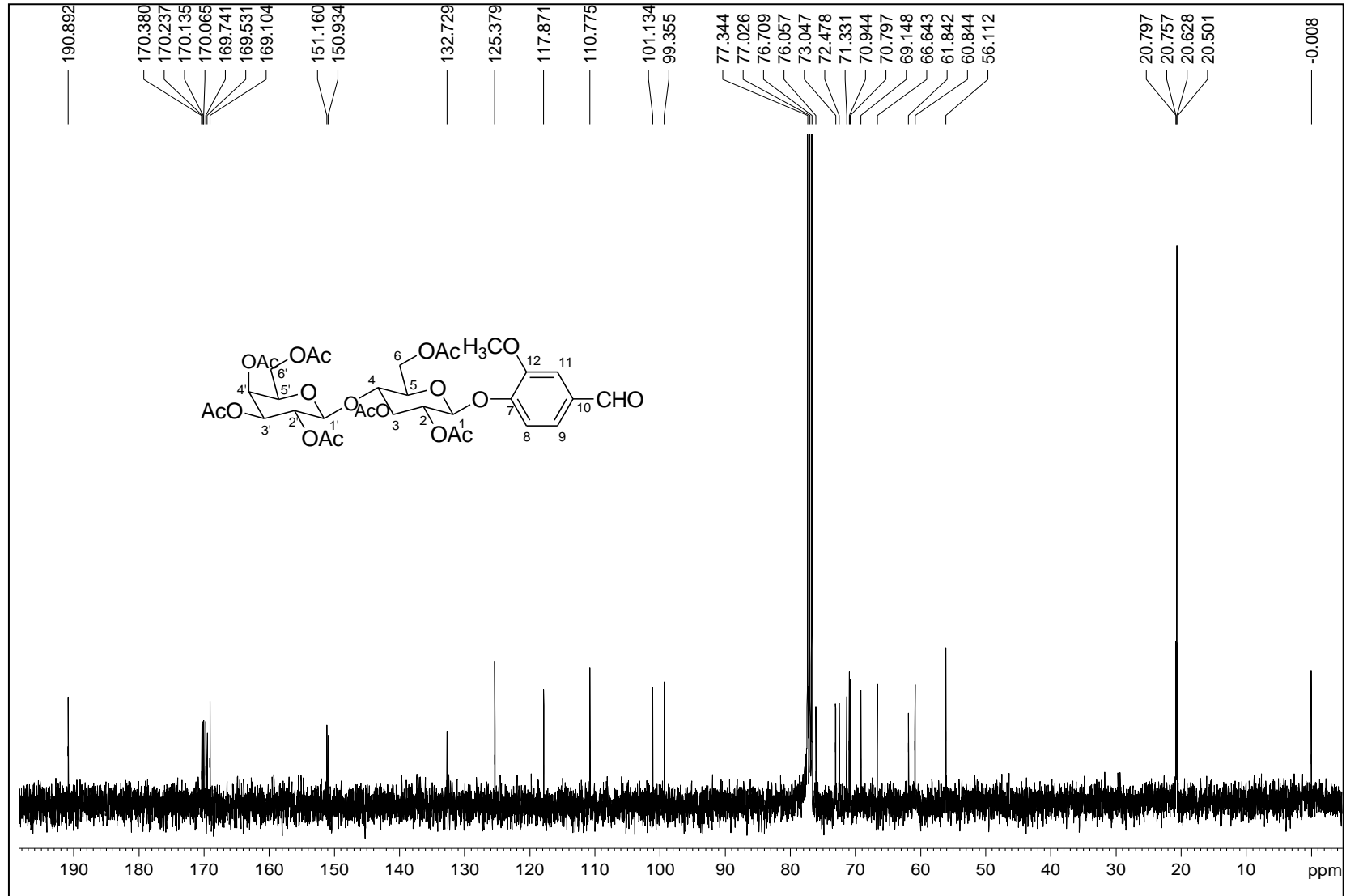
Figura A.27 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 9 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

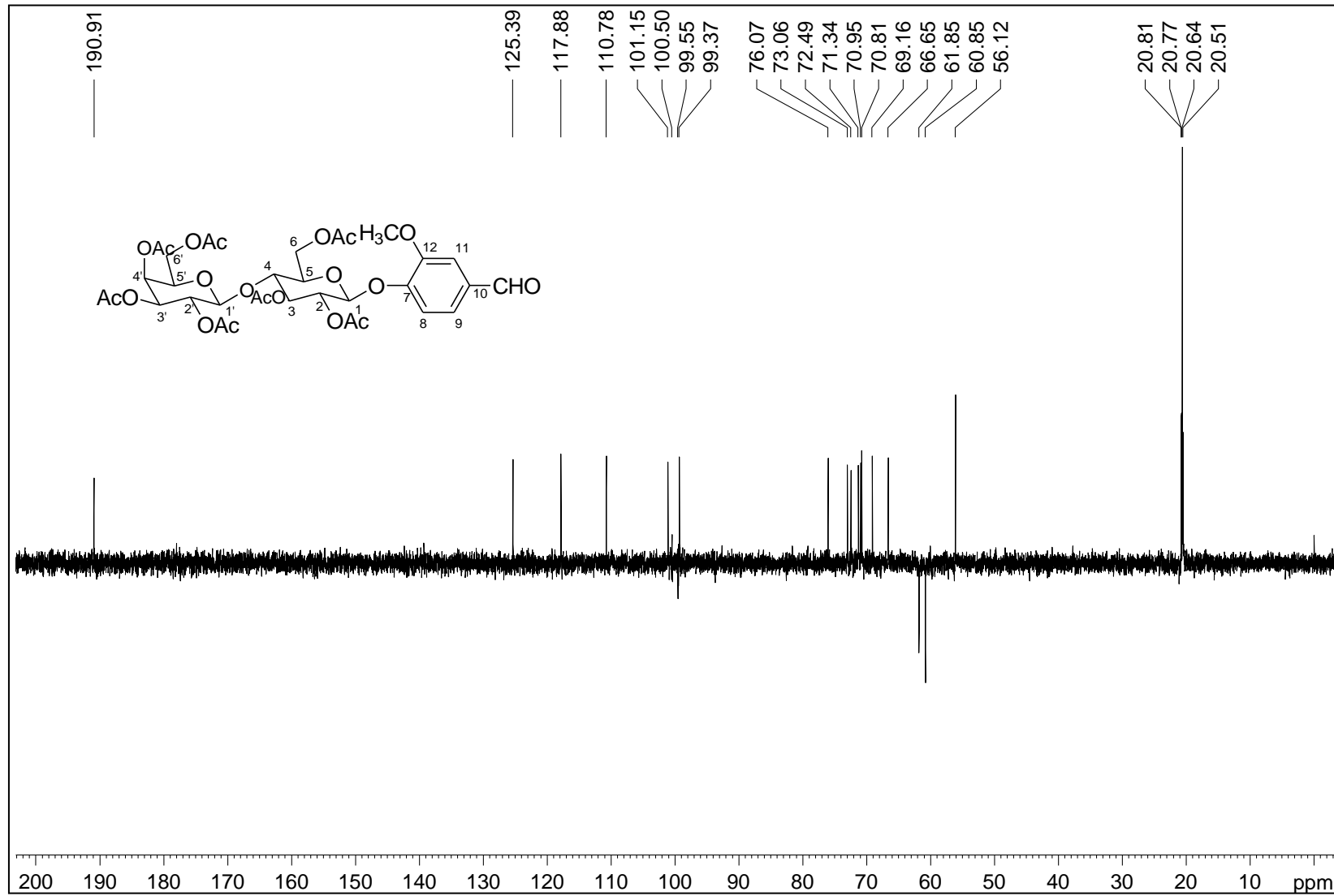
Figura A.28 - Espectro DEPT 135 de 9 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

Figura A.29 - Espectro no infravermelho de 10.

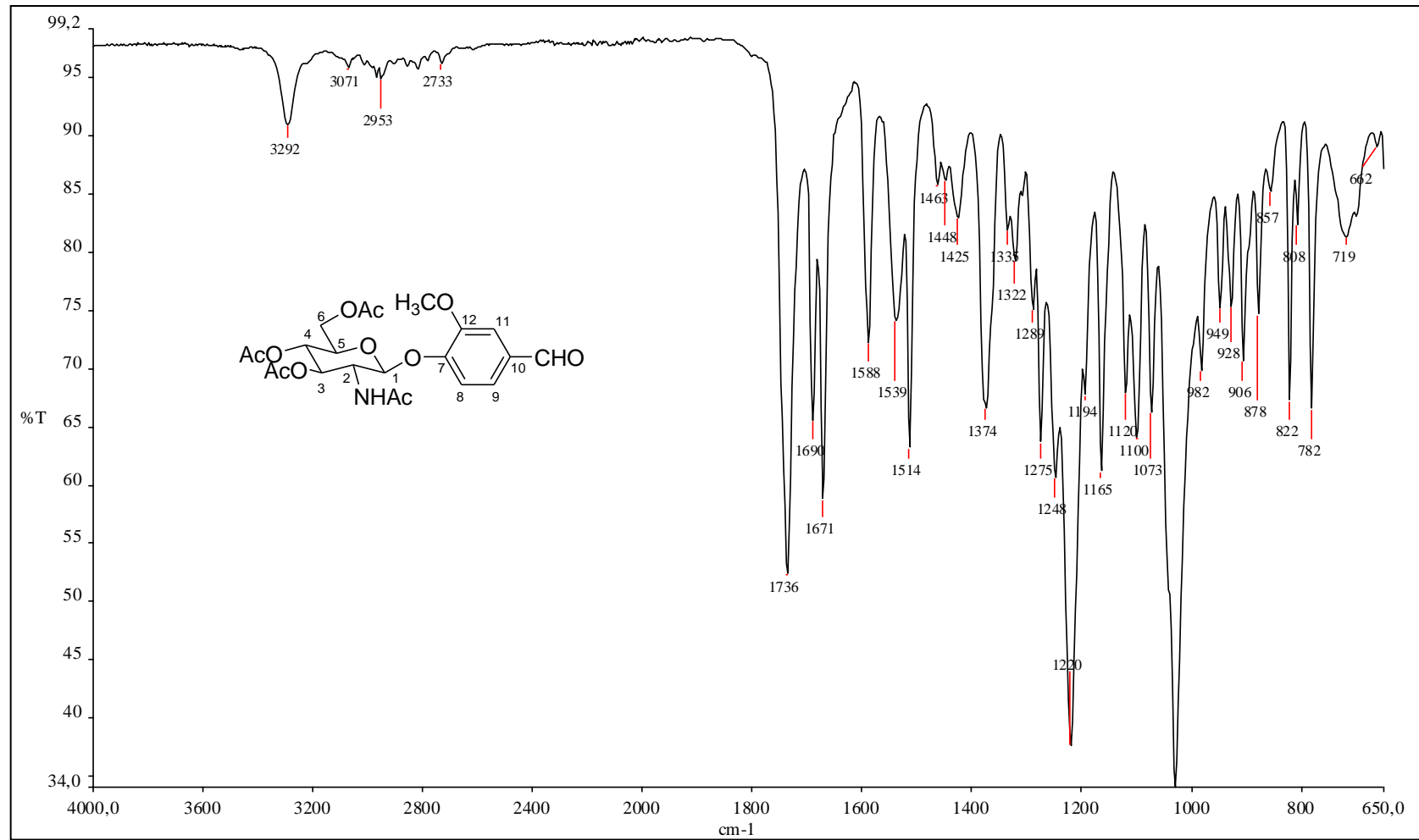


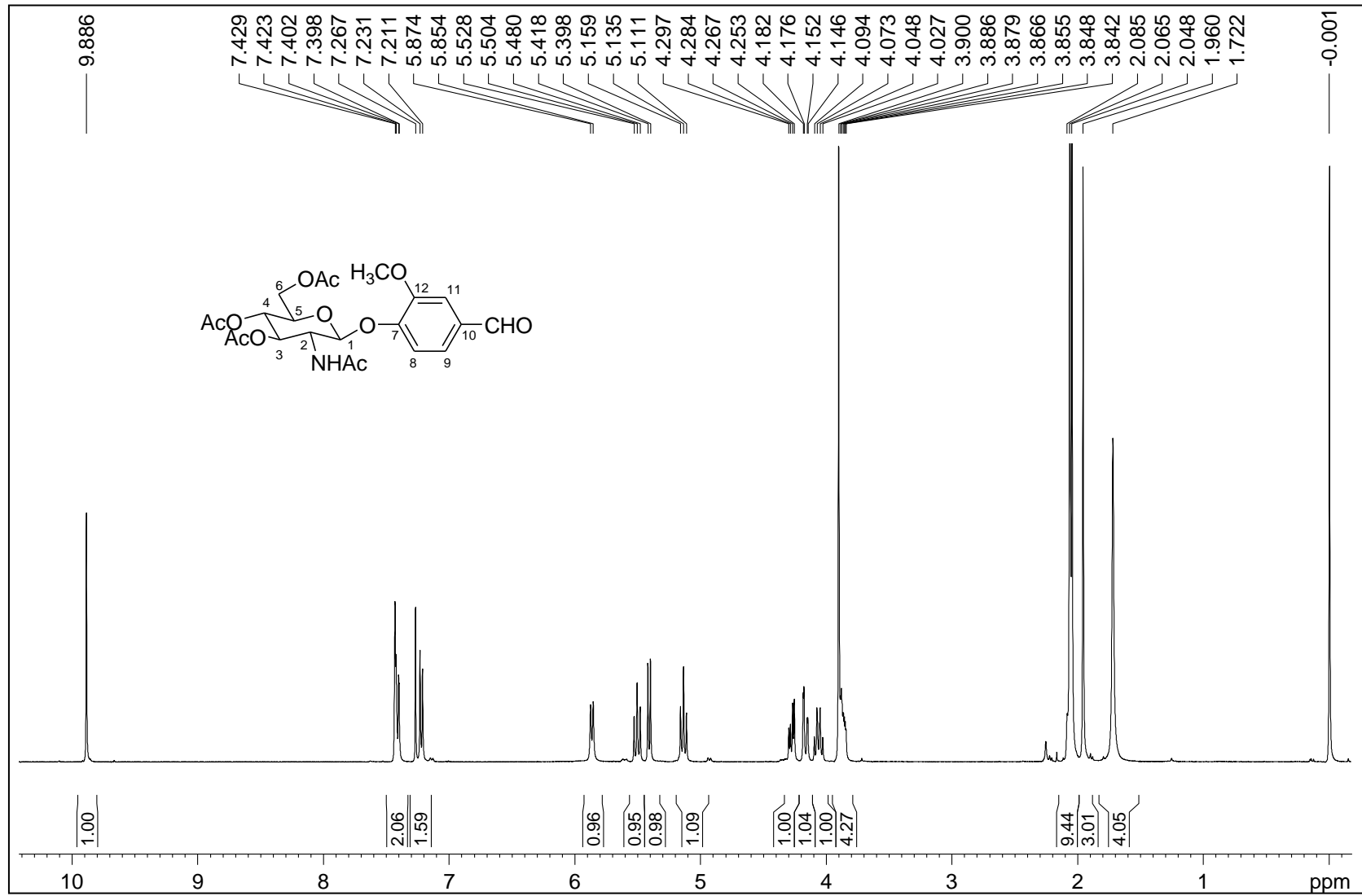
Figura A.30 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 10 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

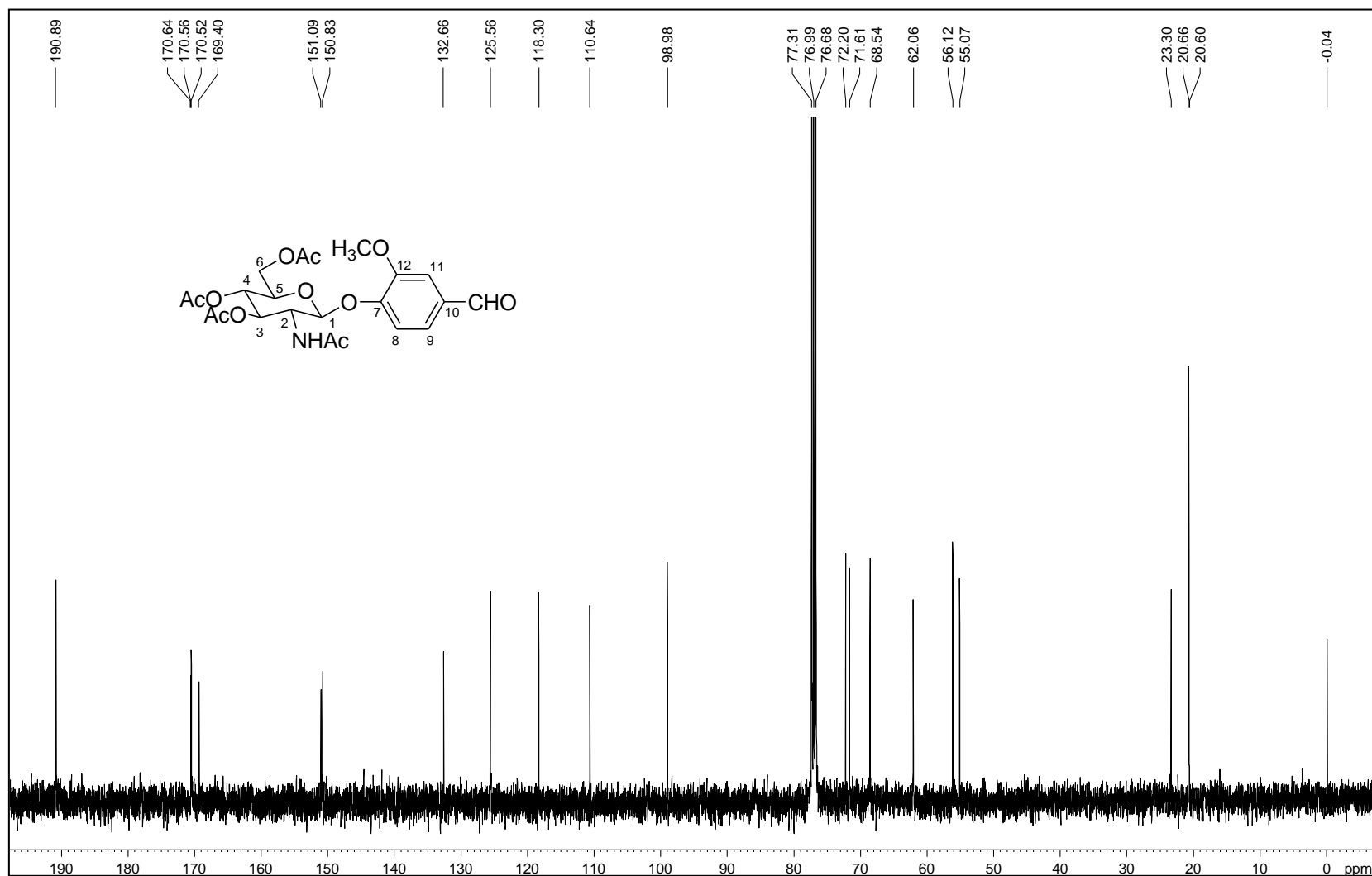
Figura A.31 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 10 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



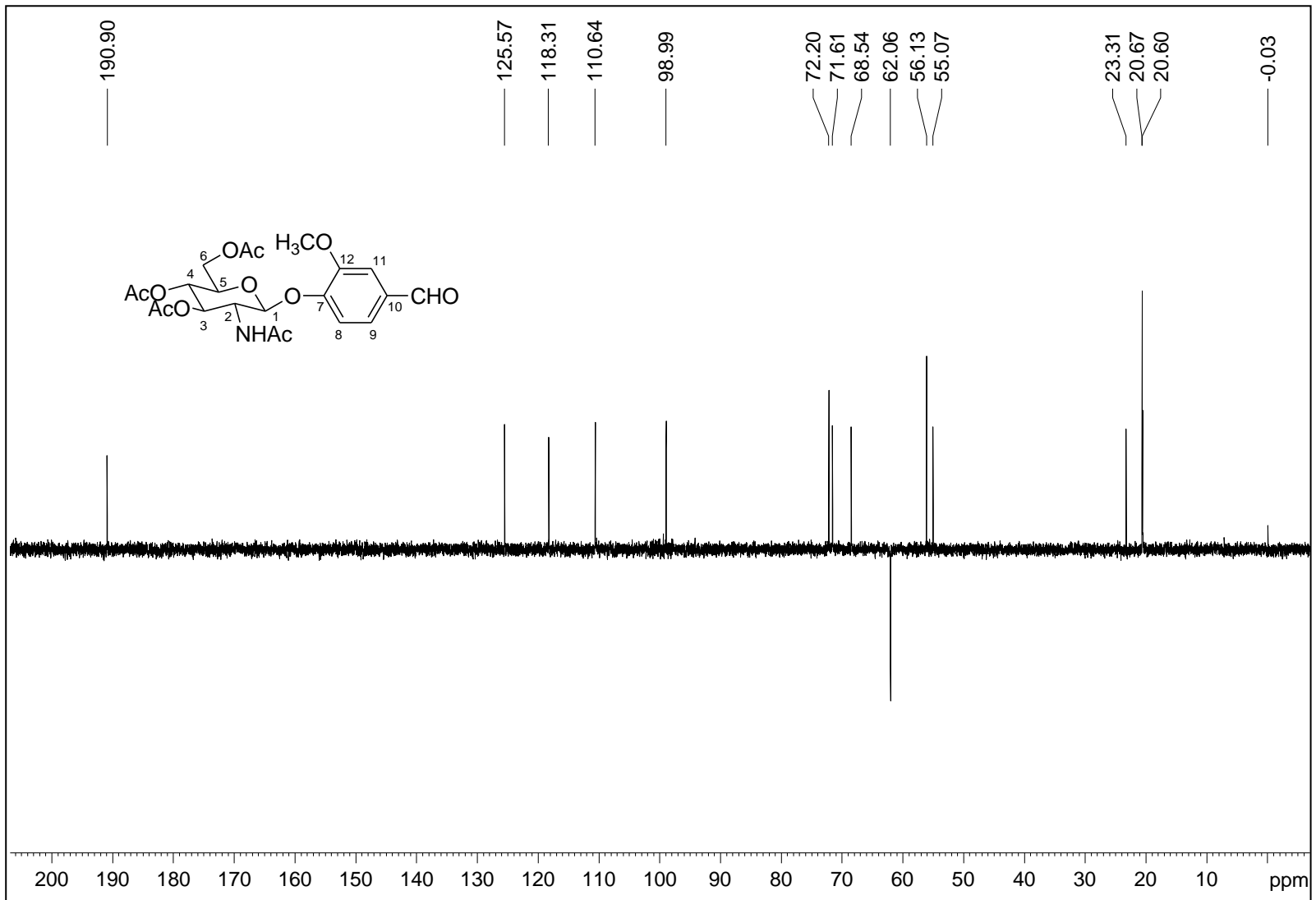
Figura A.32 - Espectro DEPT 135 de 10 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

Figura A.33 - Espectro no infravermelho de 11.

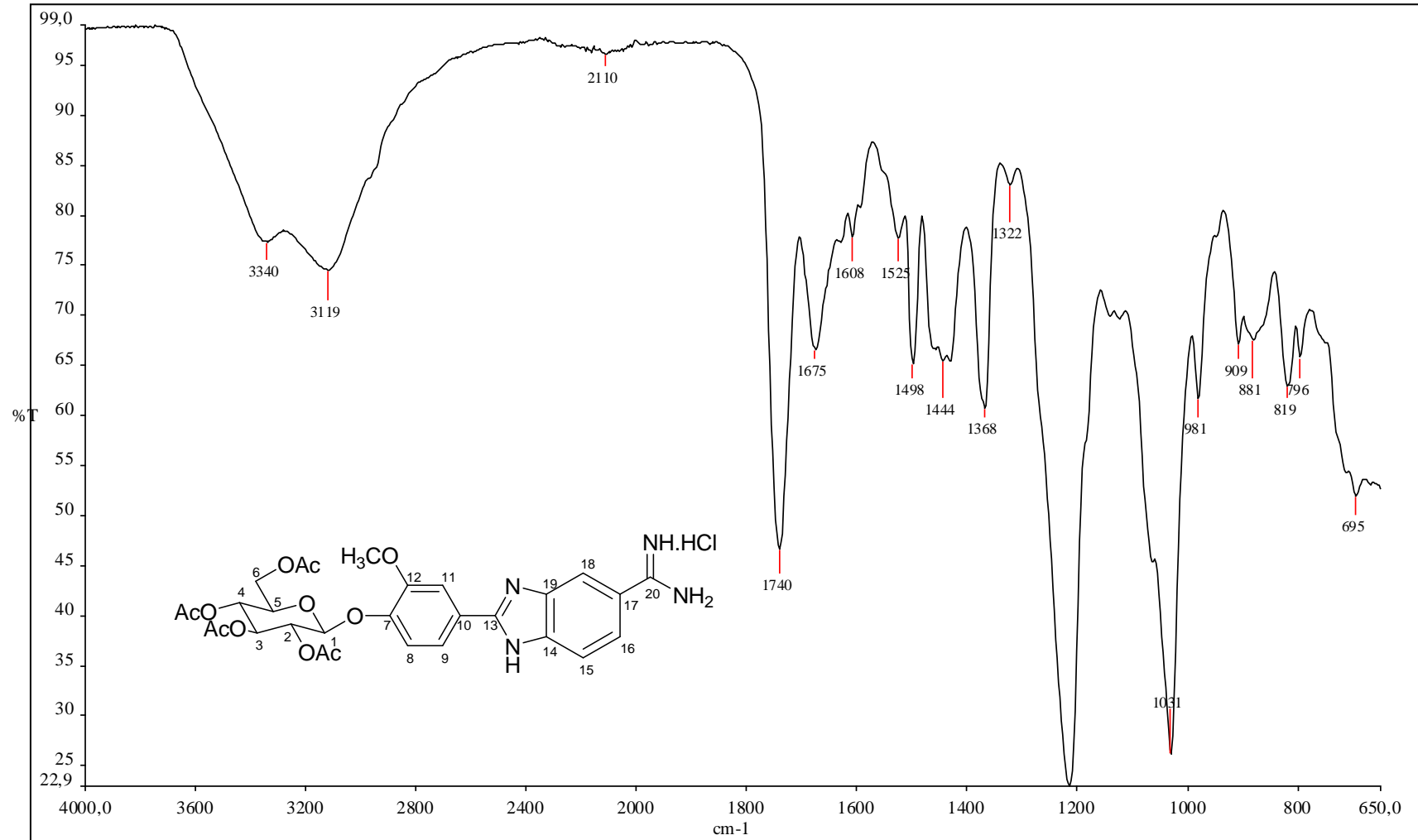


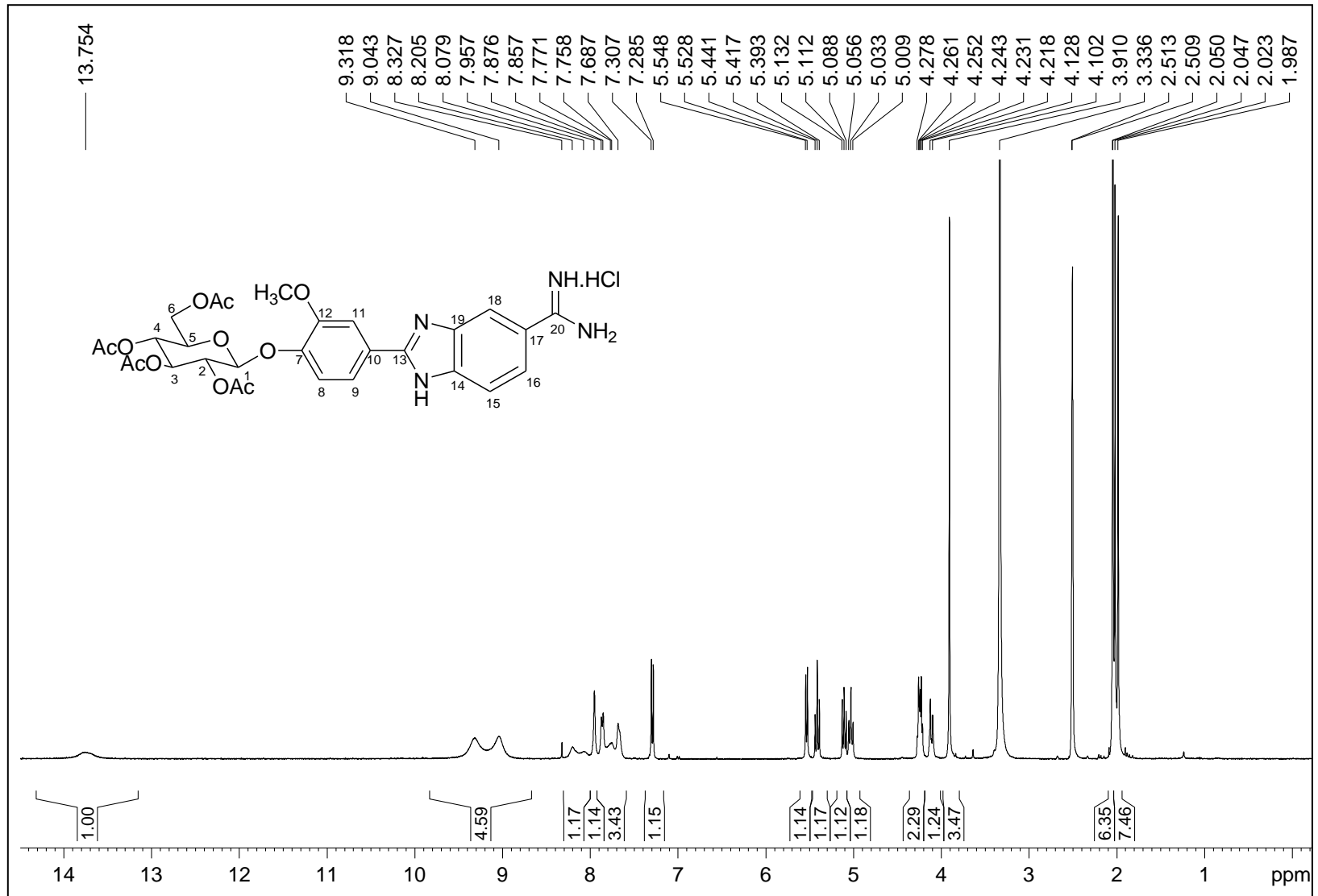
Figura A.34 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 11 (400 MHz, DMSO).

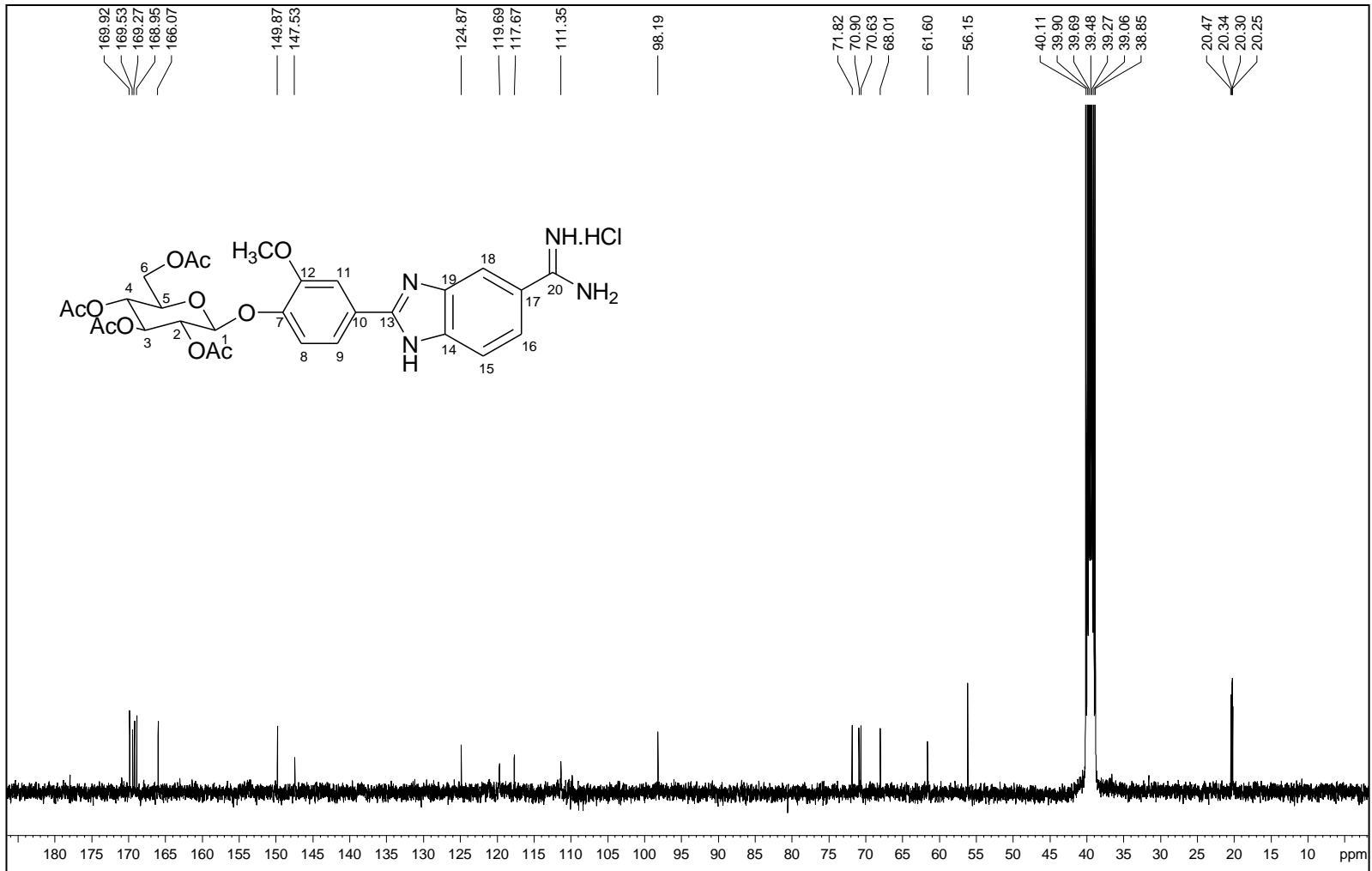
Figura A.35 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 11 (100 MHz, DMSO).

Figura A.36 - Espectro DEPT 135 de 11 (100 MHz, DMSO).

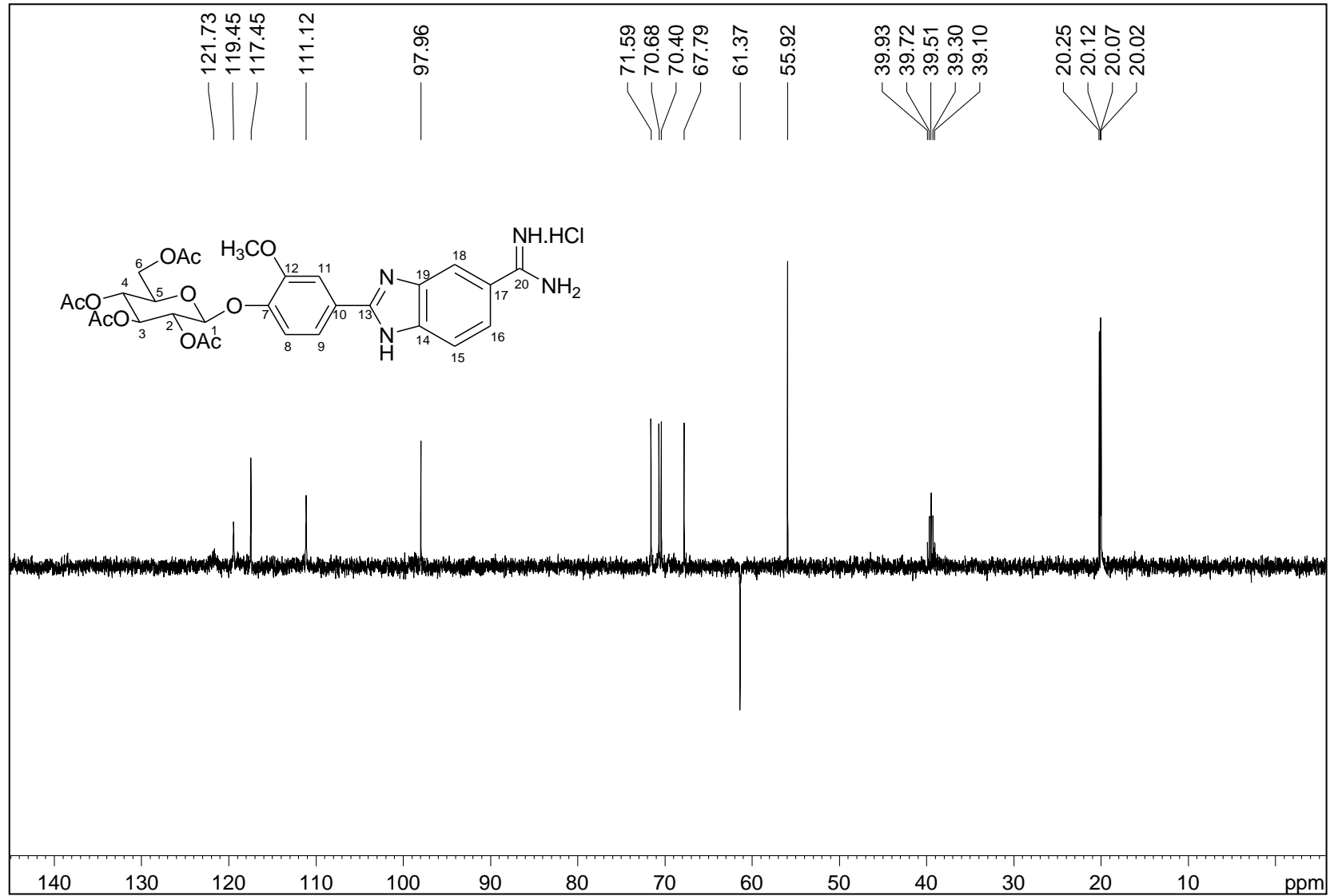


Figura A.37 - Espectro no infravermelho de 12.

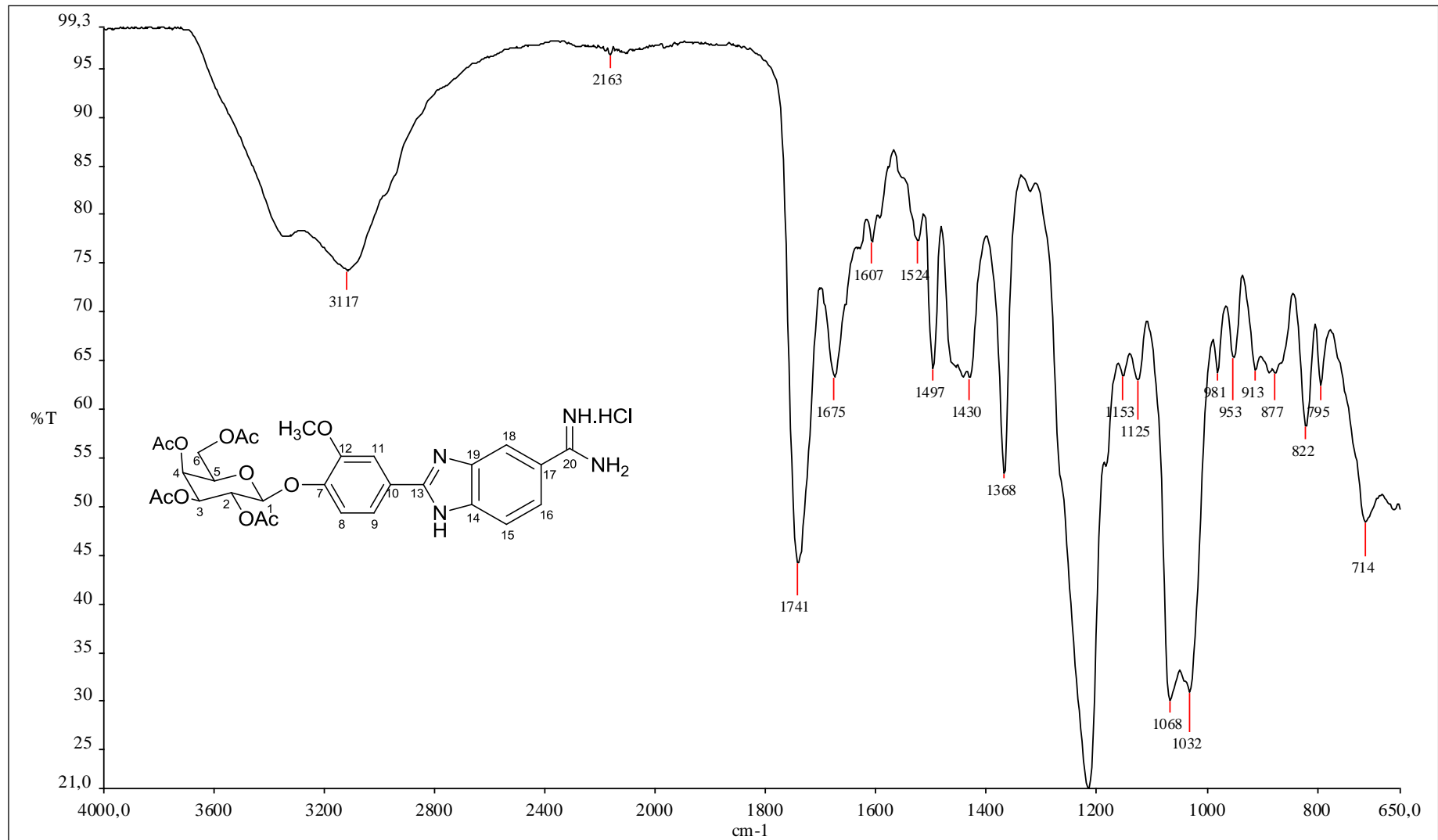


Figura A.38 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 12 (400 MHz, DMSO).

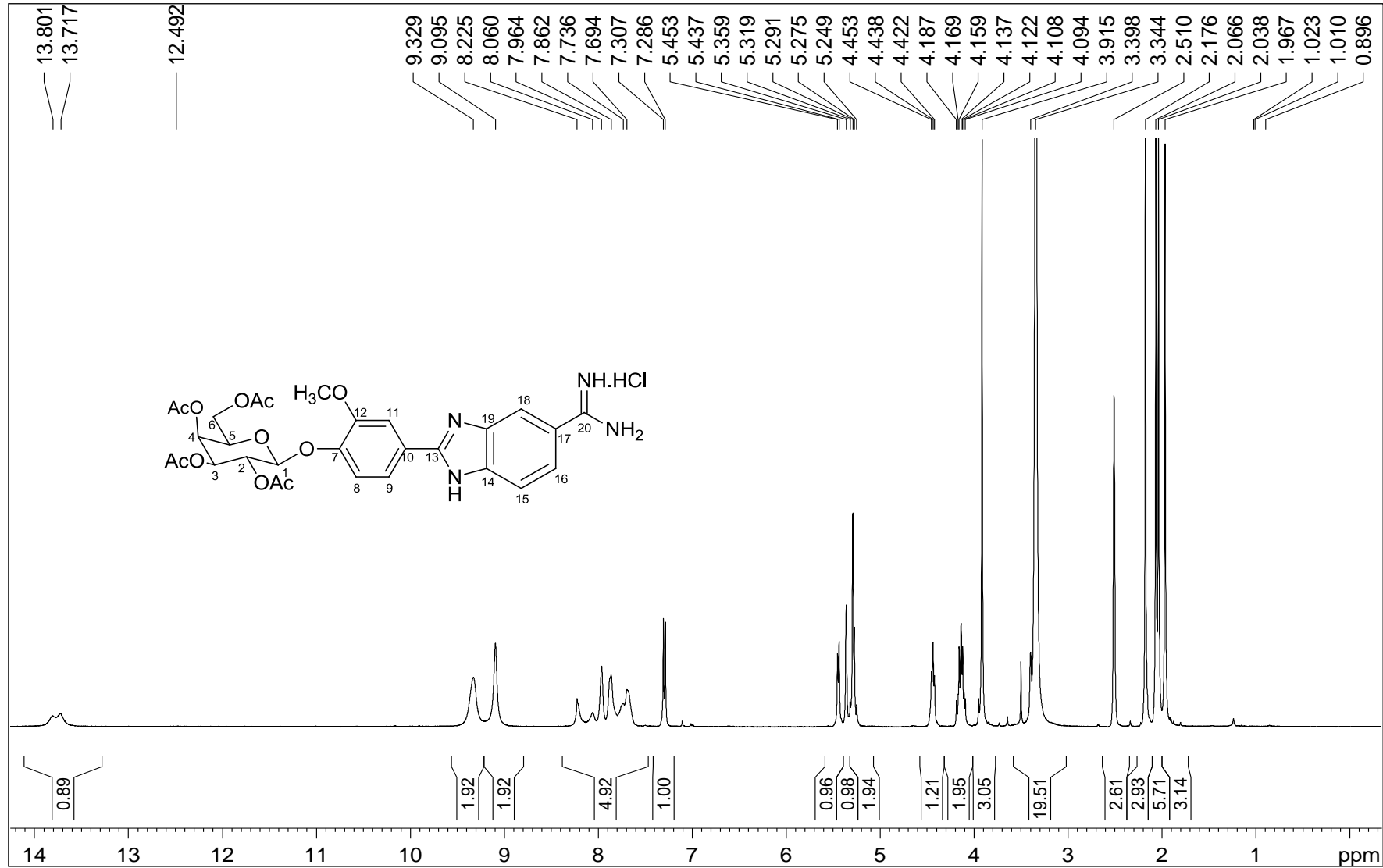


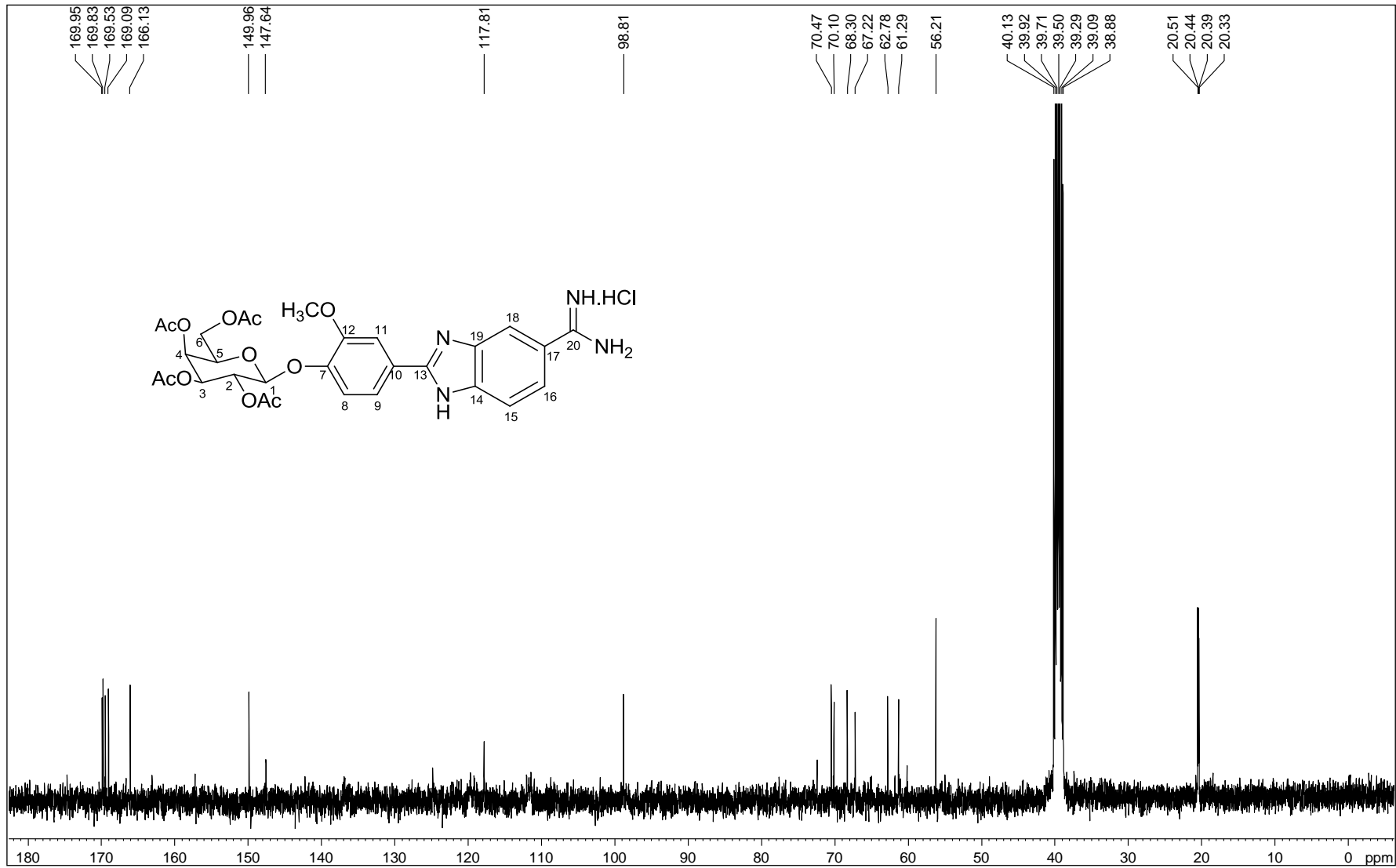
Figura A.39 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 12 (100 MHz, DMSO).



Figura A.40 - Espectro no infravermelho de 13.

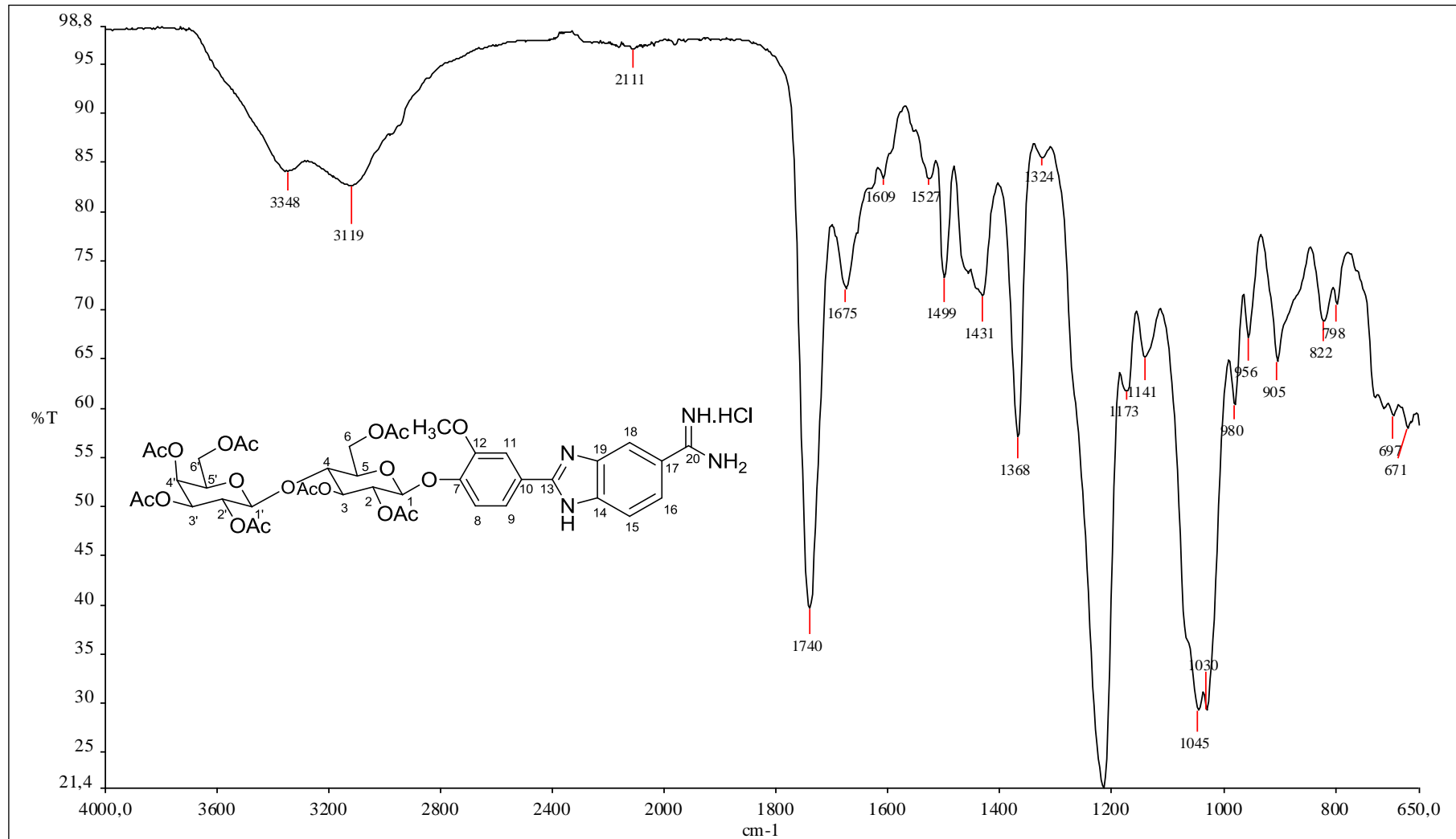


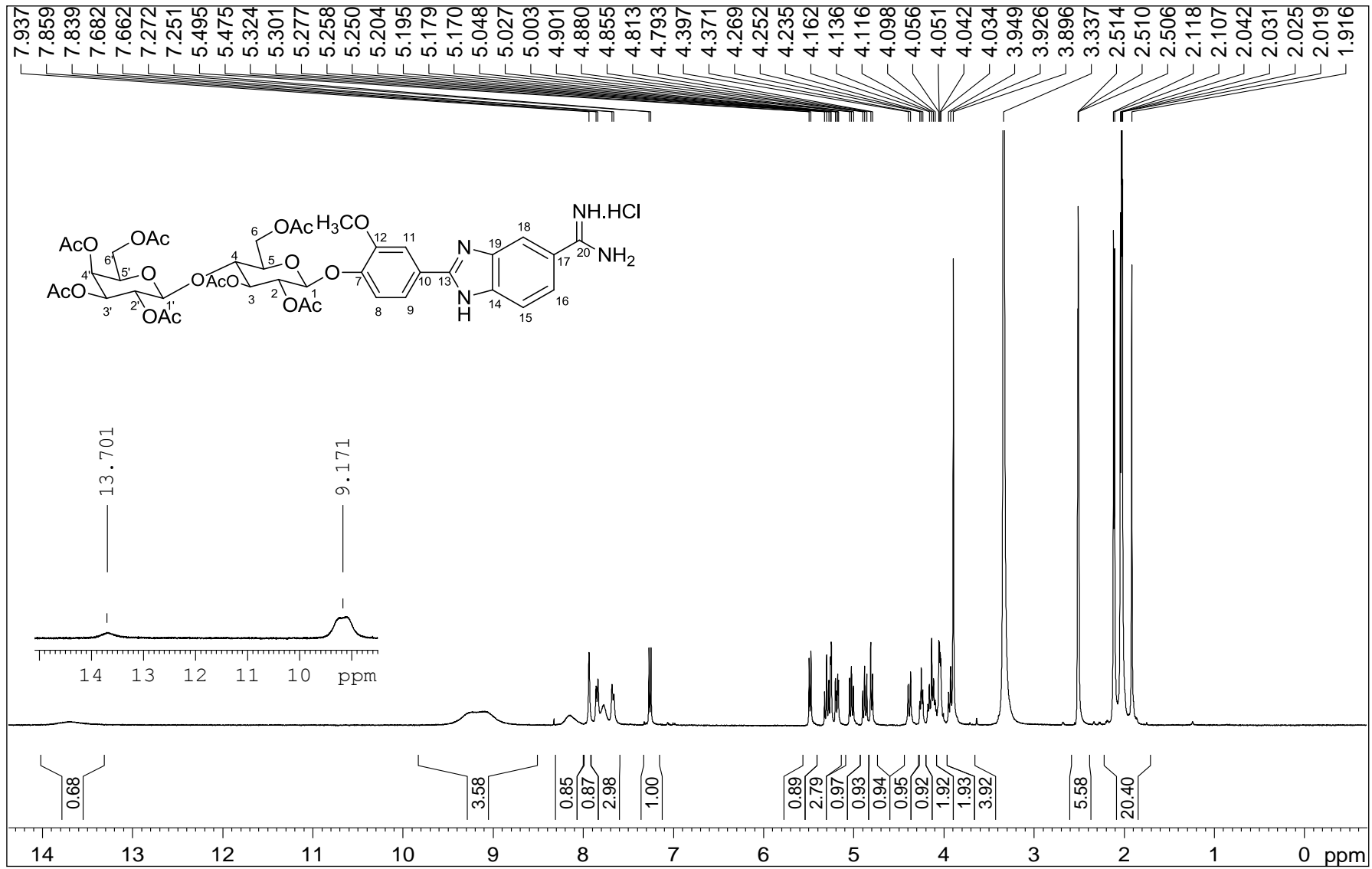
Figura A.41 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 13 (400 MHz, DMSO).

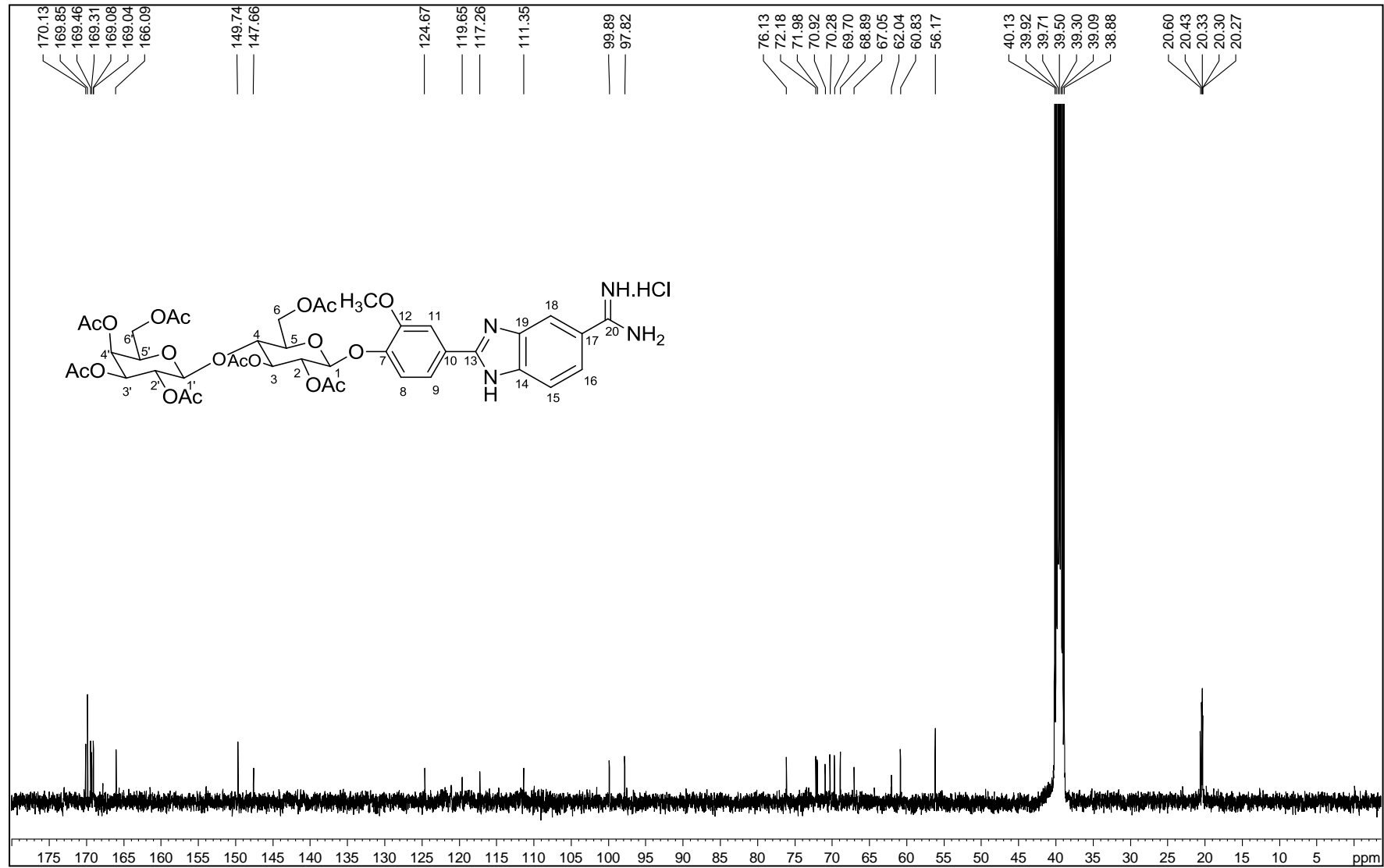
Figura A.42 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 13 (100 MHz, DMSO).

Figura A.43 - Espectro DEPT 135 de 13 (100 MHz, DMSO).

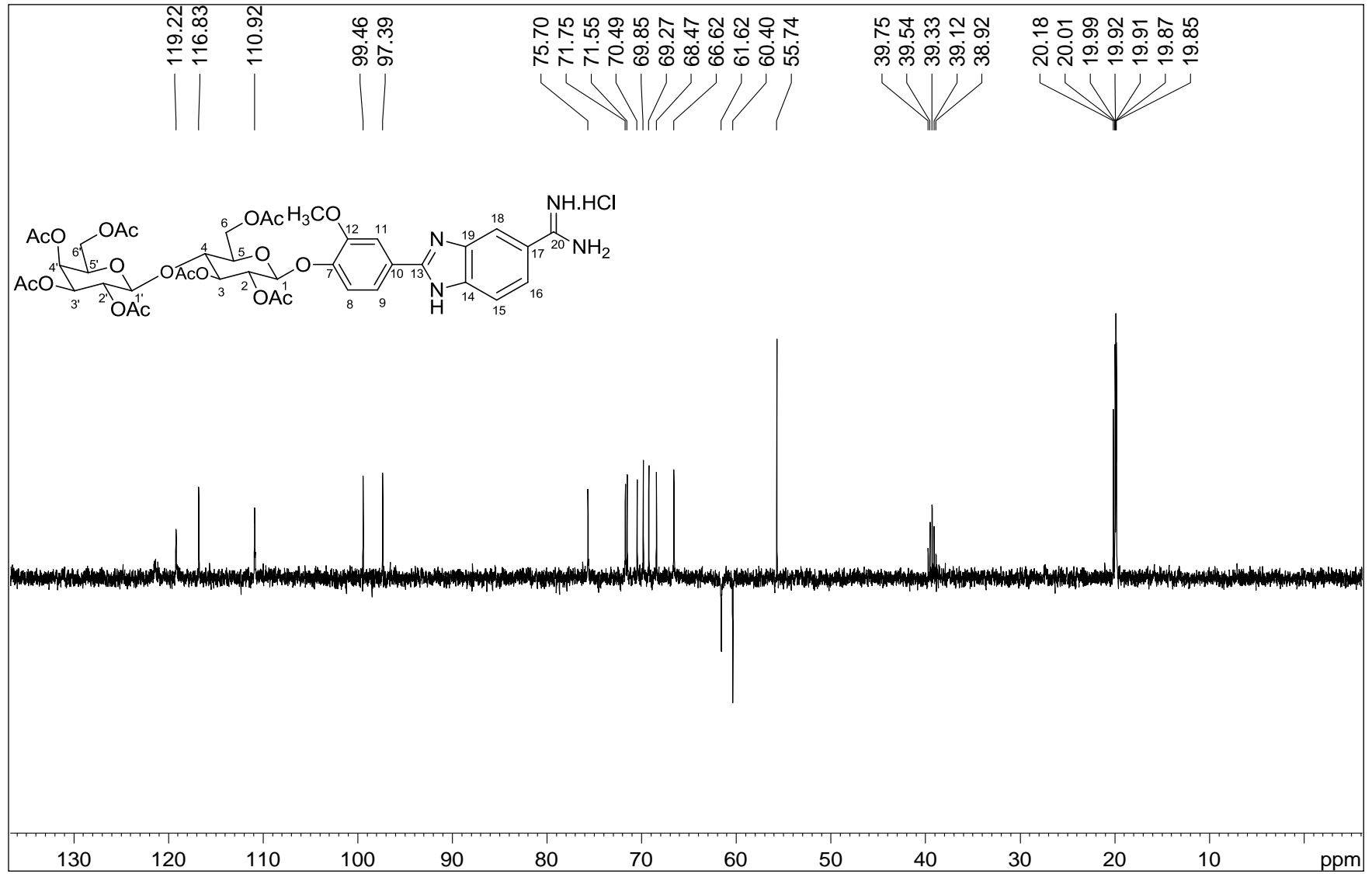


Figura A.44 - Espectro no infravermelho de 14.

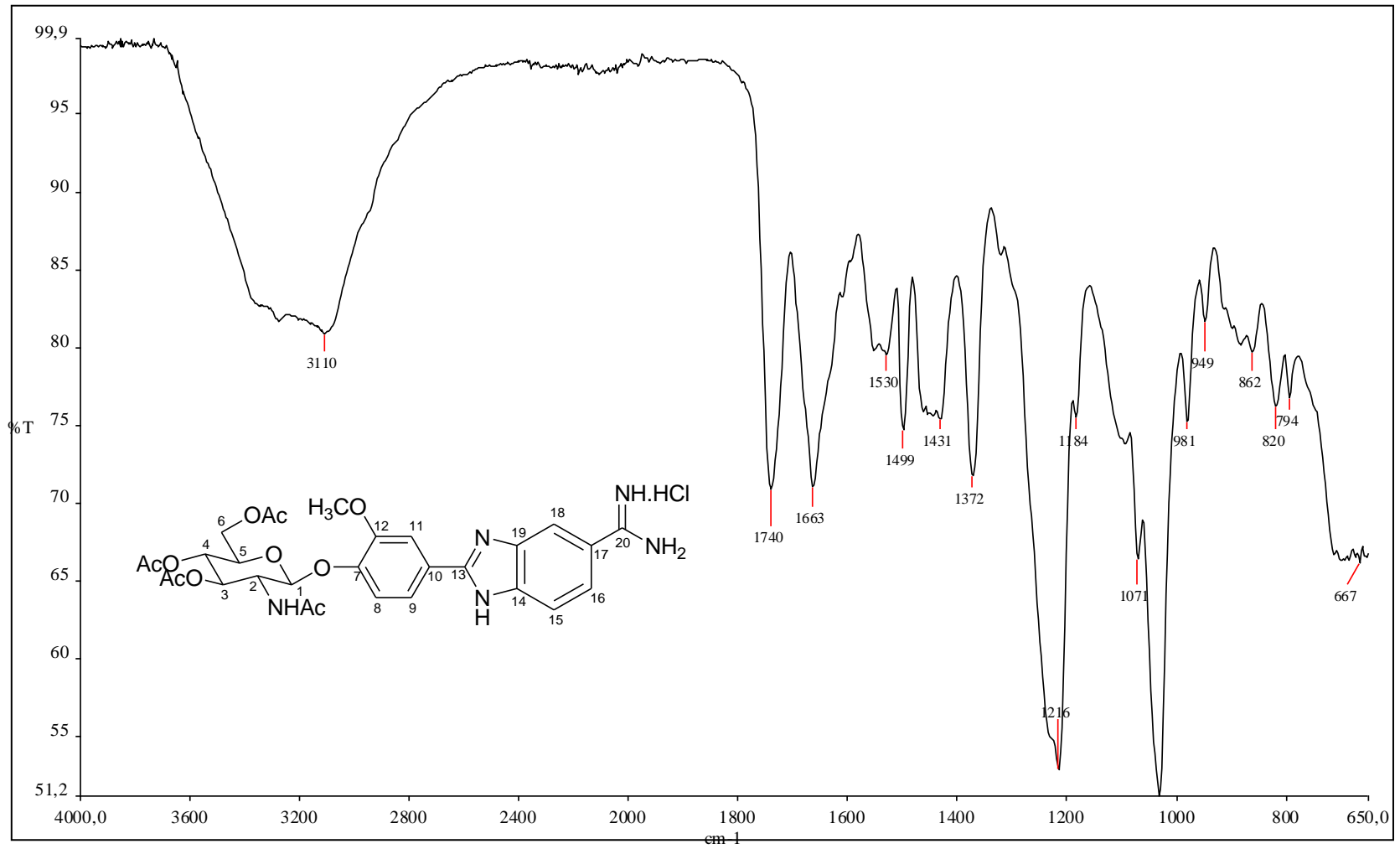


Figura A.45 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 14 (400 MHz, DMSO).

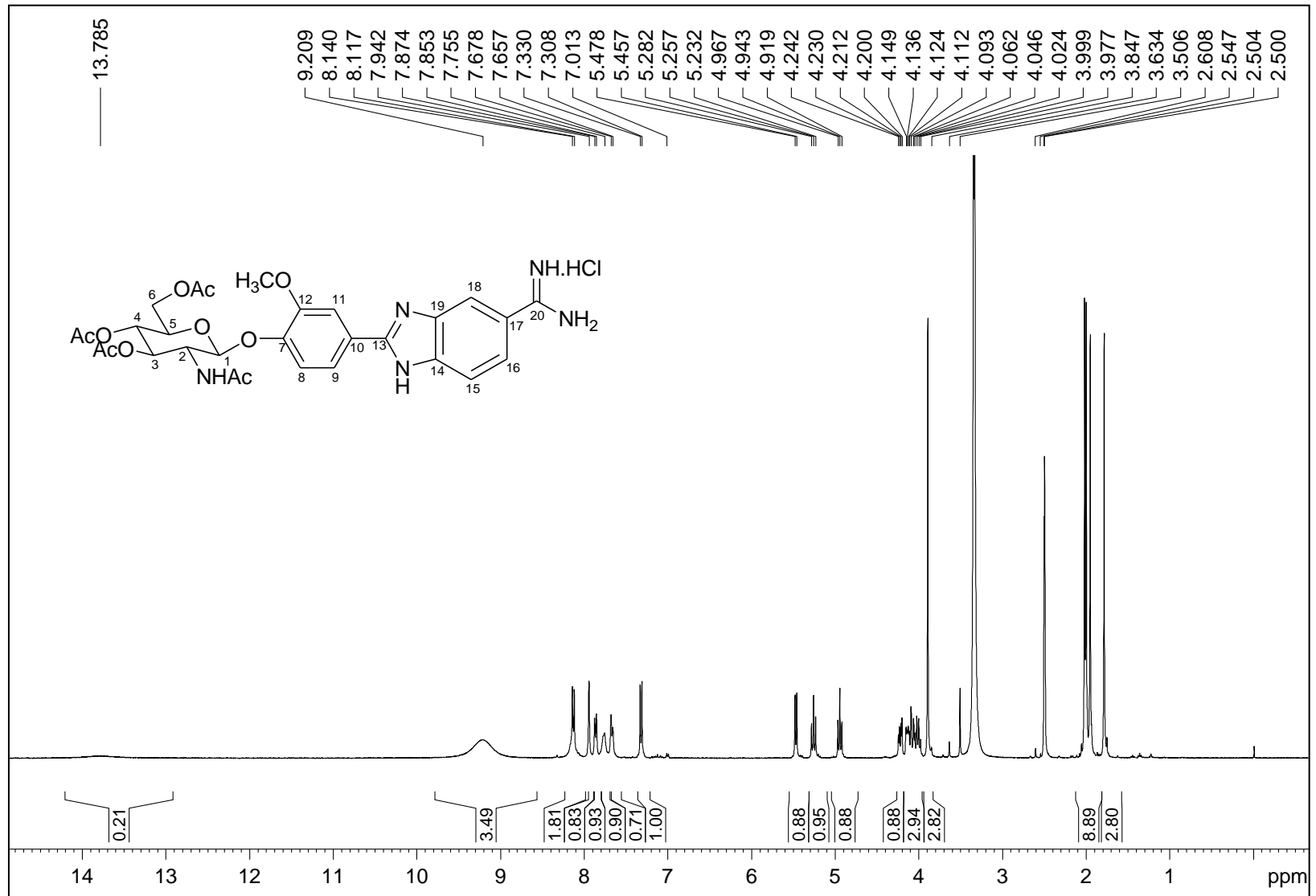


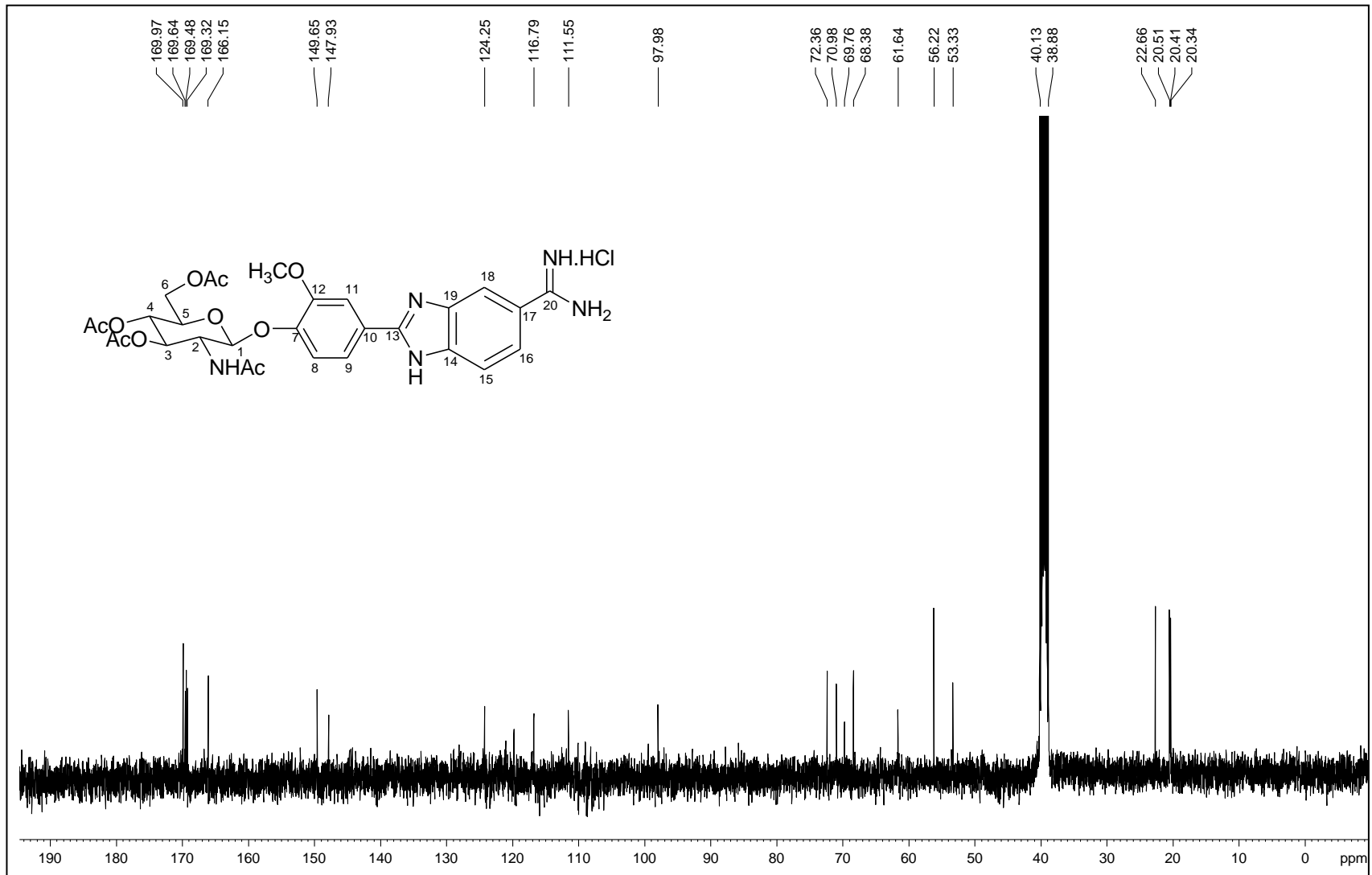
Figura A.46 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 14 (100 MHz, DMSO).

Figura A.47 - Espectro DEPT 135 de 14 (100 MHz, DMSO).

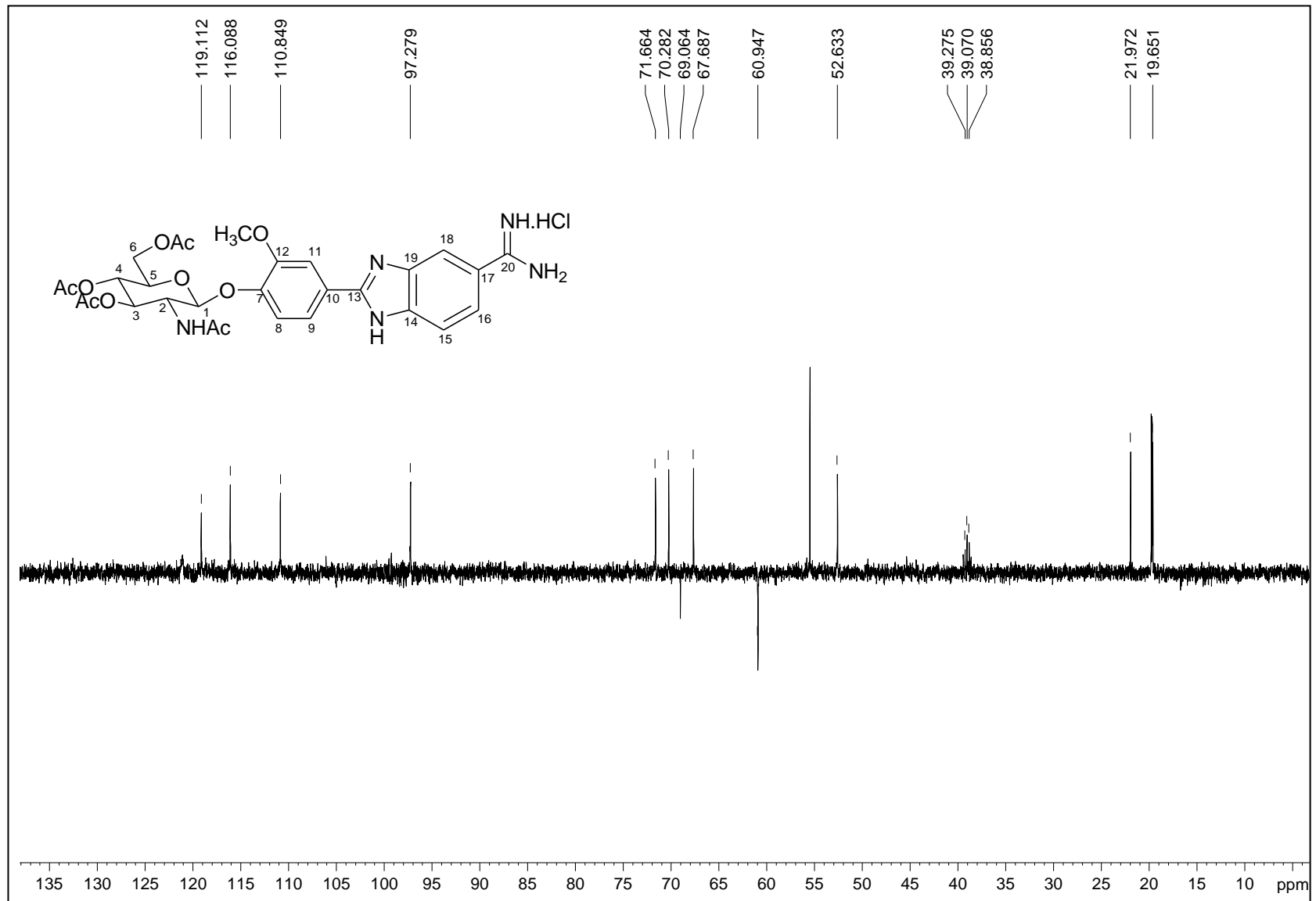




Figura A.48 - Espectro no infravermelho de 15.

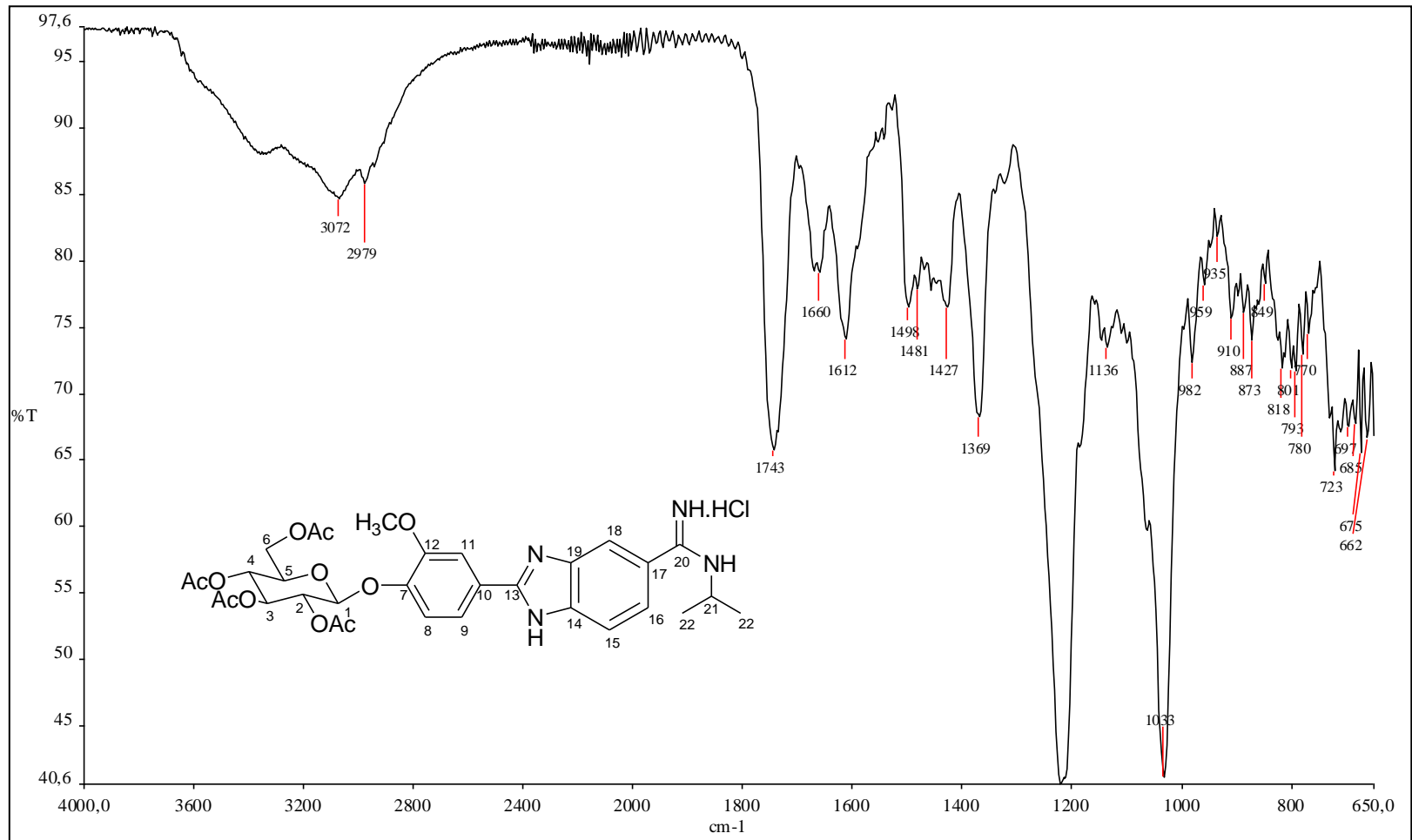


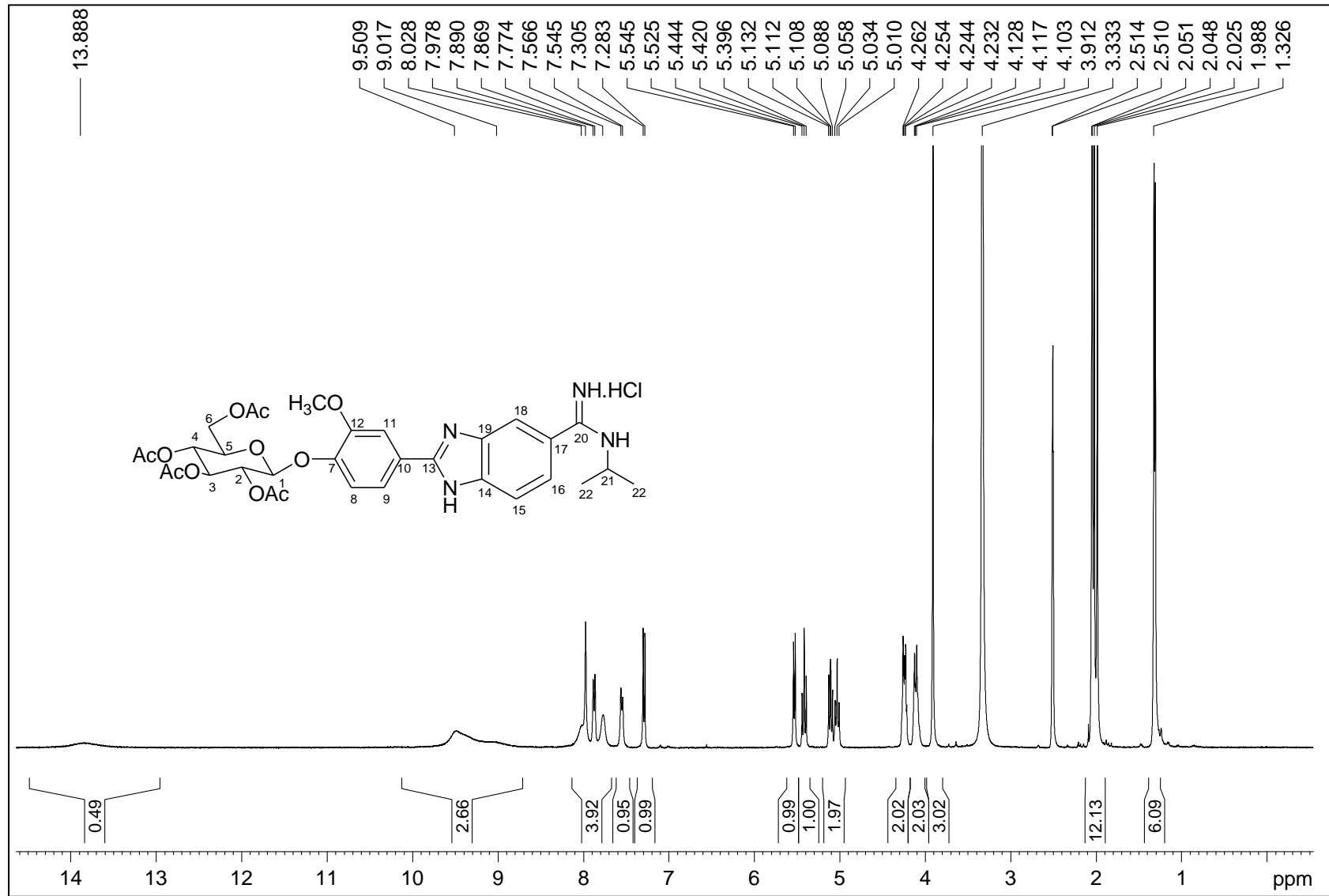
Figura A.49 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 15 (400 MHz, DMSO).

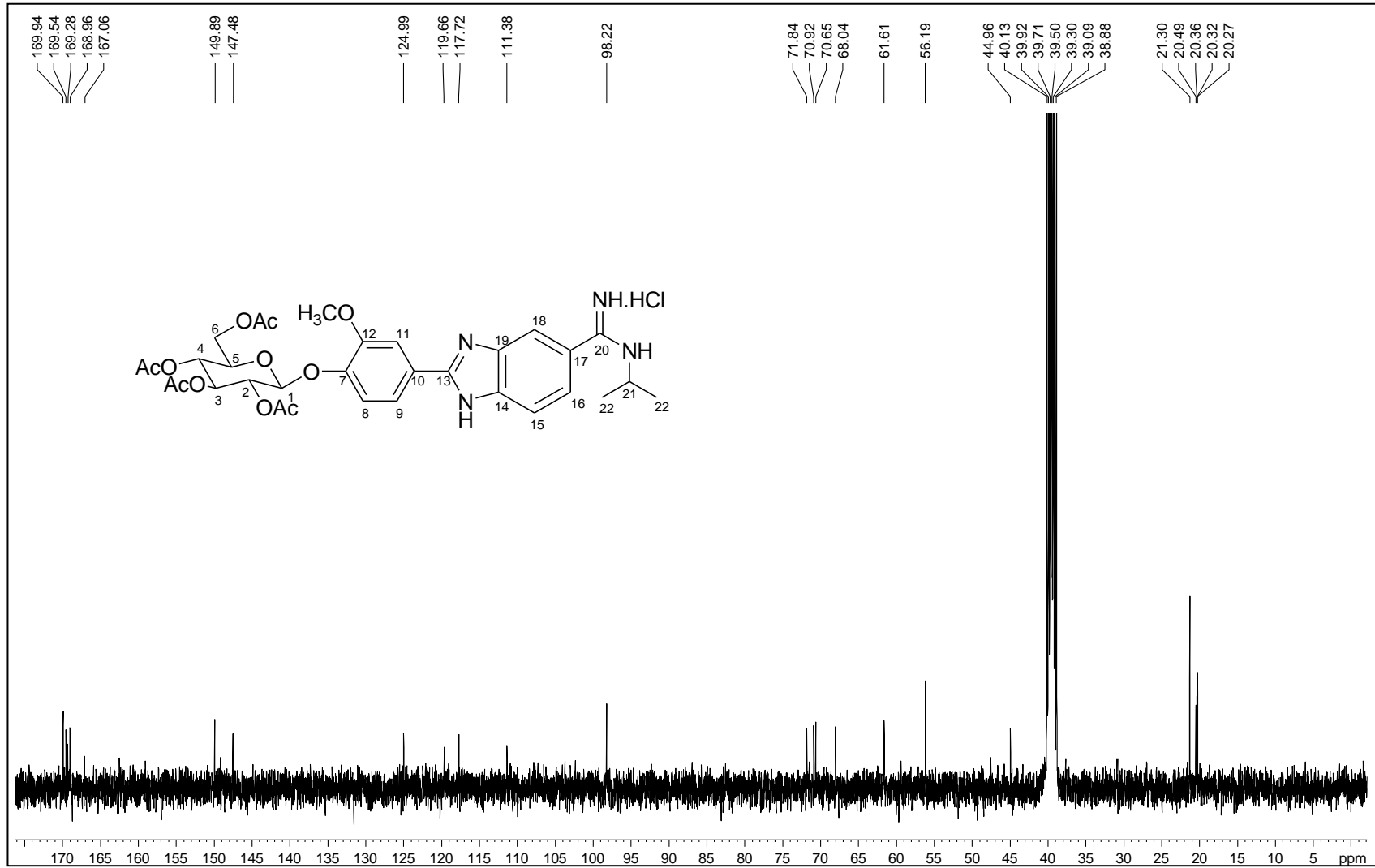
Figura A.50 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 15 (100 MHz, DMSO).

Figura A.51 - Espectro DEPT 135 de 15 (100 MHz, DMSO).

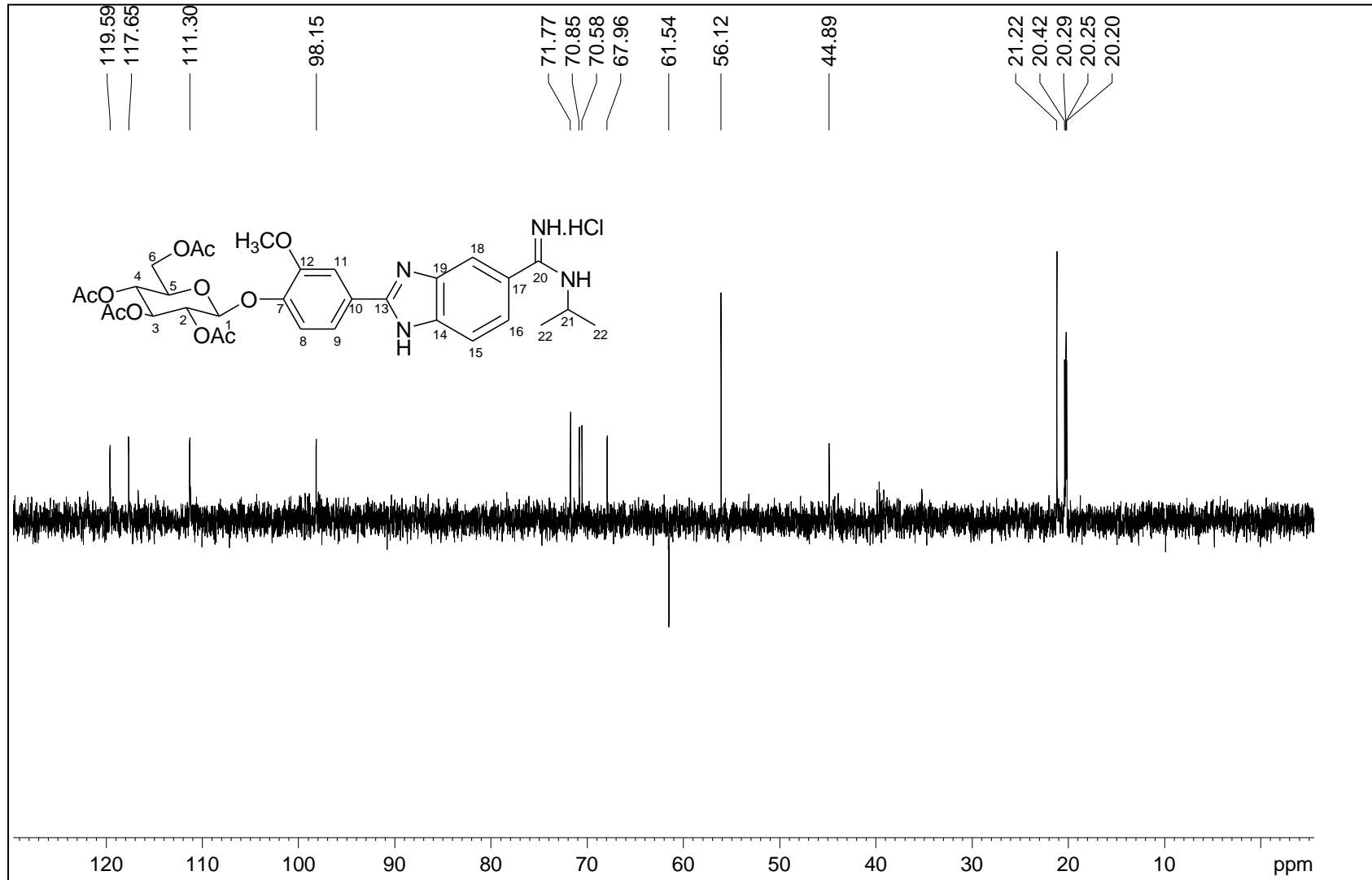


Figura A.52 - Espectro no infravermelho de 16.

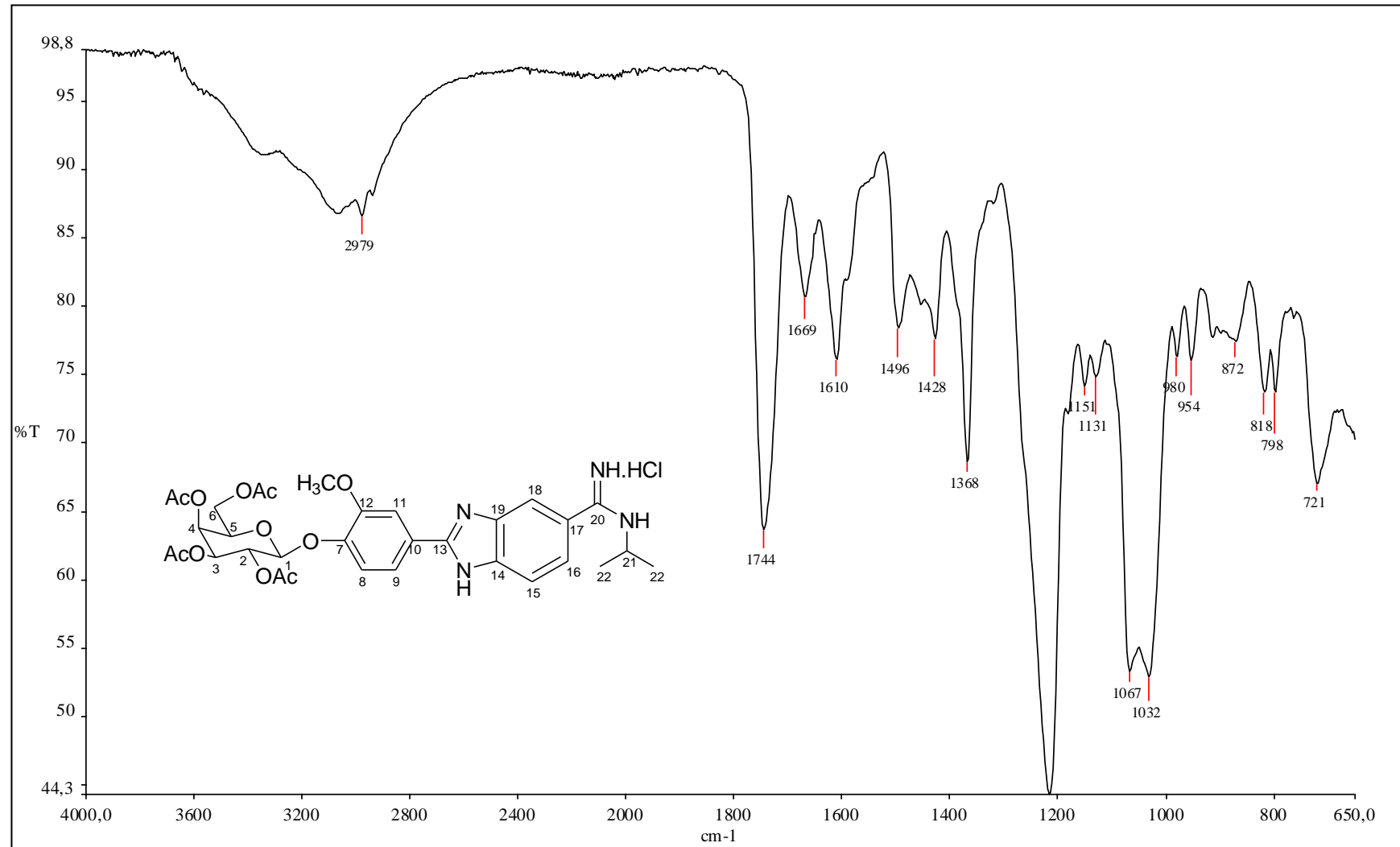


Figura A.53 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 16 (400 MHz, DMSO).

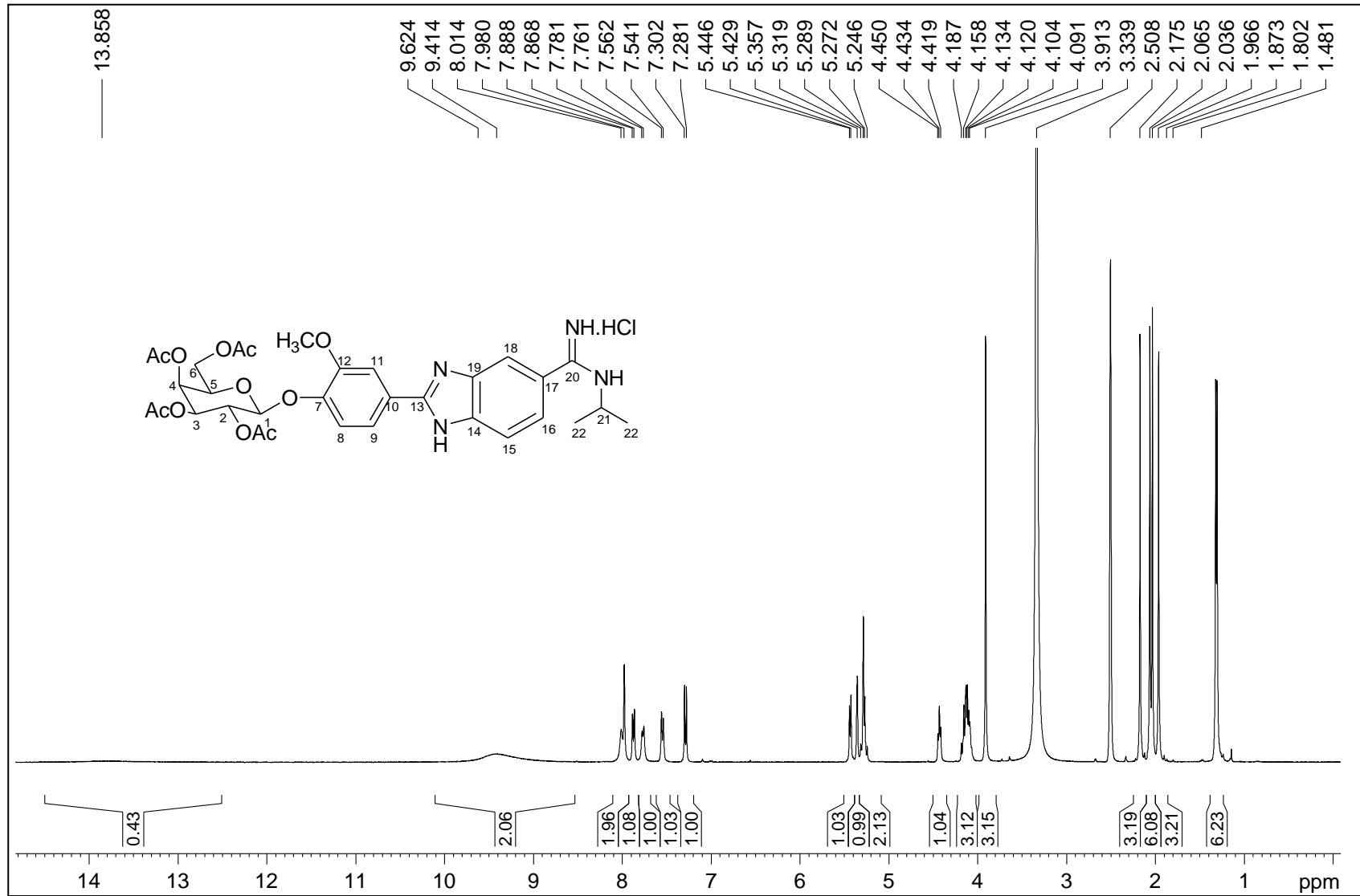


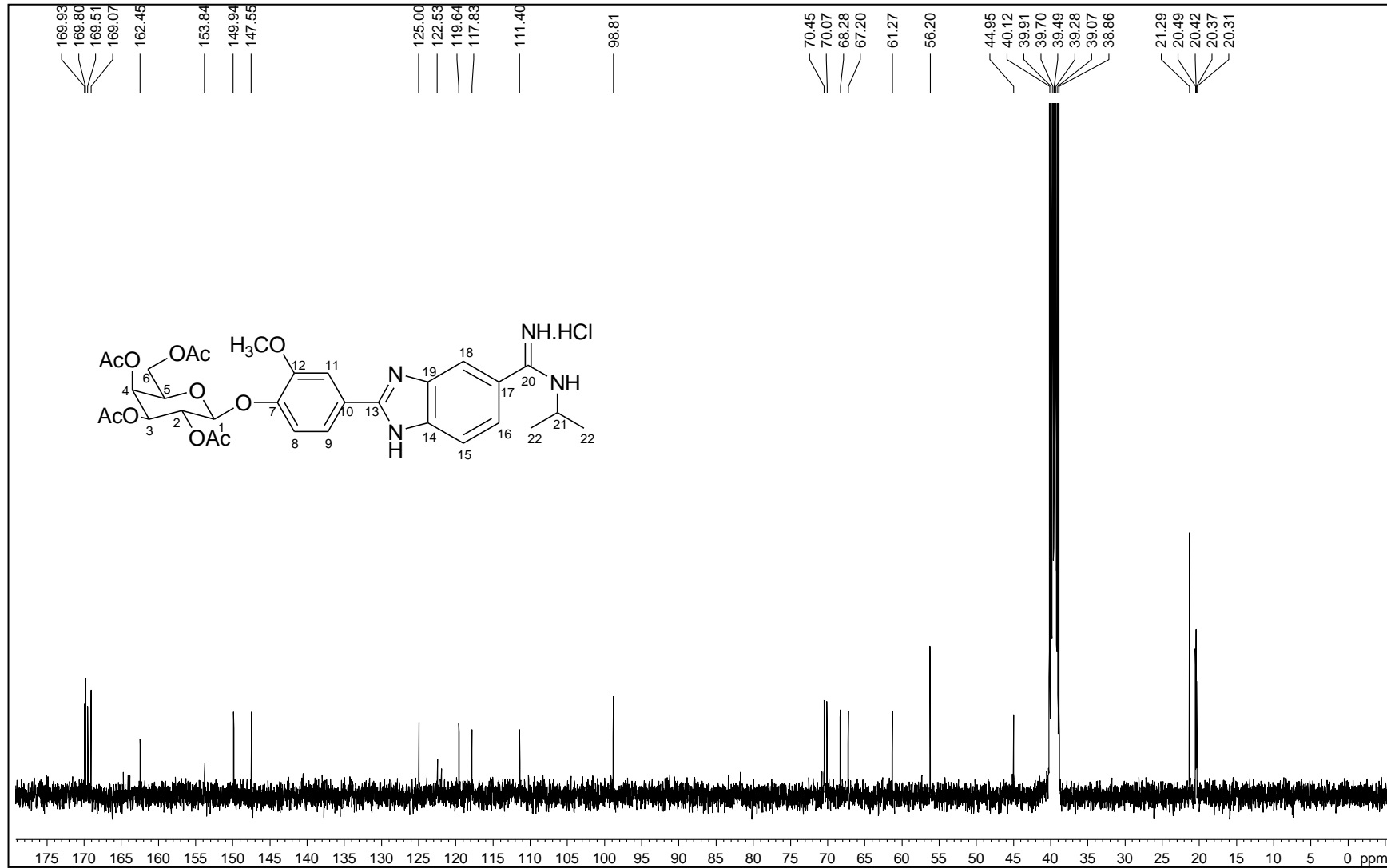
Figura A.54 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 16 (100 MHz, DMSO).

Figura A.55 - Espectro DEPT 135 de 16 (100 MHz, DMSO).

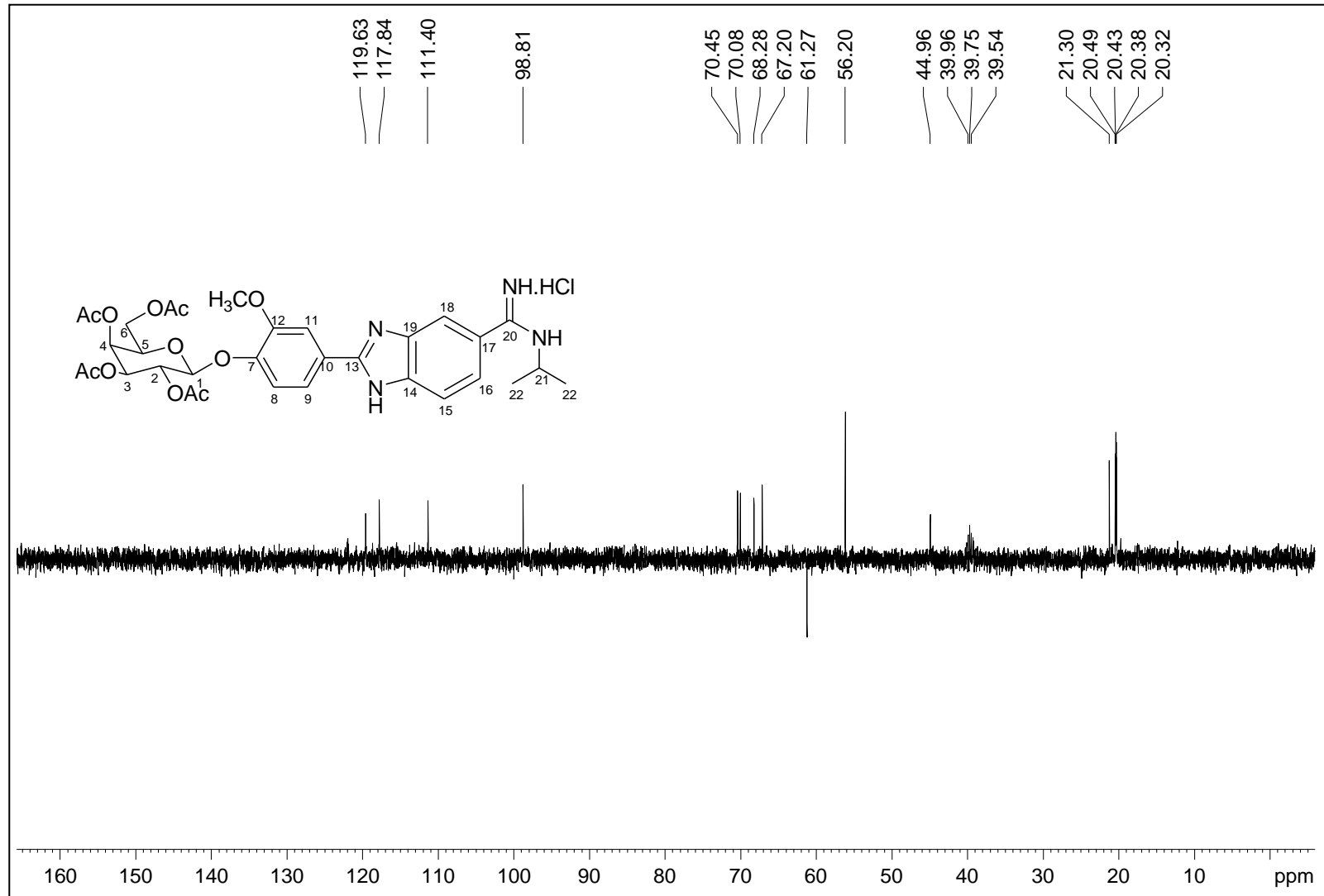




Figura A.56 - Espectro no infravermelho de 17.

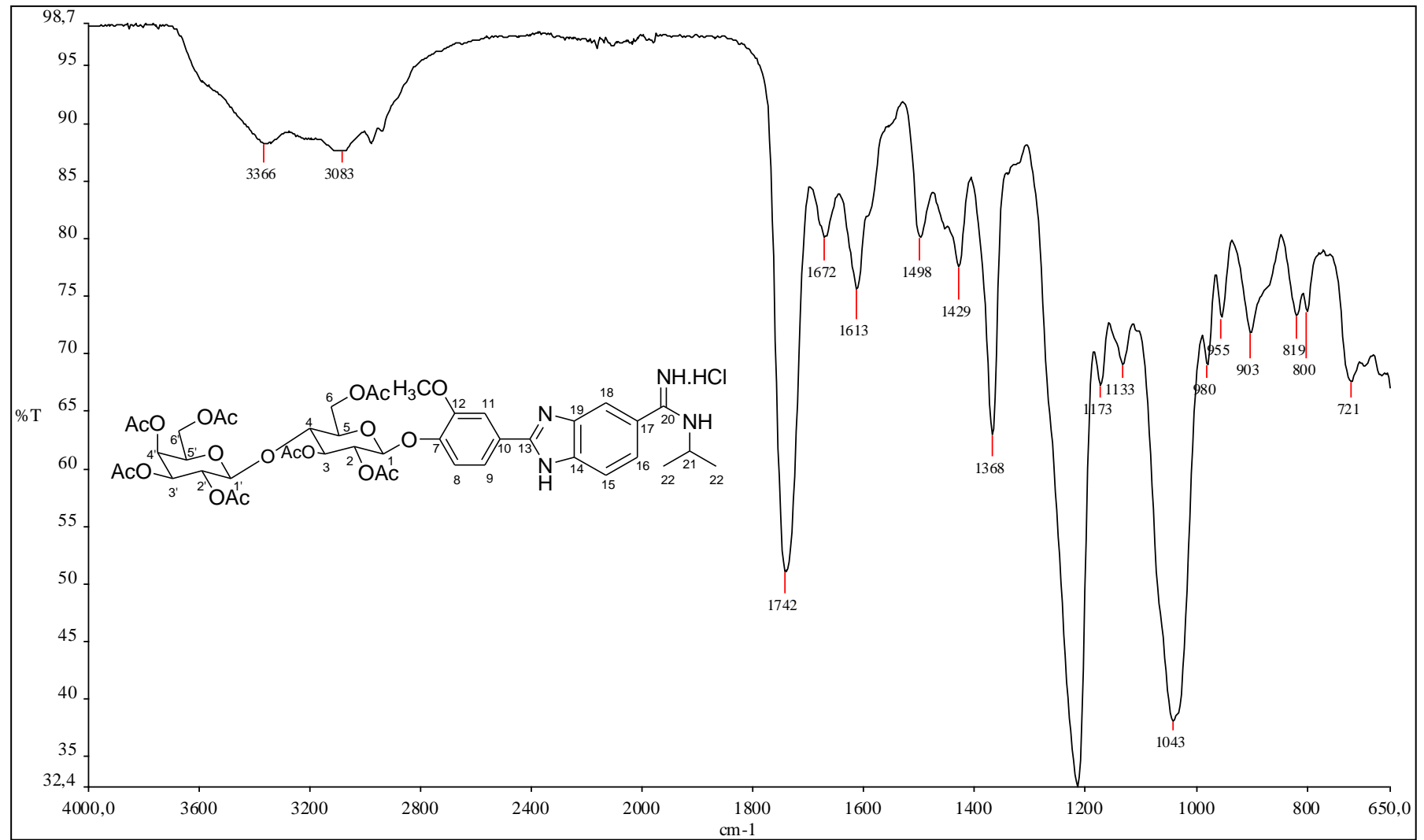


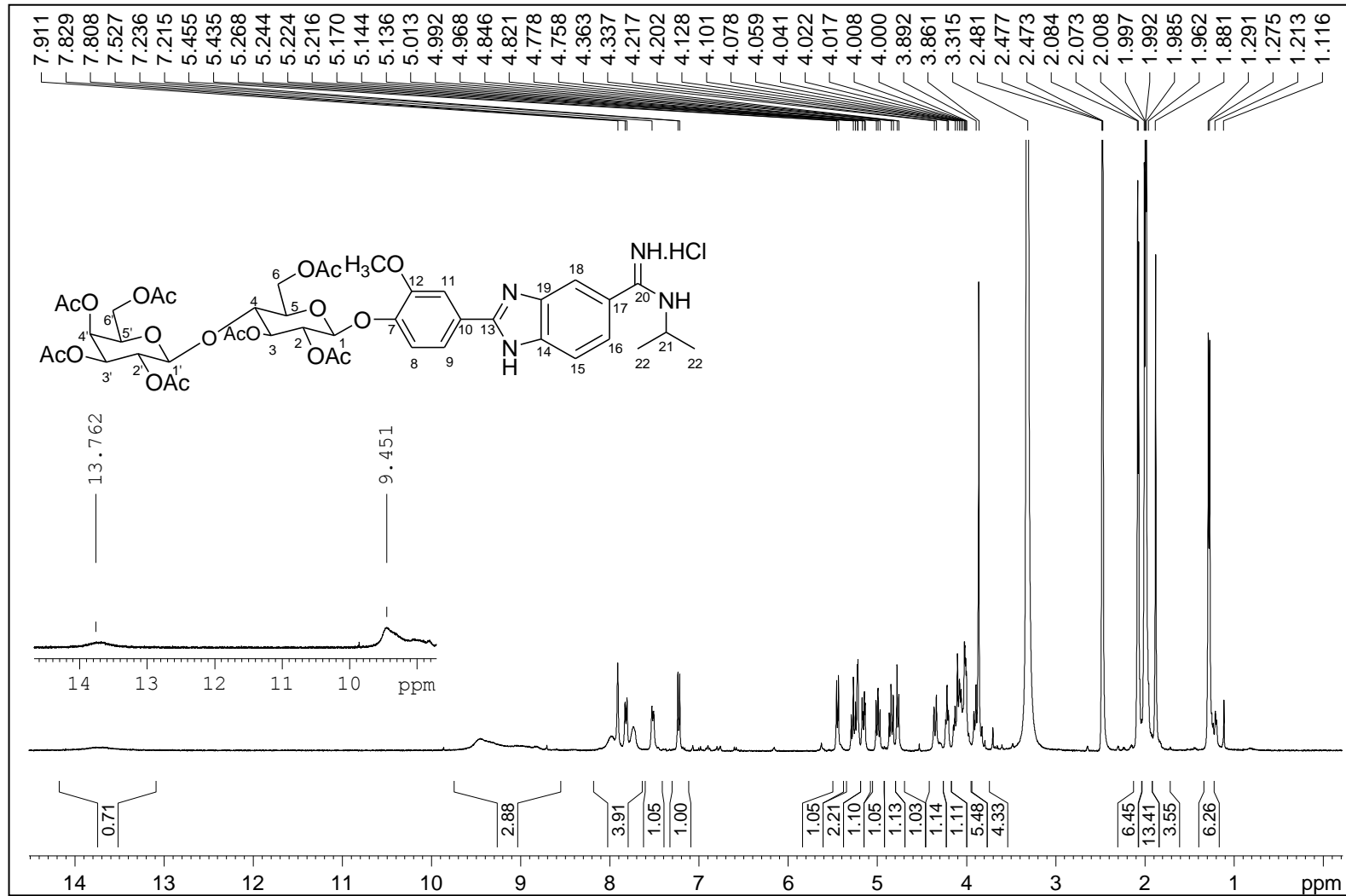
Figura A.57 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 17 (400 MHz, DMSO).

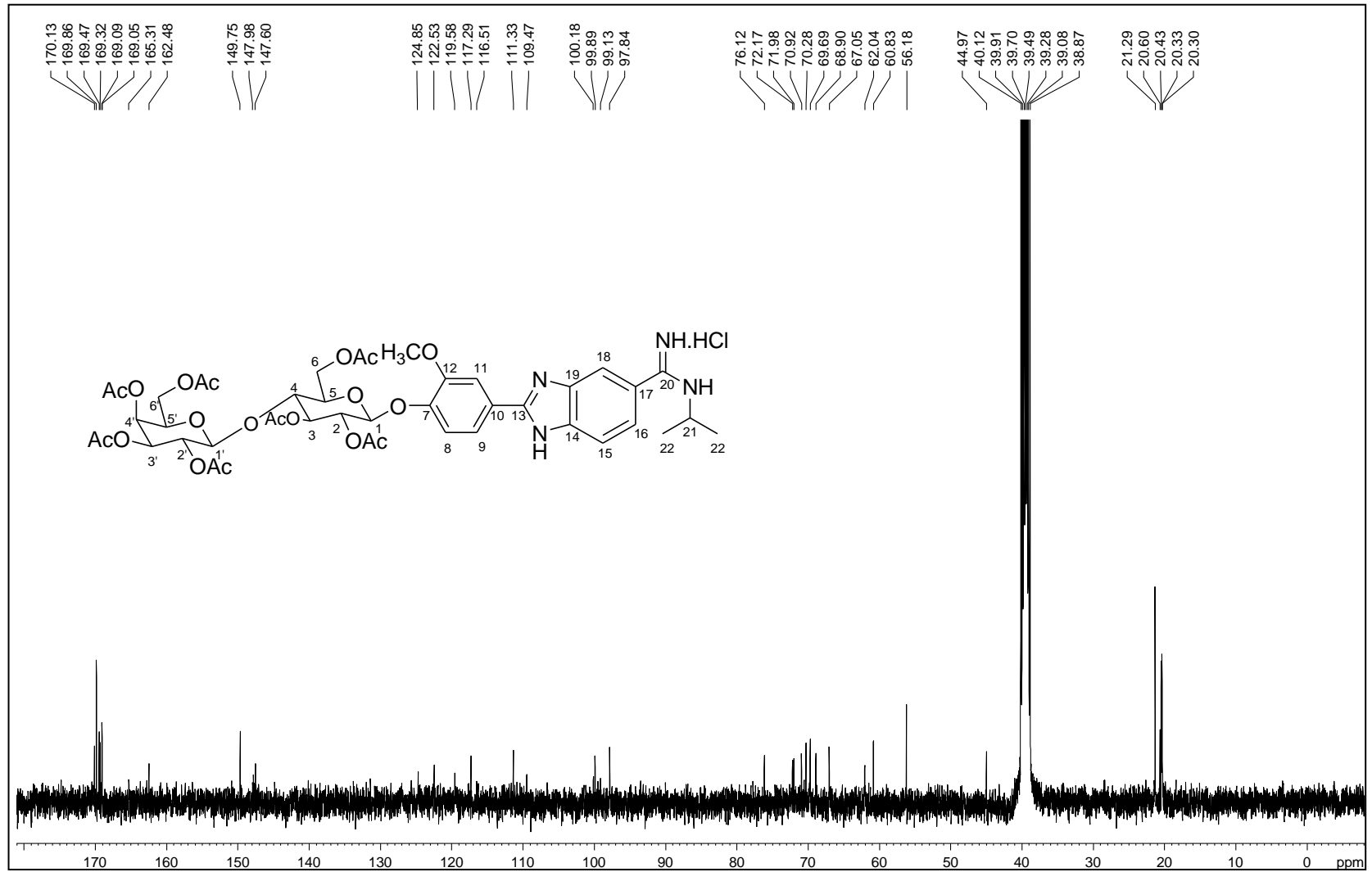
Figura A.58 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 17 (100 MHz, DMSO).

Figura A.59 - Espectro DEPT 135 de 17 (100 MHz, DMSO).

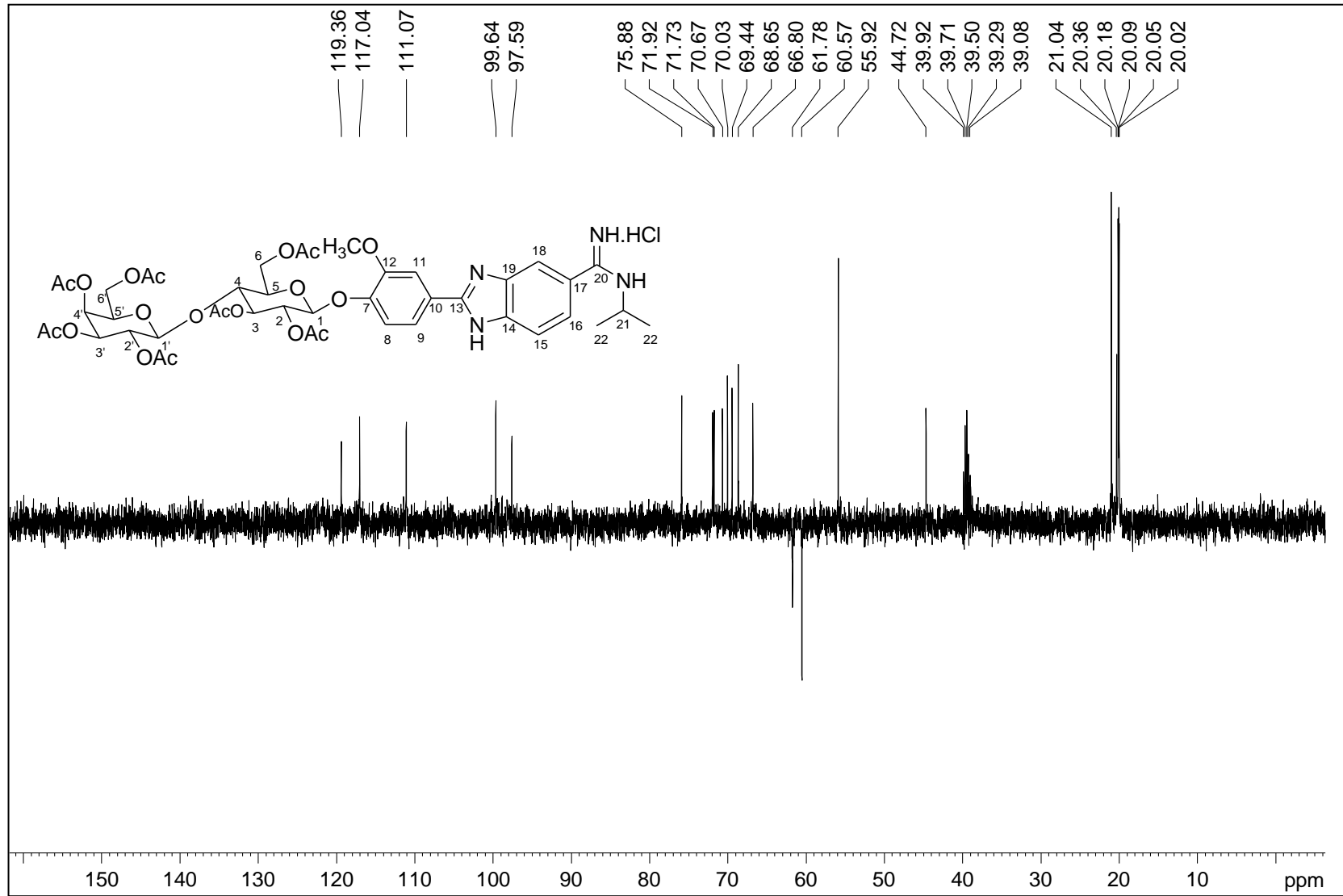


Figura A.60 - Espectro no infravermelho de 18.

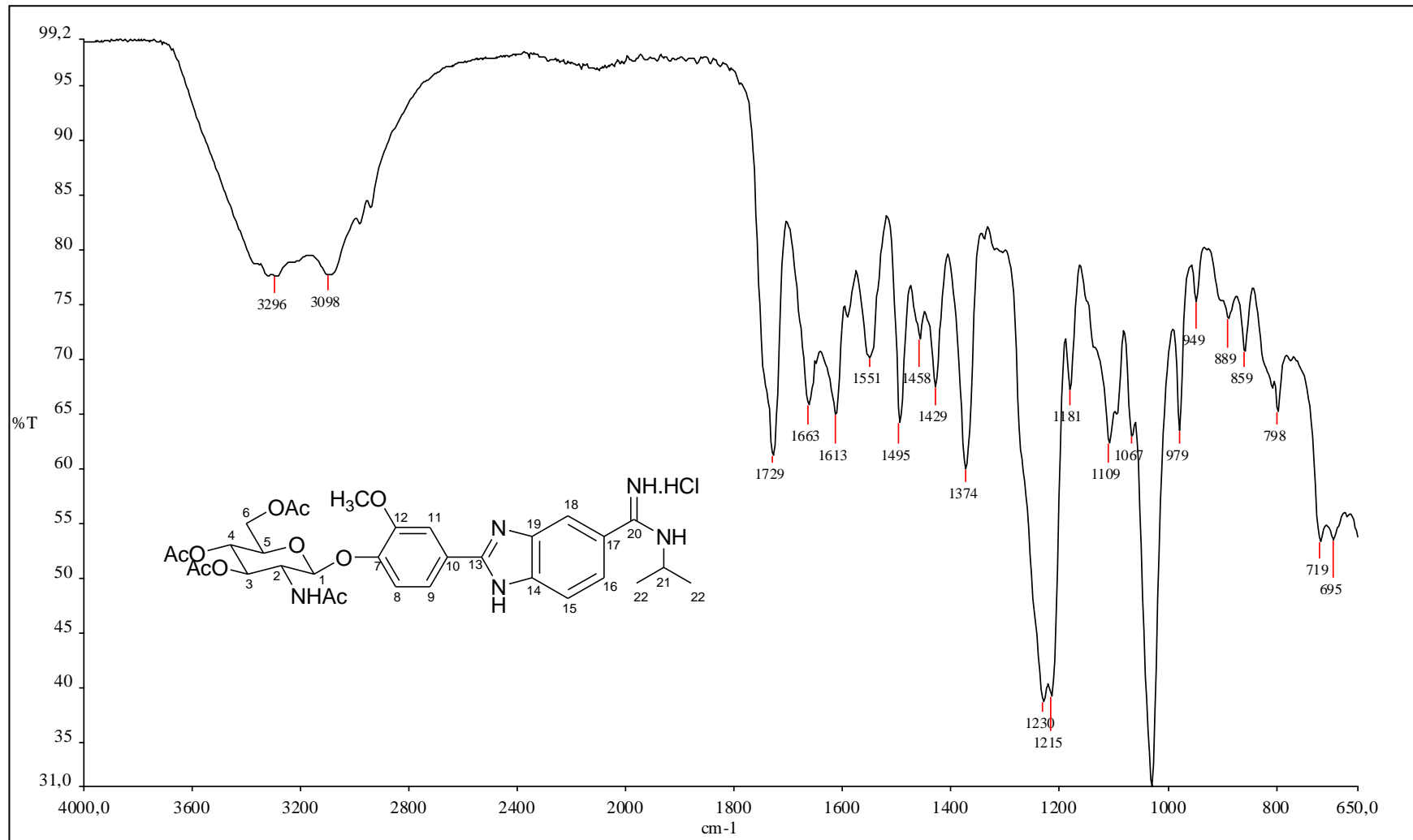


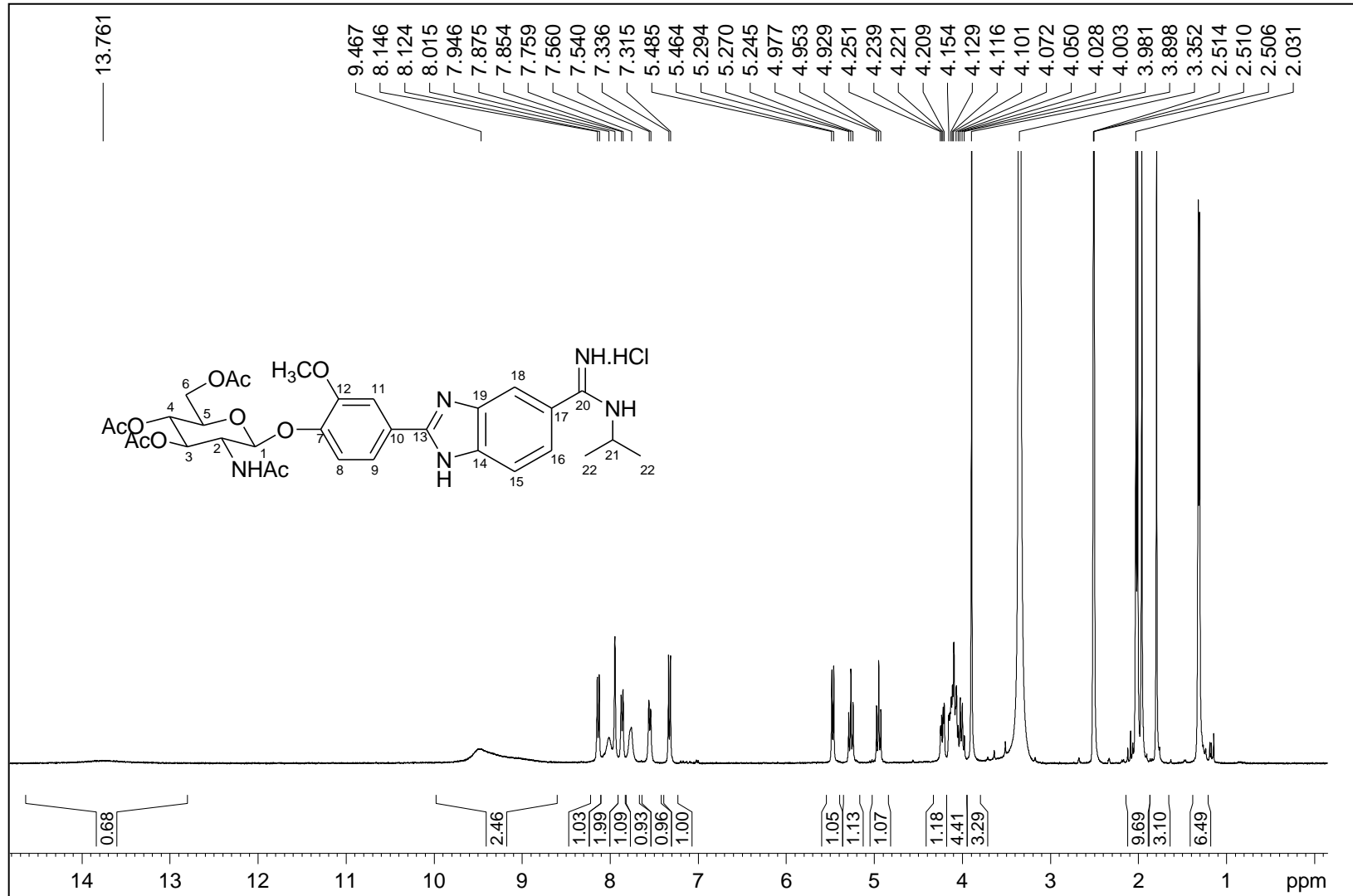
Figura A.61 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 18 (400 MHz, DMSO).

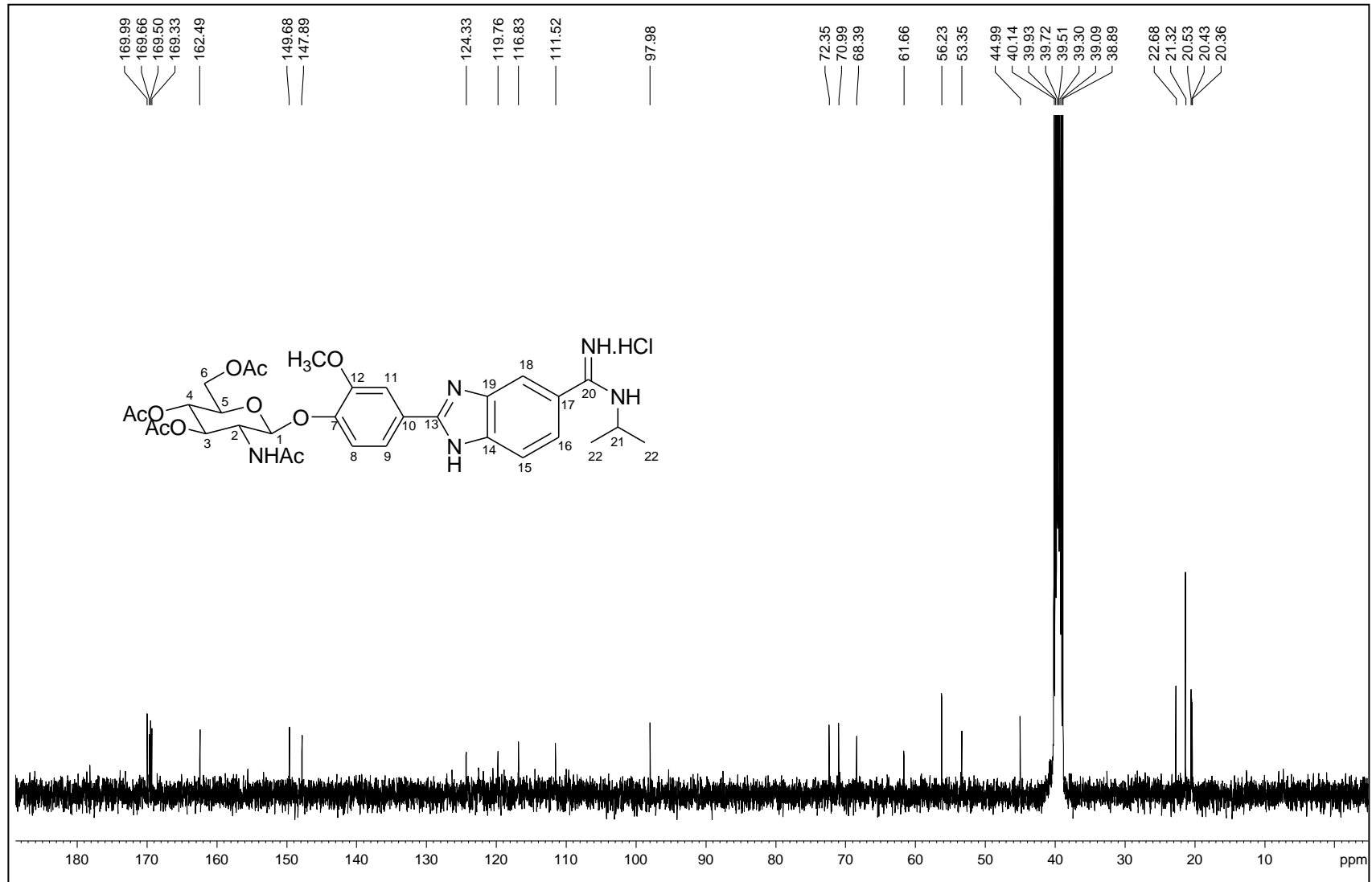
Figura A.62 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 18 (100 MHz, DMSO).

Figura A.63 - Espectro DEPT 135 de 18 (100 MHz, DMSO).

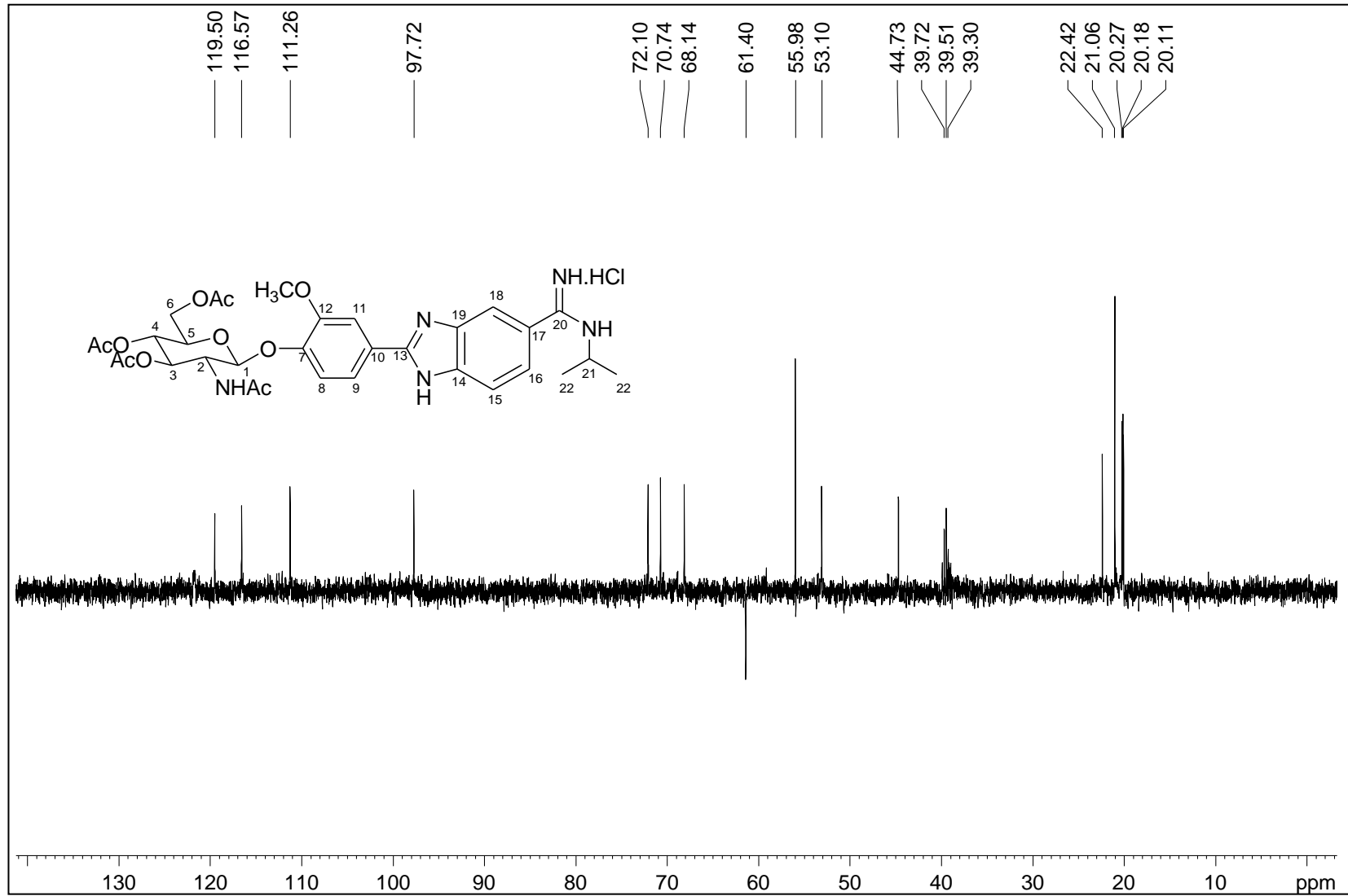




Figura A.64 - Espectro no infravermelho de 19.

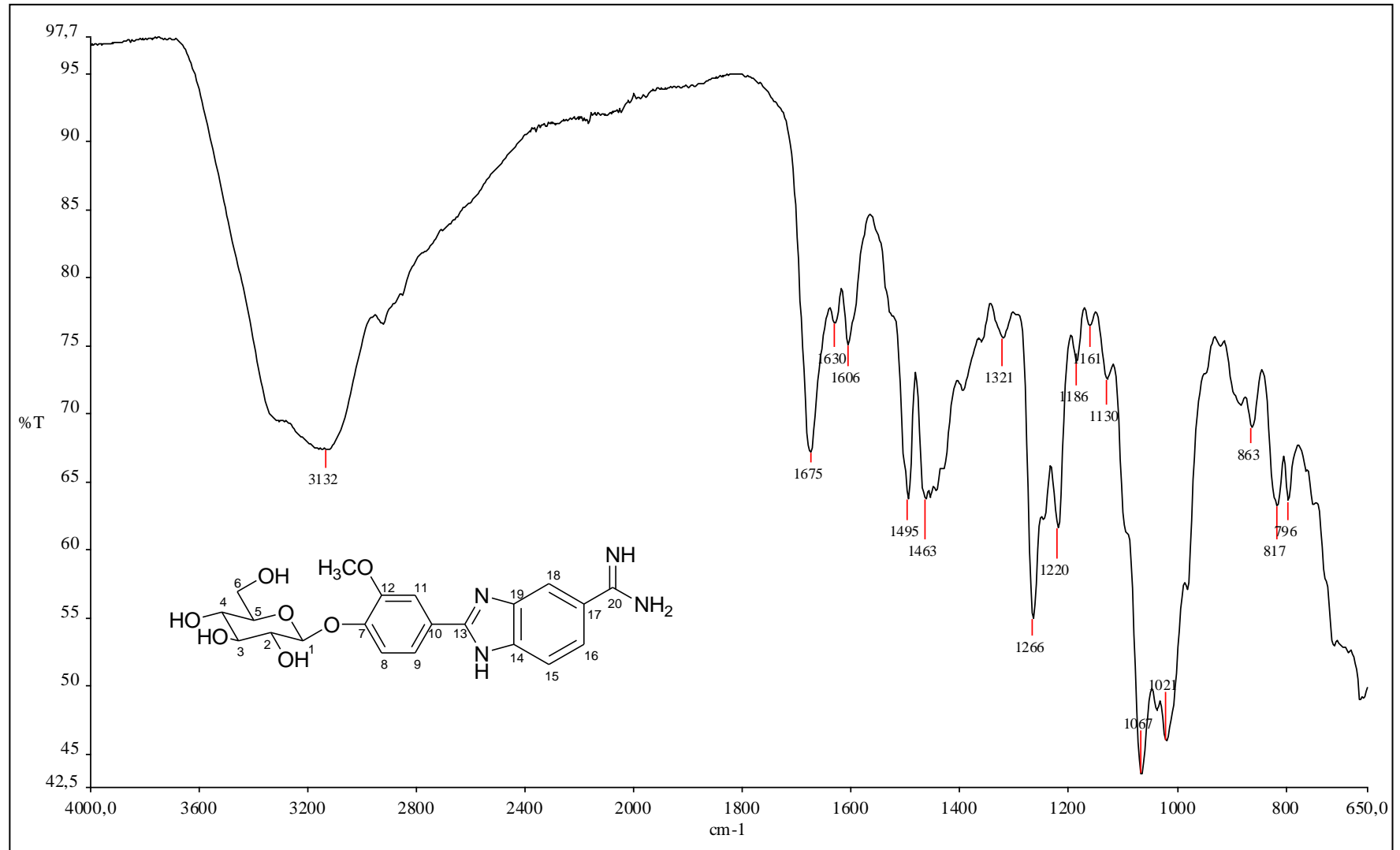


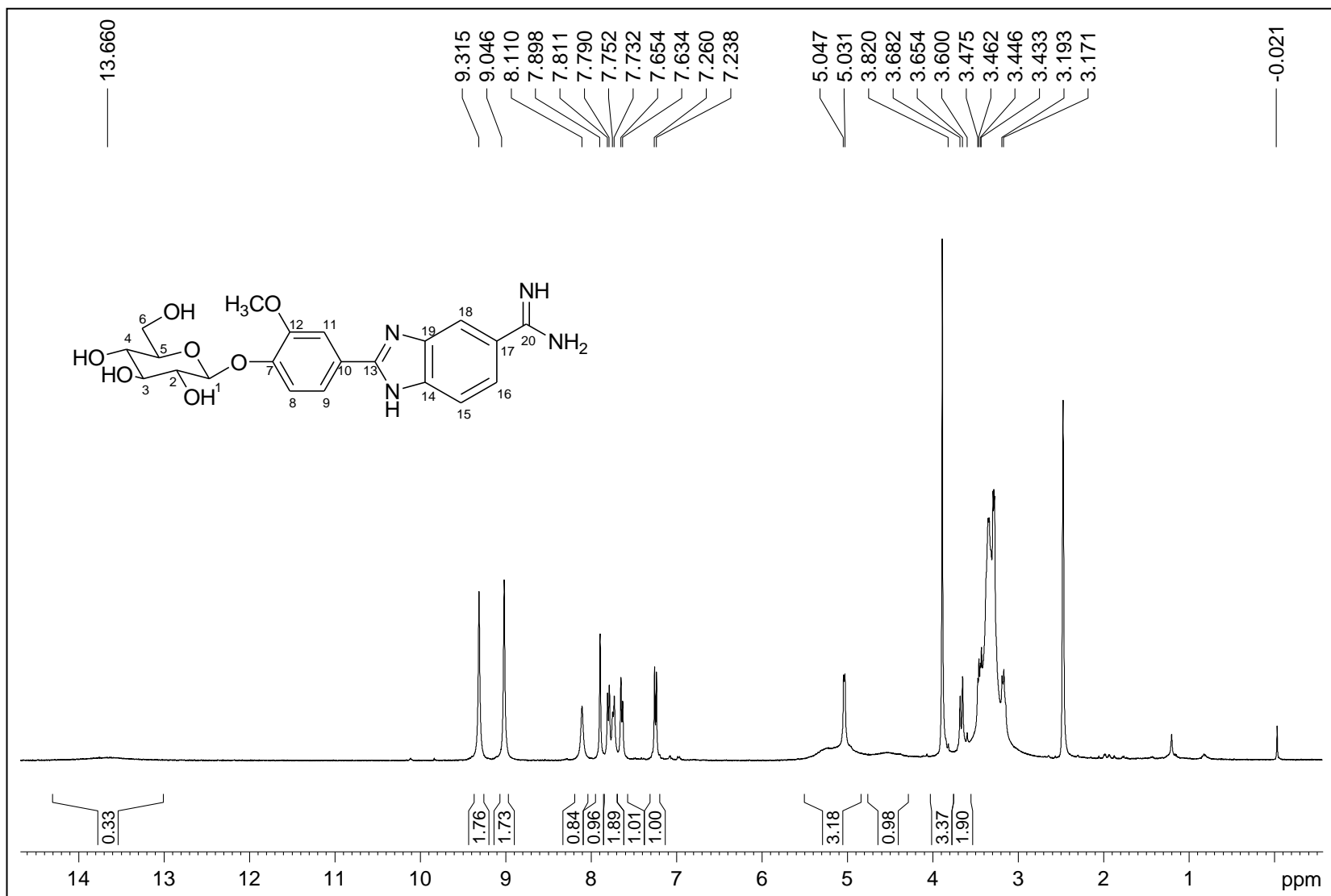
Figura A.65 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 19 (400 MHz, DMSO).

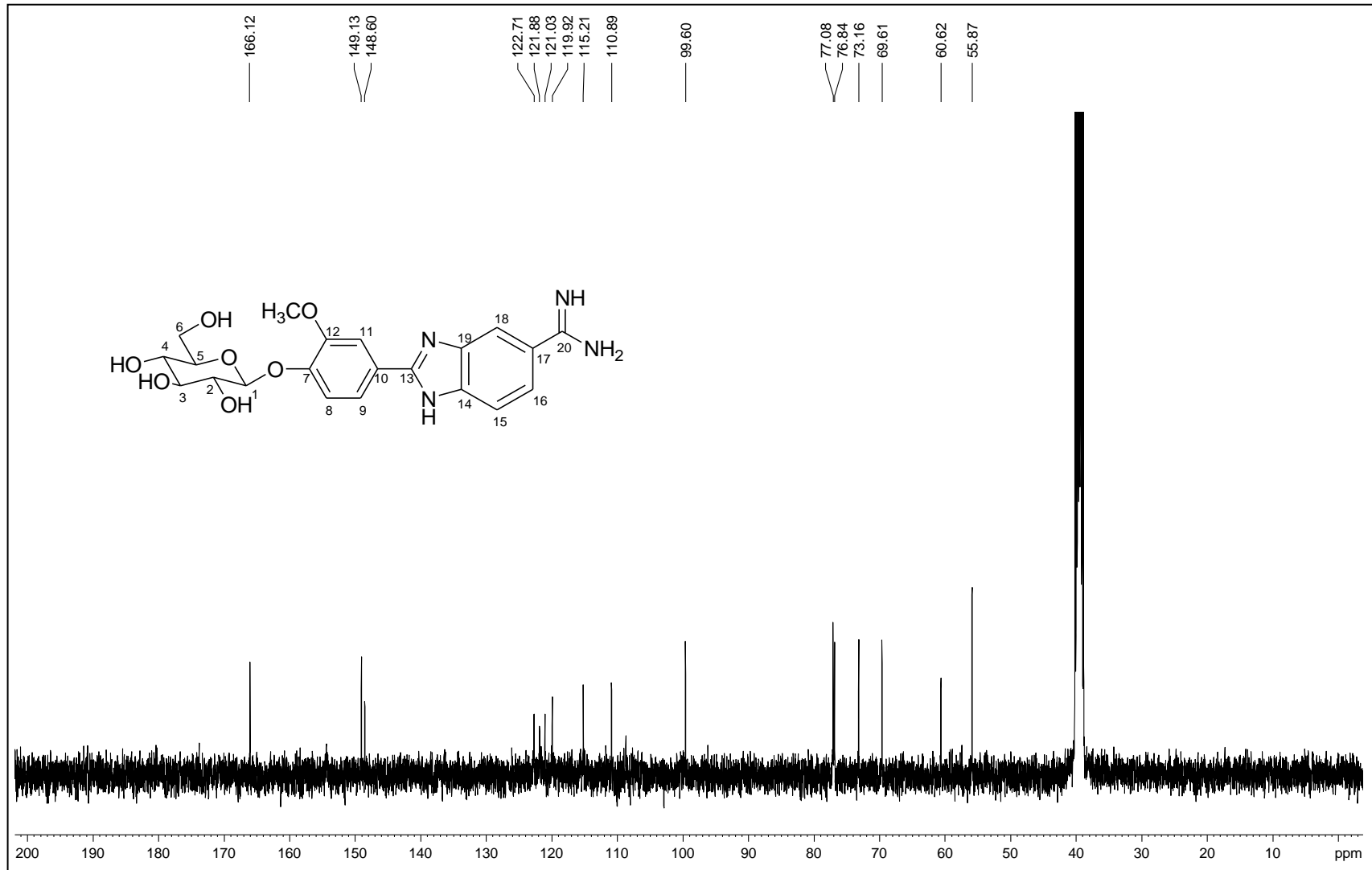
Figura A.66 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 19 (100 MHz, DMSO).

Figura A.67 - Espectro DEPT 135 de 19 (100 MHz, DMSO).

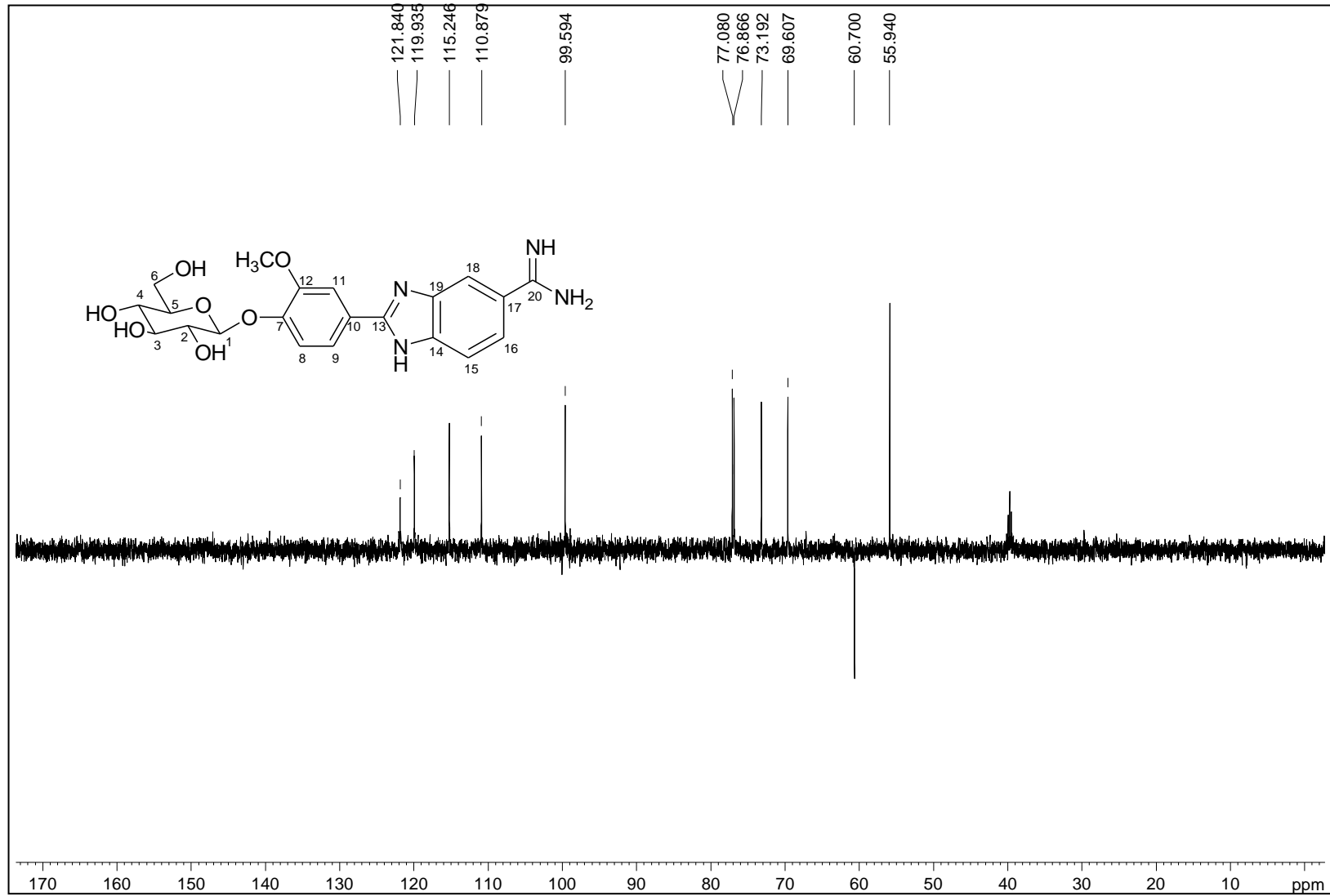


Figura A.68 - Espectro no infravermelho de 20.

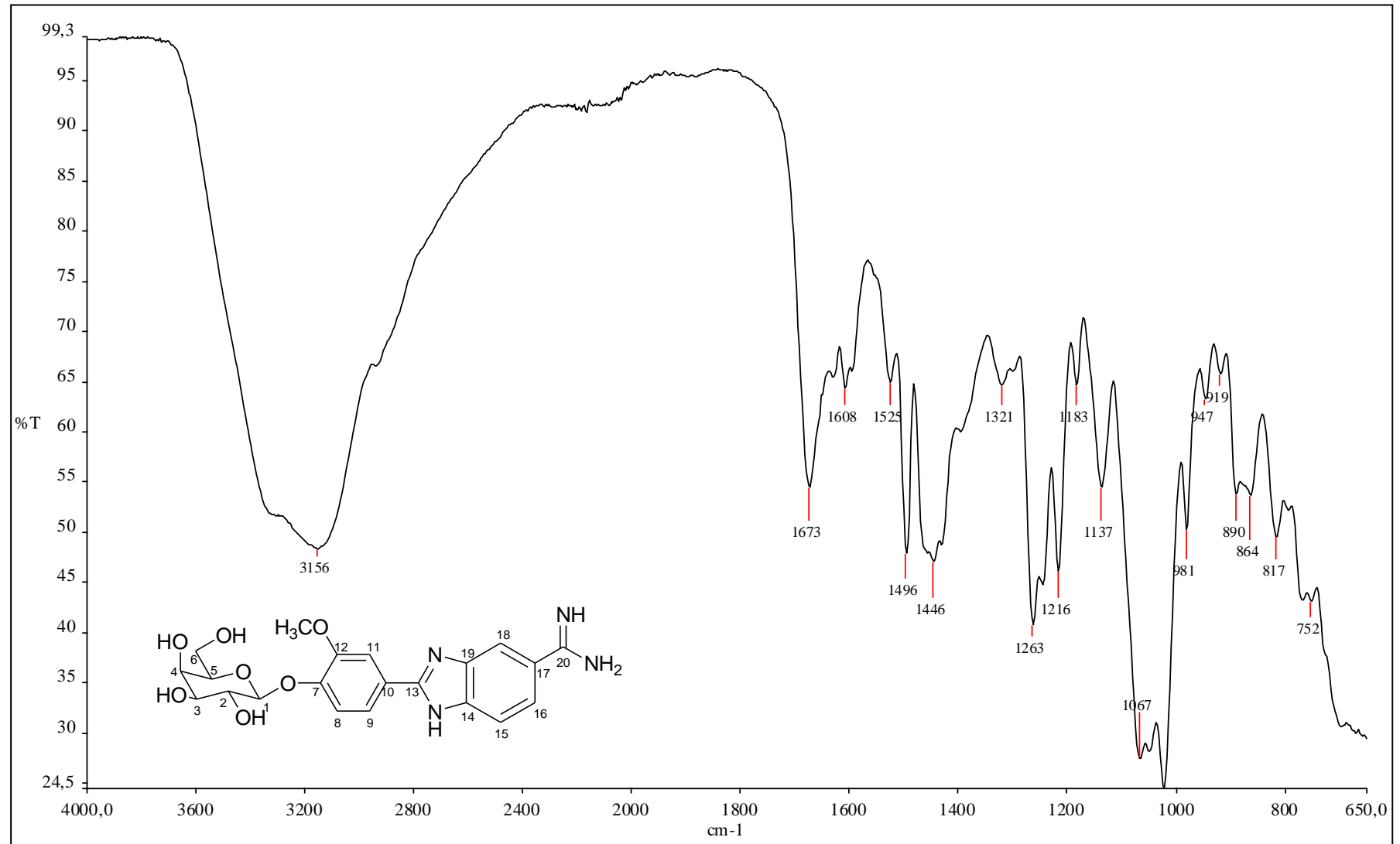


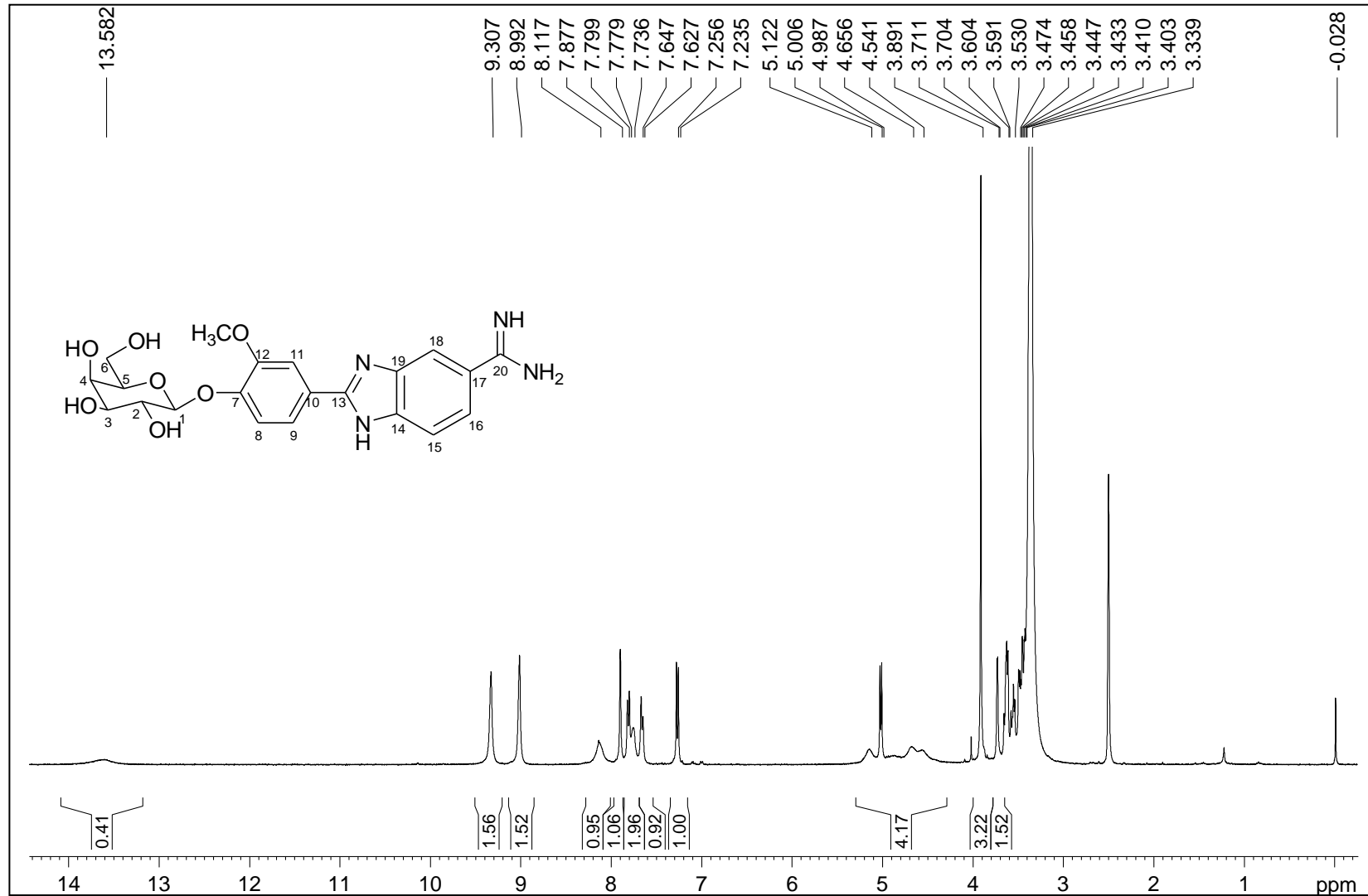
Figura A.69 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 20 (400 MHz, DMSO).

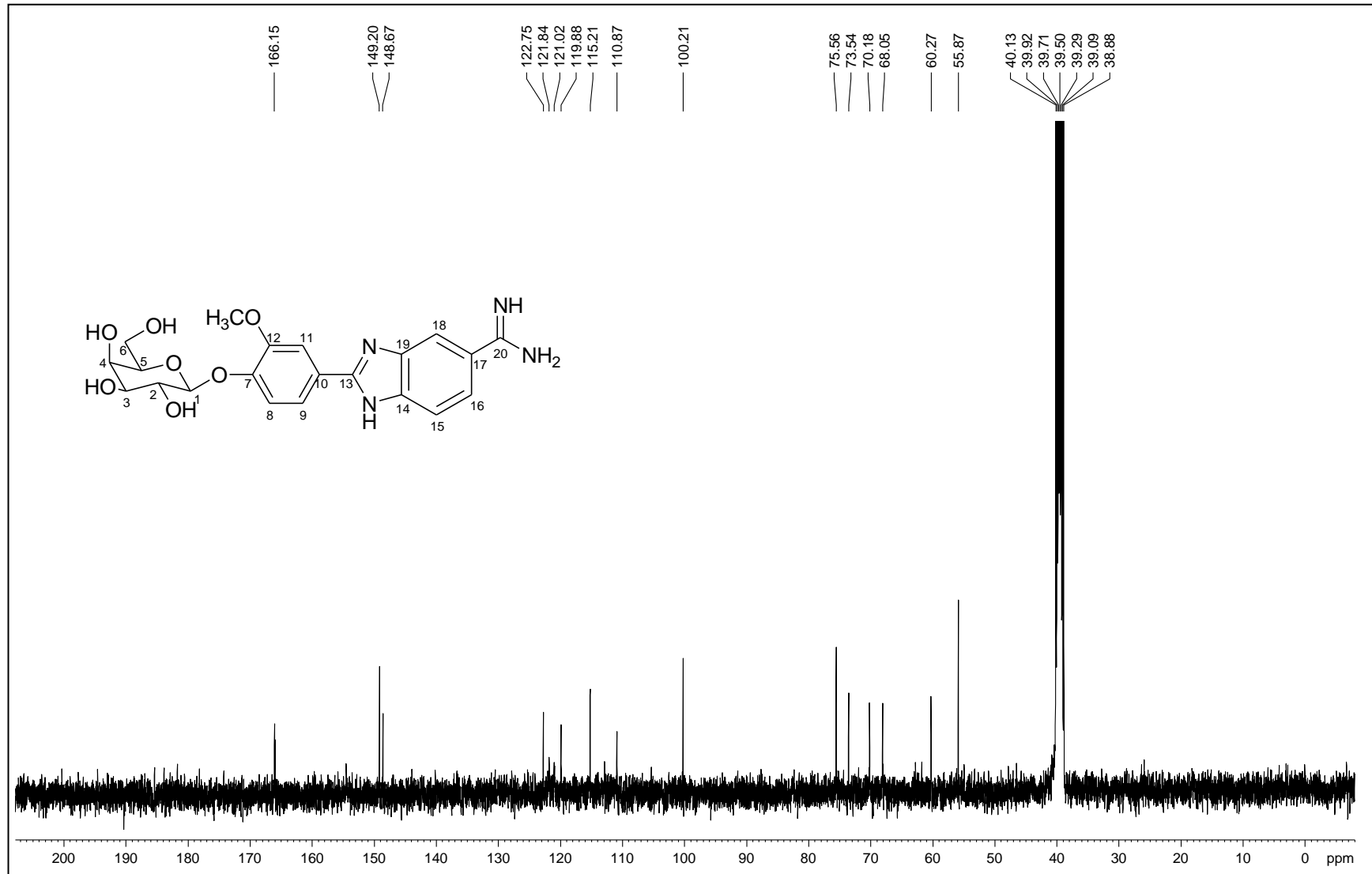
Figura A.70 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 20 (100 MHz, DMSO).

Figura A.71 - Espectro DEPT 135 de 20 (100 MHz, DMSO).

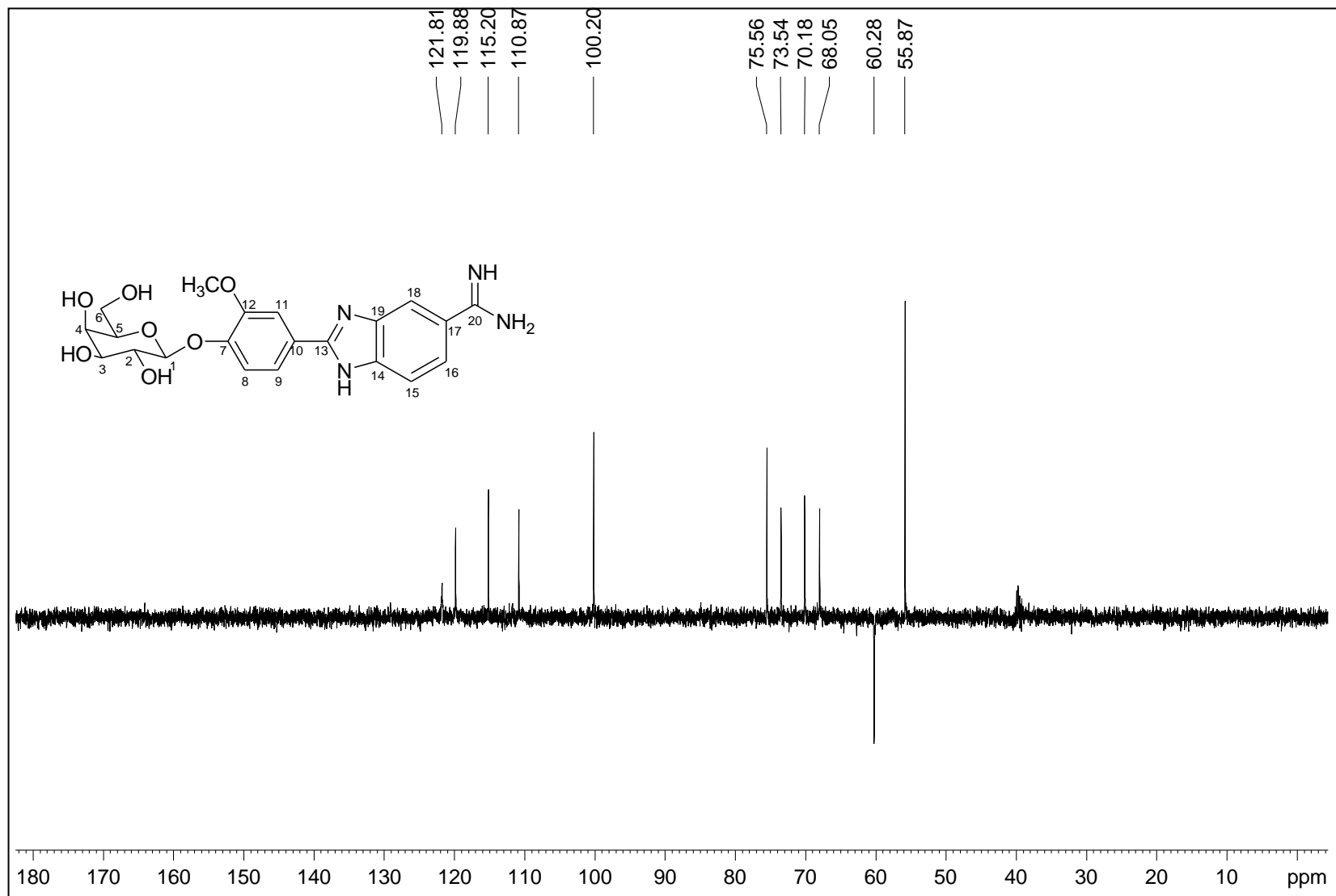




Figura A.72 - Espectro no infravermelho de 21.

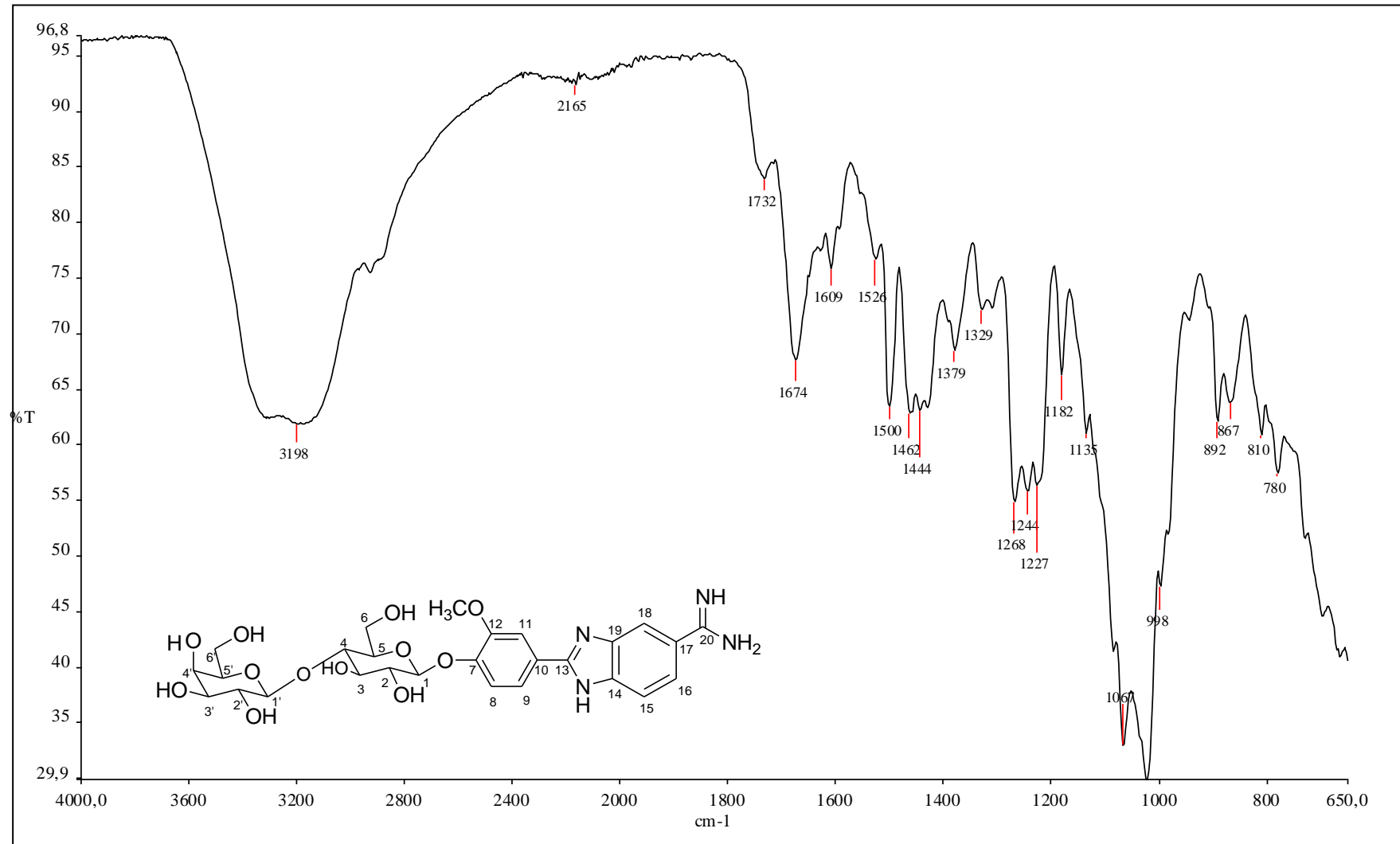


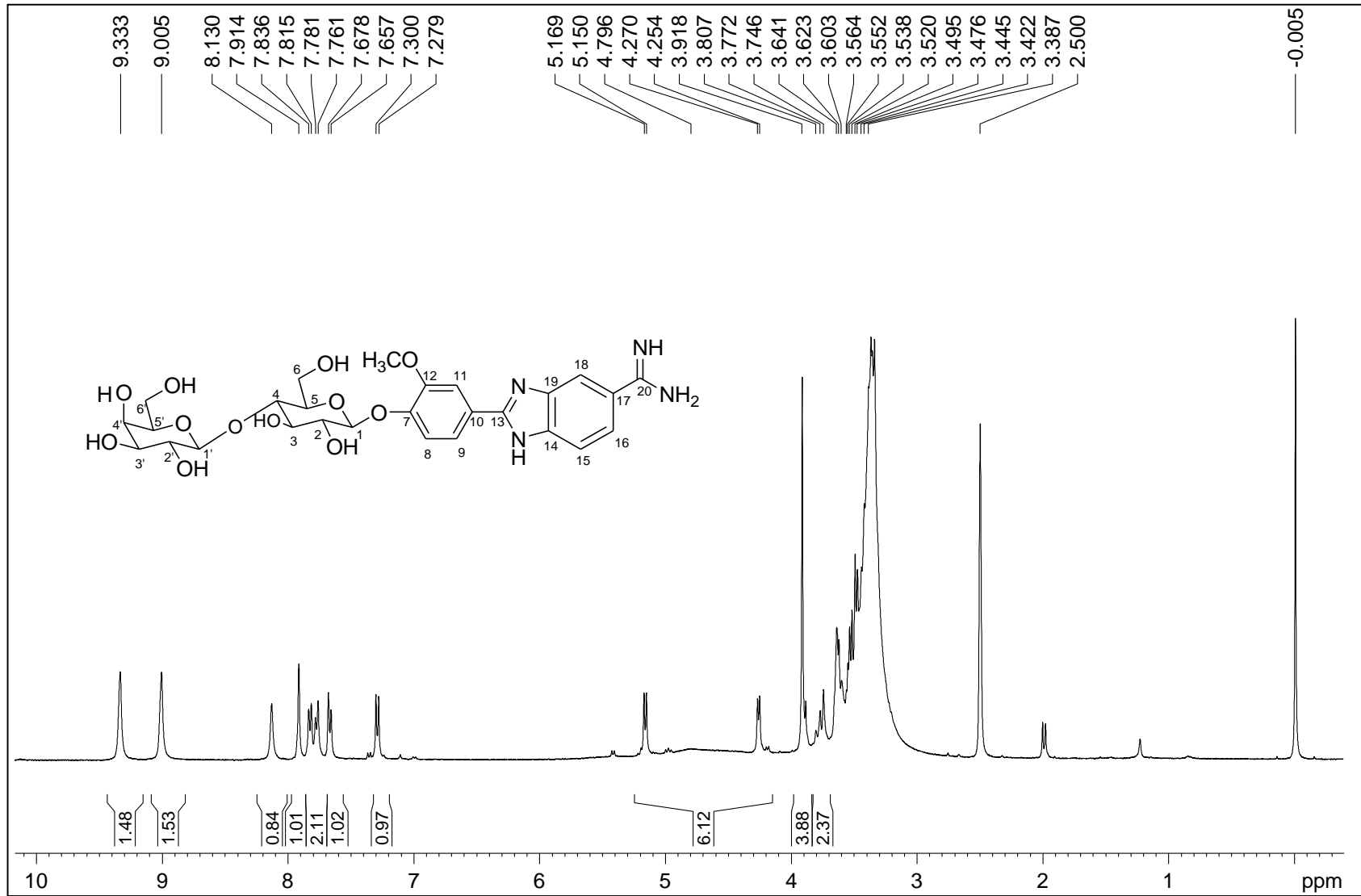
Figura A.73 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 21 (400 MHz, DMSO).

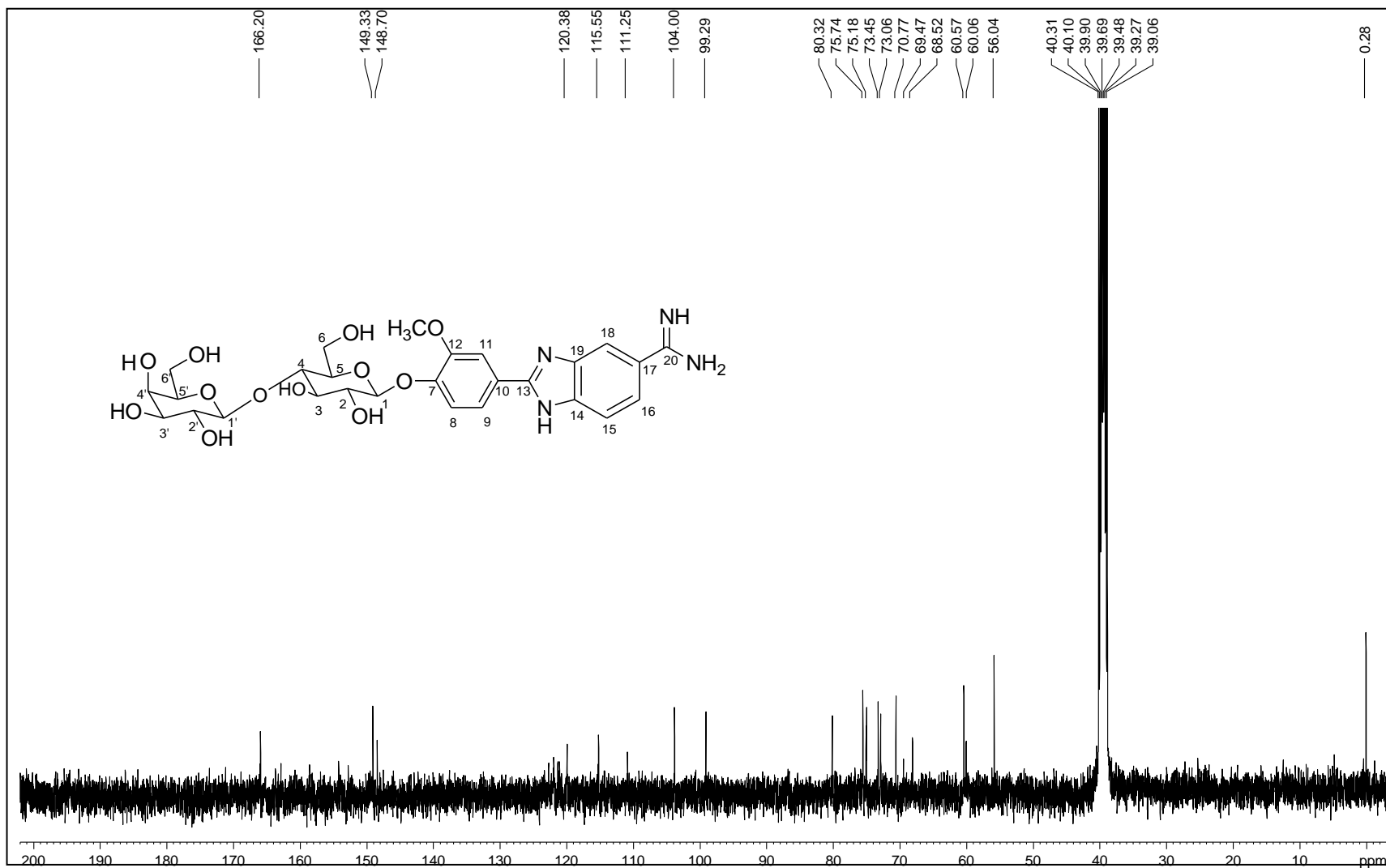
Figura A.74 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 21 (100 MHz, DMSO).

Figura A.75 - Espectro DEPT 135 de 21 (100 MHz, DMSO).

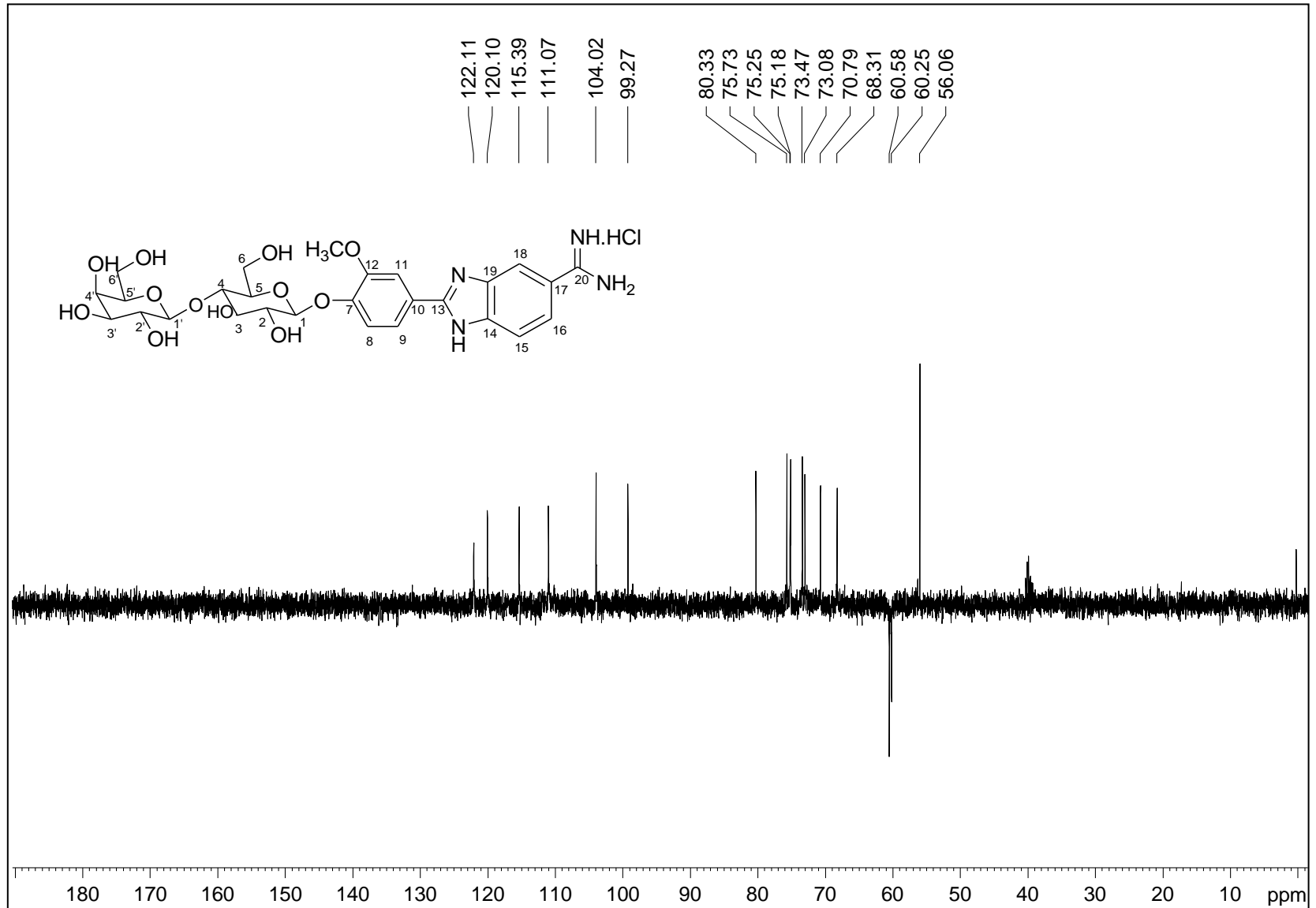


Figura A.76 - Espectro no infravermelho de 22.

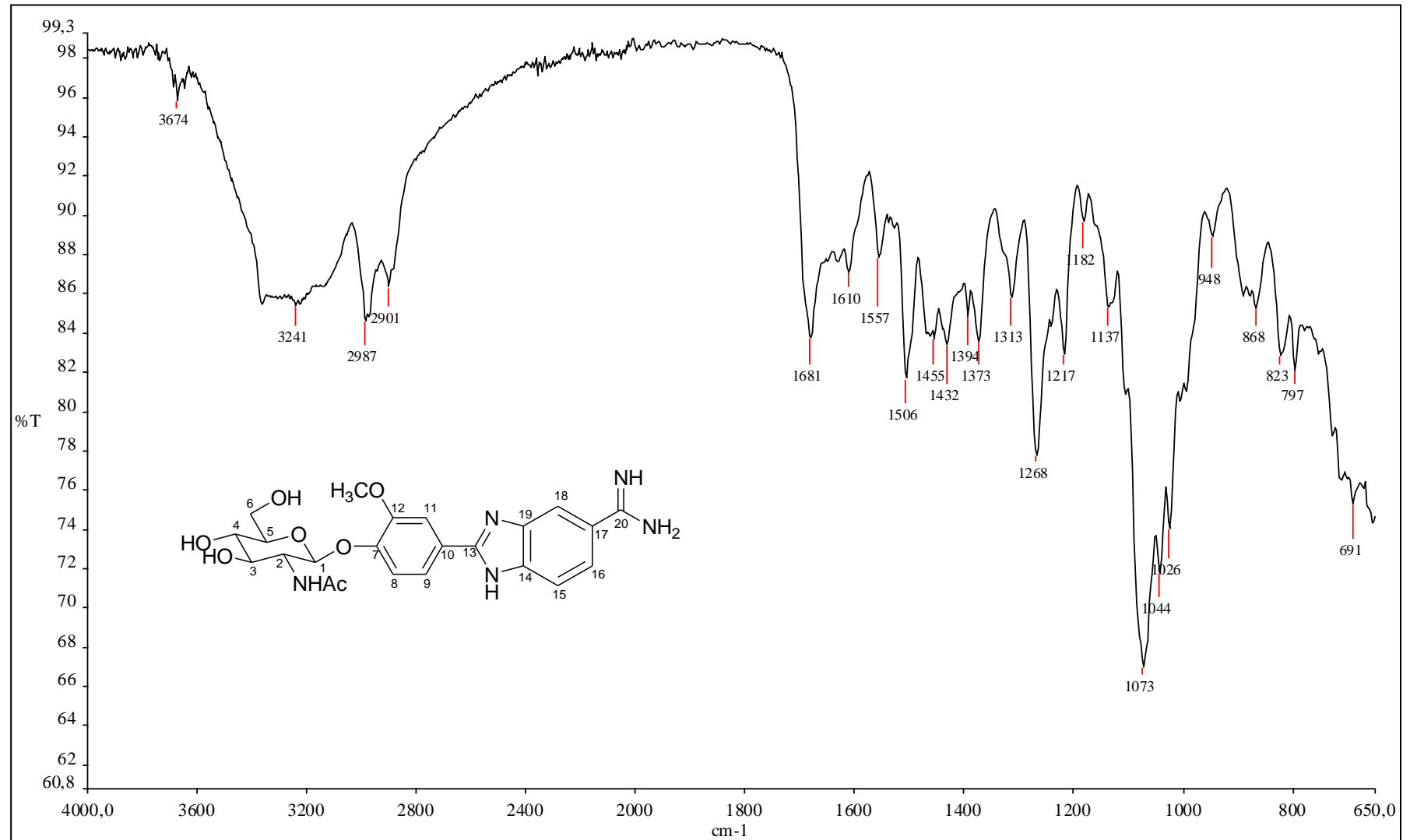


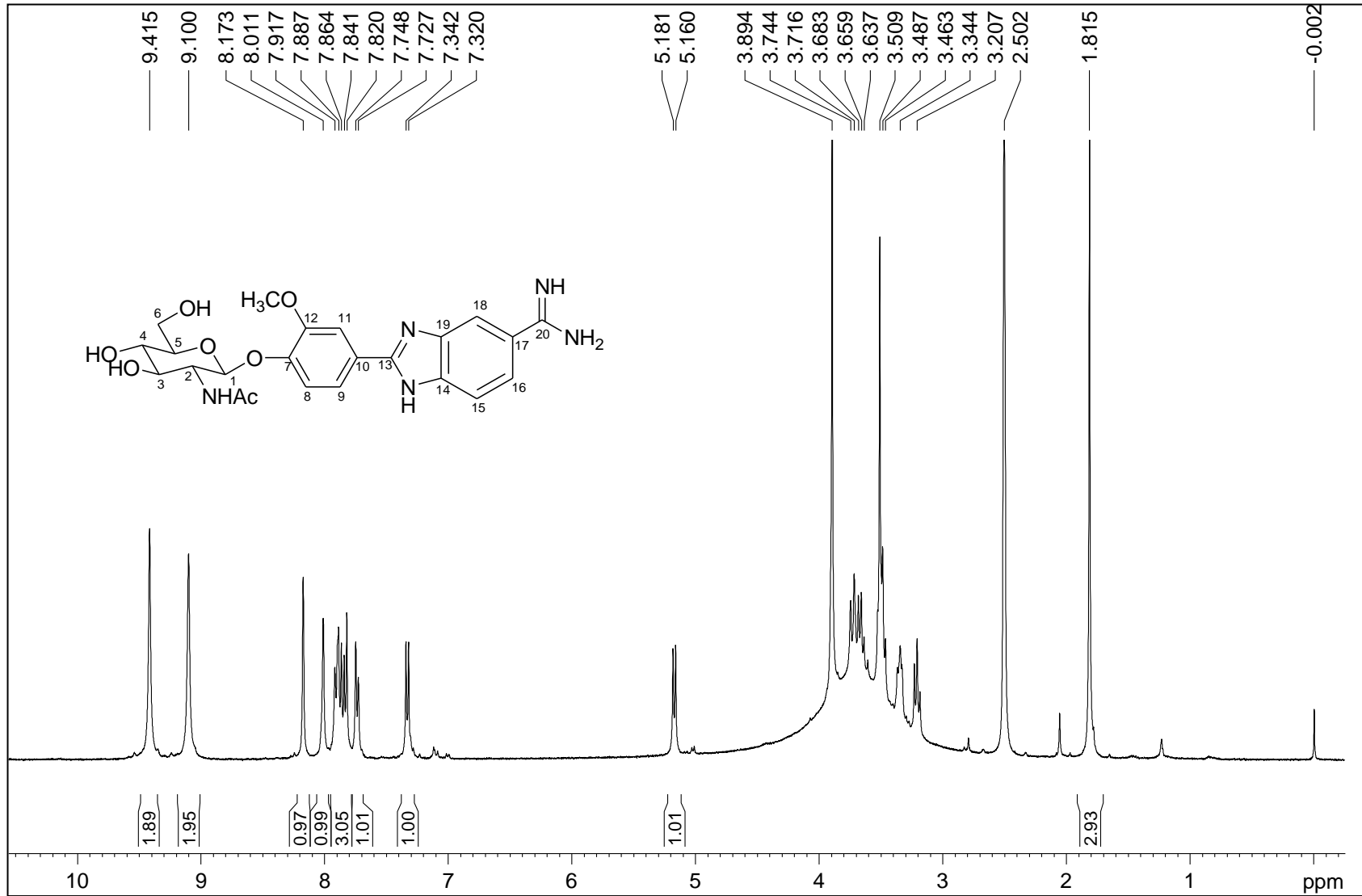
Figura A.77 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 22 (400 MHz, DMSO).

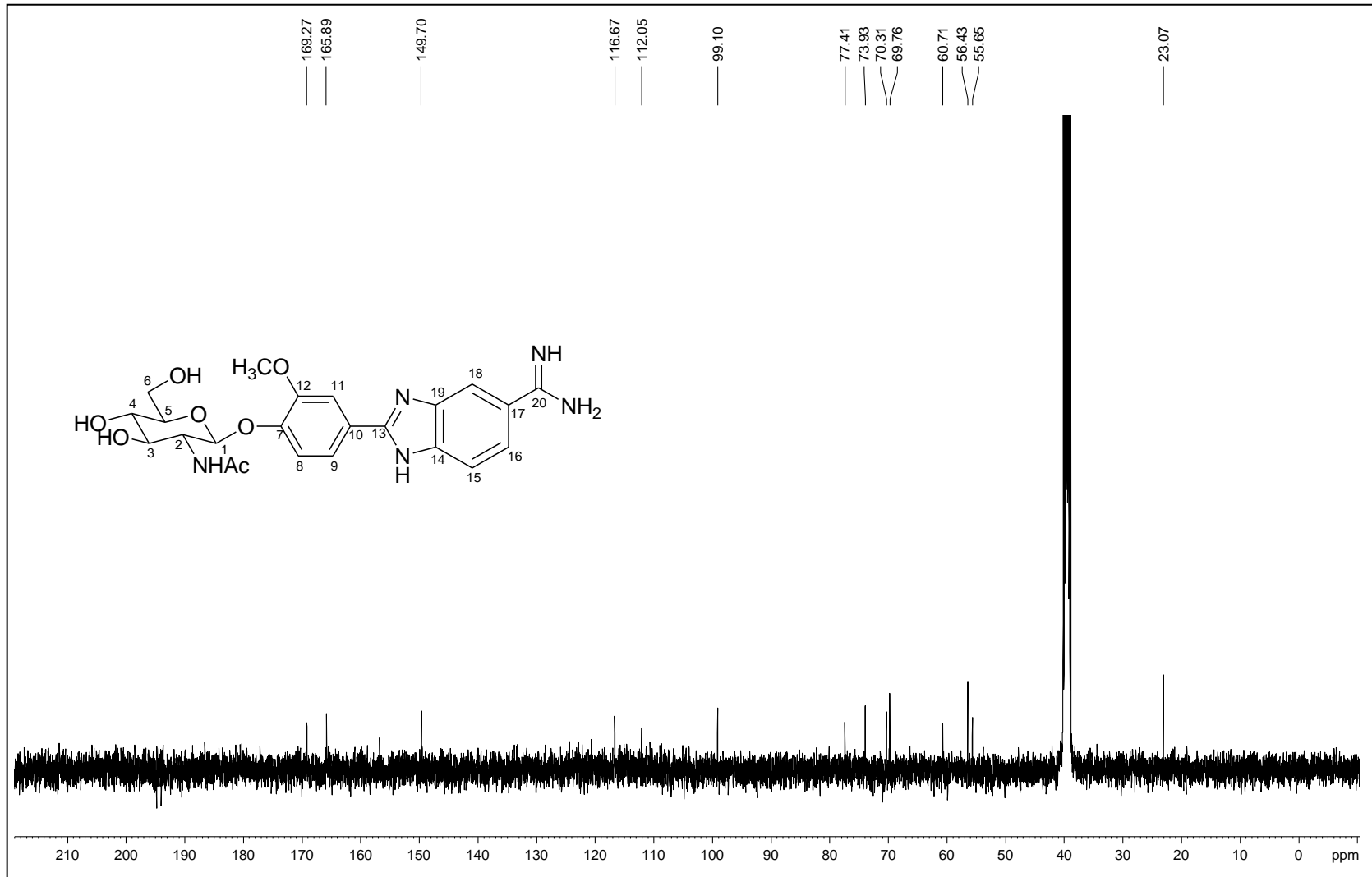
Figura A.78 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 22 (100 MHz, DMSO).

Figura A.79 - Espectro DEPT 135 de 22 (100 MHz, DMSO).

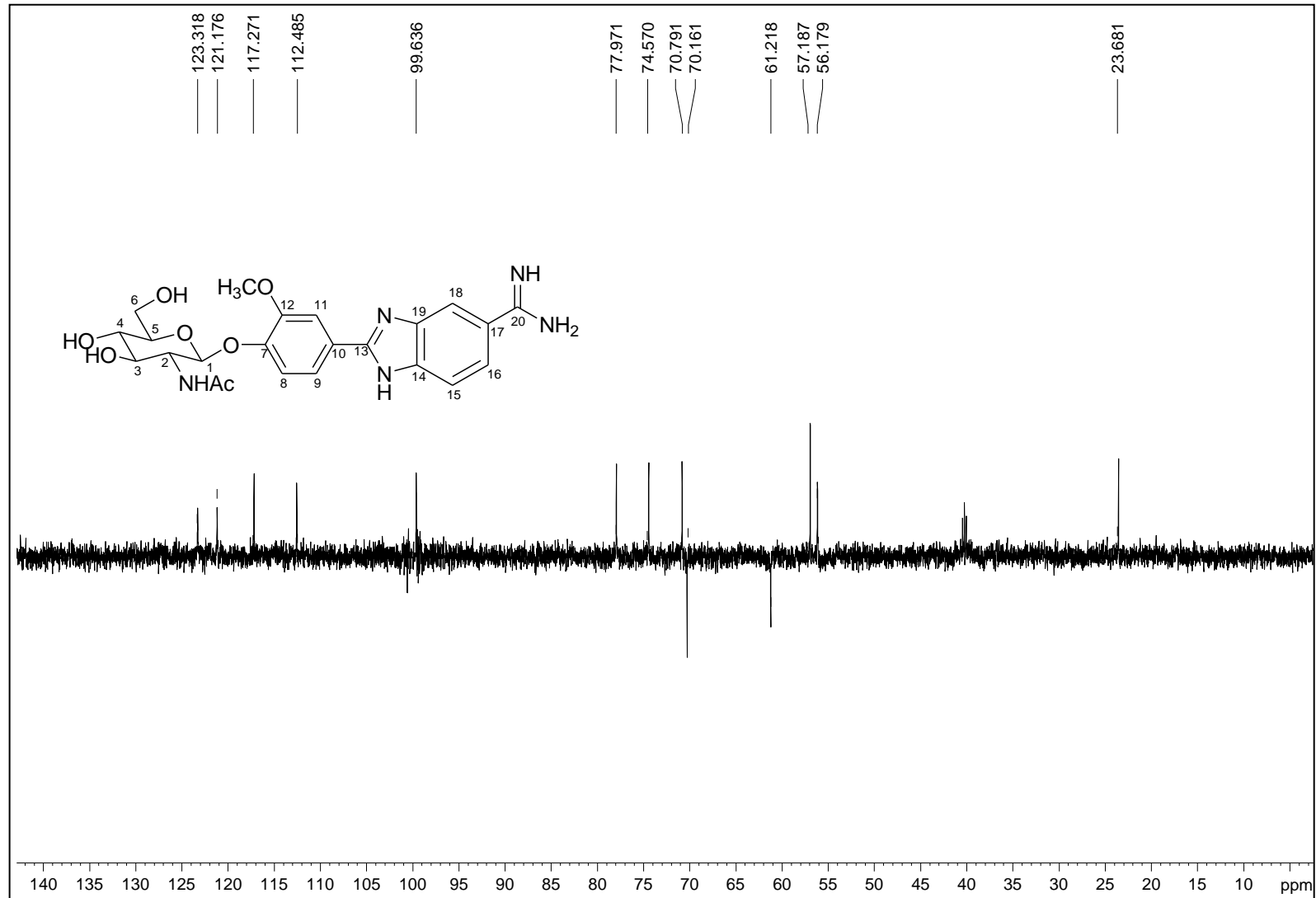




Figura A.80 - Espectro no infravermelho de 23.

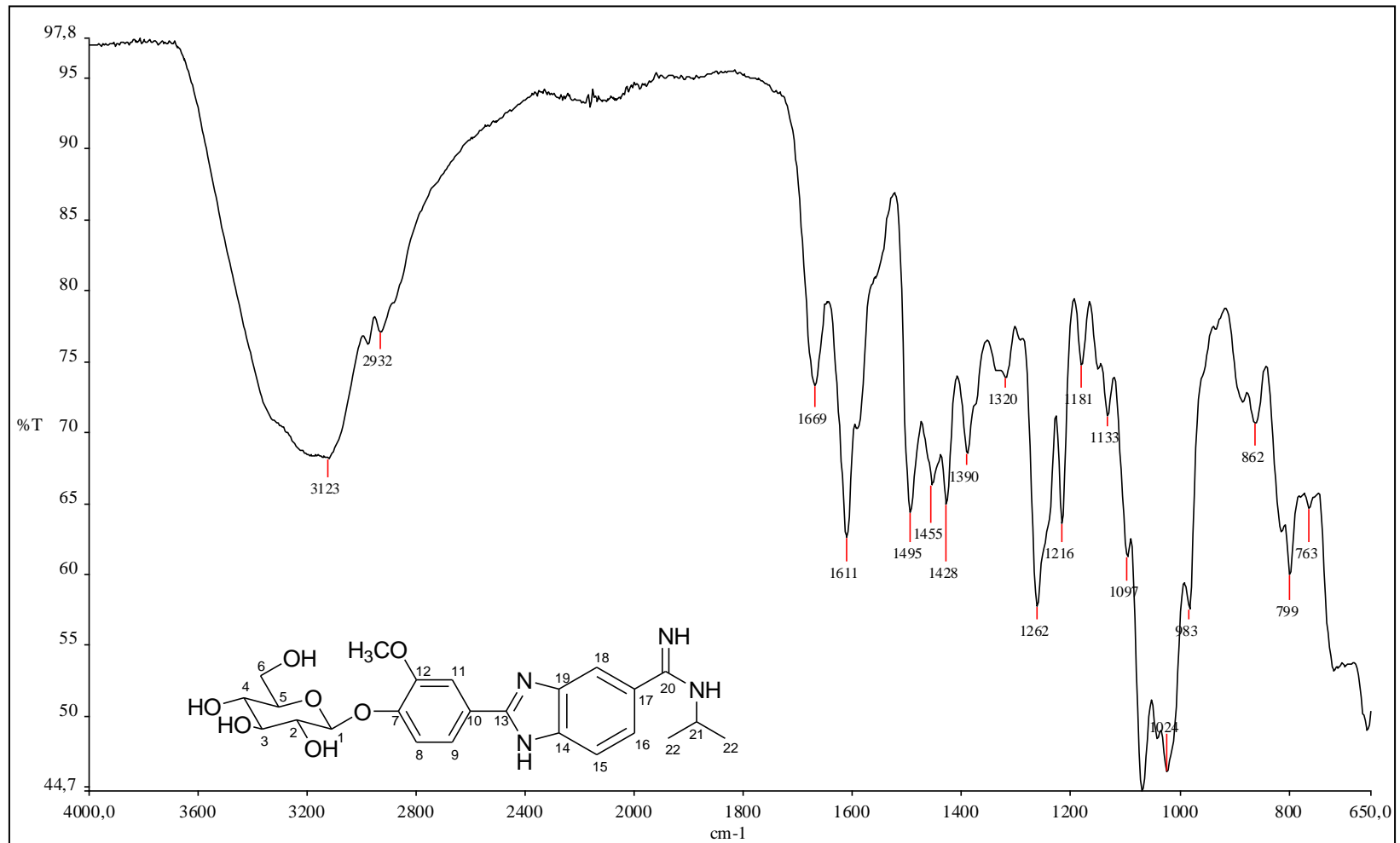


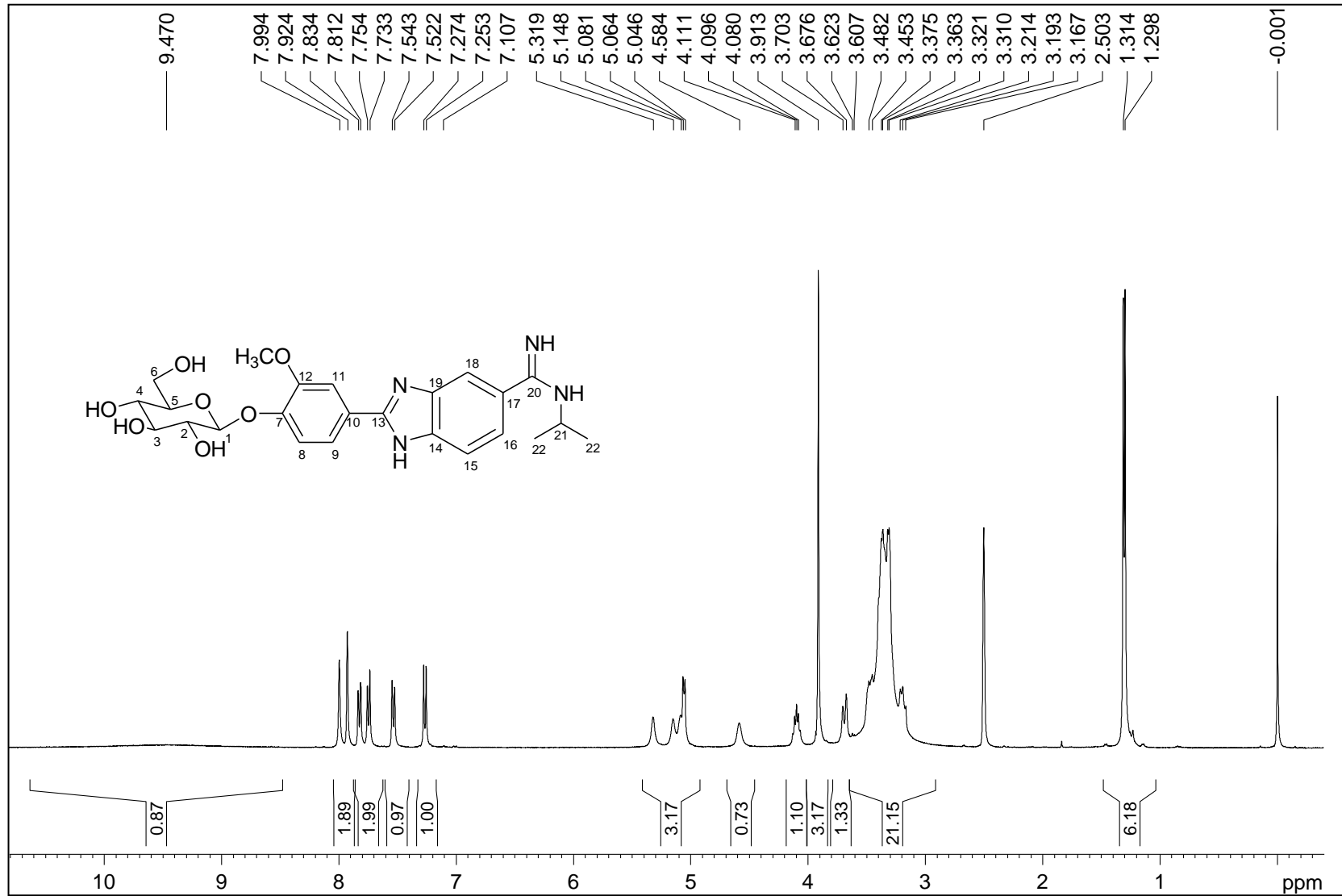
Figura A.81 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 23 (400 MHz, DMSO).

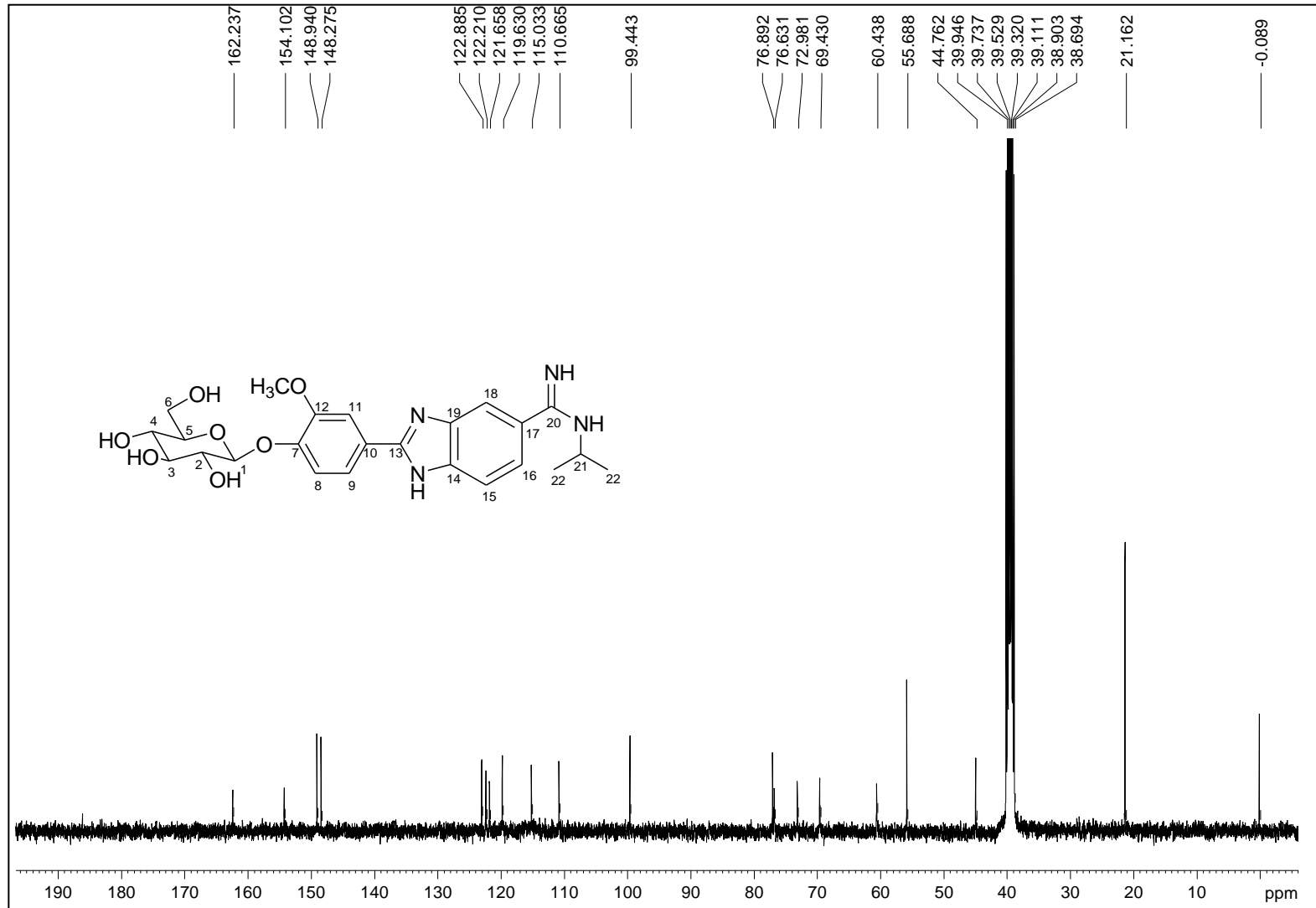
Figura A.82 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 23 (100 MHz, DMSO).

Figura A.83 - Espectro DEPT 135 de 23 (100 MHz, DMSO).

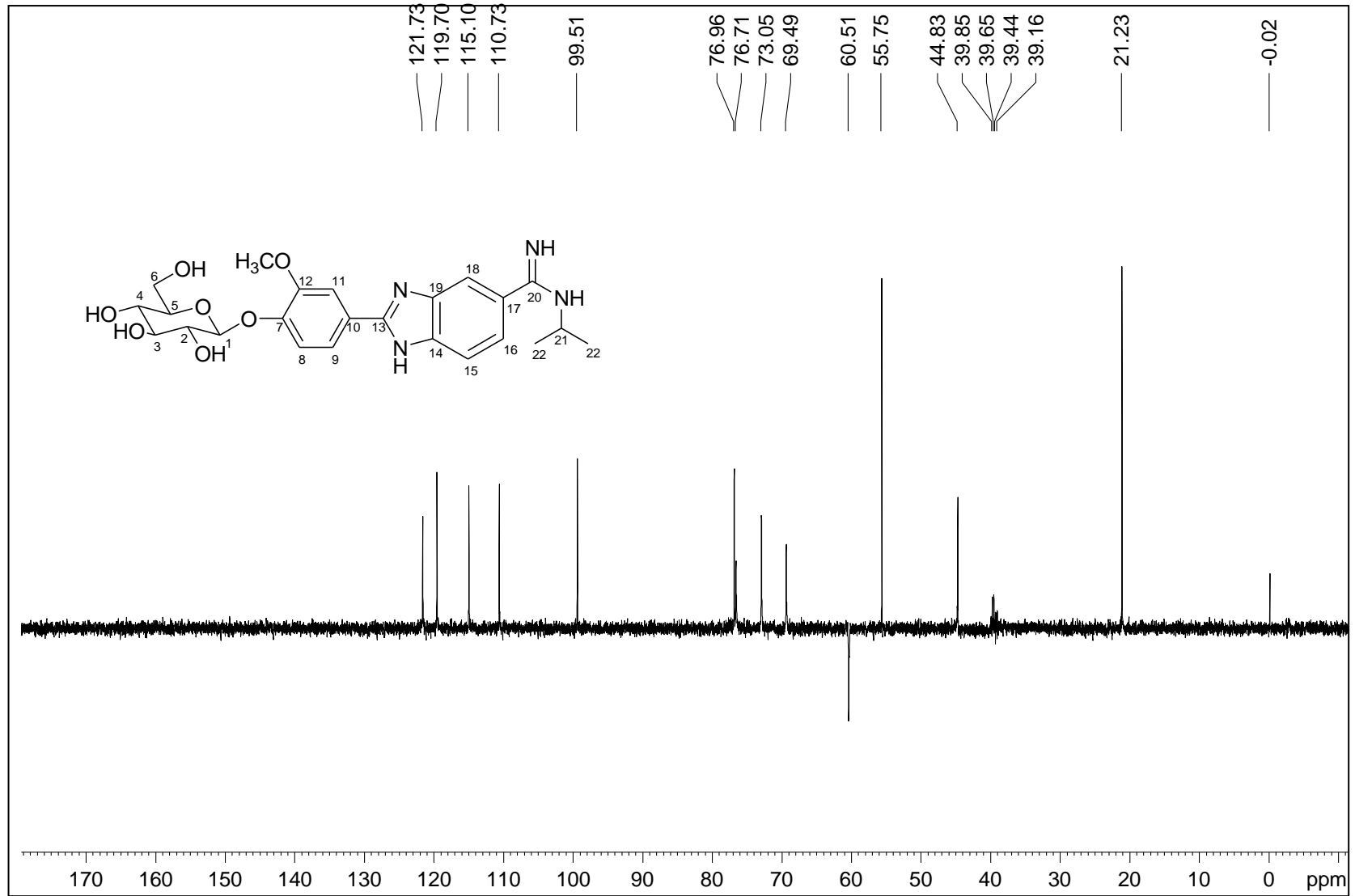


Figura A.84 - Espectro no infravermelho de 24.

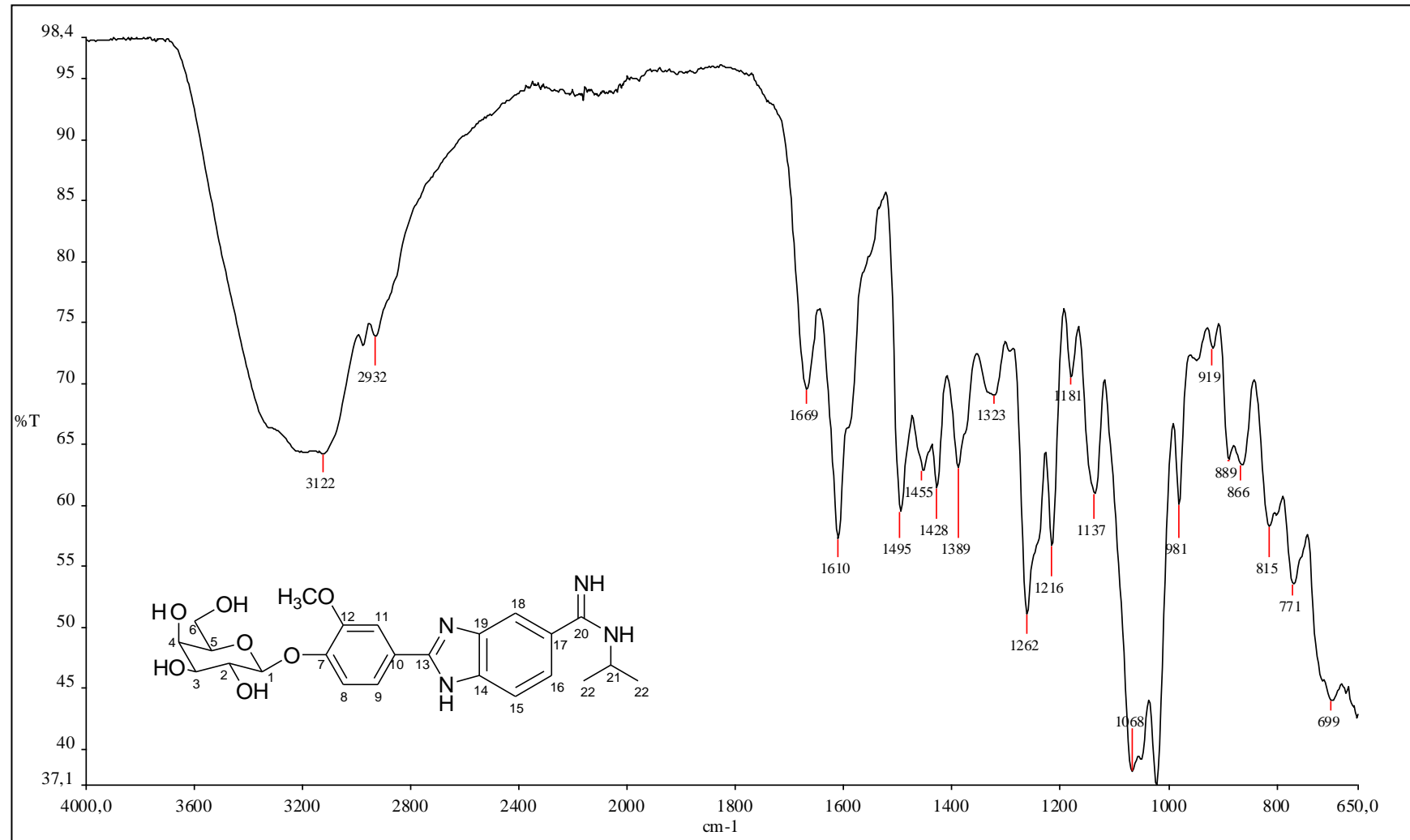


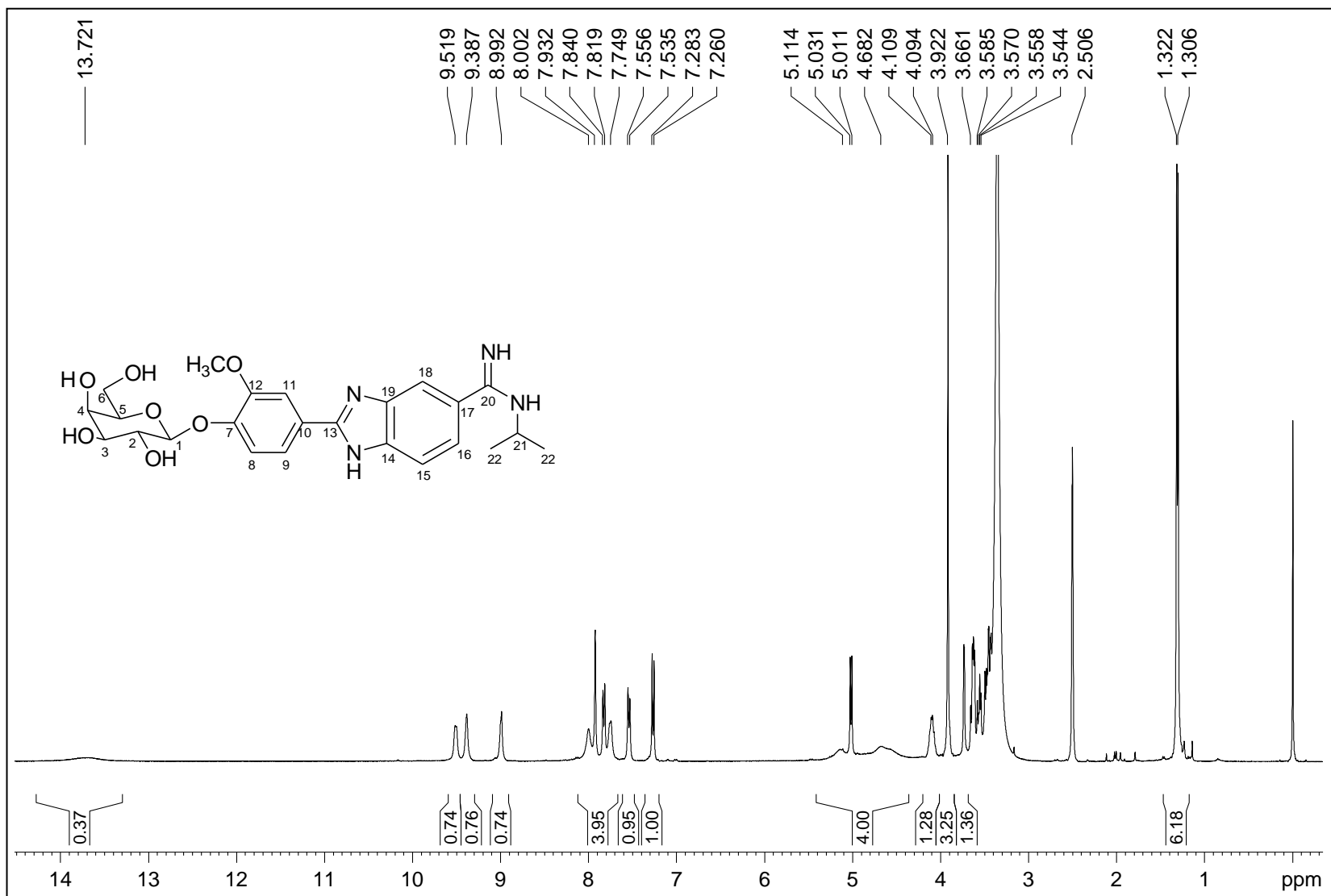
Figura A.85 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 24 (400 MHz, DMSO).

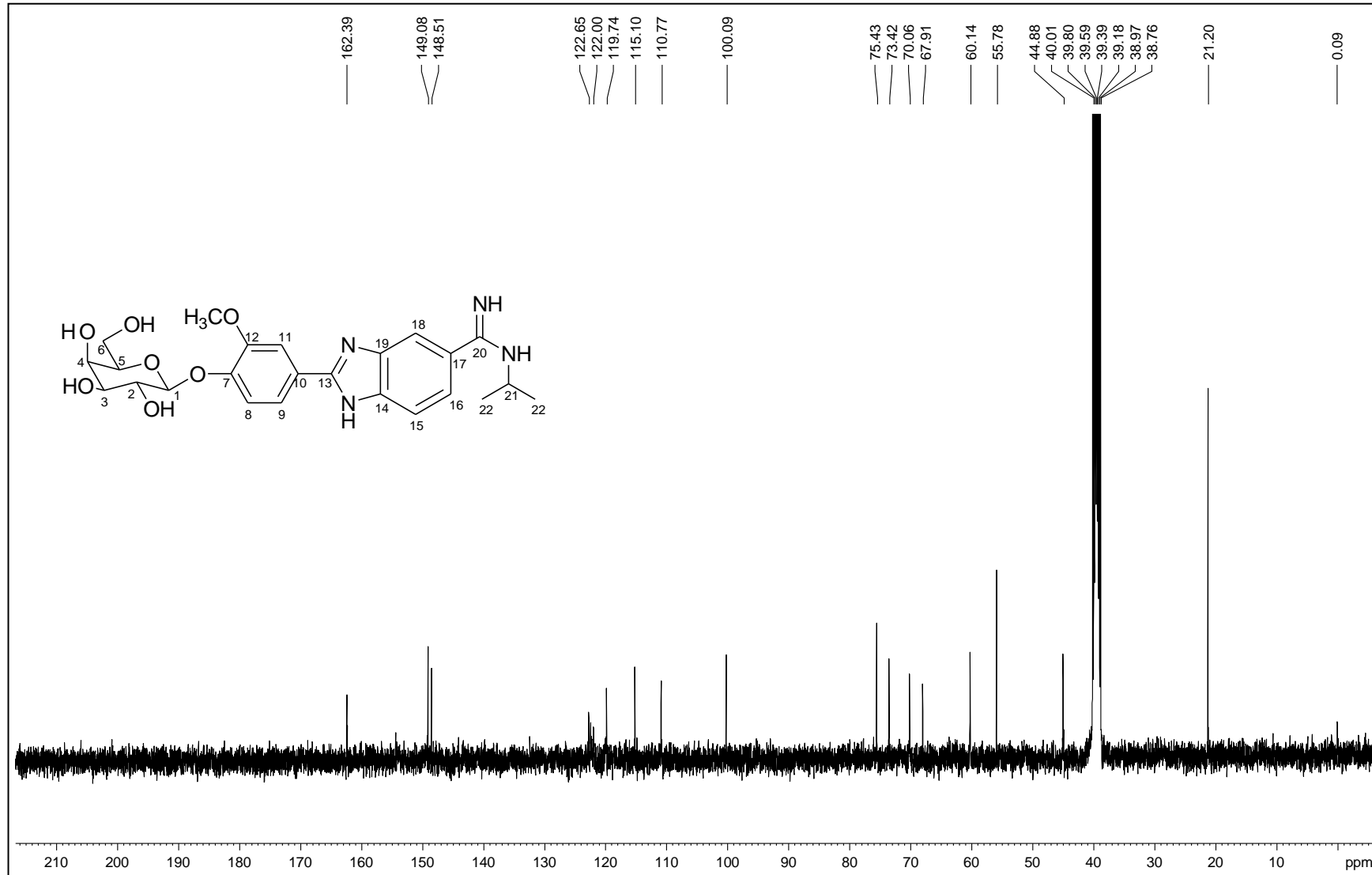
Figura A.86 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 24 (100 MHz, DMSO).

Figura A.87 - Espectro DEPT 135 de 24 (100 MHz, DMSO).

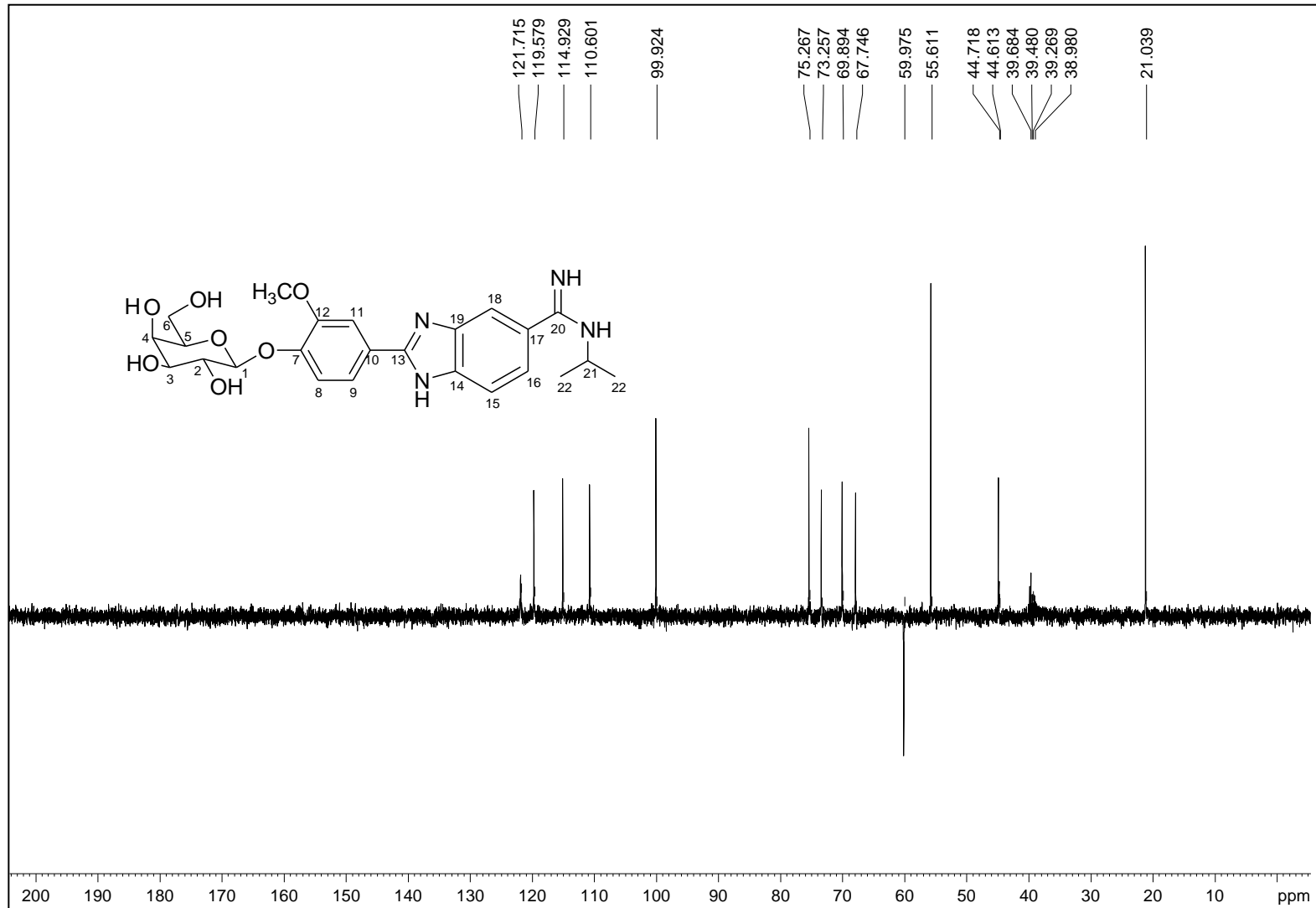




Figura A.88 - Espectro no infravermelho de 25.

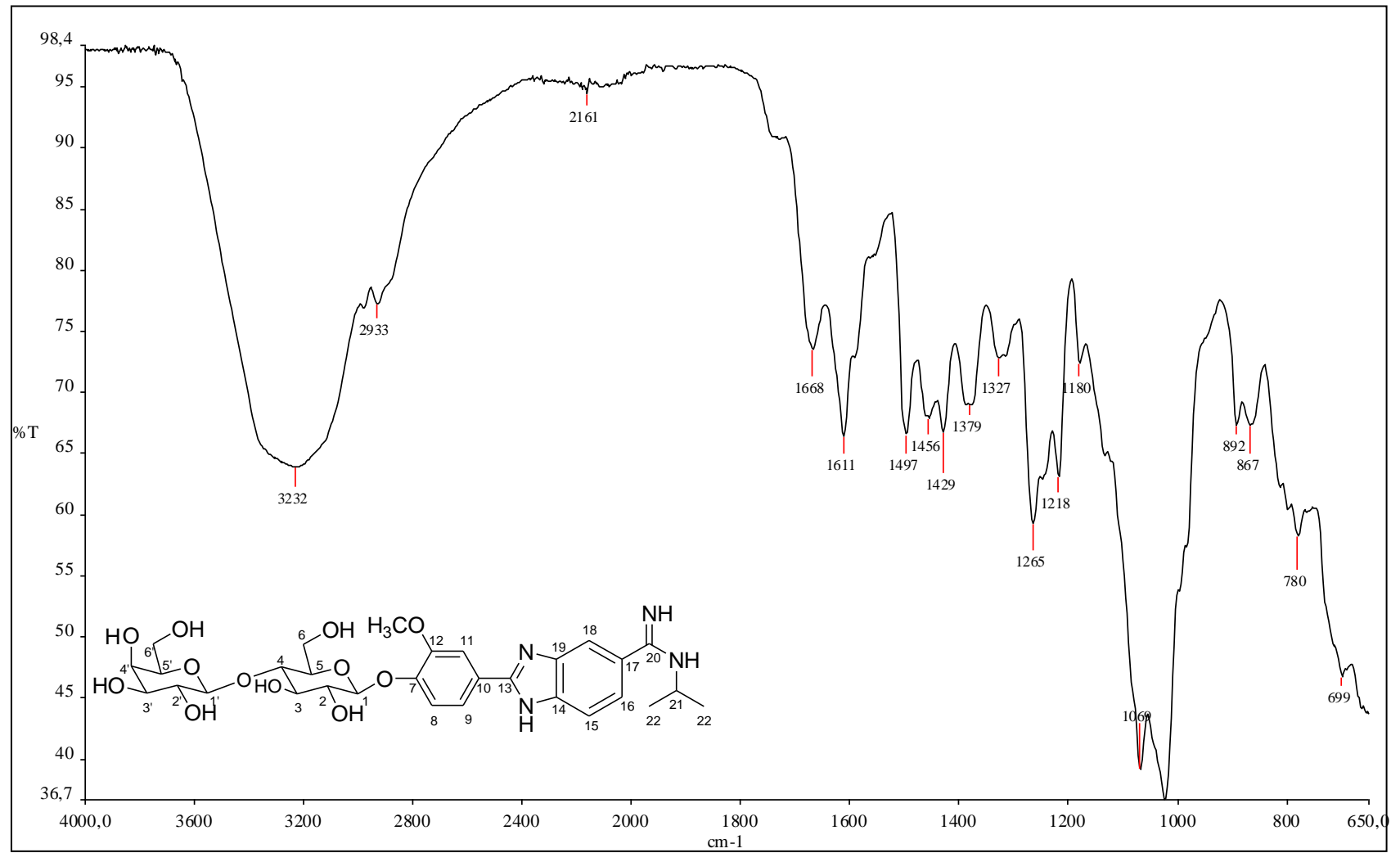


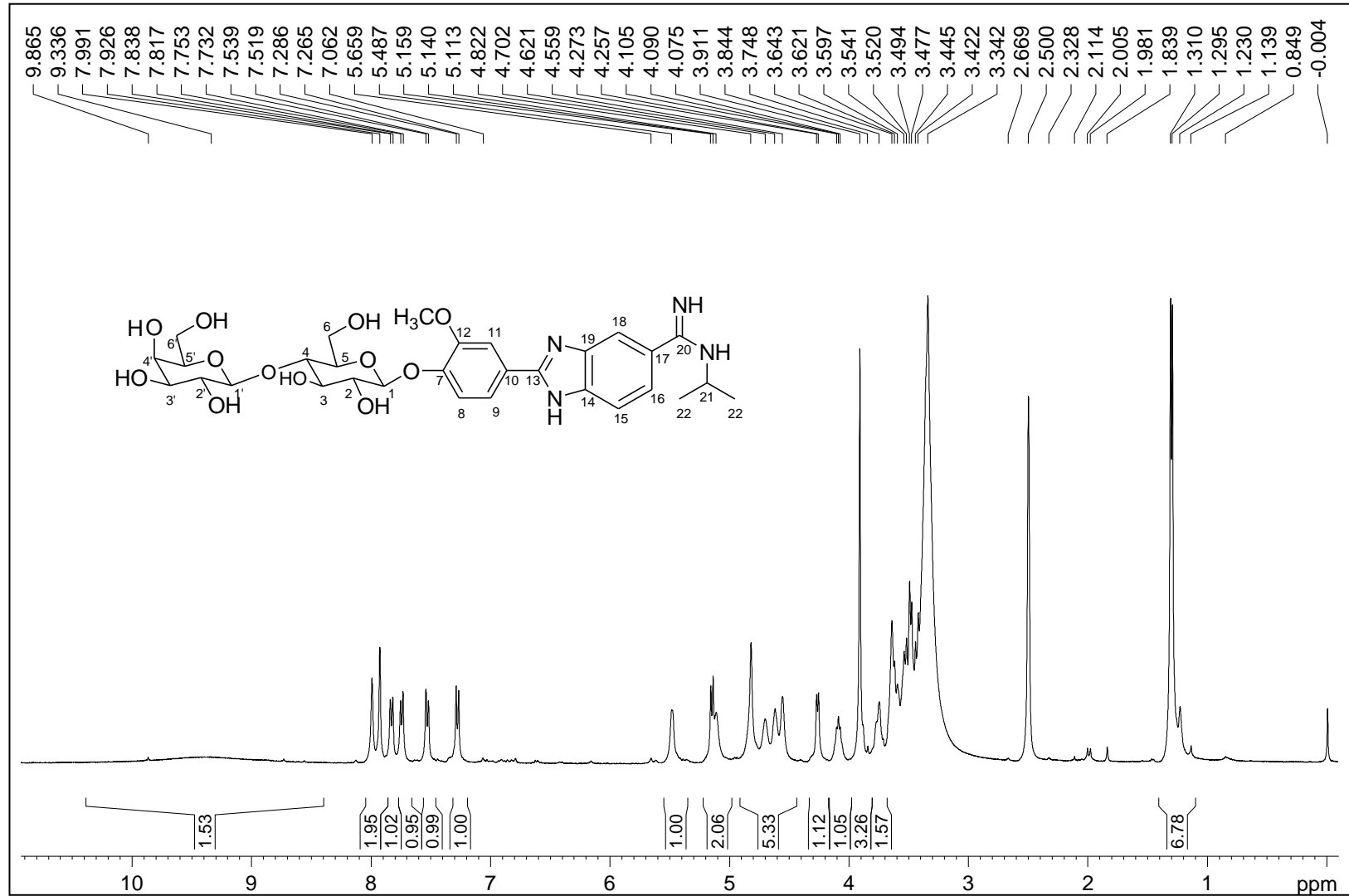
Figura A.89 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 25 (400 MHz, DMSO).

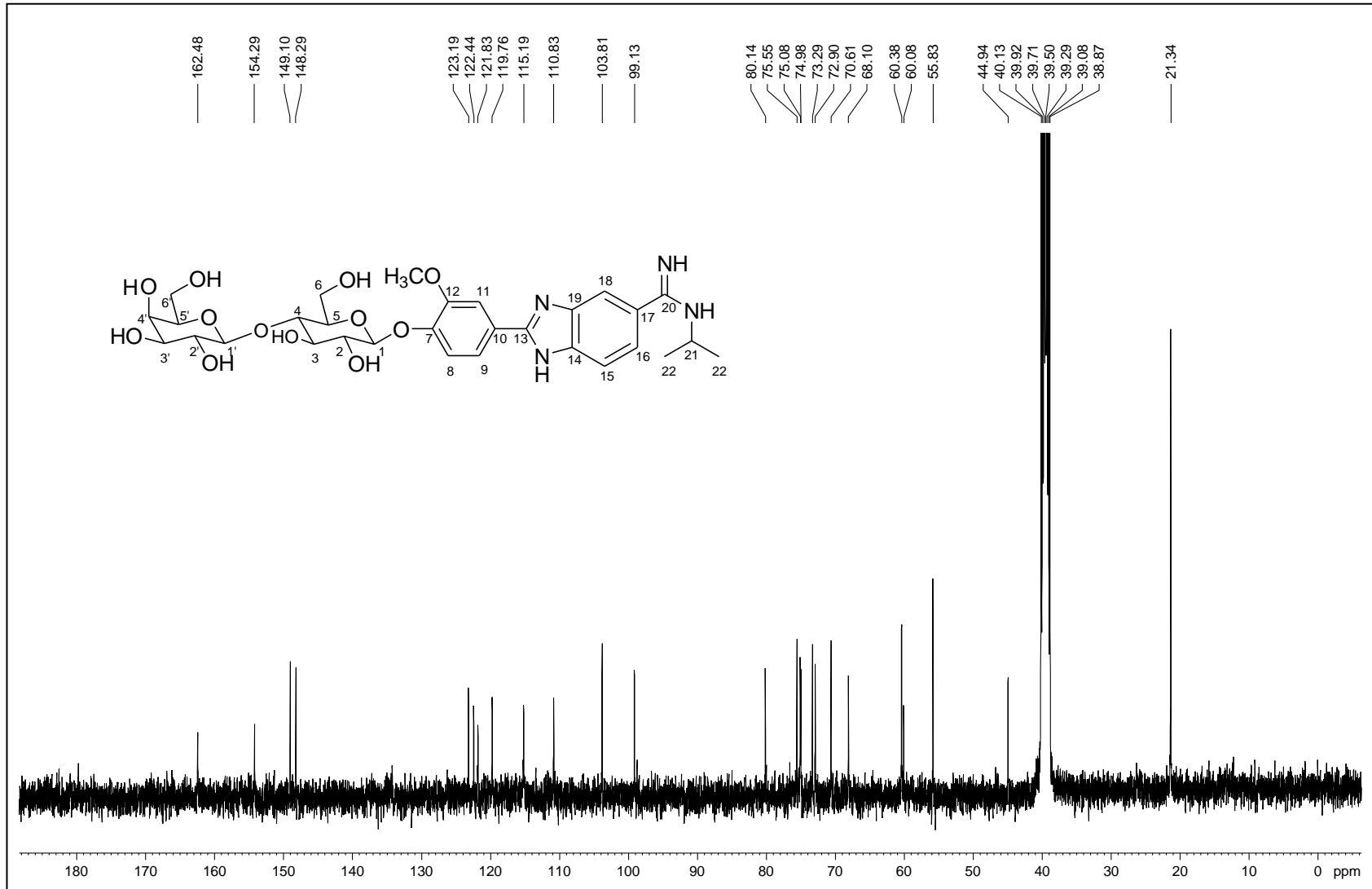
Figura A.90 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 25 (100 MHz, DMSO).

Figura A.91 - Espectro DEPT 135 de 25 (100 MHz, DMSO).

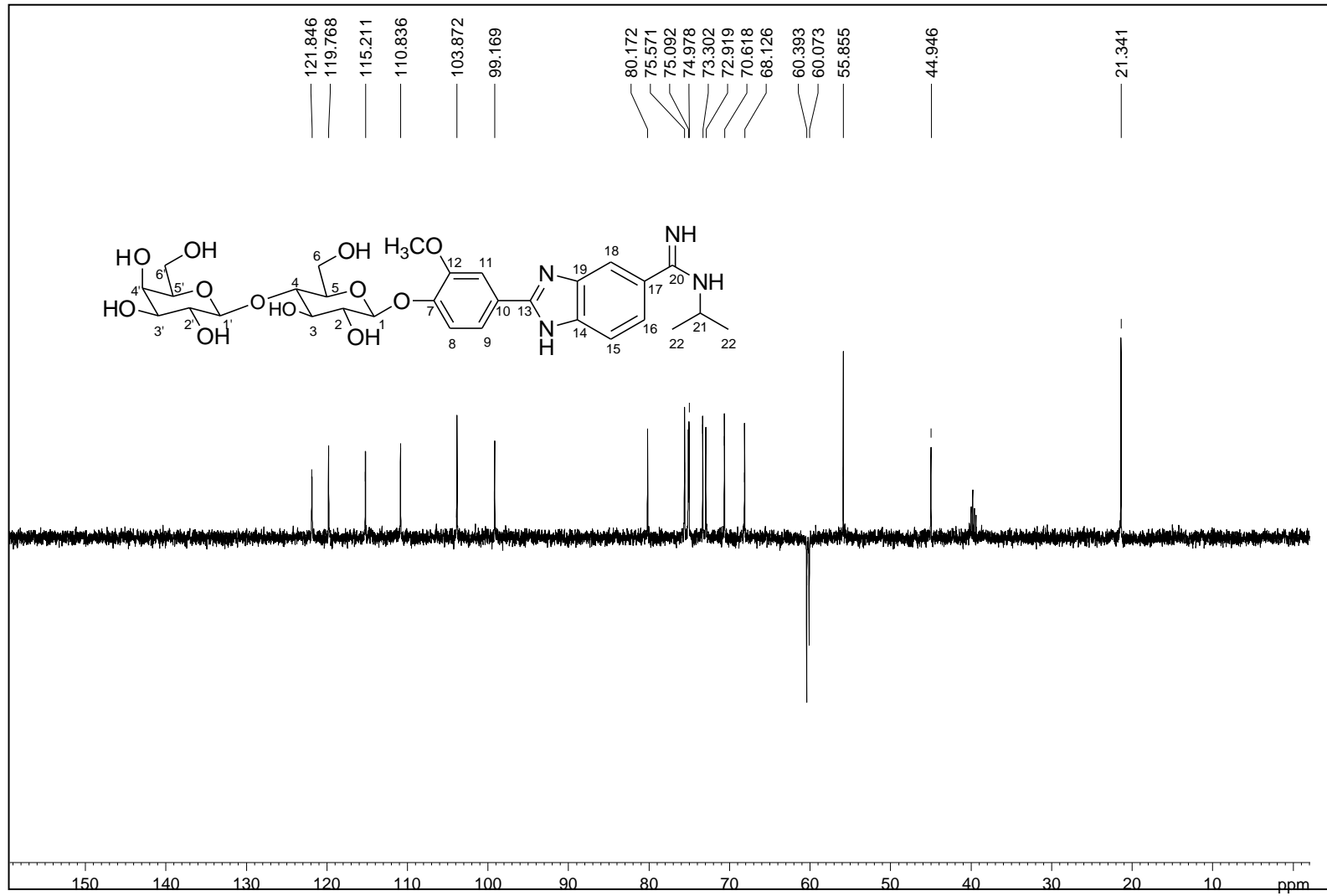


Figura A.92 - Espectro no infravermelho de 26.

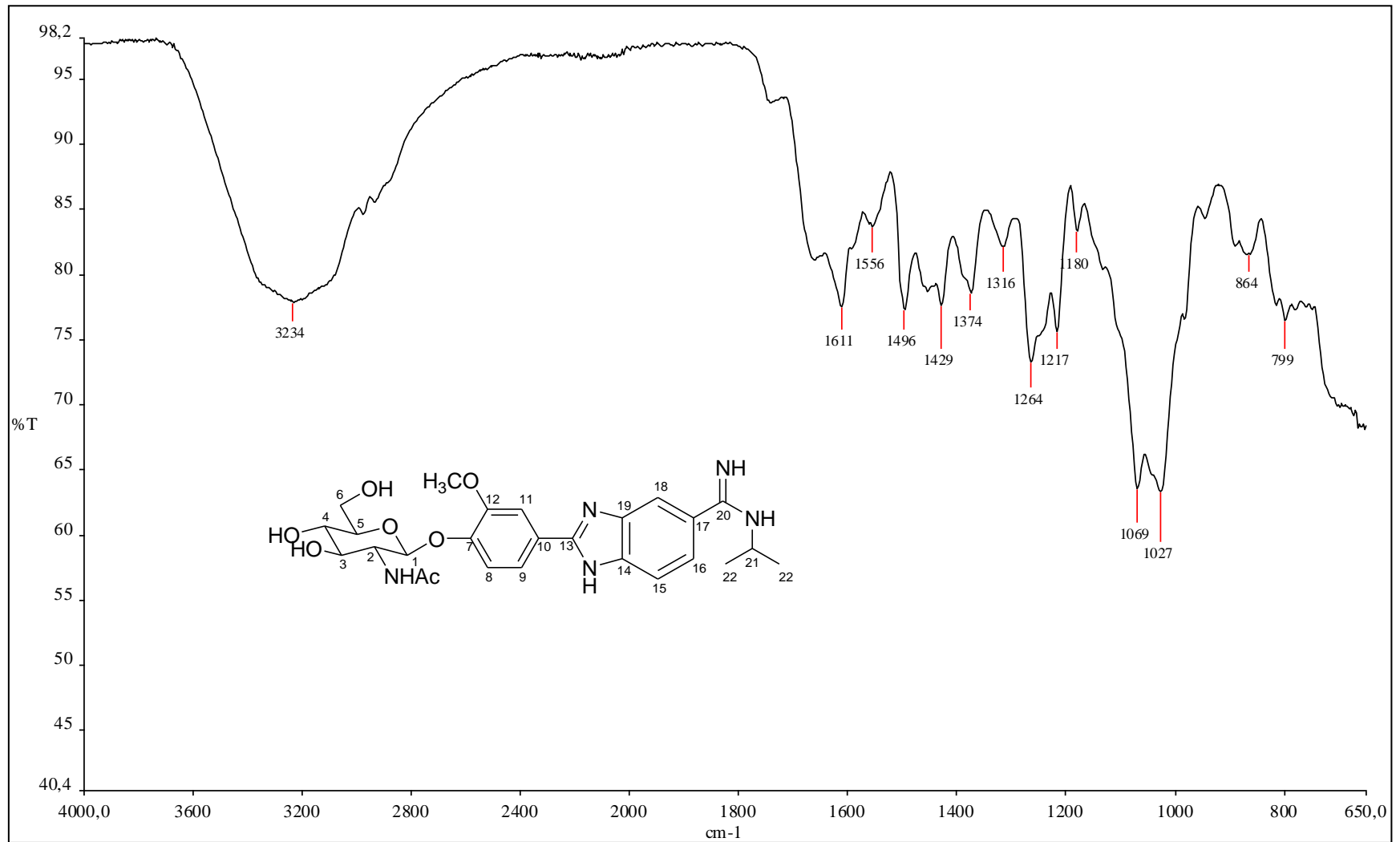


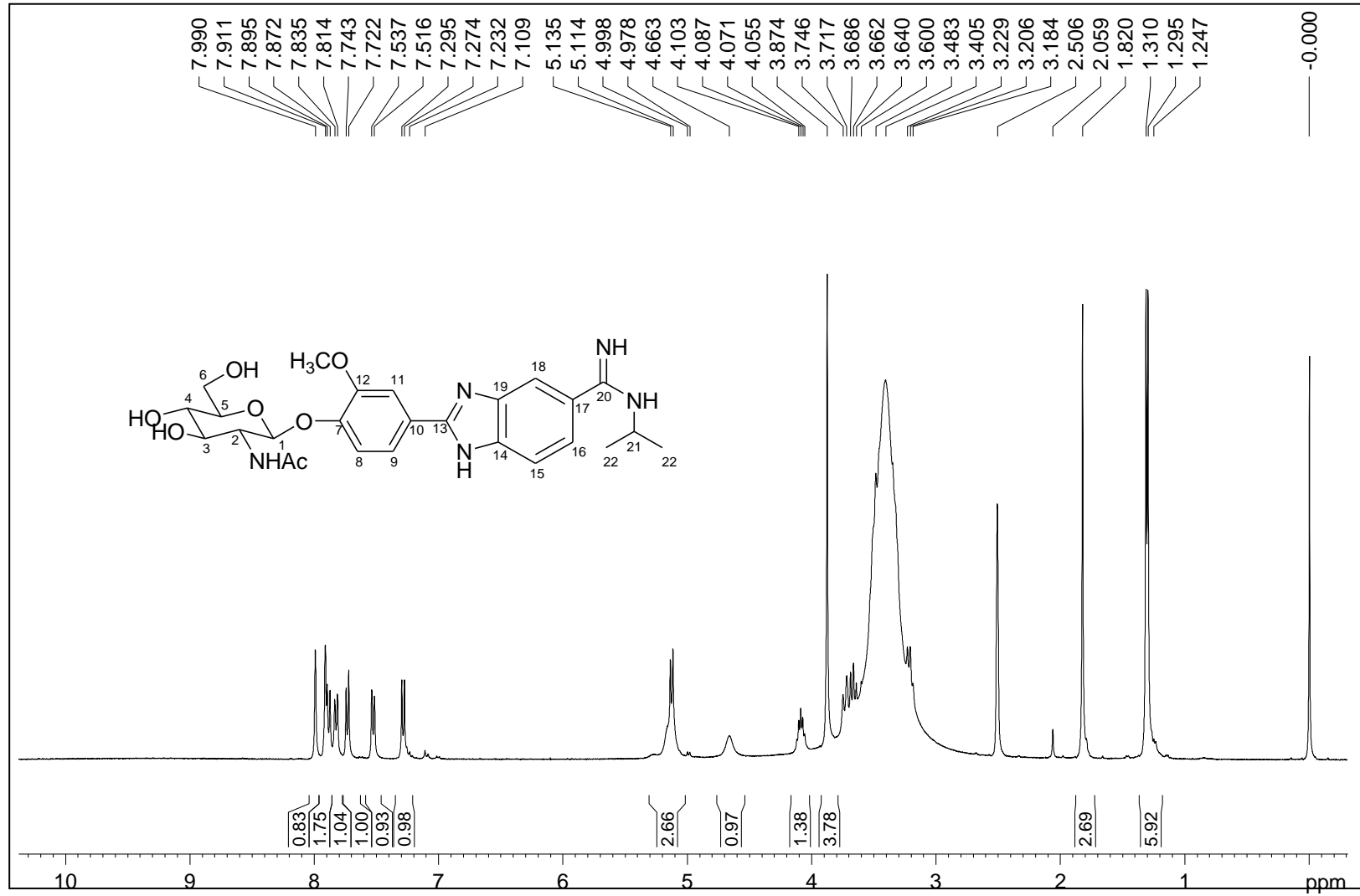
Figura A.93 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 26 (400 MHz, DMSO).

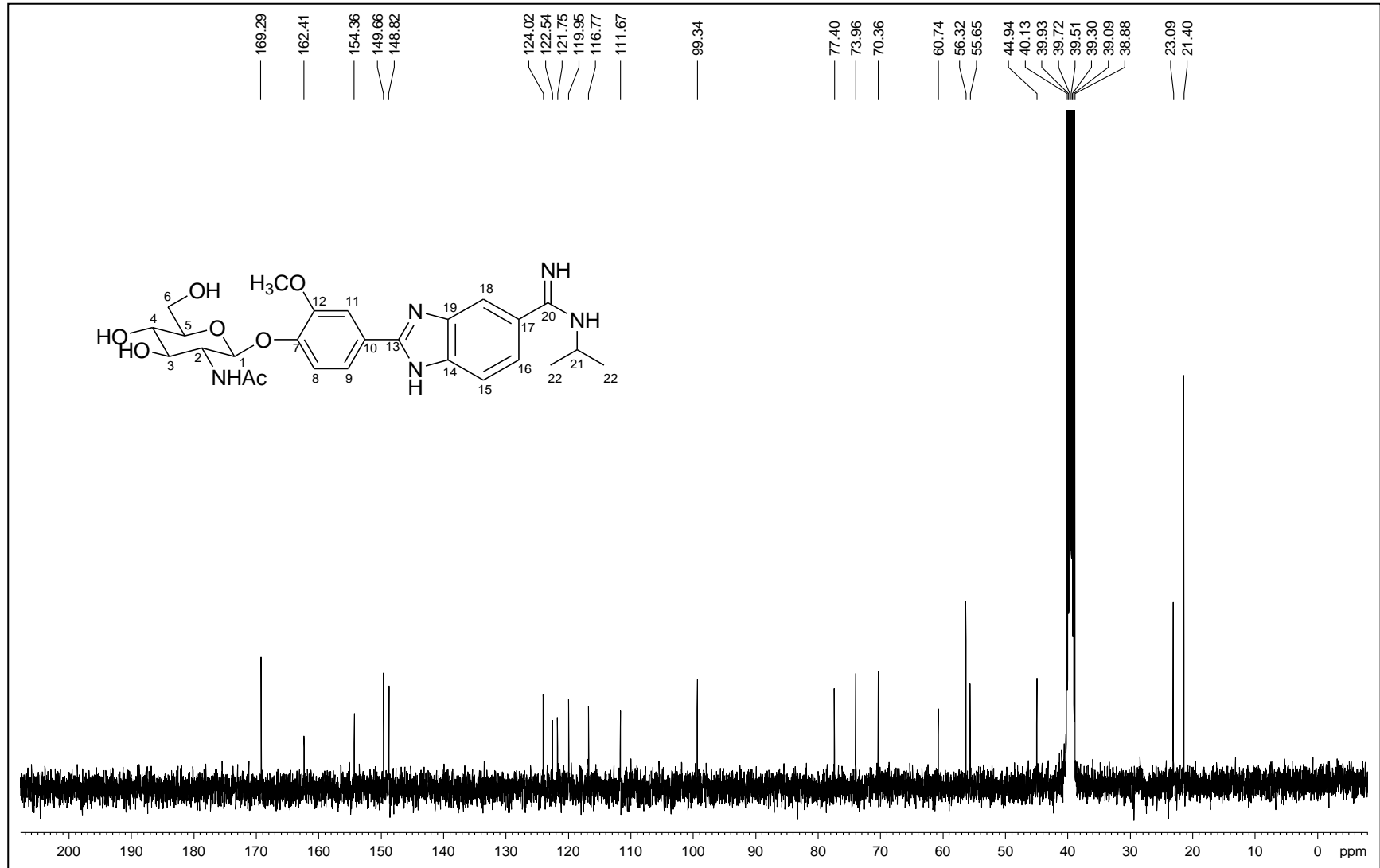
Figura A.94 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 26 (100 MHz, DMSO).

Figura A.95 - Espectro DEPT 135 de 26 (100 MHz, DMSO).

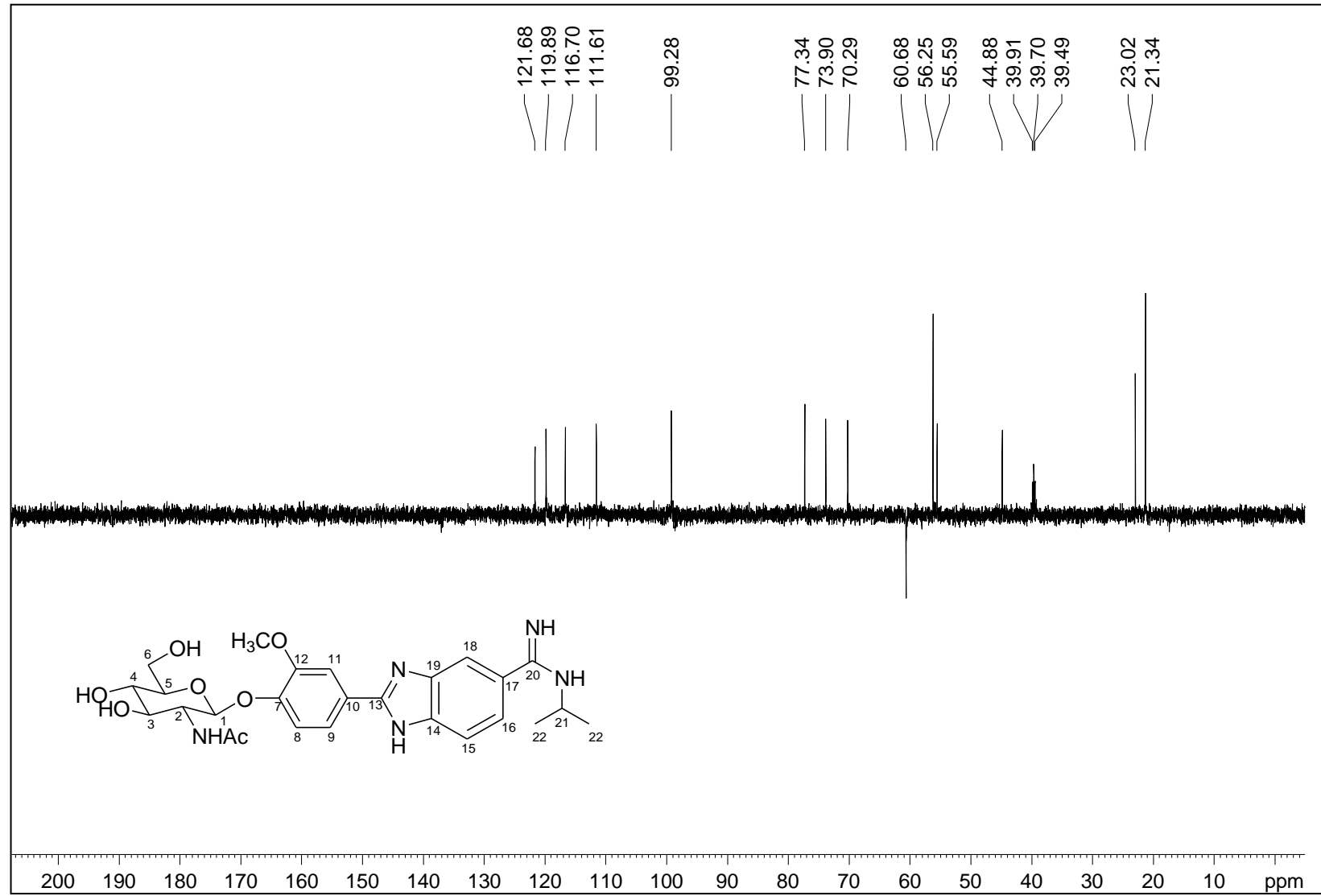




Figura A.96 - Espectro no infravermelho de 27.

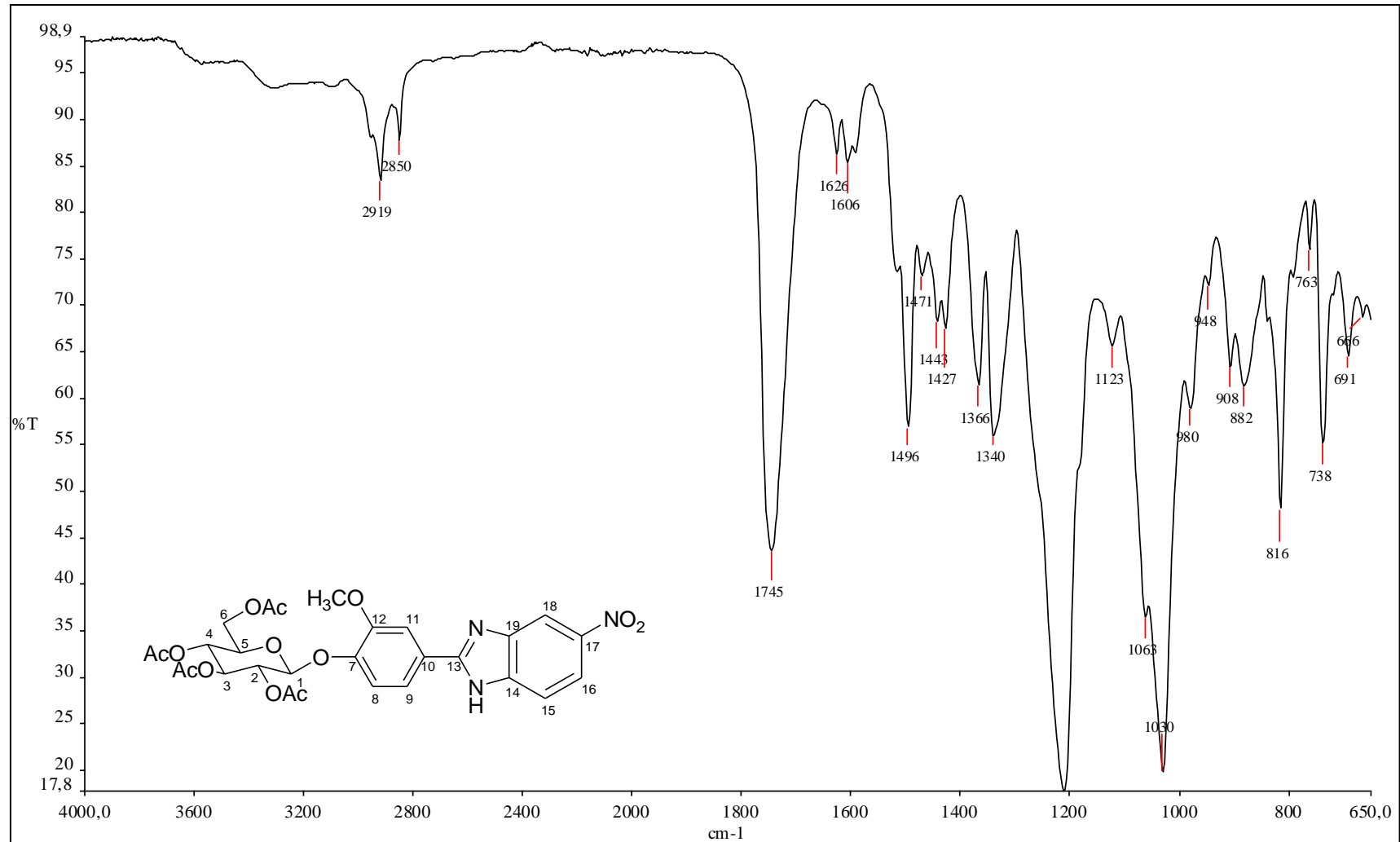


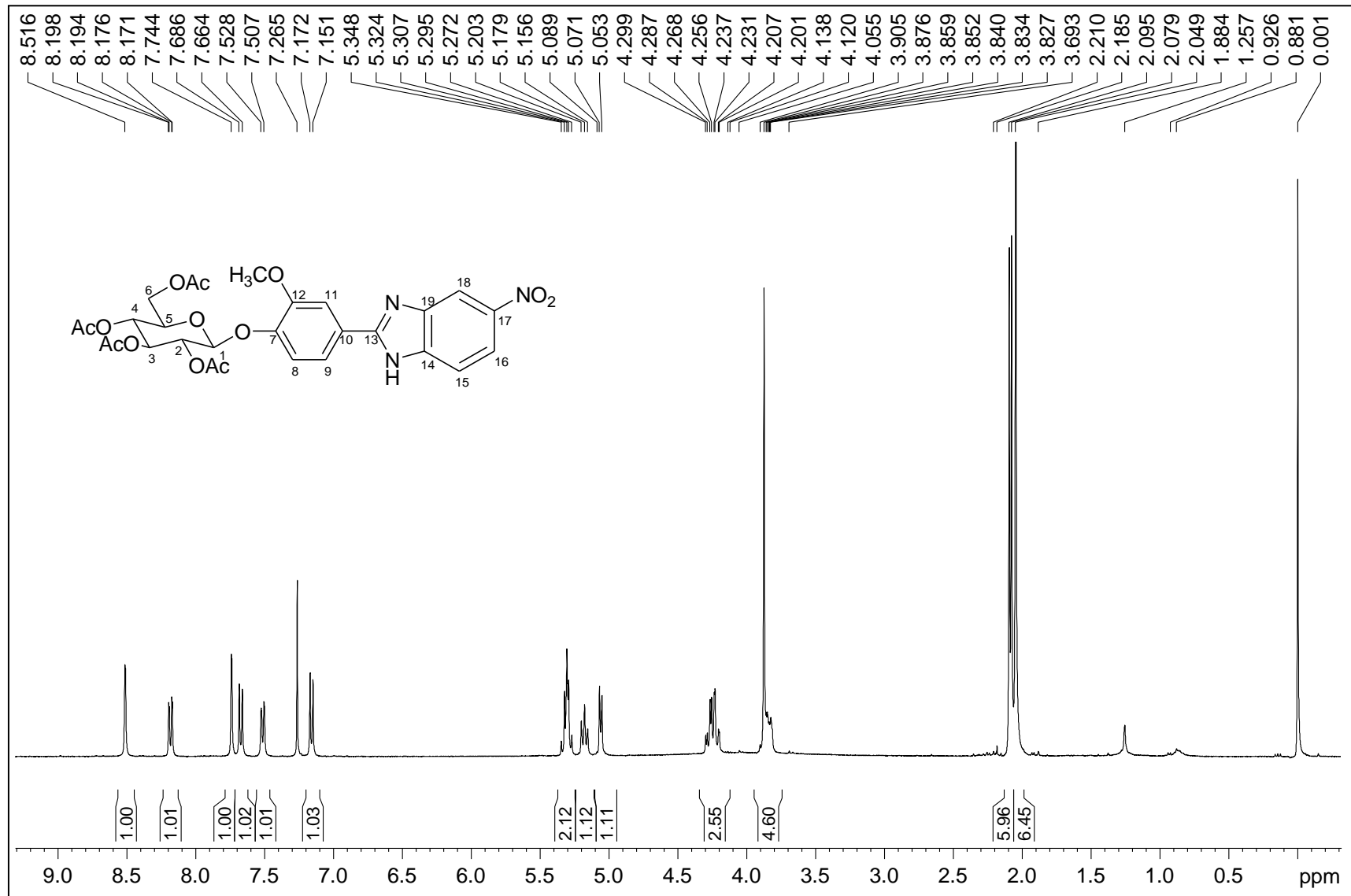
Figura A.97 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 27 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

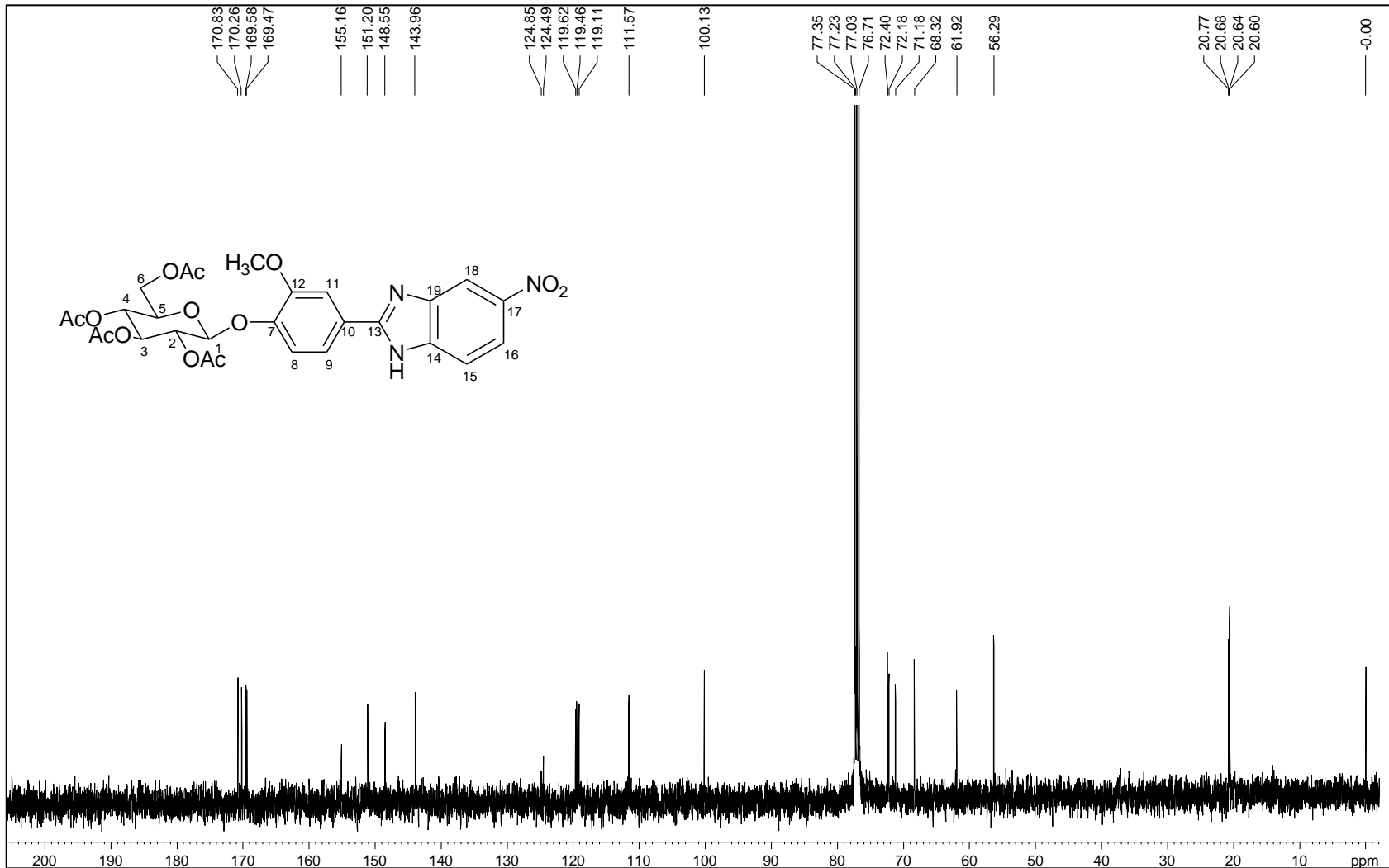
Figura A.98 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 27 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

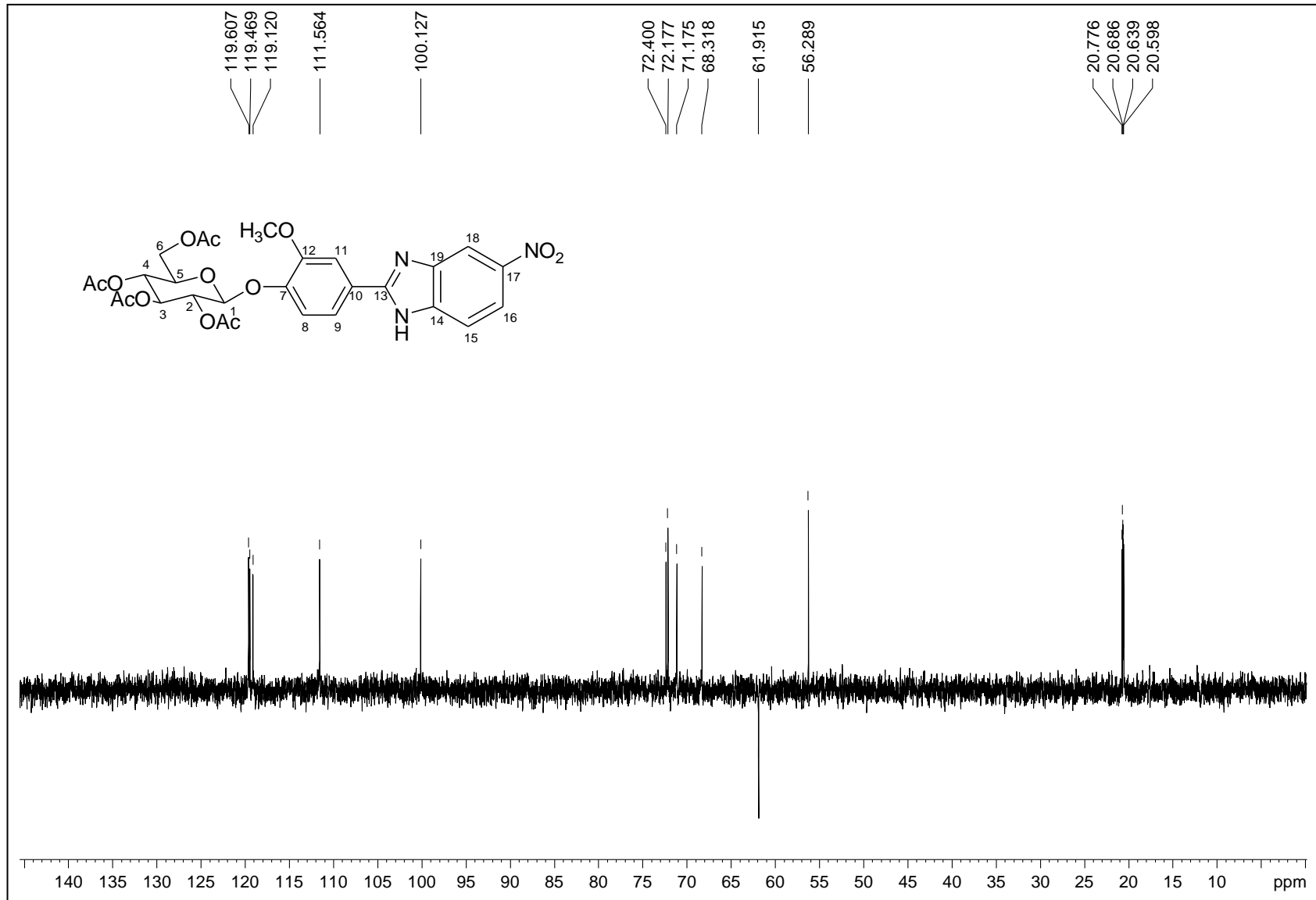
Figura A.99 - Espectro DEPT 135 de 27 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

Figura A.100 - Espectro no infravermelho de 28.

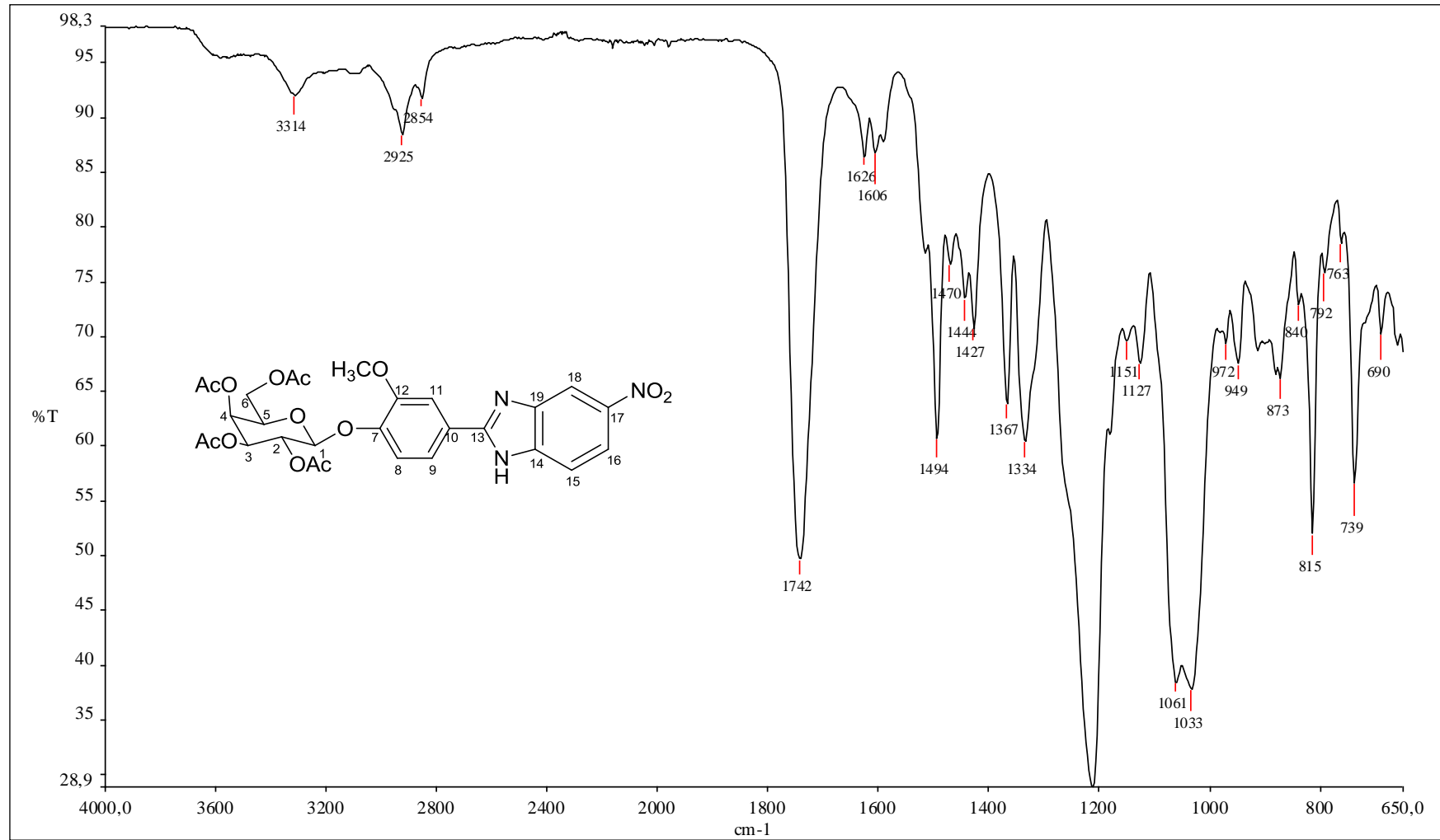


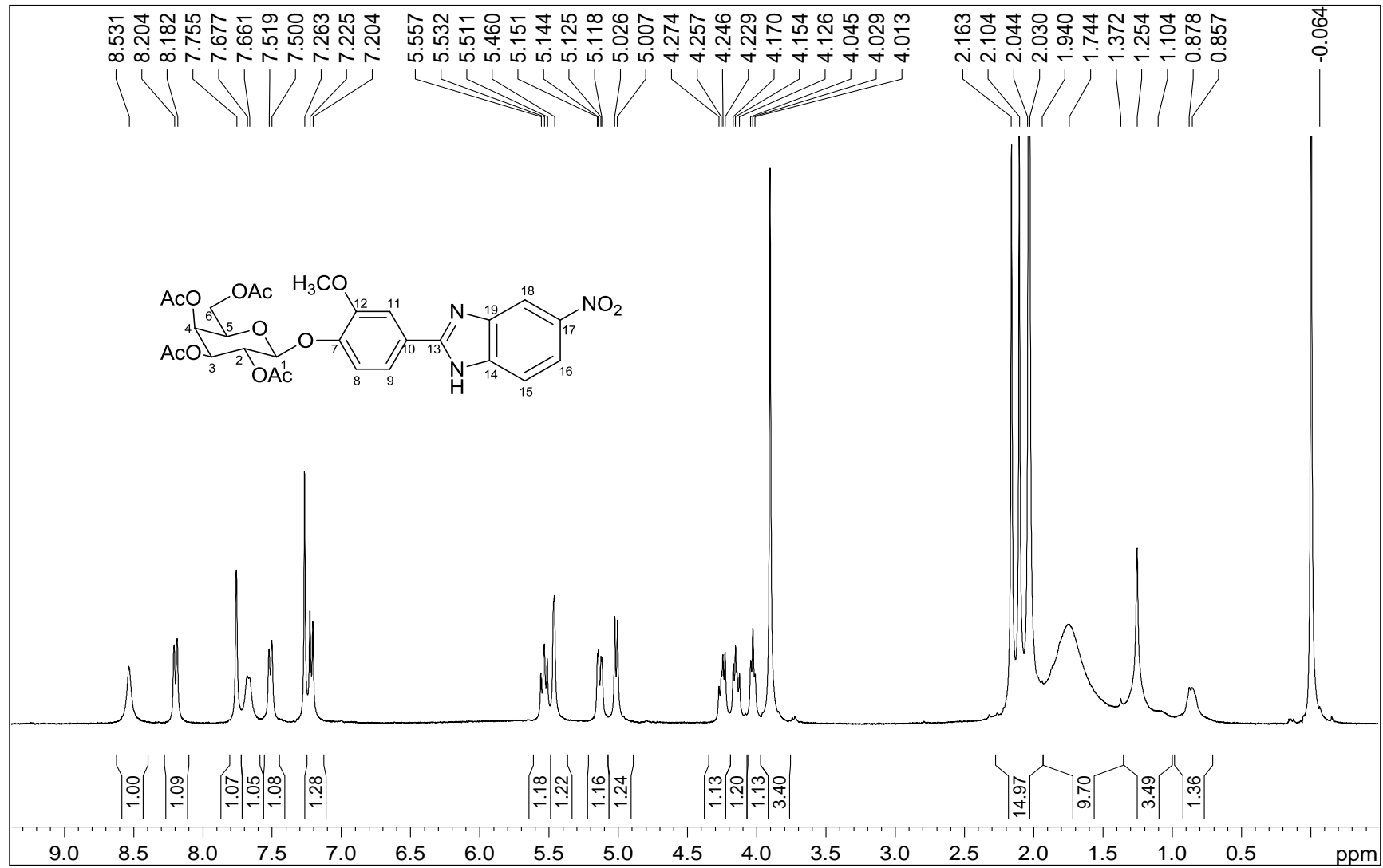
Figura A.101 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 28 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

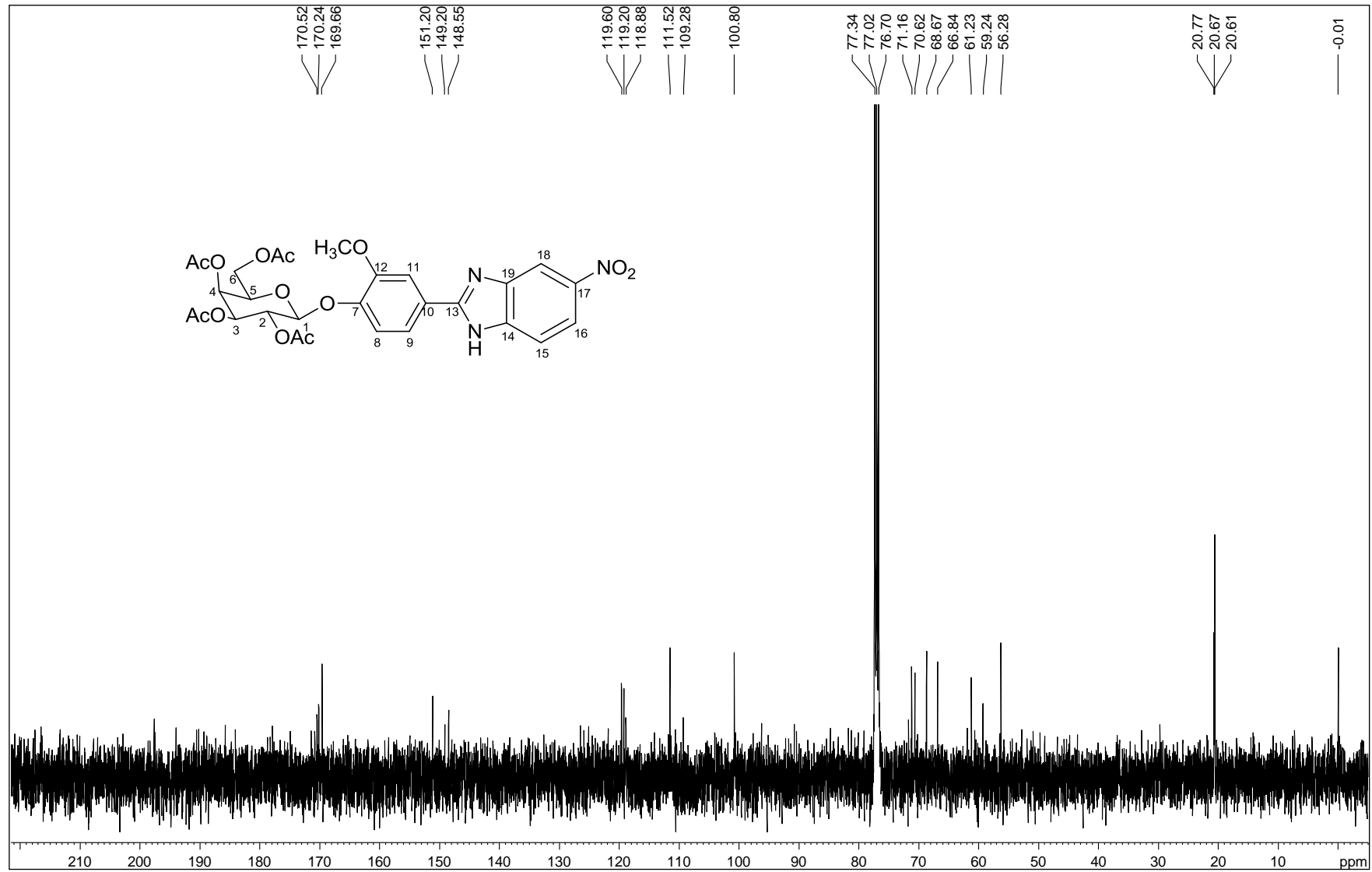
Figura A.102 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 28 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

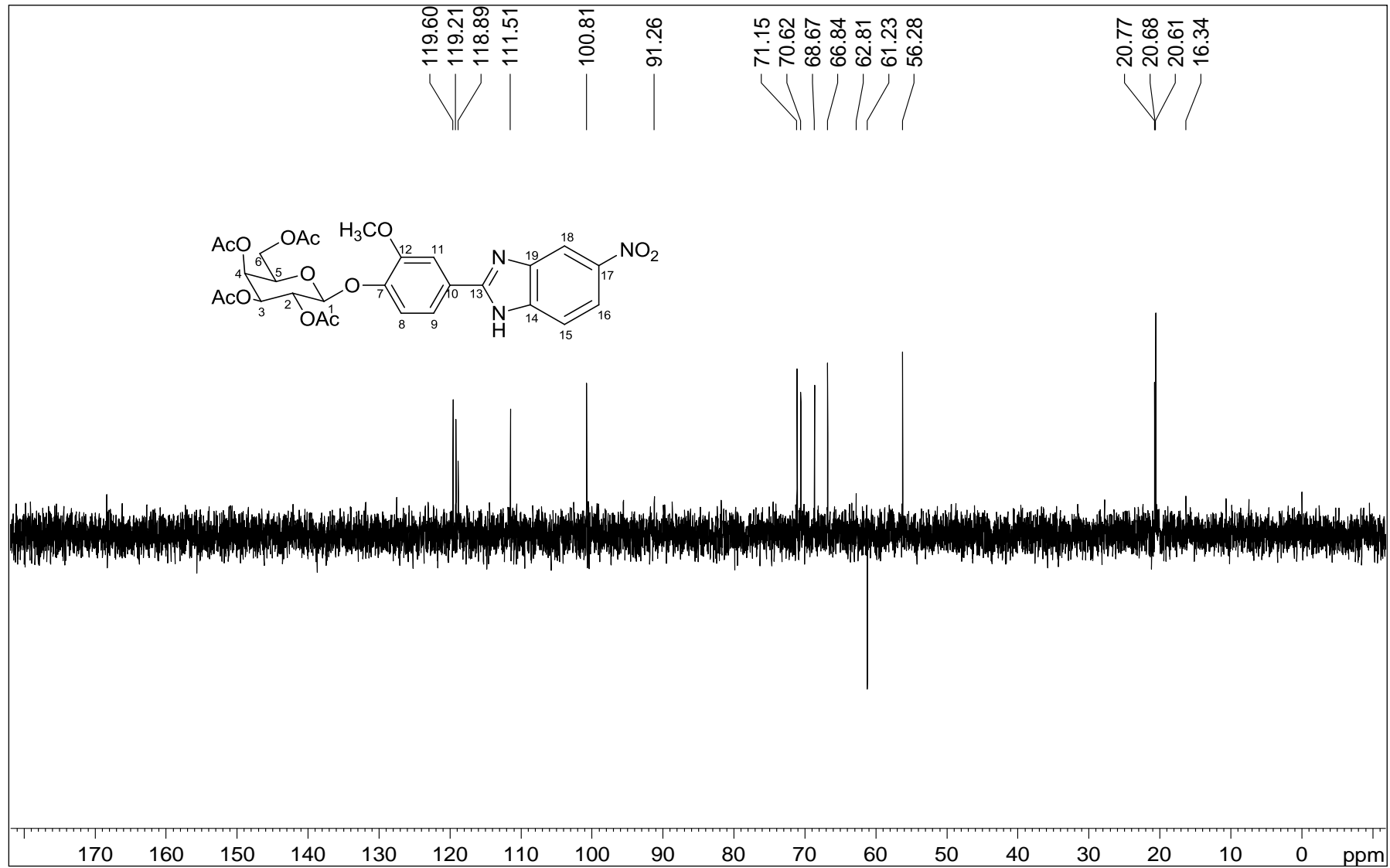
Figura A.103 - Espectro DEPT 135 de 28 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



Figura A.104 - Espectro no infravermelho de 29.

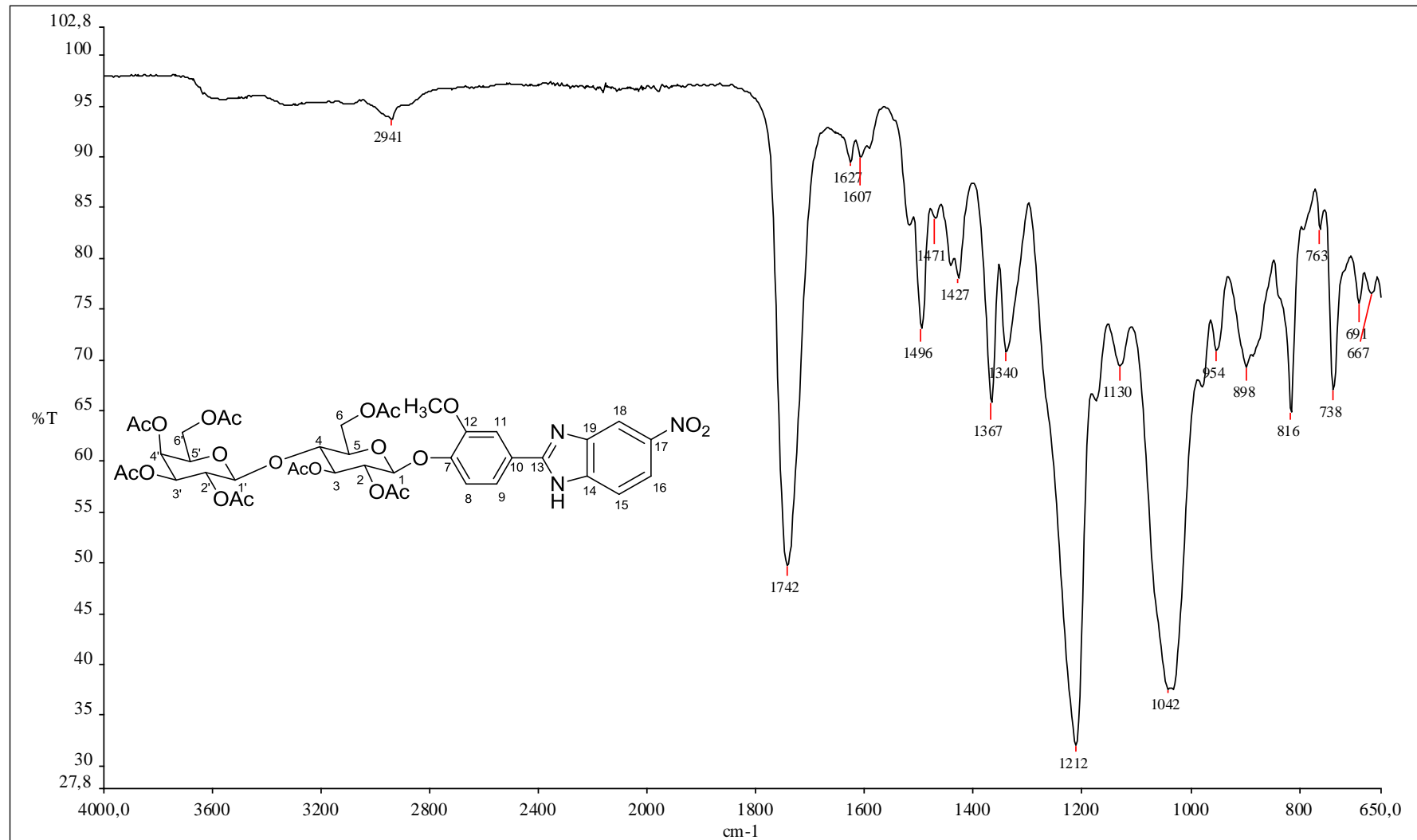


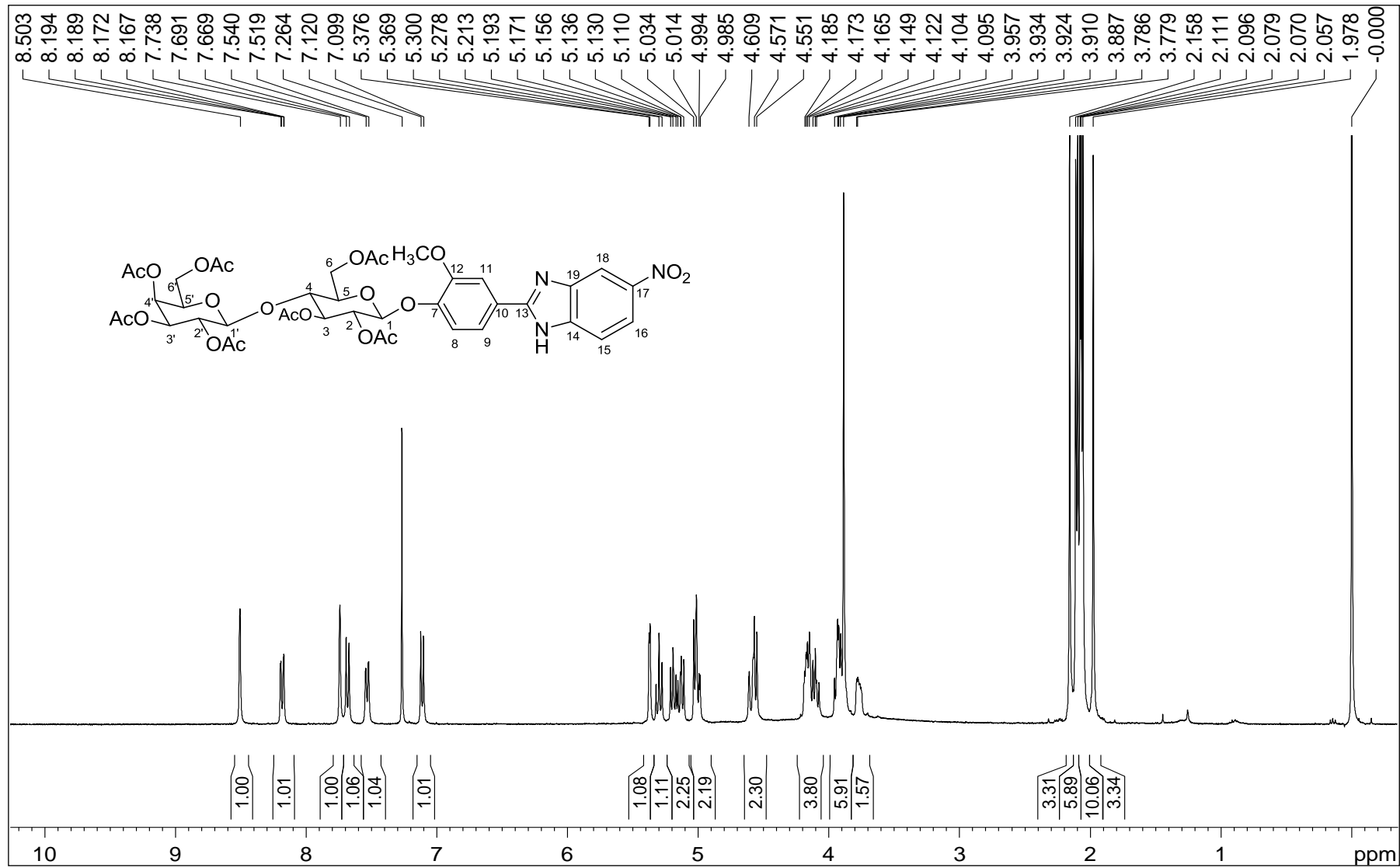
Figura A.105 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 29 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

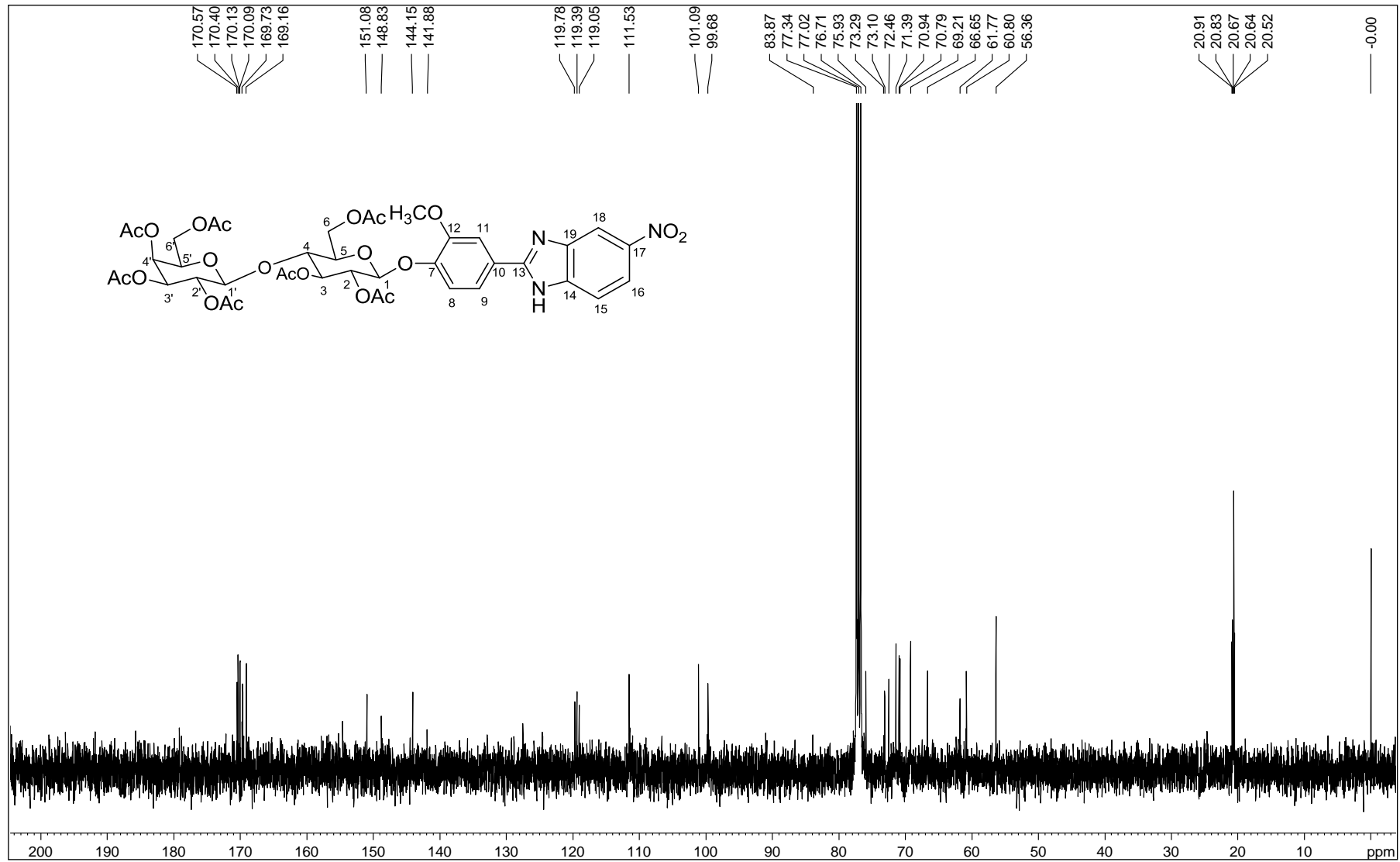
Figura A.106 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 29 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

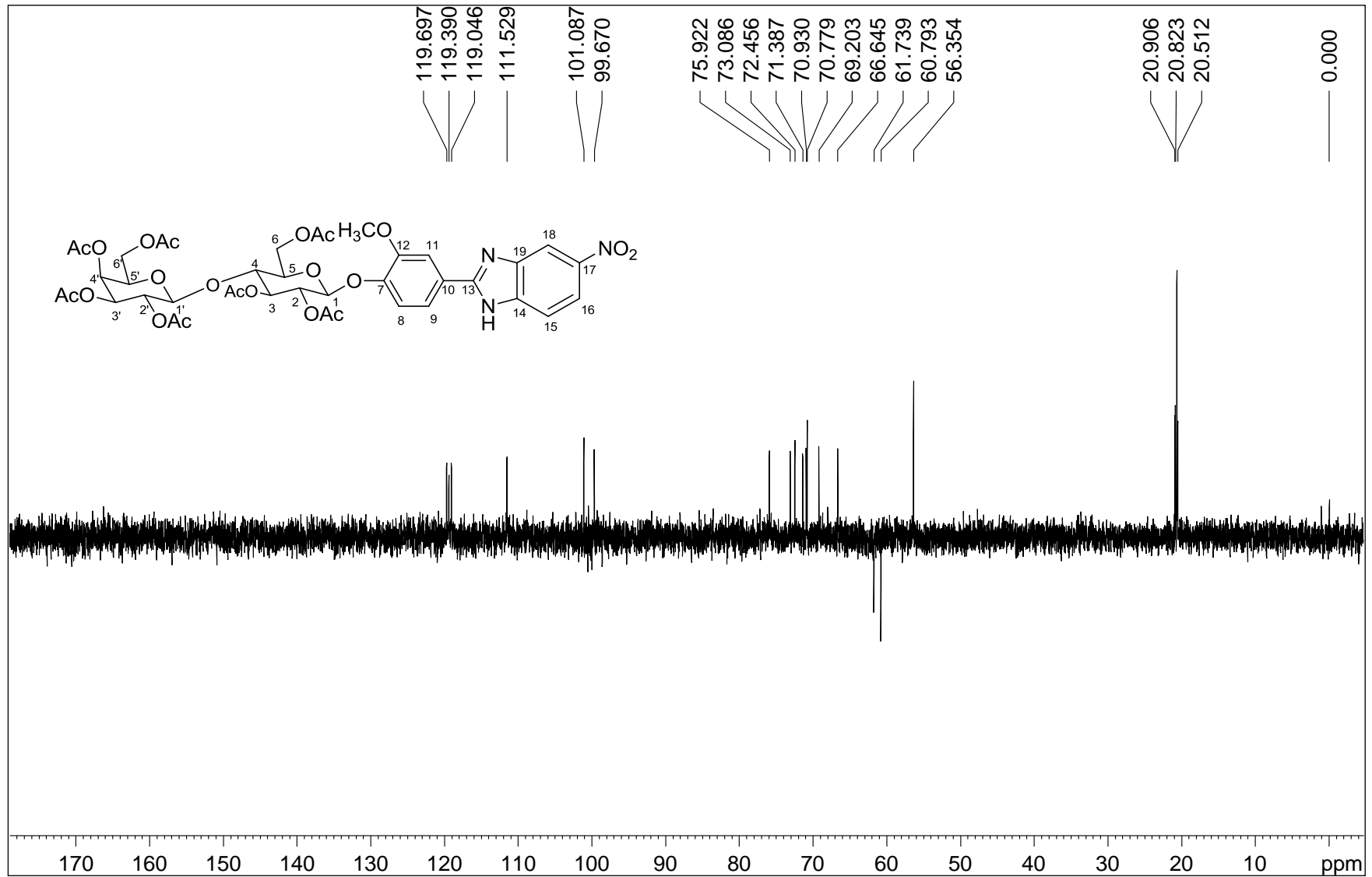
Figura A.107 - Espectro DEPT 135 de 29 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

Figura A.108 - Espectro no infravermelho de 30.

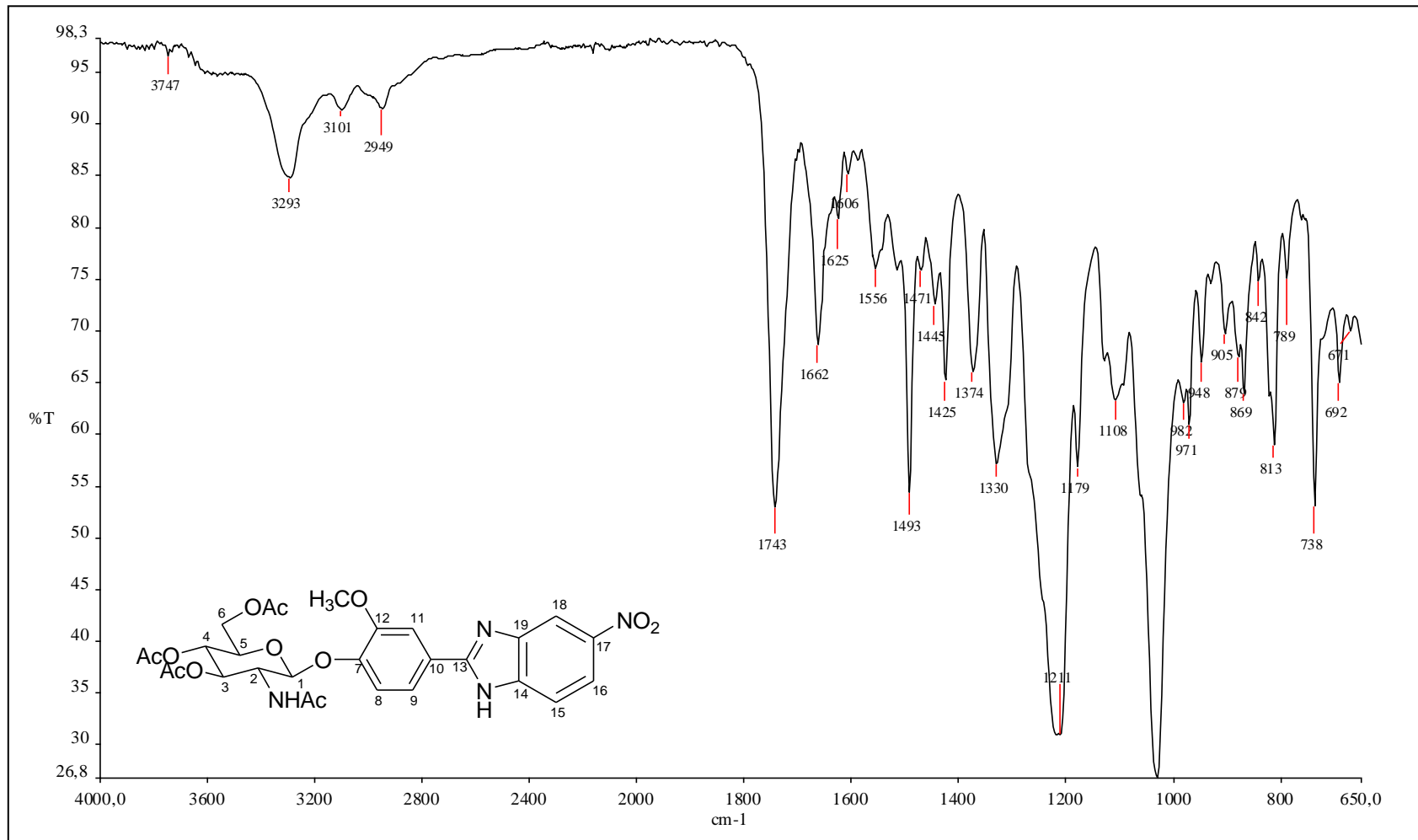


Figura A.109 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 30 (400 MHz, DMSO).

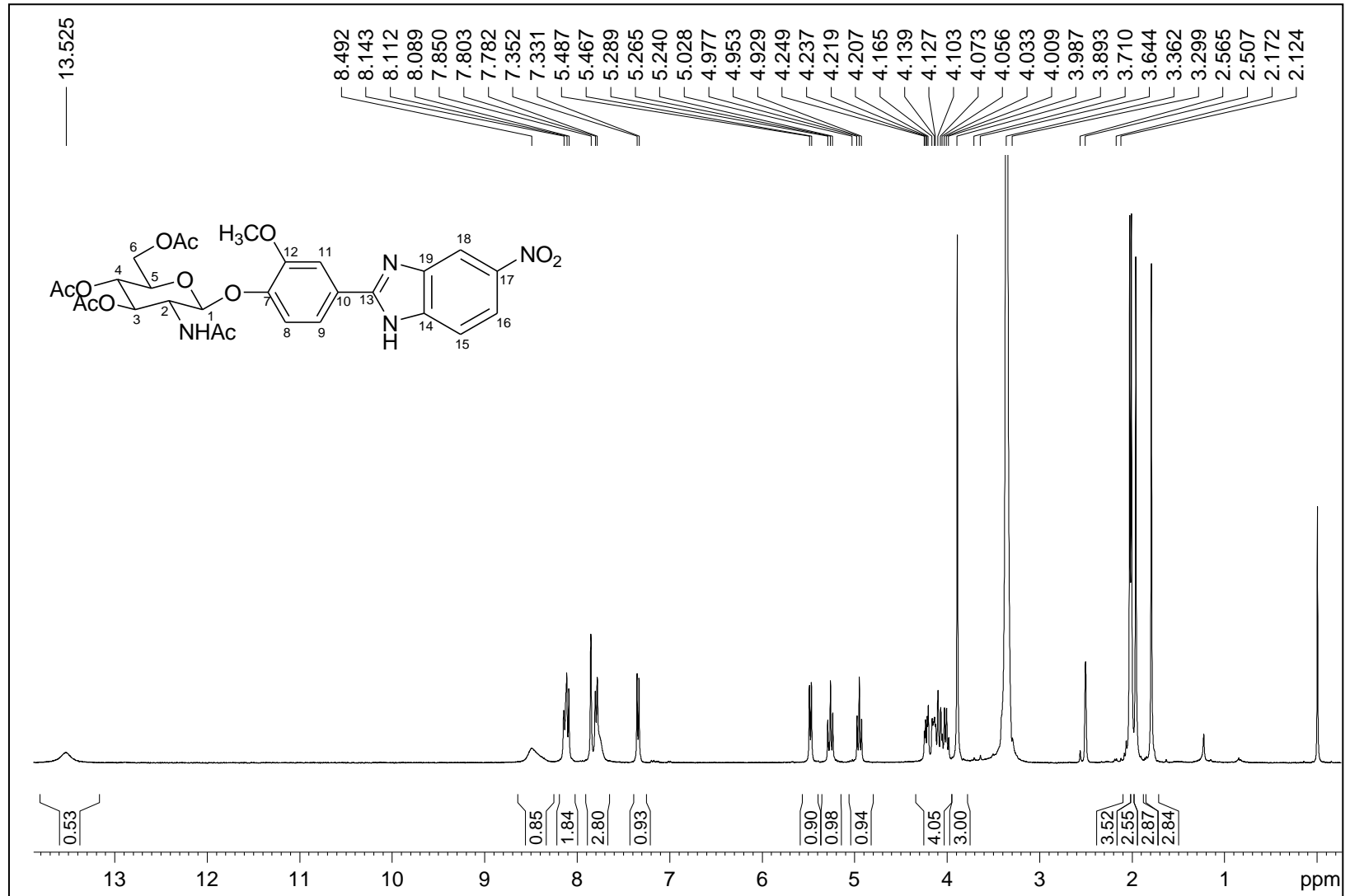


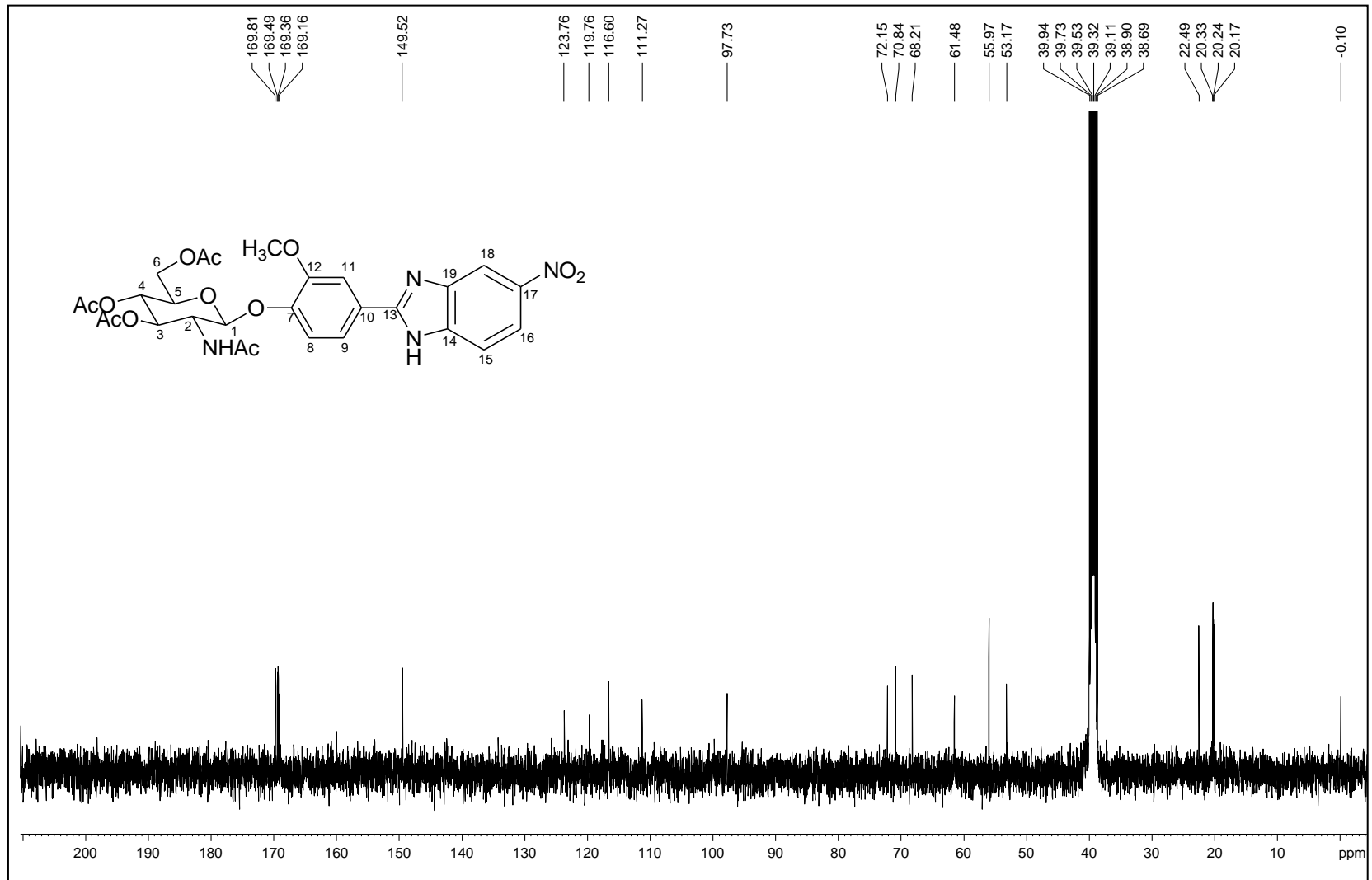
Figura A.110 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 30 (100 MHz, DMSO).

Figura A.111 - Espectro DEPT 135 de 30 (100 MHz, DMSO).

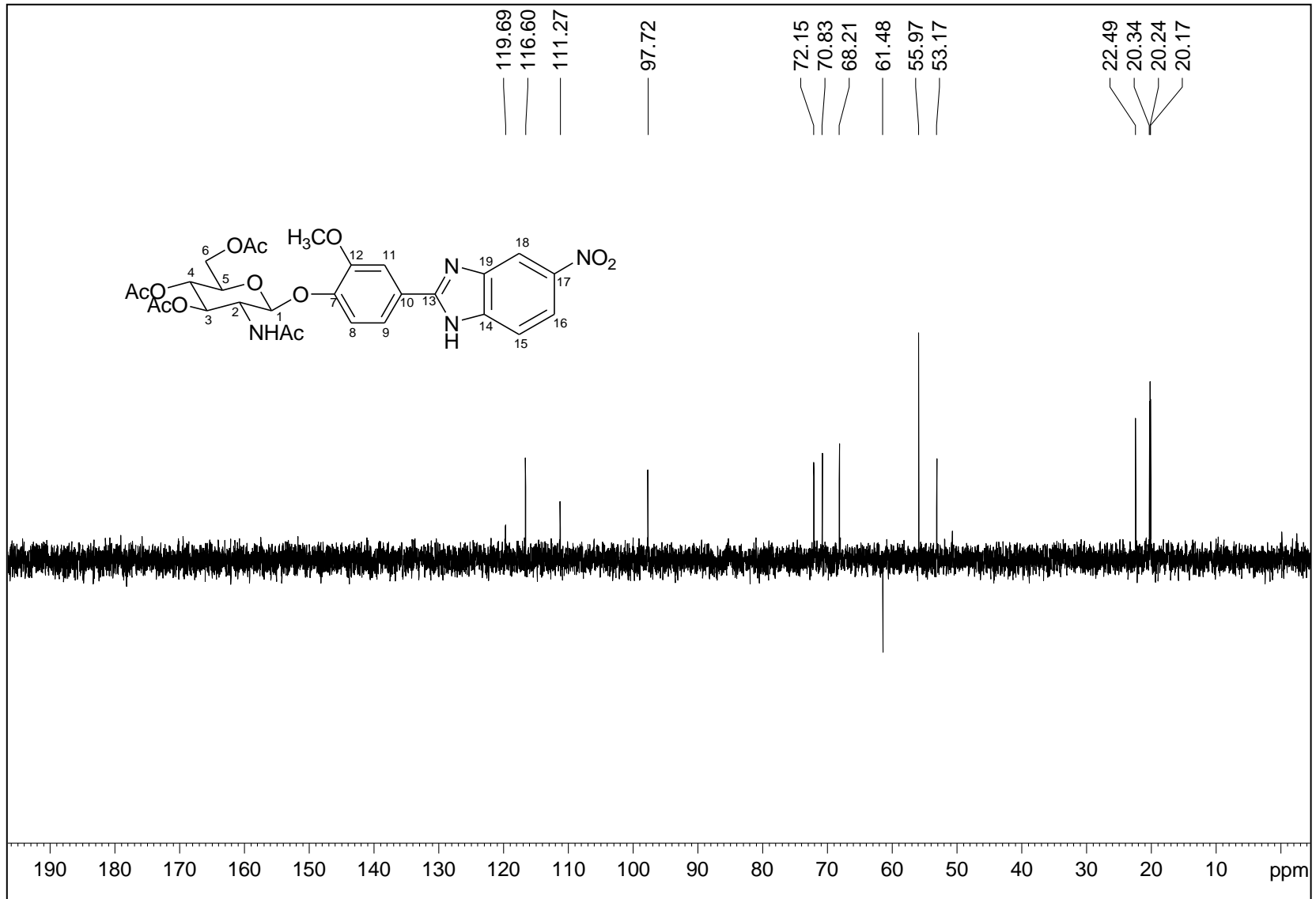




Figura A.112 - Espectro no infravermelho de 31.

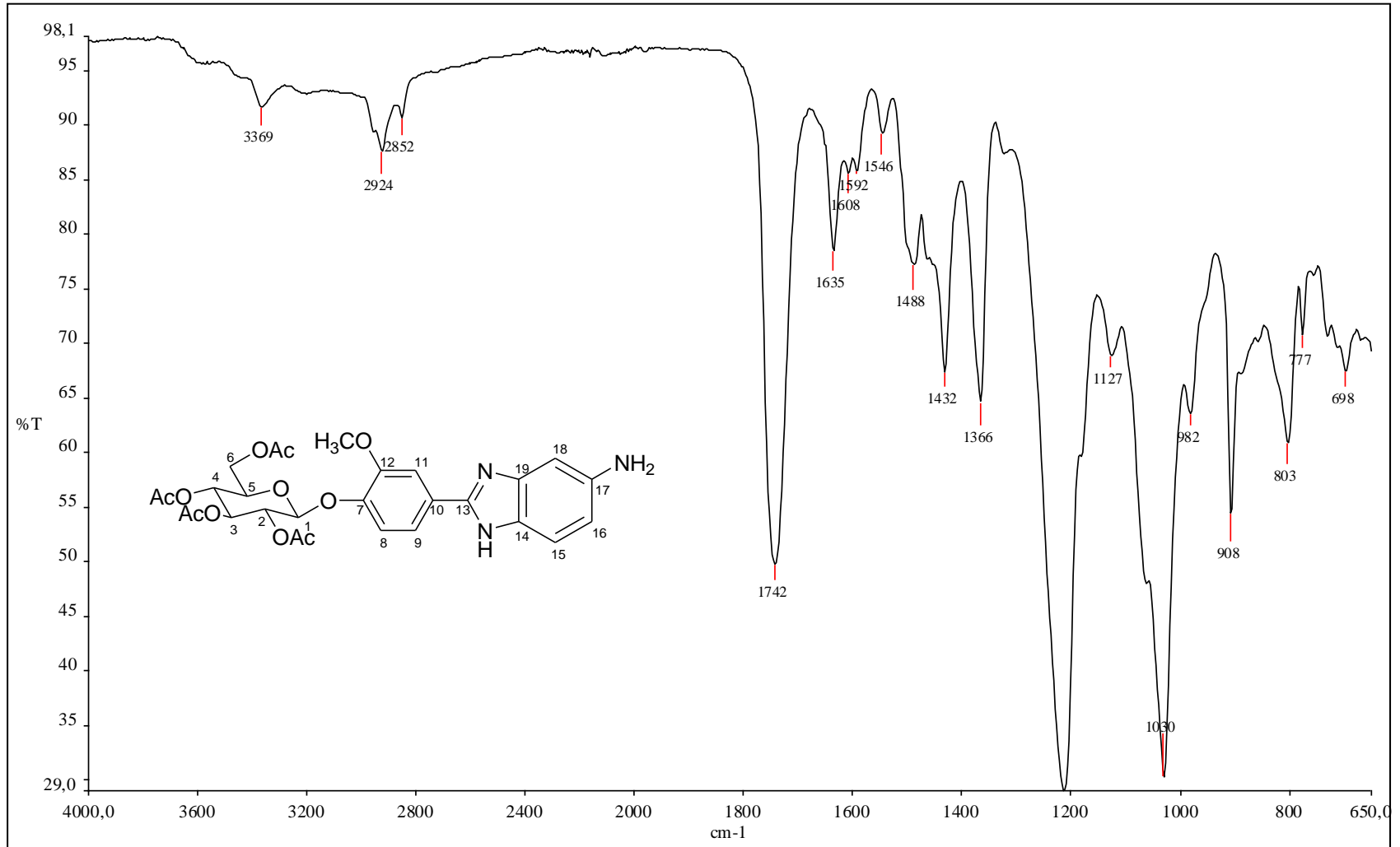


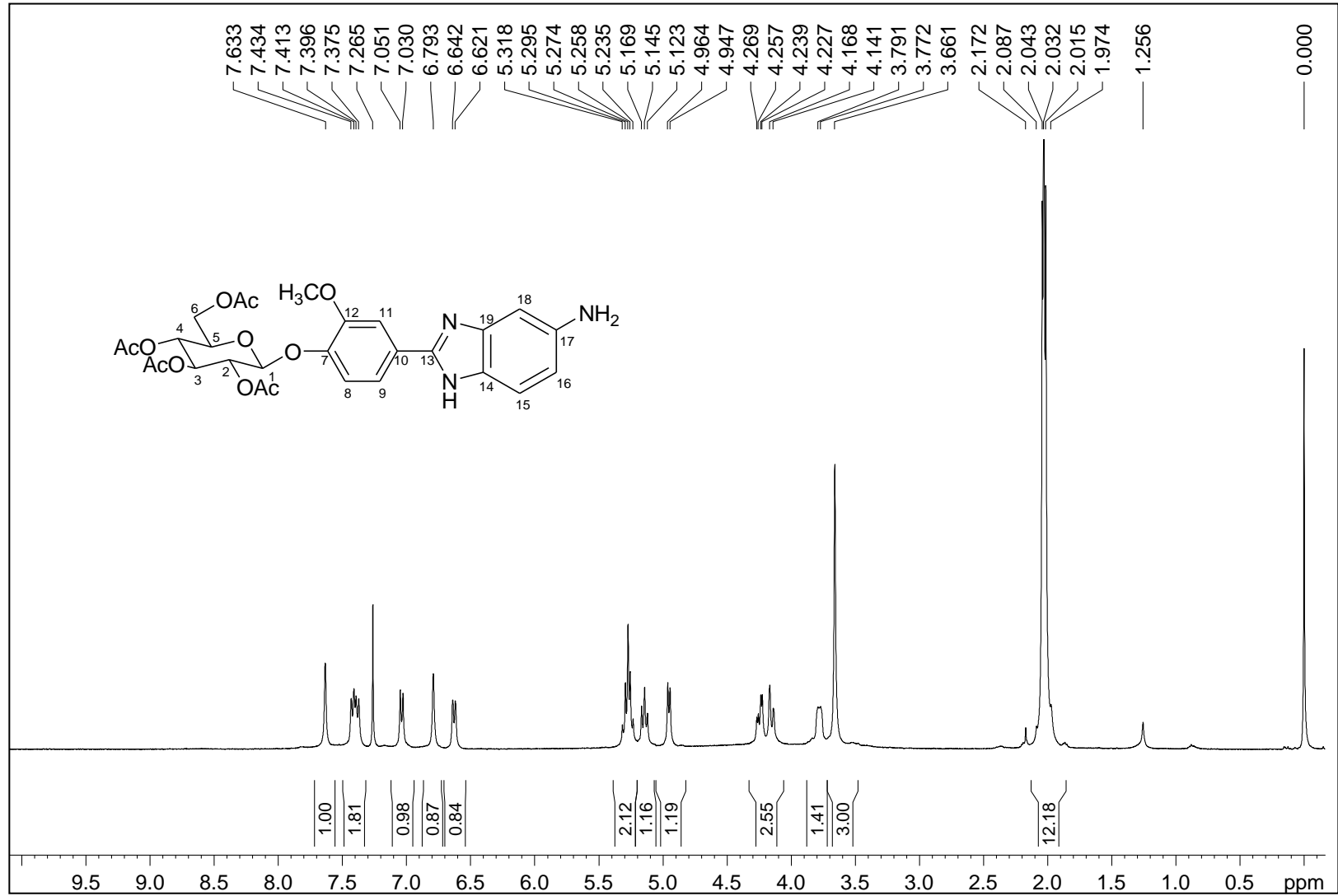
Figura A.113 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 31 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

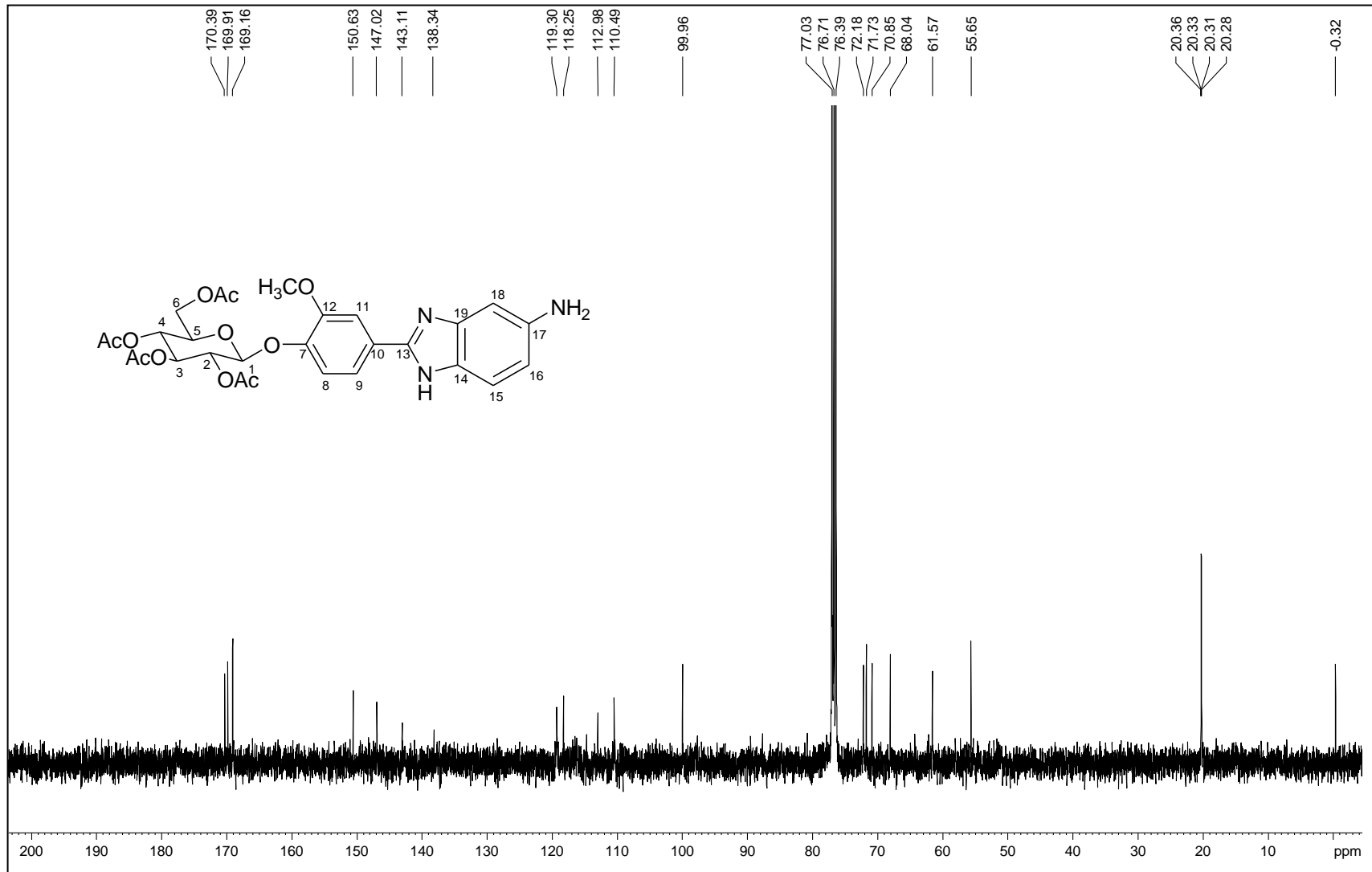
Figura A.114 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 31 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

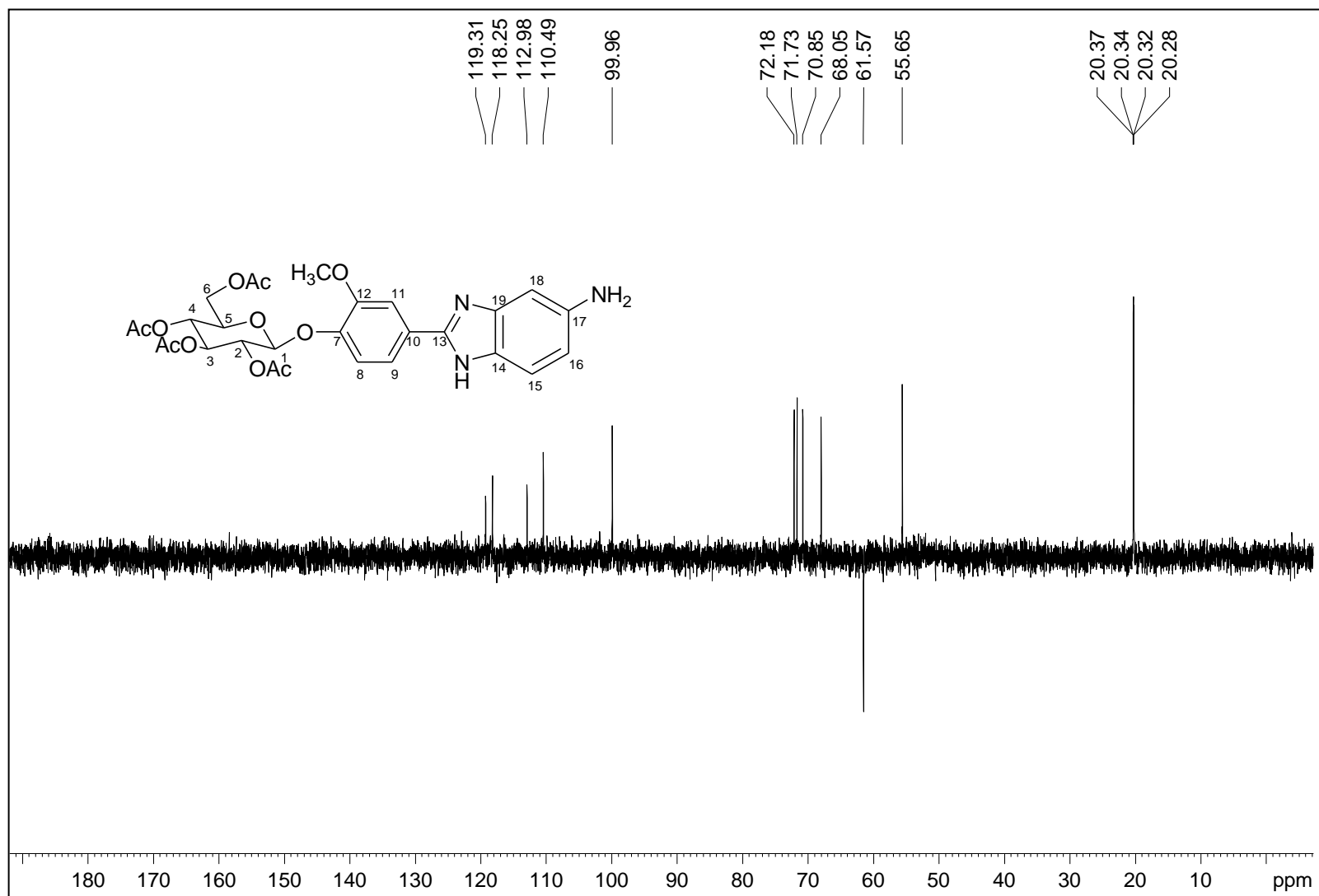
Figura A.115 - Espectro DEPT 135 de 31 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

Figura A.116 - Espectro no infravermelho de 32.

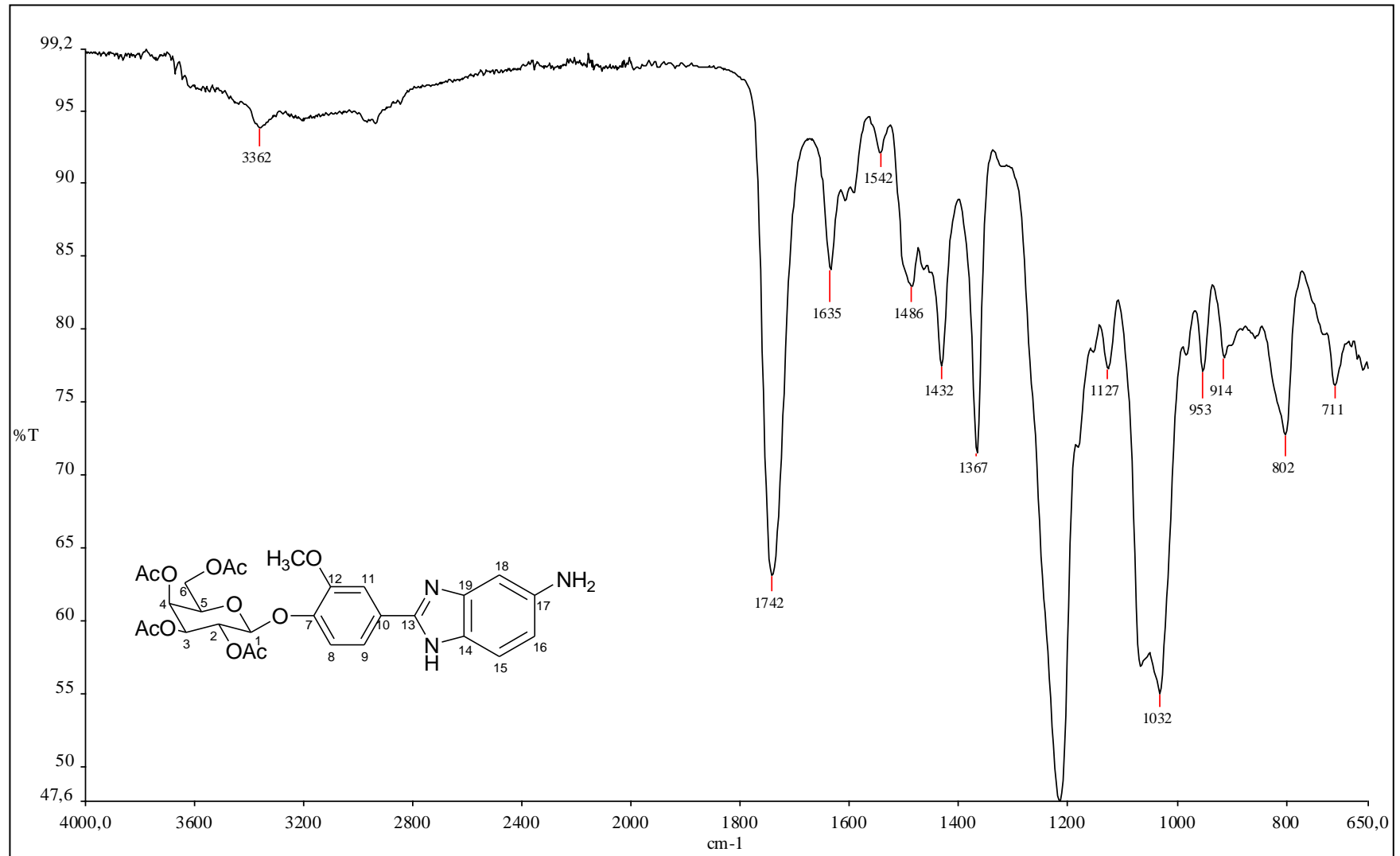


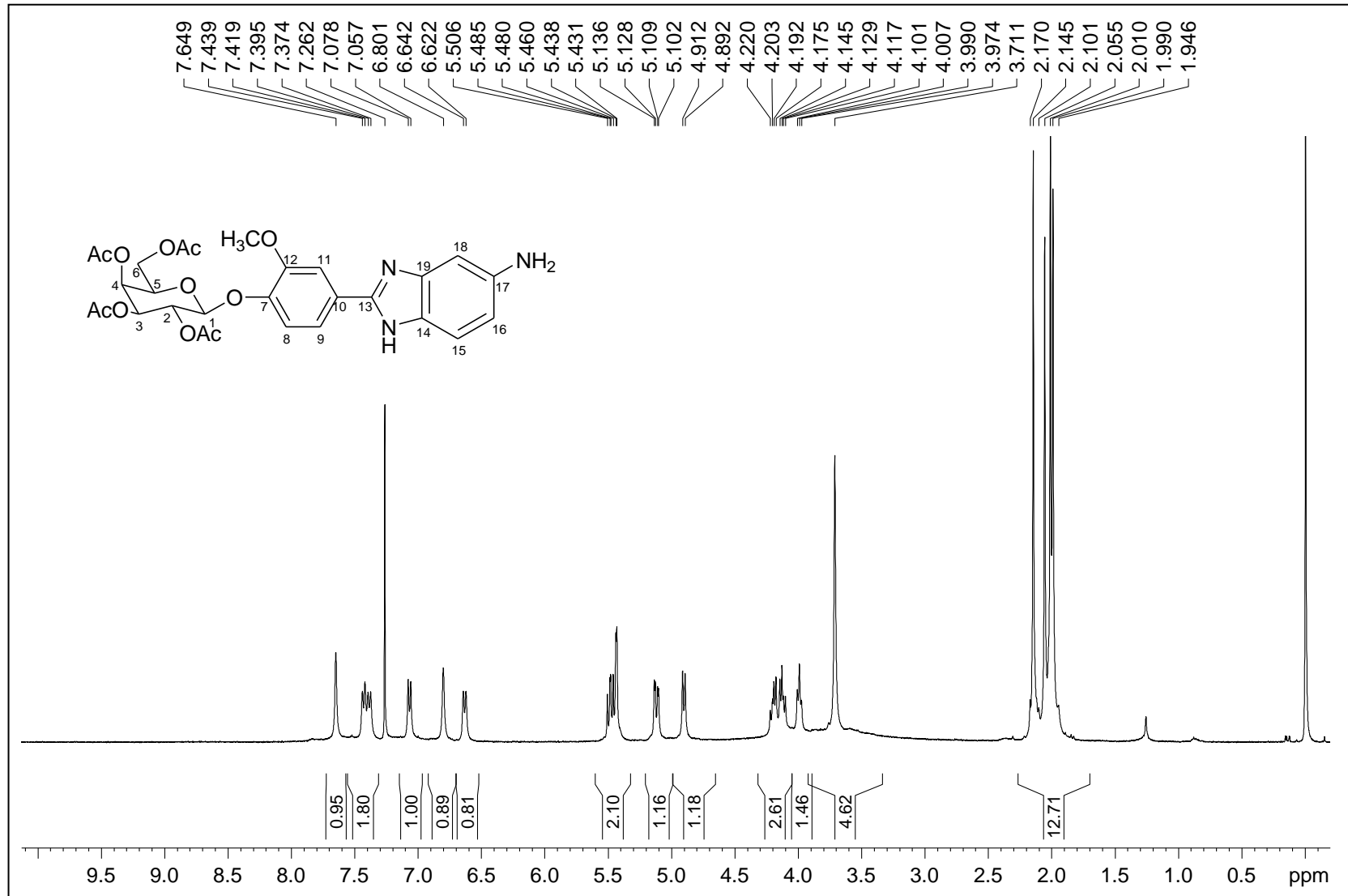
Figura A.117 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 32 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

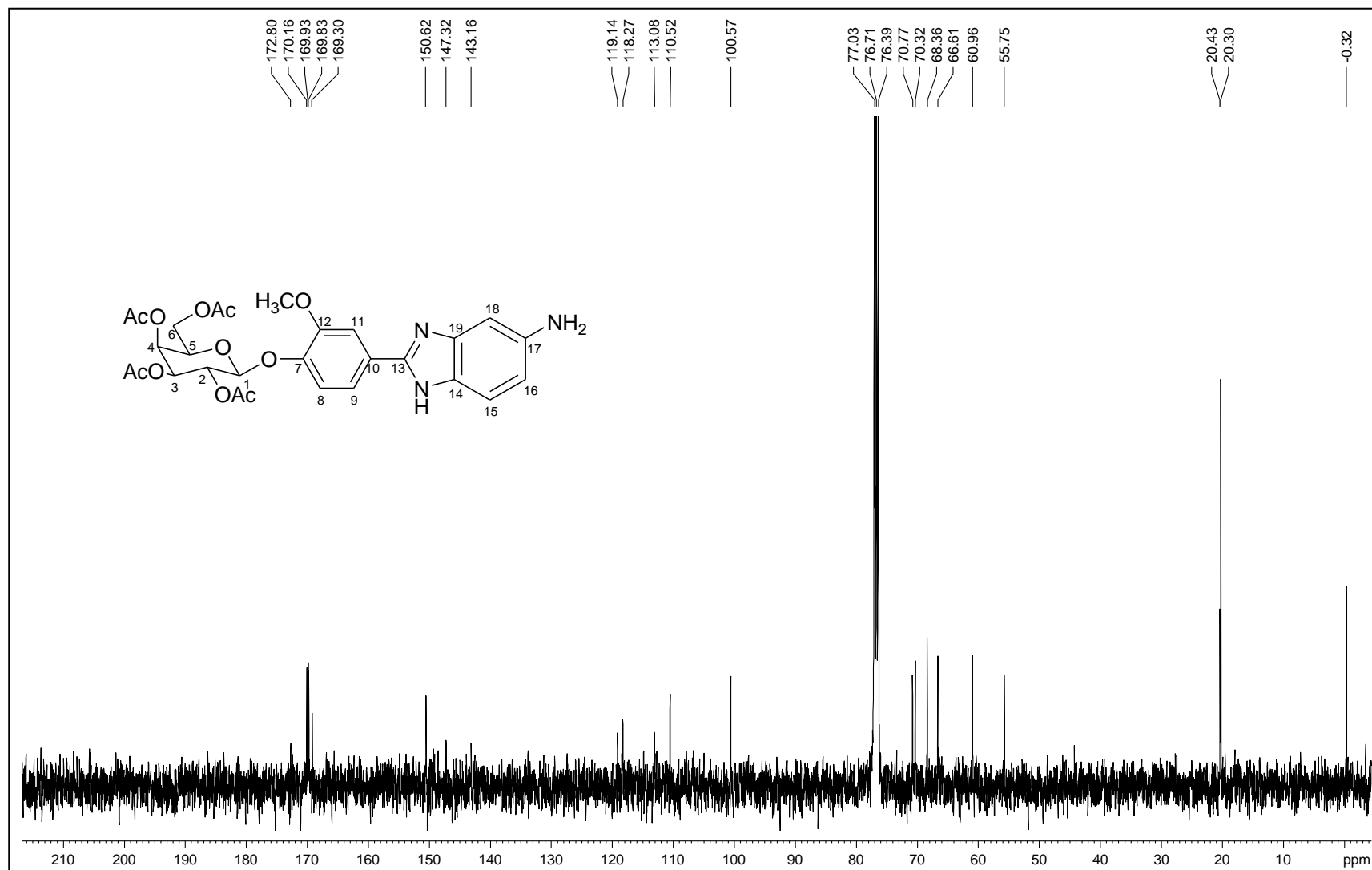
Figura A.118 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 32 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

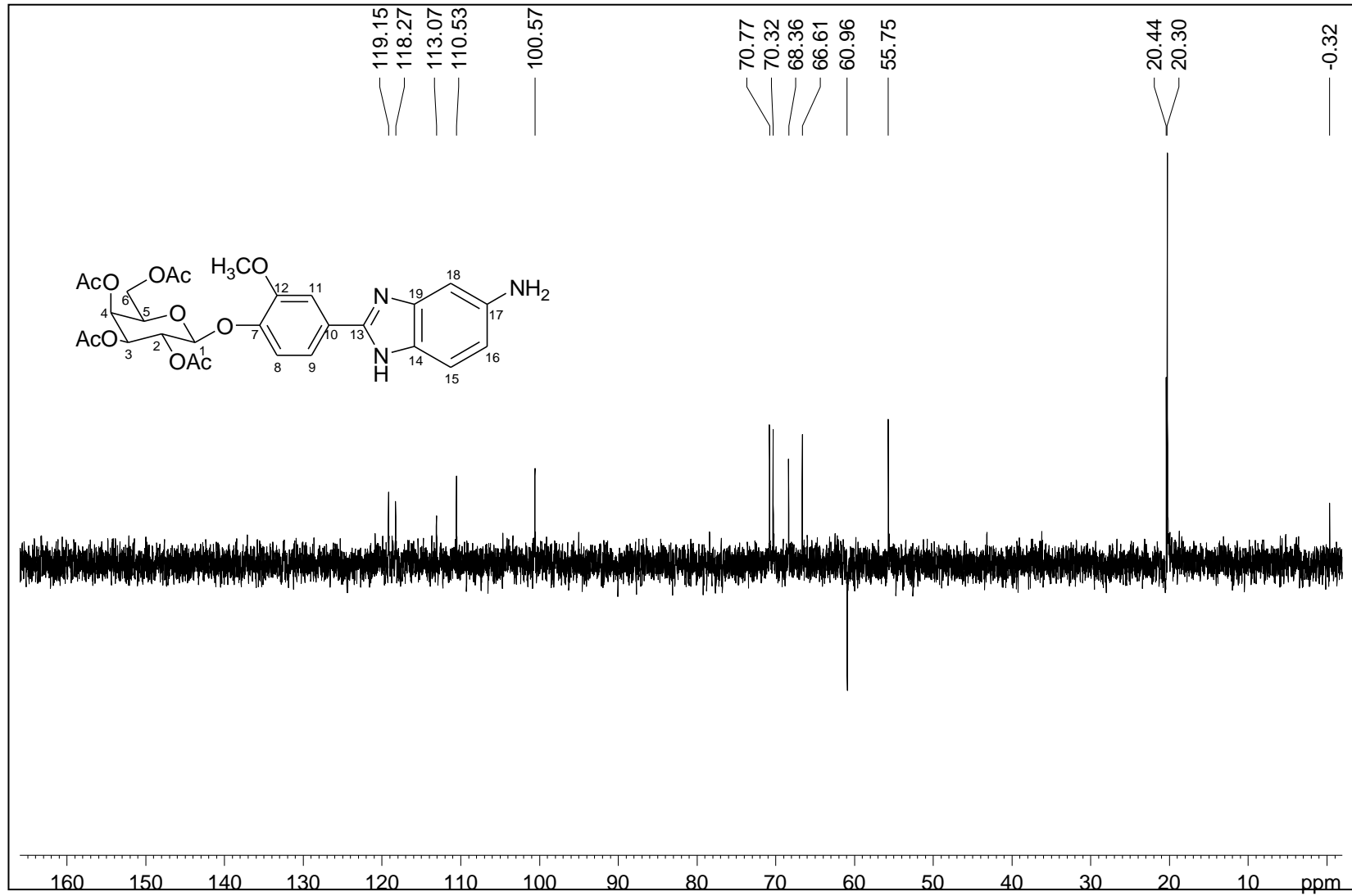
Figura A.119 - Espectro DEPT 135 de 32 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



Figura A.120 - Espectro no infravermelho de 33.

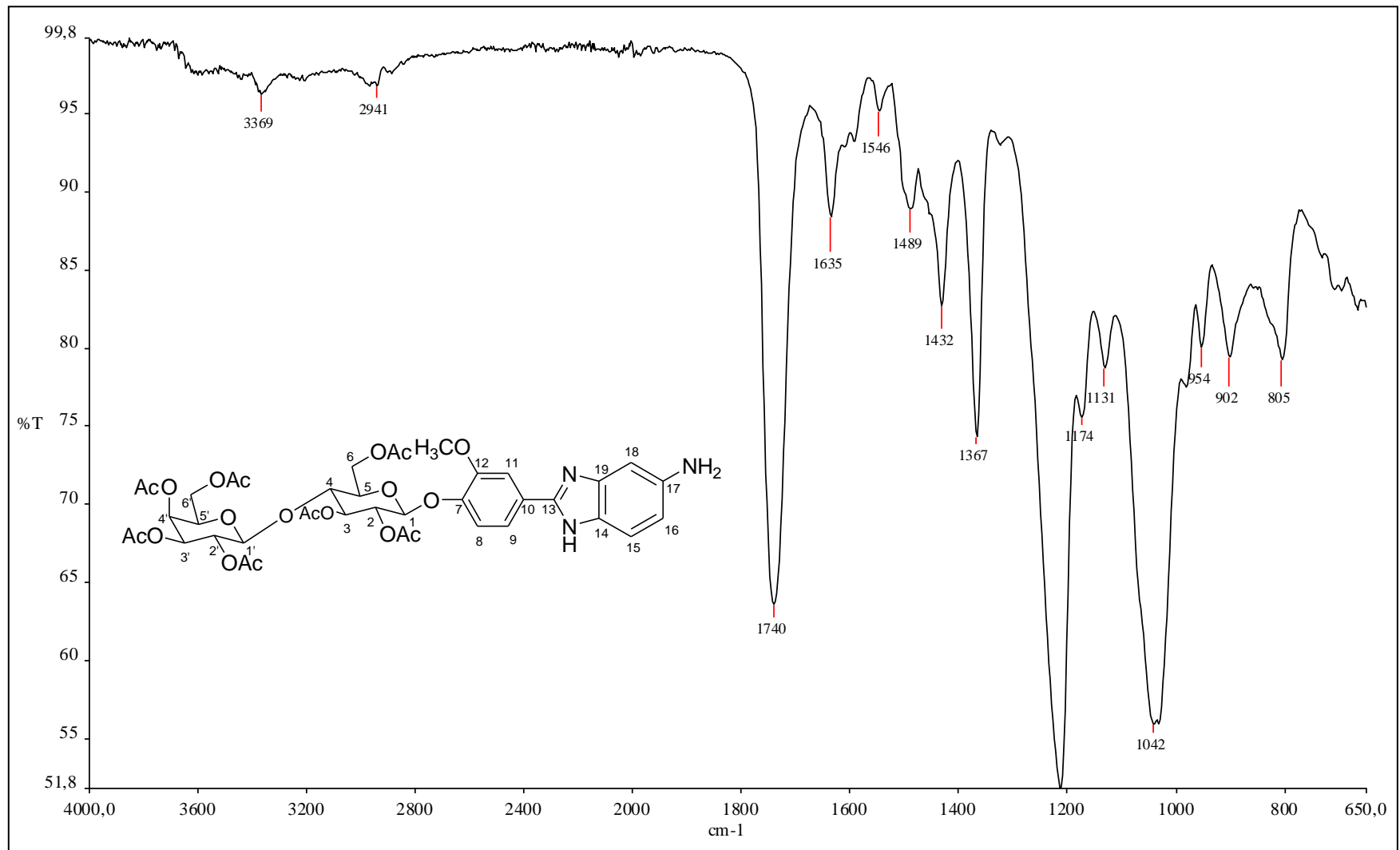


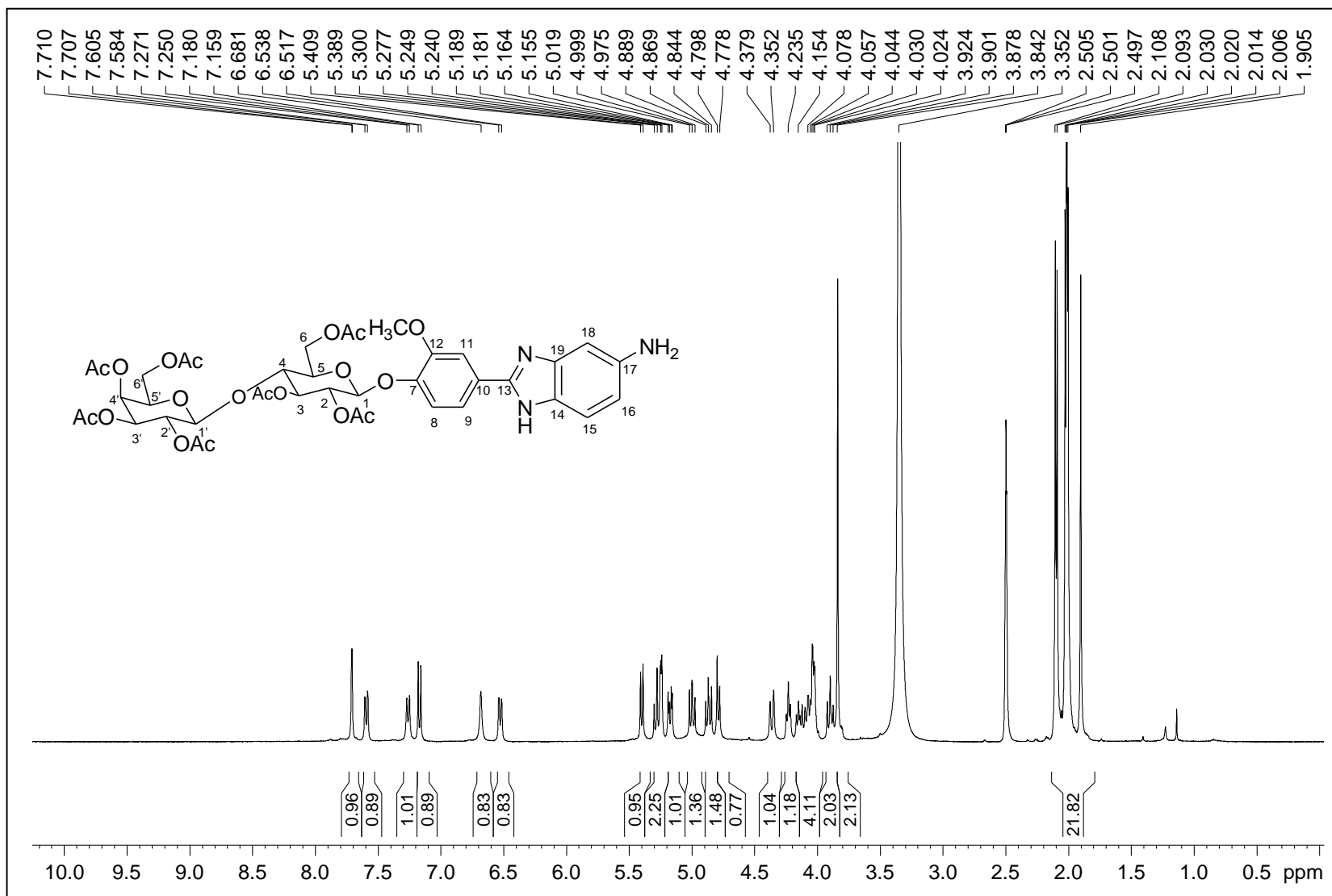
Figura A.121 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 33 (400 MHz, DMSO).

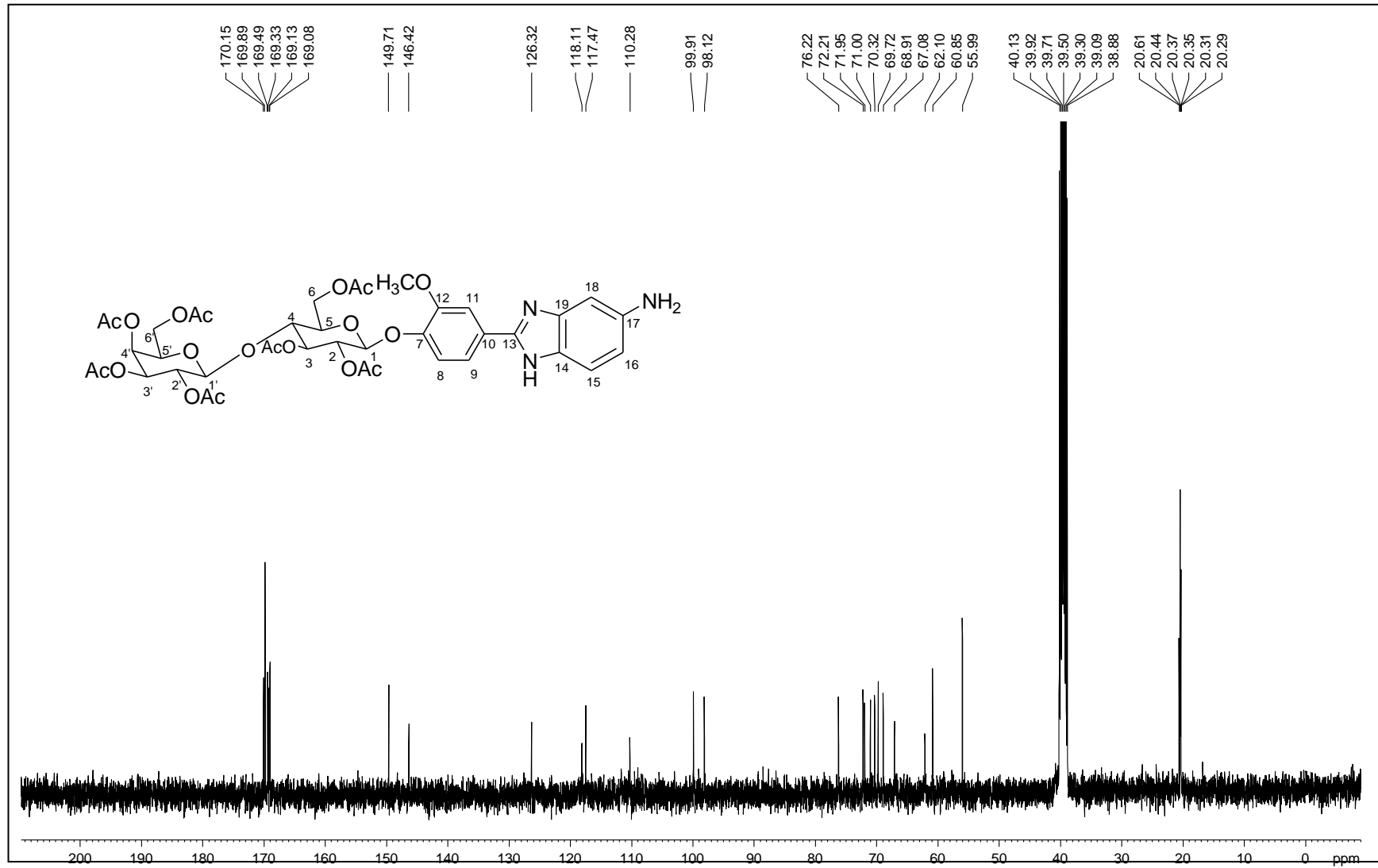
Figura A.122 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 33 (100 MHz, DMSO).

Figura A.123 - Espectro DEPT 135 de 33 (100 MHz, DMSO).

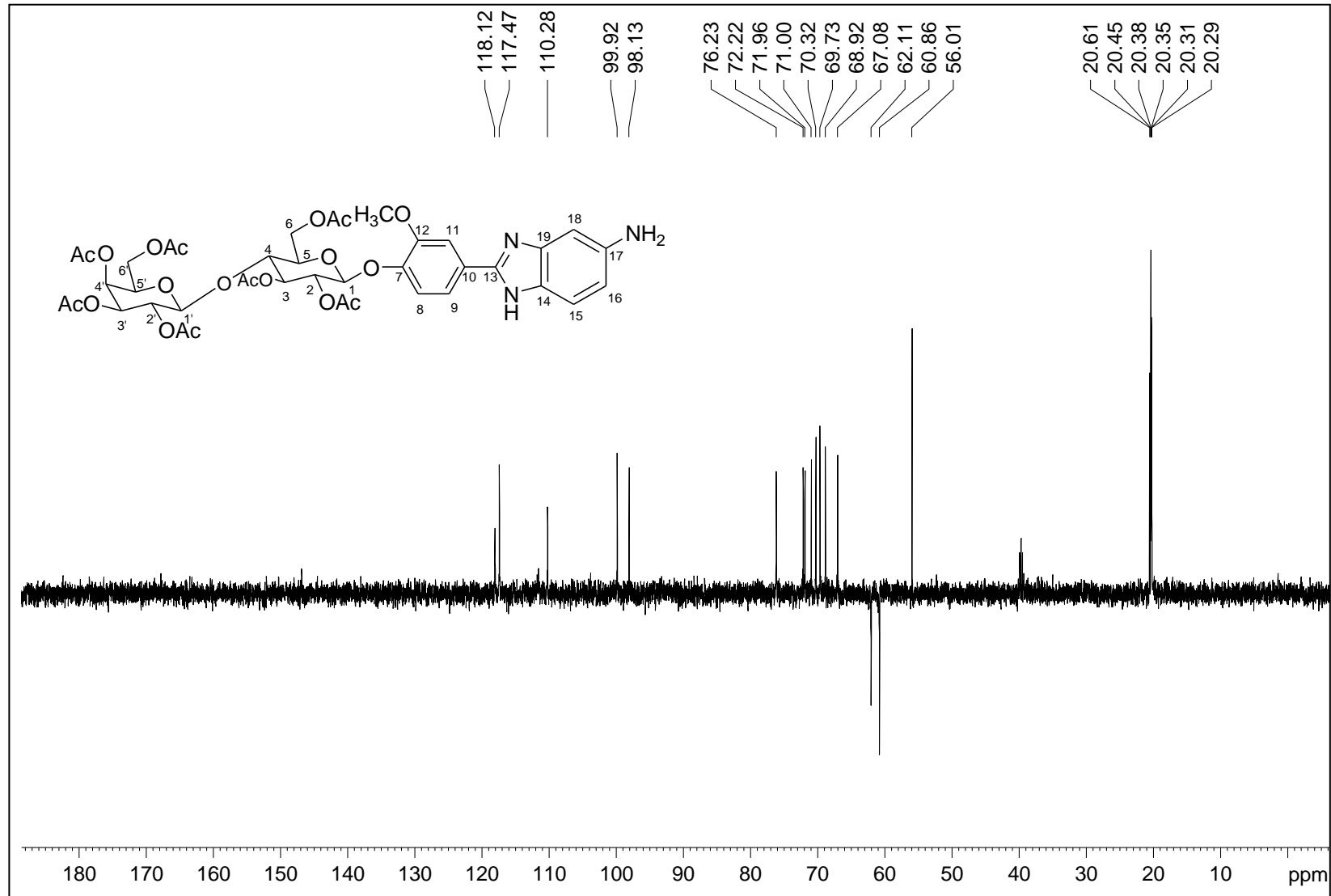


Figura A.124 - Espectro no infravermelho de 34.

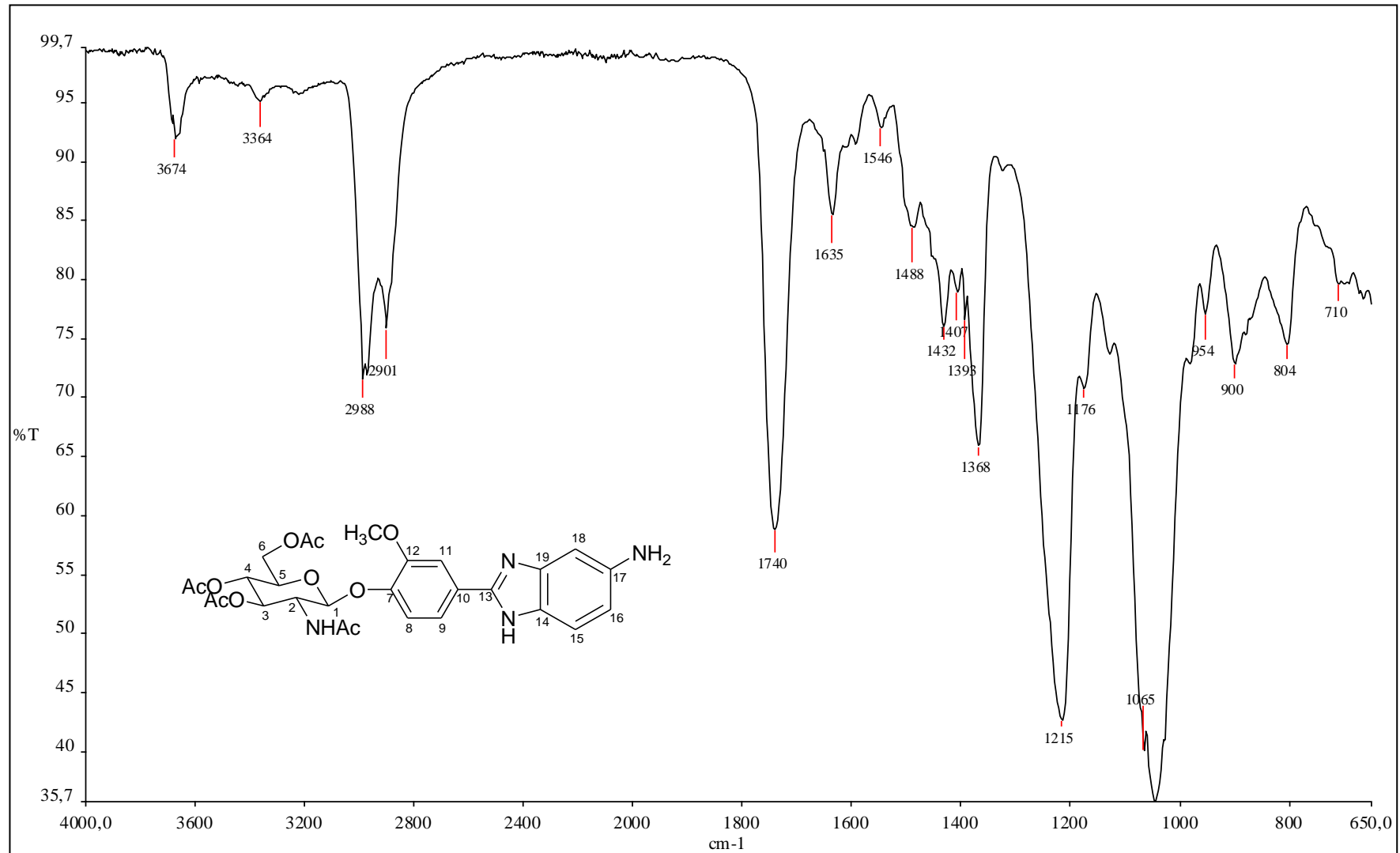


Figura A.125 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 34 (400 MHz, DMSO).

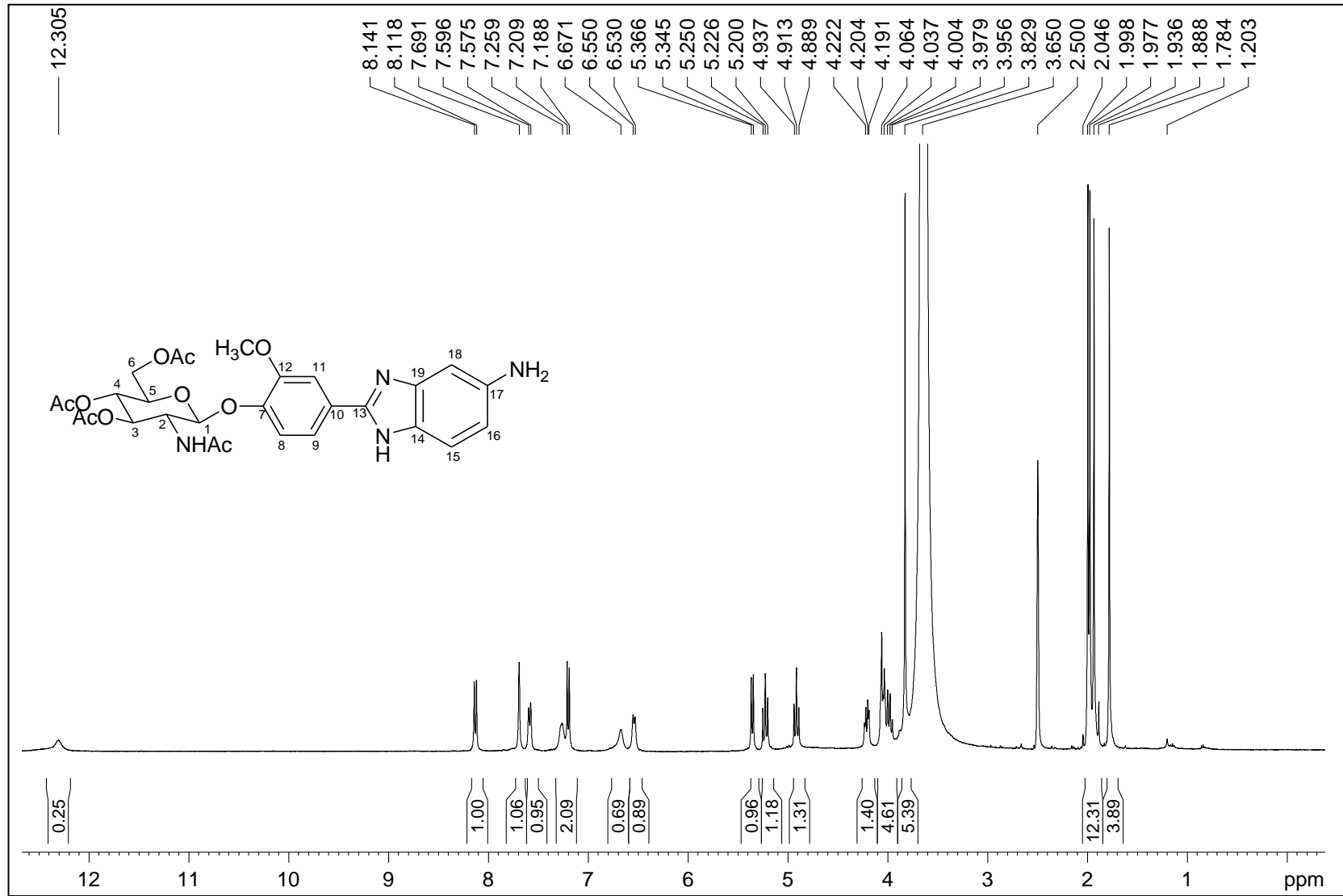


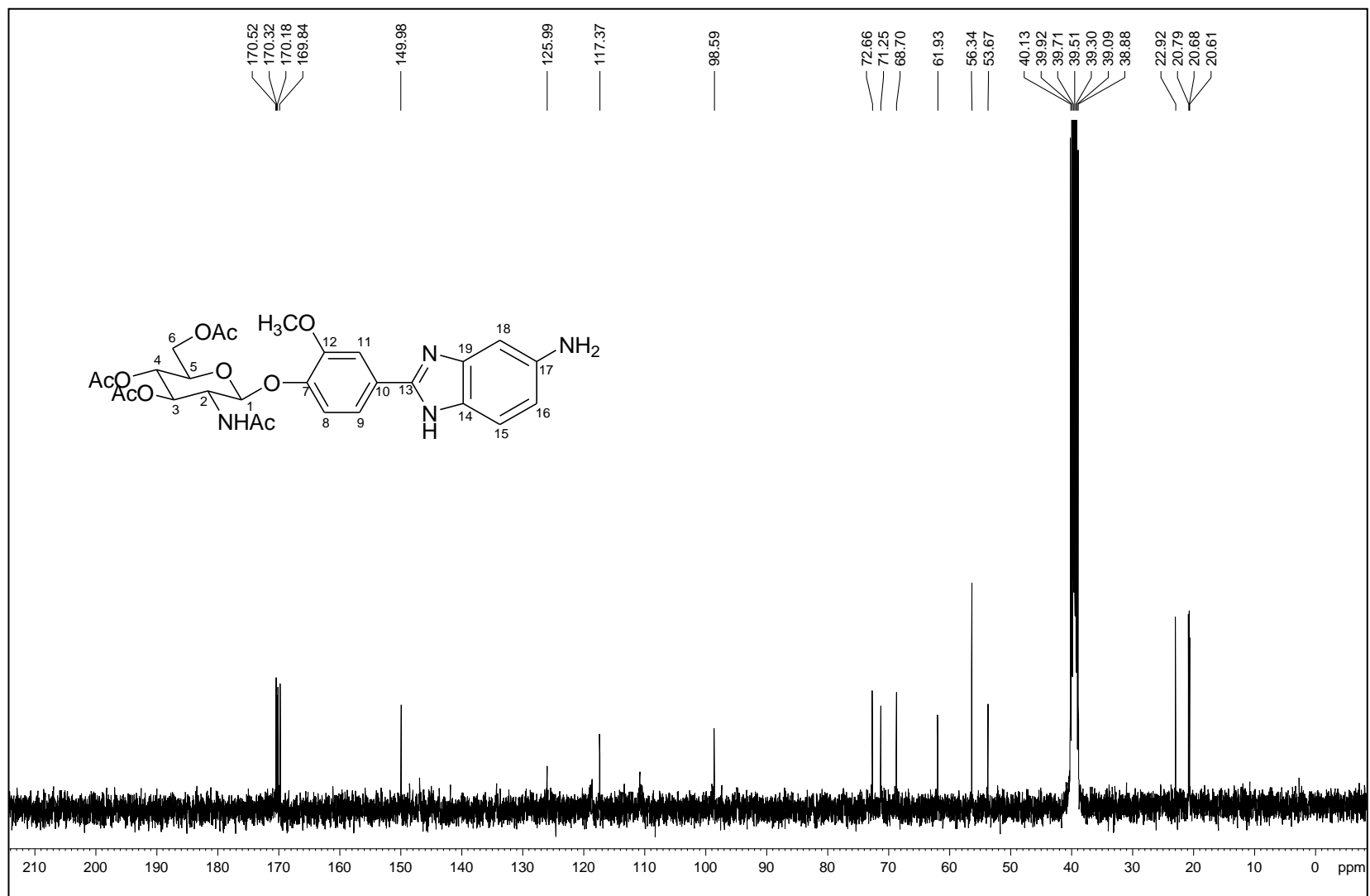
Figura A.126 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 34 (100 MHz, DMSO).

Figura A.127 - Espectro DEPT 135 de 34 (100 MHz, DMSO).

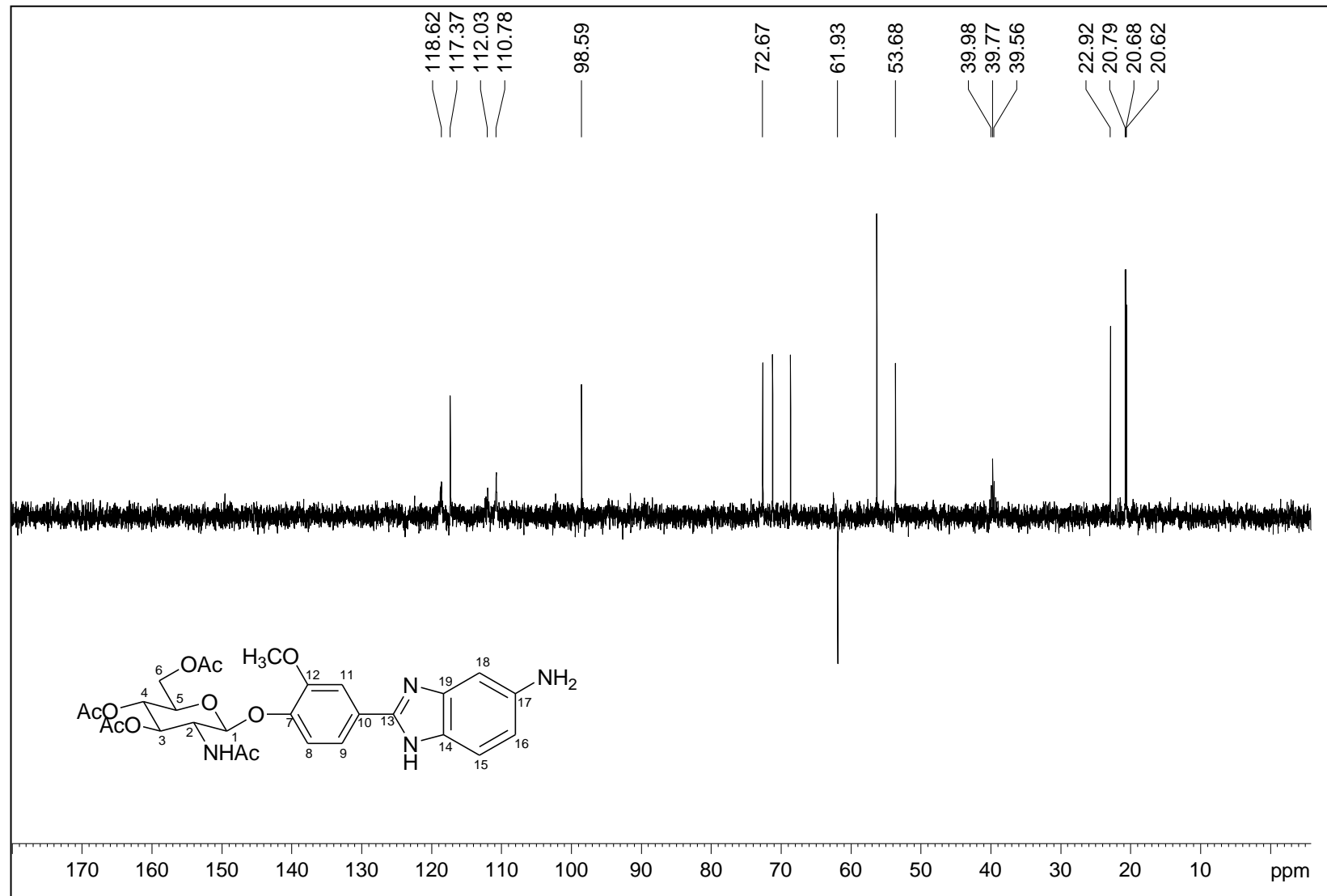




Figura A.128 - Espectro no infravermelho de 37.

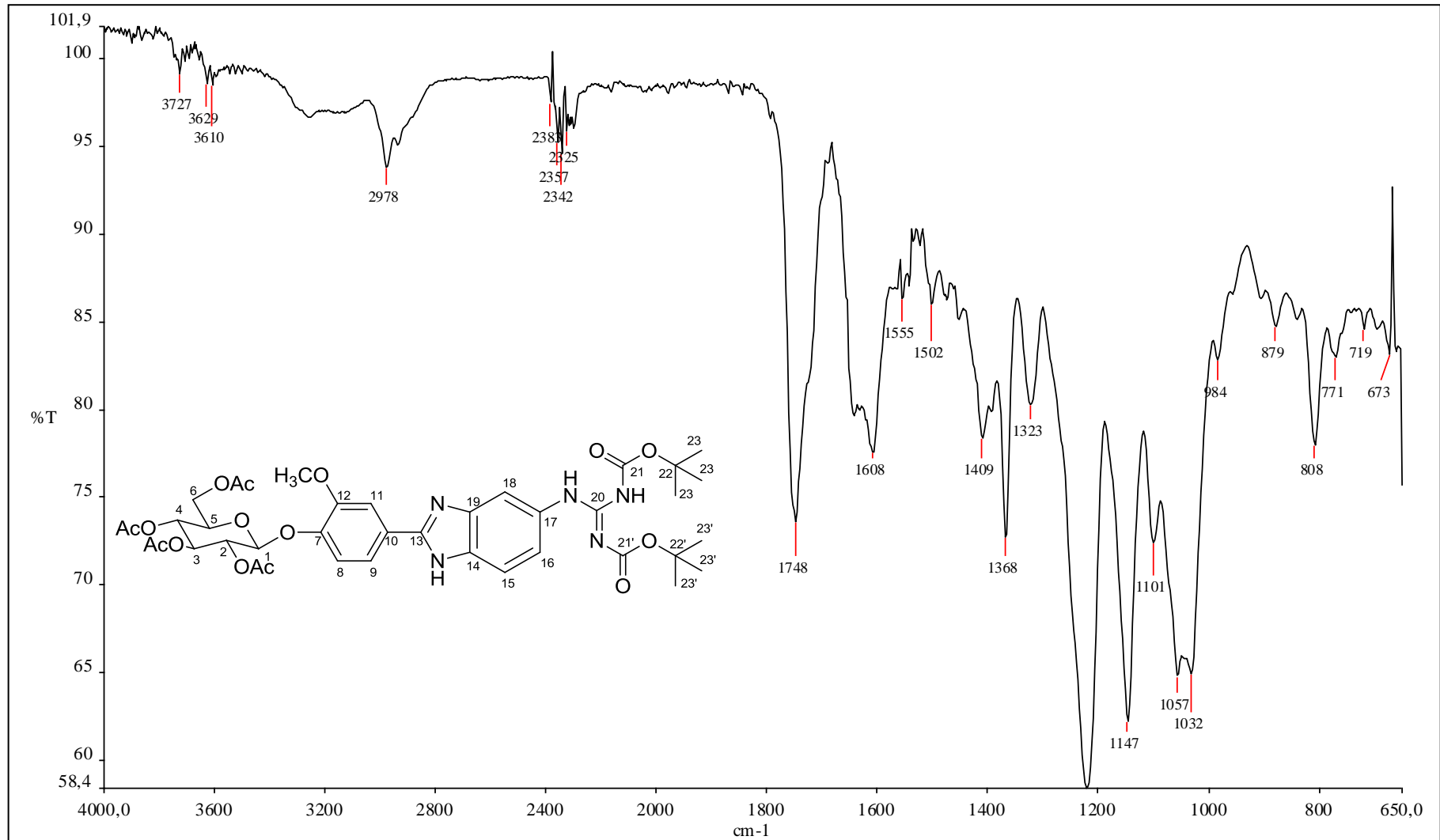


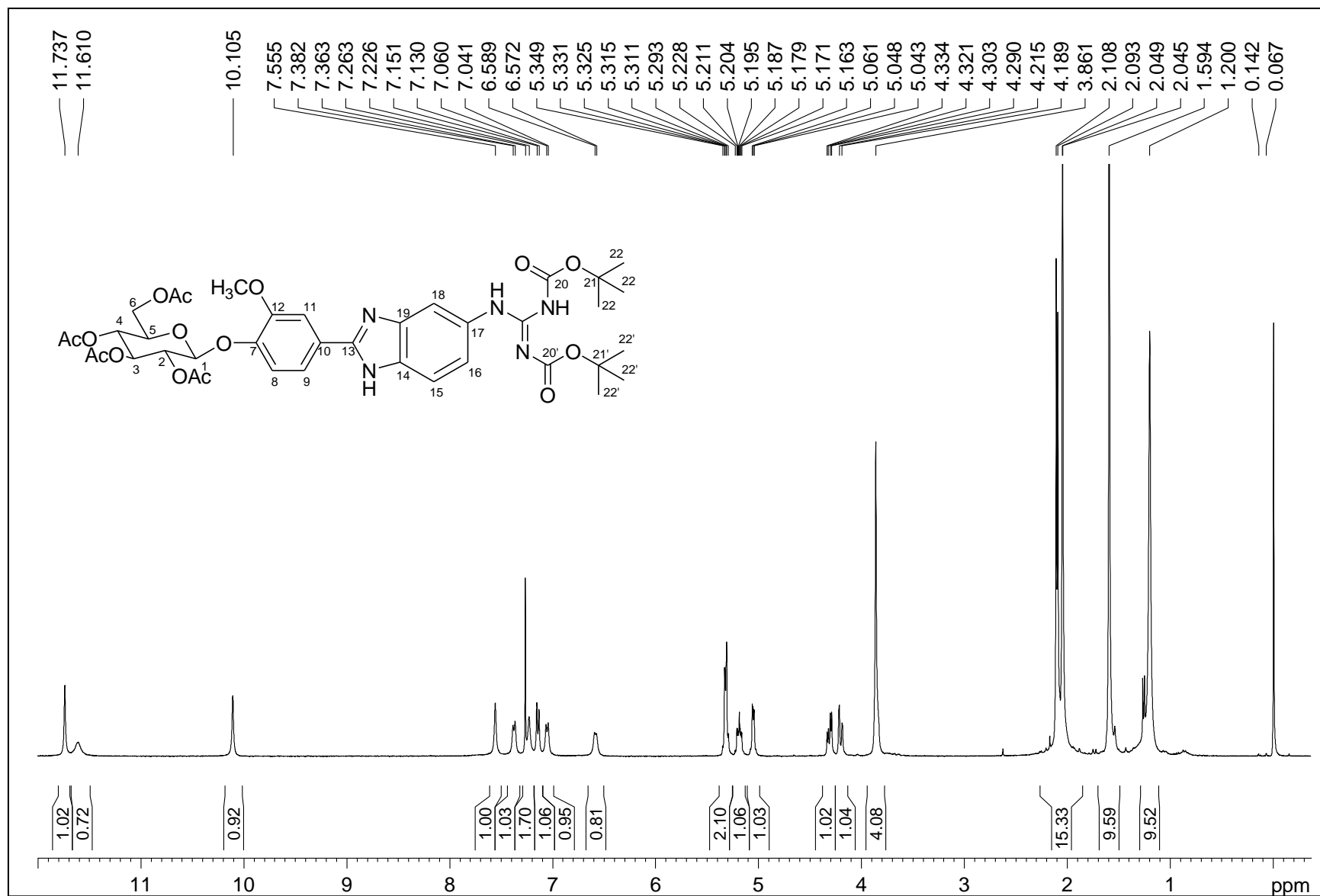
Figura A.129 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 37 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

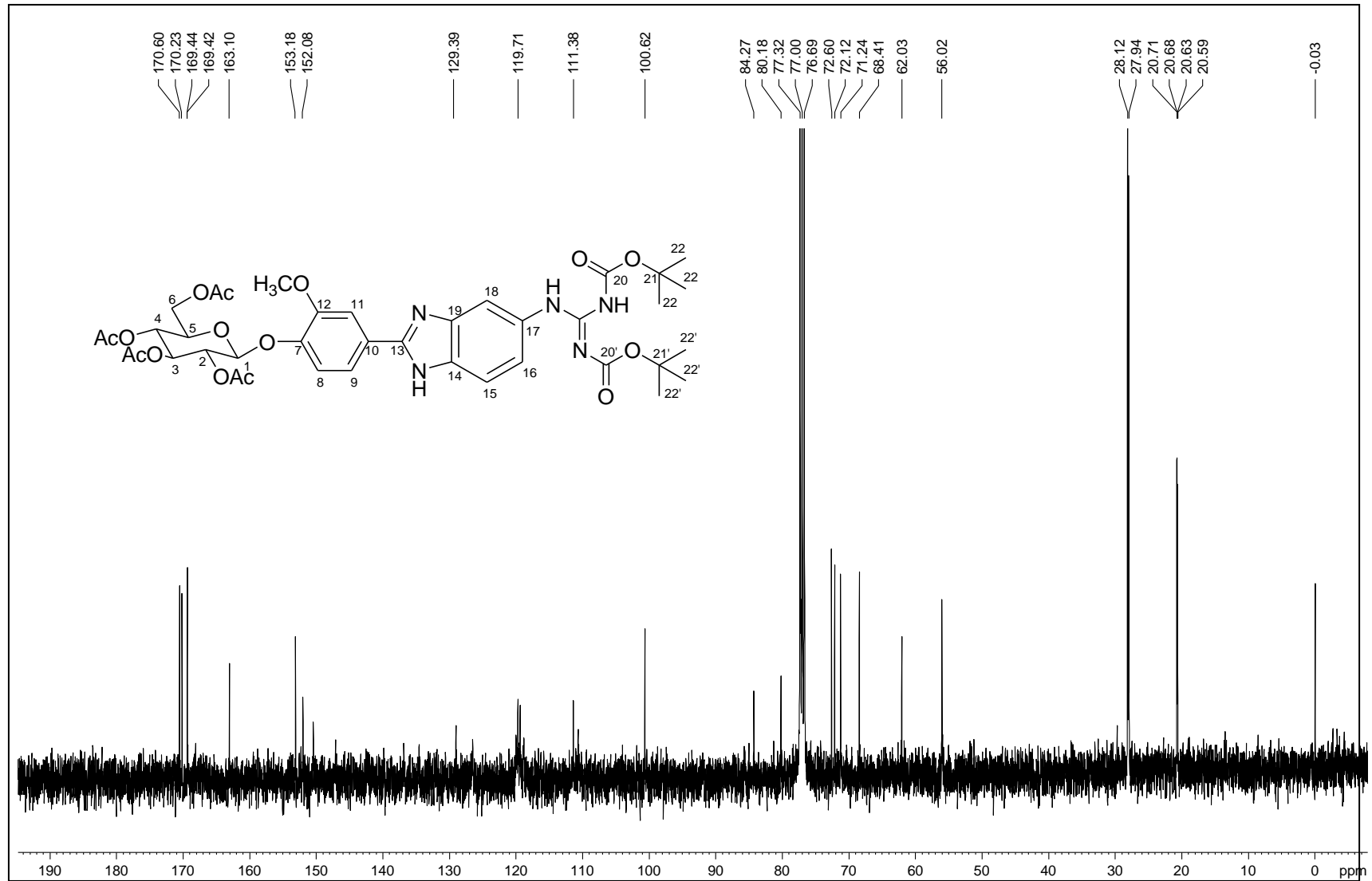
Figura A.130 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 37 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

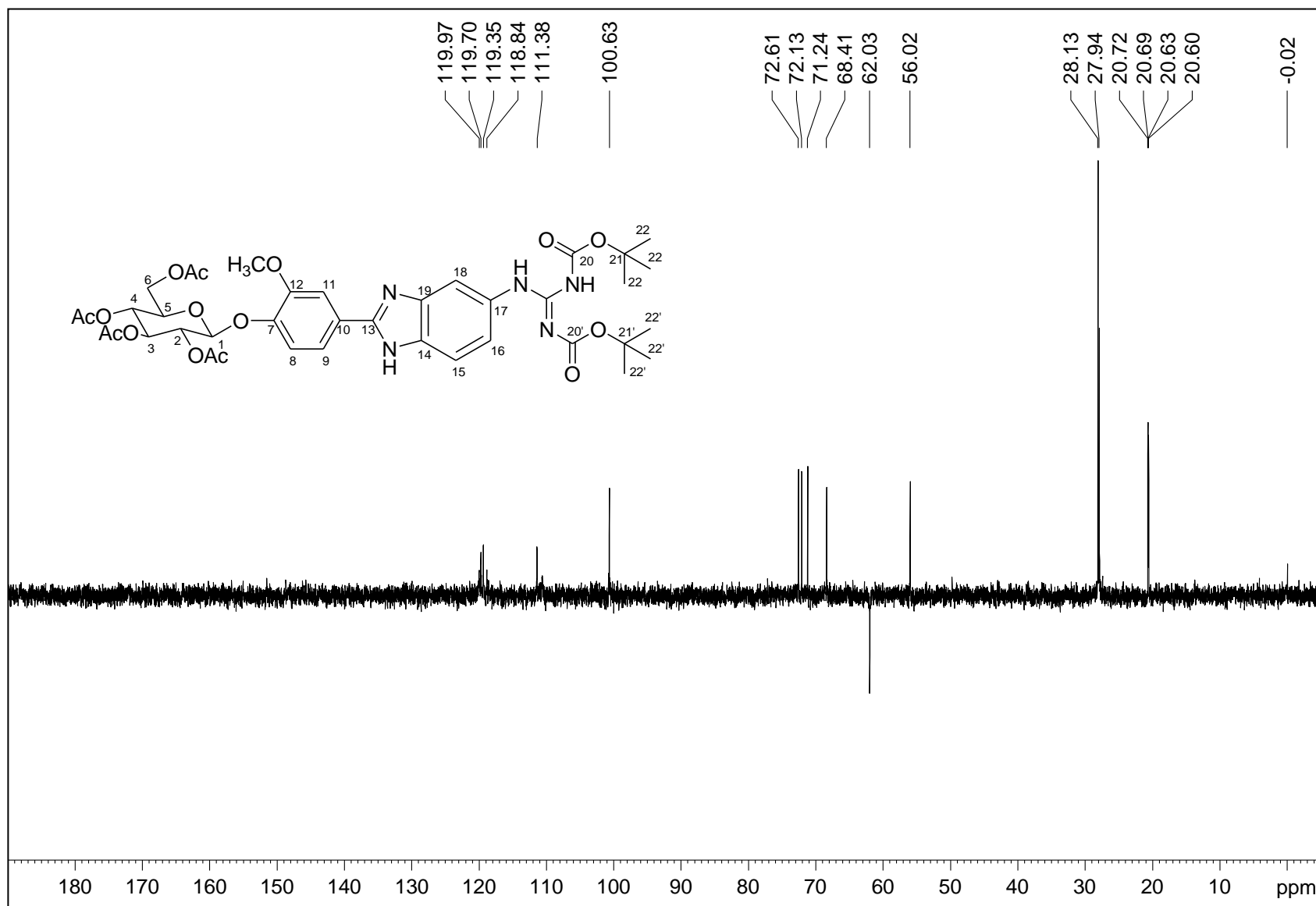
Figura A.131 - Espectro DEPT 135 de 37 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

Figura A.131 - Espectro no infravermelho de 38.

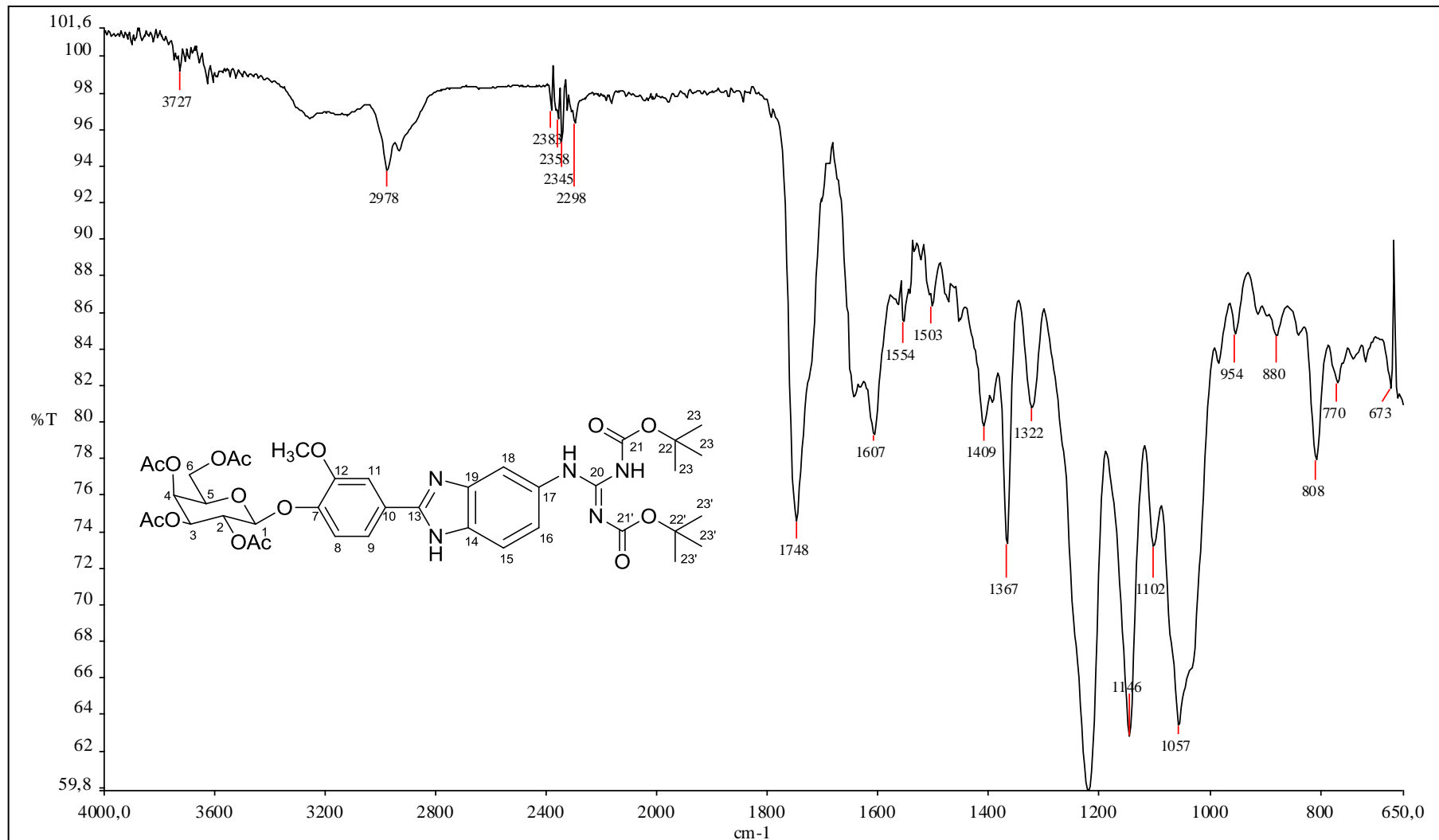


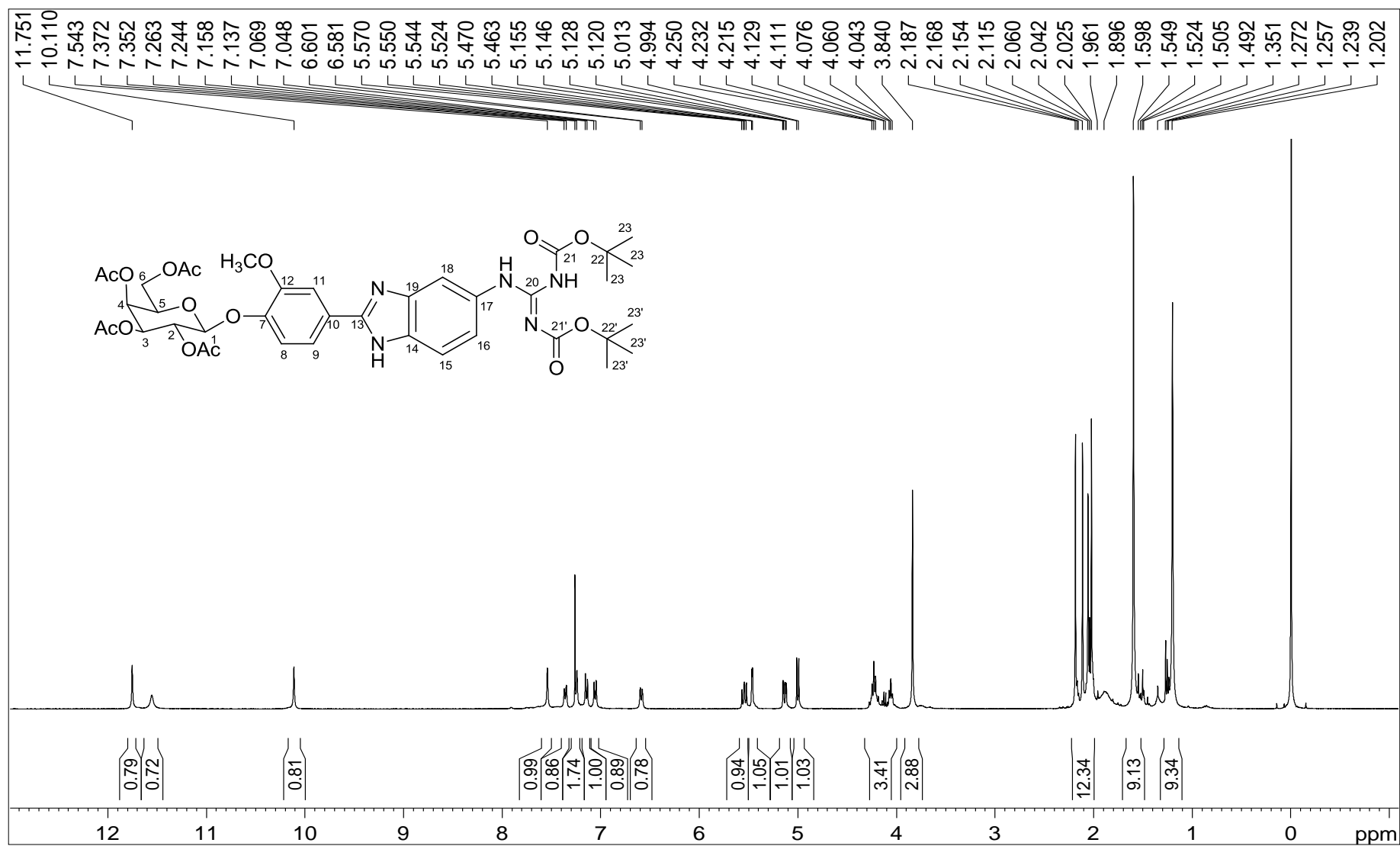
Figura A.132 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 38 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

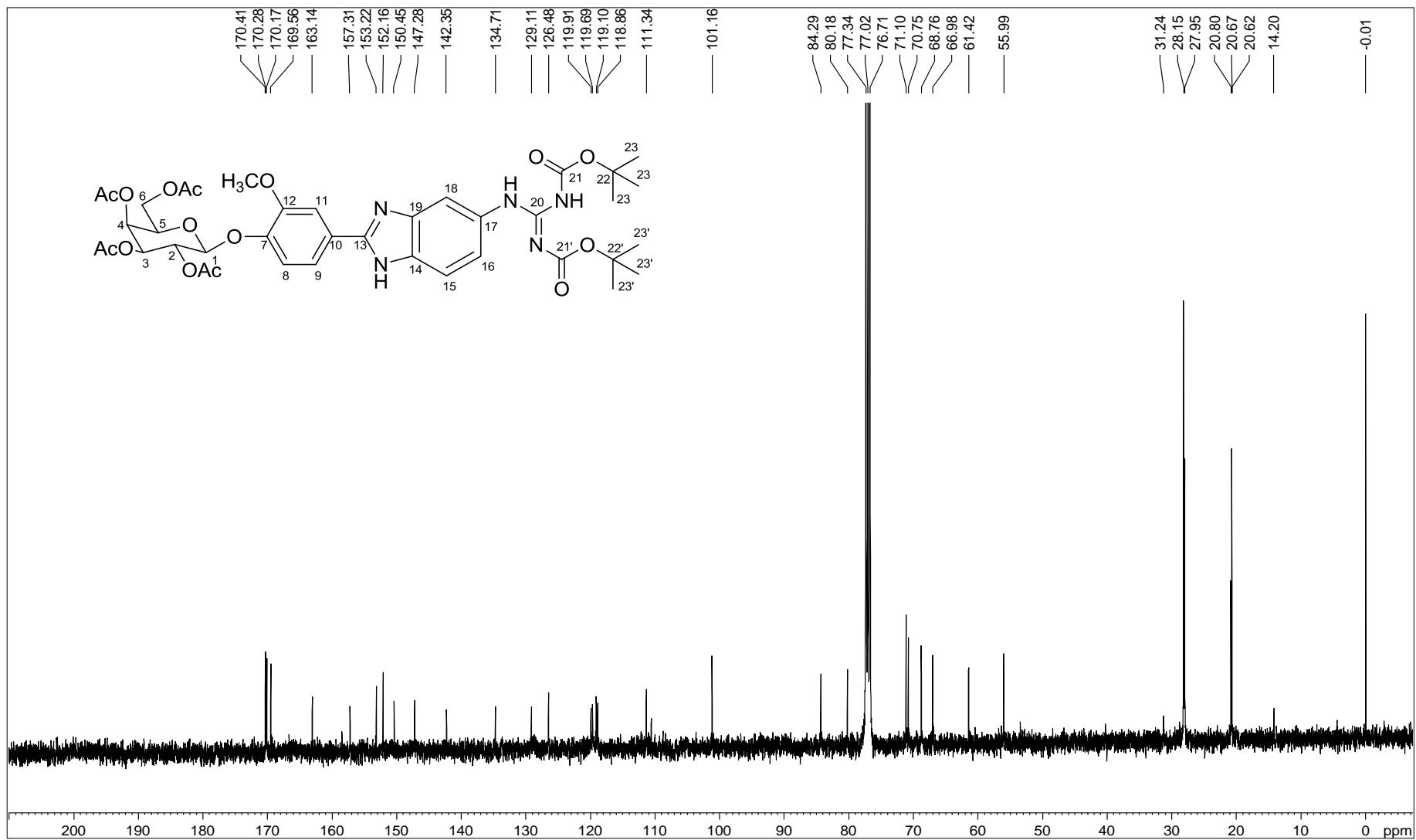
Figura A.133 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 38 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

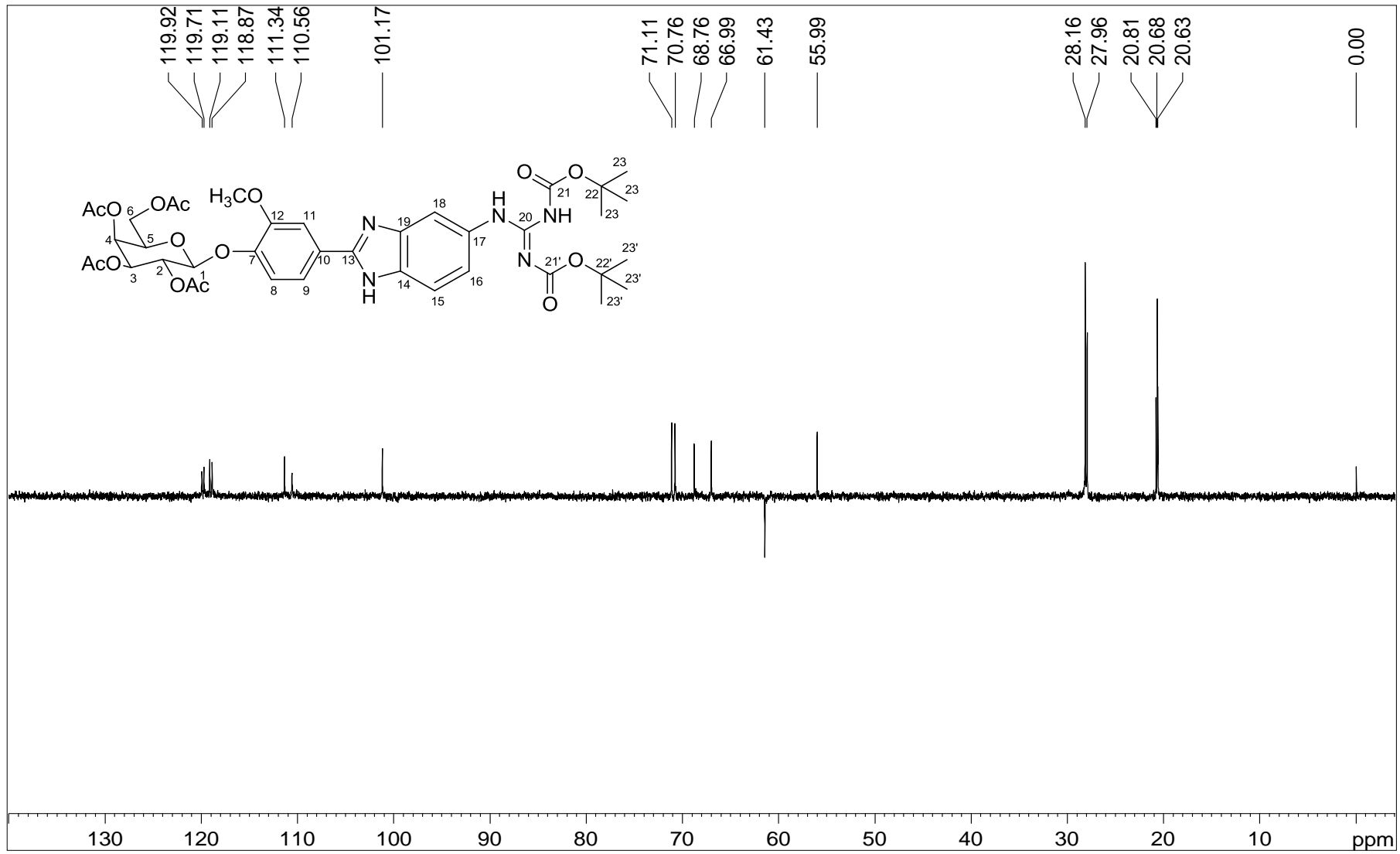
Figura A.134 - Espectro DEPT 135 de 38 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



Figura A.135 - Espectro no infravermelho de 39.

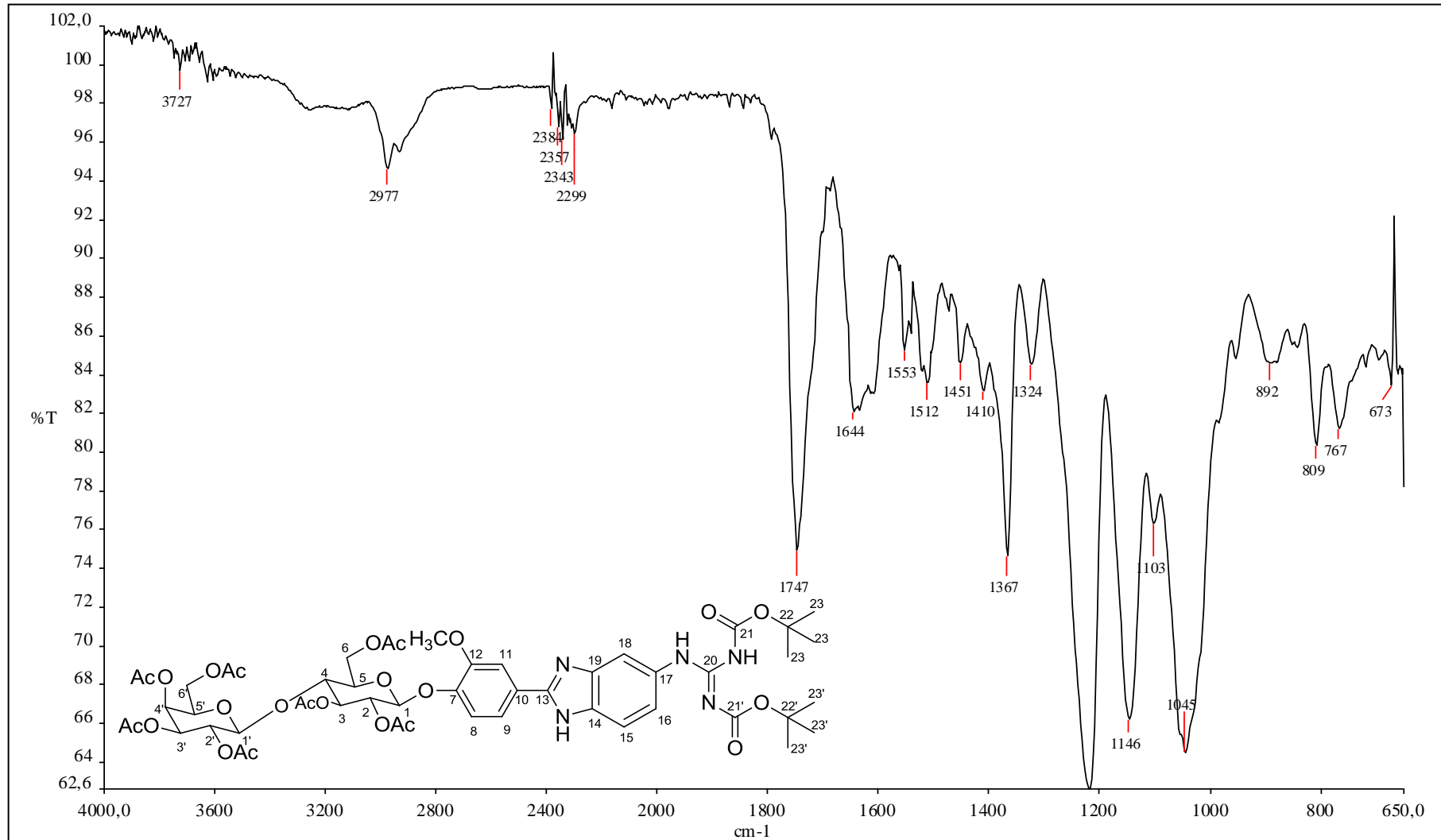


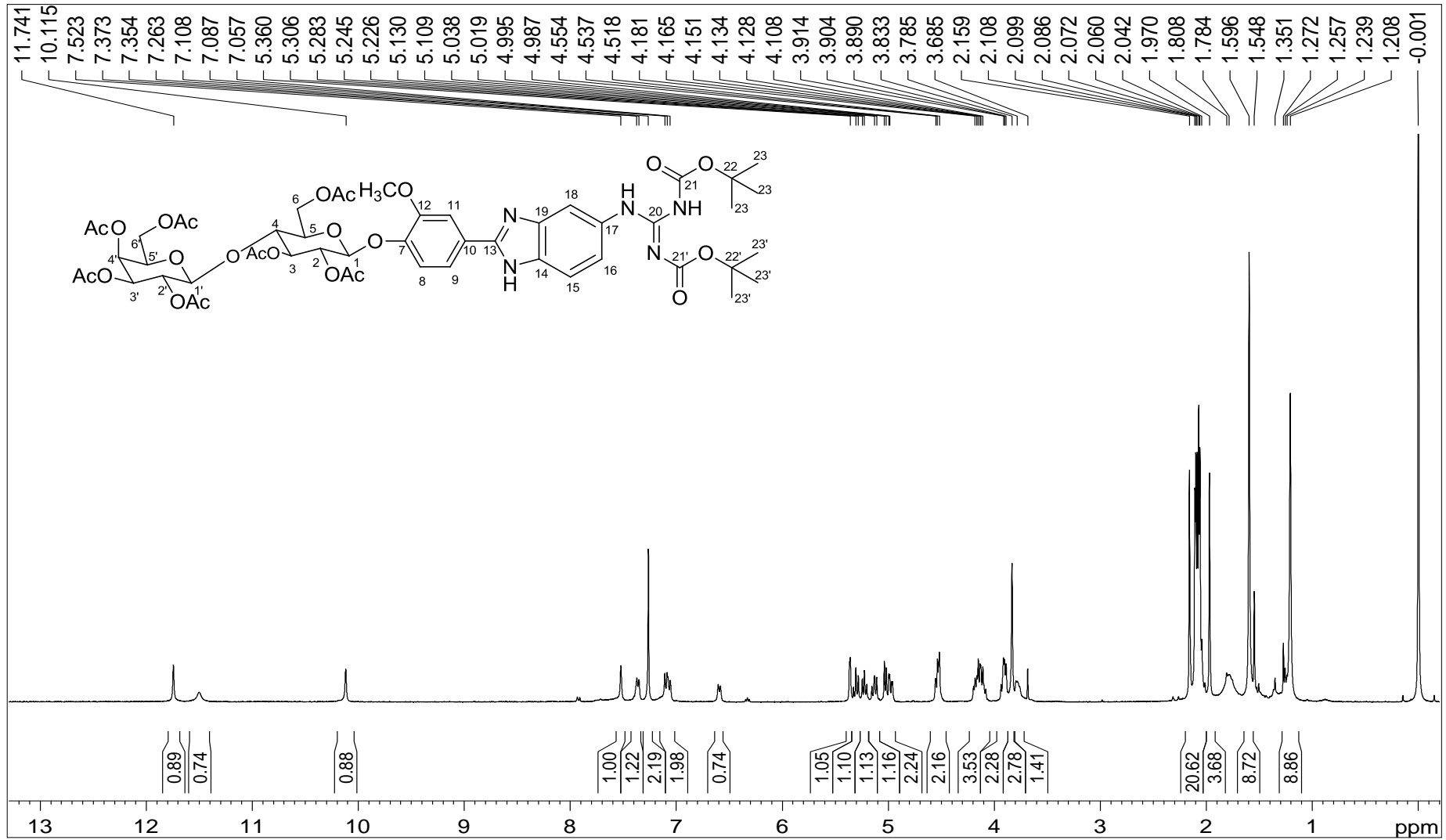
Figura A.136 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 39 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

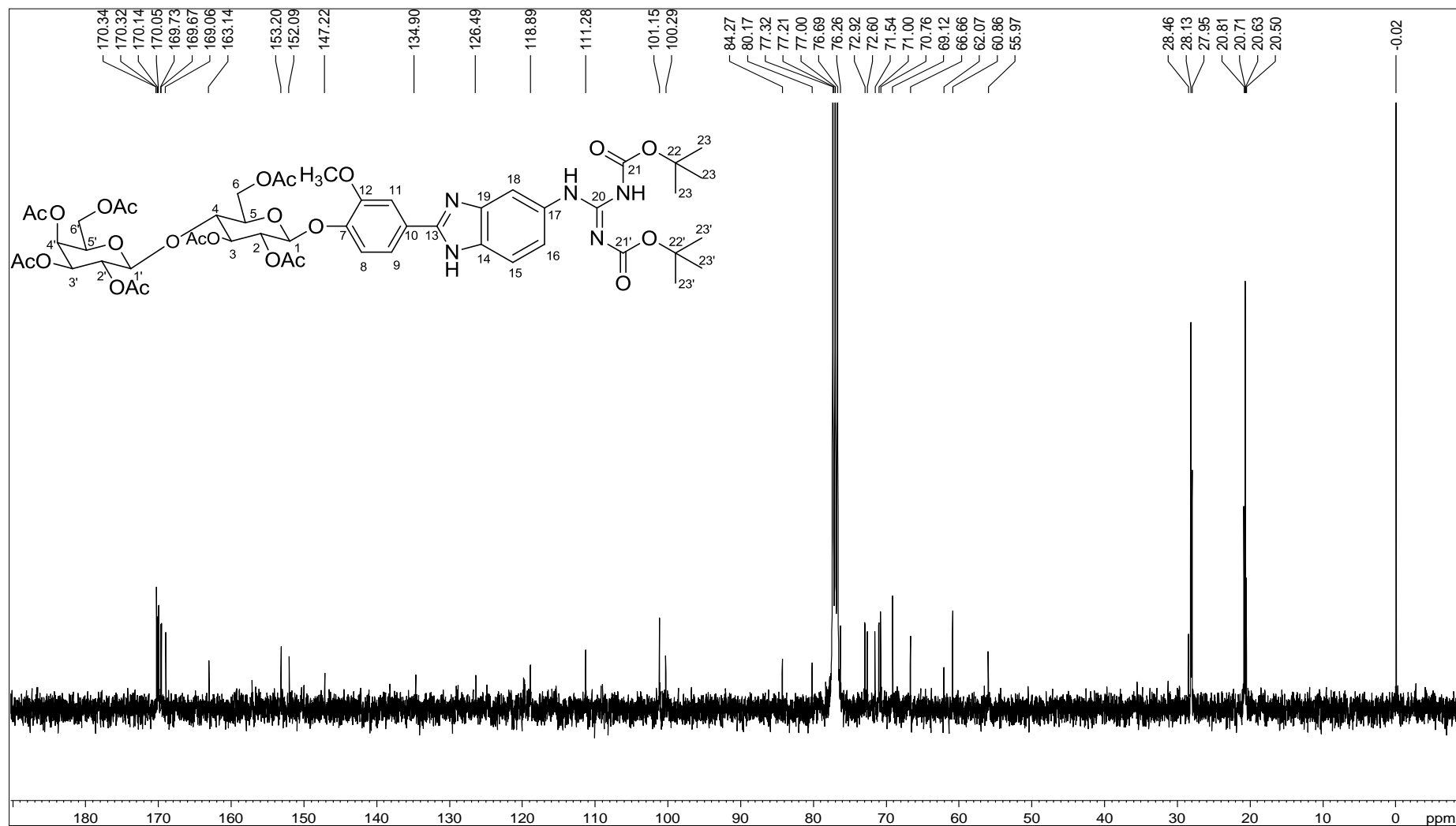
Figura A.137 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 39 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

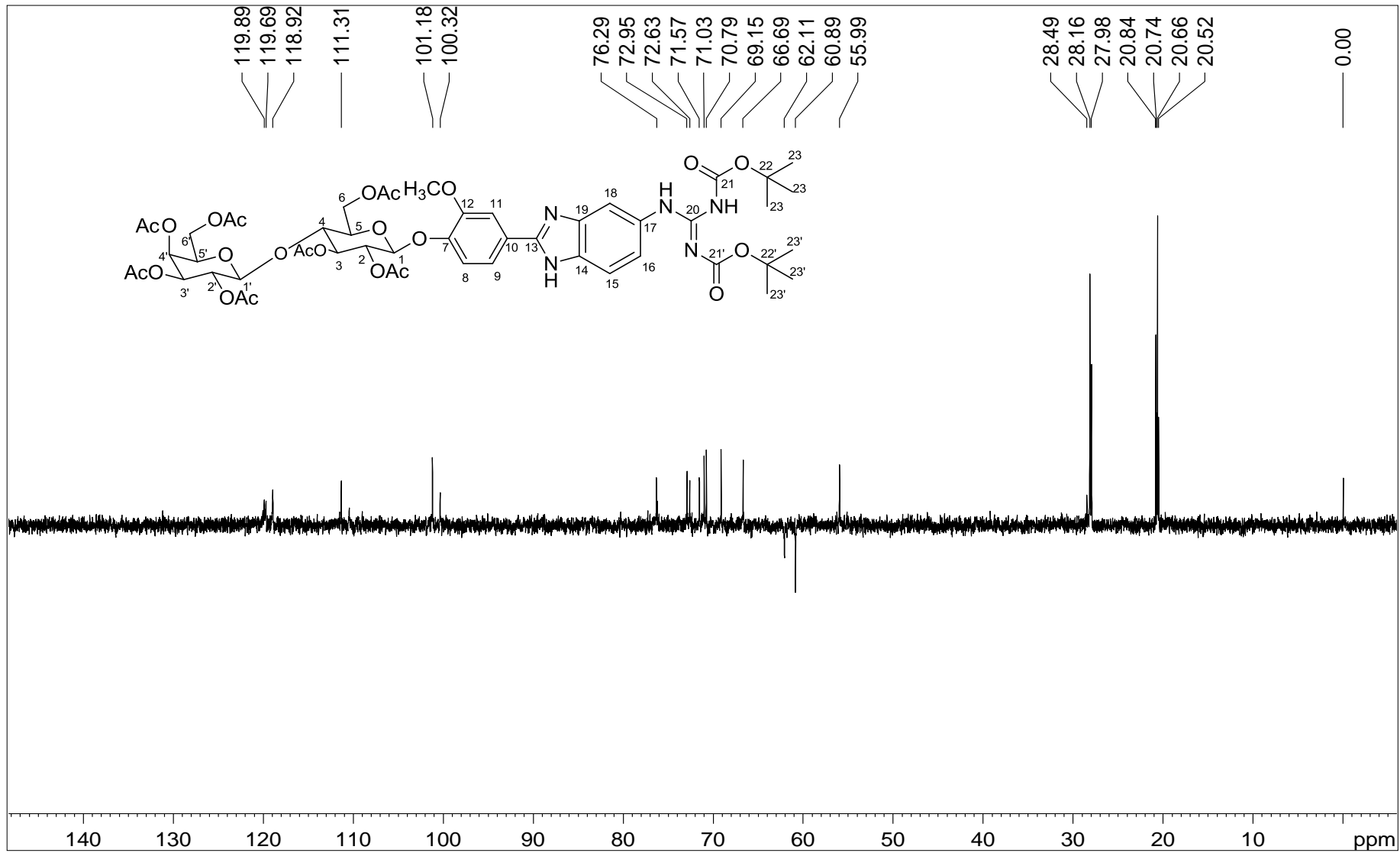
Figura A.138 – Espectro DEPT 135 de 39 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

Figura A.139 – Espectro no infravermelho de 40.

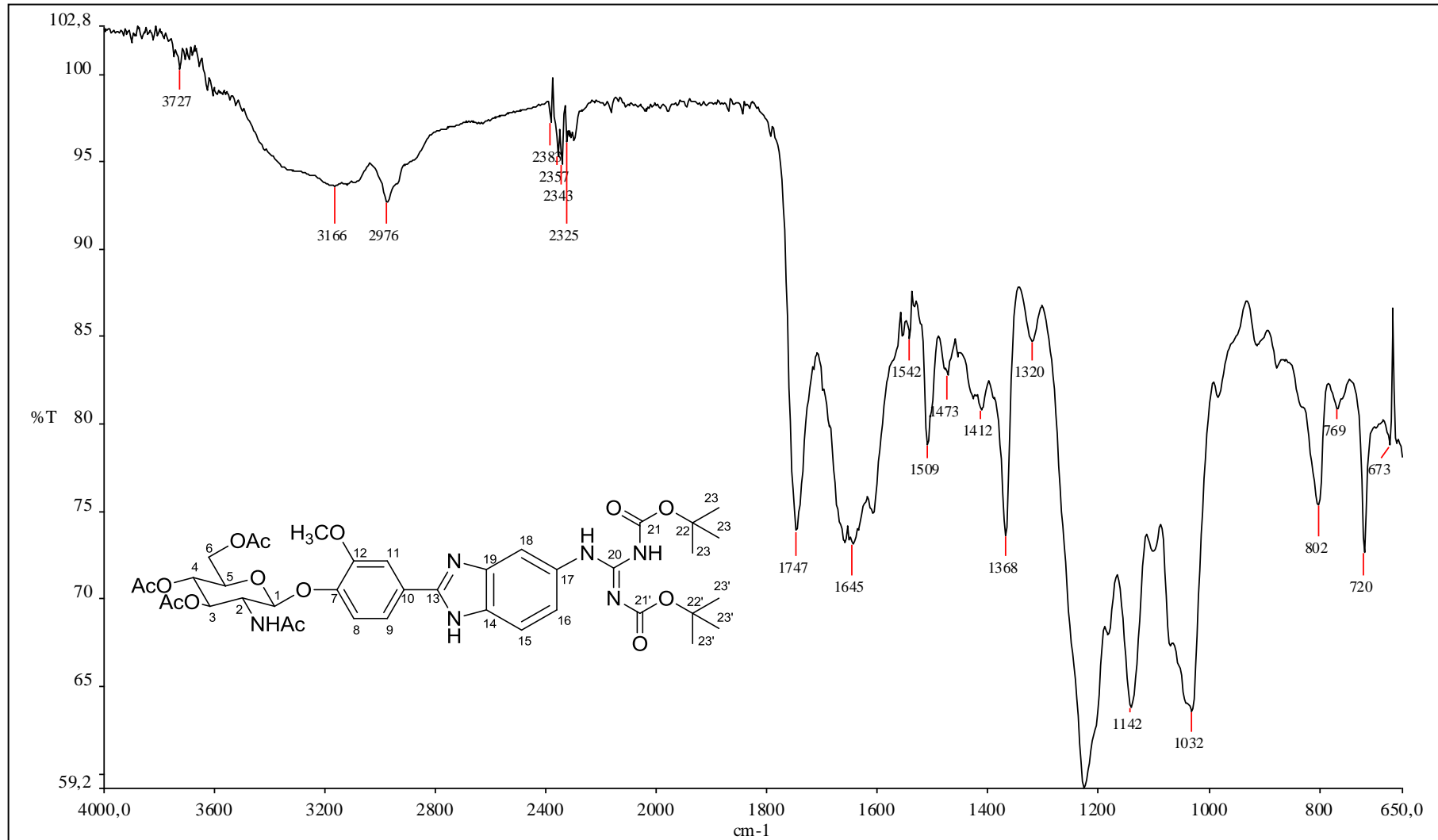


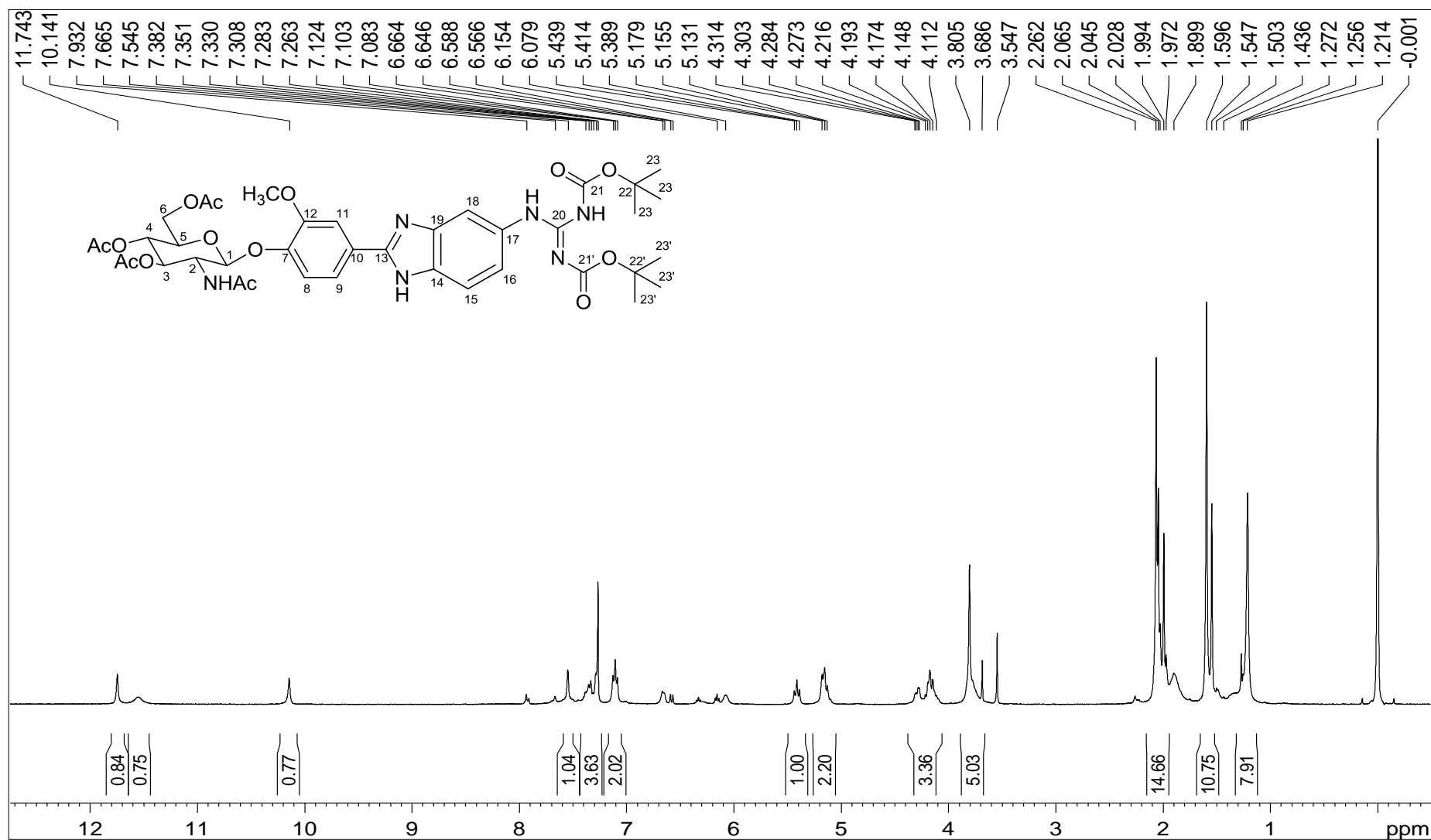
Figura A.140 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 40 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

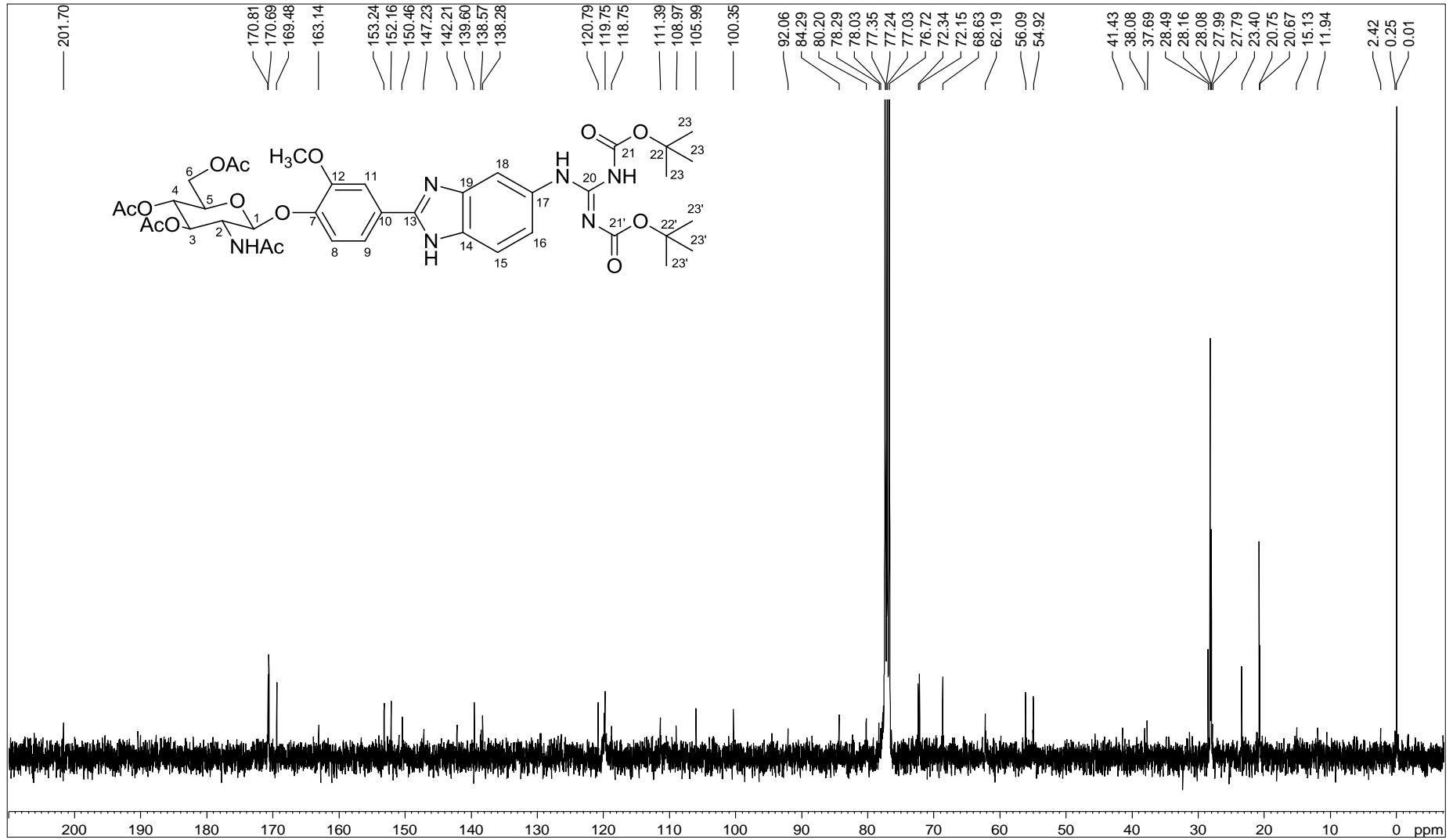
Figura A.141 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 40 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

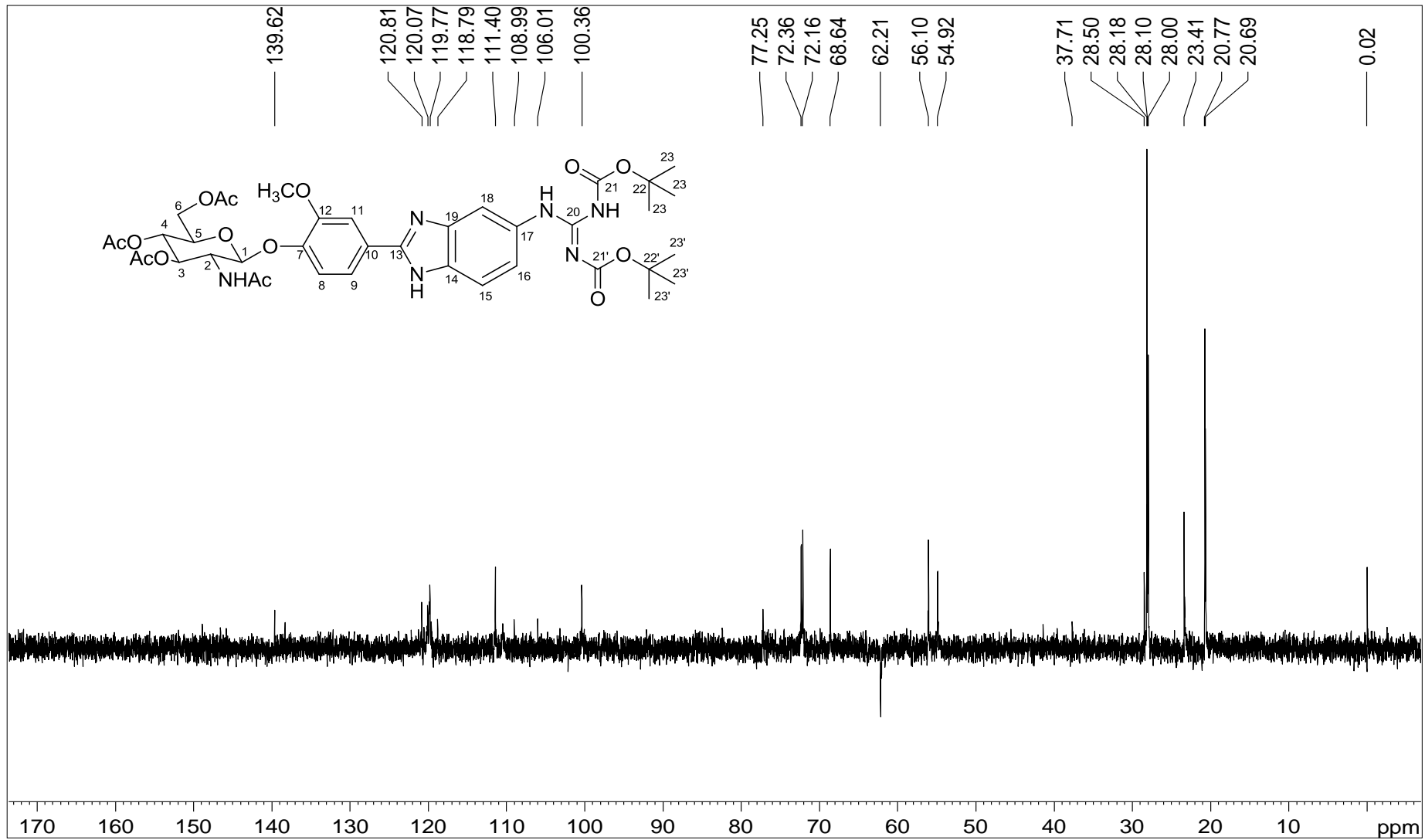
Figura A.142 – Espectro DEPT 135 de 40 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



Figura A.144 – Espectro no infravermelho de 43.

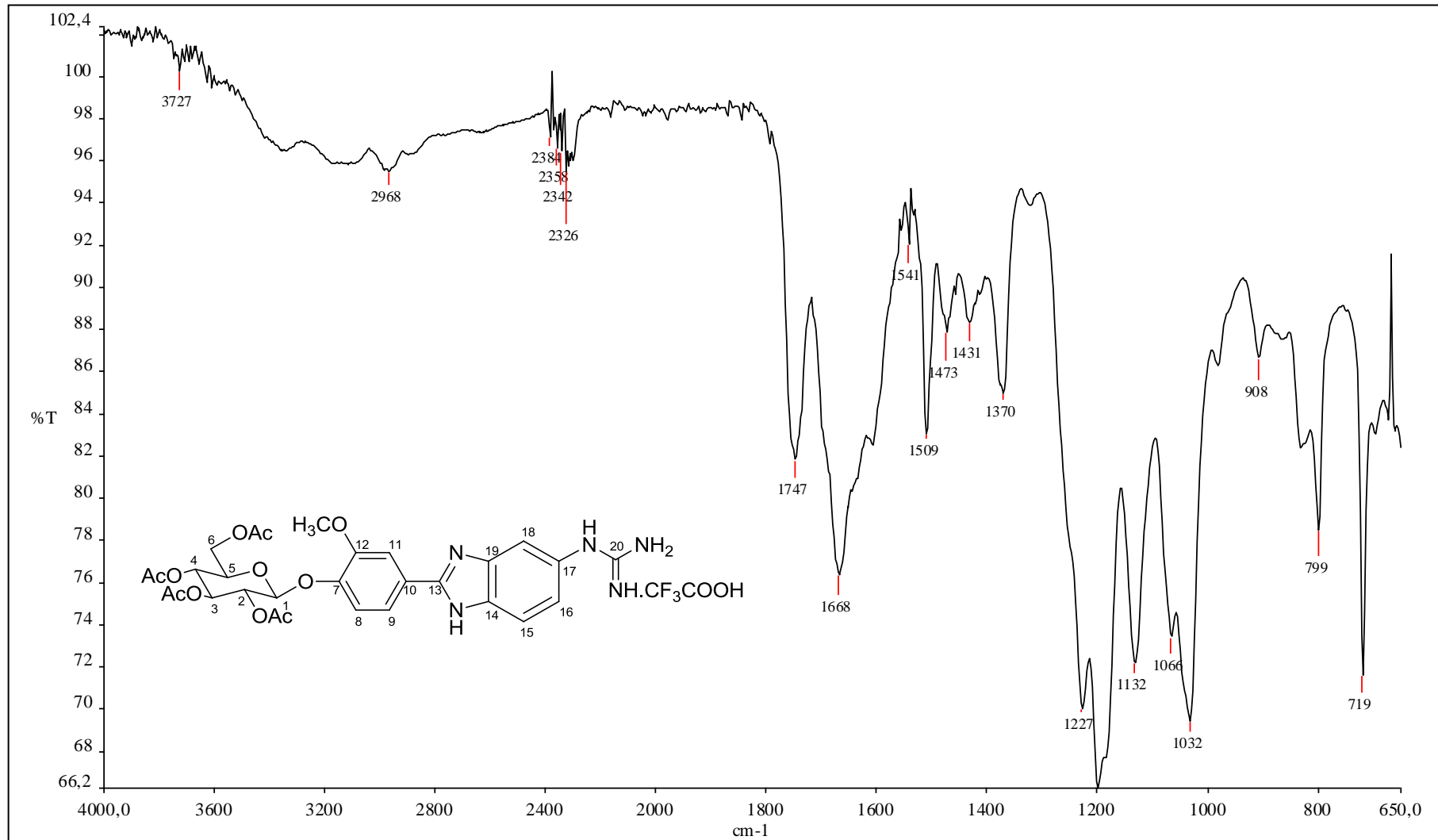


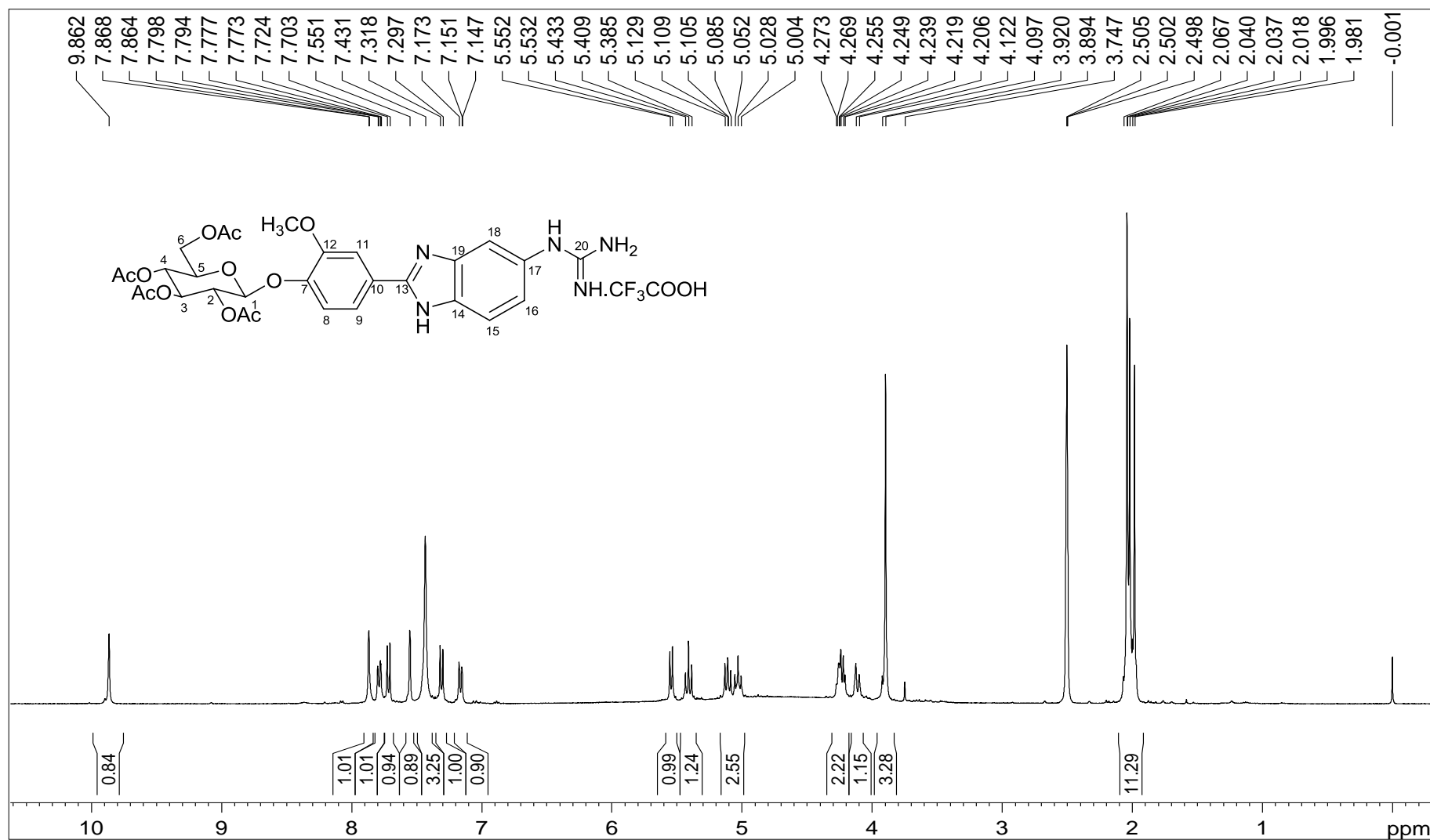
Figura A.145 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 43 (400 MHz, DMSO).

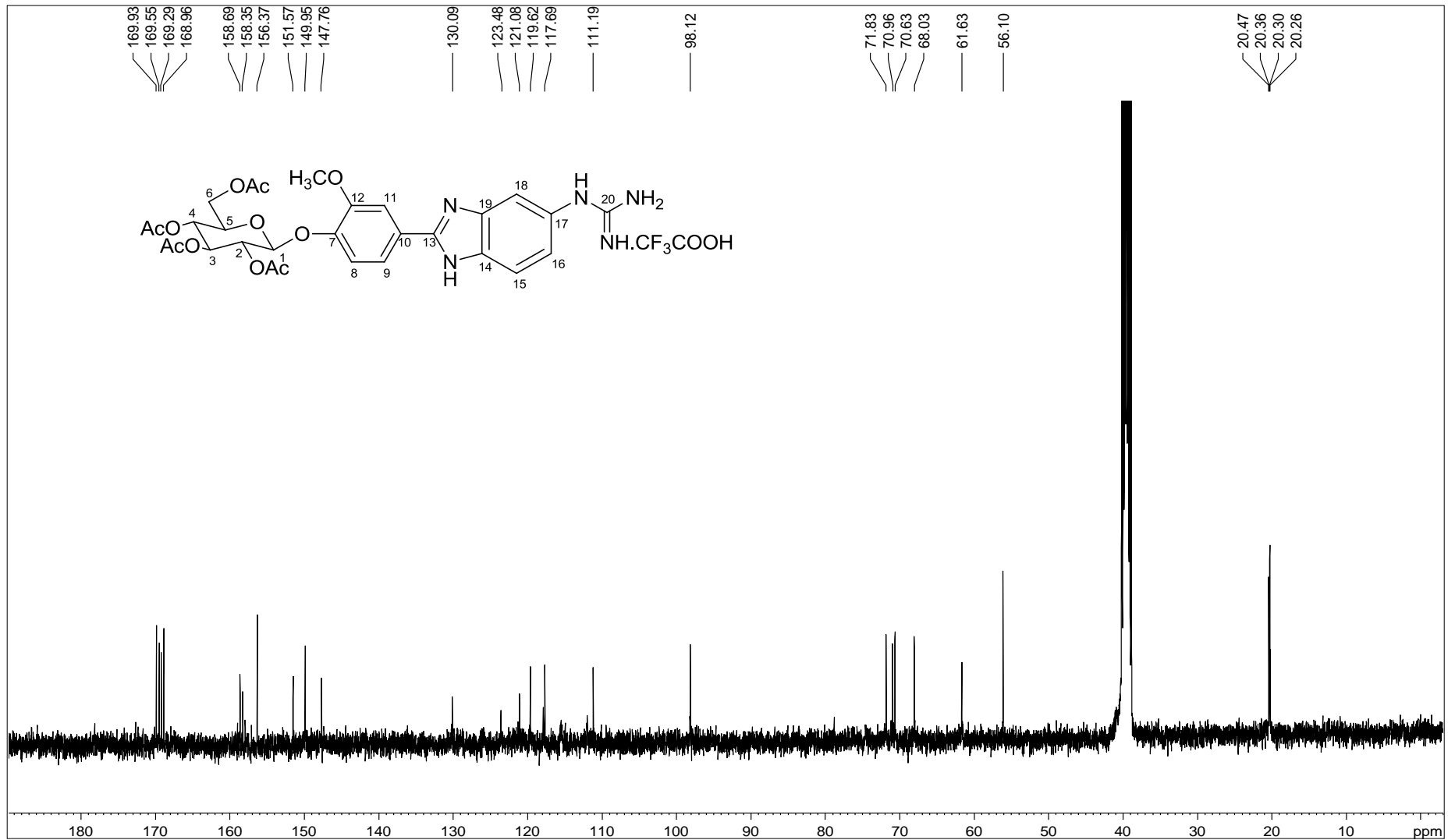
Figura A.146 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 43 (100 MHz, DMSO).

Figura A.147 - Espectro DEPT 135 de 43 (100 MHz, DMSO).

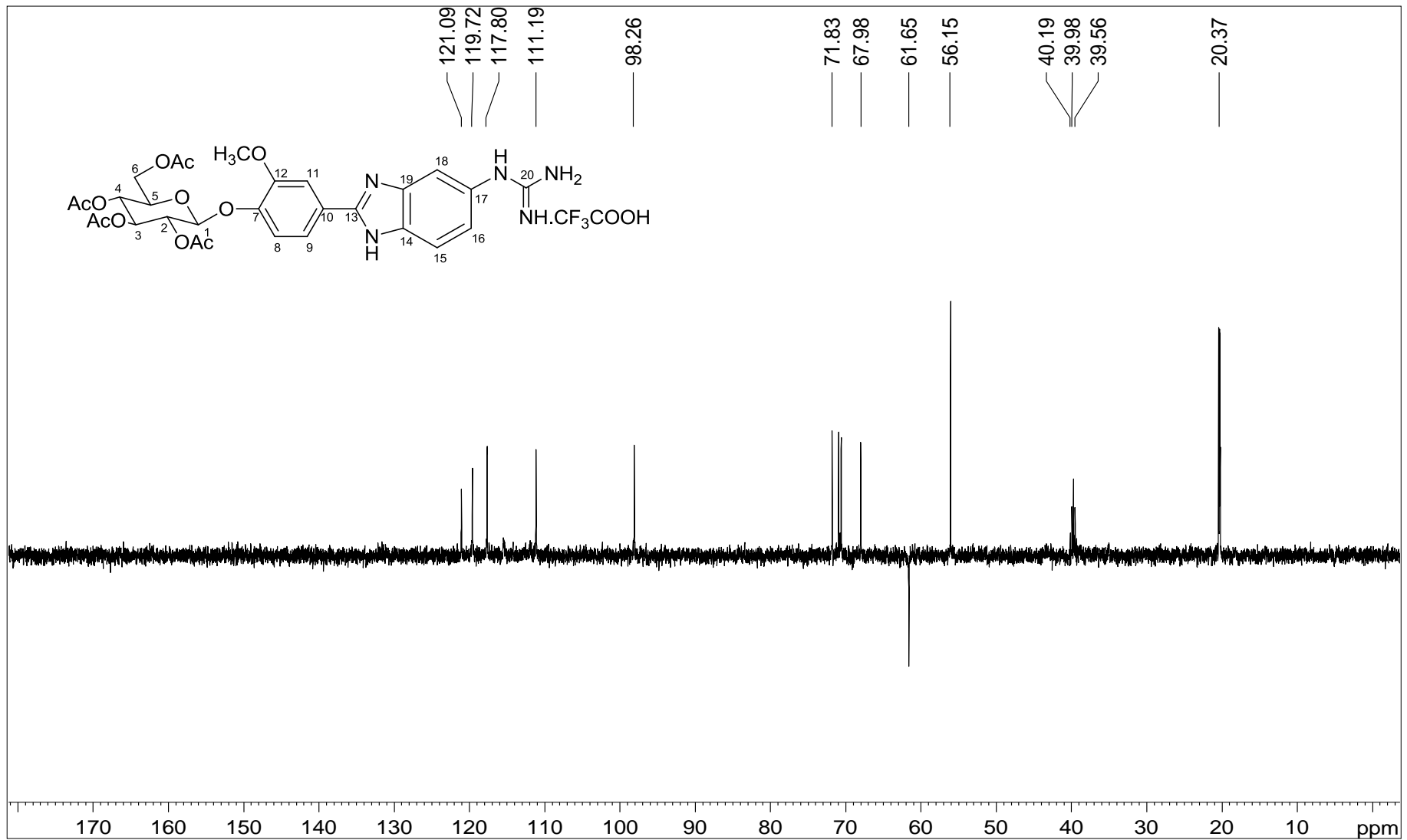


Figura A.148 – Espectro no infravermelho de 44.

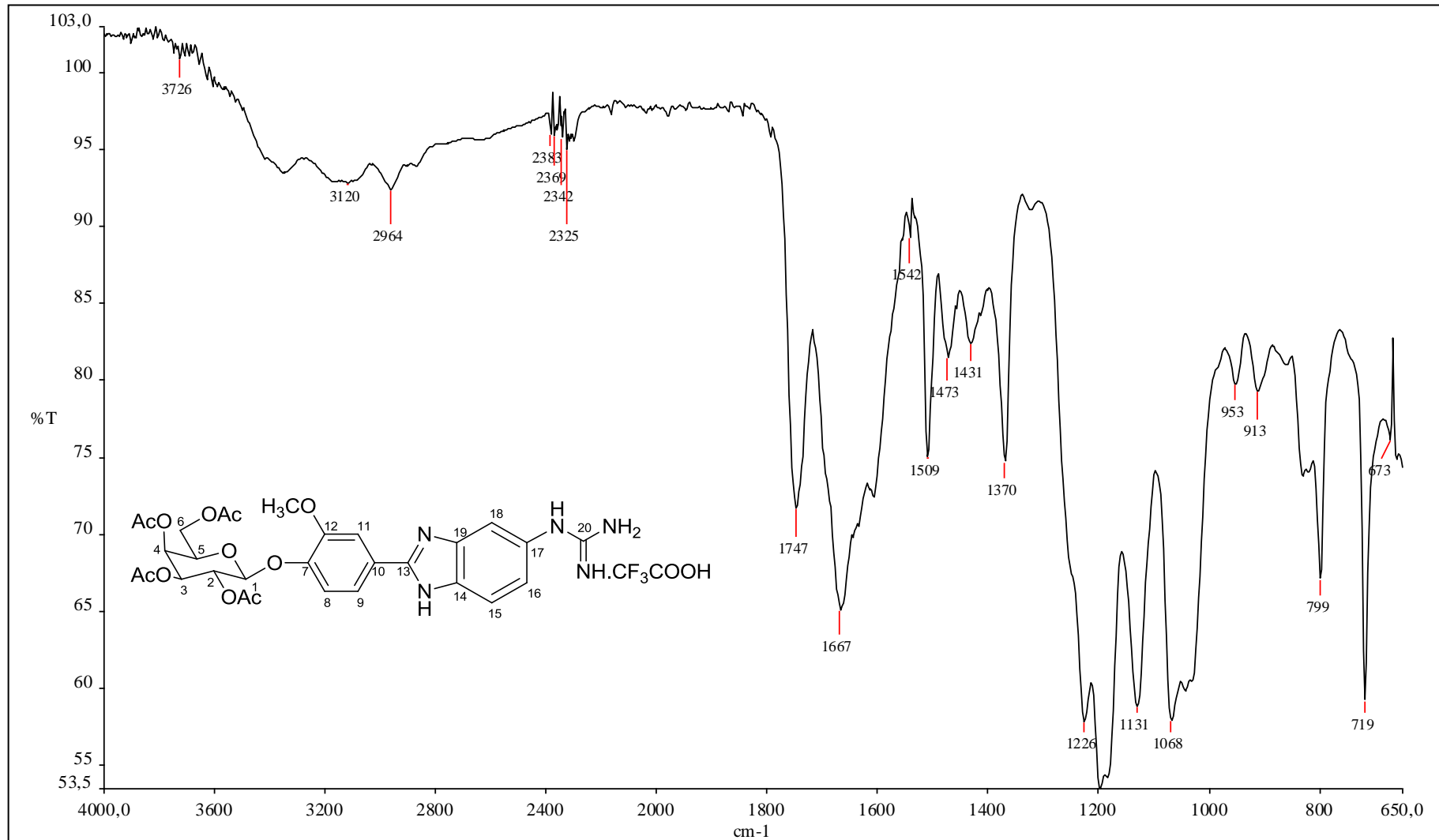


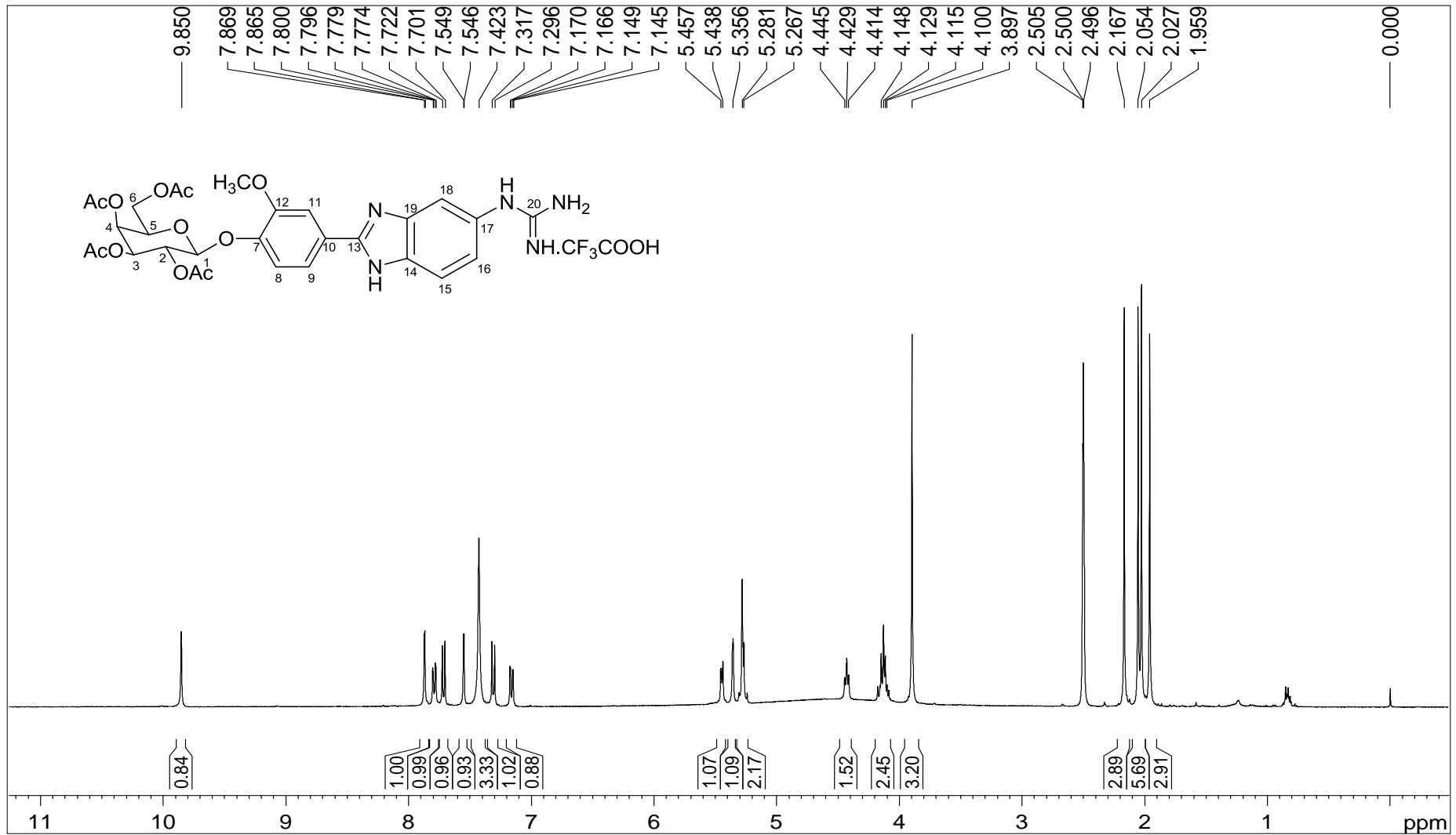
Figura A.149 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 44 (400 MHz, DMSO).

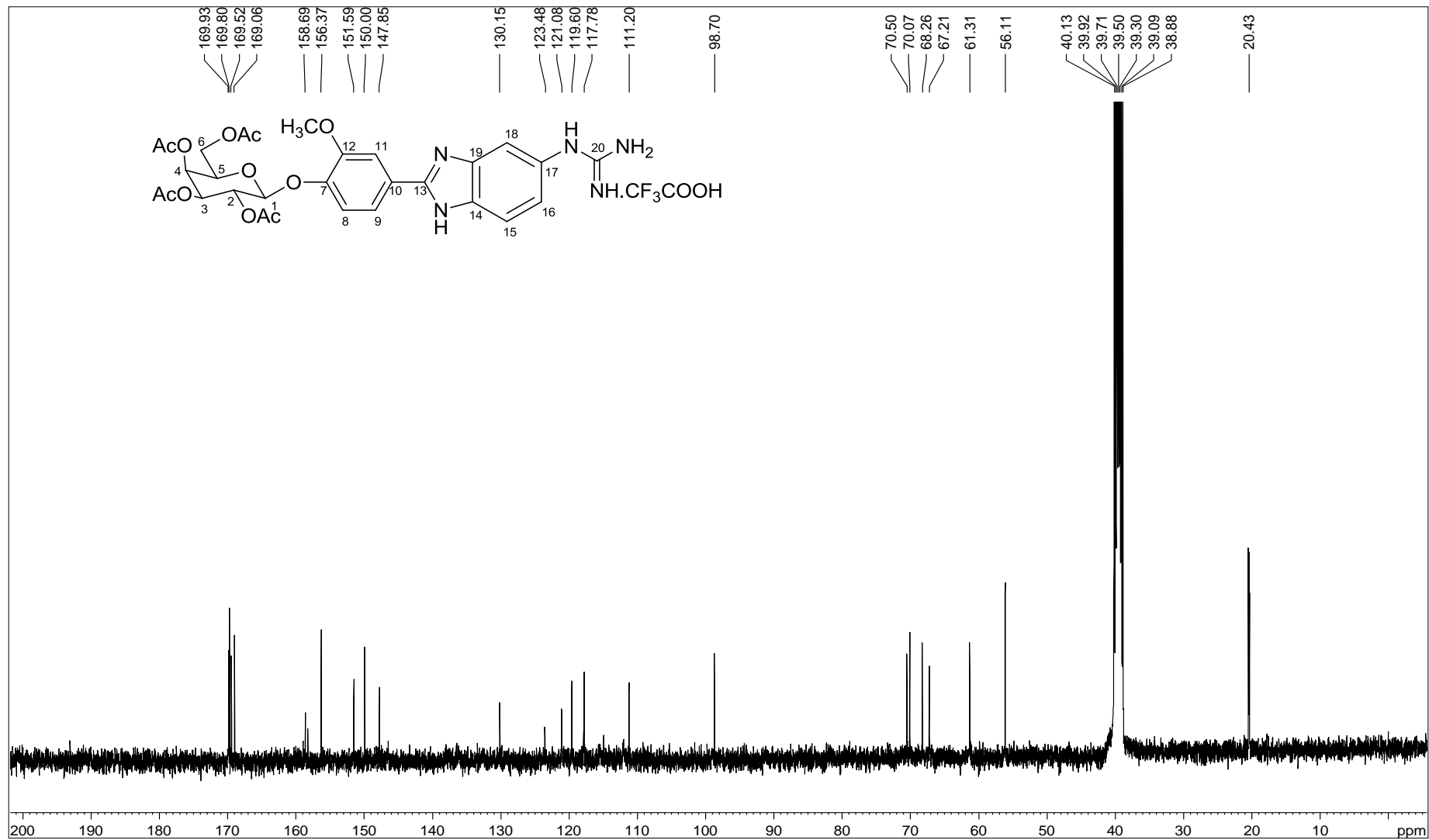
Figura A.150 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 44 (100 MHz, DMSO).

Figura A.151 - Espectro DEPT 135 de 44 (100 MHz, DMSO).

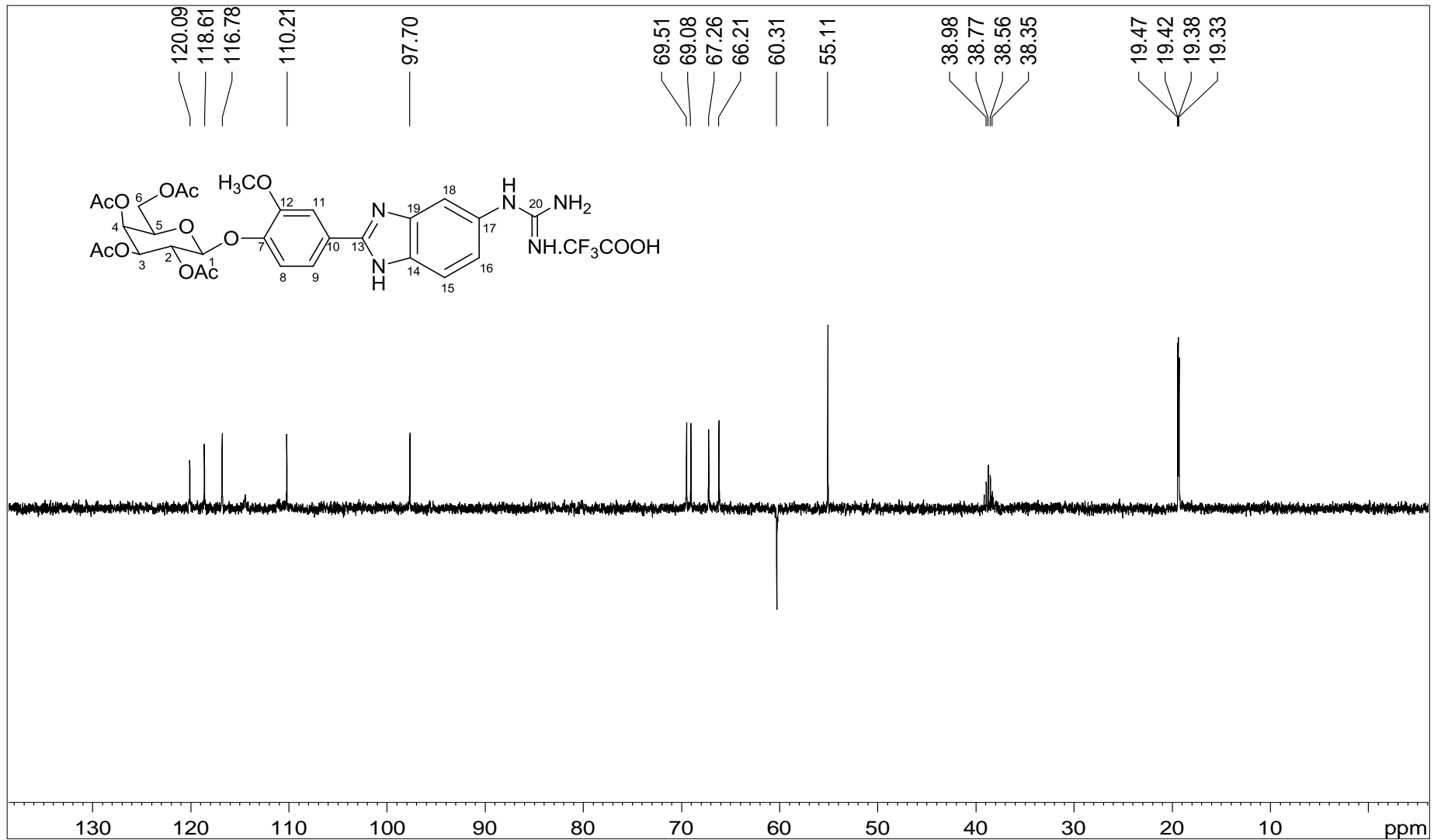




Figura A.152 – Espectro no infravermelho de 45.

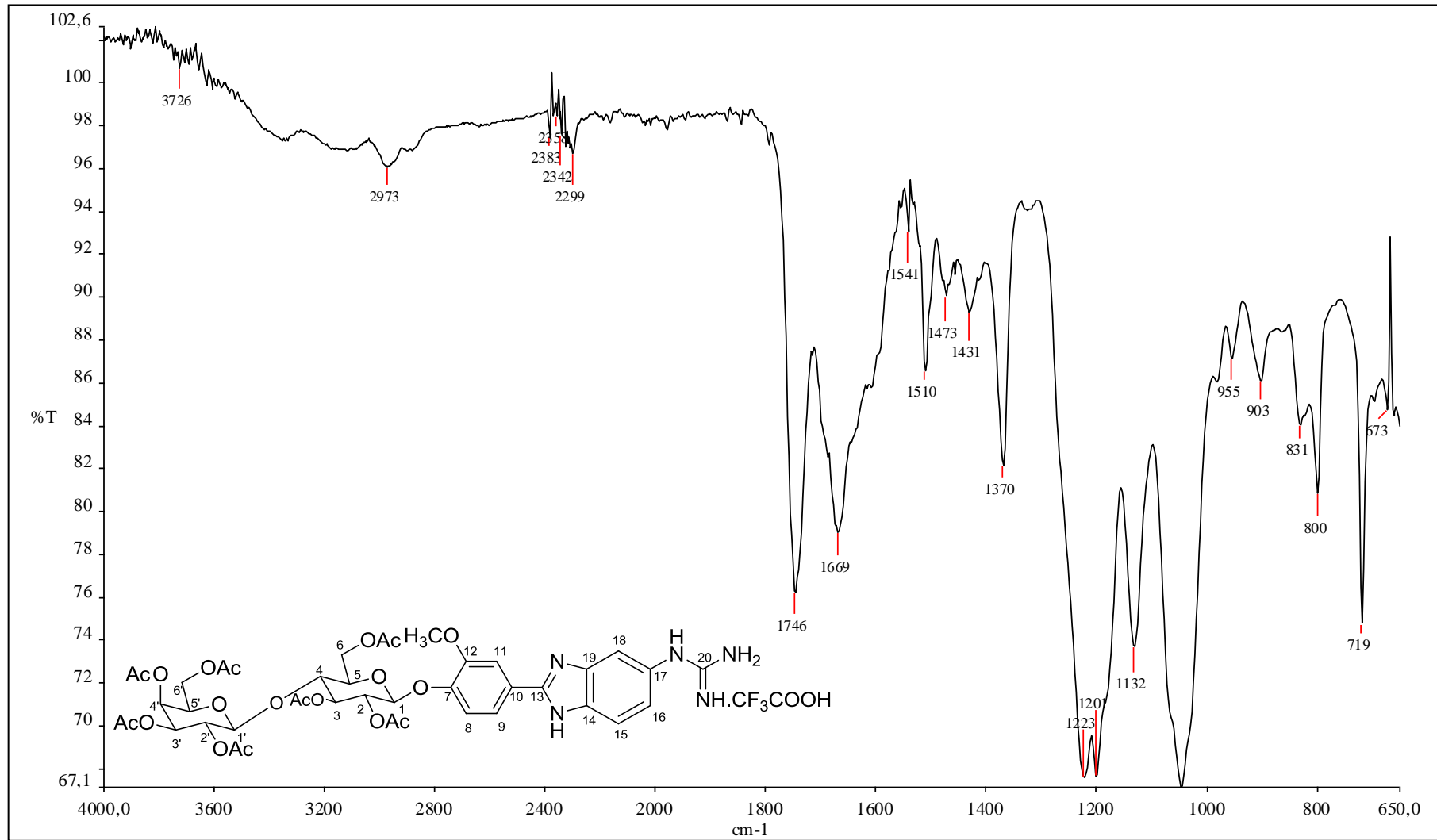


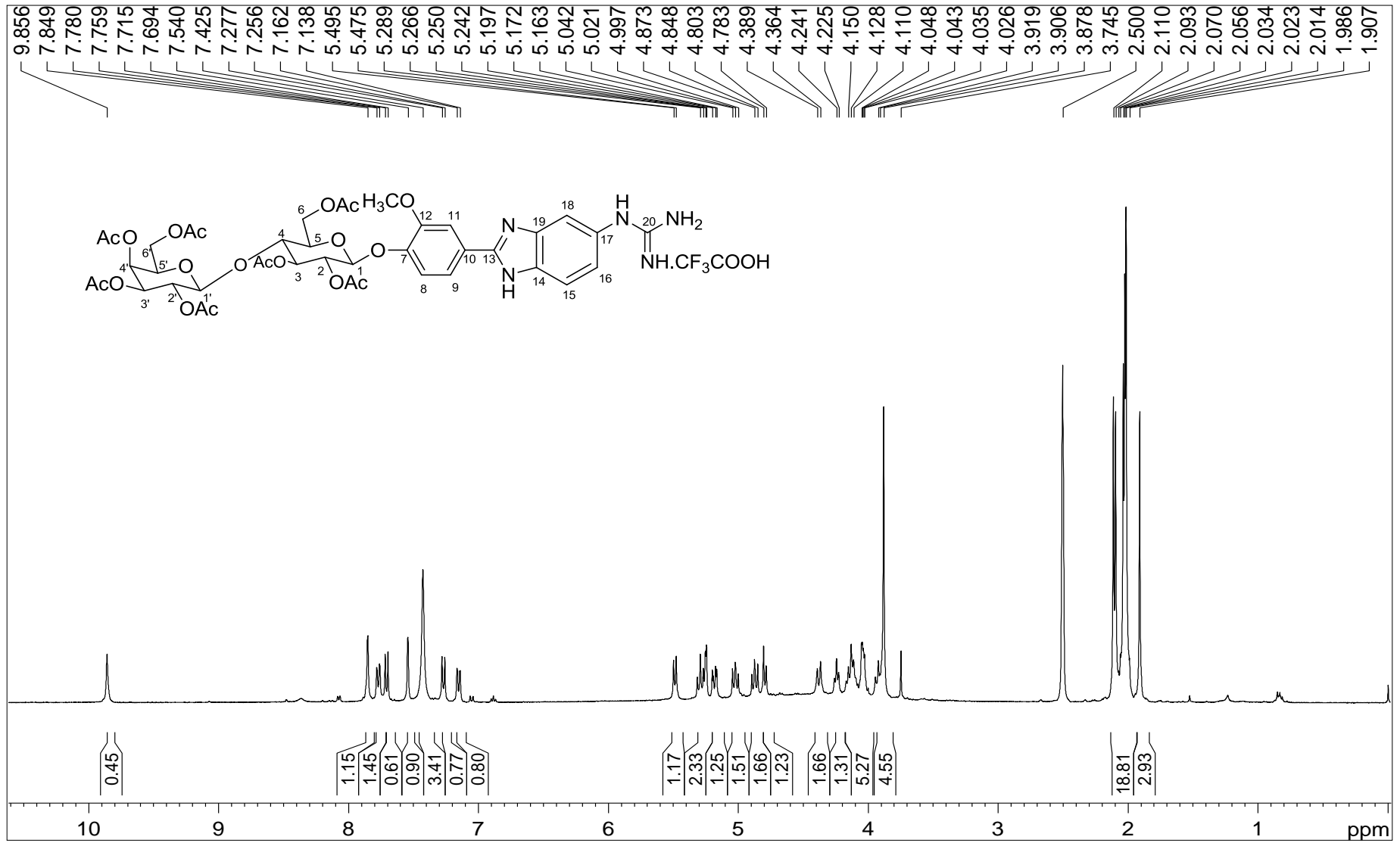
Figura A.153 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 45 (400 MHz, DMSO).

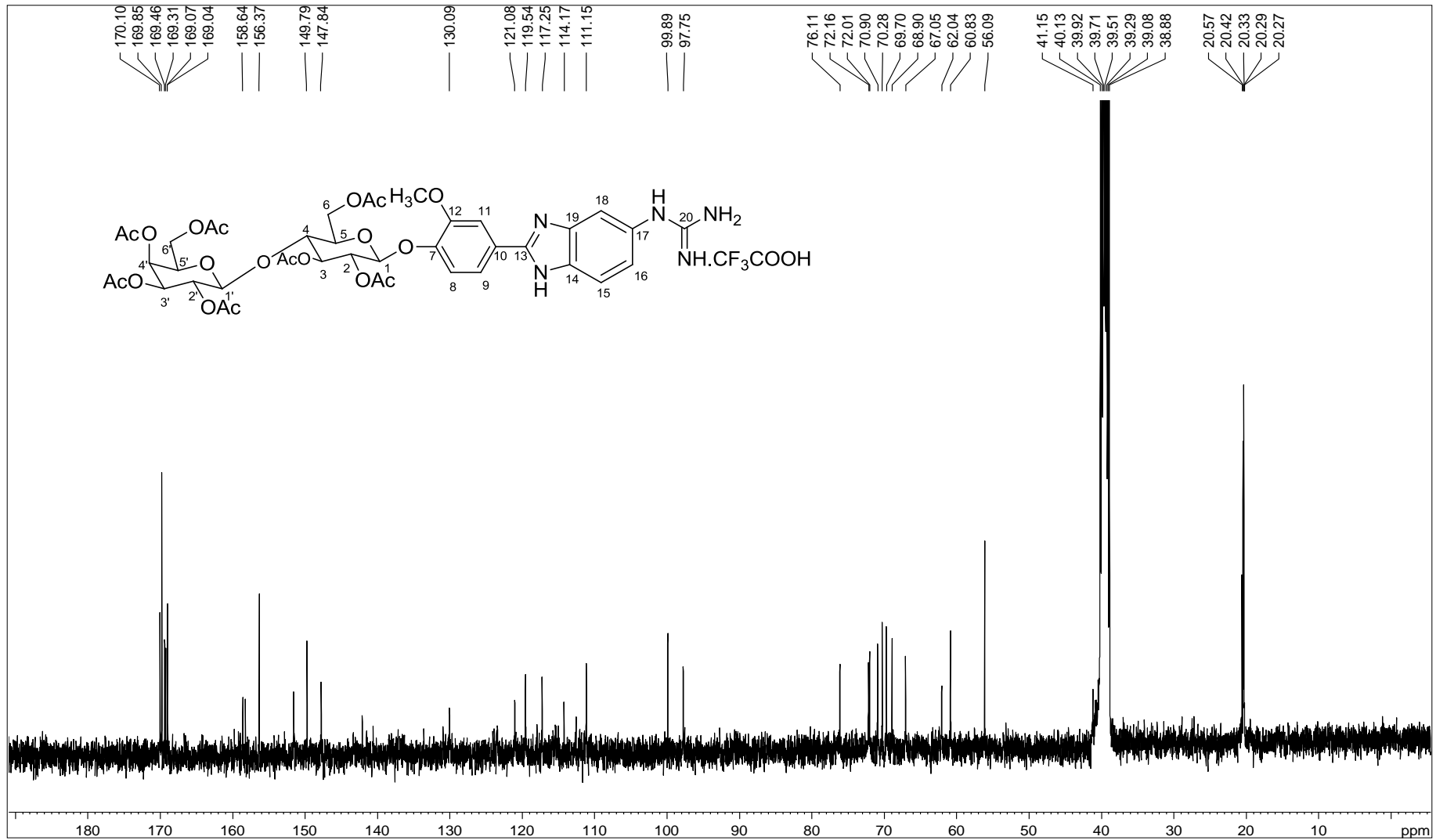
Figura A.154 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 45 (100 MHz, DMSO).

Figura A.155 - Espectro DEPT 135 de 45 (100 MHz, DMSO).

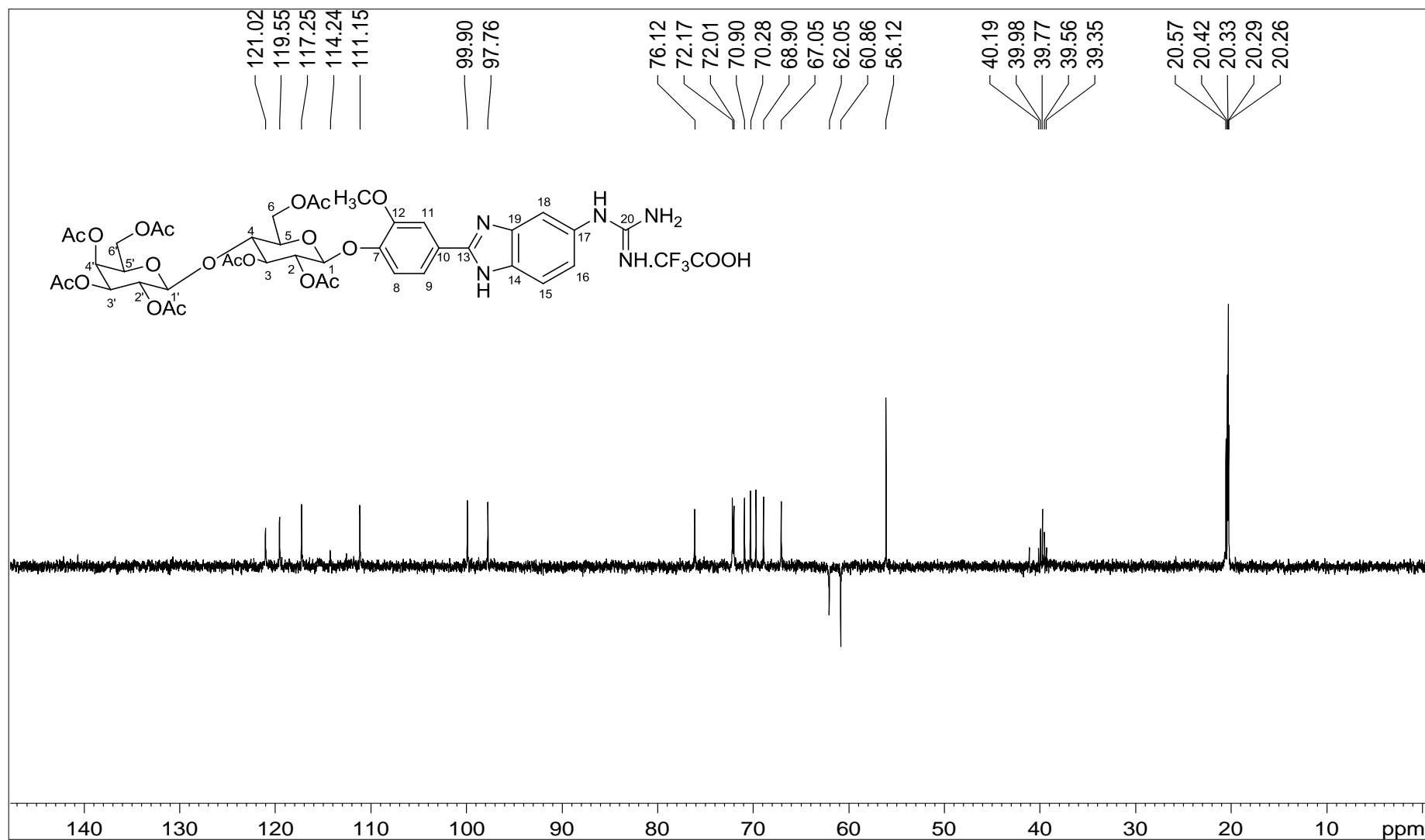


Figura A.156 – Espectro no infravermelho de 46.

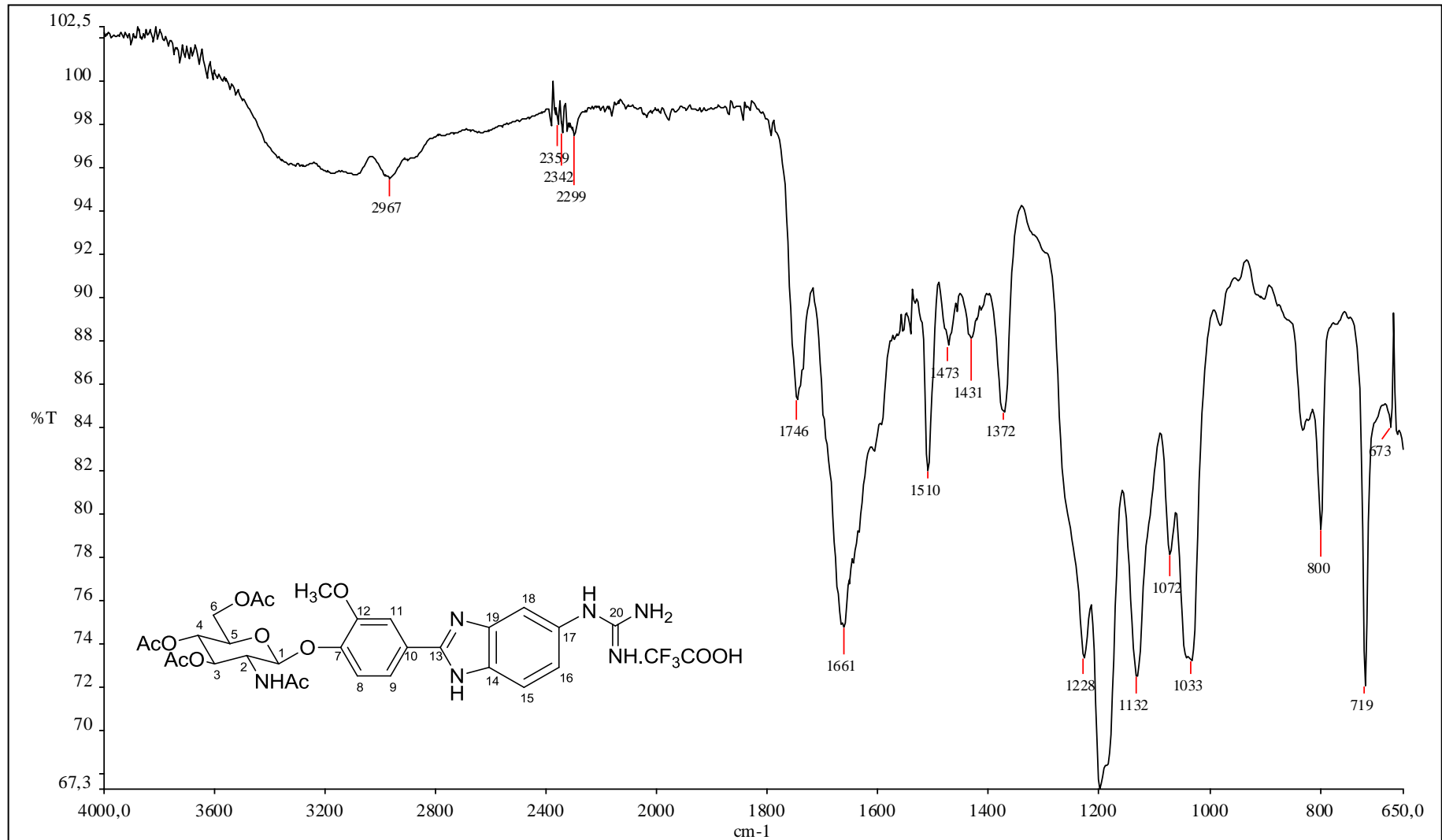


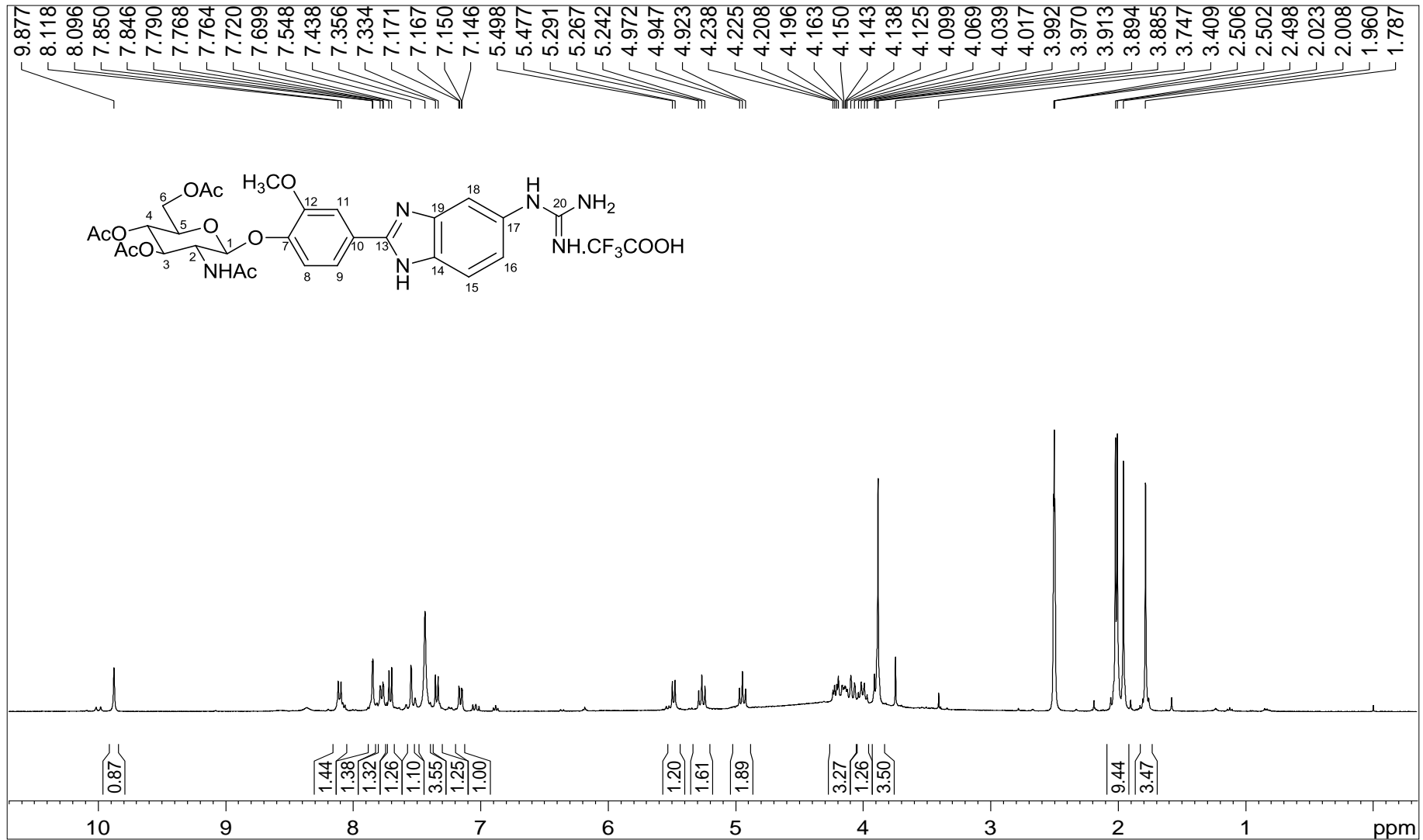
Figura A.157 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 46 (400 MHz, DMSO).

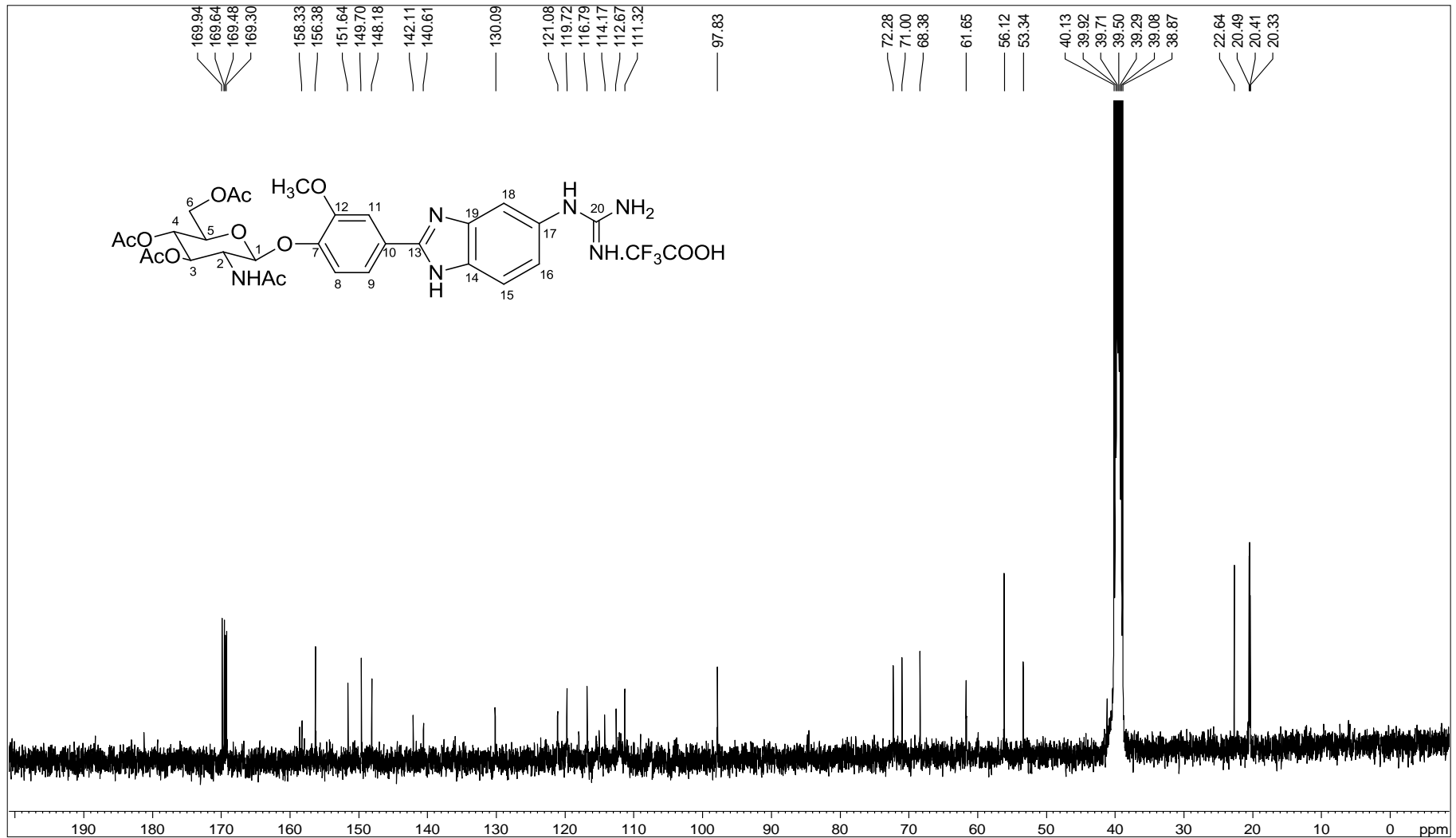
Figura A.158 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 46 (100 MHz, DMSO).

Figura A.159 - Espectro DEPT 135 de 46 (100 MHz, DMSO).

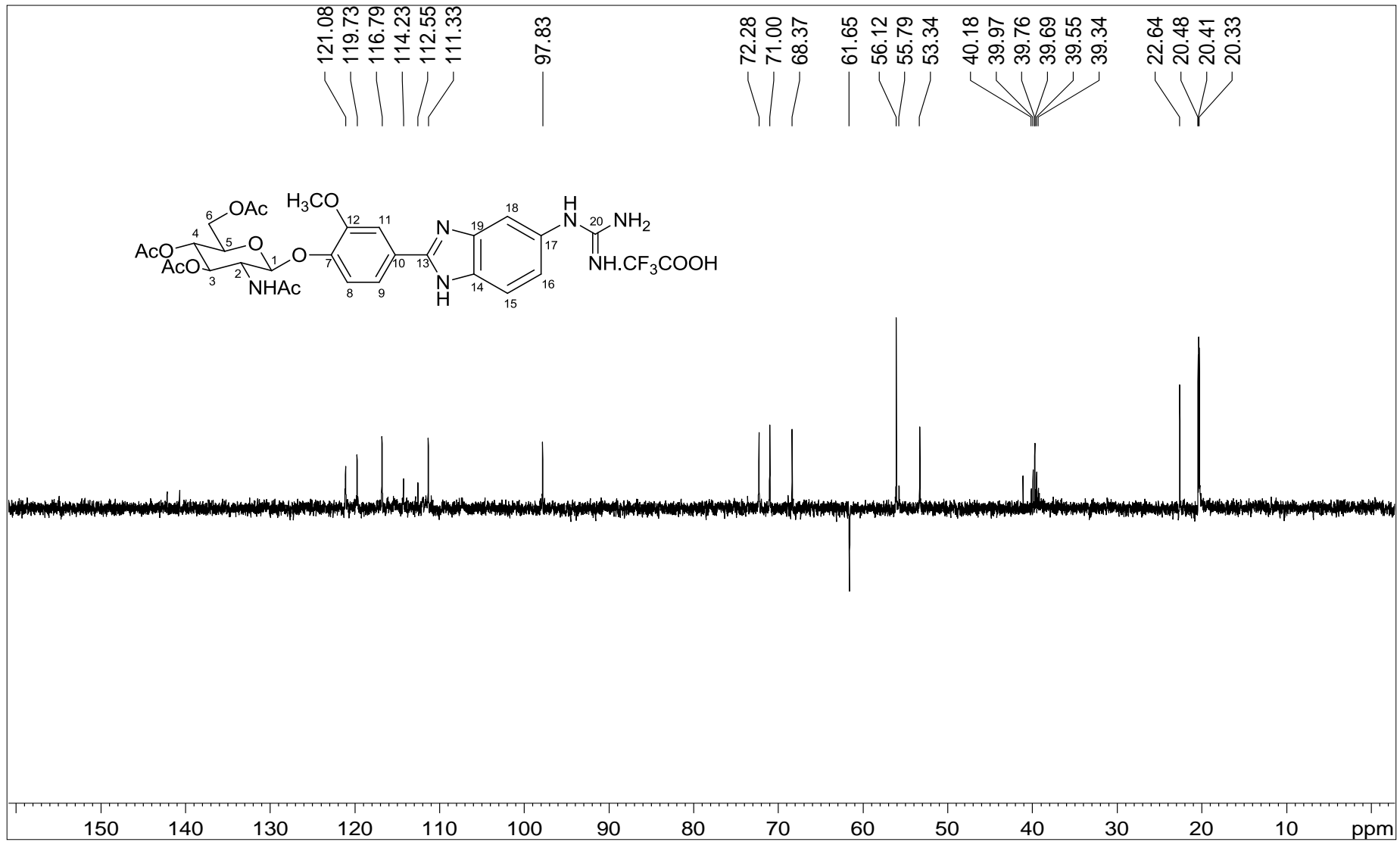




Figura A.160 – Espectro no infravermelho de 47.

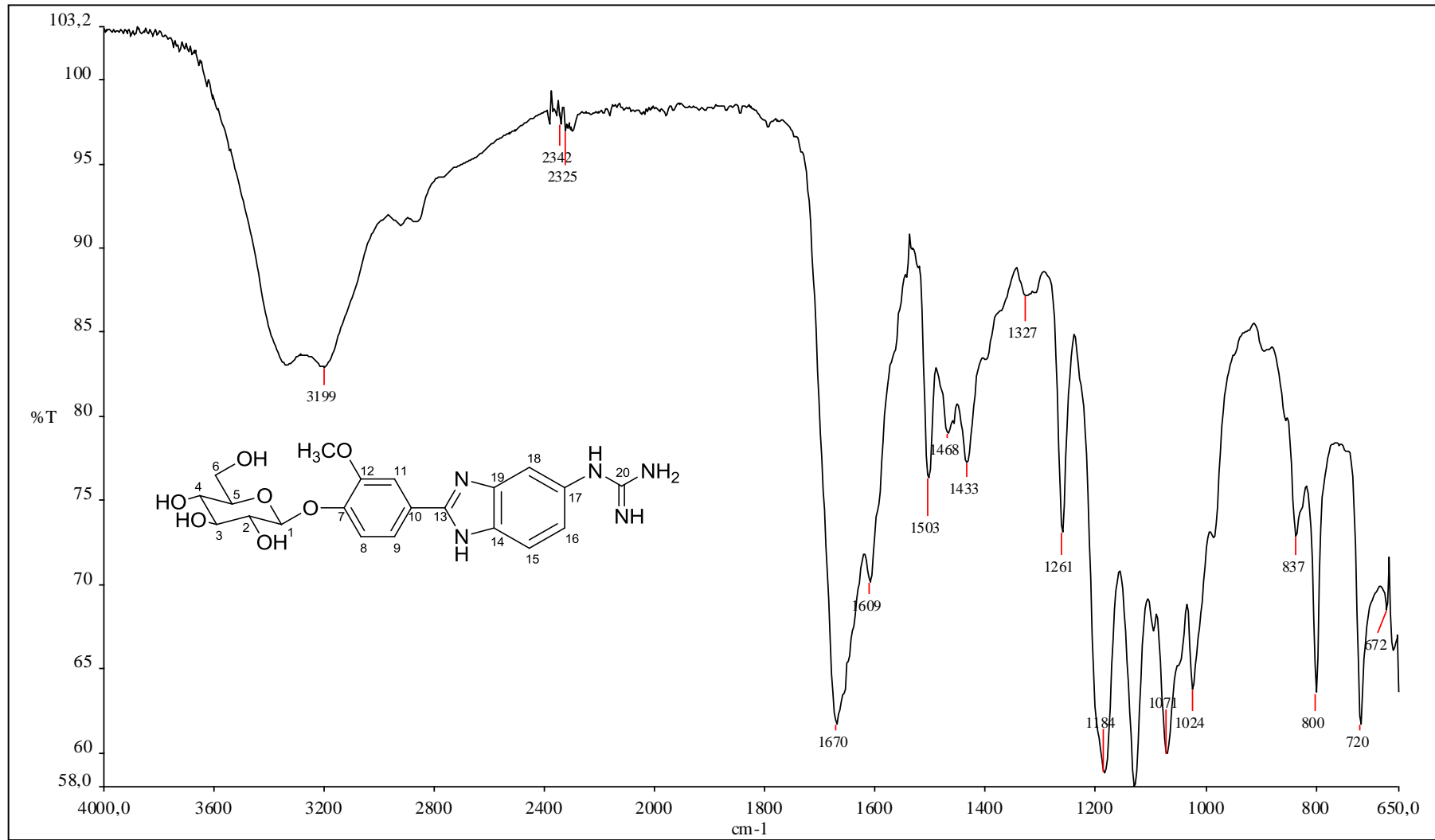


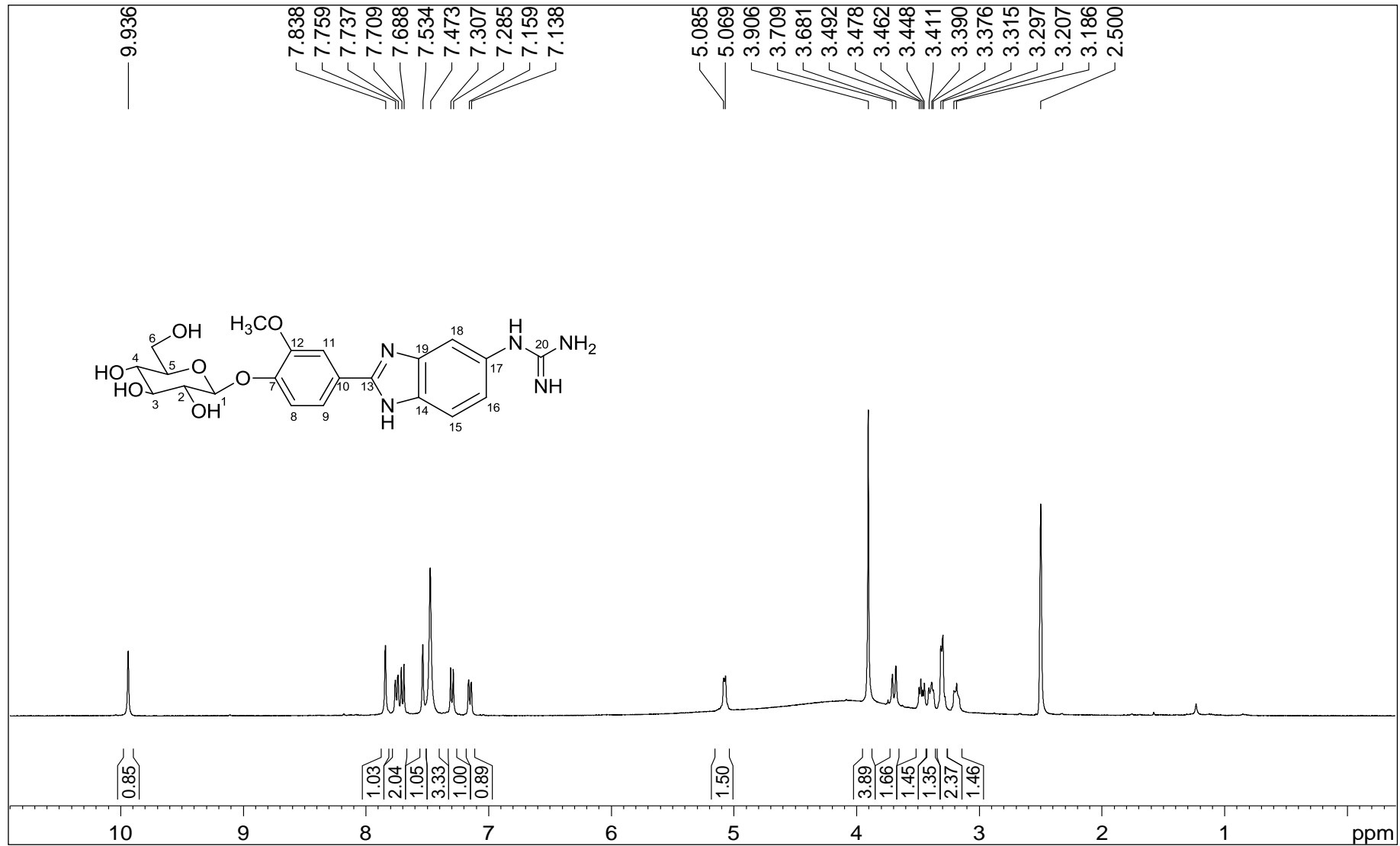
Figura A.161 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 47 (400 MHz, DMSO).

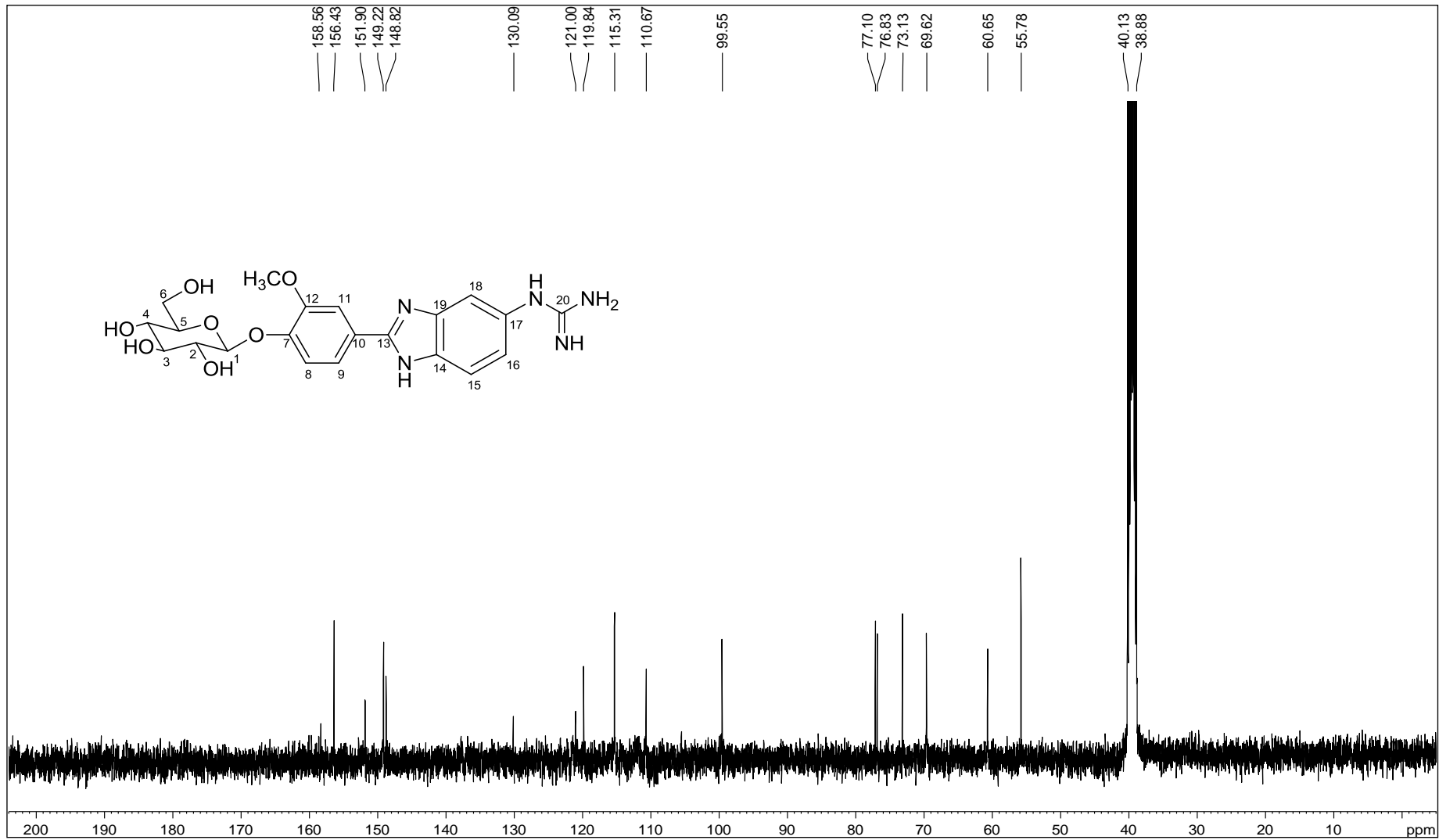
Figura A.162 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 47 (100 MHz, DMSO).

Figura A.163 - Espectro DEPT 135 de 47 (100 MHz, DMSO).

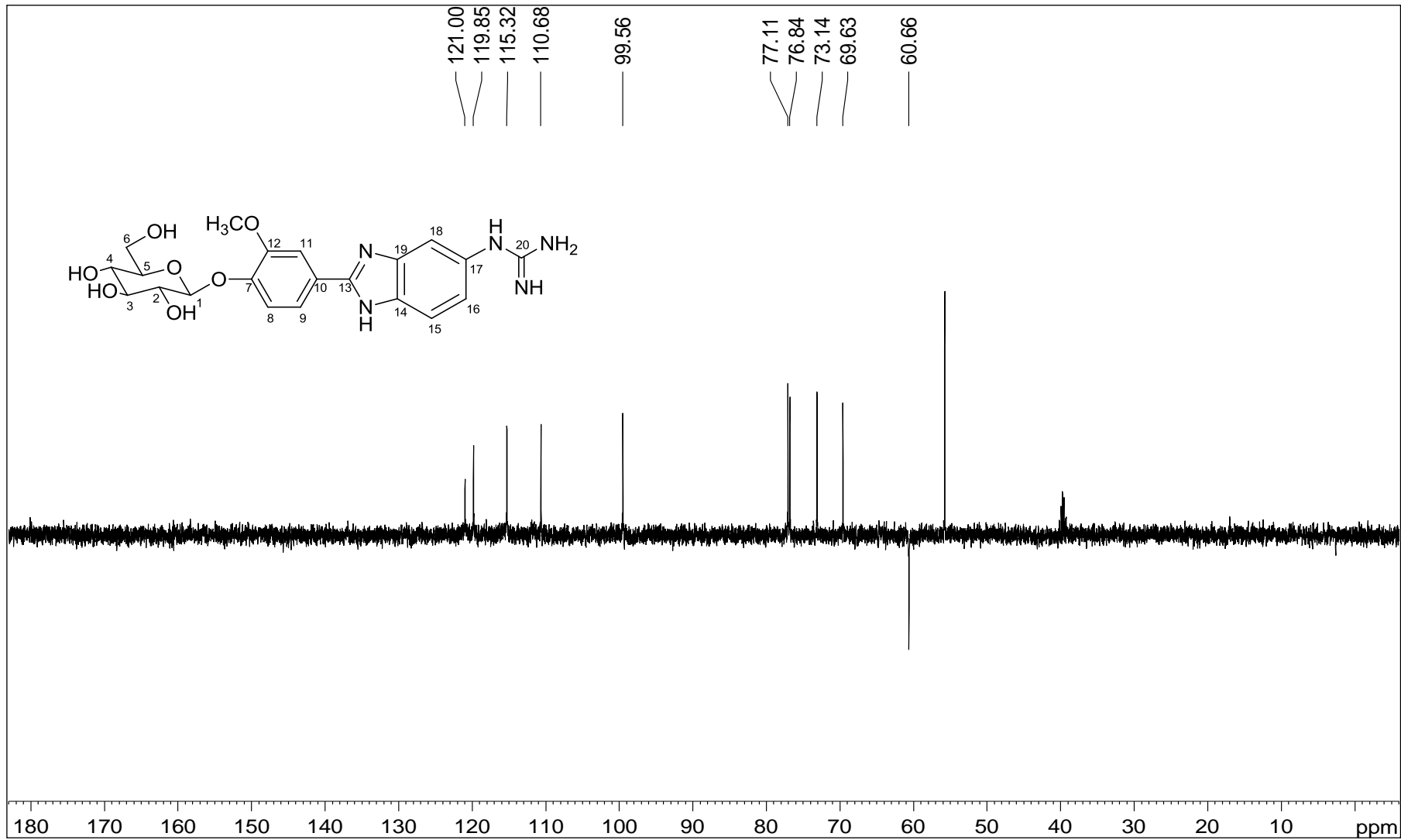


Figura A.164 – Espectro no infravermelho de 48.

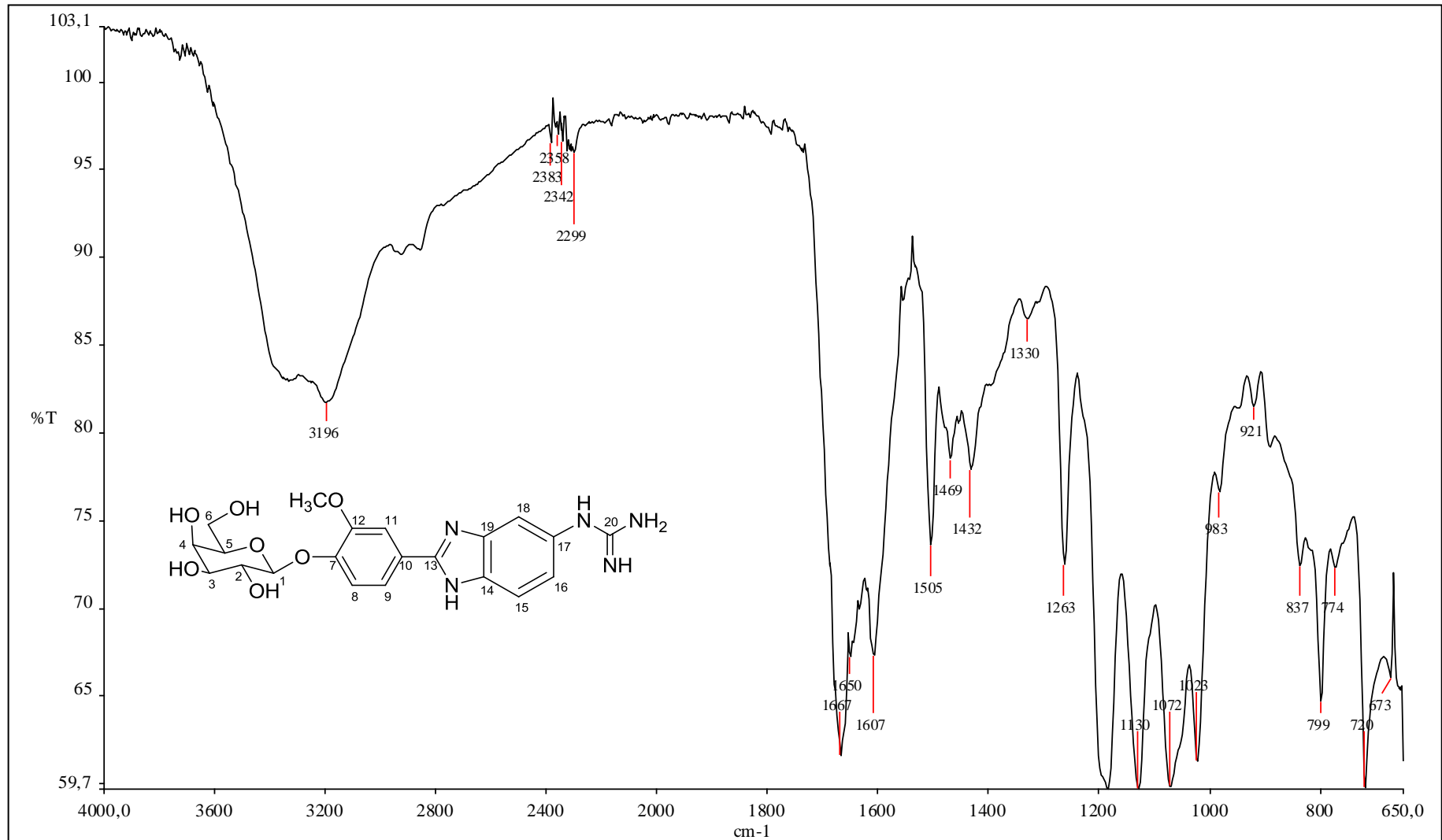


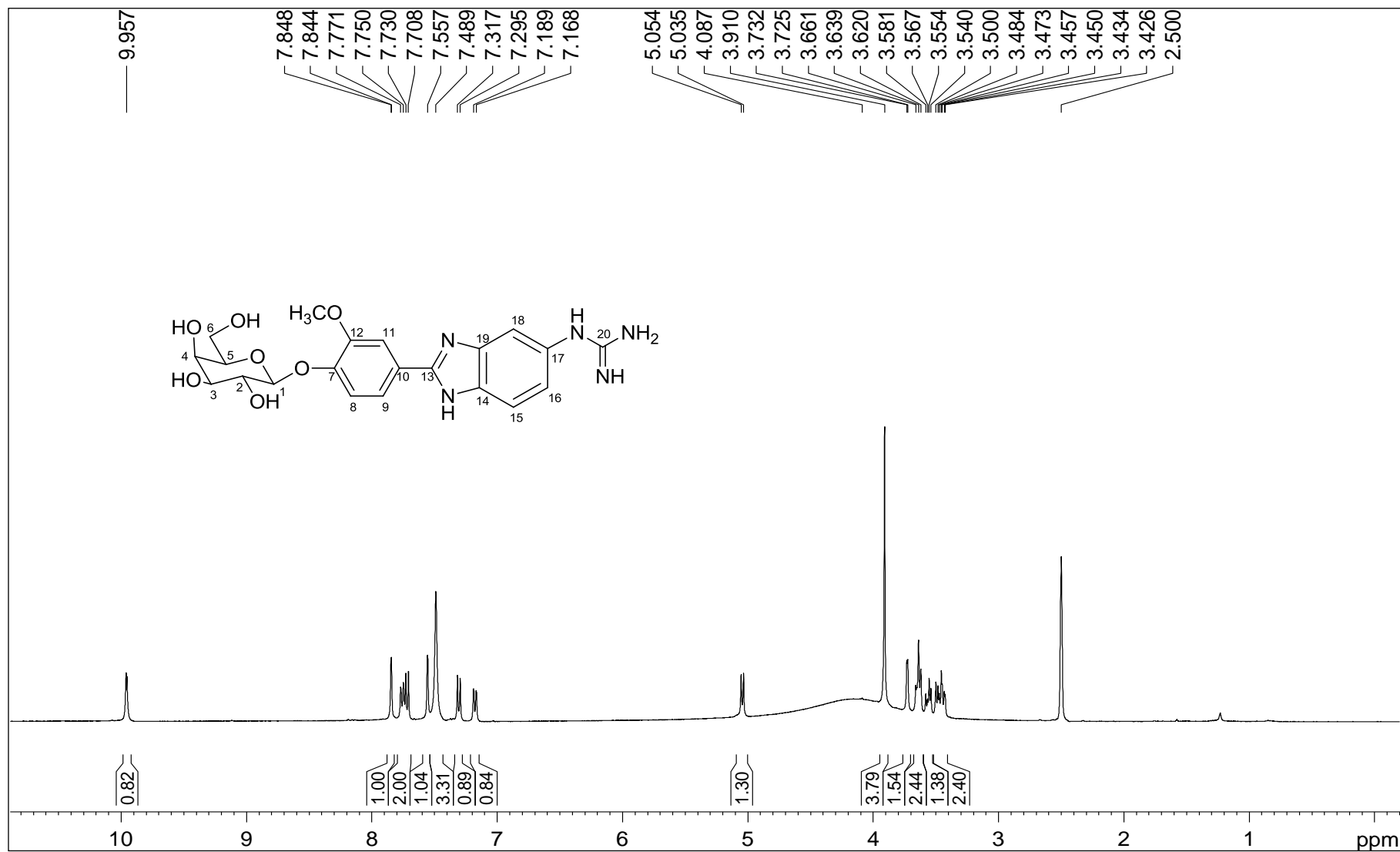
Figura A.165 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 48 (400 MHz, DMSO).

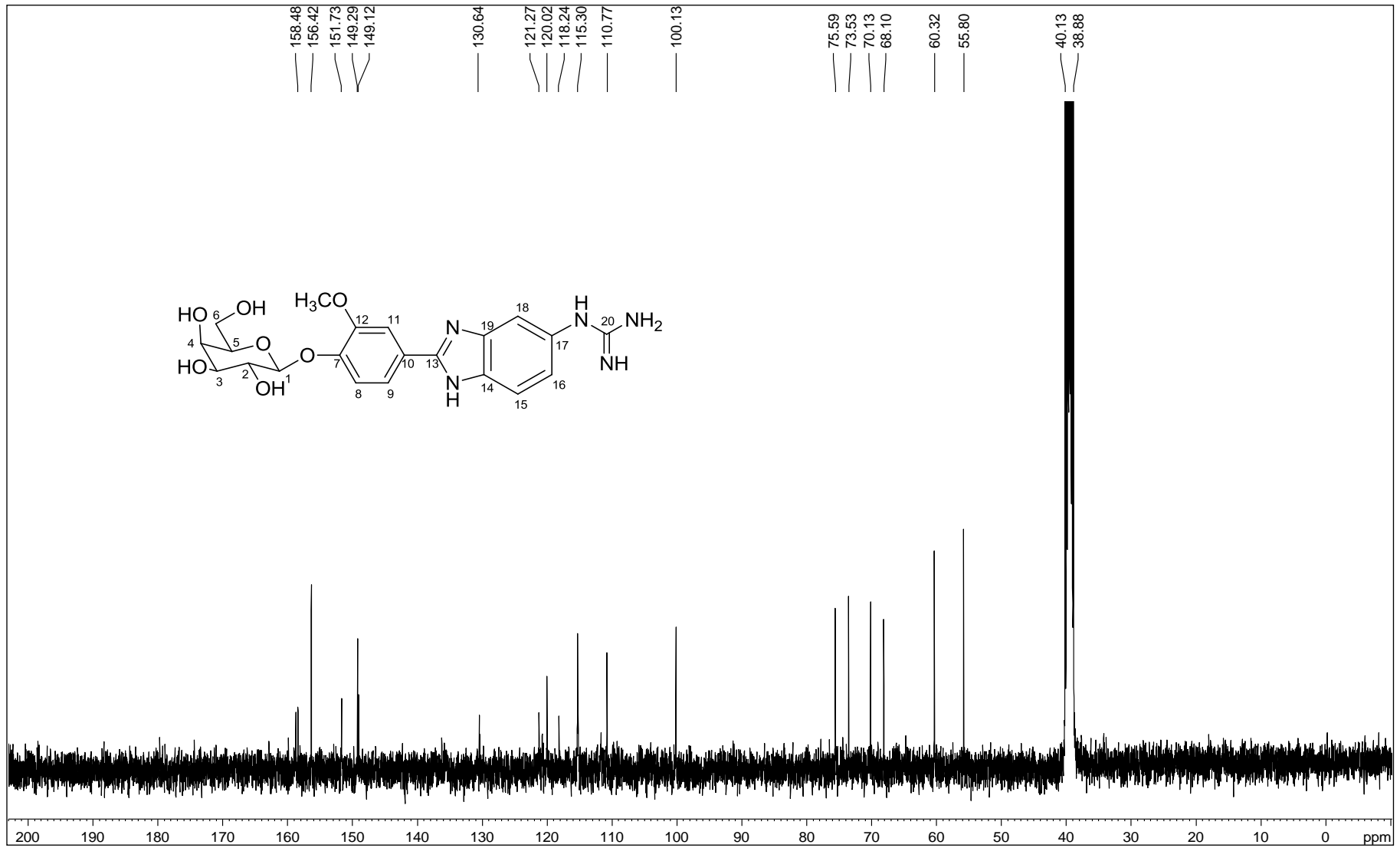
Figura A.166 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 48 (100 MHz, DMSO).

Figura A.167 - Espectro DEPT 135 de 48 (100 MHz, DMSO).

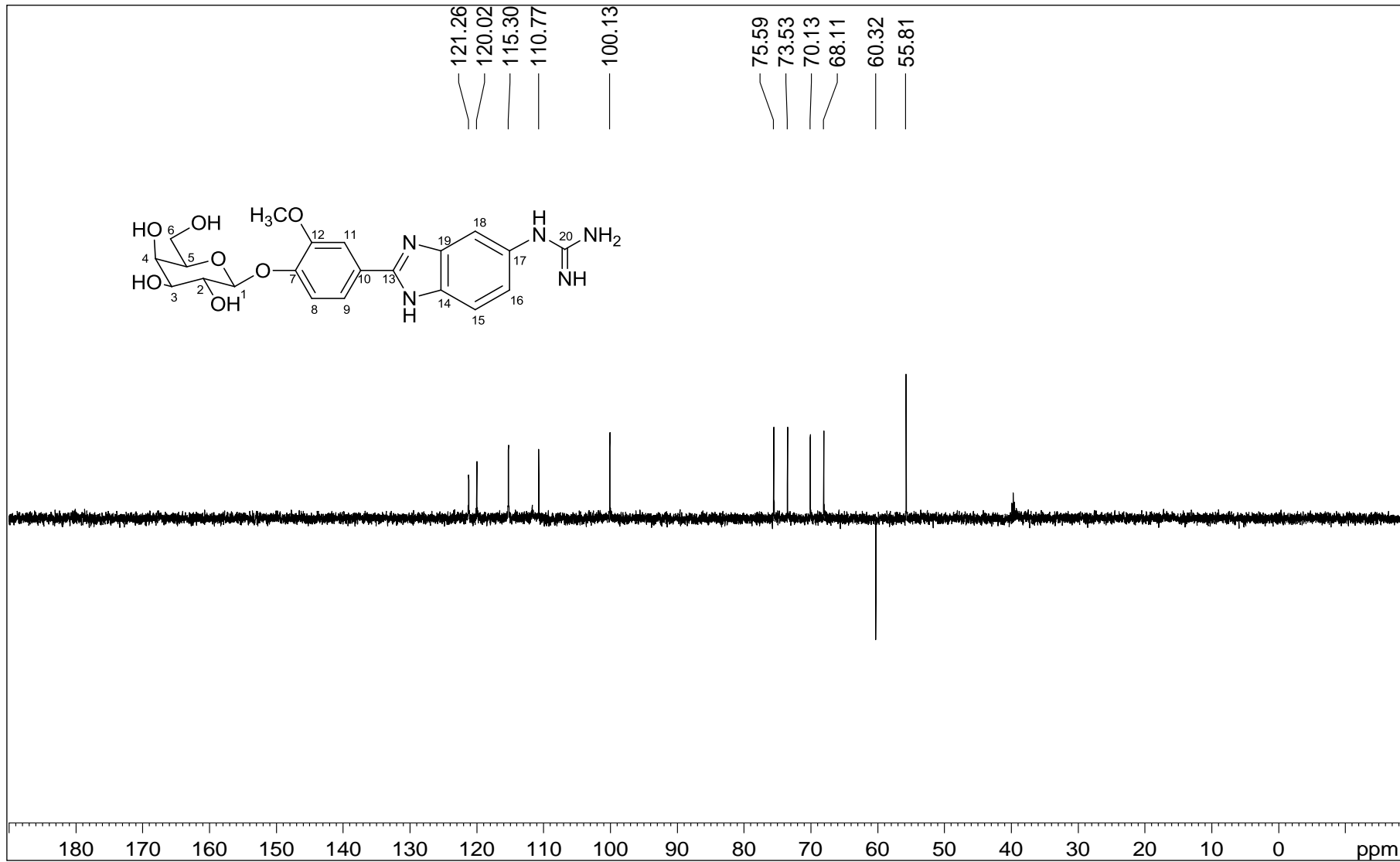




Figura A.168 – Espectro no infravermelho de 49.

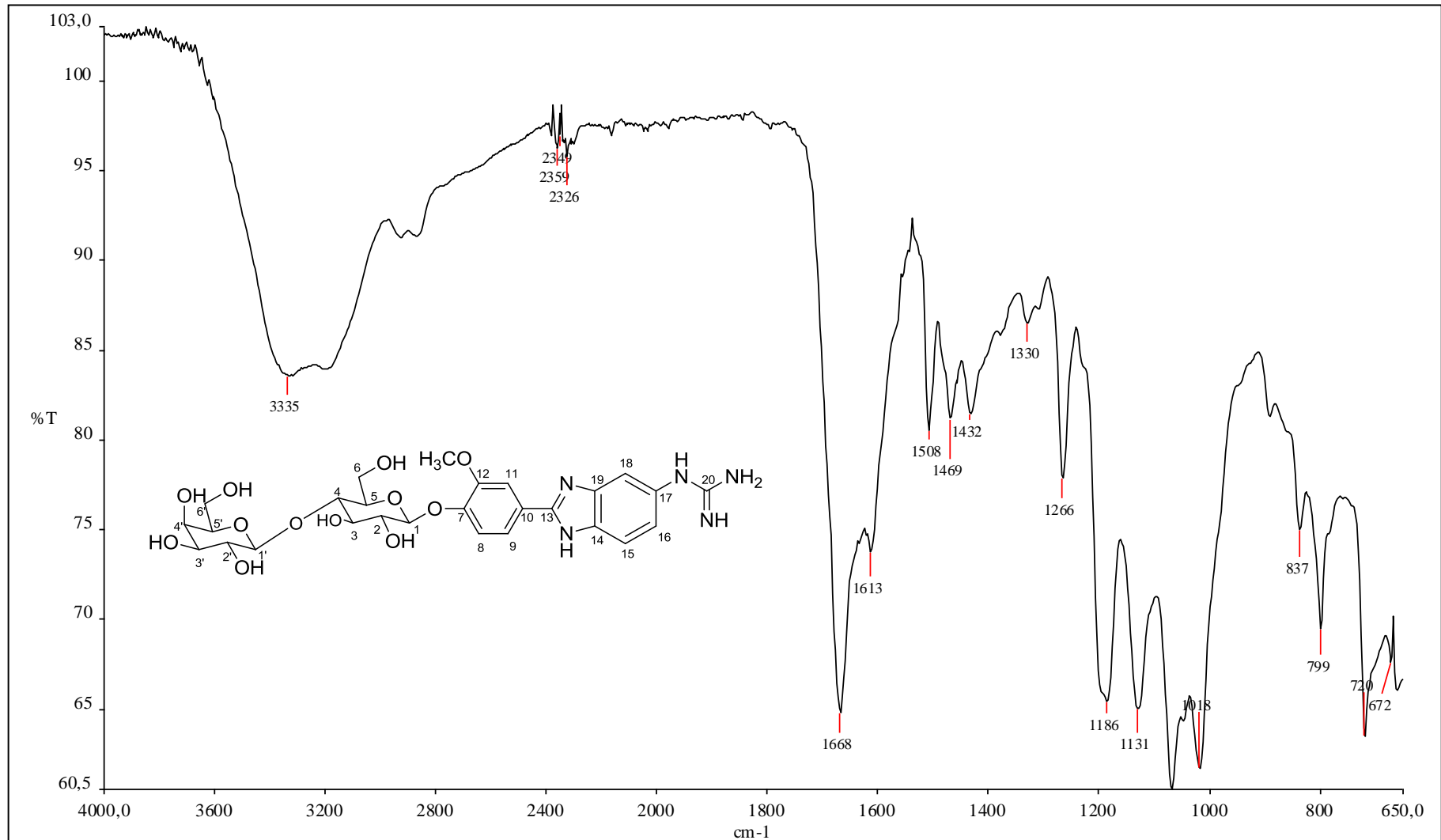


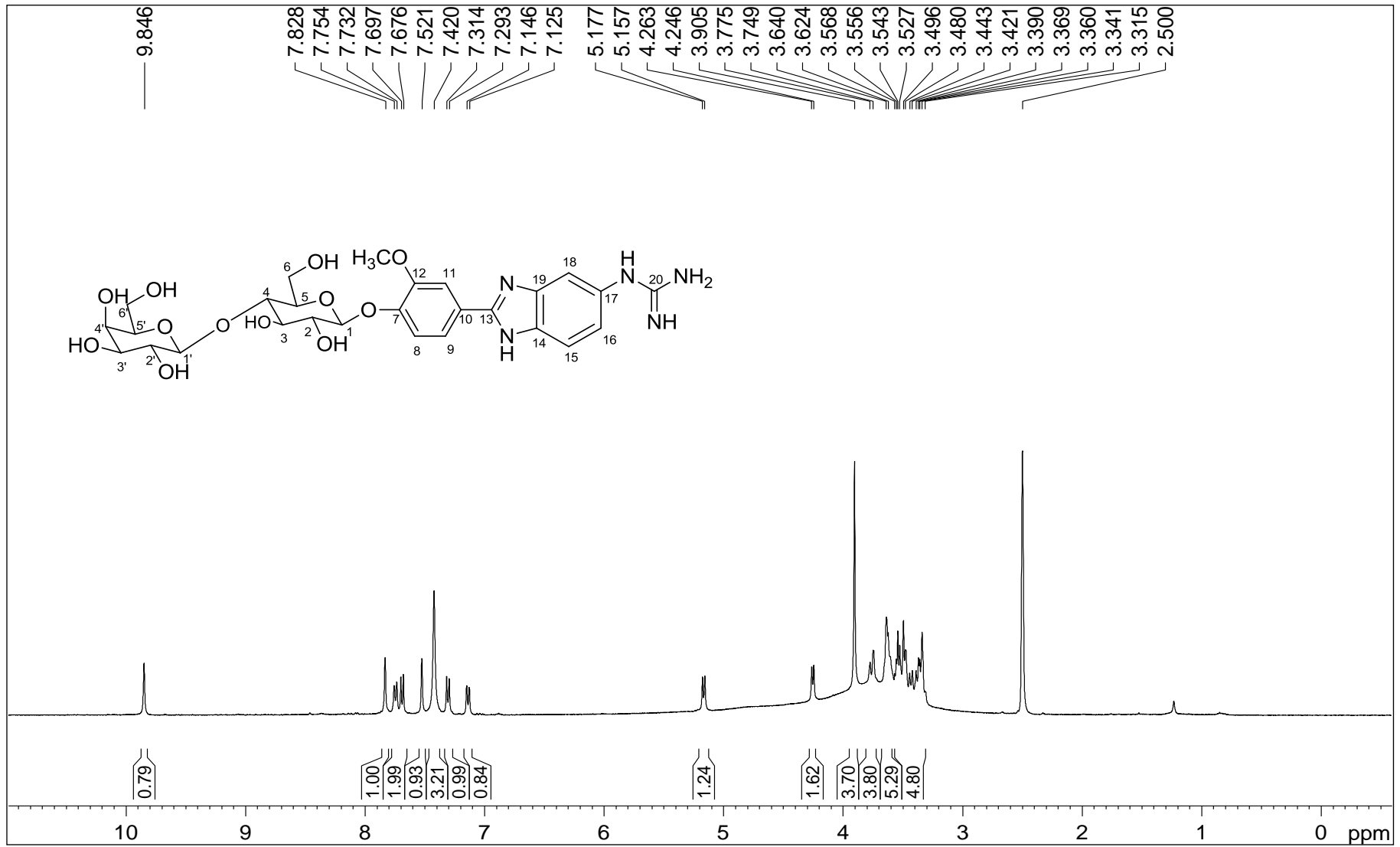
Figura A.169 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 49 (400 MHz, DMSO).

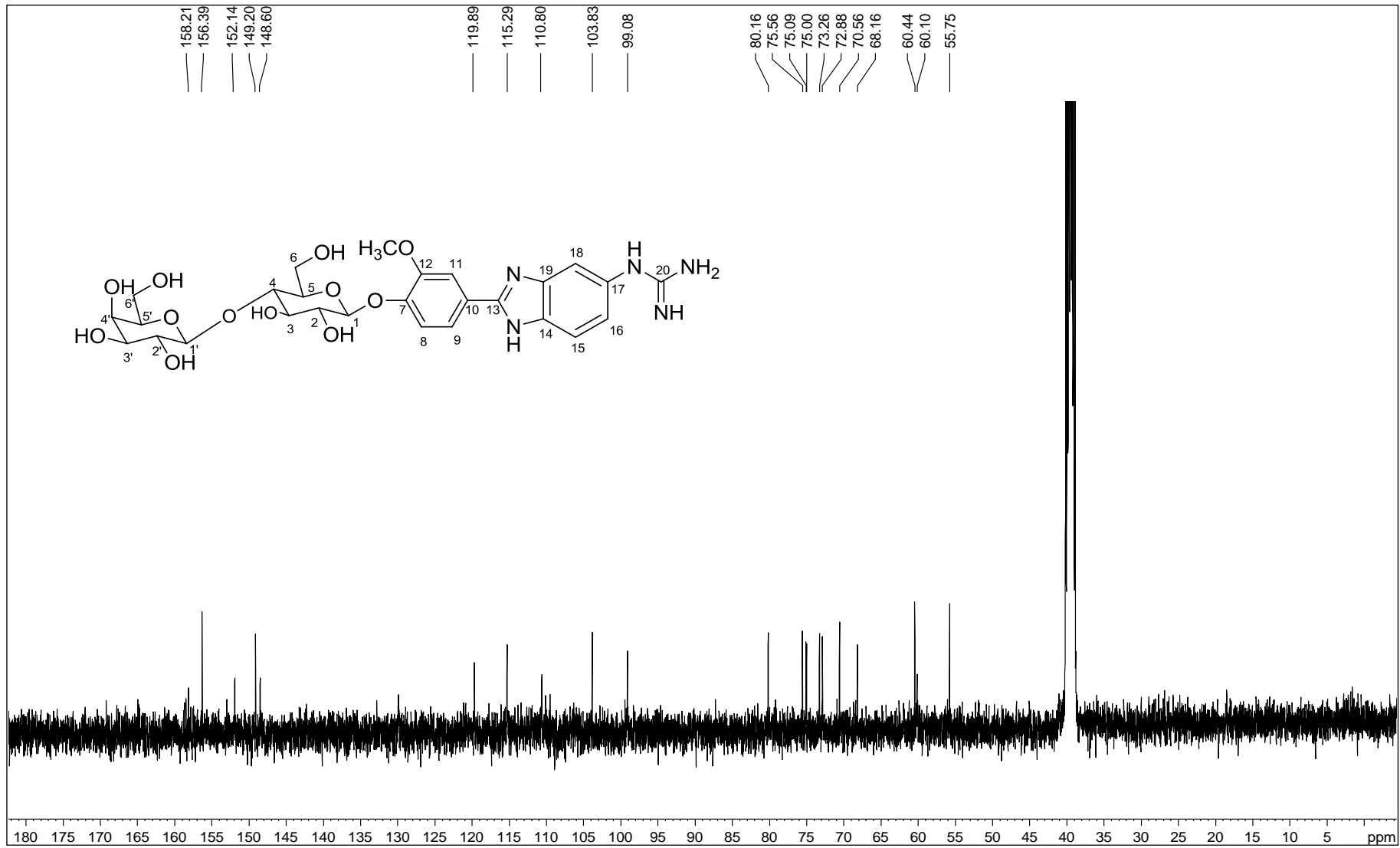
Figura A.170 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 49 (100 MHz, DMSO).

Figura A.171 - Espectro DEPT 135 de 49 (100 MHz, DMSO).

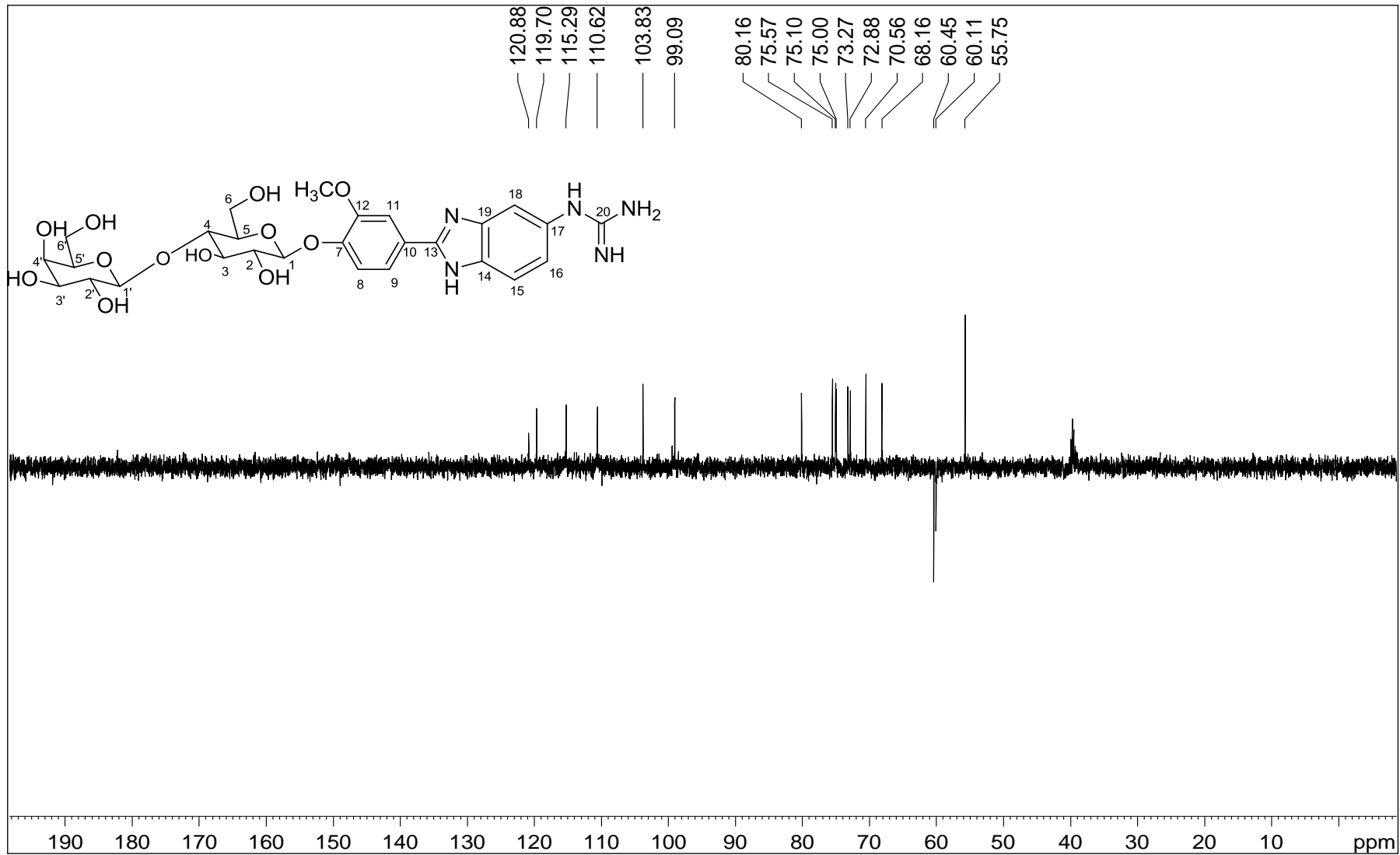


Figura A.172 – Espectro no infravermelho de 50.

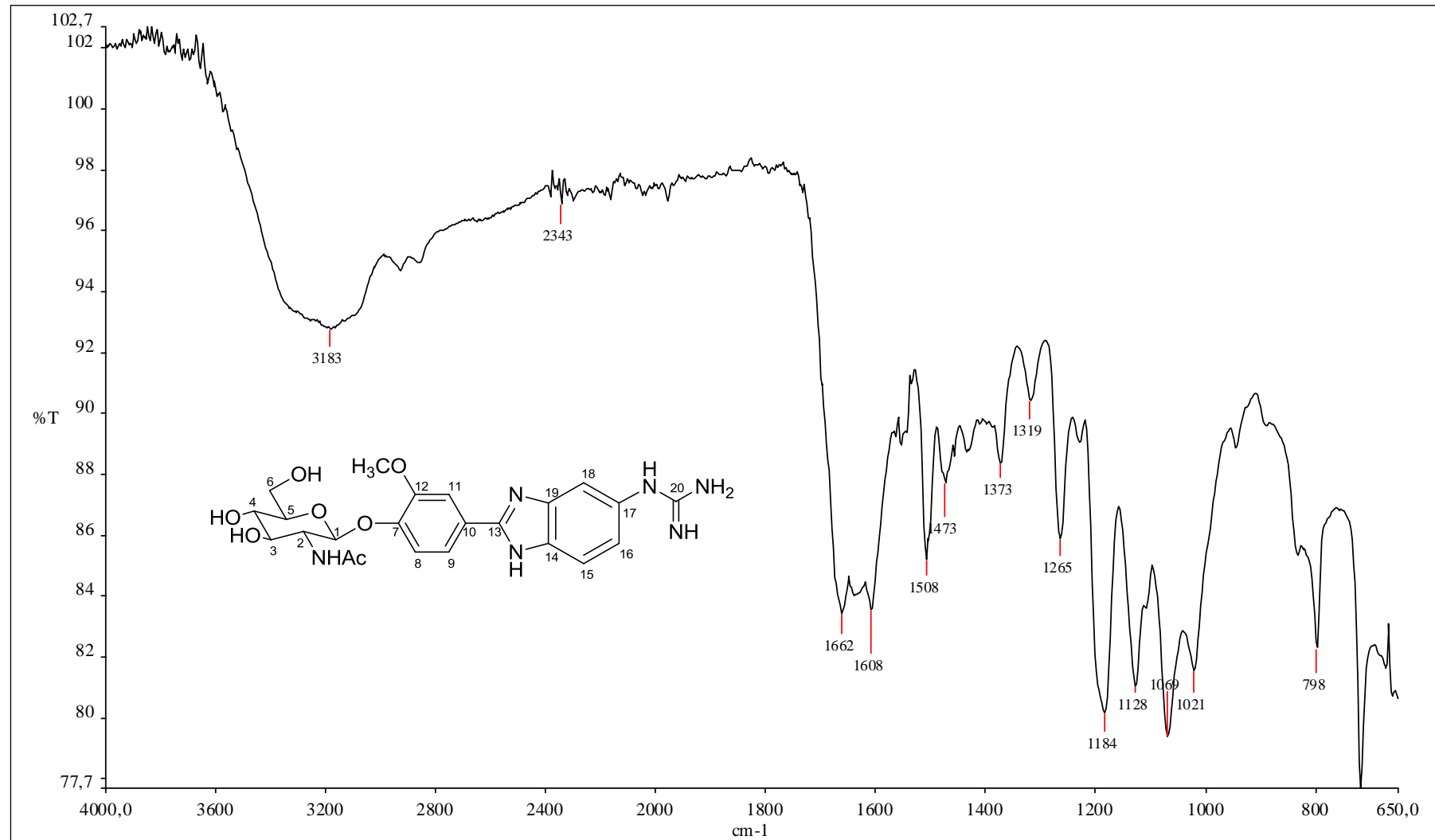


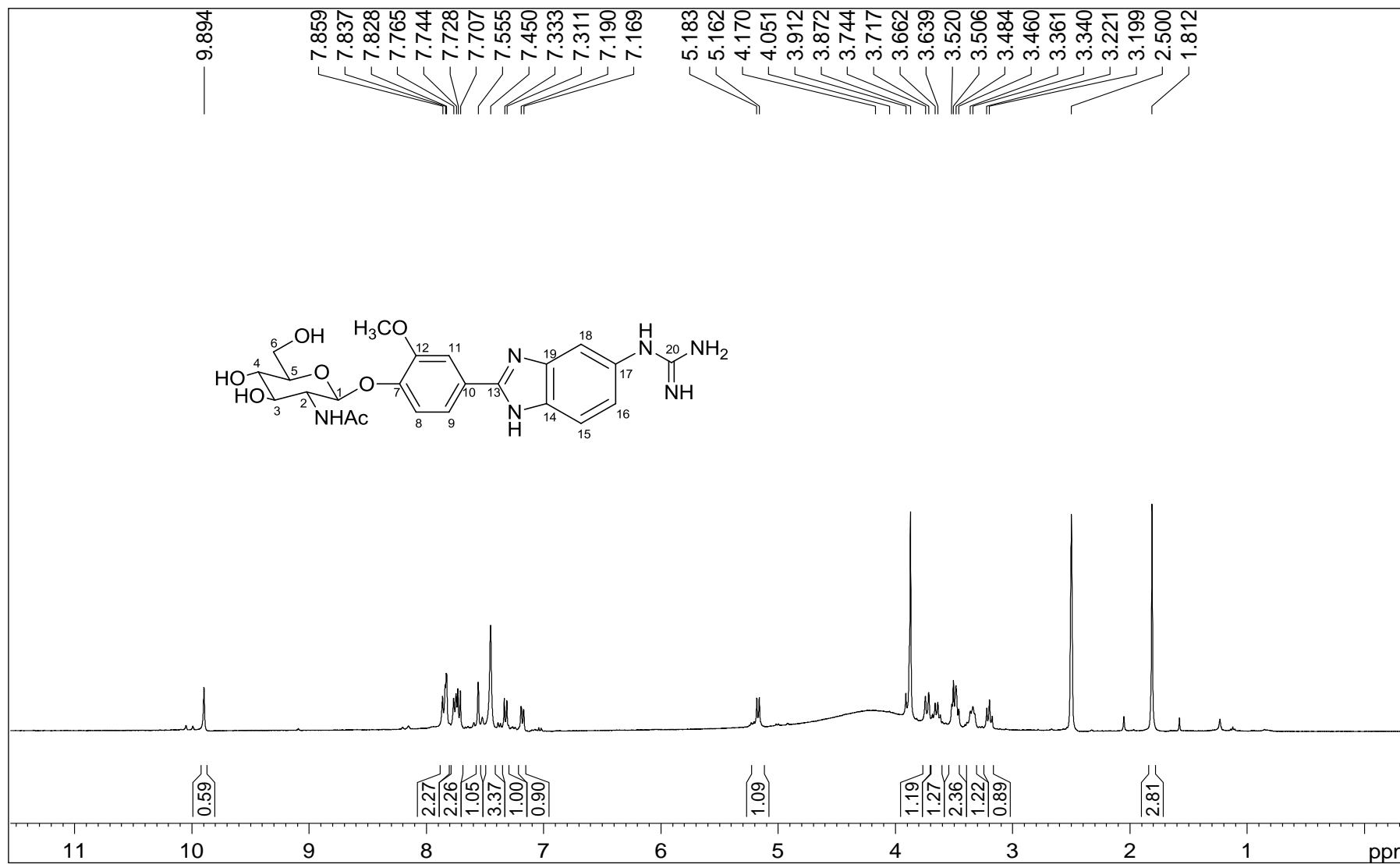
Figura A.173 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 50 (400 MHz, DMSO).

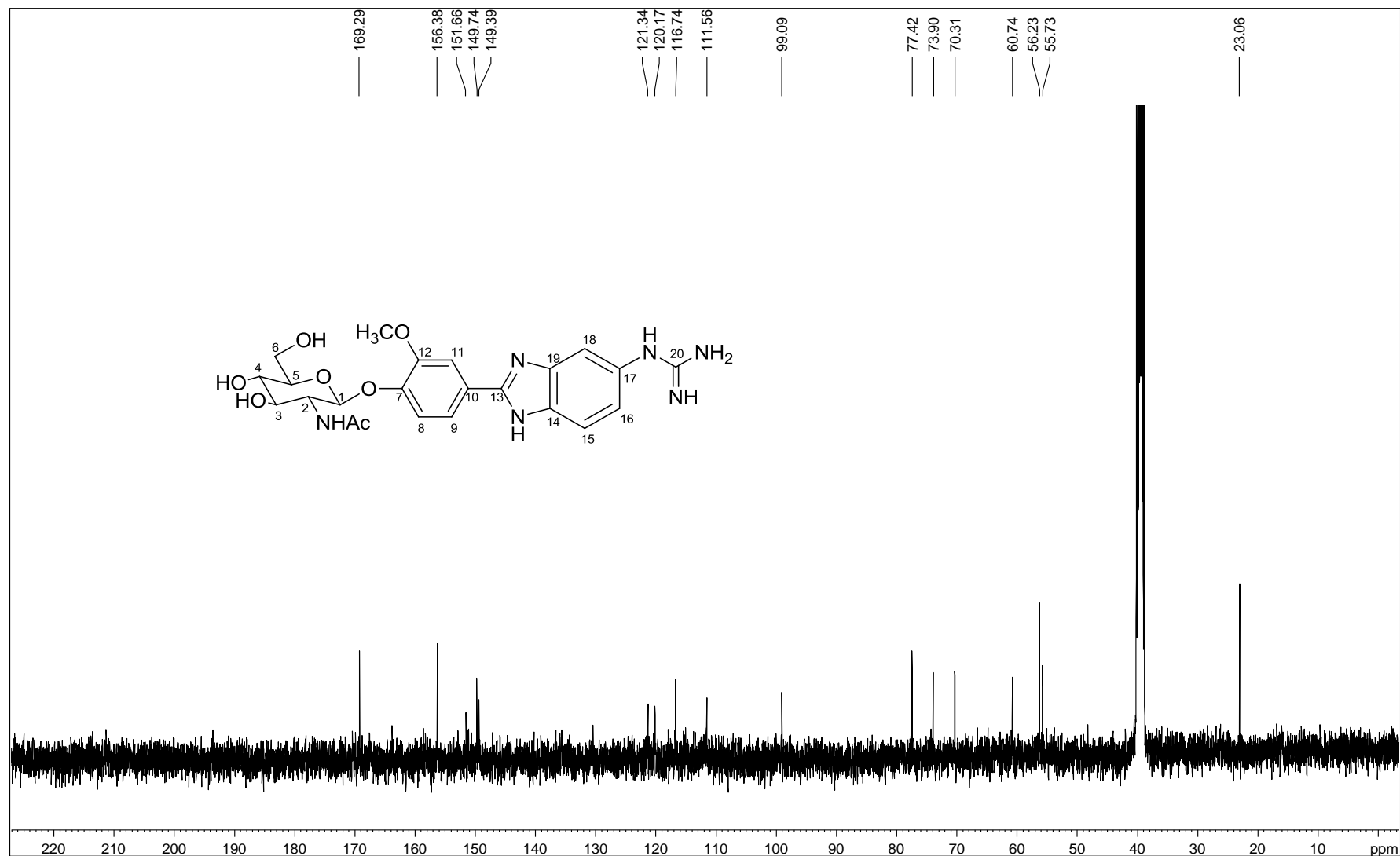
Figura A.174 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 50 (100 MHz, DMSO).

Figura A.175 - Espectro DEPT 135 de 50 (100 MHz, DMSO).

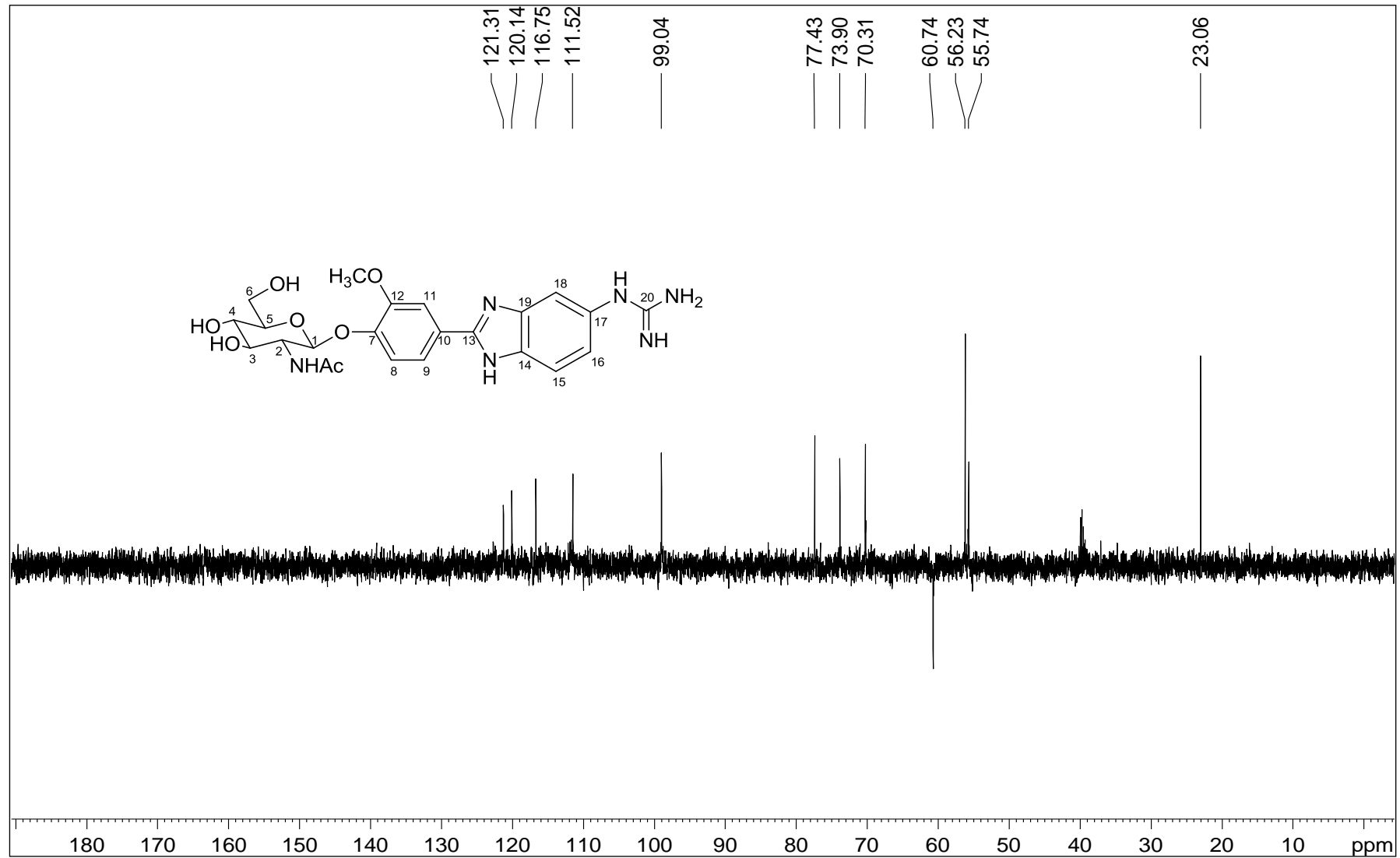




Figura A.176 – Espectro no infravermelho de 51.

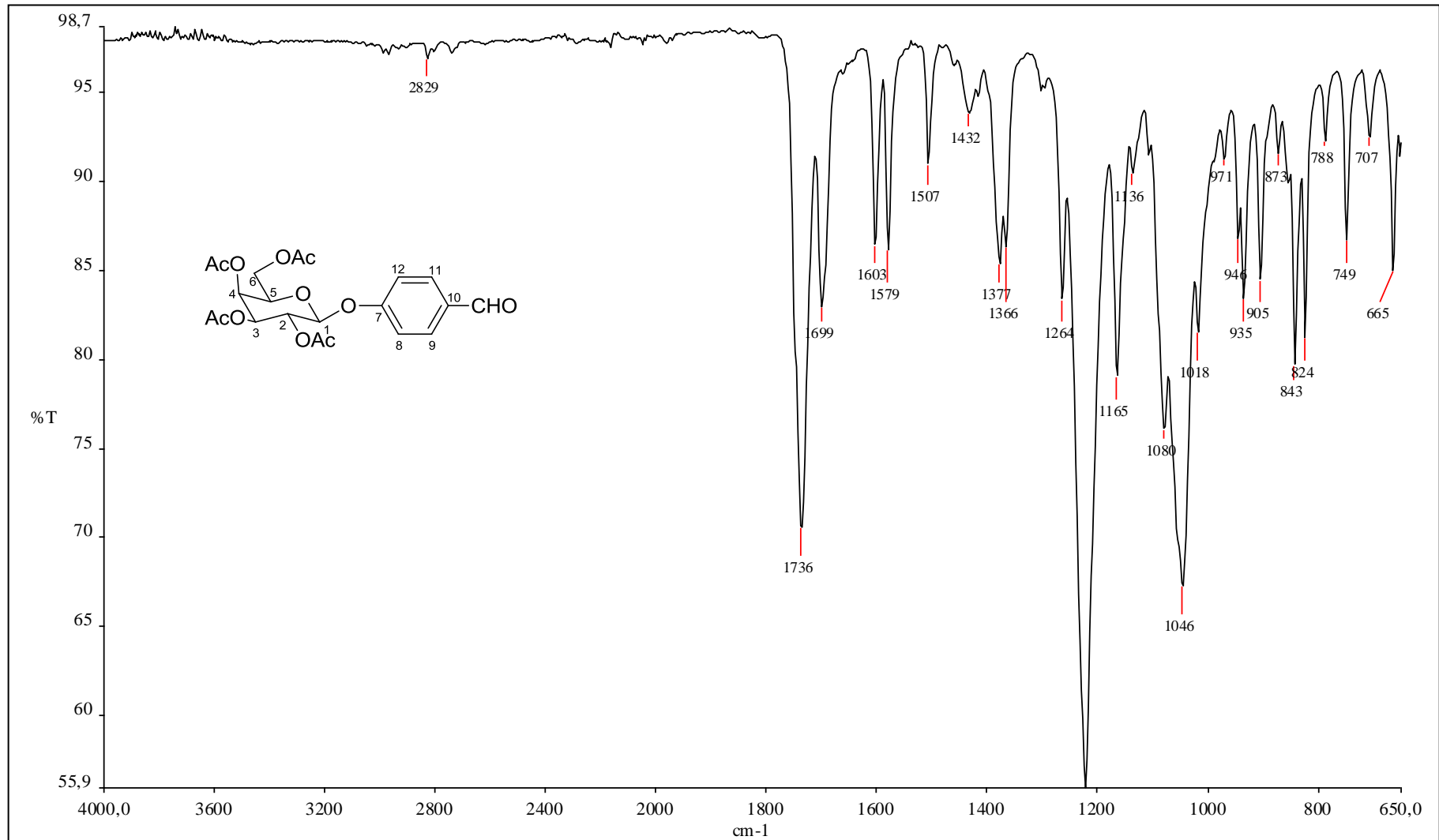


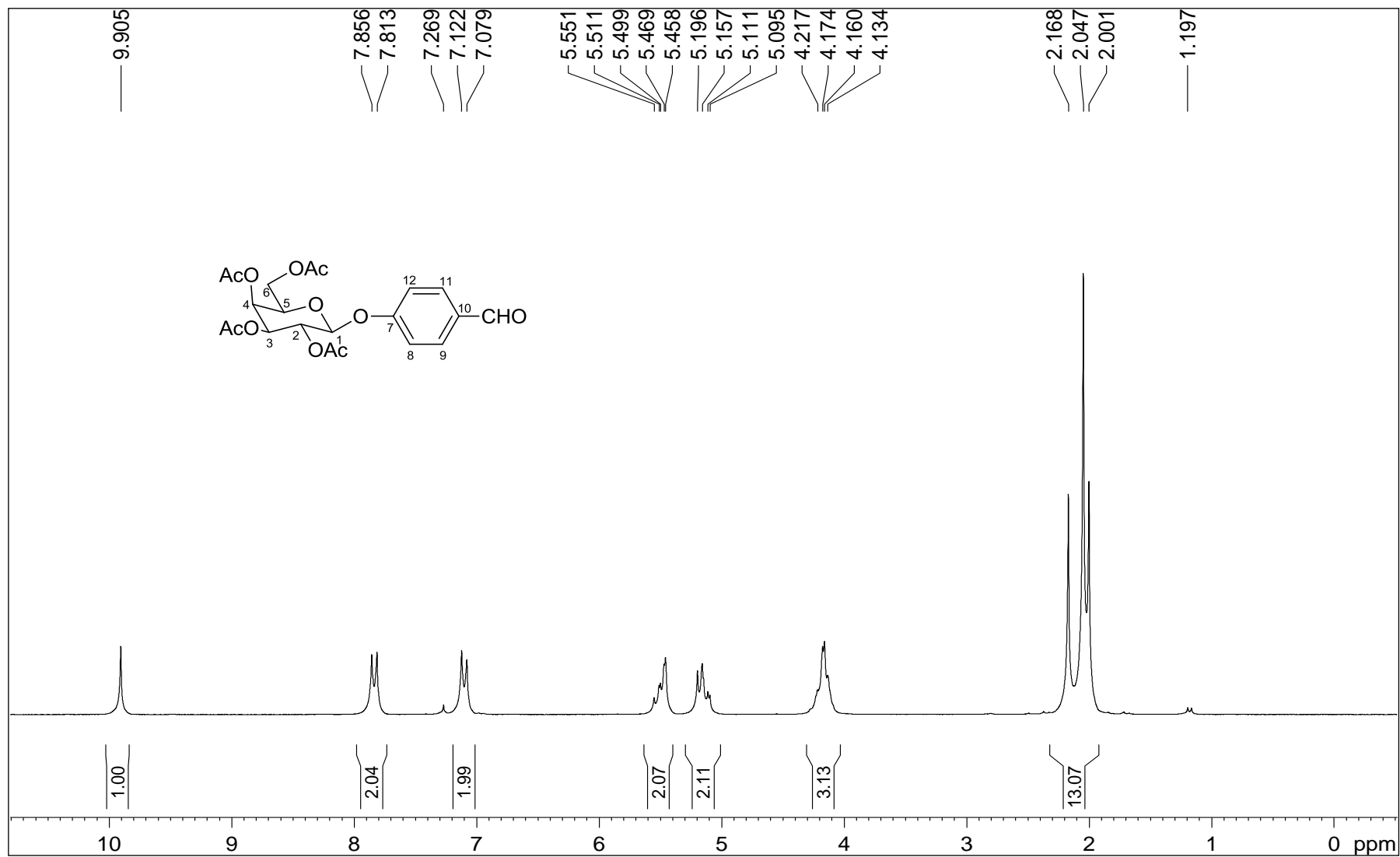
Figura A.177 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 51 (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

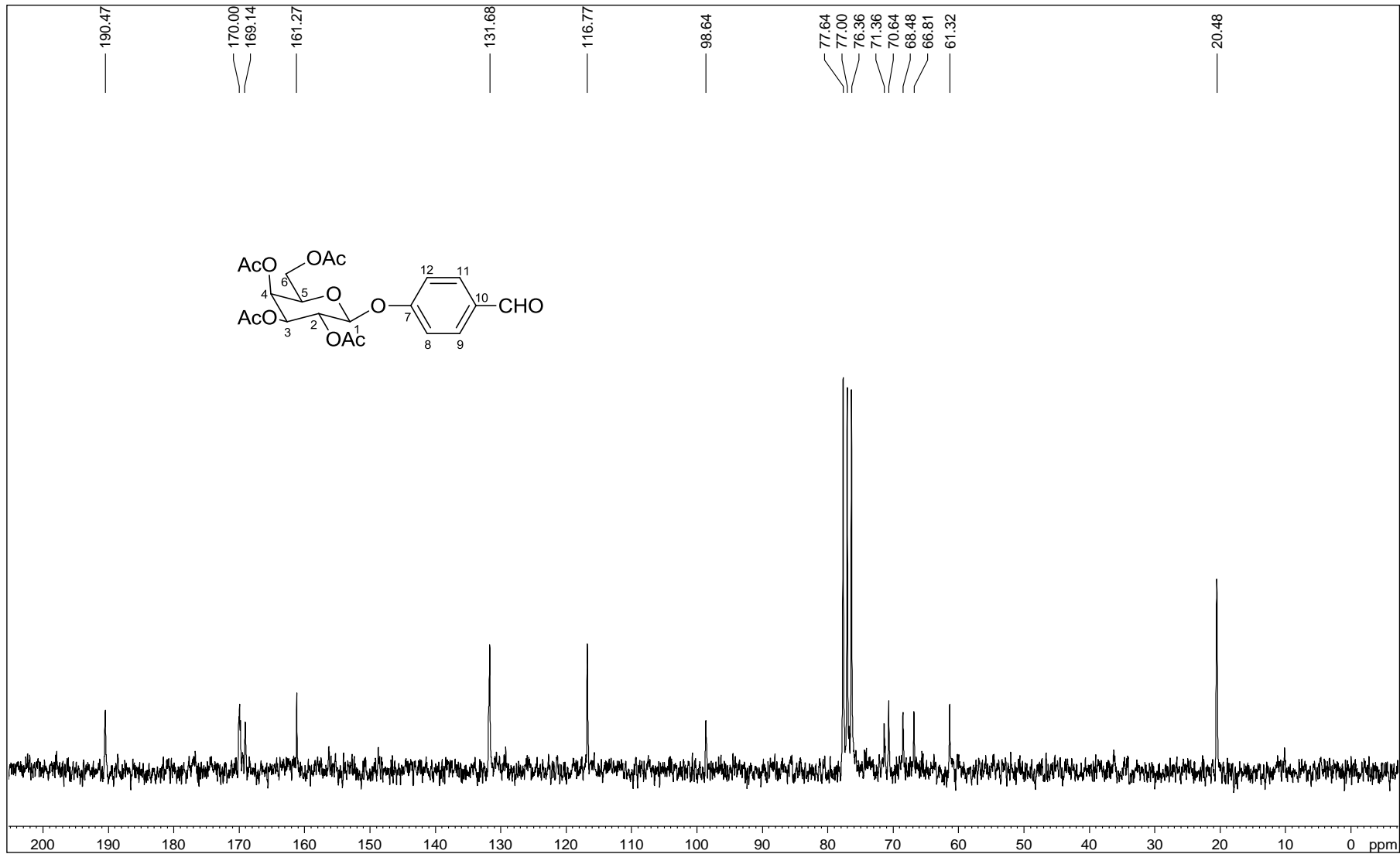
Figura A.178 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 51 (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

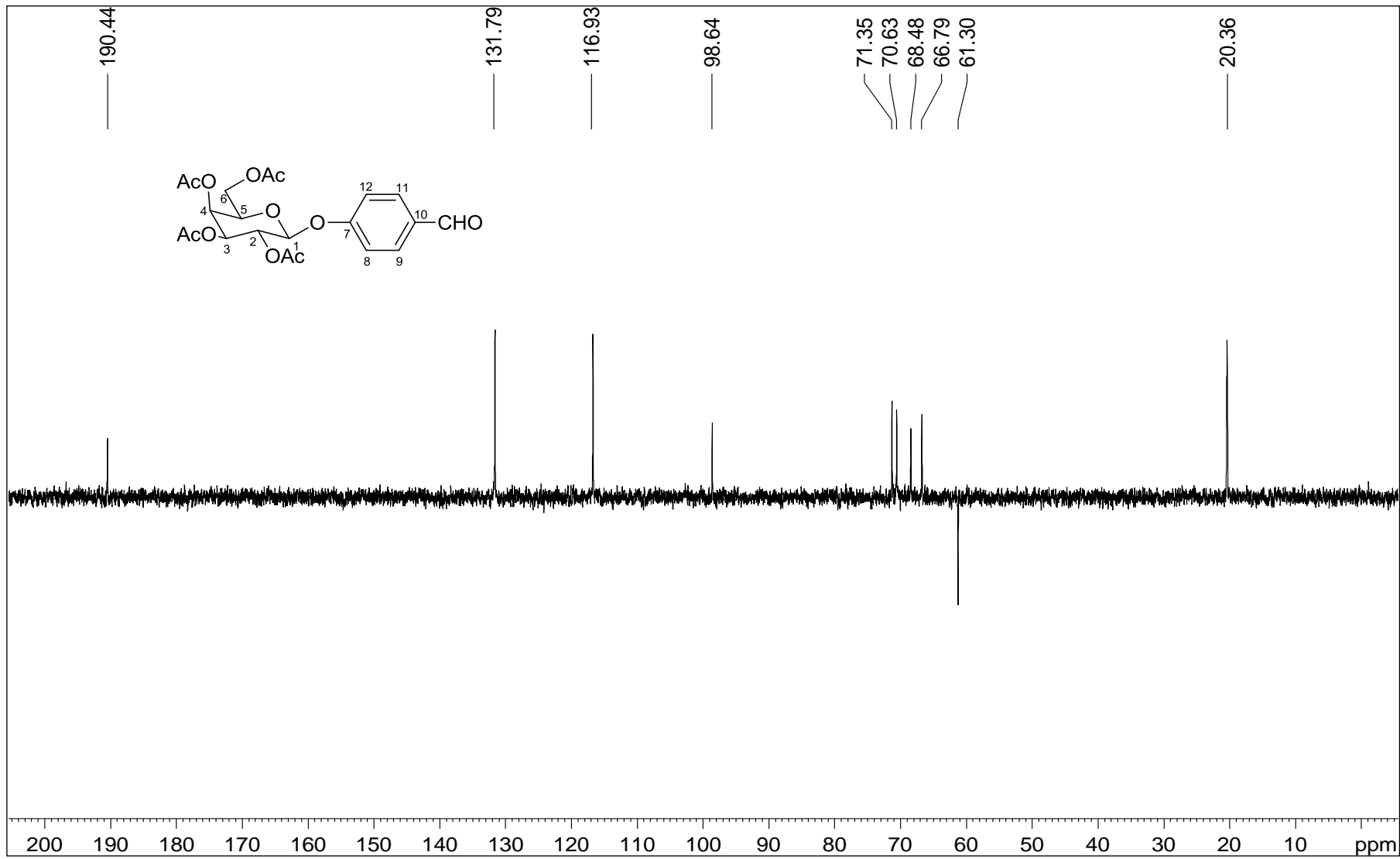
Figura A.179 - Espectro DEPT 135 de 51 (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

Figura A.180 – Espectro no infravermelho de 52.

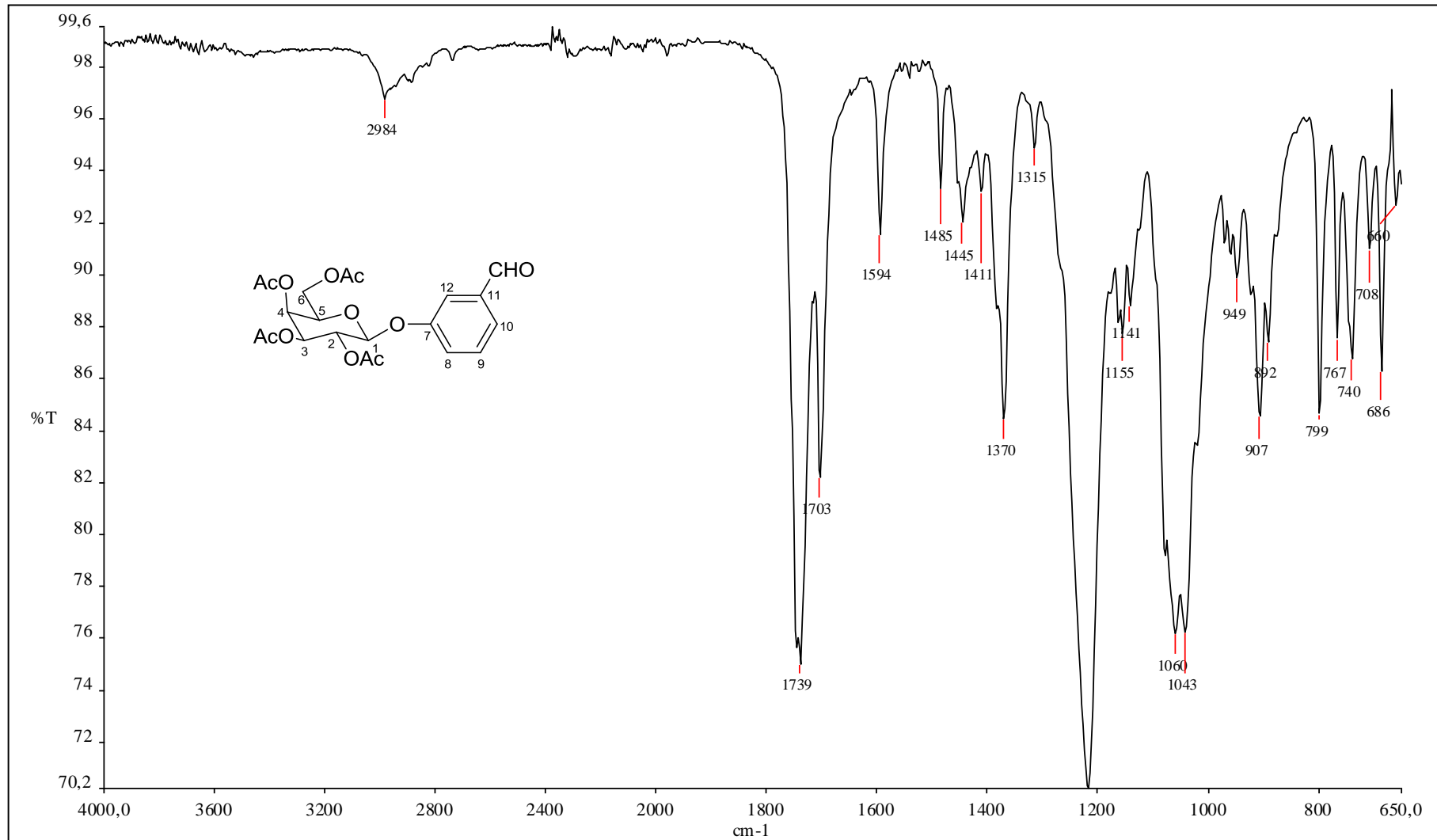


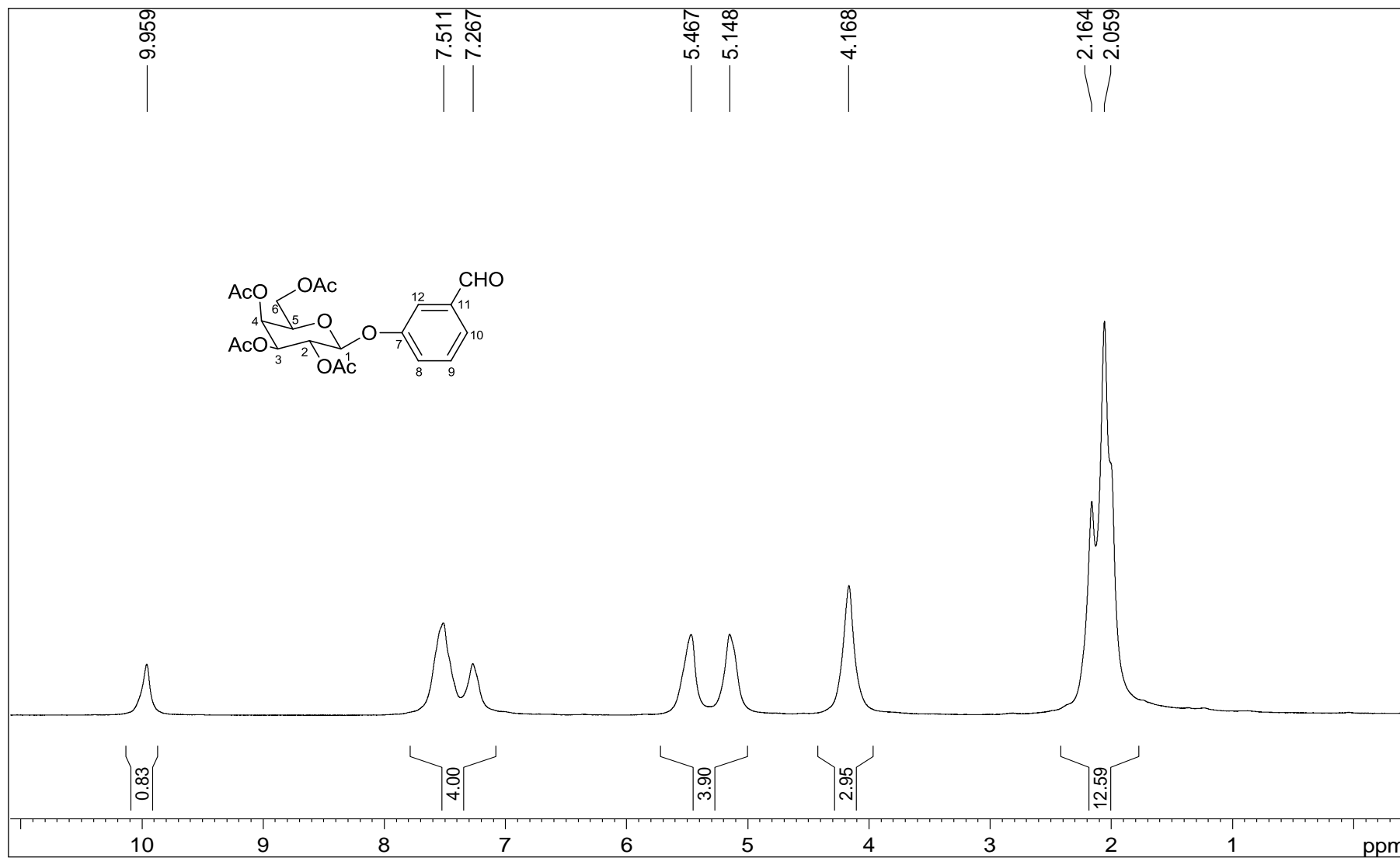
Figura A.181 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 52 (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

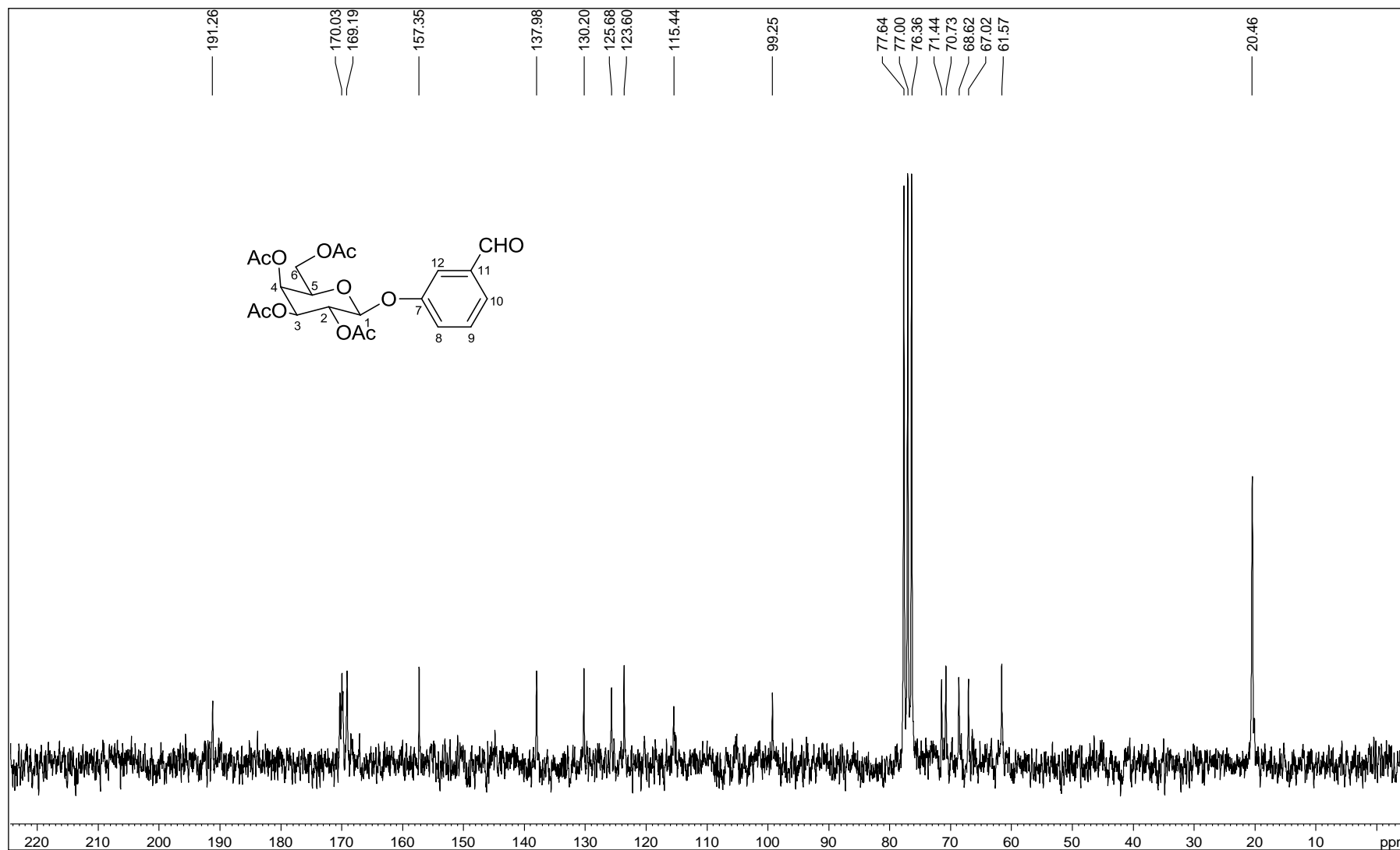
Figura A.182 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 52 (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

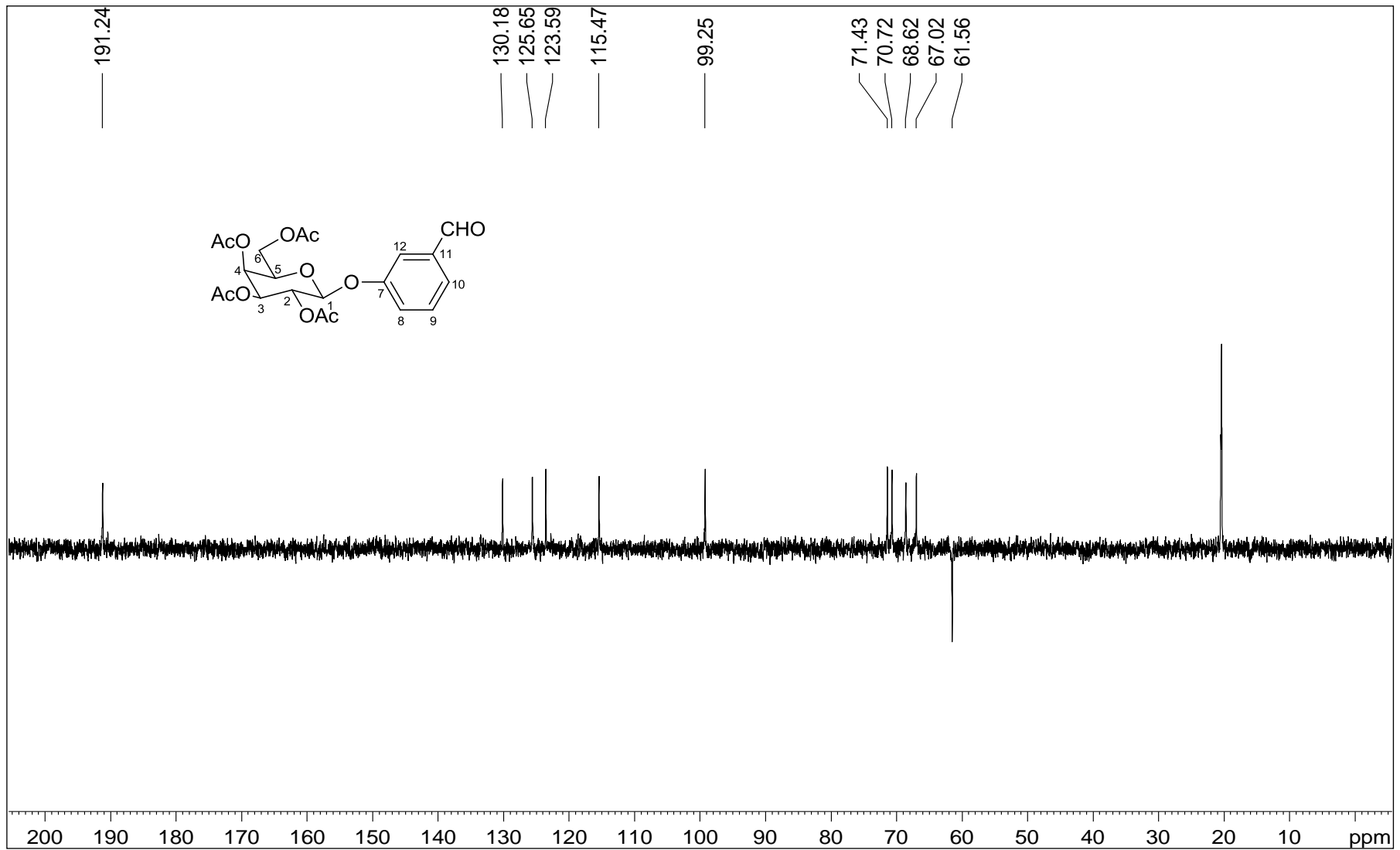
Figura A.183 - Espectro DEPT 135 de 52 (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



Figura A.184 – Espectro no infravermelho de 53.

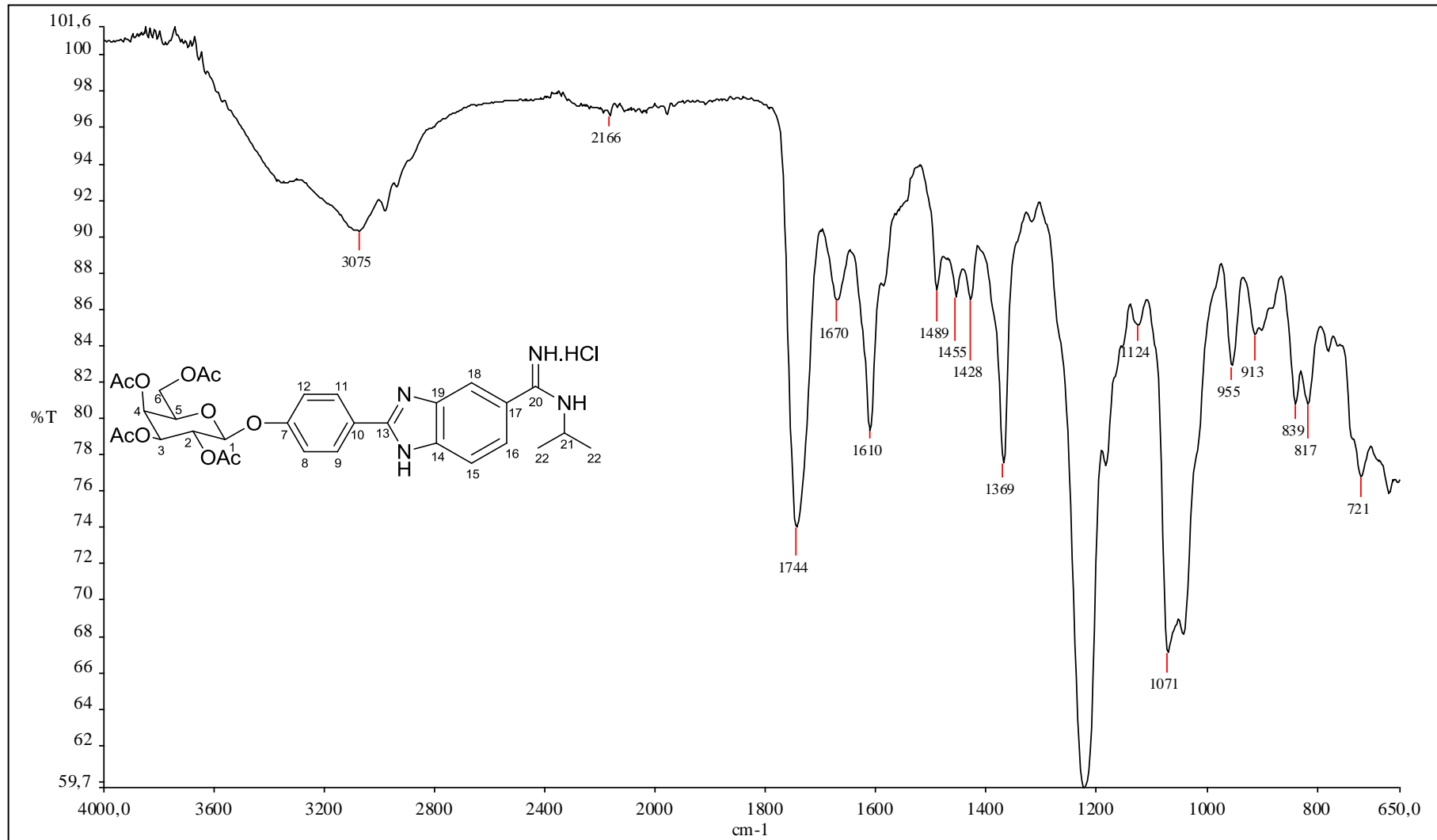


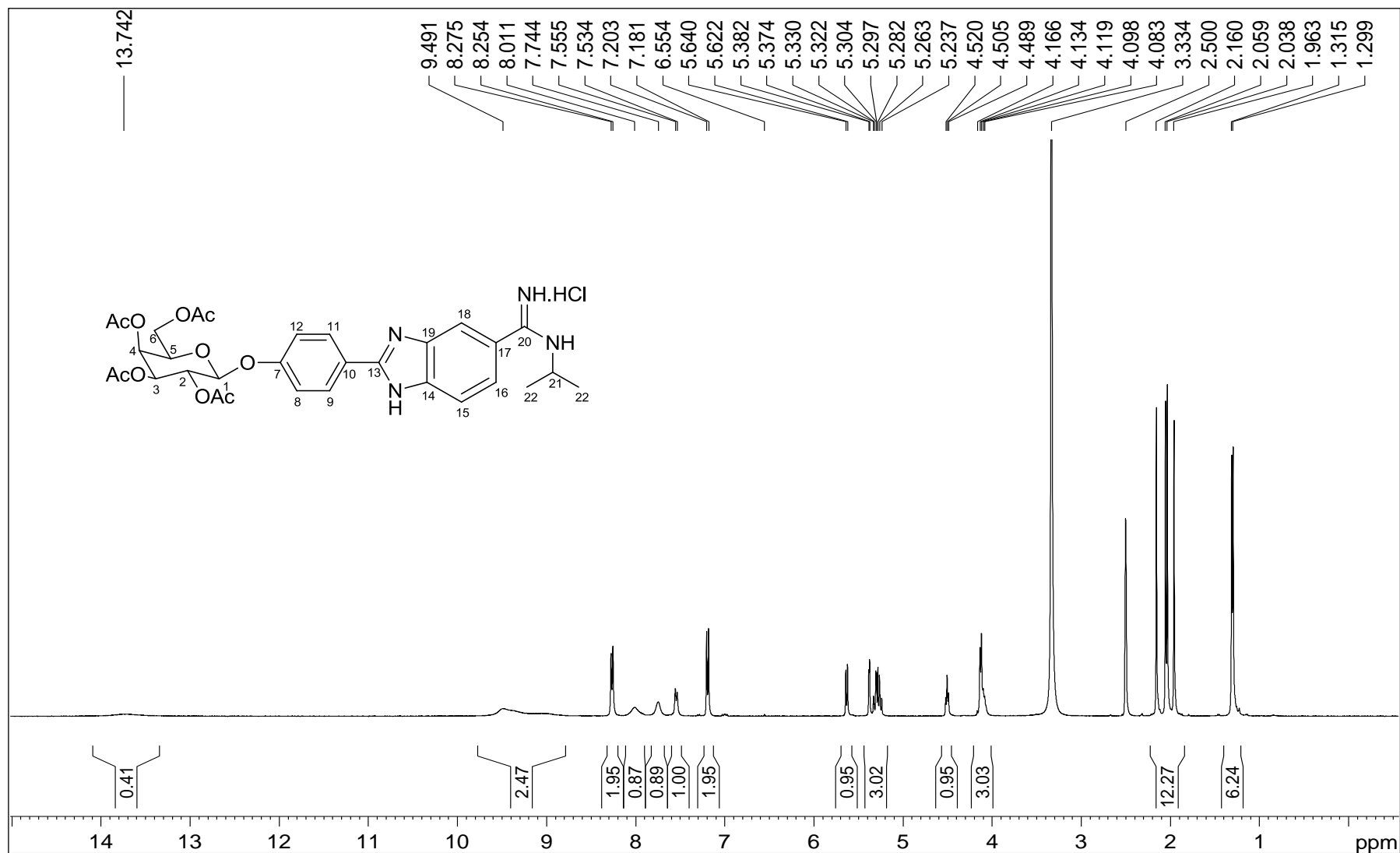
Figura A.185 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 53 (400 MHz, DMSO).

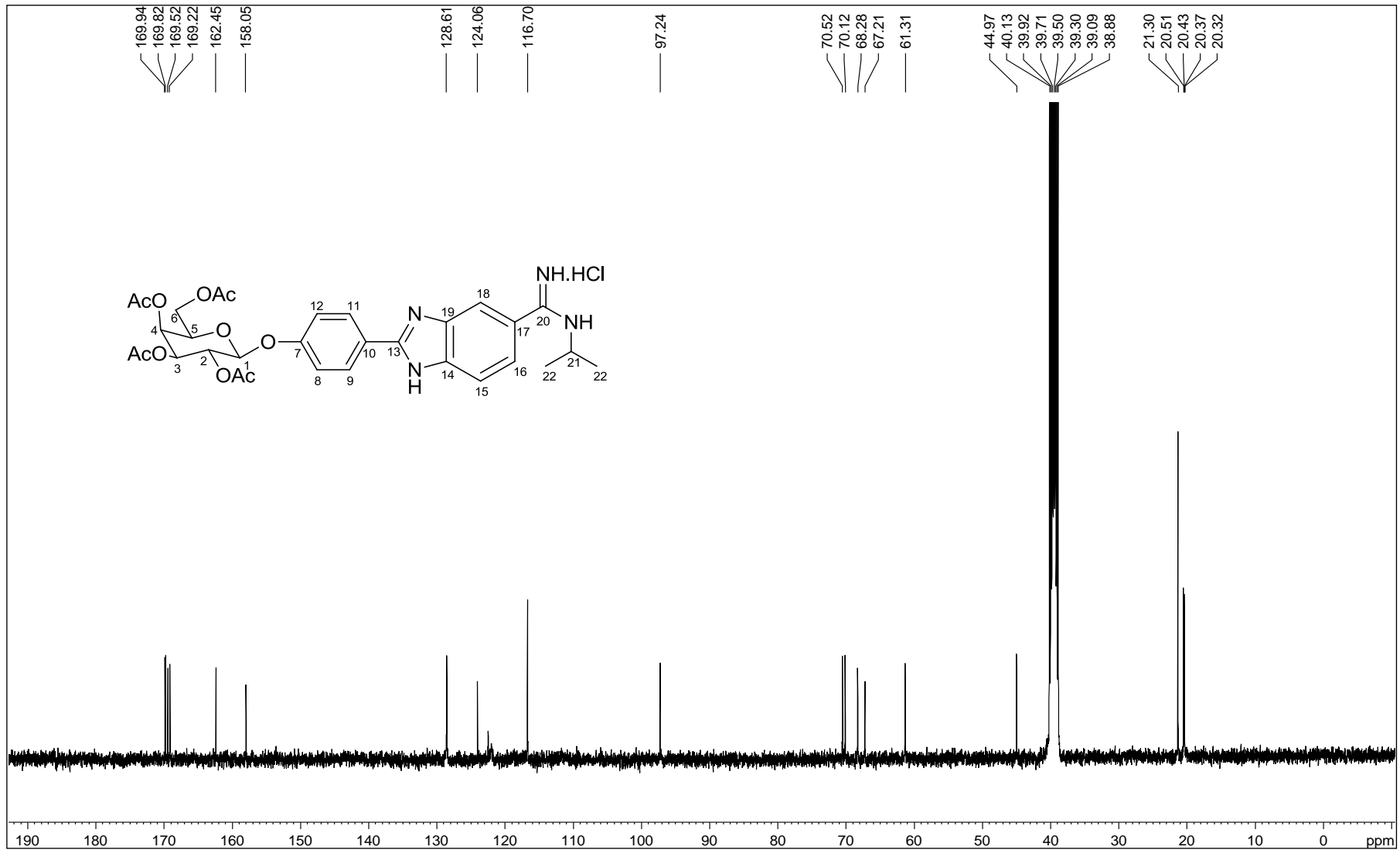
Figura A.186 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 53 (100 MHz, DMSO).

Figura A.187 - Espectro DEPT 135 de 53 (100 MHz, DMSO).

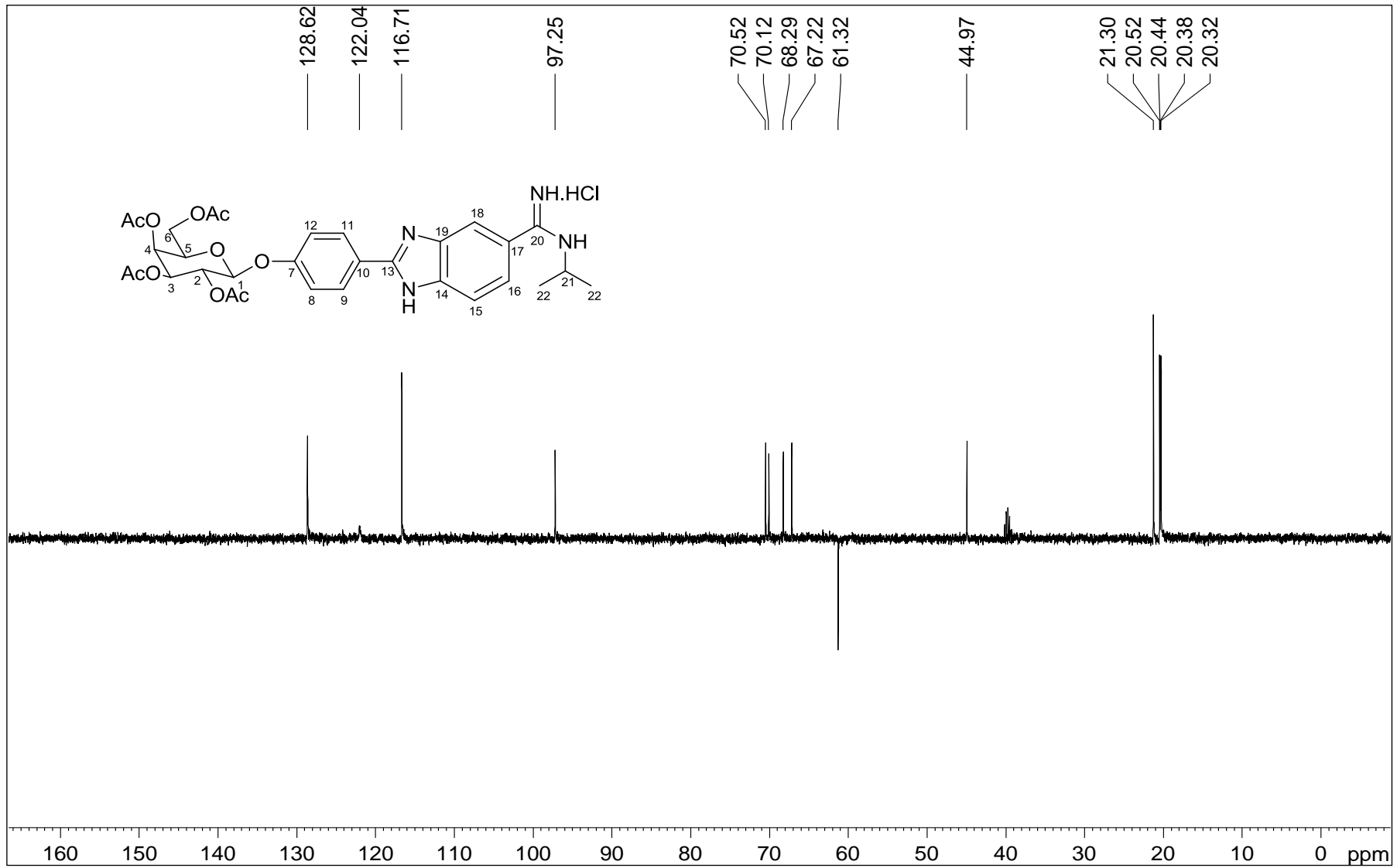


Figura A.188 – Espectro no infravermelho de 54.

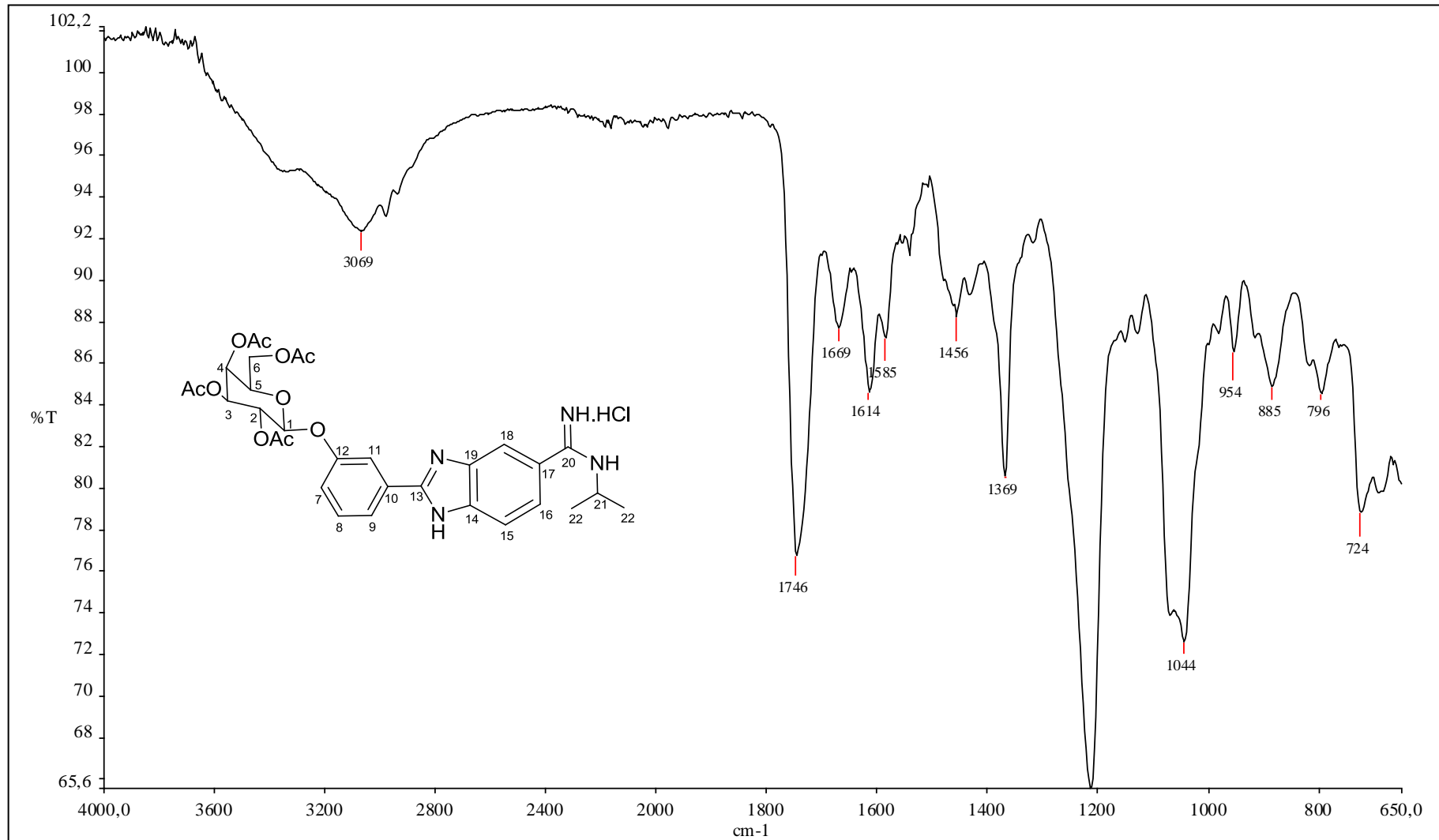


Figura A.189 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 54 (400 MHz, DMSO).

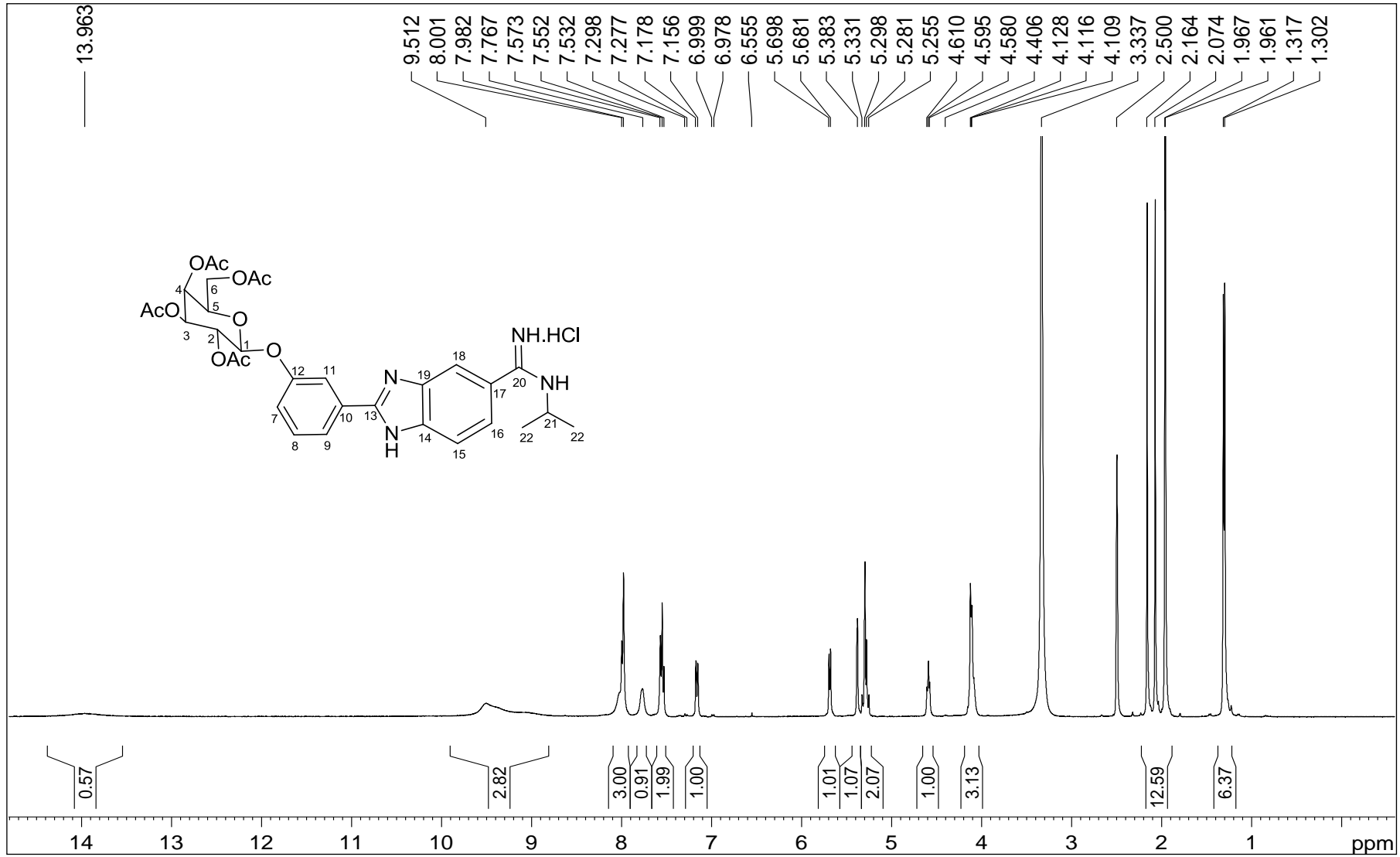


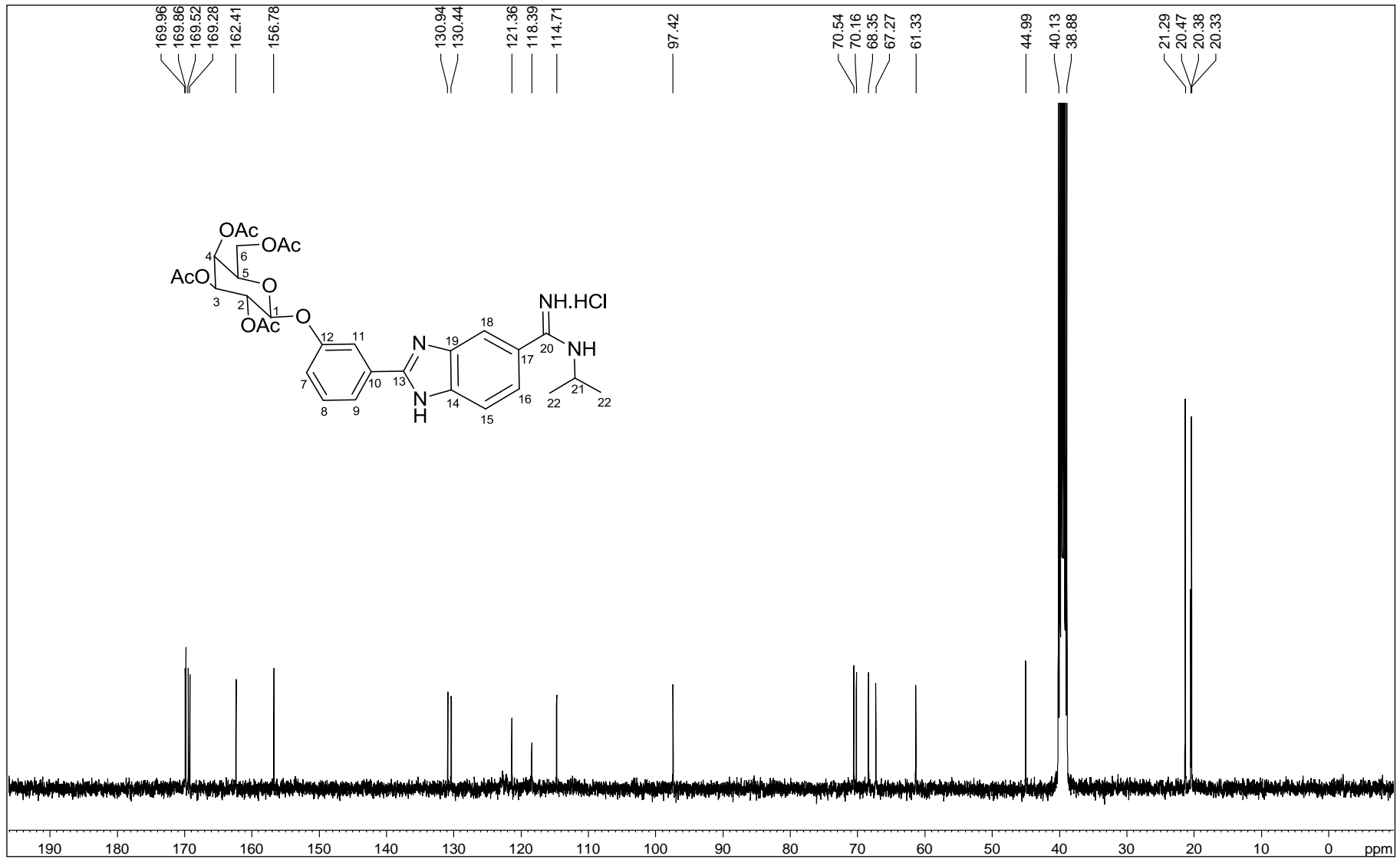
Figura A.190 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 54 (100 MHz, DMSO).

Figura A.191 - Espectro DEPT 135 de 54 (100 MHz, DMSO).

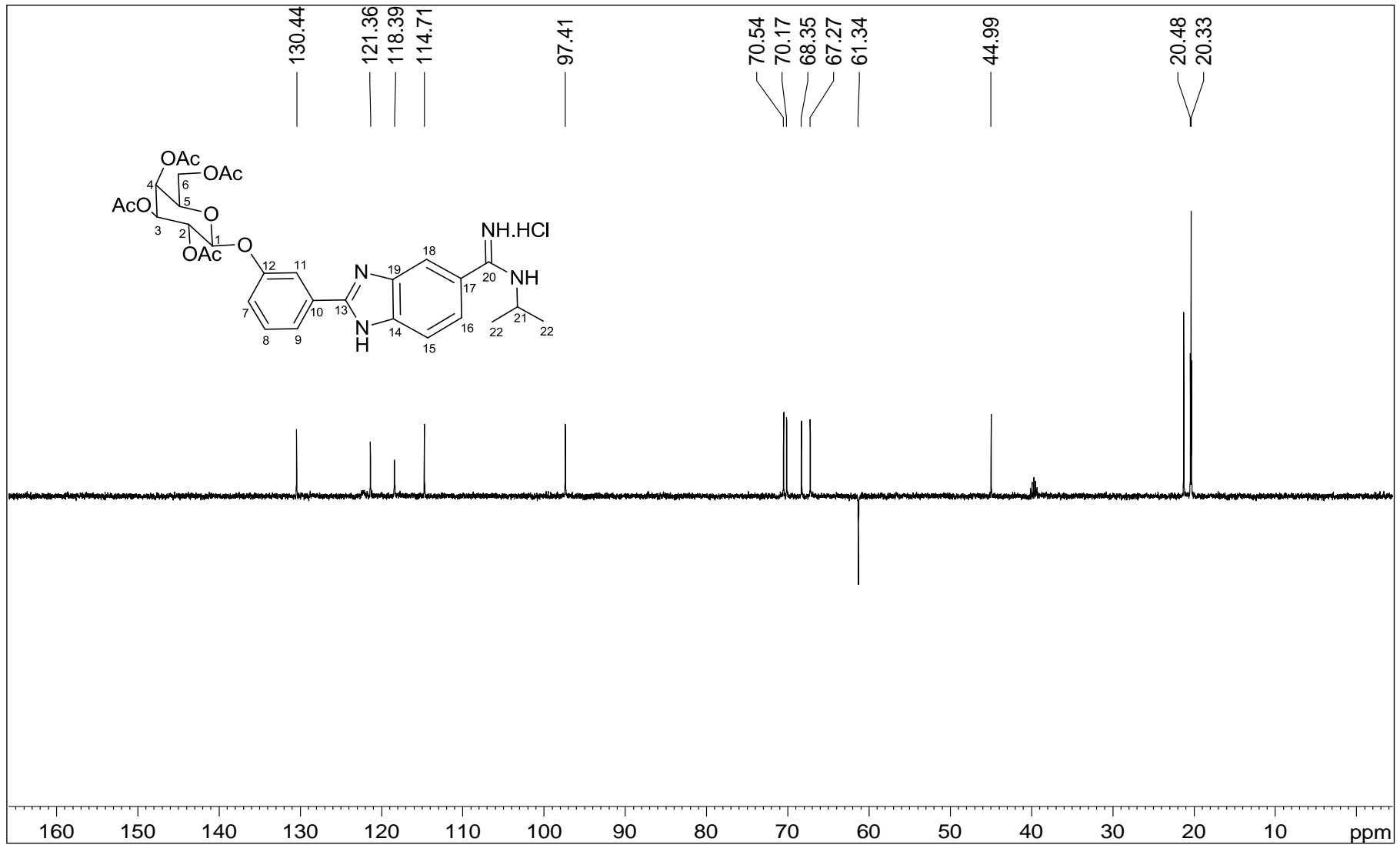




Figura A.192 – Espectro no infravermelho de 55.

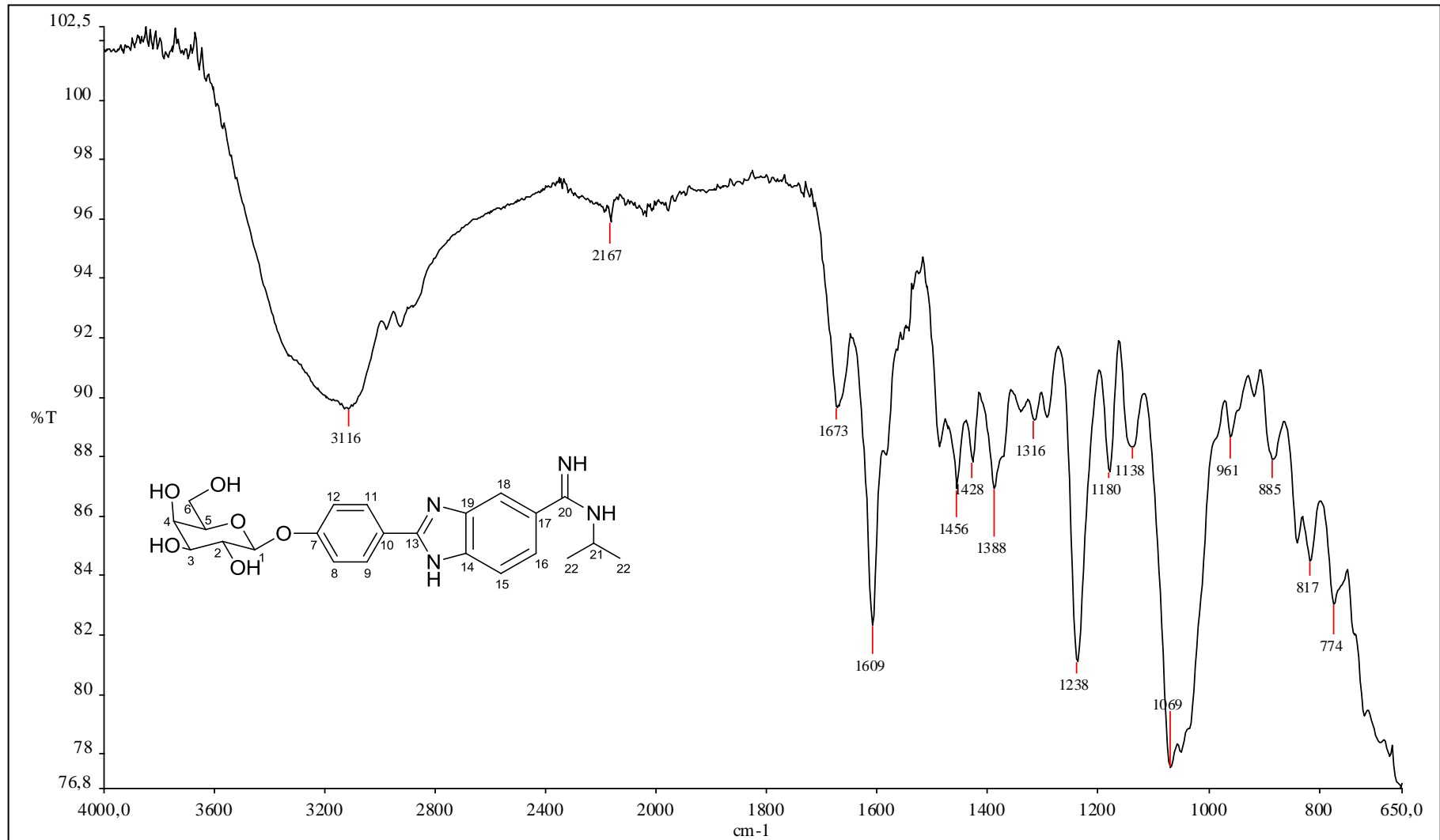


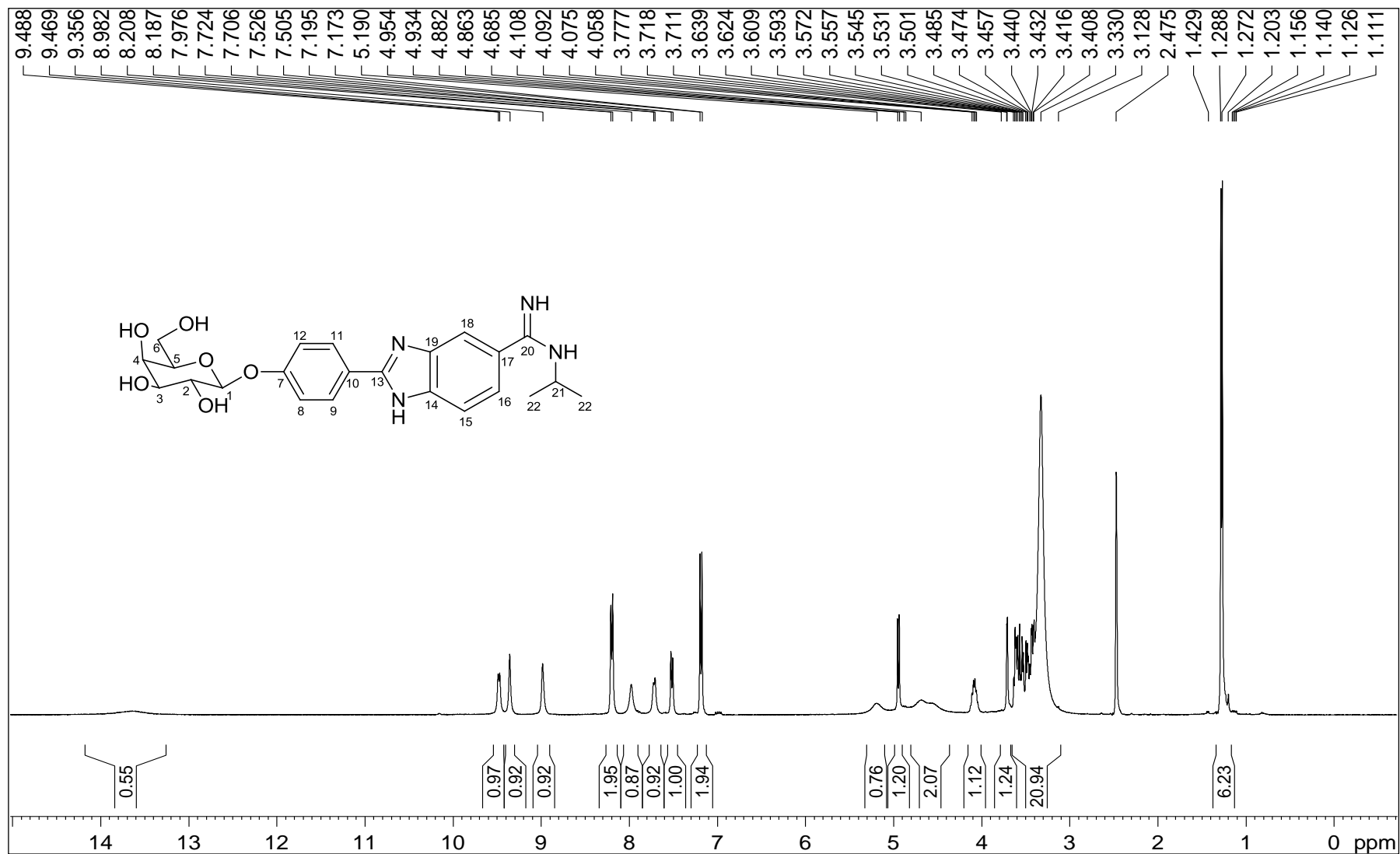
Figura A.193 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 55 (400 MHz, DMSO).

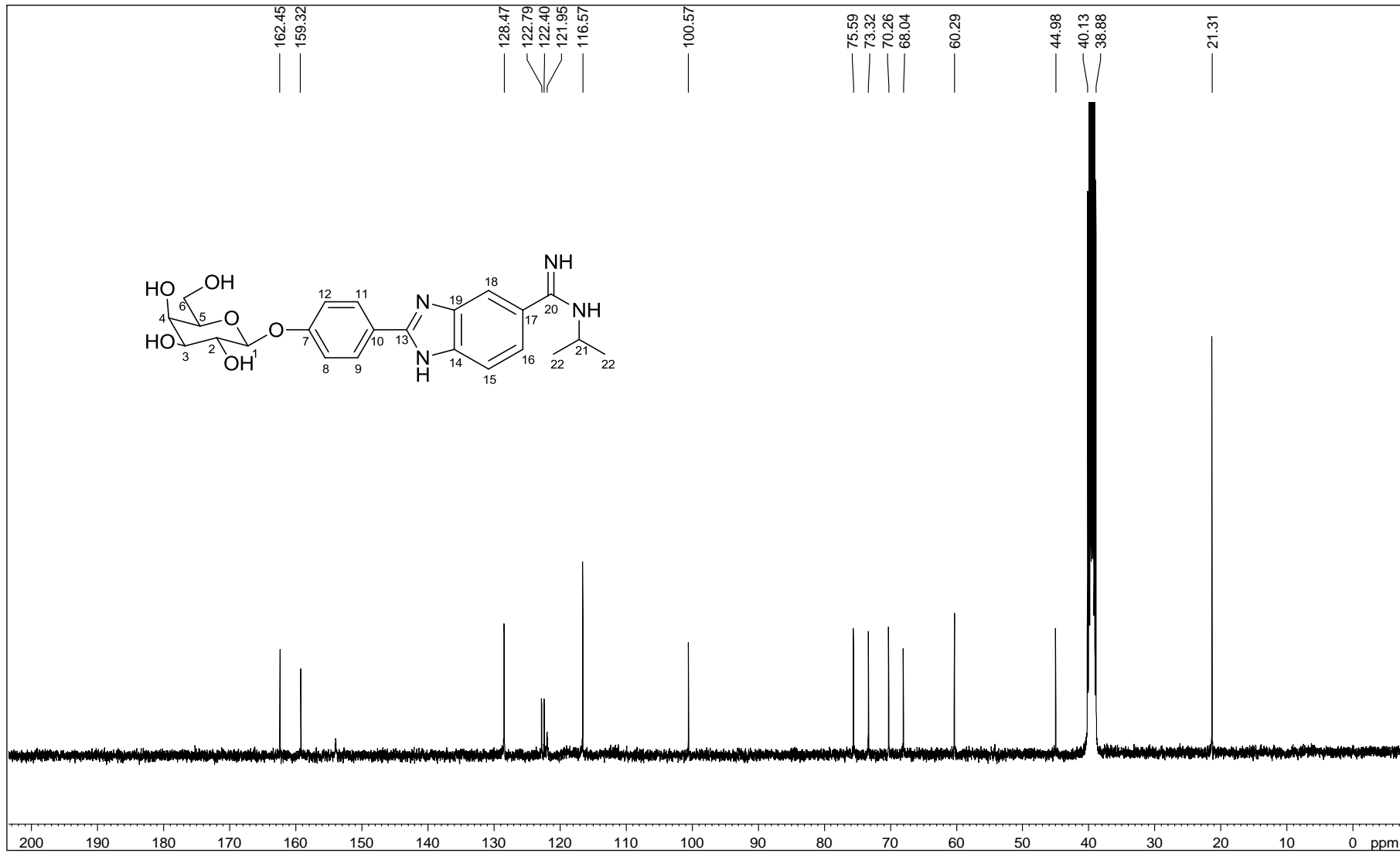
Figura A.194 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 55 (100 MHz, DMSO).

Figura A.195 - Espectro DEPT 135 de 55 (100 MHz, DMSO).

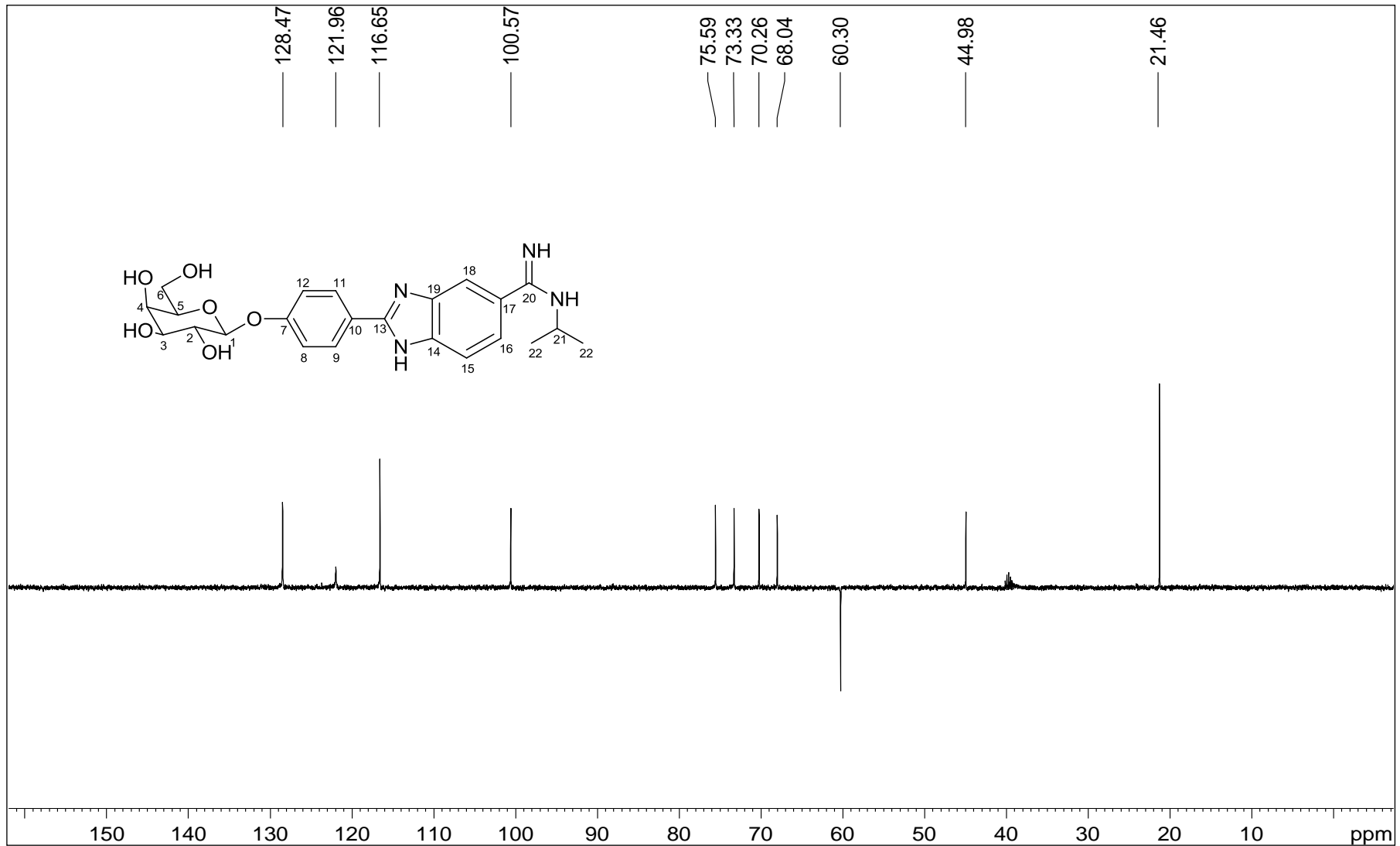


Figura A.196 – Espectro no infravermelho de 56.

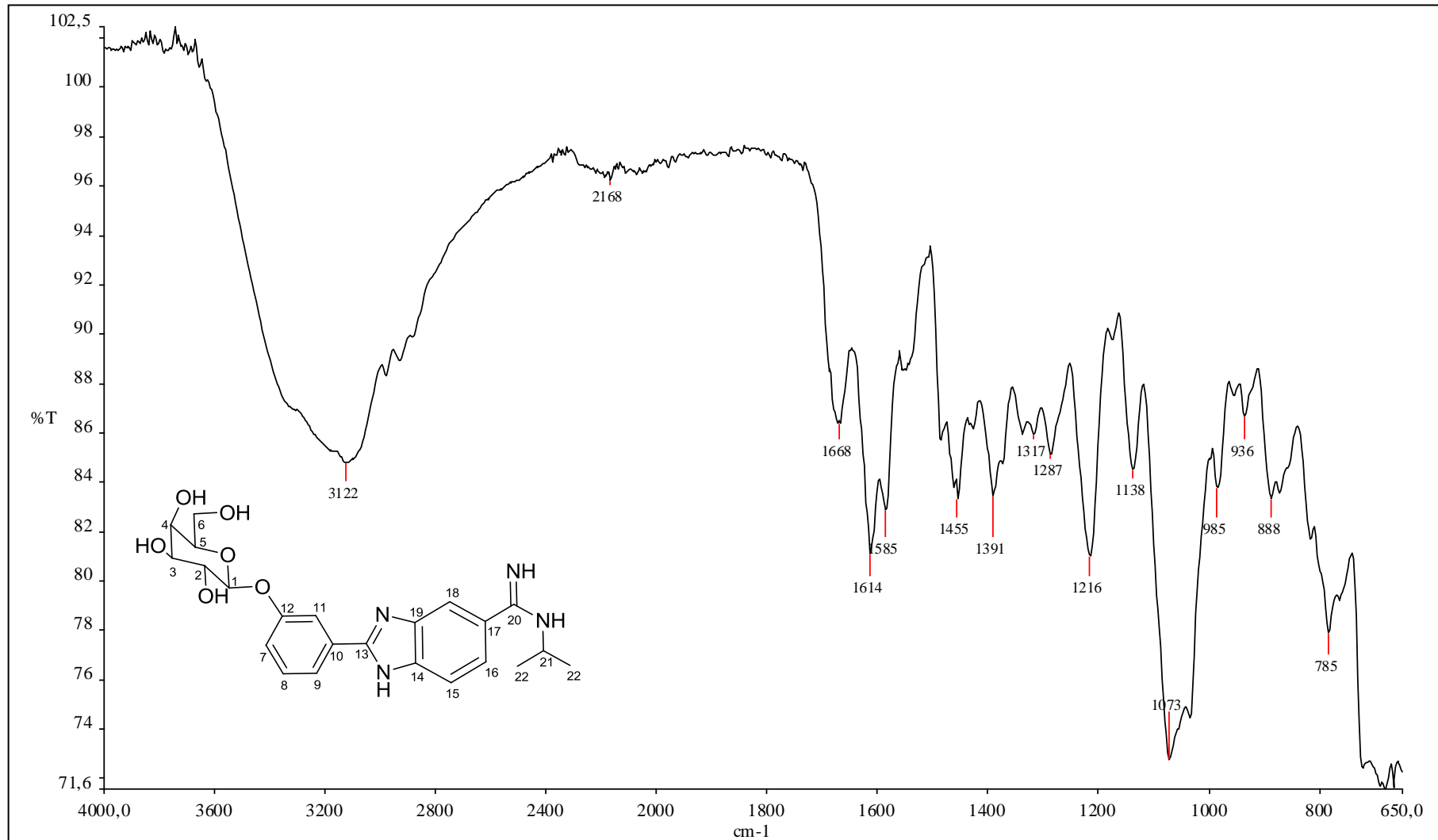


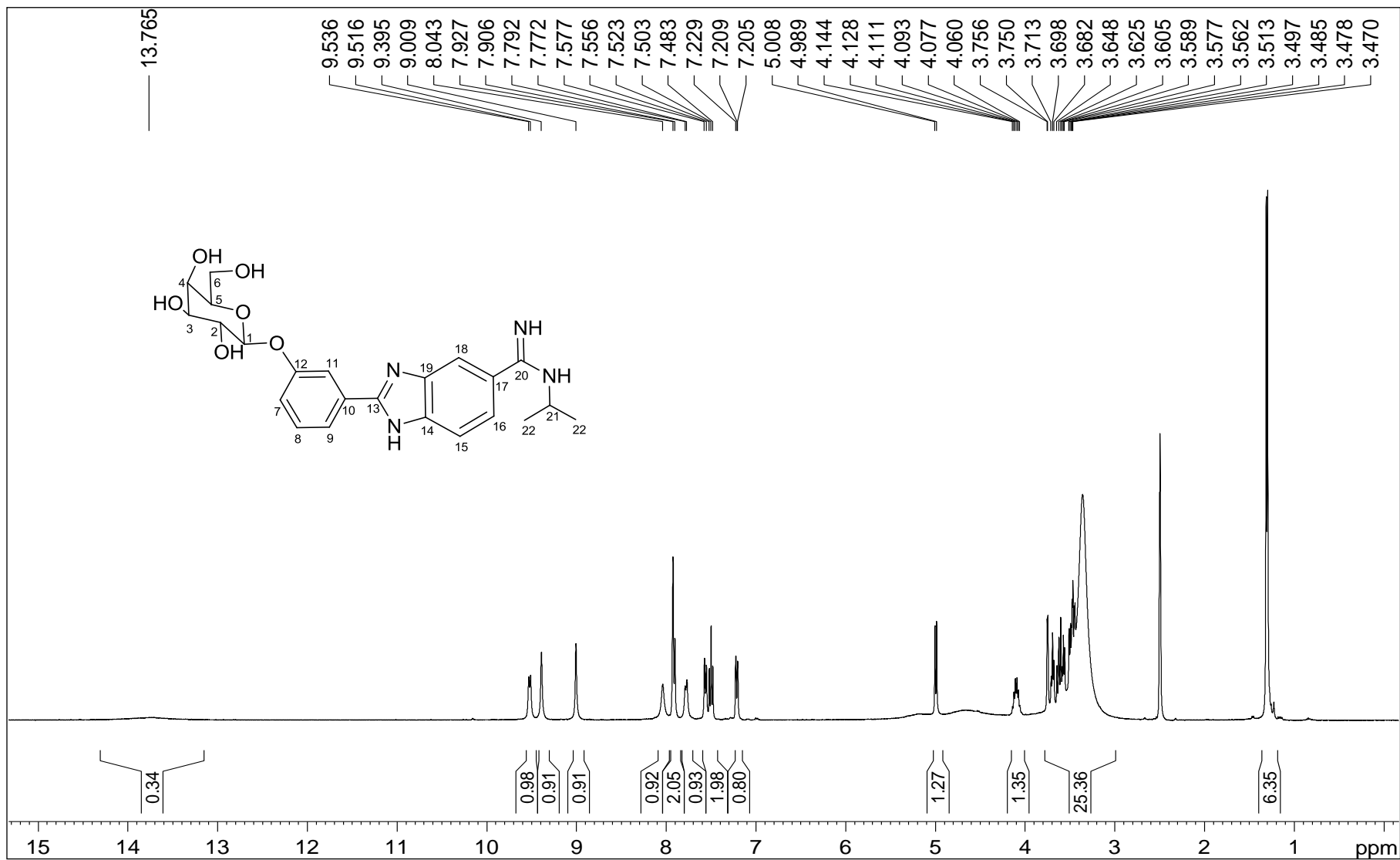
Figura A.197 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 56 (400 MHz, DMSO).

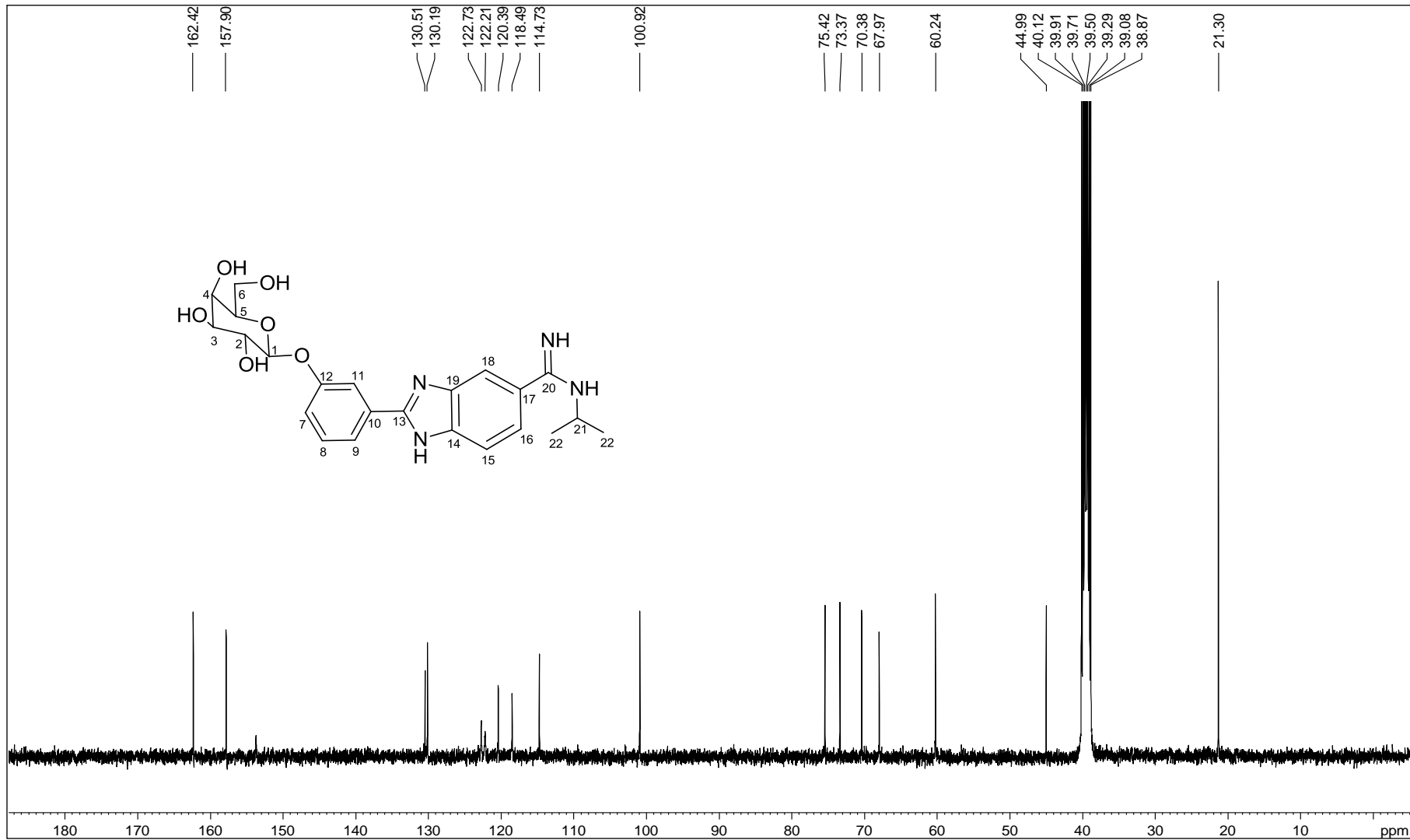
Figura A.198 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 56 (100 MHz, DMSO).

Figura A.199 - Espectro DEPT 135 de 56 (100 MHz, DMSO).

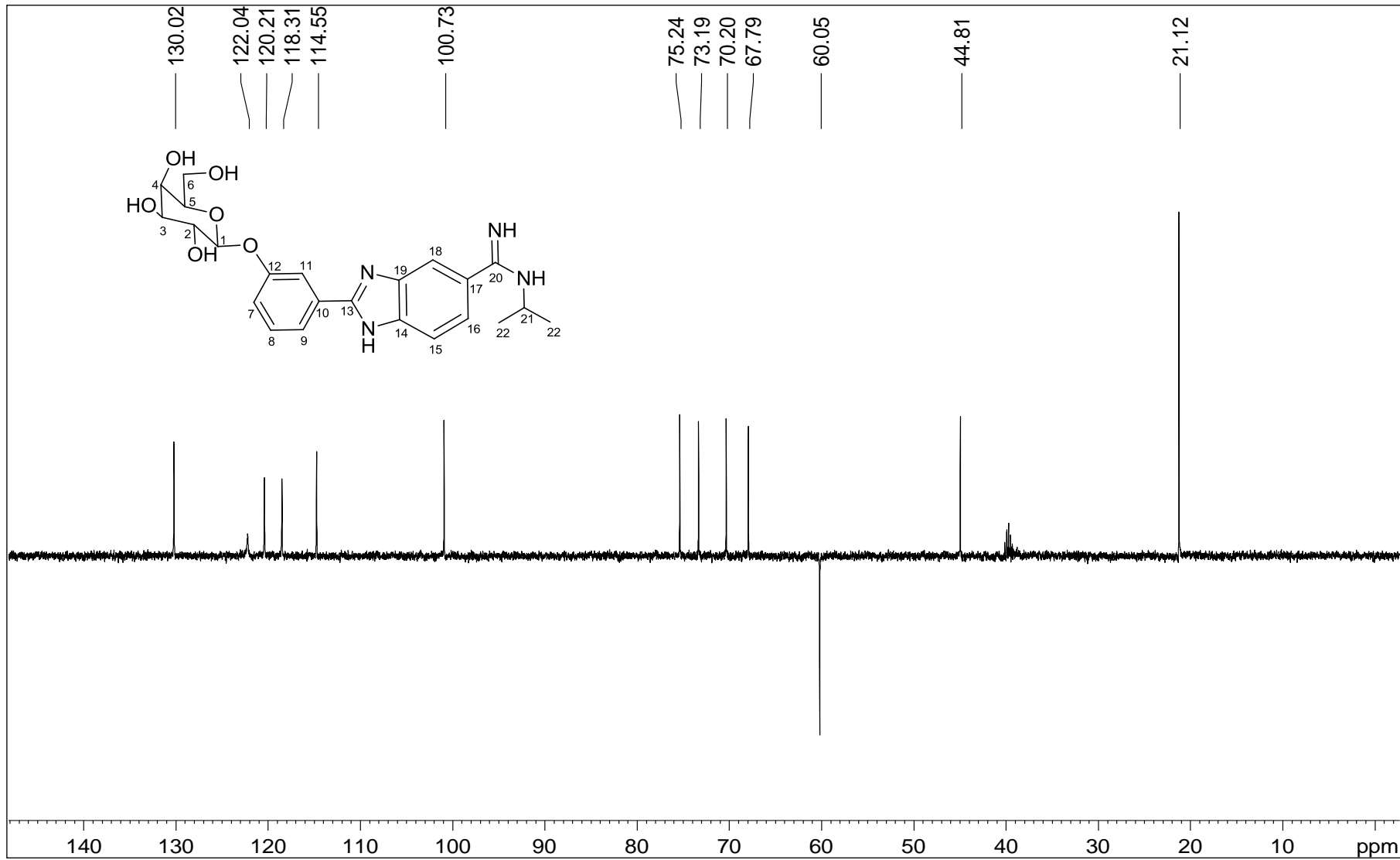




Figura A.200 – Espectro no infravermelho de 57.

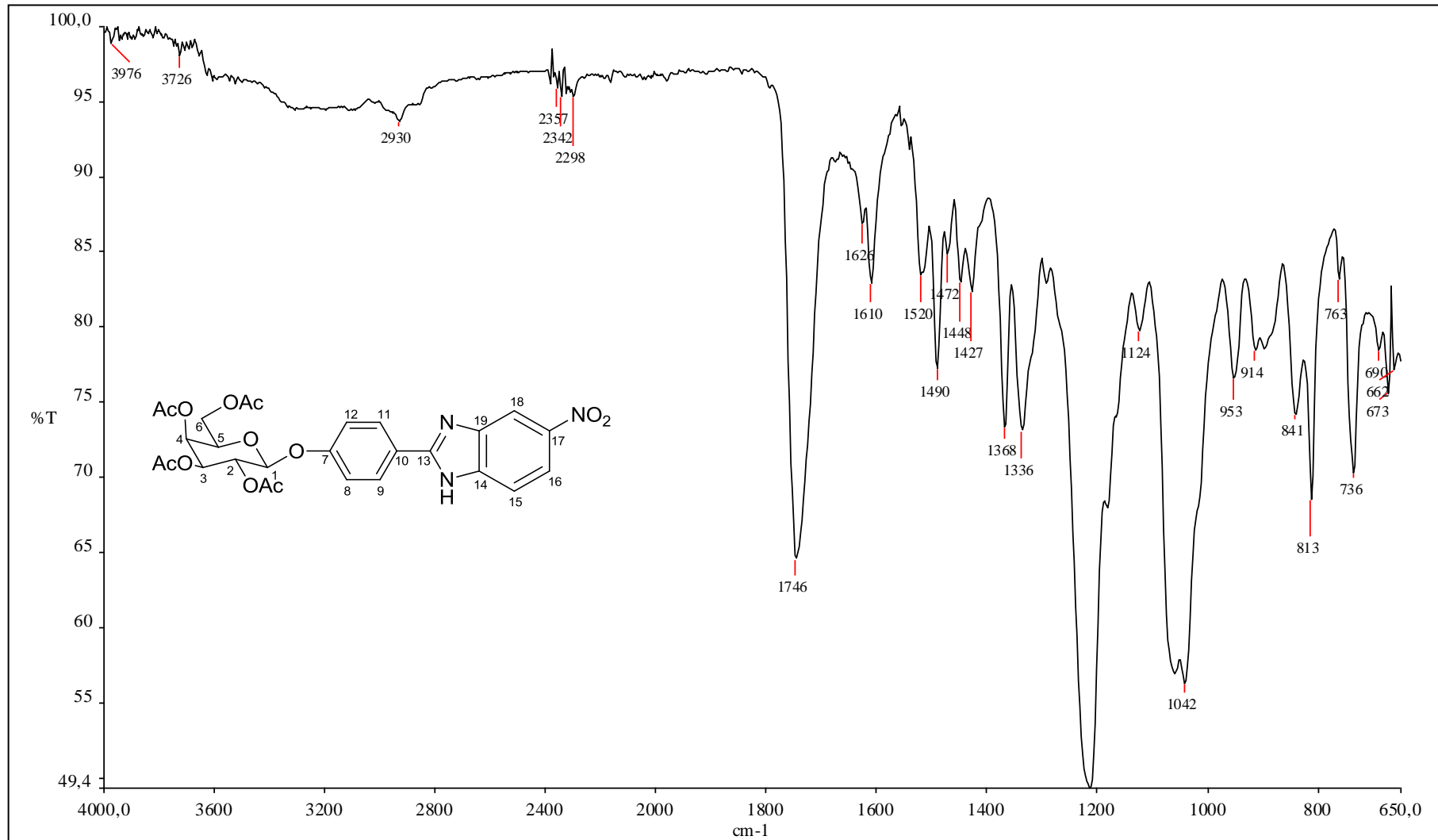


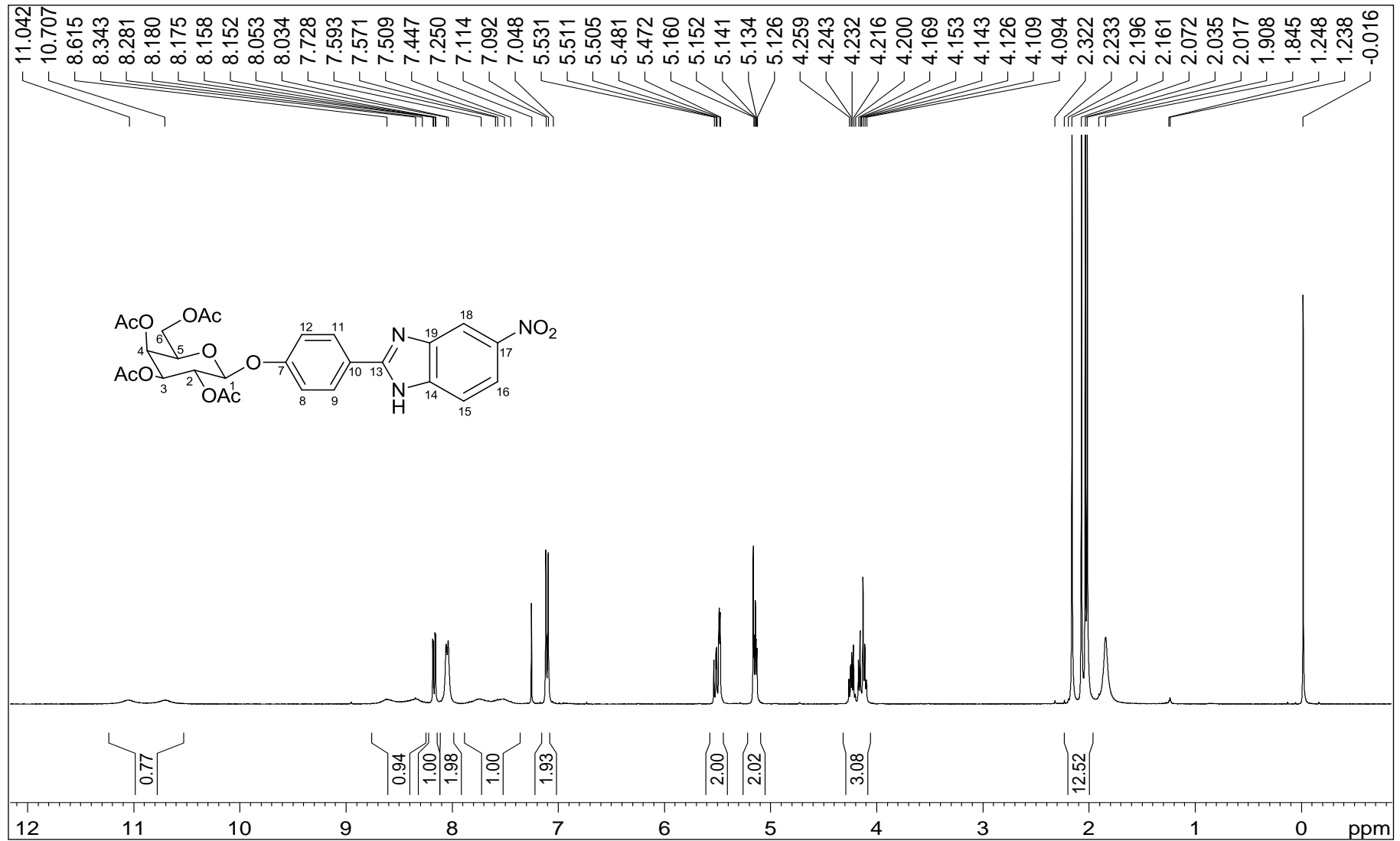
Figura A.201 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 57 (400 MHz, DMSO).

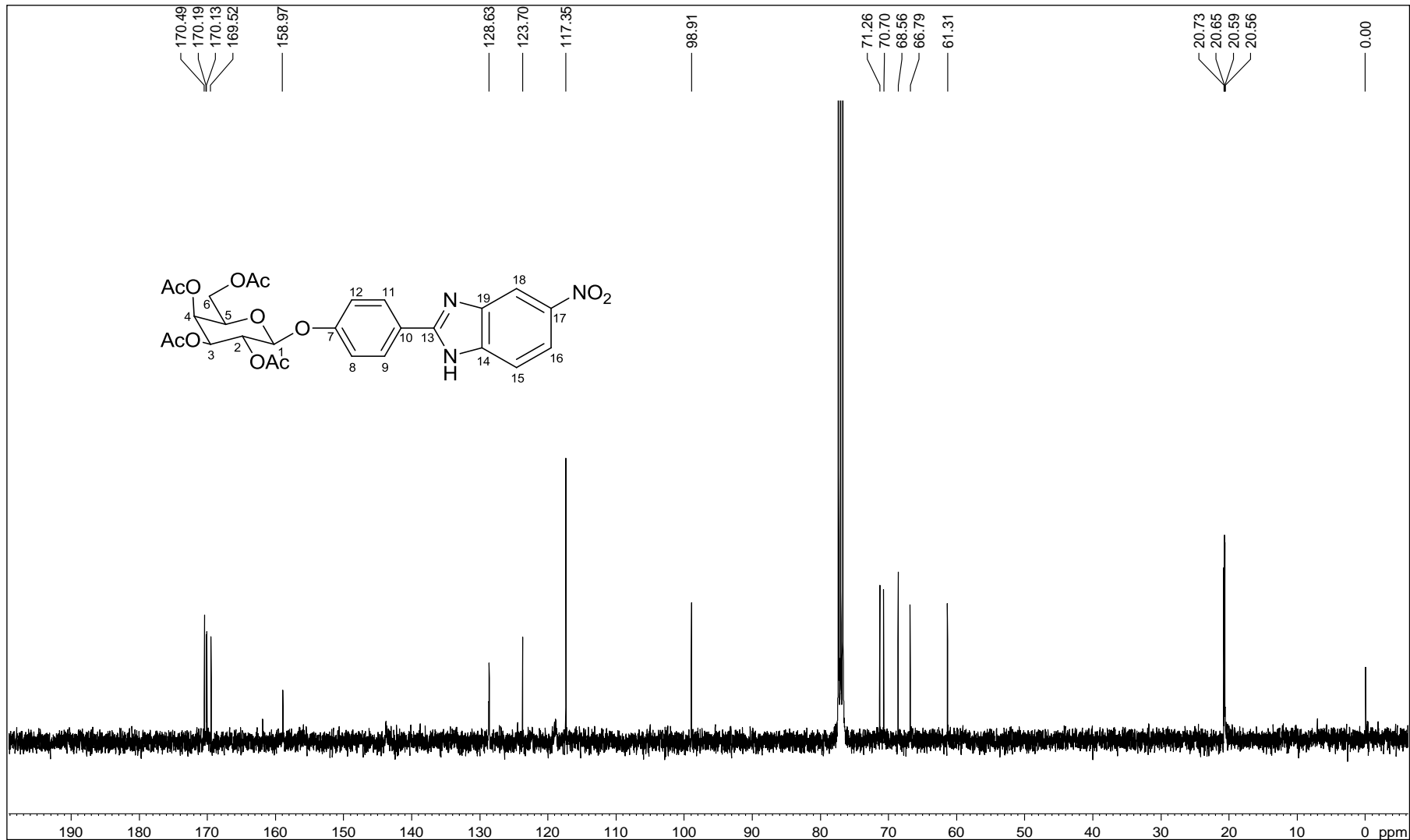
Figura A.202 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 57 (100 MHz, DMSO).

Figura A.203 - Espectro DEPT 135 de 57 (100 MHz, DMSO).

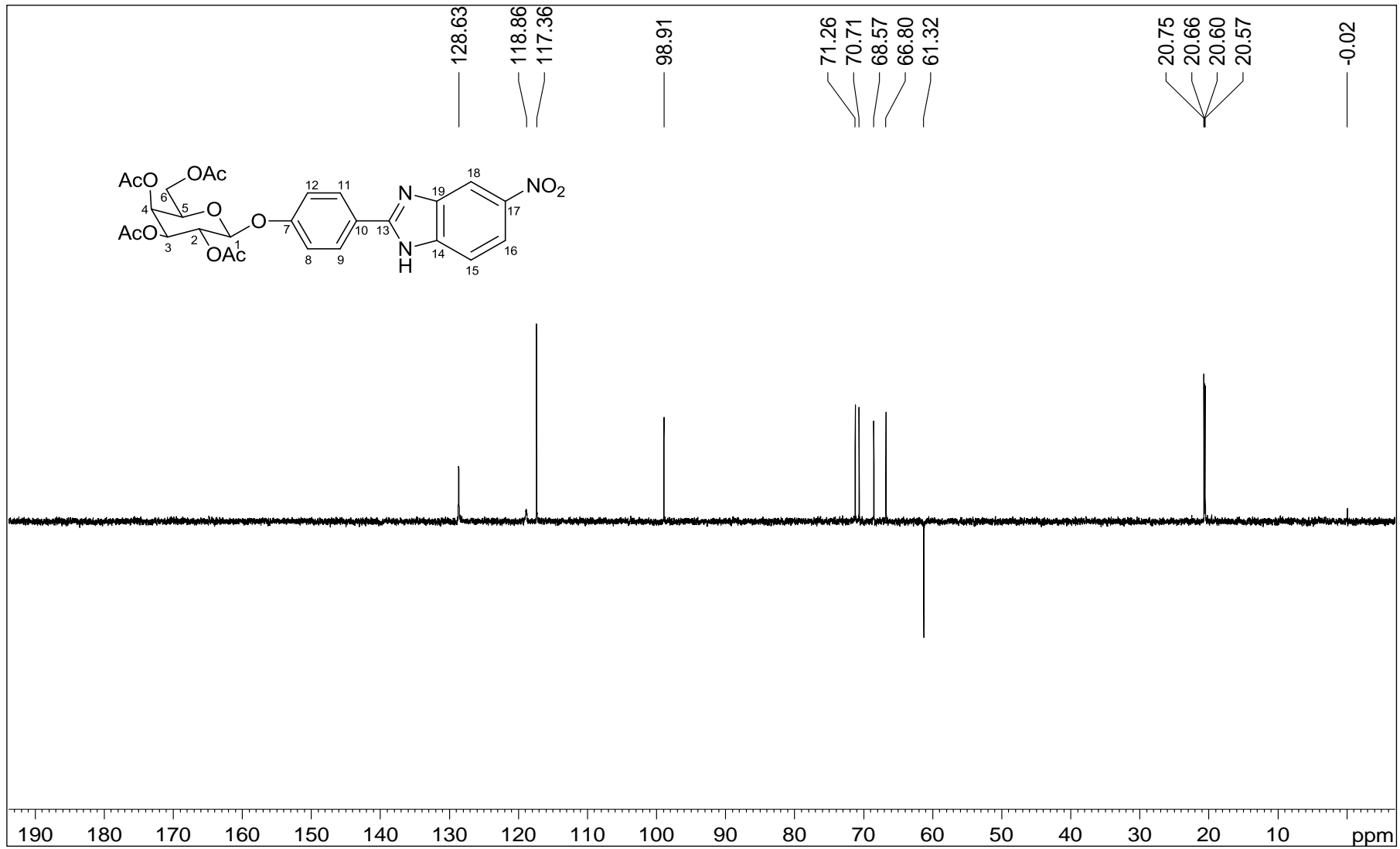


Figura A.204 – Espectro no infravermelho de 58.

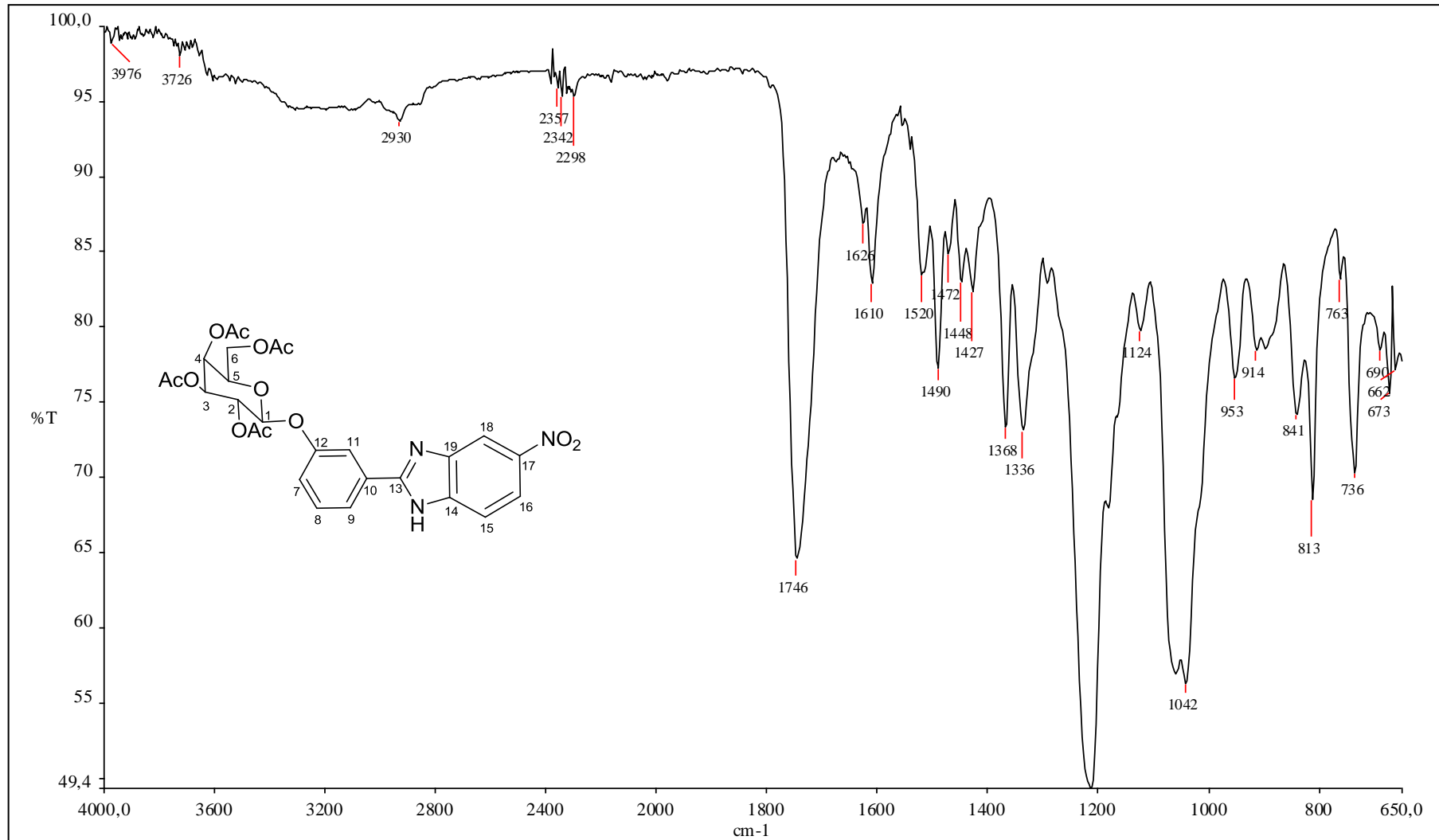


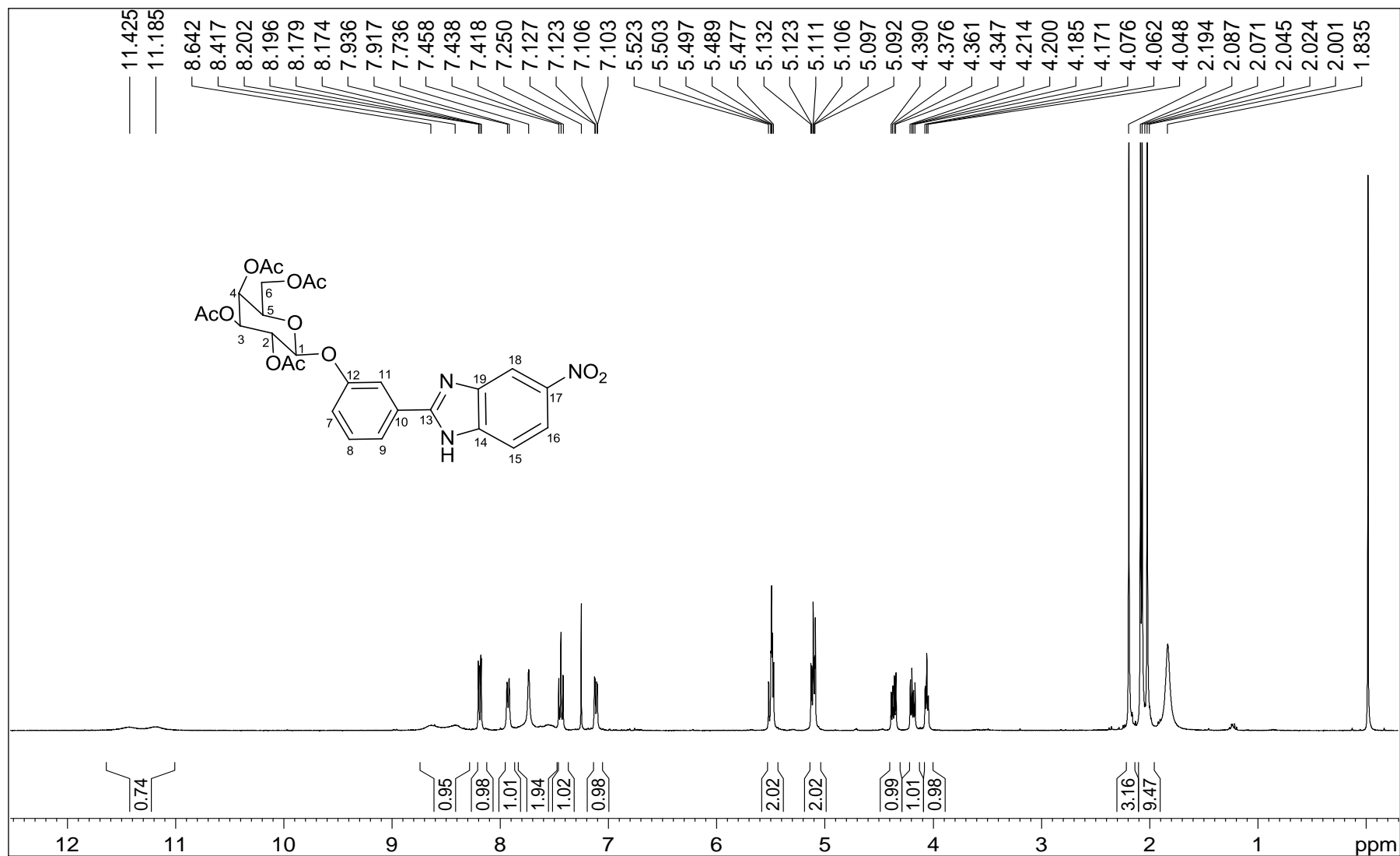
Figura A.205 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 58 (400 MHz, DMSO).

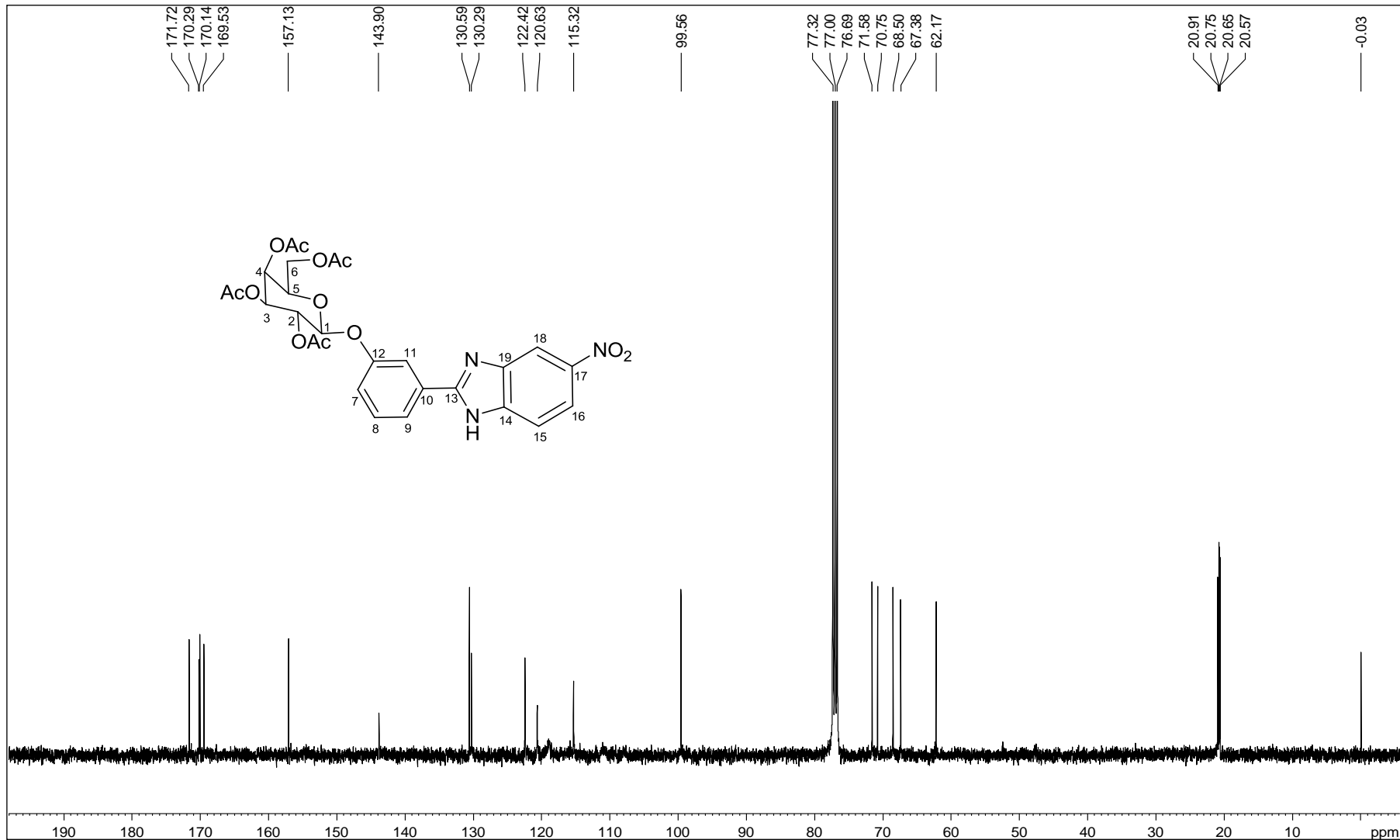
Figura A.206 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 58 (100 MHz, DMSO).

Figura A.207 - Espectro DEPT 135 de 58 (100 MHz, DMSO).

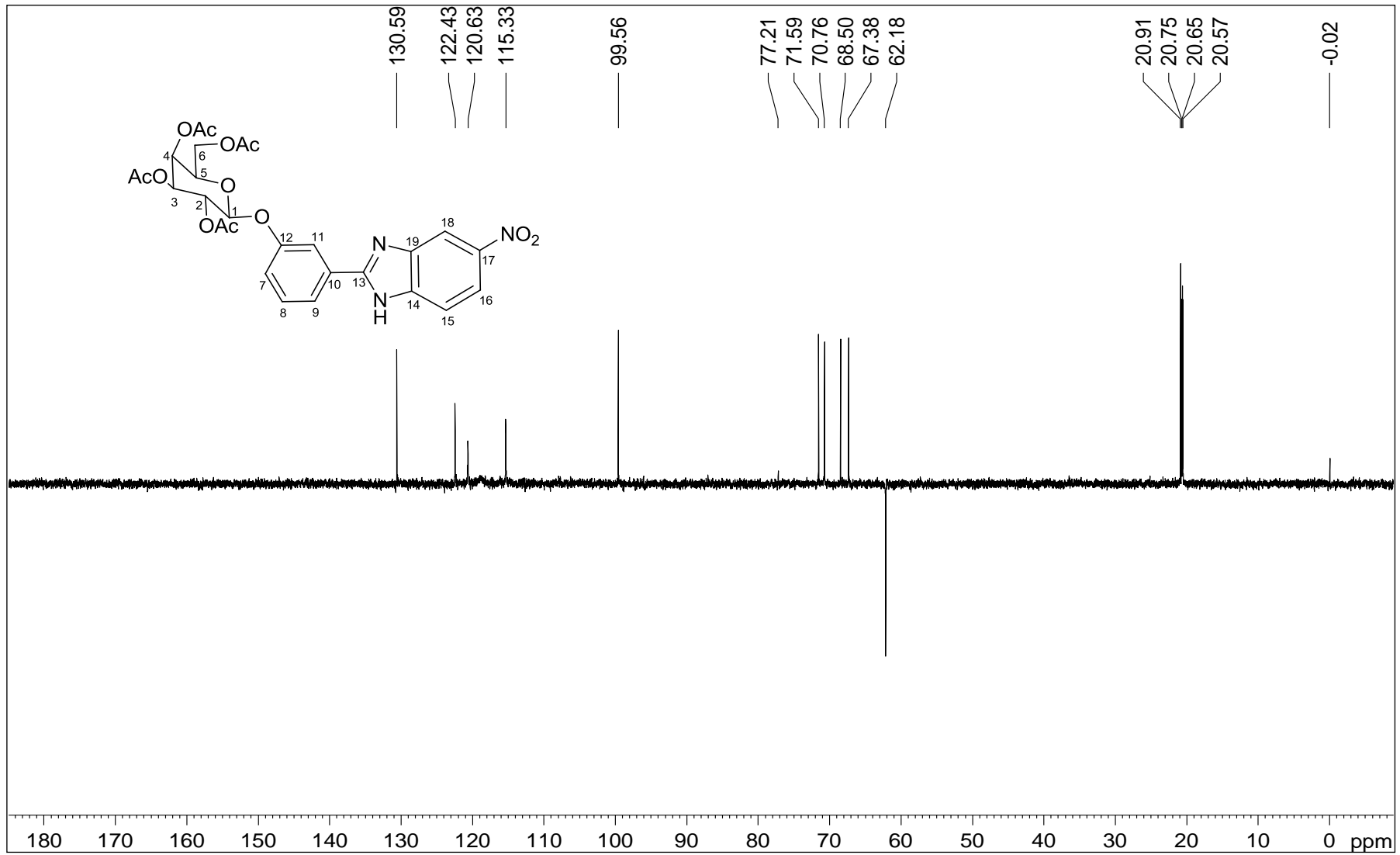




Figura A.208 – Espectro no infravermelho de 61.

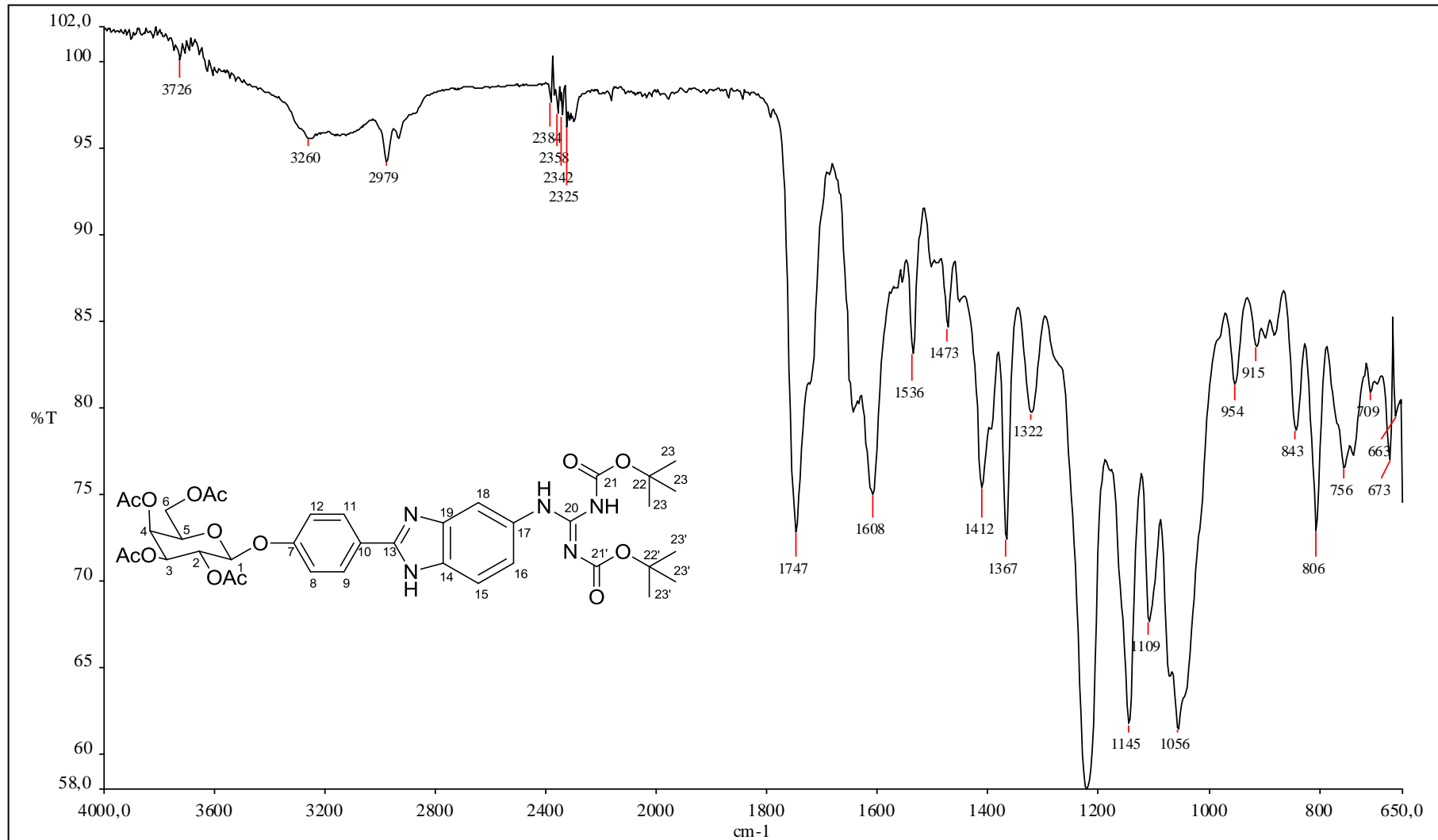


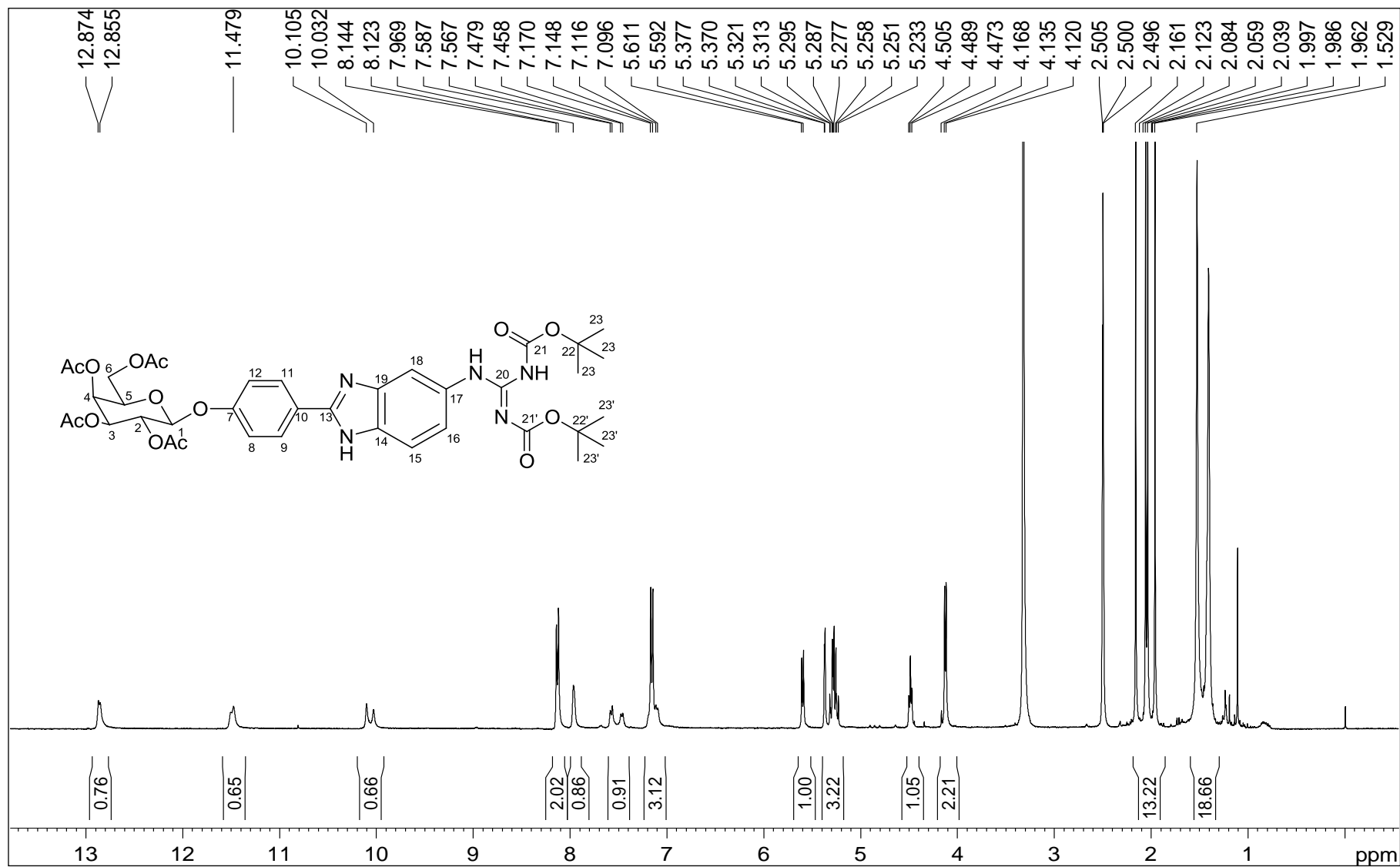
Figura A.209 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 61 (400 MHz, DMSO).

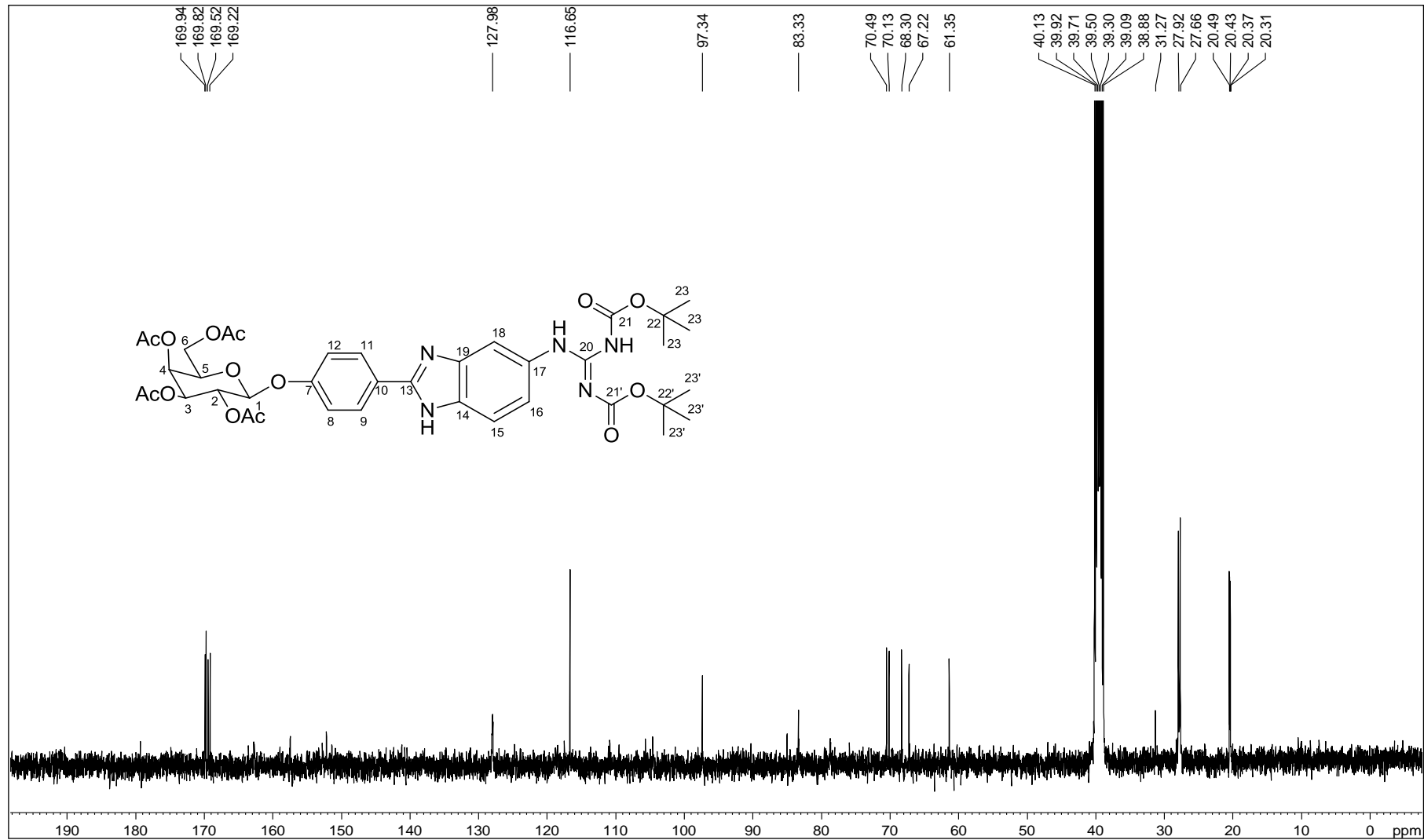
Figura A.210 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 61 (100 MHz, DMSO).

Figura A.211 - Espectro DEPT 135 de 61 (100 MHz, DMSO).

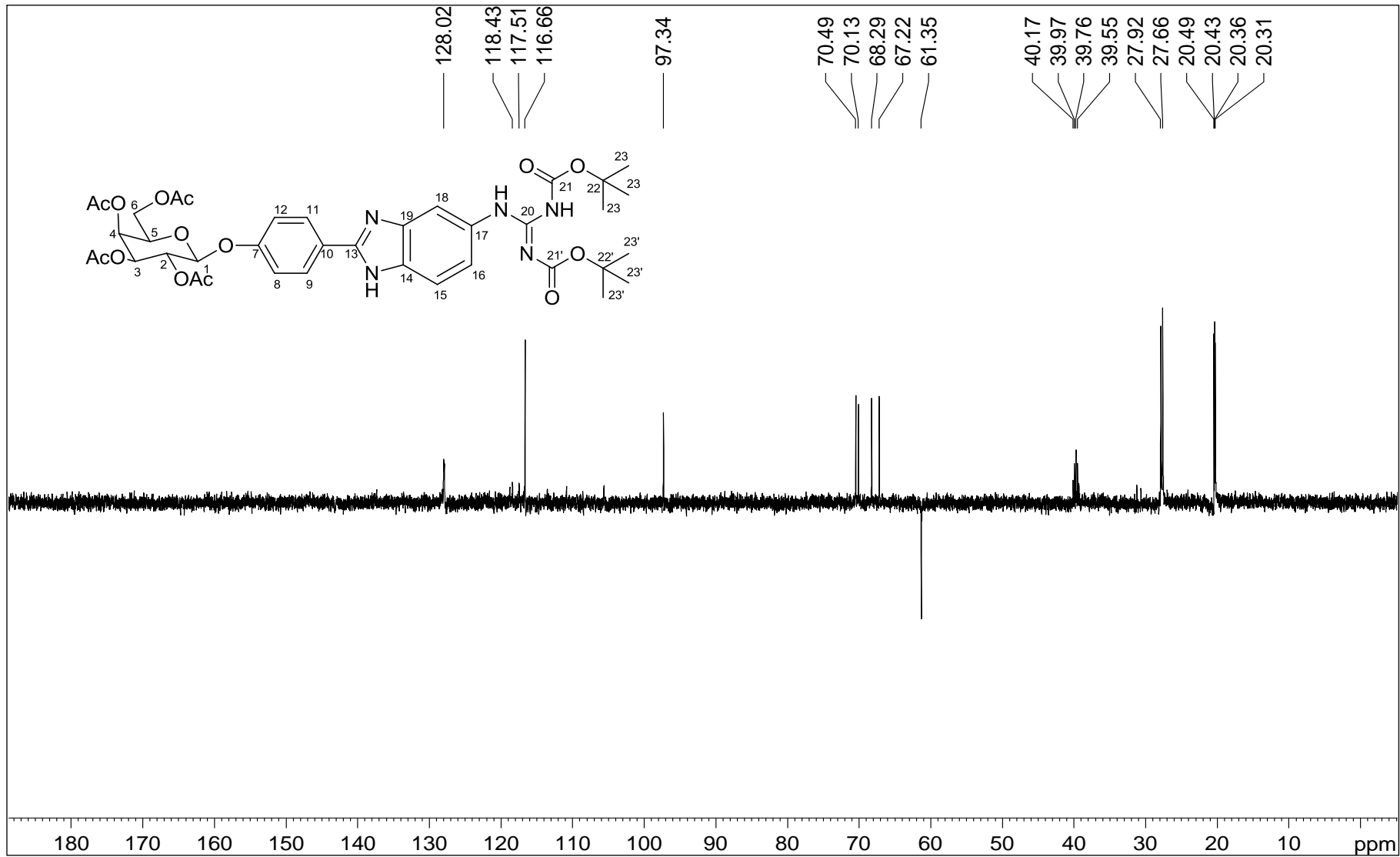


Figura A.212 – Espectro no infravermelho de 62.

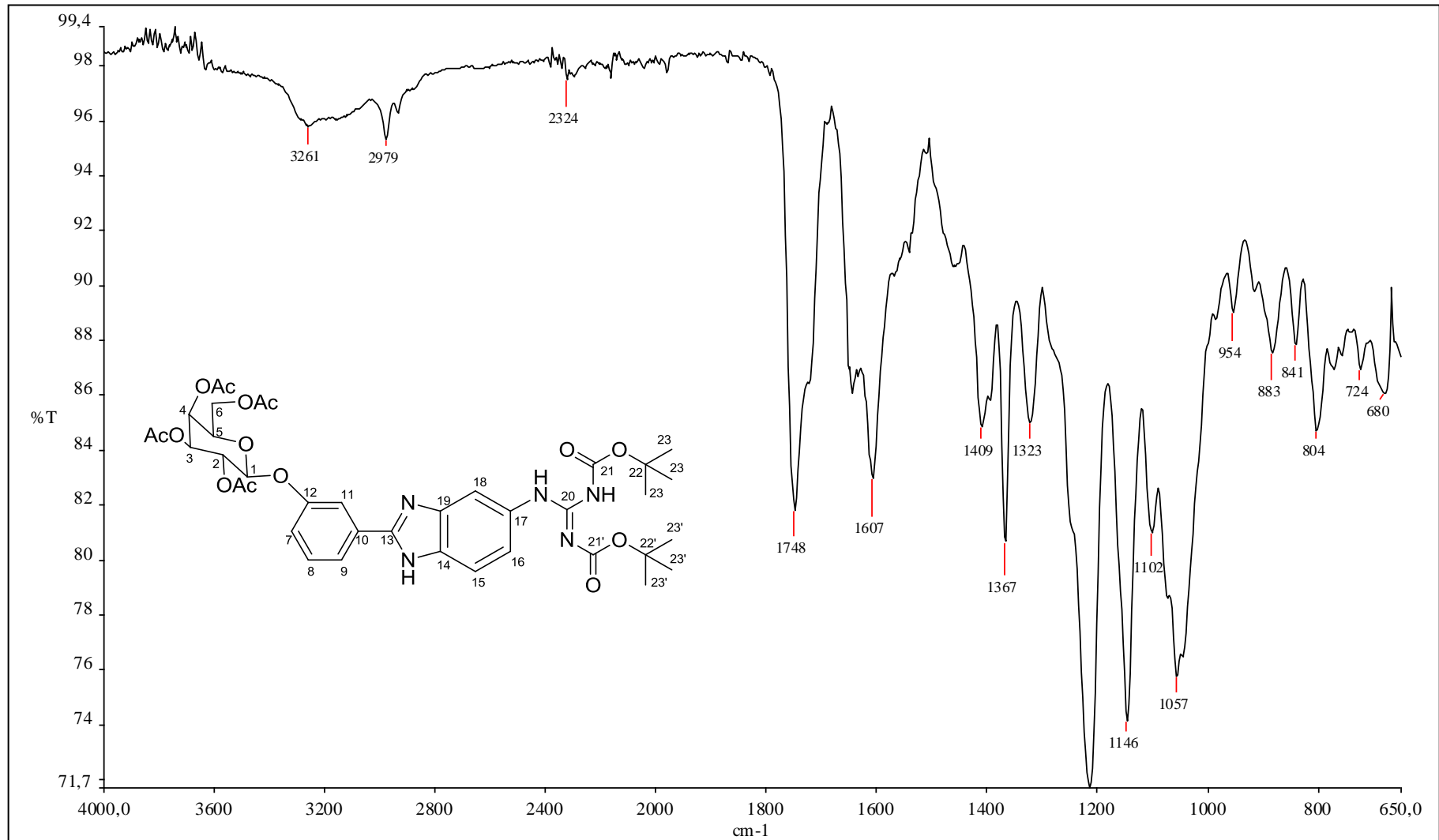


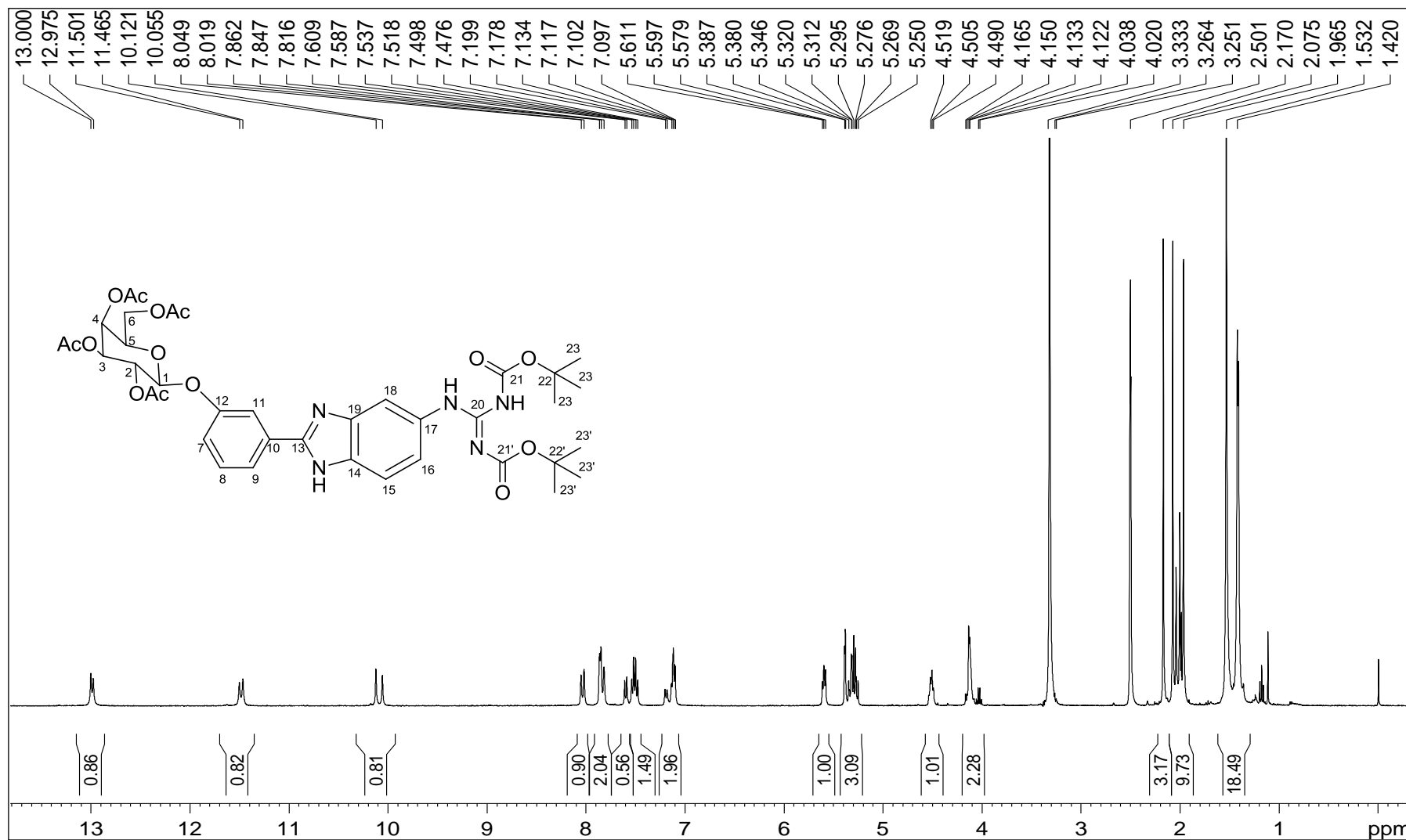
Figura A.213 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 62 (400 MHz, DMSO).

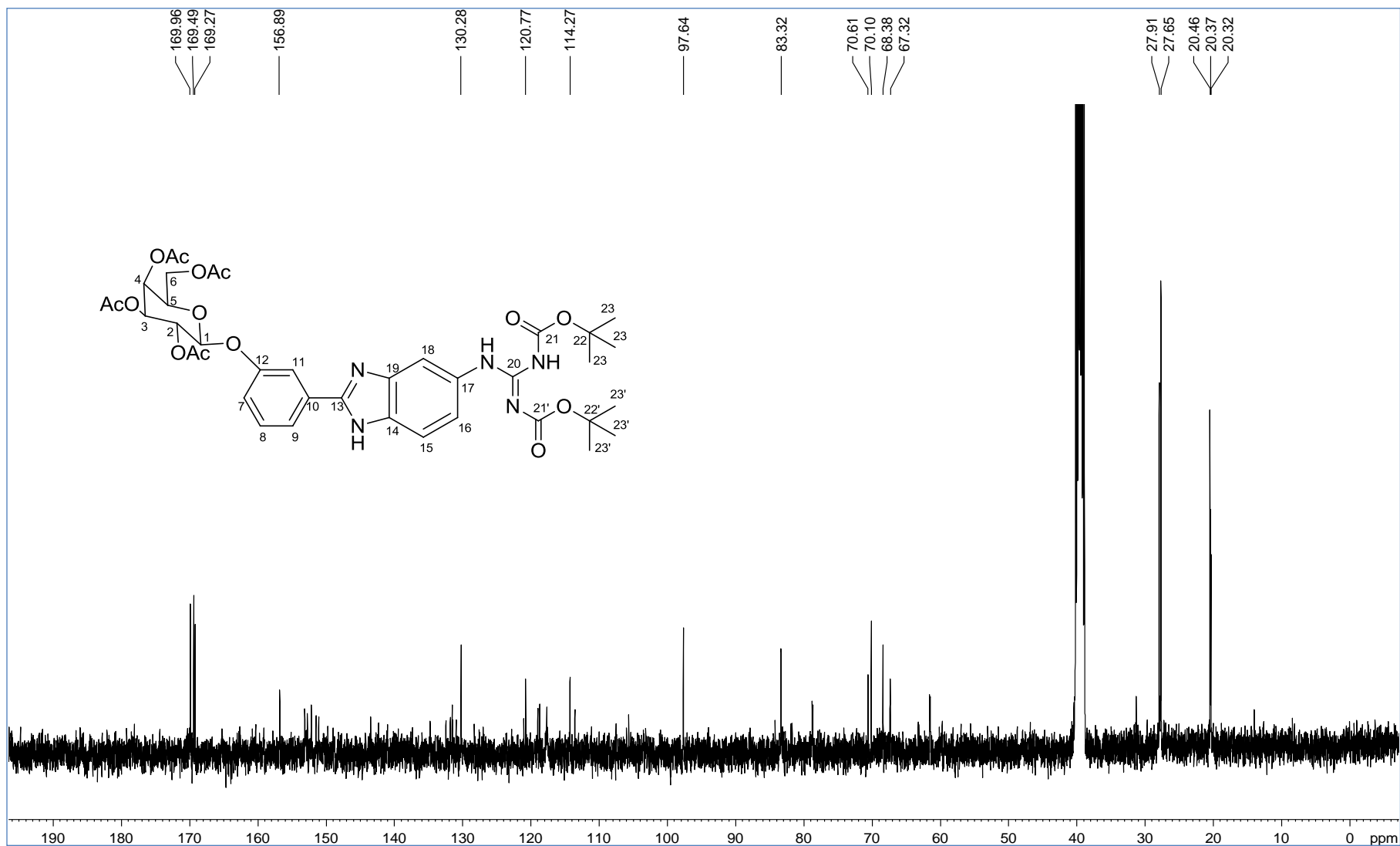
Figura A.214 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 62 (100 MHz, DMSO).

Figura A.215 - Espectro DEPT 135 de 62 (100 MHz, DMSO).

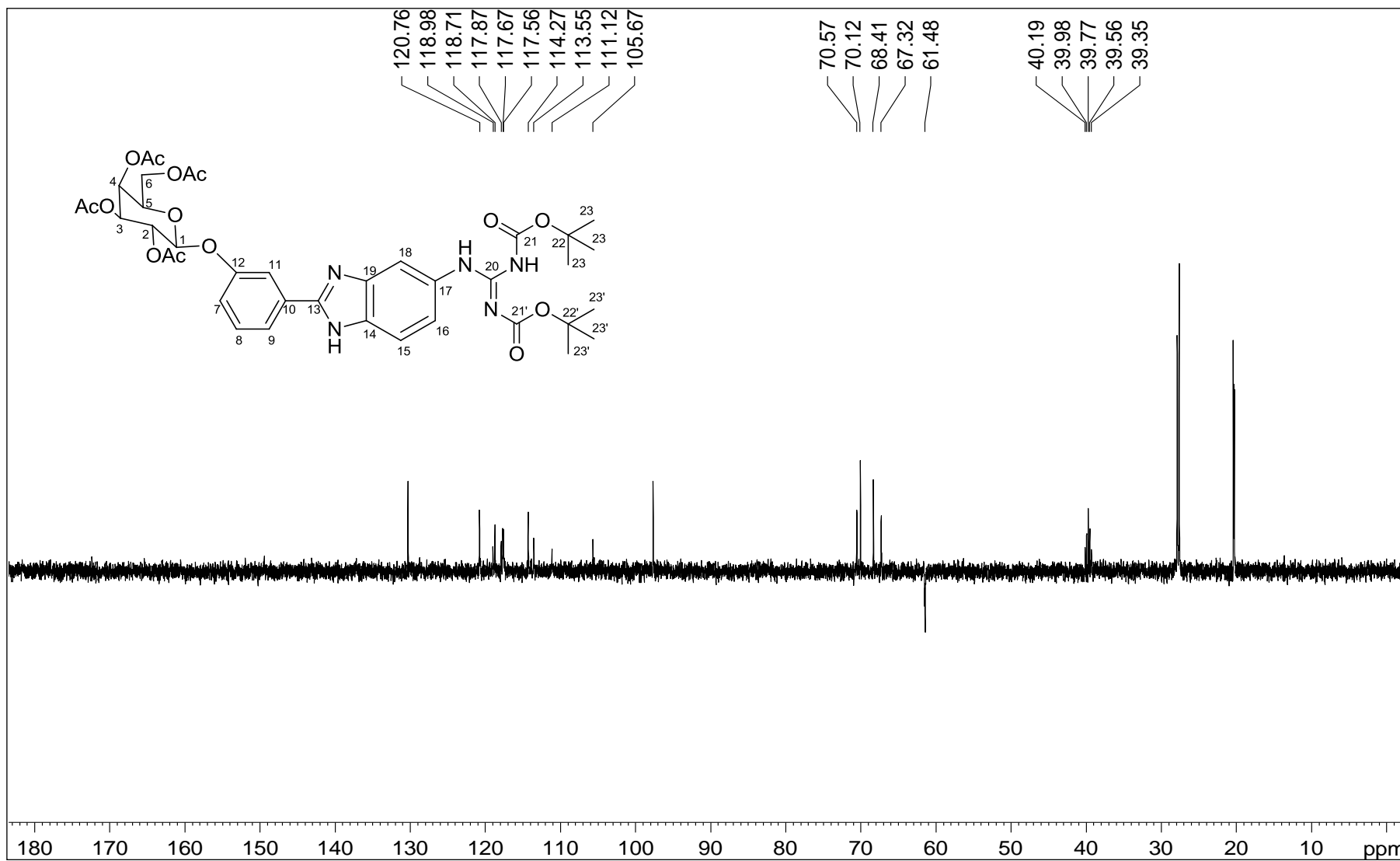




Figura A.216 – Espectro no infravermelho de 63.

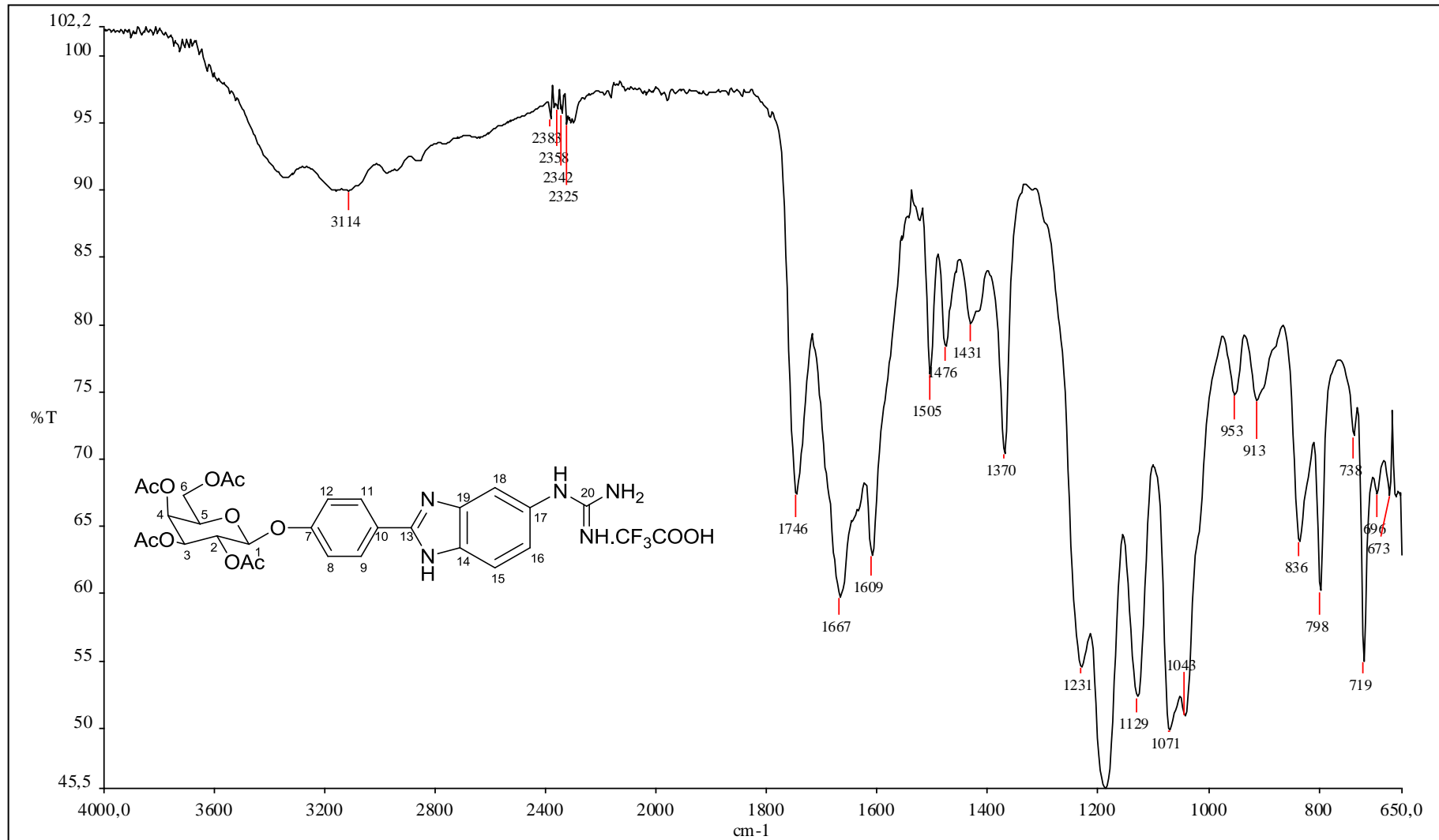


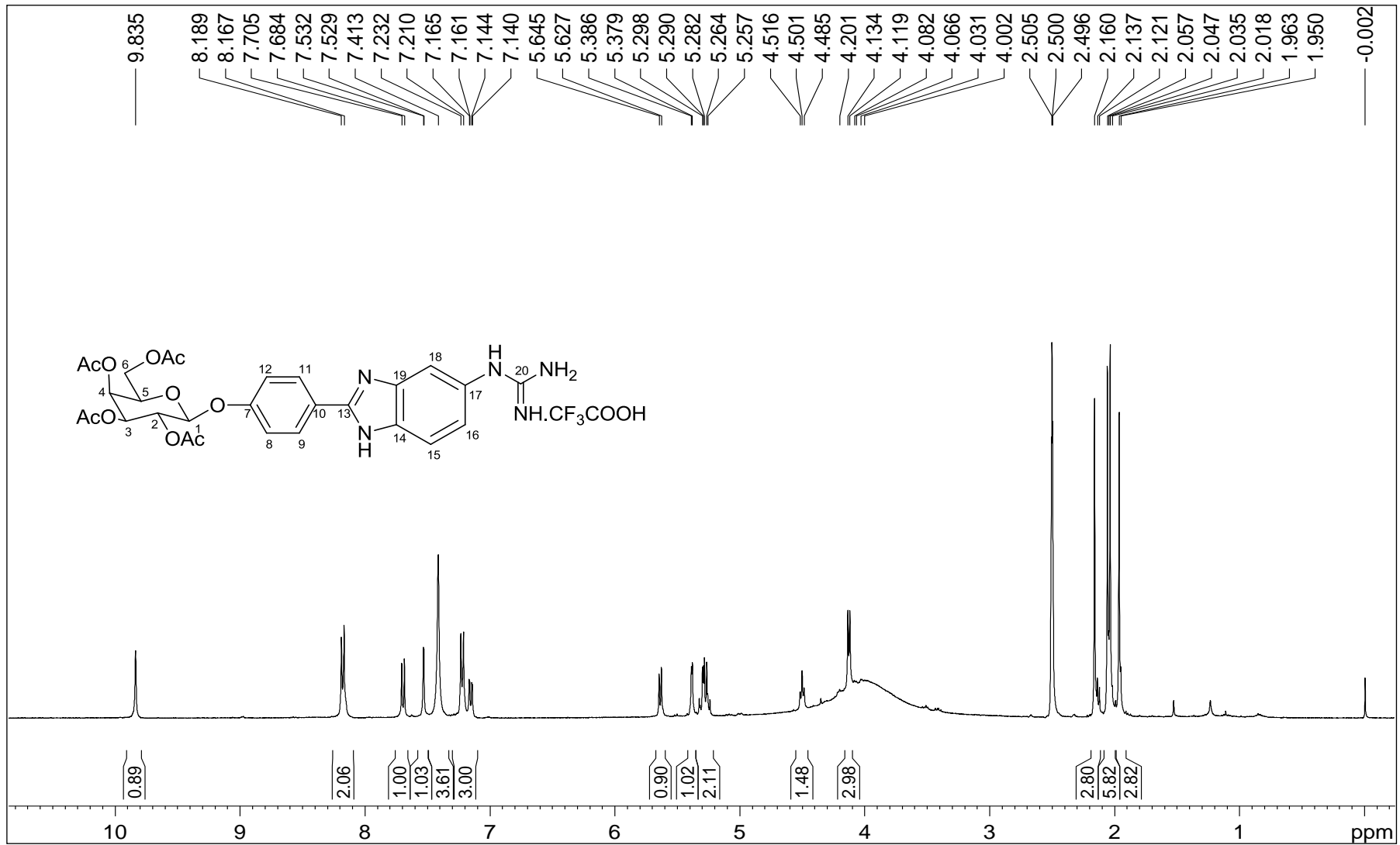
Figura A.217 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 63 (400 MHz, DMSO).

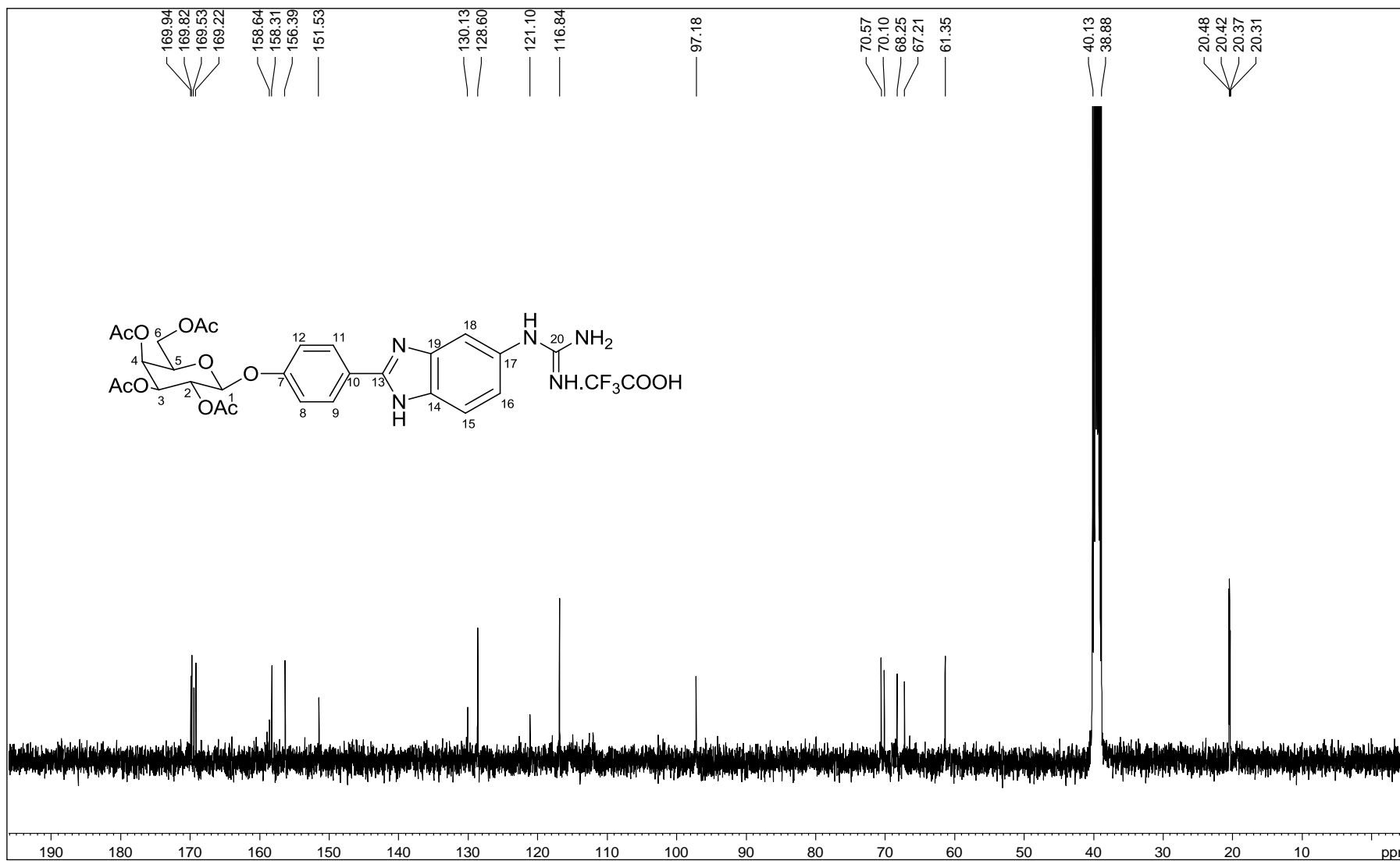
Figura A.218 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 63 (100 MHz, DMSO).

Figura A.219 - Espectro DEPT 135 de 63 (100 MHz, DMSO).

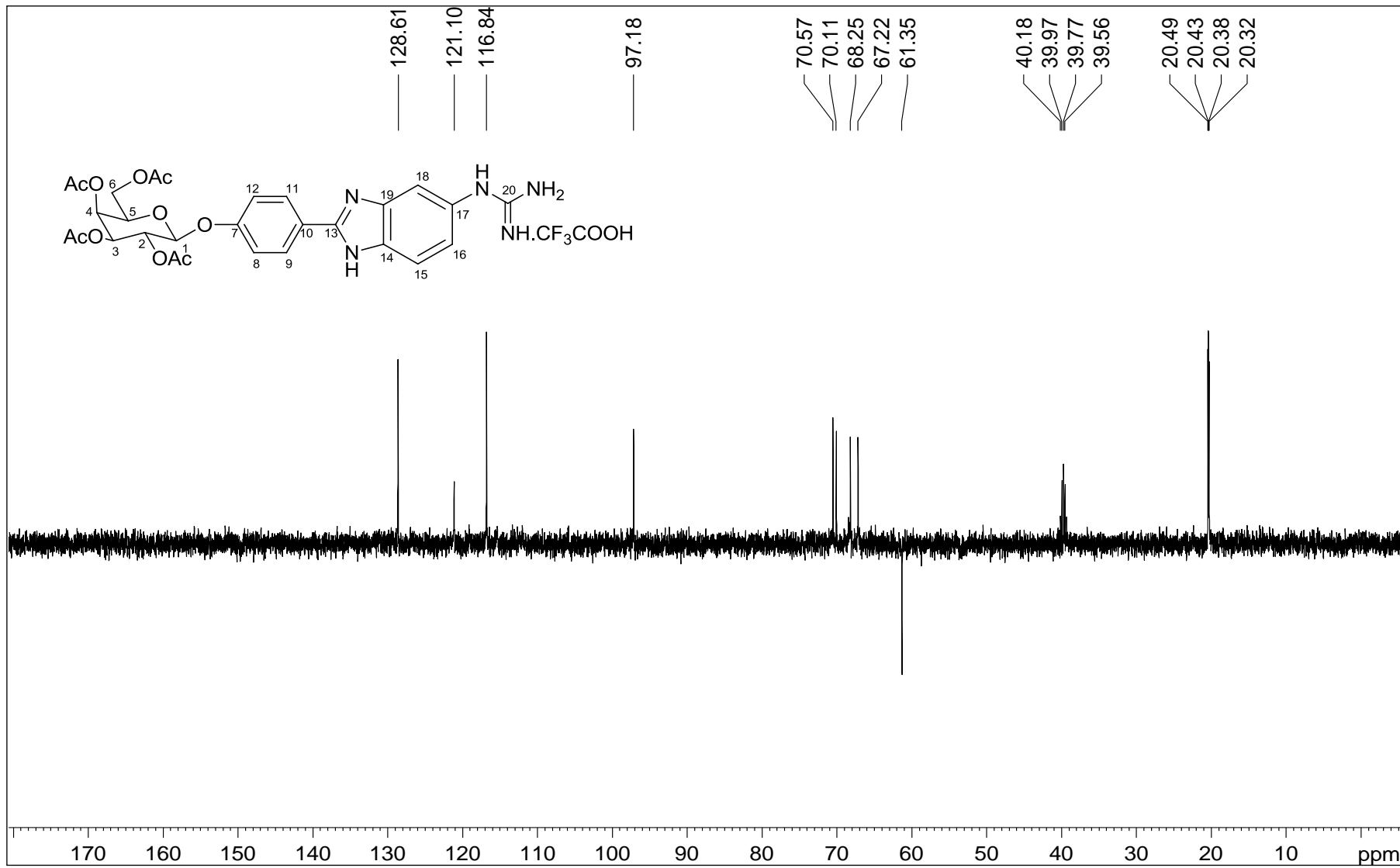


Figura A.220 – Espectro no infravermelho de 64.

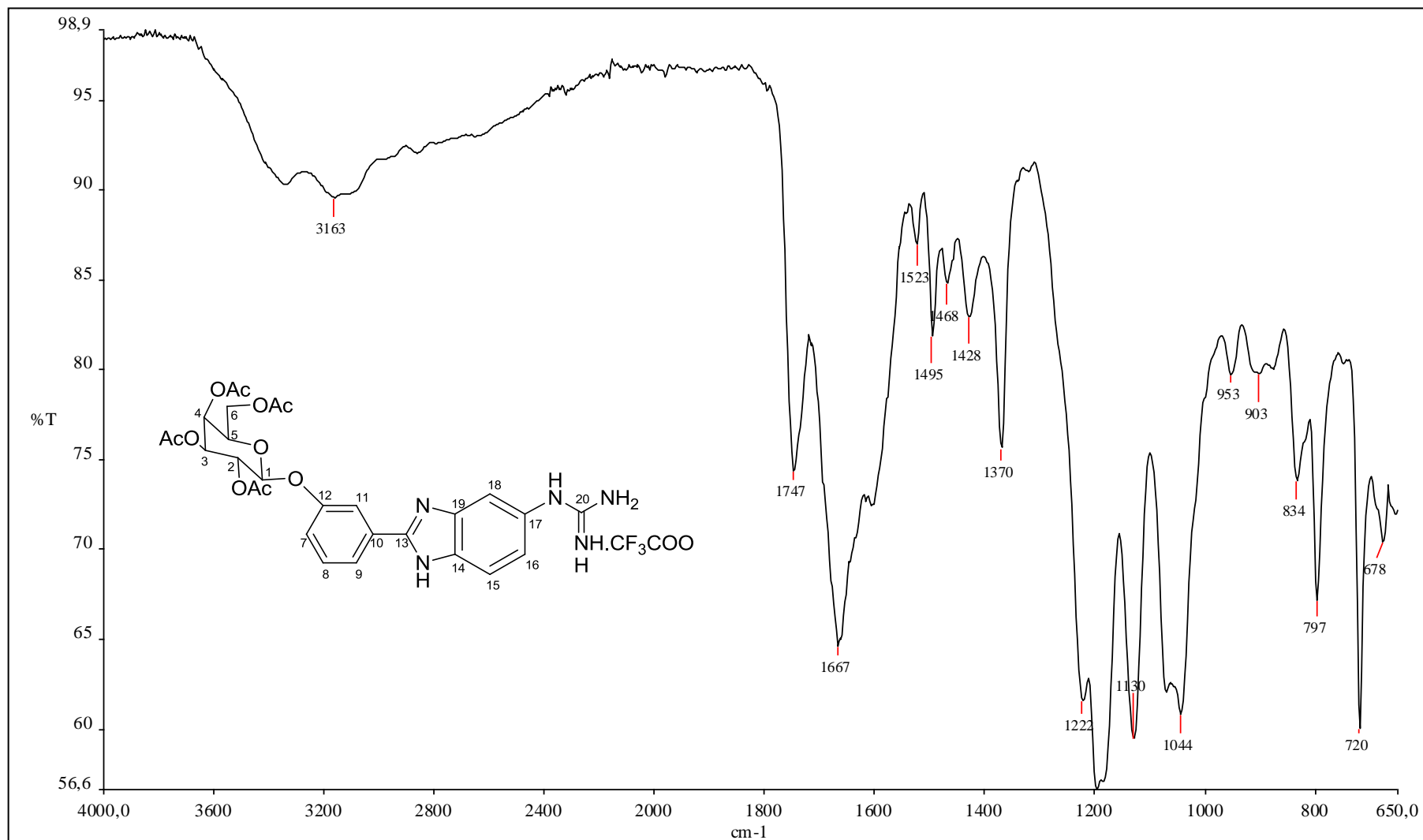


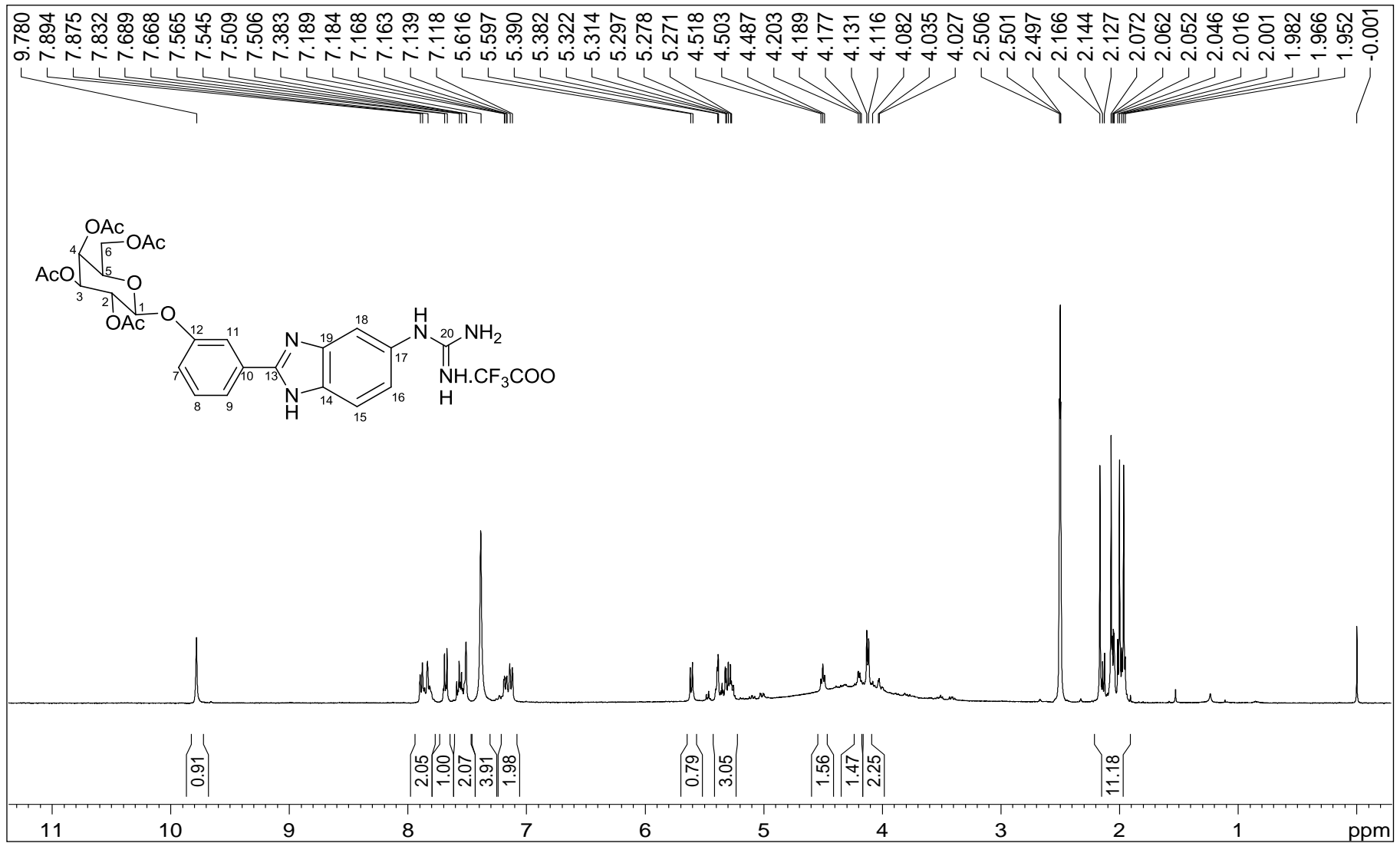
Figura A.221 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 64 (400 MHz, DMSO).

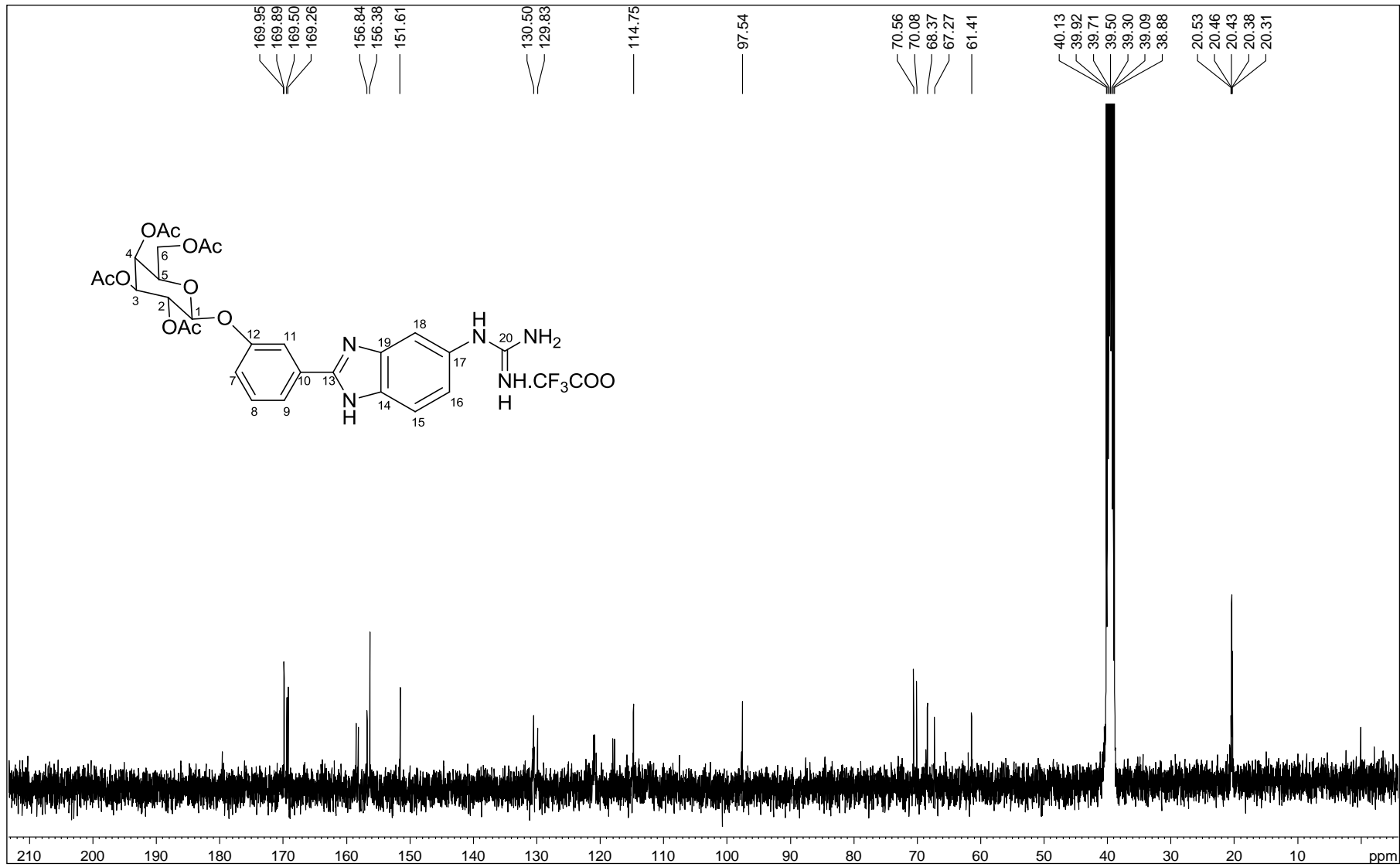
Figura A.222 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 64 (100 MHz, DMSO).

Figura A.223 - Espectro DEPT 135 de 64 (100 MHz, DMSO).

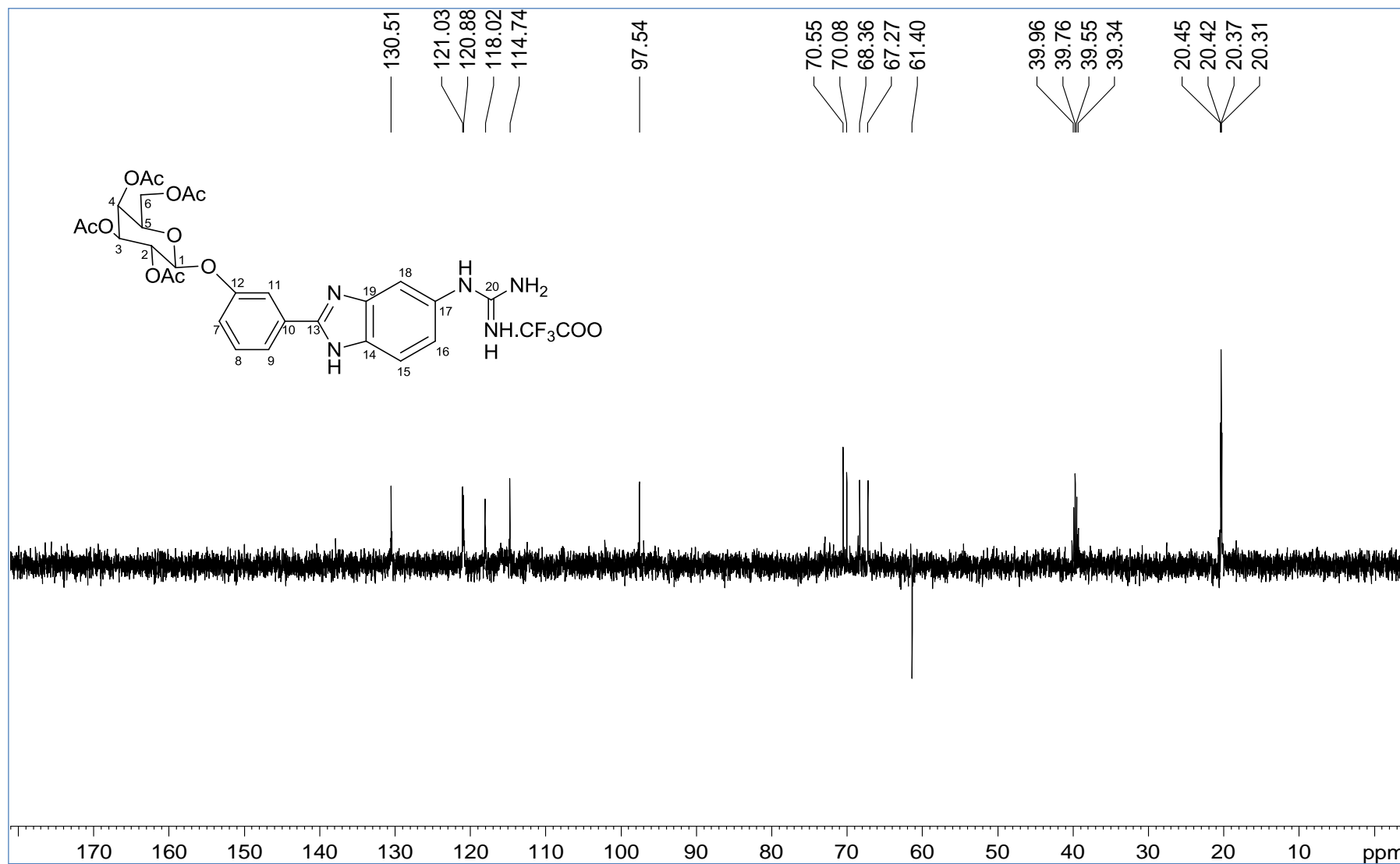




Figura A.224 – Espectro no infravermelho de 65.

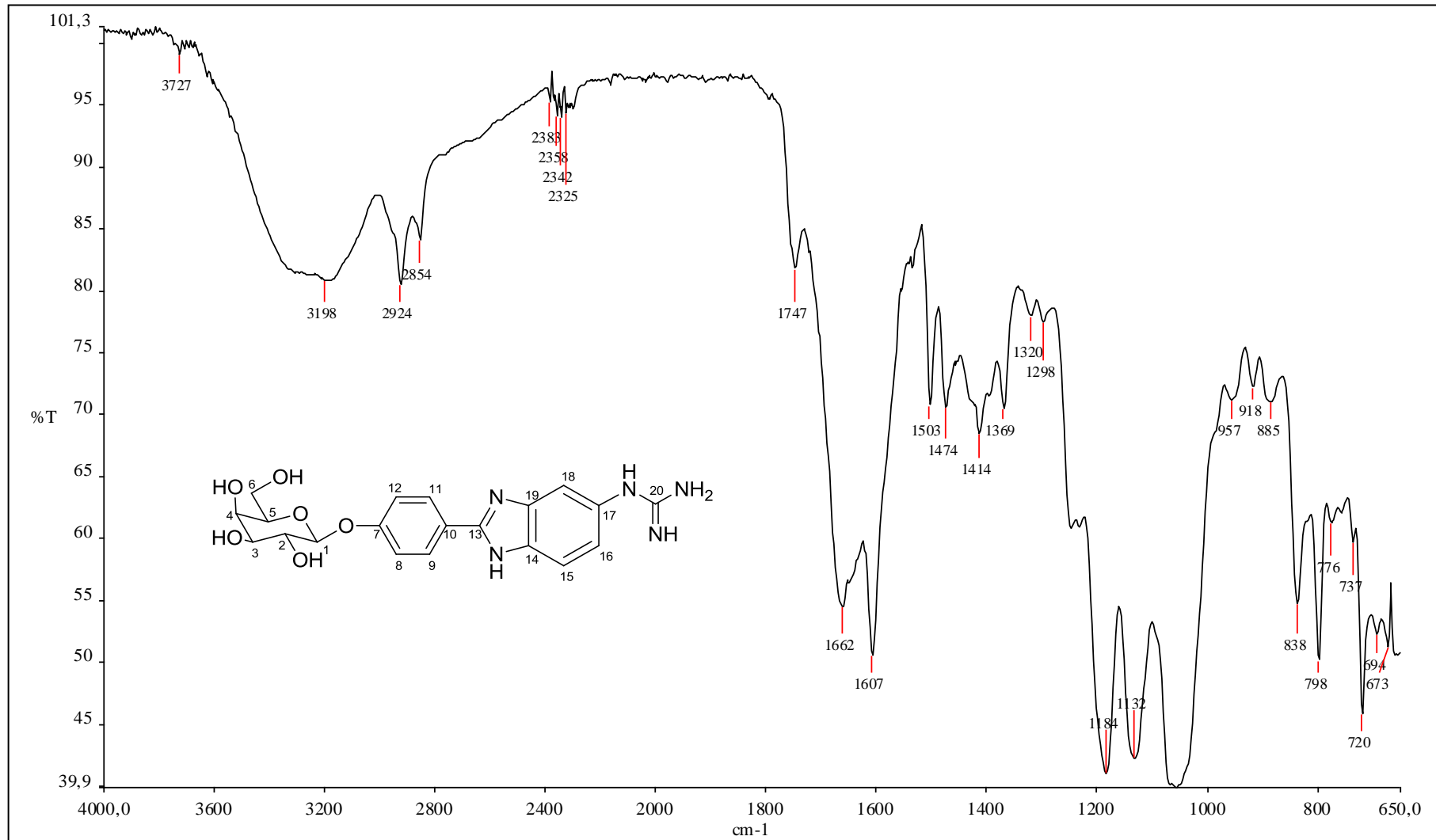


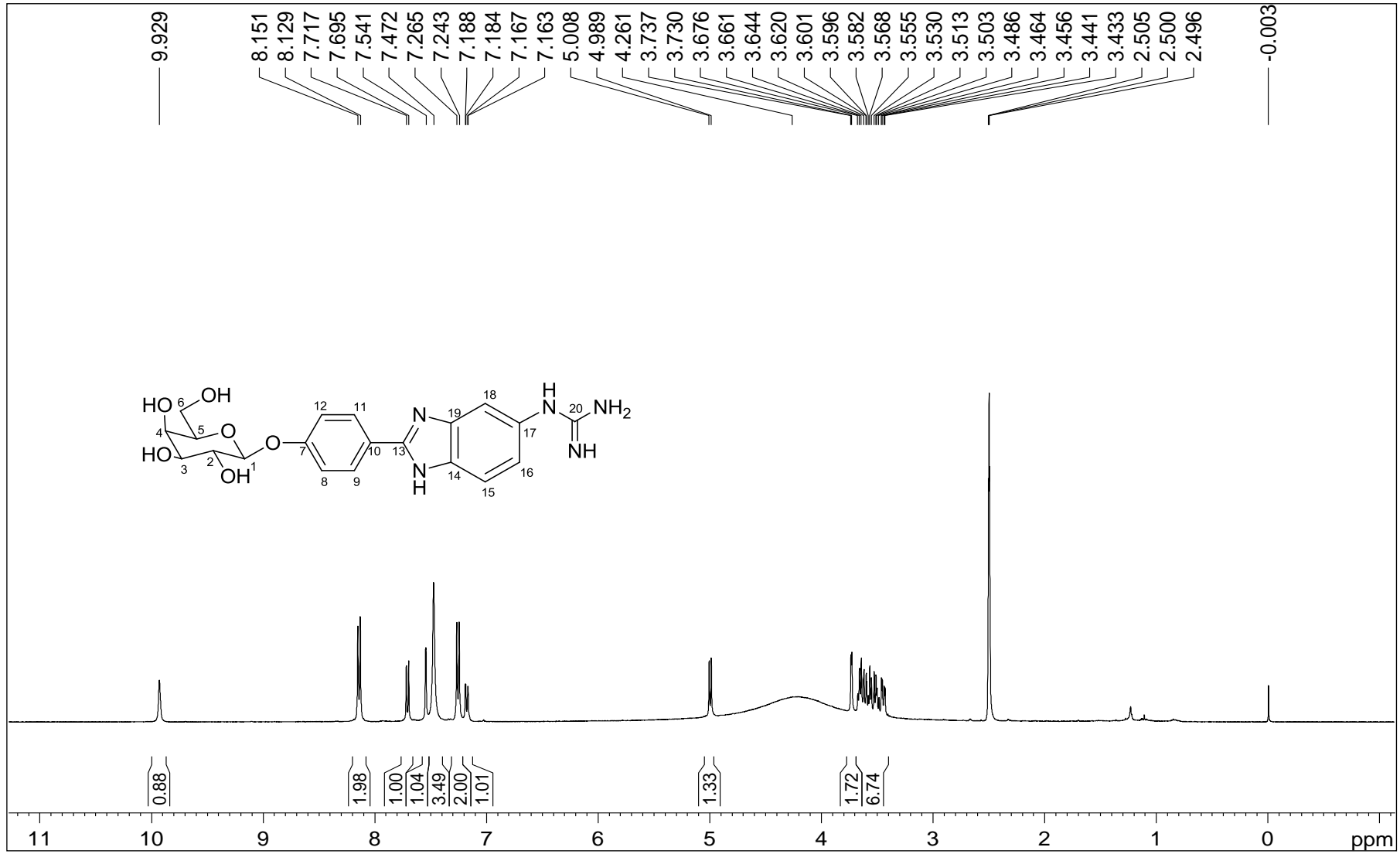
Figura A.225 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 65 (400 MHz, DMSO).

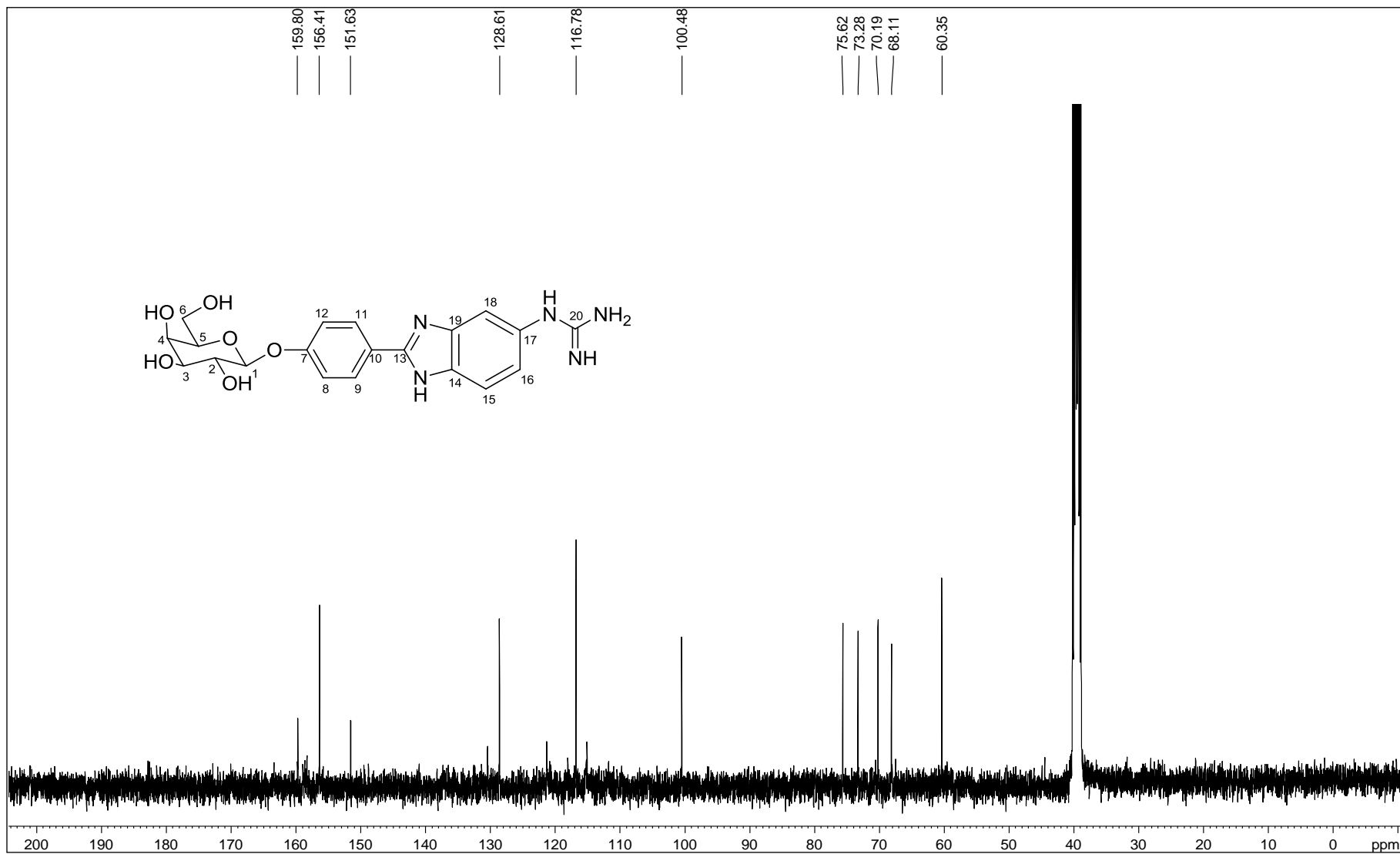
Figura A.226 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 65 (100 MHz, DMSO).

Figura A.227 - Espectro DEPT 135 de 65 (100 MHz, DMSO).

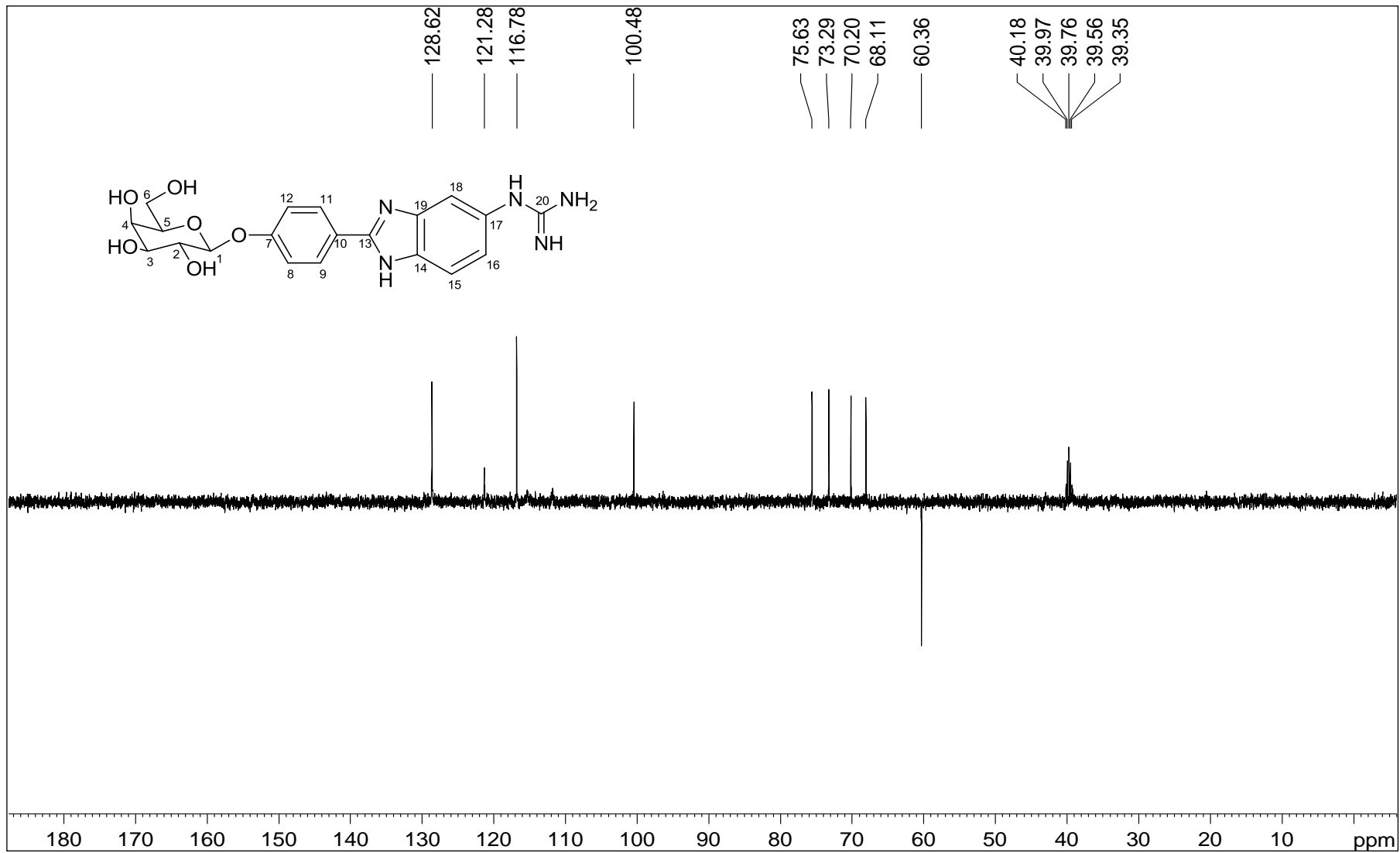


Figura A.228 – Espectro no infravermelho de 66.

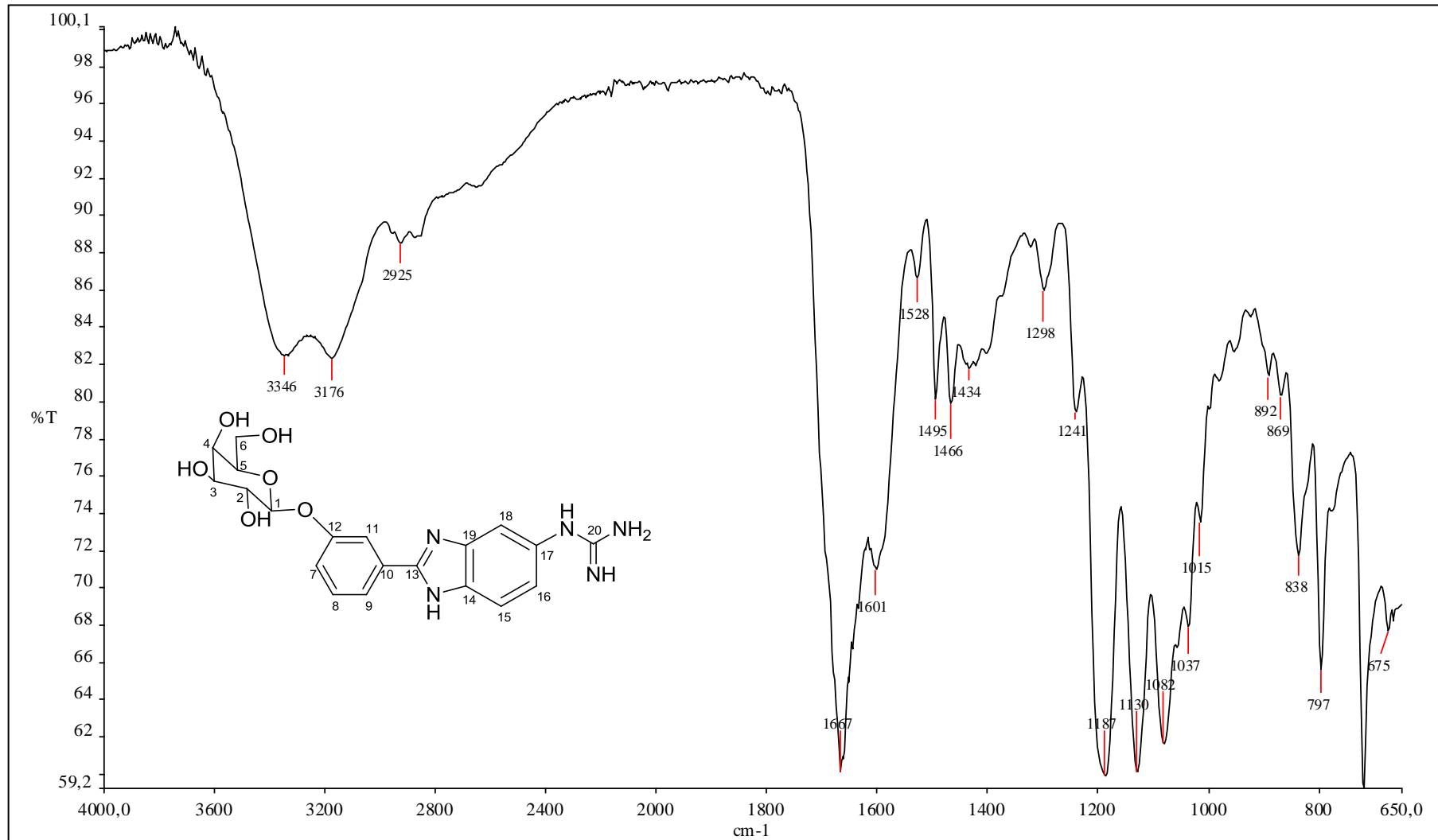


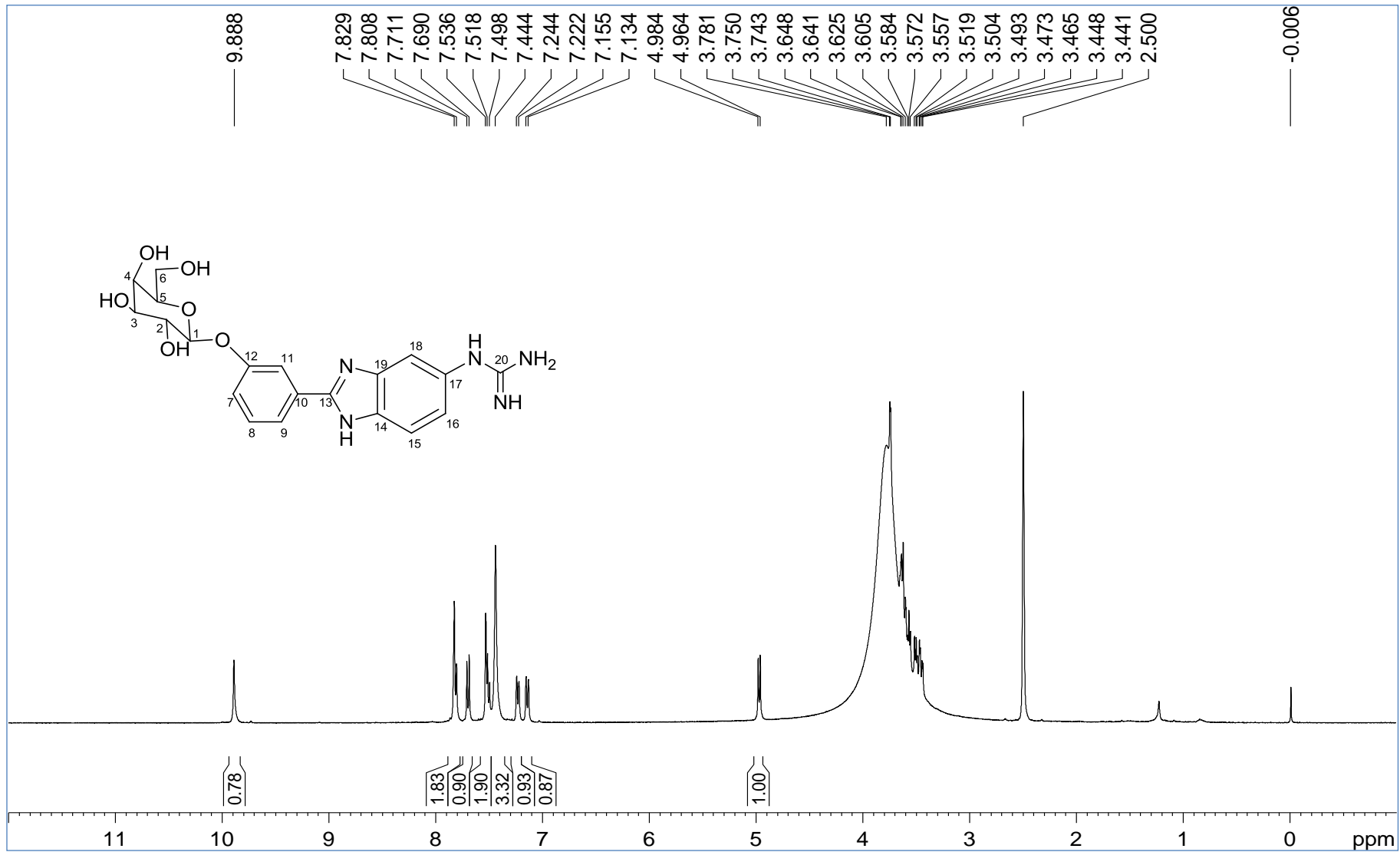
Figura A.229 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 66 (400 MHz, DMSO).

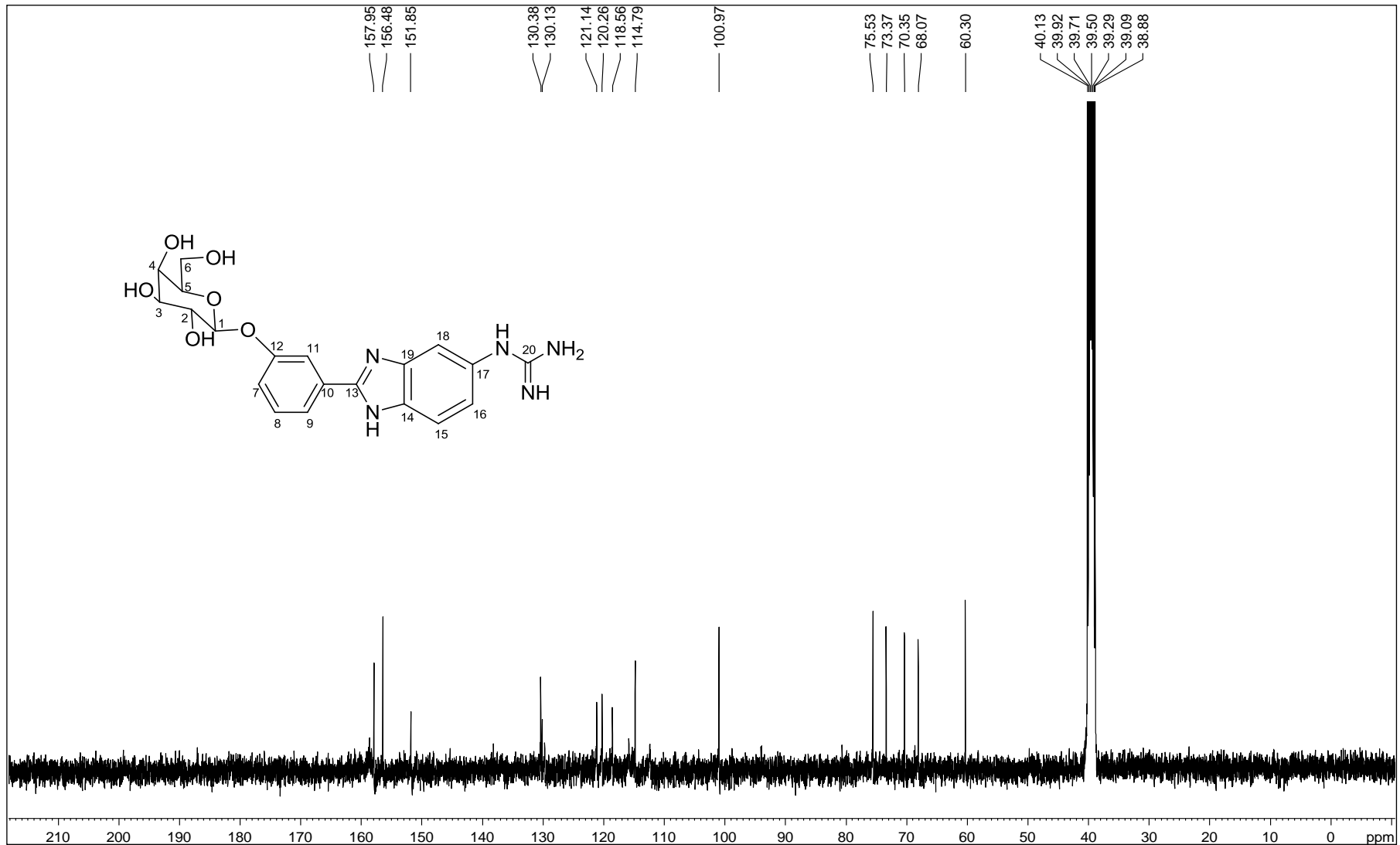
Figura A.230 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 66 (100 MHz, DMSO).

Figura A.231 - Espectro DEPT 135 de 66 (100 MHz, DMSO).

